

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880022586.4

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687859A

[22] 申请日 2008.5.2

[21] 申请号 200880022586.4

[30] 优先权

[32] 2007.5.4 [33] IN [31] 955/CHE/2007

[86] 国际申请 PCT/IB2008/002340 2008.5.2

[87] 国际公布 WO2008/152514 英 2008.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.29

[71] 申请人 阿克塔维什集团 PTC 公司

地址 冰岛夏拿佐杜亚

[72] 发明人 尤德尔·拉觉莱姆·巴帕特

乔斯·保罗·波塔姆斯

纳拉西姆汉·苏布拉马尼安

乔恩·瓦尔盖尔森

[74] 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理有限公司

代理人 段迎春

权利要求书 6 页 说明书 13 页

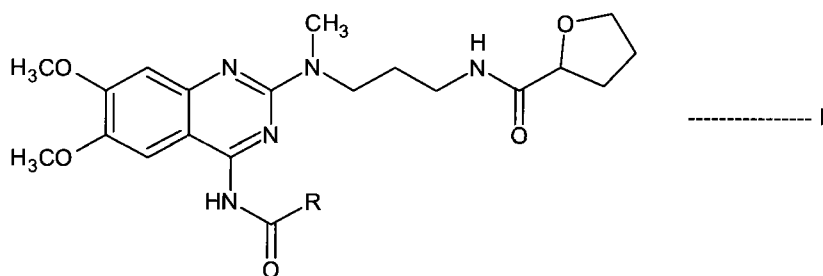
[54] 发明名称

阿呋唑嗪及其盐的制备工艺

[57] 摘要

本发明涉及新的 N - [3 - [(4 - 酰基 - / 芳酰基 - 取代的氨基 - 6, 7 - 二甲氧基 - 2 - 喹唑啉基) 甲氨基] 丙基] 四氢 - 2 - 呋喃甲酰胺衍生物, 及其制备工艺。这些新颖的化合物可用于制备阿呋唑嗪或其可药用盐, 并且收率和纯度较高。

1. 一种具有结构式 II 的二胺化合物 N-[3-[(4-酰基/芳酰基取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺:

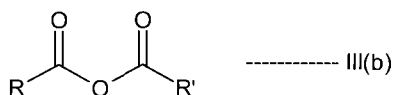
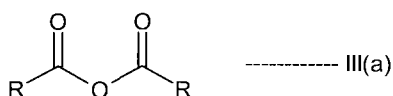
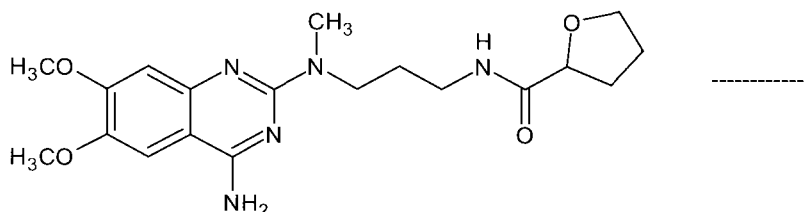


其中 R 是 C₁₋₁₂ 的直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或者取代或未取代的芳基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苯基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基。

3. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的工艺, 包括:

将式 I 的阿呋唑嗪在合适的溶剂中与合适的活化试剂反应以制备式 II 二胺化合物, 所述活化试剂选自: 式 III(a)的酸酐、式 III(b)的混合酸酐和式 III(c)的酰氯,



其中 R 是 C₁₋₁₂ 的直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或者取代或未取

代的芳基；R'是烷氧基或咪唑基。

4. 权利要求3所述的工艺，其中R是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苯基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基。

5. 权利要求4所述的工艺，其中R是甲基、乙基或丙基。

6. 权利要求3所述的工艺，其中所述溶剂选自：烃、氯代烃、酮、极性非质子性溶剂、醚、腈、酯及其混合物。

7. 权利要求6所述的工艺，其中所述溶剂选自：己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

8. 权利要求3所述的工艺，其中所述反应在0℃至所用溶剂的回流温度下进行。

9. 权利要求3所述的工艺，其中所述活化试剂的用量约为1~10摩尔每摩尔式I的阿呋唑嗪。

10. 权利要求9所述的工艺，其中所述活化试剂的用量约为2~5摩尔每摩尔式I的阿呋唑嗪。

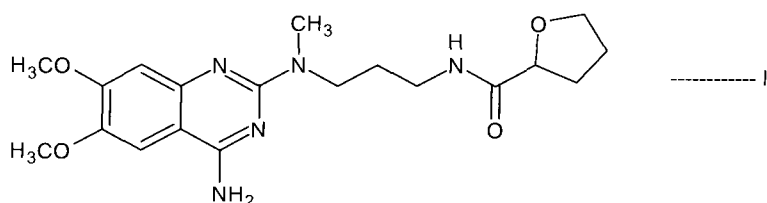
11. 权利要求3所述的工艺，其中所述二胺化合物通过冷却、从溶液中去掉部分溶剂、加入沉淀溶剂或其组合，从合适的有机溶剂中以固体形式分离。

12. 权利要求11所述的工艺，其中所述溶剂选自：醇、烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷烃及其混合物。

13. 权利要求12所述的工艺，其中所述溶剂选自：己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷、丙酮及其混合物。

14. 一种制备高纯度阿呋唑嗪或其可药用盐的工艺，包括：

a) 在N,N-羰基二咪唑存在时，使N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基丙二胺在合适的有机溶剂中与四氢-2-糠酸反应得到含有式I的阿呋唑嗪的游离碱的溶液；

