



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102268010 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 201110163529. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 17

C07D 495/04 (2006. 01)

(71) 申请人 大连美罗大药厂

地址 116100 辽宁省大连市甘井子区营城子
工业园区营升路 9 号

申请人 广东君元药业有限公司
电白县南药药业有限公司
大连理工大学

(72) 发明人 孟庆伟 崔道平 张成海 黄积辉
汪科元 董述祥 刘召鹏 王亚坤
姚鸿杰

(74) 专利代理机构 大连理工大学专利中心
21200

代理人 梅洪玉

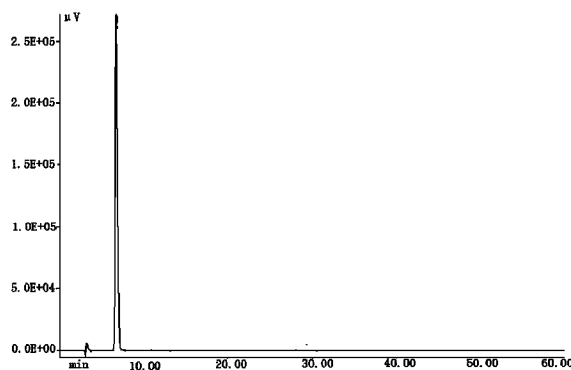
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

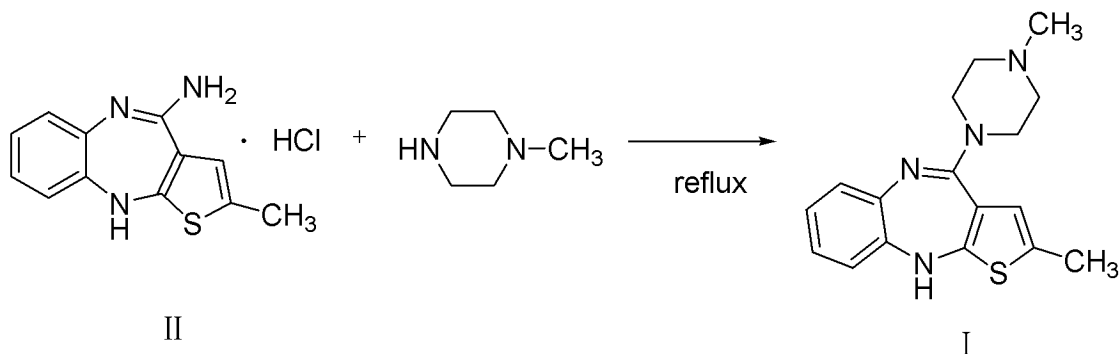
一种奥氮平的制备方法和精制方法

(57) 摘要

本发明涉及一种奥氮平的制备方法和精制方法,属于医药制备领域。4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐与N-甲基哌嗪回流反应,或在二乙二醇二甲醚中回流反应,反应结束后减压蒸馏回收过量的N-甲基哌嗪或减压蒸馏回收过量的N-甲基哌嗪和二乙二醇二甲醚溶剂得奥氮平固体粗品,用乙醇水溶液重结晶,过滤干燥得奥氮平产品;再用乙醇回流溶解,脱色剂脱色,过滤,滤液冷至室温析晶,过滤干燥得精制奥氮平。本发明的优点在于:制备过程避免了毒性大的溶剂,污染小且操作安全;反应快,降低了能耗;回收了过量的原料和溶剂,适当地降低了成本;产率高;奥氮平精制品纯度高(> 99.5%, HPLC),质量稳定。



1. 一种奥氮平的制备方法,其特征在于,



4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐(II)与N-甲基哌嗪回流反应,或在二乙二醇二甲醚中回流反应,反应结束后减压蒸馏回收过量的N-甲基哌嗪或减压蒸馏回收过量的N-甲基哌嗪和二乙二醇二甲醚溶剂得奥氮平固体粗品,用乙醇水溶液重结晶,过滤干燥得奥氮平产品(I);

