



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110776485 B

(45) 授权公告日 2022.09.30

(21) 申请号 201911156580.2

(22) 申请日 2019.11.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110776485 A

(43) 申请公布日 2020.02.11

(73) 专利权人 山东邹平大展新材料有限公司
地址 256220 山东省滨州市邹平市临池镇
小临池村

(72) 发明人 杨波 马文斌 任传栋 林泉生
卢俞志

(74) 专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公
司 37205
专利代理师 于晓晓

(51) Int. Cl.

C07D 307/77 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2008151170 A2, 2008.12.11

US 2010152468 A1, 2010.06.17

WO 2010041271 A2, 2010.04.15

US 2009069581 A1, 2009.03.12

CN 1212691 A, 1999.03.31

-.RN 1221160-70-8.《stn-reg》.2010,

审查员 李磊

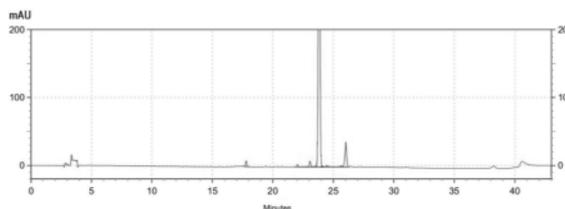
权利要求书1页 说明书4页 附图6页

(54) 发明名称

一种雷美替胺杂质的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种雷美替胺杂质的制备方法,属于化学合成的技术领域。本发明的技术方案为:(1)化合物I与草酰氯反应生成酰氯化合物,再加入三氯化铝进行傅克反应生成化合物II;(2)化合物II在雷尼钴、水合肼的作用下定向生成了化合物III。本发明的有益效果为:提供了一种新型、安全的还原条件,可以定向的合成出了一种单取代的杂质,并且无需对产物进行纯化,可知直接作为杂质对照品使用,也可以直接进行后续的杂质传递实验。



1. 一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,制备方法为:(1)化合物I与草酰氯反应生成酰氯化合物,再加入三氯化铝进行傅克反应生成化合物II;(2)化合物II在雷尼钴、水合肼的作用下定向生成了化合物III;其中,



2. 如权利要求1所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)如下:
以化合物I计,取化合物I,置于反应瓶中,加入5.3~8.0g/g的二氯甲烷和0.4%的N,N-二甲基甲酰胺,搅拌溶清,氮气保护;控制反应液温度在20~30℃,滴加0.458~0.495g/g的草酰氯;滴加完毕后保温1~1.5h;将反应液温度降至-5~0℃,分批加入0.457~0.495g/g的三氯化铝,0~5℃反应1~1.5h,TLC监控反应;反应结束后,控温0~10℃加入3.2~4.7g/g的无水乙醇A淬灭反应,加入完毕后在0~15℃下搅拌2~2.5h,过滤,滤饼用3.2~4.7g/g的无水乙醇B打浆,干燥,得化合物II。

3. 如权利要求1所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)如下:
以化合物II计,取化合物II,置于反应瓶中,加入24~26g/g的甲醇,搅拌下加入8~12%的雷尼钴,将反应液温度升至50~60℃,滴加0.20~0.21g/g的水合肼;滴加完毕后,将反应液升温至回流反应3~4h,TLC监测原料转化完毕;反应结束后降温至40~50℃,热过滤;将滤液浓缩至剩余量以化合物II计为1.5~2g/g时,降温至0~10℃搅拌1~2h,过滤,滤饼用甲醇淋洗,干燥,得化合物III。

4. 如权利要求2所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中草酰氯的用量为0.476g/g。

5. 如权利要求2所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中三氯化铝的用量为0.476g/g。

6. 如权利要求2所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中无水乙醇A的用量为4g/g。

7. 如权利要求3所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中雷尼钴的用量为10%。

8. 如权利要求3所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中水合肼的用量为0.205g/g。

9. 如权利要求3所述的一种雷美替胺杂质的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中滤液浓缩的剩余量为1.6g/g。