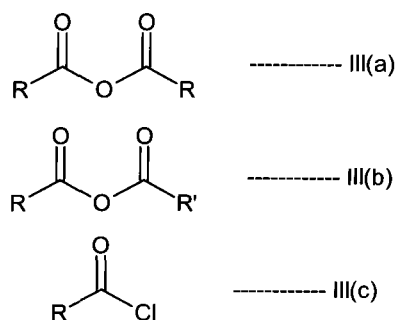


b) 任选地，过滤步骤(a)所得的溶液以除去任何外来的物质；

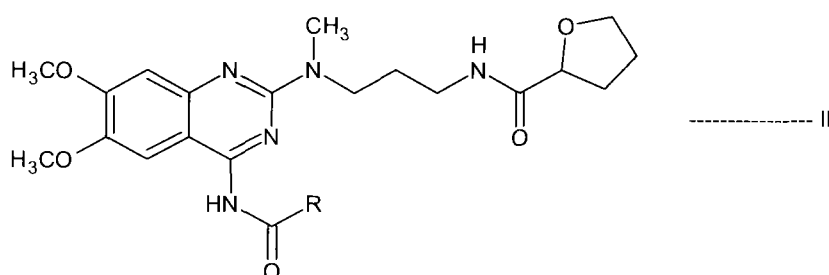
c) 任选地，部分或完全地浓缩步骤(a)或步骤(b)所得的溶液以制备含有

阿呋唑嗪游离碱及合适有机溶剂的溶液；

d) 使步骤(a)、步骤(b)或步骤(c)所获得的阿呋唑嗪溶液与合适的活化试剂反应以制备式 II 的二胺化合物，所述活化试剂选自：式 III(a)的酸酐、式 III(b)的混合酸酐和式 III(c)的酰氯；



其中 R 是 C₁₋₁₂ 的直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或者取代或未取代的芳基，且 R' 为烷氧基或咪唑基；



其中 R 如上所定义；

e) 水解式 II 化合物以制备含有阿呋唑嗪或其盐的反应物料；

f) 分离纯的阿呋唑嗪或其可药用盐。

15. 权利要求 14 所述的工艺，其中在所述式 II、III(a)、III(b)和 III(c) 化合物中，R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苄基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基。

16. 权利要求 15 所述的工艺，其中 R 是甲基、乙基或丙基。

17. 权利要求 14 所述的工艺，其中步骤(a)所用的有机溶剂选自：烃、氯代烃及其混合物。

18. 权利要求 17 所述的工艺，其中所述有机溶剂是二氯甲烷。

19. 权利要求 14 所述的工艺, 其中在所述步骤(d)中的反应在存在选自下组的溶剂的情况下进行: 烃、氯代烃、酮、极性非质子性溶剂、醚、腈、酯及其混合物。

20. 权利要求 19 所述的工艺, 其中所述溶剂选自: 己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

21. 权利要求 14 所述的工艺, 其中在所述步骤(e)中的水解反应使用酸或碱进行。

22. 权利要求 21 所述的工艺, 其中所述水解反应以酸进行。

23. 权利要求 22 所述的工艺, 其中所述酸是有机酸或无机酸。

24. 权利要求 23 所述的工艺, 其中所述无机酸选自: 氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸; 所述有机酸选自: 对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸、富马酸。

25. 权利要求 21 所述的工艺, 其中所述碱是有机碱或无机碱。

26. 权利要求 25 所述的工艺, 其中所述无机碱选自: 碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。

27. 权利要求 14 所述的工艺, 其中在所述步骤(e)中所用的溶剂选自: 水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、酯及其混合物。

28. 权利要求 27 所述的工艺, 其中所述溶剂选自: 水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮及其混合物。

29. 权利要求 14 所述的工艺, 其中在所述步骤(e)中通过在合适的酸存在时进行水解反应直接获得阿呋唑啉的可药用酸加成盐。

30. 权利要求 29 所述的工艺, 其中所述合适的酸选自: 氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、乙酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、及甲磺酸。

31. 权利要求 30 所述的工艺, 其中所述合适的酸是盐酸。

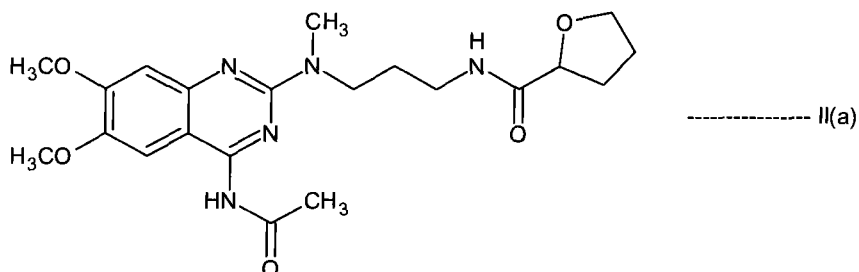
32. 权利要求 29-31 任一项所述的工艺, 其中所用的氢氯酸是盐酸水溶液形式, 或者是溶于有机溶剂中的氯化氢气体或盐酸的形式。

33. 权利要求 32 所述的工艺, 其中所述用于溶解氯化氢气体或盐酸的有机溶剂选自: 乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚、二甲醚和丙酮。

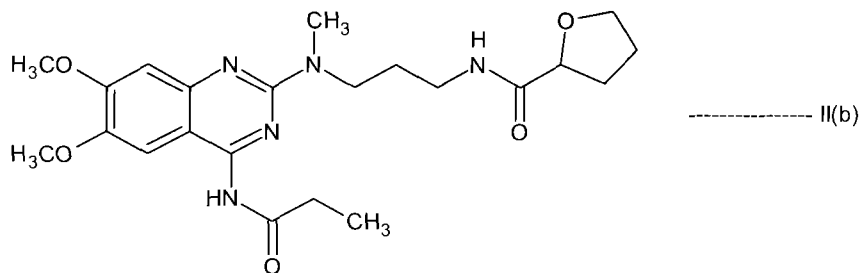
34. 权利要求 14 所述的工艺, 其中通过冷却、加入晶种、从溶液中除去部分溶剂、向溶液中加入反溶剂或其组合来开始所述步骤(f)中的分离。

35. 权利要求 34 所述的工艺, 其中所述的分离通过在低于 30°C 的温度下冷却溶液而进行。

36. 具有下述结构式 II(a)的 N-乙酰基取代的阿呋唑嗪的化合物 N-[3-[(4-乙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺:



37. 具有下述结构式 II(b)的 N-丙酰基取代的阿呋唑嗪的化合物 N-[3-[(4-丙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺:



