



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102532128 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 12

(21) 申请号 201010595050. 0

(22) 申请日 2010. 12. 17

(73) 专利权人 北大方正集团有限公司

地址 100871 北京市海淀区成府路 298 号中
关村方正大厦 5 层

专利权人 北大国际医院集团西南合成制药
股份有限公司
北大国际医院集团有限公司

(72) 发明人 王威 付彪

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理
有限公司 11112

代理人 丁业平 张天舒

(51) Int. Cl.

C07D 451/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101033225 A, 2007. 09. 12, 说明书第 1-6
页, 尤其说明书第 2 页第 14-17 行、倒数第 1 行 - 第
3 页第 4 行、实施例 1.

CN 101033225 A, 2007. 09. 12, 说明书第 1-6
页, 尤其说明书第 2 页第 14-17 行、倒数第 1 行 - 第
3 页第 4 行、实施例 1.

US 4789673 A, 1988. 12. 06, 说明书第 1-16
页.

US 4797406 A, 1989. 01. 10, 说明书第 1-14
页.

CN 1305994 A, 2001. 08. 01, 说明书第 1-6
页.

CN 101781214 A, 2010. 07. 21, 说明书第 1-3
页.

CN 101787021 A, 2010. 07. 28, 说明书第 1-4
页.

程青芳 等. 盐酸托烷司琼的合成改进. 《淮
海工学院学报》. 2003, 第 12 卷 (第 4 期), 第
41-43 页.

Sureyya Olgen1 等. New Potent Indole
Derivatives as Hyaluronidase Inhibitors.
《Chem Biol Drug Des》. 2007, 第 70 卷 (第 6 期),
第 547-551 页.

审查员 蒋薇薇

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

托烷司琼的合成方法以及盐酸托烷司琼的制
备方法

(57) 摘要

本发明涉及托烷司琼的合成方法以及盐酸托
烷司琼的制备方法。托烷司琼的合成方法包括在
惰性溶剂中在芳香类有机磺酸化合物催化剂的
作用下使吲哚-3-甲酸和托品醇直接进行酯化反
应。以该方法合成托烷司琼后,再经酸化、调碱和
精制步骤,制得目标产物盐酸托烷司琼。本发明不
仅工艺简单,操作方便,污染极小,而且产品纯度
高,收率理想,适合大规模工业化生产。

CN 102532128 B

1. 一种托烷司琼的合成方法,该方法包括,在惰性溶剂中在催化剂的作用下使吡啶-3-甲酸和托品醇直接进行酯化反应,其中,所述催化剂为芳香类有机磺酸化合物,

其中,所述芳香类有机磺酸化合物为对甲基苯磺酸、苯磺酸、邻甲基苯磺酸、间苯二磺酸和/或1,3,5-苯三磺酸,

所述酯化反应的反应温度为50°C-150°C。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其中所述芳香类有机磺酸化合物为对甲基苯磺酸或苯磺酸。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,其中,所述吡啶-3-甲酸、所述托品醇和所述芳香类有机磺酸化合物的摩尔比为1:1-3:0.01-0.5。

4. 根据权利要求3所述的合成方法,其中,所述吡啶-3-甲酸、所述托品醇和所述芳香类有机磺酸化合物的摩尔比为1:1.1:0.03-0.07。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其中,所述酯化反应是在持续除水的条件下进行的。

6. 根据权利要求5所述的合成方法,其中,所述持续除水的条件是通过共沸回流分水、分子筛吸水或无水硫酸镁吸水实现的。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳或乙酸乙酯。

8. 根据权利要求7所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂为二甲苯、氯仿或乙酸乙酯。

9. 根据权利要求1所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂的用量为所述吡啶-3-甲酸的质量的3-30倍。

10. 根据权利要求9所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂的用量为所述吡啶-3-甲酸的质量的10-15倍。

11. 根据权利要求1所述的合成方法,其中,所述反应温度为55°C-95°C。

12. 根据权利要求1所述的合成方法,其中,所述酯化反应的反应时间为2-35小时。

13. 根据权利要求11所述的合成方法,其中,所述反应时间为8-18小时。

14. 一种盐酸托烷司琼的制备方法,该方法包括:按照权利要求1-13中任一项所述的合成方法进行反应,将所得反应产物中的托烷司琼用无机酸水溶液进行提取,将所得提取物的pH值调节至9-10,然后通过盐酸乙醇溶液进行成盐析晶,从而得到盐酸托烷司琼。