一种雷美替胺杂质的制备方法

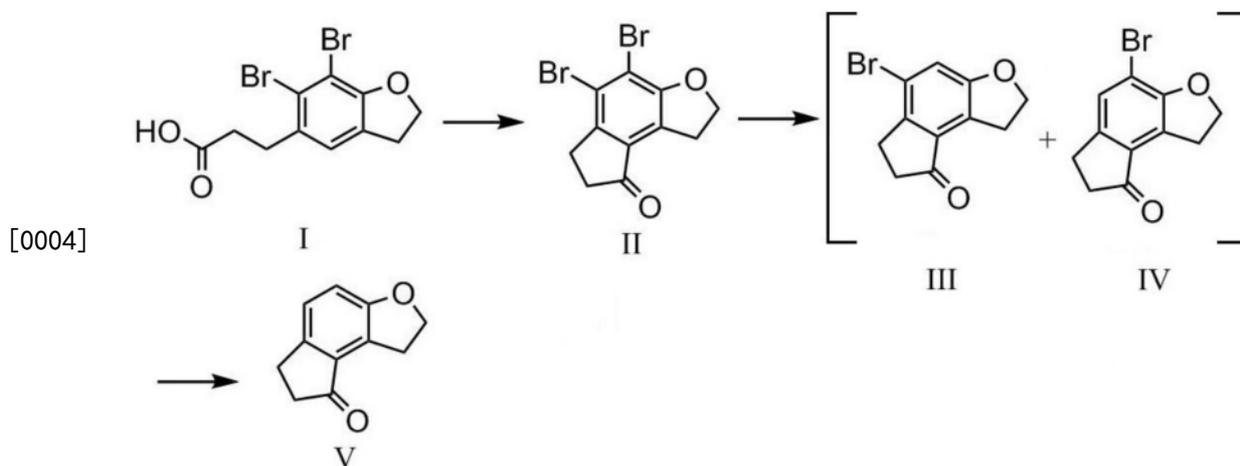
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成的技术领域,具体涉及一种雷美替胺杂质的制备方法。

背景技术

[0002] 雷美替胺,英文名:ramelteon,化学名(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并-[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺,是由日本武田公司开发,2005年9月获FDA批准在美国上市,商品名为Rozerem,它是人类历史上首个作为褪黑素受体激动剂临床治疗失眠的药物,可用于治疗难以入睡型失眠症,对慢性失眠和短期失眠也有确切疗效。本品能选择性激动褪黑激素1型受体和2型受体(MT1、MT2),增加慢波睡眠(SWS)和快动眼睡眠(REW),从而减少失眠。雷美替胺是首个没有列为特殊管制的非成瘾失眠症治疗药物。

[0003] 现有技术中合成雷美替胺的部分路线如下:



[0005] 由雷美替胺化合物 II 合成化合物 V 是采用了 Pd/C 加氢脱溴的方法。在脱溴过程中会产生只脱掉一个溴的化合物,即化合物 III 和化合物 IV。而残留的化合物 III 和化合物 IV 会作为杂质继续跟随反应传递下去,因此化合物 III 和化合物 IV 及其后续的衍生物应当作为杂质对照品在雷美替胺原料药中进行杂质限度研究。在现有技术中合成化合物 III 和化合物 IV 的方法一是通过控制加氢脱溴时的反应参数,如反应压力、反应时间、反应温度等对反应进行控制,而生成的产物为化合物 III、化合物 IV 和化合物 V 的混合物,后续还需要对混合物进行提纯;二是需要通过逐步合成的方法制备单溴代化合物。不论是哪一种合成方法,均需要较长的制备时间及成本。

发明内容

[0006] 针对无法定向合成单脱溴产物问题,本发明提供一种雷美替胺杂质的制备方法,以解决上述问题。

[0007] 本发明的合成路线为:

- [0024] 图3是实施例1中化合物Ⅲ的¹HNMR图谱；
 [0025] 图4是实施例1中化合物Ⅲ的NOE图谱；
 [0026] 图5是外购化合物Ⅳ(异构体)的NOE图谱；
 [0027] 图6是外购化合物Ⅳ(异构体)的NOE局部放大图谱；
 [0028] 图7是实施例2中化合物Ⅲ的HPLC图谱。