38. 一种不需分离固态阿呋唑嗪碱的制备高纯度阿呋唑嗪盐酸盐的工艺, 包括:

a) 在 N,N-羰基二咪唑存在时, 使 N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基丙二胺在合适的有机溶剂中与四氢-2-糠酸反应得到含有阿呋唑嗪游离碱的溶液;

b) 任选地, 过滤步骤(a)所得的溶液以除去任何外来的物质;

c) 任选地, 部分或完全地浓缩步骤(a)或步骤(b)所得的溶液以制备含有阿呋唑嗪游离碱及所述合适溶剂的溶液;

d) 使在步骤(a)、步骤(b)或步骤(c)中获得的阿呋唑嗪溶液与酰化试剂反应以获得合适的 N-酰基阿呋唑嗪, 所述酰化试剂选自乙酸酐或丙酸酐;

e) 以盐酸甲醇在醇溶剂中水解在步骤(d)中获得的 N-酰基阿呋唑嗪以得到含有阿呋唑嗪盐酸盐的反应物料; 及

f) 分离纯净的阿呋唑嗪盐酸盐。

39. 权利要求 38 所述的工艺，其中步骤(a)所用的有机溶剂选自：烃、氯代烃及其混合物。

40. 权利要求 39 所述的工艺，其中所述有机溶剂是二氯甲烷。

41. 权利要求 38 所述的工艺，其中在所述步骤(d)中的反应在存在或不存在溶剂的情况下进行。

42. 权利要求 38 所述的工艺，其中在所述步骤(d)中的反应在存在选自下组的溶剂的情况下进行：烃、氯代烃及其混合物。

43. 权利要求 42 所述的工艺，其中所述溶剂选自：己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

44. 权利要求 38 所述的工艺，其中在所述步骤(d)中的所述酰化试剂的用量约为 1~6 摩尔每摩尔阿呋唑嗪。

45. 权利要求 44 所述的工艺，其中在所述酰化试剂的用量约为 3~5 摩尔每摩尔阿呋唑嗪。

46. 权利要求 38 所述的工艺，其中在所述步骤(e)中的水解反应在约 25℃至所用溶剂的回流温度下进行。

47. 权利要求 38 所述的工艺，其中在所述步骤(e)中所用的溶剂选自：水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、酯等及其混合物。

48. 权利要求 47 所述的工艺，其中所述溶剂选自：水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮及其混合物。

49. 权利要求 38 所述的工艺，其中通过冷却、加入晶种、从溶液中除去部分溶剂、向溶液中加入反溶剂或其组合，来进行所述步骤(f)中的分离。

50. 权利要求 49 所述的工艺，其中所述的分离通过在低于 30℃ 的温度下冷却溶液而进行。

51. 权利要求 1 的式 II 化合物在制备阿呋唑嗪或其可药用盐的方法中的用途。

52. 根据权利要求 3、14 和 38 中任一项的工艺制备的二胺化合物在制备阿呋唑嗪或其可药用盐的方法中的用途。

阿呋唑嗪及其盐的制备工艺

相关申请的交叉引用

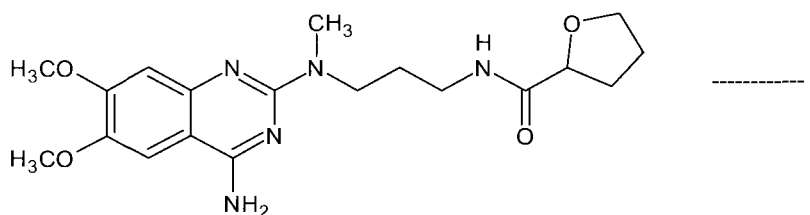
本申请要求于2007年5月4日提交的印度临时申请案第955/CHE/2007号案的优先权，将其全部内容引入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及新的 N-[3-[(4-酰基/芳酰基-取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺化合物及其制备工艺。这些新颖的化合物可用于制备阿呋唑嗪或其可药用盐，并且收率和纯度高。

发明背景

美国专利 No. 4,315,007 公开了 4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基-烷基二胺衍生物及其盐、制备工艺、包含这些衍生物的药物组合物以及该药物组合物的使用方法。在这些化合物中，N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺是重要的，因为它是众所周知的药物活性物质，商品名为阿呋唑嗪。阿呋唑嗪是突触后 α -肾上腺素受体的选择性拮抗剂，预期可用于治疗良性前列腺增生症的体征和症状。在市场上其可从 Sanofi-Aventis 获得，商品名为 "Uroxatral"，是含有 10 mg 作为活性成分的阿呋唑嗪盐酸盐的缓释片剂。下述结构式 I 代表阿呋唑嗪：



在美国专利 No. 4,315,007 和英国专利 No. 2231571 中公开了阿呋唑嗪及其可药用盐的制备工艺。

根据美国专利 No. 4,315,007 (下文中称之为"007 号专利")，阿呋唑嗪盐酸盐如下制备：4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉与 3-甲氨基丙腈在异戊醇中反应制备 N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基-2-氰基乙基胺，然后在雷尼镍存在时将其氢化，然后以盐酸处理得到 N₁-(4-氨基-6,7-二甲氧

基喹唑啉-2-基)-N₁-甲基丙二胺盐酸盐中间体。再将该中间体与四氢糠酸反应而得到阿呋唑嗪盐酸盐。

通过 007 号专利所述的工艺获得的阿呋唑嗪或其可药用盐的纯度并不令人满意。

美国专利 No. 5,545,738 (下文称之为“738 号专利”)公开了阿呋唑嗪盐酸盐二水合物的制备工艺。通常,“738 号专利”的工艺包括在丙酮:水(4:1)的混合物中结晶无水阿呋唑嗪盐酸盐而制备阿呋唑嗪盐酸盐二水合物。“738 号专利”还公开了阿呋唑嗪盐酸盐的无水物晶型、二水合物晶型、三水合晶型及四水合物晶型。

PCT 公开 WO 2006/030449 A1 (下文称之为“449 号申请”)公开了阿呋唑嗪碱结晶的制备工艺,及其用于制备阿呋唑嗪盐酸盐的用途。“449 号申请”所用的工艺具有一些缺点,例如使用了过多的溶剂(additional solvents),需多步结晶分离阿呋唑嗪碱并因此导致产物收率低。