15. 根据权利要求14所述的制备方法,其中,所述无机酸水溶液为0.1-12mol/L的盐酸水溶液、0.1-12mol/L的硝酸水溶液、或0.1-10mol/L的硫酸水溶液。

16. 根据权利要求15所述的制备方法,其中,所述无机酸水溶液为0.5-2.5mol/L的盐酸水溶液。

托烷司琼的合成方法以及盐酸托烷司琼的制备方法

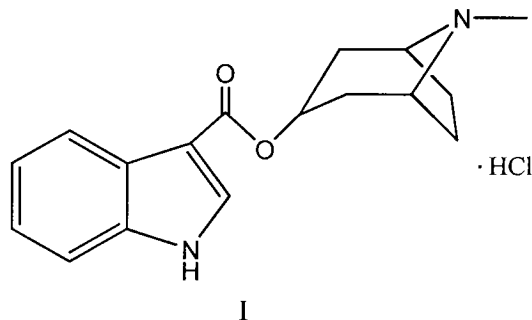
技术领域

[0001] 本发明涉及化学制药领域,具体而言涉及托烷司琼的合成方法和盐酸托烷司琼的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸托烷司琼 (Tropisetron hydrochloride) 化学名为内-1H-吲哚-3-羧酸-8-甲基-8-杂氮双环[3.2.1]辛-3-基酯盐酸盐,结构式如下式 1 所示:

[0003]



[0004] 盐酸托烷司琼是一种外周神经原及中枢神经系统 5-羟色胺₃ (5-HT₃) 受体的强效、高选择性竞争拮抗剂,主要通过选择性地阻断外周神经原突触前 5-HT₃ 受体而抑制呕吐反射。适用于预防和治疗儿童及成人癌症化疗、放疗和手术后引发的恶心和呕吐。

[0005] 关于盐酸托烷司琼的制备方法的专利文献包括(例如):US4797406、US 4789673、CN 101033225、CN 101838266、CN 101787021。盐酸托烷司琼的制备一般是这样的:先合成酰氯中间体,然后再经过酯化酸化、精制等步骤,从而得到盐酸托烷司琼。

[0006] 其中美国专利文献 US 4797406 和 US 4789673 介绍了以吲哚-3-甲酸与草酰氯反应,得到 3-吲哚甲酰氯后再与托品醇在正丁基锂活化下反应制得托烷司琼。此方法使用了昂贵的正丁基锂和污染大的酰氯化合物,且步骤多,收率仅为 20% 左右。

[0007] 中国专利文献 CN 101033225 中介绍的改进合成方法是以吲哚-3-甲酸为原料采用氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉为缩合剂,在有机碱条件下直接与托品醇酯化得到目标产品。尽管此方法避免了酰化步骤,但在制取缩合剂氯代 1,3-二甲基-2-氯咪唑啉时必须使用毒性极大的光气,所以此路线存在着明显不足。

[0008] 目前还没有一种既能简单、高效地制备托烷司琼或盐酸托烷司琼,又不会对环境造成污染的方法。

发明内容

[0009] 为解决现有技术中存在的上述问题,本发明提供一种托烷司琼的合成方法和一种盐酸托烷司琼的制备方法,其操作方便,所涉及的化合试剂毒性小,所得盐酸托烷司琼纯度高,容易实现工业化生产。

[0010] 具体而言,本发明提供:

[0011] (1) 一种托烷司琼的合成方法,该方法包括,在惰性溶剂中在催化剂的作用下使吲哚-3-甲酸和托品醇直接进行酯化反应,其中,所述催化剂为芳香类有机磺酸化合物。