所述的N-甲基哌嗪与4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐的摩尔比为2:1~20:1;

所述的二乙二醇二甲醚与4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐的质量比为2:1~20:1;

所述的乙醇与奥氮平固体粗品的质量比为0.5:1~10:1;

所述的水与乙醇的体积比为2:1~20:1。

2. 一种奥氮平的精制方法,其特征在于,将权利要求1制备得到的奥氮平产品用乙醇回流溶解,加入脱色剂脱色,过滤,滤液冷至室温析晶,过滤干燥;

所述的乙醇与奥氮平的质量比为5:1~20:1;

所述的脱色剂选自硅藻土、活性炭中一种或者两者联用;

所述的脱色剂与奥氮平的质量比为0.1%~10.0%:1。

3. 根据权利要求2所述的精制方法,其特征在于,脱色剂脱色0.1~3.0h。

4. 根据权利要求3所述的精制方法,其特征在于,脱色剂脱色0.3~0.5h。

一种奥氮平的制备方法和精制方法

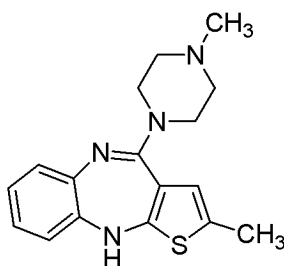
技术领域

[0001] 本发明涉及一种奥氮平的制备方法和精制方法,属于医药制备领域。

背景技术

[0002] 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓,下文称为“奥氮平”,属于新型非典型性抗精神病药。奥氮平作用于中枢神经系统,系噻吩苯并二氮杂卓类 5-羟色胺和多巴胺受体双重拮抗剂,由美国礼来公司研制并于 1996 年在美国首次上市,结构式如下 (I)。

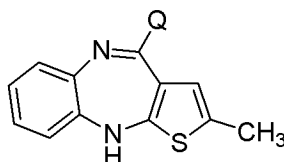
[0003]



(I)

[0004] 专利 US5229382 单独研究了奥氮平及其制备方法,公开了两种制备奥氮平的方法,包括:(a)N-甲基哌嗪与式 (III) 化合物反应:

[0005]

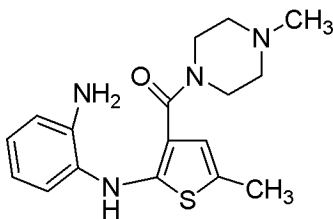


(III)

[0006] 式中, Q 可为 $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, 其中 $-NH_2$ 最优。这种工艺的特征在于, III 与 N-甲基哌嗪在一种有机溶剂中反应制备奥氮平,所述有机溶剂如茴香醚、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜,反应优选在 $100 \sim 150^\circ C$ 的温度下进行。

[0007] (b) 式 (IV) 化合物发生闭环反应:

[0008]



(IV)

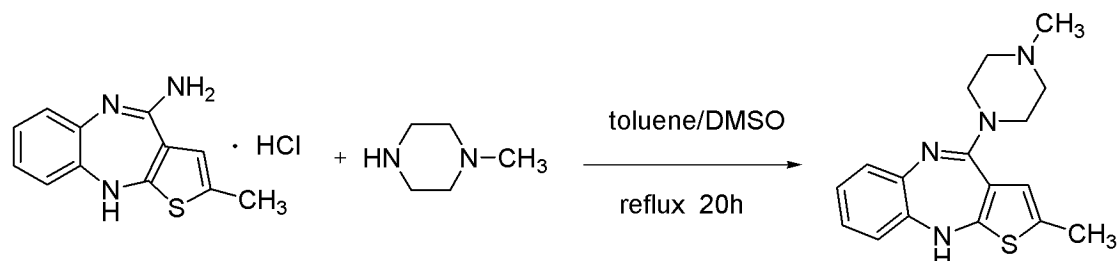
[0009] 方法 (b) 的反应过程较复杂,要求特殊的反应条件、反应剂和还原剂以及高沸点