与许多合成的化合物一样,阿呋唑嗪盐可含有许多其它来源的外源化合物和杂质。它们可以是未反应的起始原料、反应副产物、副反应的产物或降解产物。在阿呋唑嗪或任何其他活性药物成分(API)中的杂质都是不期望的,在一些极端的情况下,这些杂质可能会对正在以含有该 API 的制剂治疗的患者产生伤害。

本领域也已知的是在 API 中的杂质可能是 API 自身降解所致,这与在存储期间纯 API 的稳定性有关,也与其制备工艺包括化学合成有关。工艺杂质包括未反应的起始原料、包含在起始原料中的杂质的化学衍生物、合成副产物及降解产物。稳定性是 API 保存期限的一个因素,除此之外,在工业化生产工艺中制备的 API 的纯度也明显也是工业化的必要条件。必须将在工业化生产工艺期间引入的杂质控制在很小的量,优选是基本不含有杂质。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)对 API 生产的 Q7A 指南要求,通过在生产工艺中规定原料的质量、控制工艺参数(例如温度、压力、时间及化学计量比)以及包含纯化步骤(例如结晶、蒸馏、及液液萃取),将工艺杂质保持在限量之下。

化学反应的产物混合物很少是满足药物标准的具有足够纯度的单一化合物。在大多数情况下,副产物、反应副产物及反应所用的辅助试剂(adjunct reagent)也会存在与产物混合物中。在 API 生产工艺期间的某个阶段,通常必须通过 HPLC、TLC 或 GC 分析阿呋唑嗪的纯度,以确定其是否适合于继续加工,并且最终用于药品中。API 不必是绝对的纯净,因为绝对的纯度仅是个理论值,通常不可能达到。另外,会设定一个纯度标准,该标准确

保 API 尽可能不含有杂质,因此在临床应用中会尽可能的安全。

仍需要改进的且可工业化的阿呋唑嗪可药用盐的制备工艺,并且纯度和收率高,不需分离固态的阿呋唑嗪游离碱从而解决与现有领域中所述的工艺有关的问题,而且还适于大规模生产。期望的工艺的性质包括更低毒性的环境友好的试剂、降低成本及更简便和更高的产物纯度。

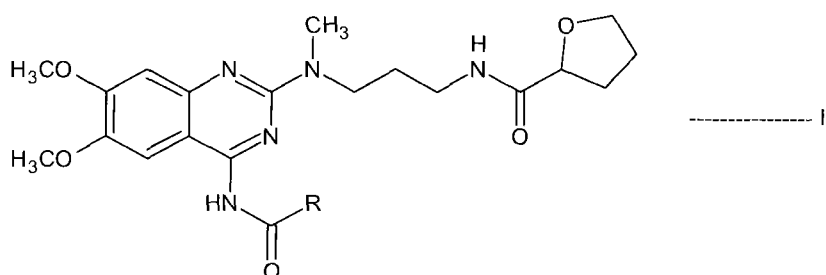
本发明的一个目的在于提供高纯度阿呋唑嗪及其可药用盐的改进的制备工艺。

本发明另一个目的在于提供新颖的 N-[3-[(4-酰基-/芳酰基-取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺化合物及其制备方法。

本发明还有一目的在于提供一种利用 N-[3-[(4-酰基-/芳酰基-取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺化合物制备高纯度阿呋唑嗪及其可药用盐的工艺,该工艺简单且易于操作而且成本低廉。

发明概述

在一方面,本发明涉及新颖的化合物 N-[3-[(4-酰基/芳酰基取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺,该化合物具有下述结构式,称为二胺化合物 II,



其中 R 是 C₁₋₁₂ 的直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或者取代或未取代的芳基。

R 优选是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基(toulyl)、苄基、对硝基苄基、二溴苯基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基。

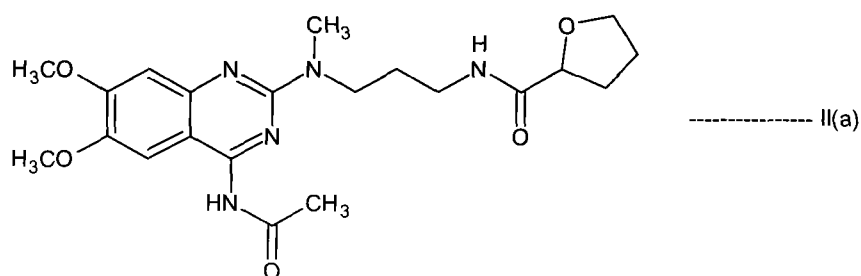
在另一方面,本发明涉及式 II 化合物的制备方法,该方法通过使阿呋唑嗪与合适的活化试剂在合适的溶剂中反应,所述活化试剂选自酸酐、混合酸酐和酰氯。

在另一方面，本发明涉及使用二胺化合物制备高纯度的阿呋唑嗪或其可药用盐的方法。

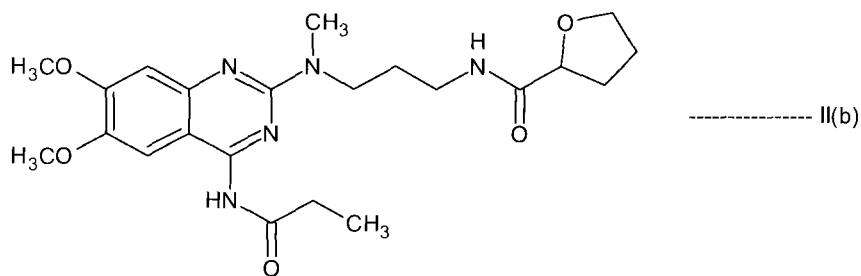
在优选的实施方案中，本发明涉及简单、有效、商业可行的高纯度阿呋唑嗪盐酸盐的制备工艺，其不需要分离固态的阿呋唑嗪碱。