[0012] (2) 根据(1)所述的合成方法,其中所述芳香类有机磺酸化合物为对甲基苯磺酸、苯磺酸、邻甲基苯磺酸、间苯二磺酸和/或1,3,5-苯三磺酸。

[0013] (3) 根据(1)所述的合成方法,其中所述芳香类有机磺酸化合物为对甲基苯磺酸或苯磺酸。

[0014] (4) 根据(3)所述的合成方法,其中,所述吲哚-3-甲酸、所述托品醇和所述芳香类有机磺酸化合物的摩尔比为1:1-3:0.01-0.5。

[0015] (5) 根据(4)所述的合成方法,其中,所述吲哚-3-甲酸、所述托品醇和所述芳香类有机磺酸化合物的摩尔比为1:1.1:0.03-0.07。

[0016] (6) 根据(1)所述的合成方法,其中,所述酯化反应是在持续除水的条件下进行的。

[0017] (7) 根据(6)所述的合成方法,其中,所述持续除水的条件是通过共沸回流分水、分子筛吸水或无水硫酸镁吸水实现的。

[0018] (8) 根据(1)所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳或乙酸乙酯。

[0019] (9) 根据(8)所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂为二甲苯、氯仿或乙酸乙酯。

[0020] (10) 根据(1)所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂的用量为所述吲哚-3-甲酸的质量的3-30倍。

[0021] (11) 根据(10)所述的合成方法,其中,所述惰性溶剂的用量为所述吲哚-3-甲酸的质量的10-15倍。

[0022] (12) 根据(1)所述的合成方法,其中,所述酯化反应的反应温度为50℃-150℃。

[0023] (13) 根据(12)所述的合成方法,其中,所述反应温度为55℃-95℃。

[0024] (14) 根据(1)所述的合成方法,其中,所述酯化反应的反应时间为2-35小时。

[0025] (15) 根据(14)所述的合成方法,其中,所述反应时间为8-18小时。

[0026] (16) 一种盐酸托烷司琼的制备方法,该方法包括:按照(1)-(15)中任一项所述的合成方法进行反应,将所得反应产物中的托烷司琼用无机酸水溶液进行提取,将所得提取物的pH值调节至9-10,然后通过盐酸乙醇溶液进行成盐析晶,从而得到盐酸托烷司琼。

[0027] (17) 根据(16)所述的制备方法,其中,所述无机酸水溶液为0.1-12mol/L的盐酸水溶液、0.1-12mol/L的硝酸水溶液、或0.1-10mol/L的硫酸水溶液。

[0028] (18) 根据(17)所述的制备方法,其中,所述无机酸水溶液为0.5-2.5mol/L的盐酸水溶液。

[0029] 本发明和现有技术比较有以下特点:

[0030] 1) 本发明避免了制取吲哚-3-甲酰氯中间体的步骤,而通过芳香类有机磺酸的催化将吲哚-3-甲酸和托品醇直接酯化得到托烷司琼,简化了合成步骤,降低了成本,且工艺简单,操作方便,适合大规模工业化生产;

[0031] 2) 本发明避免了使用污染大的酰氯化合物制取吲哚-3-甲酰氯中间体,实现了直接酯化;

[0032] 3) 本发明所用催化剂芳香类有机磺酸为常见易得化合物,此类催化剂的制取过程

也较容易,未用到毒性大的化学原料;

[0033] 4) 本发明所用其它各种原料都便宜、易得,且无明显毒性,污染极小,具有良好的应用价值;

[0034] 5) 本发明所得到的目标产物盐酸托烷司琼收率高,纯度好,有良好的经济利用价值。

具体实施方式

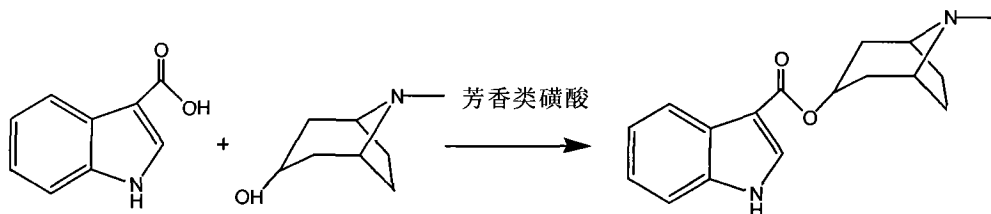
[0035] 以下通过具体实施方式的描述对本发明作进一步说明,但这并非是对本发明的限制,本领域技术人员根据本发明的基本思想,可以做出各种修改或改进,但是只要不脱离本发明的基本思想,均在本发明的范围之内。