且难以除去的溶剂,如甲苯、DMF、DMSO 等;需要使用高压加氢装置,不利于工业化生产;方法(a)操作简单,但也有反应时间较长,能耗大的缺点。

[0010] 目前,奥氮平的制备主要有以下三种方法:

[0011] 1. 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐和 N-甲基哌嗪,在氮气氛围中甲苯与 DMSO 为溶剂回流 20h,后处理得到产品,乙腈重结晶得到奥氮平晶体,收率为 33% (US5229382)。

[0012]

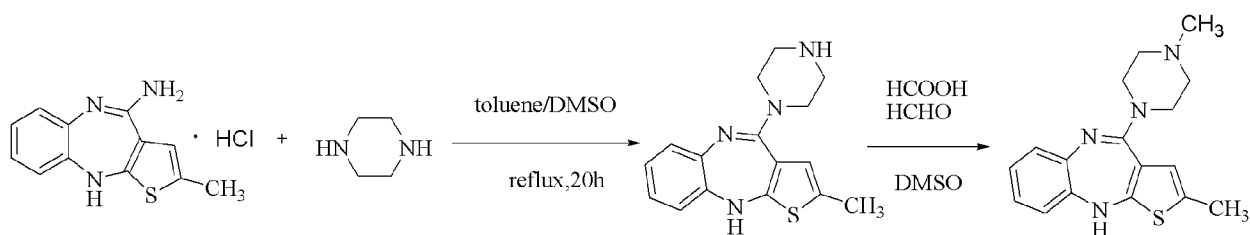


[0013] 此工艺路线步骤少,工艺简单,原料易得,但反应时间长,所用溶剂毒性大,污染严重,收率低,于工业化生产不利。

[0014] CN1906201A 公开了不使用溶剂或使用低沸点有机溶剂制备奥氮平的方法,指出 N-甲基哌嗪与 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐的摩尔比为 3 : 1 ~ 8 : 1, 110 ~ 145℃ 反应至少 5h 后,加入水,至少两种有机溶剂或水和至少一种有机溶剂沉淀奥氮平。此改进工艺反应时间缩短,降低了能耗和成本,然而过量的原料 N-甲基哌嗪未回收,仍存在资源浪费问题。

[0015] 2. 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐,先与哌嗪反应生成脱甲基奥氮平,再经甲基化制得奥氮平,经乙醇重结晶得到精制品,收率为 68% (CN1420117A)。

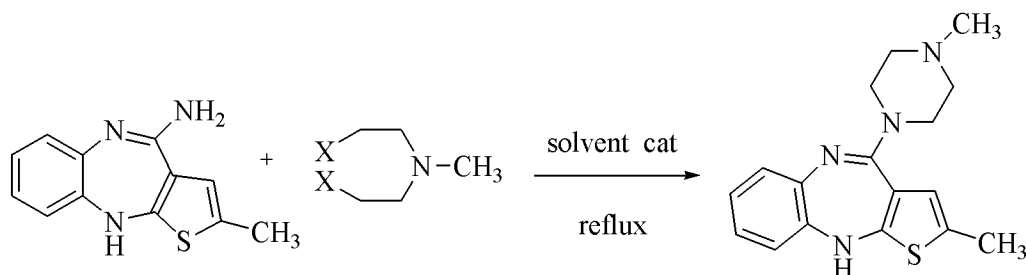
[0016]



[0017] 此方法经两步制备奥氮平,工艺相对复杂且反应时间仍较长;另外,副产物较多:第一步易形成二聚产物,第二步易多甲基化。

[0018] 3. 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓和 N,N-二-(2-卤乙基)-甲胺在碱性催化剂作用下,不同溶剂中回流 3 ~ 10h 制得奥氮平粗品,收率 75% ~ 92%。其中, X = Br 或 Cl, 催化剂为醇钠、氢钠、氨基钠、氢氧化钠等无机碱 (CN101168544A)。