在另一方面，本发明提供了纯度超过约 99.7% 的阿呋唑嗪或其可药用盐，具体地提供了纯度超过约 99.9% 的阿呋唑嗪或其可药用盐，更具体地提供了超过约 99.95% 的阿呋唑嗪或其可药用盐，这些纯度通过 HPLC 测量。

在另一方面，通过本文说明的方法制备的优选的式 II 化合物是式 II(a) 化合物 N-[3-[(4-乙酰胺基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（在式 II 中，R 是甲基），将其命名为 N-乙酰基阿呋唑嗪。



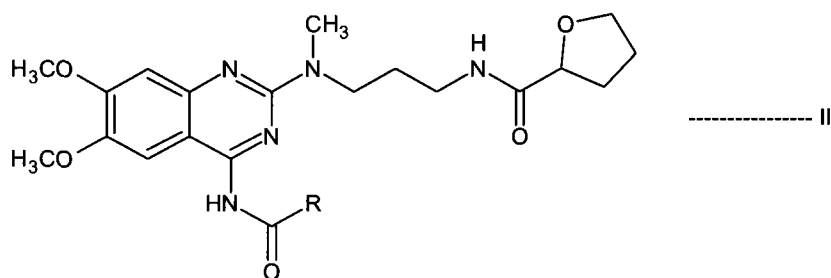
在另一方面，通过本文说明的方法制备的优选的式 II 化合物是式 II(b) 化合物 N-[3-[(4-丙酰胺基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（在式 II 中，其中 R 是乙基），将其命名为 N-丙酰基阿呋唑嗪。



有利的是，用于本发明所用的试剂毒性较低、在工业规模时易于处理并且成本更加低廉。

发明详述

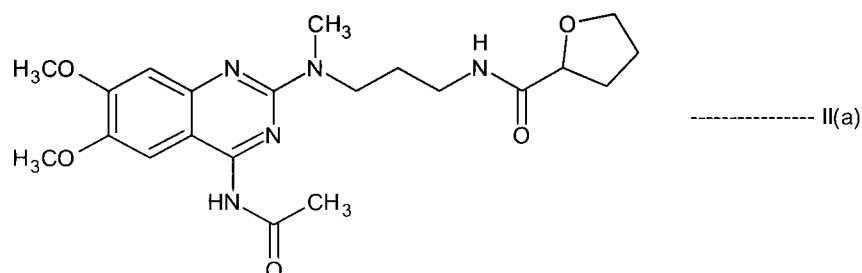
根据本发明的一方面，提供了新颖的化合物 N-[3-[(4-酰基-/芳酰基-取代的氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺，其具有下式结构，并将其称之为二胺化合物 II。



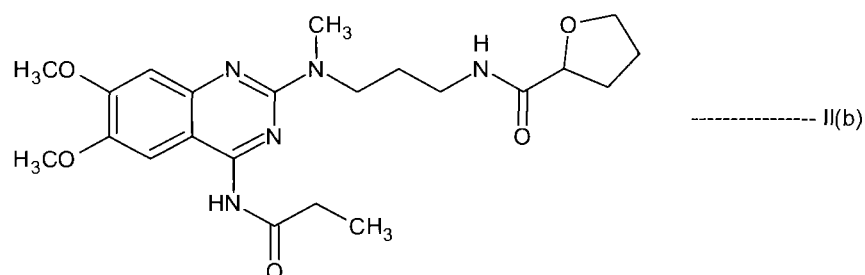
其中 R 是 C₁₋₁₂ 直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或取代或未取代的芳基。

R 优选是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苯基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基。

在另一方面，通过本文说明的方法制备的优选的式 II 化合物是式 II(a) 化合物 N-[3-[(4-乙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（在式 II 中，R 是甲基），将其命名为 N-乙酰基阿呋唑啉。

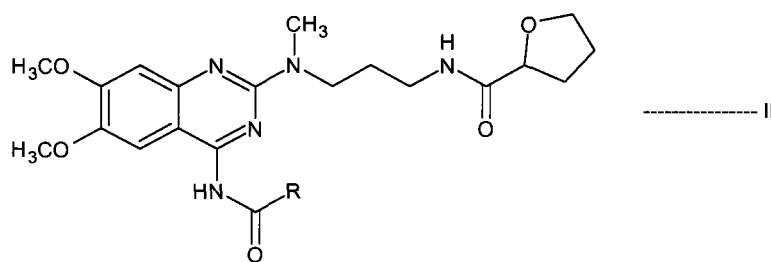


在另一方面，通过本文说明的方法制备的优选的式 II 化合物是式 II(b) 化合物 N-[3-[(4-丙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（在式 II 中，其中 R 是乙基），将其命名为 N-丙酰基阿呋唑啉。



已惊奇地发现该新颖的二胺化合物是制备高纯度阿呋唑啉或其可药用盐的有用的中间体。

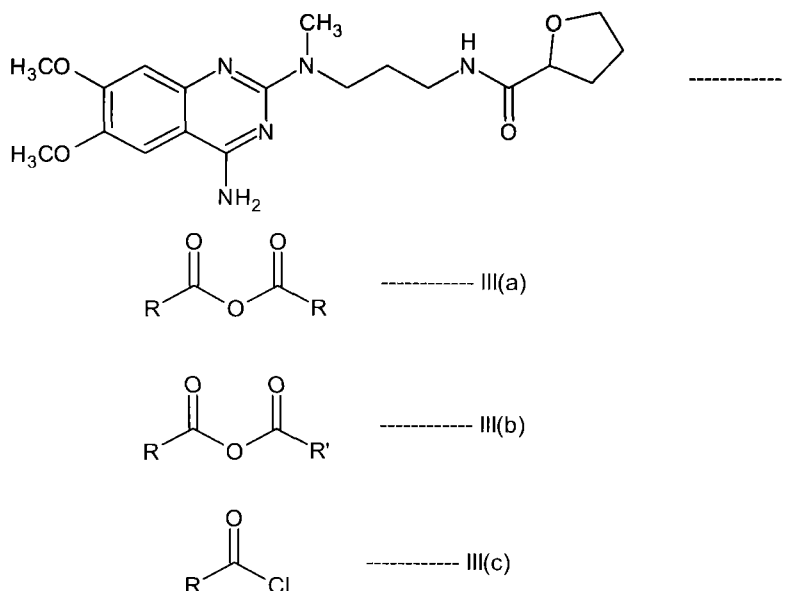
根据本发明另一方面，提供了式 II 二胺化合物的制备工艺：



其中 R 是 C₁₋₁₂ 直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或取代或未取代的芳基；

该工艺包括：

将具有式 I 结构的阿呋唑嗪在合适的溶剂中与合适的活化试剂反应以制备式 II 二胺化合物，所述活化试剂选自：具有式 III(a)结构的酸酐、具有式 III(b)结构的混合酸酐和具有式 III(c)结构的酰氯，