[0036] 化学反应中制备酯的方法有多种,其中通过羧酸与醇直接酯化的方法是一个可逆的平衡反应过程,一般情况适用于空间位阻较小的羧酸和一级醇的酯化。

[0037] 本发明涉及的化合物吲哚-3-甲酸由于空间位阻较大,想要实现与托品醇的直接酯化必须应用合适的催化剂和有机溶剂及反应条件;其次,由于反应底物托品醇的结构中含有三级胺,易与酸性物质成盐,因此必须用合适的酸类催化和适宜的反应条件来实现直接酯化目的。本发明人通过大量的实验,尝试了多种无机酸(如:盐酸,硫酸,硝酸等)和有机酸(如:甲酸,乙酸,三氟乙酸,对甲基苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸,间苯二磺酸等)的催化效果,最终确定在反应体系中确认加入催化量的芳香类有机磺酸化合物能较好地达到直接酯化目的。

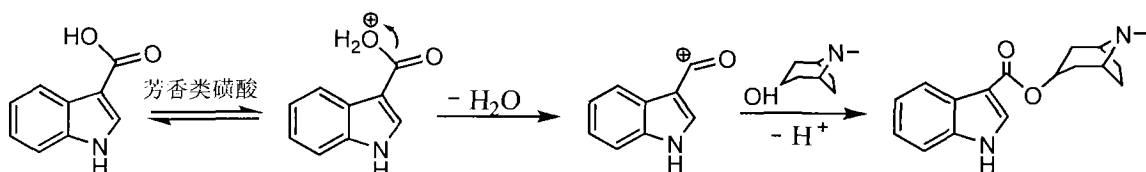
[0038] 本发明的托烷司琼的合成方法包括在惰性溶剂中在芳香类有机磺酸化合物催化剂的作用下使吲哚-3-甲酸和托品醇直接进行酯化反应,从而得到托烷司琼,其反应式如下所示:

[0039]



[0040] 本发明直接酯化合成托烷司琼的反应机理如下:

[0041]



[0042] 本发明通过合适的催化剂和反应条件实现了直接酯化的目的,优选的是:应用芳香类有机磺酸催化剂进行催化,于惰性溶剂中,在持续除水的环境下将吲哚-3-甲酸和托品醇加入,升温至 50-150℃,反应 2-35 小时,实现直接酯化合成托烷司琼。

[0043] 本文所述的芳香类有机磺酸化合物指具有一个或多个芳香环的化合物同时在芳香环上又连有一个或多个磺酸基官能团的物质,包括但不限于:对甲苯磺酸、苯磺酸,邻甲基苯磺酸、间苯二磺酸和 / 或 1,3,5- 苯三磺酸,优选为对甲苯磺酸或苯磺酸。

[0044] 本文所述的惰性溶剂指所有不与吡啶-3-甲酸、托品醇和芳香类有机磺酸发生副反应,同时又对吡啶-3-甲酸、托品醇和芳香类有机磺酸有一定溶解度的有机溶剂,包括但不限于:苯、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳或乙酸乙酯,优选为乙酸乙酯、氯仿或二甲苯。惰性溶剂的用量优选为吡啶-3-甲酸的质量的3-30倍,更优选为吡啶-3-甲酸的质量的10-15倍。

[0045] 本发明的托烷司琼的合成方法所用吡啶-3-甲酸、托品醇和芳香类有机磺酸催化剂进行酯化反应的摩尔比可以为1:1-3:0.01-0.5;优选的是,吡啶-3-甲酸、托品醇和芳香类有机磺酸催化剂的摩尔比为1:1.1:0.03-0.07。

[0046] 本发明的托烷司琼的合成方法的反应温度可以为50℃-150℃,优选为55℃-95℃。

[0047] 本发明的托烷司琼的合成方法的反应时间可以为2-35小时,优选为8-18小时。

[0048] 本文所述的连续除水的条件或环境是指在反应过程中对酯化产生的副产物水持续进行吸收、吸附或分离使其不再发生逆反应(酯水解)的所有手段,包括但不限于以下方式:共沸回流分水、分子筛吸水或无水硫酸镁吸水等。

[0049] 本发明还提供一种简便的制备高纯度盐酸托烷司琼的方法,该方法首先通过合适的催化剂和反应条件(具体条件如上所述)实现直接酯化合成托烷司琼,然后再经酸化步骤(包括将酯化所得的托烷司琼提取至无机酸水溶液中)、调碱步骤(包括调节pH值至9-10,使托烷司琼粗品从水中析出)、精制步骤(包括用盐酸乙醇溶液进行成盐析晶),制得盐酸托烷司琼。