具体实施方式

[0029] 实施例1

[0030] 一种雷美替胺杂质的制备方法,具体制备步骤如下:

[0031] (1)以化合物I计,取10.00g化合物I,置于反应瓶中,加入60g二氯甲烷和0.04g N,N-二甲基甲酰胺,搅拌溶清,氮气保护;控制反应液温度在20~30℃,滴加4.76g草酰氯;滴加完毕后保温1h;将反应液温度降至-5~0℃,分4批加入4.76g三氯化铝,加料完成后0~5℃反应1h,TLC监控反应;反应结束后,控温0~10℃加入40g无水乙醇A淬灭反应,加入完毕后在0~15℃下搅拌2h,过滤,滤饼用40g无水乙醇B打浆,干燥,得化合物Ⅱ7.73g,收率81.5%。

[0032] (2)以化合物Ⅱ计,取化合物Ⅱ7.00g,置于反应瓶中,加入175g的甲醇,搅拌下加入0.70g雷尼钴,将反应液温度升至50~60℃,滴加1.44g水合肼;滴加完毕后,将反应液升温至回流反应3h,TLC检测原料基本转化完毕;反应结束后降温至40~50℃,热过滤;将滤液浓缩至剩余量为11.5g时,降温至0~10℃,搅拌1h过滤,滤饼用3.5g甲醇淋洗,干燥,得化合物Ⅲ4.45g,收率83.3%。

[0033] 对所制备的产物进行如下的测试:(1)HPLC;(2)LC-MS;(3)¹HNMR;(4)NOE.检测结果如下:

[0034] (1)化合物Ⅲ的HPLC检测结果如下表1:

[0035] 表1-实施例1中化合物Ⅲ的HPLC检测结果

[0036]

峰号#	名称	保留时间min	峰高	峰面积	纯度%
1		17.8117	143088	1140688	1.1606
2		22.0293	59408	525295	0.5345
3	化合物Ⅳ	23.0776	142977	1336255	1.3596
4	化合物Ⅲ	23.8347	10767368	91530543	93.1285
5		24.4948	38921	425613	0.4330
6		25.5868	25808	270766	0.2755
7	化合物Ⅱ	26.0236	350894	3055003	3.1083
总计		/	11528464	98284163	100.0000

[0037] 注:表1中化合物Ⅳ为异构体,化合物Ⅱ为步骤(2)的反应原材料。

[0038] 由HPLC检测结果可知,本发明所制备的化合物为单一化合物,并且纯度符合要求。

[0039] (2)LC-MS:产物中主成分的分子量为: $M^+ = 254.9$;目标产物分子量为:253.10,由于单取代化合物中存在一个溴原子,并且MS中M/M+2的峰高 $\approx 1:1$,因此证明所生成的产物分子量正确;

[0040] (3)¹H-NMR(CDC1₃,400MHz):2.70(t,2H),2.99(t,2H),3.42(t,2H),4.67(t,2H),

7.18 (d, 1H)。核磁检测证明产物结构正确。

[0041] (4) NOE: 苯环上的H和环戊酮上的H没有远程耦合, 根据说明书附图4、图5和图6可以看出, 生成的产物的结构不同于异构体(化合物IV)。

[0042] 由实施例1的产品检测结果可知, 本发明所制备的产物为化合物III, 并且纯度符合要求。

[0043] 实施例2

[0044] 一种雷美替胺杂质的制备方法, 具体制备步骤如下:

[0045] (1) 以化合物I计, 取126.0g化合物I, 置于反应瓶中, 加入800g二氯甲烷和0.5g N, N-二甲基甲酰胺, 搅拌溶清, 氮气保护; 控制反应液温度在20~30℃, 滴加60.0g草酰氯; 滴加完毕后保温1h; 将反应液温度降至-5~0℃, 分6批加入60.0g三氯化铝, 每次10.0g, 加料完成后0~5℃反应1h, TLC监控反应; 反应结束后, 控温0~10℃加入500g无水乙醇A淬灭反应, 加入完毕后在0~15℃下搅拌2h, 过滤, 滤饼用500g无水乙醇B打浆, 干燥, 得化合物II 102.4g, 收率85.7%。