其中 R 如在式中 II 所定义；R' 是烷氧基或咪唑基。

R 优选是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苄基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基，更优选是甲基、乙基或丙基。

合适的溶剂包括但不限于烃、氯代烃、酮、极性非质子性溶剂、醚、腈、酯等及其混合物。示例性的烃类溶剂包括但不限于戊烷、己烷、庚烷及其异构体，环己烷，甲苯，对二甲苯及其混合物。具体的烃类溶剂是甲苯和环己烷。示例性的氯代烃溶剂包括但不限于二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳或其混合物。具体的氯代烃溶剂是二氯甲烷。示例性的酮包括但不限于丙酮、甲基异丁基酮等及其混合物。示例性的极性非质子性溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷及其混合物。示例性的醚溶剂包括但不限于二异丙基醚、甲基叔丁基

醚、四氢呋喃、二氧六环等及其混合物。示例性的腈类溶剂包括但不限于乙腈等及其混合物。示例性的酯溶剂包括但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙基酯等及其混合物。

优选的溶剂是烃、氯代烃及其混合物，更优选是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

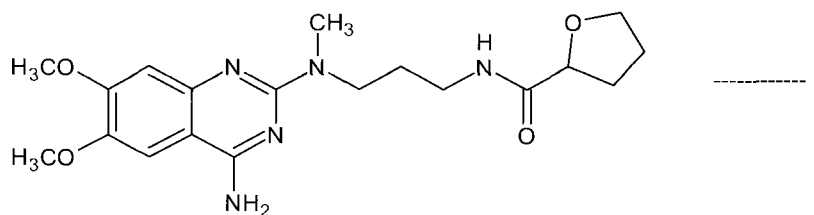
该反应优选在 0℃ 至所用溶剂的回流温度下进行至少 1 小时，更优选在 25℃ 至所用溶剂的回流温度下进行约 1 小时至 30 小时，最优选为在所用溶剂的回流温度下进行约 10 小时至约 25 小时。

在一个实施方案中，为确保反应的正常进程，每 1 摩尔式 I 的阿呋唑嗪需使用约 1~10 摩尔、具体约为 2~5 摩尔的活化试剂。

在一个实施方案中，通过本领域已知的方法，例如冷却、除去溶液中的部分溶剂、加入沉淀溶剂或它们的组合，从合适的有机溶剂中分离获得的式 II 二胺化合物固体。合适的溶剂包括但不限于醇、烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷烃溶剂等及其混合物。优选的溶剂是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷、丙酮及其混合物。

根据本发明另一方面，提供了高纯度的 N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（阿呋唑嗪）或其可药用盐的制备工艺，包括：

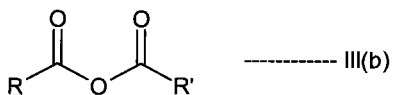
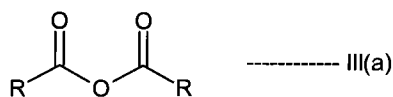
a) 在 N,N-羰基二咪唑存在时，使 N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基丙二胺在合适的有机溶剂中与四氢-2-糠酸反应得到含有式 I 的阿呋唑嗪的游离碱的溶液；



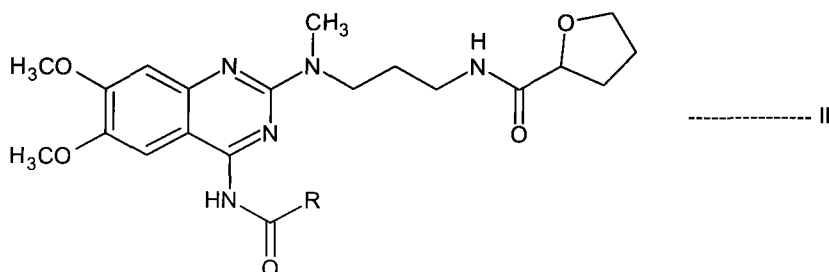
b) 任选地，过滤步骤(a)所得的溶液以除去任何外来的物质；

c) 任选地，部分或完全浓缩步骤(a)或步骤(b)所得的溶液以制备含有阿呋唑嗪游离碱及合适有机溶剂的溶液；

d) 使步骤(a)、步骤(b)、步骤(c)所获得的阿呋唑嗪溶液与合适的活化试剂反应以制备式 II 的二胺化合物，所述活化试剂选自：具有式 III(a)结构的酸酐、具有式 III(b)结构的混合酸酐和具有式 III(c)结构的酰氯；



其中 R 是 C₁₋₁₂ 的直链或支链烷基、环烷基、卤代烷基或取代或未取代的芳基；



其中 R 如上所定义。

e) 水解式 II 化合物以制备含有阿呋唑嗪或其盐的反应物料；

f) 分离纯的阿呋唑嗪或其可药用盐。

在式 II、III(a)、III(b) 和 III(c) 化合物中，R 优选是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、氯甲基、苯基、甲苯基、苄基、对硝基苄基、二溴苯基、甲苯磺酰基或对甲氧基苄基，更优选是甲基、乙基或丙基。

步骤(a)所用的有机溶剂选自：烃、氯代烃及其混合物。优选的有机溶剂选自：己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物，更优选是二氯甲烷。