[0050] 在合成托烷司琼的反应完成之后,托烷司琼处于有机溶剂中,通过酸化步骤使托烷司琼萃取到水性溶剂中,优选无机酸水溶液来提取托烷司琼。对无机酸水溶液没有限制,只要其能将酯化所得的托烷司琼提取至其中即可。无机酸水溶液可以是盐酸水溶液、硝酸水溶液或硫酸水溶液。盐酸水溶液的浓度可以是0.1mol/L-12mol/L,优选0.5mol/L-2.5mol/L;硝酸水溶液的浓度可以是0.1mol/L-12mol/L;硫酸水溶液的浓度可以是0.1mol/L-10mol/L。

[0051] 调碱步骤是将酸化步骤所得到的托烷司琼提取物的pH值调至9-10,使托烷司琼析出。可以用碱溶液来调节pH值,碱溶液可以是0.1-6mol/L的氢氧化钠水溶液、0.1-6mol/L的氢氧化钾水溶液、温度在10℃到50℃之间的饱和碳酸钠水溶液,温度在10℃到50℃之间的饱和碳酸钾水溶液、温度在10℃到50℃之间的饱和碳酸氢钠水溶液。

[0052] 经过调碱步骤析出的托烷司琼可用水洗涤至中性,并进行干燥,可得到托烷司琼粗品。可将托烷司琼粗品通过精制步骤形成盐酸托烷司琼。精制步骤是通过盐酸乙醇溶液成盐析晶方法进行的,其中可将托烷司琼粗品溶于无水乙醇中,然后加入盐酸使盐酸托烷司琼析出。

[0053] 以下通过具体例子进一步解释或说明本发明内容,但这些例子不应被理解为对本发明保护范围的限制。

[0054] 下述实施例中测定纯度的液相色谱方法均是按欧洲药典EP70对托烷司琼的要求条件进行的。

[0055] 下述实施例中:

[0056] 吡啶-3-甲酸可得自济南海普化工有限公司;

- [0057] 托品醇可得自上海凯赛化工有限公司；
[0058] 对甲苯磺酸可得自常州市腾扬化工有限公司；
[0059] 4A 分子筛可得自郑州天祥无机材料有限公司；
[0060] 苯磺酸可得自常州市腾扬化工有限公司；
[0061] 邻甲基苯磺酸可得自常州市腾扬化工有限公司；
[0062] 间苯二磺酸可得自上海至鑫化工有限公司；
[0063] 苯可得自重庆茂业化学试剂有限公司；
[0064] 二甲苯可得自深圳市鑫立源化工有限公司；
[0065] 氯仿可得自天津市聚德金化工有限公司；
[0066] 乙酸乙酯可得自深圳市鑫立源化工有限公司。

[0067] 实施例 1：

[0068] 将吡啶-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、对甲苯磺酸 (0.75g, 0.00434mol)、乙酸乙酯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中, 搅拌均匀后开始升温, 温度控制在 75-77℃, 然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol), 滴加完毕后回流反应 10 小时。

[0069] 停止反应, 有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次, 合并水相, 再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10, 析出浅黄色固体, 抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性, 减压烘干, 得到 32.7 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇, 缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃ 下析晶 5 小时, 抽滤, 滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 29.1 克, 收率 73.1% (以吡啶-3-甲酸为基准), 液相色谱测得纯度为 99.75%。

[0070] 实施例 2：

[0071] 将吡啶-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、苯磺酸 (0.791g, 0.005mol), 乙酸乙酯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中, 搅拌均匀后开始升温, 温度控制在 75℃-77℃, 然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol), 滴加完毕后回流反应 11 小时。

[0072] 停止反应, 有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次, 合并水相, 再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10, 析出黄色固体, 抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性, 减压烘干, 得到 33.1 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇, 缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -5℃ 下析晶 7 小时, 抽滤, 滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 28.3 克, 收率 71.1% (以吡啶-3-甲酸为基准), 液相色谱测得纯度为 99.56%。

[0073] 实施例 3：

[0074] 将吡啶-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、对甲苯磺酸 (0.75g, 0.00434mol)、氯仿 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中, 搅拌均匀后开始升温, 温度控制在 58-60℃, 然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol), 滴加完毕后回流反应 16 小时。