[0019]



[0020] 此方法工艺简单,缩短反应时间进而降低了能耗,但原料 N, N-二-(2-卤乙基)-甲胺不易得,若再制备原料势必增加生产成本。

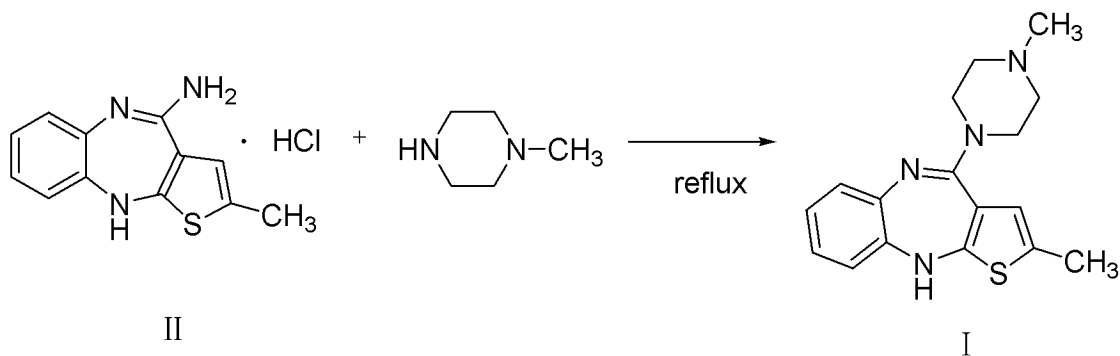
[0021] 三种方法相比,第三种制备工艺原料来源受限;第二种方法副产物多,势必增加质量控制的难度;第一种方法反应时间长,收率低且能耗大,这些都是实现工业化亟需解决的问题。

发明内容

[0022] 本发明提供了一种简单、低成本、高收率的奥氮平制备方法和精制方法。本方法工艺简单,反应速率快,产品收率高且纯度高。

[0023] 本发明奥氮平的制备方法为:

[0024]



[0025] 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐与 N-甲基哌嗪回流反应,或在二乙二醇二甲醚中回流反应,反应结束后减压蒸馏回收过量的 N-甲基哌嗪或减压蒸馏回收过量的 N-甲基哌嗪和二乙二醇二甲醚溶剂得奥氮平固体粗品,用乙醇水溶液重结晶,过滤干燥得奥氮平产品;其中,N-甲基哌嗪与 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐的摩尔比为 2 : 1 ~ 20 : 1;二乙二醇二甲醚与 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐的质量比为 2 : 1 ~ 20 : 1;乙醇与奥氮平固体粗品的质量比为 0.5 : 1 ~ 10 : 1;水与乙醇的体积比为 2 : 1 ~ 20 : 1。

[0026] 奥氮平的精制方法为:将前述得到的奥氮平产品用乙醇回流溶解,加入脱色剂脱色,过滤,滤液冷至室温析晶,过滤干燥;其中,乙醇与奥氮平的质量比为 5 : 1 ~ 20 : 1;脱色剂选自硅藻土、活性炭中一种或者两者联用;脱色剂与奥氮平的质量比为 0.1% ~ 10.0% : 1;脱色剂脱色 0.1 ~ 3.0h,优选 0.3 ~ 0.5h。

[0027] 本发明的有益效果是奥氮平制备过程中使用无有机溶剂法或二乙二醇二甲醚溶剂,避免了毒性大的溶剂,污染小且操作安全;反应时间短,降低了能耗;回收了过量的原料和溶剂,可循环利用,适当地降低了成本;产率高;奥氮平精制品纯度高(> 99.5%,