在步骤(d)中的反应可在存在或不存在另外的溶剂的情况下进行。合适的溶剂包括但不限于烃、氯代烃、酮、极性非质子性溶剂、醚、腈、酯等及其混合物。示例性的烃类溶剂包括但不限于戊烷、己烷、庚烷及其异构体，环己烷，甲苯，对二甲苯及其混合物。具体的烃类溶剂是甲苯和环己烷。示例性的氯代烃溶剂包括但不限于二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳或其混合物。具体的氯代烃溶剂是二氯甲烷。示例性的酮包括但不限于丙酮、甲基异丁基酮等及其混合物。示例性的极性非质子性溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷及

其混合物。示例性的醚溶剂包括但不限于二异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二氧六环等及其混合物。示例性的腈类溶剂包括但不限于乙腈等及其混合物。示例性的酯溶剂包括但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙基酯等及其混合物。

优选的溶剂是烃、氯代烃及其混合物，更优选是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

在步骤(d)中的反应优选在 0℃至所用溶剂的回流温度下进行至少 1 小时，更优选在 25℃至所用溶剂的回流温度下进行约 1 小时至 30 小时，最优选为在所用溶剂的回流温度下进行约 10 小时至约 25 小时。

在一个实施方案中，为确保反应的正常进程，每 1 摩尔式 I 的阿呋唑啉需使用约 1~10 摩尔、具体约为 2~5 摩尔活化试剂。

在步骤(d)中获得的式 II 二胺化合物可直接用于下一步骤，或者可从反应介质中分离式 II 化合物然后将其用于下一步骤。

在一个优选的实施方案中，通过本领域已知的方法，例如冷却、除去溶液中的部分溶剂、加入沉淀溶剂或它们的组合，从合适的有机溶剂中分离在步骤(d)中获得的式 II 二胺化合物固体。合适的溶剂包括但不限于醇、烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷烃等及其混合物。优选的溶剂是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷、丙酮及其混合物。

在步骤(e)中的水解反应可使用酸或碱进行。碱可以是有机碱或无机碱。示例性的无机碱包括但不限于碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。具体的无机碱是氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾，更具体的是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾。碱的水解反应通常在 0℃至回流温度下进行，可存在或不存在溶剂。

水解反应通常使用酸进行。酸可以是有机酸或无机酸。优选的无机酸包括但不限于氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等。优选的有机酸包括但不限于：对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸、富马酸等。酸水解反应通常在约 25℃至所用溶剂的回流温度下进行。

用于步骤(e)中的示例性的溶剂包括但不限于水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、酯等及其混合物。优选的溶剂是水、醇、酮及其混合物，更优选是水、醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮及其混合物。

如果水解反应在碱存在时进行，获得的产物是阿呋唑啉碱，可利用酸将其在合适的溶剂中原位(in-situ)转化成阿呋唑啉的可药用的酸加成盐。优

选的是，在步骤(e)中通过在合适的酸存在时进行水解反应直接获得阿呋唑啉的可药用酸加成盐。

合适的酸包括但不限于氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、乙酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、甲磺酸，更优选为氢氯酸。

使用的氢氯酸可以是盐酸水溶液形式，或者是溶于有机溶剂中的氯化氢气体或盐酸形式。用于溶解氯化氢气体或盐酸的有机溶剂选自：乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚、二甲醚和丙酮。

可通过本领域已知的方法例如冷却、加入晶种、从溶液中除去部分溶剂、向溶液中加入反溶剂或其组合，开始步骤(f)中的分离。优选的是，通过在低于 30°C 的温度下，更优选的是在约 0°C 至约 25°C 下冷却溶液而进行分离。通过过滤或离心收集获得的固体。

在本发明优选的实施方案中，提供了简单、有效、工业可行的高纯度阿呋唑啉盐酸盐的制备工艺，并且该工艺不需要分离固态的阿呋唑啉碱，其包括：

a) 在 N,N-羰基二咪唑存在时，使 N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基丙二胺在合适的有机溶剂中与四氢-2-糠酸反应得到含有阿呋唑啉游离碱的溶液；

b) 任选地，过滤步骤(a)所得的溶液以除去任何外来的物质；

c) 任选地，部分或完全浓缩步骤(a)或步骤(b)所得的溶液以制备含有阿呋唑啉游离碱及合适有机溶剂的溶液；

d) 使在步骤(a)、步骤(b)或步骤(c)中获得的阿呋唑啉溶液与酰化试剂反应以获得合适的 N-酰基阿呋唑啉，所述酰化试剂选自乙酸酐或丙酸酐；

e) 在合适的溶剂中以盐酸甲醇水解在步骤(d)中获得的 N-酰基阿呋唑啉以得到含有阿呋唑啉盐酸盐的反应物料；及

f) 分离纯净的阿呋唑啉盐酸盐。

步骤(a)所用的有机溶剂选自：烃、氯代烃及其混合物。用于步骤(a)的优选的有机溶剂选自：己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物，更优选是二氯甲烷。

在步骤(d)中的反应可在存在或不存在另外的溶剂的情况下进行。优选的溶剂包括但不限于烃、氯代烃及其混合物，更优选是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其混合物。

在步骤(d)中的反应优选在 0°C 至所用溶剂的回流温度下进行至少 1 小时，更优选在 25°C 至所用溶剂的回流温度下进行约 1 小时至 30 小时，最优选为在所用溶剂的回流温度下进行约 10 小时至 25 小时。

在一个实施方案中，为确保反应正常进程，每 1 摩尔式 I 的阿呋唑嗪需使用约 1~6 摩尔、具体约为 3~5 摩尔酰化试剂。

在步骤(d)中获得的 N-酰基阿呋唑嗪化合物可直接用于下一步骤，或者可从反应介质中分离式 II 化合物然后将其用于下一步骤。

在一个优选的实施方案中，通过本领域已知的方法，例如冷却、除去溶液中的部分溶剂、加入沉淀溶剂或它们的组合，从合适的有机溶剂中分离在步骤(d)中获得的 N-酰基阿呋唑嗪化合物固体。合适的溶剂包括但不限于醇、烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷烃等及其混合物。优选的溶剂是己烷、庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷、丙酮及其混合物。