[0075] 停止反应, 有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次, 合并水相, 再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10, 析出浅黄色固体,

抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 32.8 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃ 下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 29.2 克,收率 73.4% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.71%。

[0076] 实施例 4:

[0077] 将吲哚-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、苯磺酸 (0.712g, 0.0045mol), 氯仿 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 58-60℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol),滴加完毕后回流反应 16 小时。

[0078] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 31.5 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃ 下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 28.5 克,收率 71.6% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.66%。

[0079] 实施例 5:

[0080] 将吲哚-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、对甲苯磺酸 (1.07g, 0.0062mol)、乙酸乙酯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 75-77℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol),滴加完毕后回流反应 8 小时。

[0081] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 31.2 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃ 下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 28.8 克,收率 72.4% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.69%。

[0082] 实施例 6:

[0083] 将吲哚-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、苯磺酸 (1.34g, 0.0085mol), 乙酸乙酯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 75-77℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克, 0.137mol),滴加完毕后回流反应 8 小时。

[0084] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 30.2 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃ 下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃ 下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 27.7 克,收率 69.6% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.71%。

[0085] 实施例 7:

[0086] 将吲哚-3-甲酸 (20 克, 0.124mol)、苯磺酸 (0.75g, 0.00434mol)、二甲苯 (230ml)

加入到装有温度计、分水器、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 110℃左右,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流分水反应 9 小时。

[0087] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 30.7 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2,-5℃下析晶 7 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 27.3 克,收率 68.6% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.56%。

[0088] 实施例 8:

[0089] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、对甲苯磺酸 (1.07g,0.0062mol)、二甲苯 (230ml) 加入到装有温度计、分水器、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 110℃左右,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流分水反应 8 小时。

[0090] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 30.0 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2,-5℃下析晶 7 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 26.8 克,收率 67.3% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.73%。

[0091] 实施例 9:

[0092] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、苯磺酸 (1.34g,0.0085mol)、二甲苯 (230ml) 加入到装有温度计、分水器、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 110℃左右,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流分水反应 8 小时。

[0093] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 29.8 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2,-5℃下析晶 7 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 26.6 克,收率 66.8% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.51%。

[0094] 实施例 10:

[0095] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、苯磺酸 (1.34g,0.0085mol)、苯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 80℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流反应 8 小时。

[0096] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 29.8 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下

溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 26.9 克,收率 67.6% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.59%。

[0097] 实施例 11:

[0098] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、苯磺酸 (1.34g,0.0085mol)、甲苯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 100℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流反应 10 小时。

[0099] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 29.5 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 27.2 克,收率 68.3% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.49%。

[0100] 实施例 12:

[0101] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、间苯二磺酸 (1.03g,0.00434mol)、二甲苯 (230ml) 加入到装有温度计、分水器、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 110℃左右,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流分水反应 7 小时。

[0102] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 29.9 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -5℃下析晶 7 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 28.4 克,收率 71.4% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.60%。

[0103] 实施例 13:

[0104] 将吲哚-3-甲酸 (20 克,0.124mol)、邻甲基苯磺酸 (0.75g,0.00434mol)、乙酸乙酯 (230ml)、新活化的 4A 分子筛 (0.5-1.0mm) (3 克) 加入到装有温度计、回流冷凝管的 500ml 三口反应瓶中,搅拌均匀后开始升温,温度控制在 75℃-77℃,然后开始缓慢滴加托品醇 (19.3 克,0.137mol),滴加完毕后回流反应 10 小时。

[0105] 停止反应,有机层用 100ml 的 1mol/L 的盐酸提取产品三次,合并水相,再用 50ml 乙酸乙酯洗涤一次。水相用 4mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值为 9-10,析出浅黄色固体,抽滤滤饼用蒸馏水洗至中性,减压烘干,得到 31.3 克托烷司琼粗品。将上述粗品在 60℃下溶于 180ml 无水乙醇,缓慢滴入 12mol/L 的盐酸直至 pH 值为 1-2, -10℃下析晶 5 小时,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色。烘干得到盐酸托烷司琼 28.8 克,收率 72.4% (以吲哚-3-甲酸为基准),液相色谱测得纯度为 99.70%。