HPLC), 质量稳定。

附图说明

[0028] 附图奥氮平精制品的高效液相色谱图。

具体实施方式

[0029] 下述实施例给出了本发明进一步的详细内容, 但保护范围不局限于这些实施例。

[0030] 实施例 1 奥氮平的制备

[0031] 向 250ml 三口瓶中加入 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐 20.00g (0.075mol)、N-甲基哌嗪 75.30g (0.75mol), 通氮气并搅拌, 加热至回流反应 2h。在搅拌下将反应液倒入 200ml 水中, 析出浅黄色粉末固体, 继续搅拌 1h, 过滤干燥得奥氮平产品 23.30g, 收率 99.4%, 纯度 99.0% (HPLC)。

[0032] 实施例 2 奥氮平的精制

[0033] 将实施例 1 得到的 23.30g 奥氮平产品转移入 250ml 单口瓶中, 加入 240ml 乙醇, 搅拌, 加热至回流使产品全溶。向体系加入 0.20g 活性炭, 回流脱色处理 30min, 过滤, 滤液冷至室温析晶, 过滤干燥得黄色晶体粉末 16.32g, 收率 70.0%, 纯度 99.8% (HPLC), 高效液相色谱图见附图。

[0034] 实施例 3 奥氮平的制备

[0035] 向 1000ml 三口瓶中加入 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐 150.03g (0.56mol)、N-甲基哌嗪 339.29g (3.39mol), 通氮气并搅拌, 加热至回流反应 2h。降温, 减压蒸馏回收 70% 以上过量的 N-甲基哌嗪得奥氮平固体粗品。

[0036] 向三口烧瓶中加入 400ml 乙醇, 加热至回流使固体全溶。再在搅拌下将溶解奥氮平的乙醇溶液倒入 1000ml 水中, 析出浅黄色粉末固体, 过滤干燥得奥氮平产品 173.87g, 收率 99.4%, 纯度 98.9% (HPLC)。

[0037] 实施例 4 奥氮平的制备

[0038] 向 250ml 三口瓶中加入 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐 10.00g (0.038mol)、N-甲基哌嗪 39.63g (0.40mol) 和二乙二醇二甲醚 30ml, 通氮气并搅拌, 加热至回流反应 3h。降温, 减压蒸馏回收 80% 以上过量的 N-甲基哌嗪和二乙二醇二甲醚混合液得奥氮平固体粗品。

[0039] 向三口烧瓶中加入 40ml 乙醇, 加热至回流使固体全溶。再在搅拌下将溶解奥氮平的乙醇溶液倒入 200ml 水中, 析出黄色粉末固体, 过滤干燥得奥氮平产品 11.79g, 收率 99.3%, 纯度 98.7% (HPLC)。

[0040] 实施例 5 奥氮平的制备

[0041] 向 250ml 三口瓶中加入 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂卓盐酸盐 20.00g (0.075mol)、N-甲基哌嗪 62.34g (0.62mol), 通氮气并搅拌, 加热至回流反应 2h。降温, 减压蒸馏回收 75% 以上过量的 N-甲基哌嗪得奥氮平固体粗品。

[0042] 向三口烧瓶中加入 60ml 乙醇, 加热至回流使固体全溶。再在搅拌下将溶解奥氮平的乙醇溶液倒入 600ml 水中, 析出浅黄色粉末固体, 过滤干燥得奥氮平产品 23.37g, 收率 99.7%, 纯度 99.0% (HPLC)。

[0043] 实施例 6 奥氮平的精制

[0044] 将实施例 5 得到的 23.37g 奥氮平产品转移入 250ml 单口瓶中, 加入 280ml 乙醇, 搅拌, 加热至回流使产品全溶。向体系加入 0.03g 活性炭和 0.03g 硅藻土, 回流脱色处理 15min, 过滤, 滤液冷至室温析晶, 过滤干燥得黄色晶体粉末 16.76g, 收率 71.7%, 纯度 99.7% (HPLC)。