水解反应通常在约 25°C 至所用溶剂的回流温度下进行。

用于步骤(e)中的示例性的溶剂包括但不限于水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、酯等及其混合物。优选的溶剂是水、醇、酮及其混合物，更优选是水、醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮及其混合物。

可通过本领域已知的方法例如冷却、加入晶种、从溶液中除去部分溶剂、向溶液中加入反溶剂或其组合，开始步骤(f)中的分离。优选的是，通过在低于 30°C 的温度下，更优选的是在约 0°C 至约 25°C 下冷却溶液而进行分离。通过过滤或离心收集获得的固体。

可将如此获得的阿呋唑嗪或其可药用盐进一步或另外干燥以获得期望的残留溶剂值。例如，产物可进一步或另外在盘式干燥机(tray drier)中干燥，或在真空下和/或流化床干燥器(Fluid Bed Drier)中干燥。若需要，可以以活性炭处理含有产物的溶液并趁热过滤，或在过滤之前冷却含有纯产物的浆体(slurry)。

通过本文公开的工艺获得的阿呋唑嗪或其可药用盐的总纯度大于约 99.7%、具体大于约 99.9%、更具体地大于约 99.95%，所述纯度通过 HPLC 测量。

在说明书中“粗”是指阿呋唑嗪或其可药用盐的通过 HPLC 测量的纯度低于 96%。

实施例

阿呋唑嗪盐酸盐的纯度通过在下述条件下使用 HPLC 测量：

色谱柱：(Inertsil ODS2, 150 x 4.6mm x 5μm)

柱温：30°C

流动相:缓冲液:乙腈： THF (80: 20:1.0)

缓冲液的制备：（高氯酸钠溶液）：在含有900毫升HPLC级水的1000

毫升烧杯中加入5.0毫升高氯酸溶液。以稀NaOH溶液将此溶液，将pH值调节至3.5，然后将此溶液转移至1000毫升的量筒中并加入HPLC级水至满刻度。使用0.45 μ m膜过滤器过滤此溶液。

流速：（1.0 ml/min；注入体积：20 μ l）

运行时间：（60分钟）

保留时间：（阿呋唑嗪盐酸盐保留时间约为 7.0 分钟）

给出下列实施例是为了说明本公开，而不应认为其是对本公开的范围和精神的限制。

实施例 1

N-[3-[(4-乙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（N-乙酰基阿呋唑嗪）的制备

将N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基-2-氰基乙基胺盐酸盐（55 gm）、饱和氨甲醇溶液（550毫升）和雷尼镍（82.5 gm）的混合物放入压力容器，在10kg的压力下氢化。将反应物料加热至80 °C并维持10小时。将所得反应物料冷却至40°C，滤除催化剂并以甲醇（506毫升）洗涤。蒸馏滤液以得到N-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-N-甲基丙二胺。在二氯甲烷(755 ml)中，在存在N,N-羰基二咪唑 (30.8 gm) 时，将此二胺化合物与四氢-2-糠酸（18.2毫升）在40°C下反应4小时以制备含有N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺的反应物料。将反应物料冷却至35°C，以水（1000毫升）洗涤，将二氯甲烷层以无水硫酸钠(70 gm)干燥。将所得二氯甲烷层蒸馏至其初始体积的一半，然后加入乙酸酐（38毫升）并将所得混合物在回流温度（45°C）下搅拌24小时。在真空下蒸除二氯甲烷。然后加入丙酮（600毫升），过滤所得浆体，并以丙酮（200毫升）洗涤以制备标题化合物（收率：80%；HPLC纯度=98%）。

实施例 2

阿呋唑嗪盐酸盐的制备

将 N-乙酰基阿呋唑嗪（40.0 gm）溶于甲醇（120 毫升）。将所得溶液以盐酸甲醇（27.68 毫升）酸化。将反应混合物加热至 40°C并保持 8 小时。然后将反应物料在 25°C下冷却。在氮气氛围下过滤得到分离的固体，以甲醇（75 毫升）洗涤，然后在 80-85°C下在真空中干燥以制备标题化合物（收率：90%；HPLC 纯度=99.90%）。

实施例 3

阿呋唑嗪盐酸盐的制备

将 N-乙酰基阿呋唑嗪（40.0 gm）溶于异戊醇（207.66 毫升）中。将所

得溶液以盐酸甲醇（52.8 毫升）酸化。将反应混合物加热至 40℃并保持 16 小时。然后将反应物料在 25℃下冷却。在氮气氛围下过滤得到分离的固体，并以异戊醇（197.7 毫升）洗涤。将所得湿的滤饼与乙酸乙酯（280.48 毫升）在 78℃下回流 30 分钟。将得到的固体过滤并以乙酸乙酯（117.51 毫升）洗涤，然后在 110℃下真空干燥以制备标题化合物（收率：90%；HPLC 纯度：99.93%；N-乙酰基阿呋唑嗪杂质含量：0.04%）。分离的无水阿呋唑嗪盐酸盐被证实为多晶型形式 I。

实施例 4

N-[3-[(4-丙酰氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺（N-丙酰基阿呋唑嗪）的制备

向阿呋唑嗪碱（11.7 gm）的二氯甲烷溶液（35 毫升）中加入丙酸酐（17.47 毫升）。将反应混合物在 40℃下搅拌 24 小时。在真空下蒸除二氯甲烷。然后加入己烷（100 毫升），过滤所得浆体，并以己烷（50 毫升）洗涤以制备标题化合物（收率：89%；HPLC 纯度=98%）。

实施例 5

阿呋唑嗪盐酸盐的制备

将 N-丙酰基阿呋唑嗪（5.0 gm）溶于正丁醇（25 毫升）中。将所得溶液以盐酸甲醇（9.5 毫升）酸化。将反应混合物加热至 40℃并保持 6 小时。然后将反应物料在 25℃下冷却。在氮气氛围下过滤得到分离的固体，以正丁醇（25 毫升）洗涤，然后在 110℃下在真空中干燥以制备标题化合物（收率：80%；HPLC 纯度=99.8%）。