[0046] (2) 以化合物II计, 取化合物II 100g, 置于反应瓶中, 加入2500g的甲醇, 搅拌下加入10g雷尼钴, 将反应液温度升至50~60℃, 滴加20g水合肼; 滴加完毕后, 将反应液升温至回流反应3.5h; 反应结束后降温至40~50℃, 热过滤; 将滤液浓缩至剩余量为160g时, 降温至0~10℃, 搅拌1h过滤, 滤饼用50g甲醇淋洗, 干燥, 得化合物III 65.6g, 收率86.1%。

[0047] 化合物III的HPLC检测结果如下表2:

[0048] 表2-实施例2中化合物III的HPLC检测结果

[0049]

峰号#	名称	保留时间min	峰高	峰面积	纯度%
1		16.882	5.20099e-1	4.84856	0.0242
2		18.459	1.25575	11.92435	0.0596
3		21.102	1.52282	14.02143	0.0700
4	化合物IV	22.178	20.04495	186.80028	0.9329
5	化合物III	22.944	1833.43848	1.85721e4	92.7490
6		23.602	6.90786	65.32680	0.3262
7		24.683	3.13722	29.41463	0.1469
8	化合物II	25.130	117.20090	1116.65515	5.5766
9		28.500	7.84587e-1	10.85716	0.0542
10		29.377	1.05917	12.08950	0.0604
总计		/	1985.87183	2.00240e4	100.0000

[0050] 注: 表2中化合物IV为异构体, 化合物II为步骤(2)的反应原材料。

[0051] 由HPLC检测结果可知, 实施例2将反应规模放大10倍之后仍然可以获得高纯度的化合物III, 因此本发明的制备工艺稳定。

[0052] 尽管通过参考附图并结合优选实施例的方式对本发明进行了详细描述, 但本发明并不限于此。在不脱离本发明的精神和实质的前提下, 本领域普通技术人员可以对本发明的实施例进行各种等效的修改或替换, 而这些修改或替换都应在本发明的涵盖范围内/任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内, 可轻易想到变化或替换, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此, 本发明的保护范围应以权利要求所述的保护范围为准。

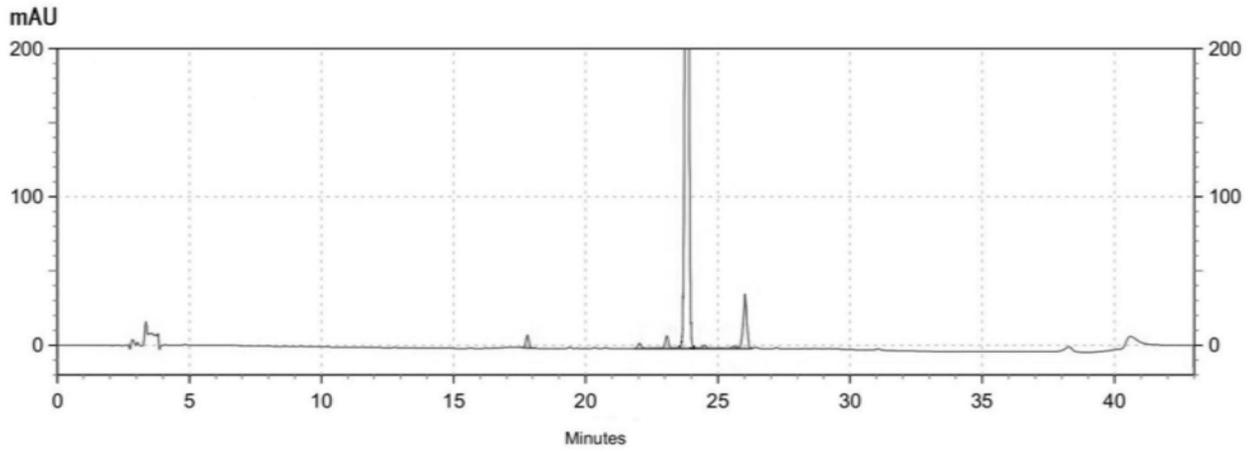


图1

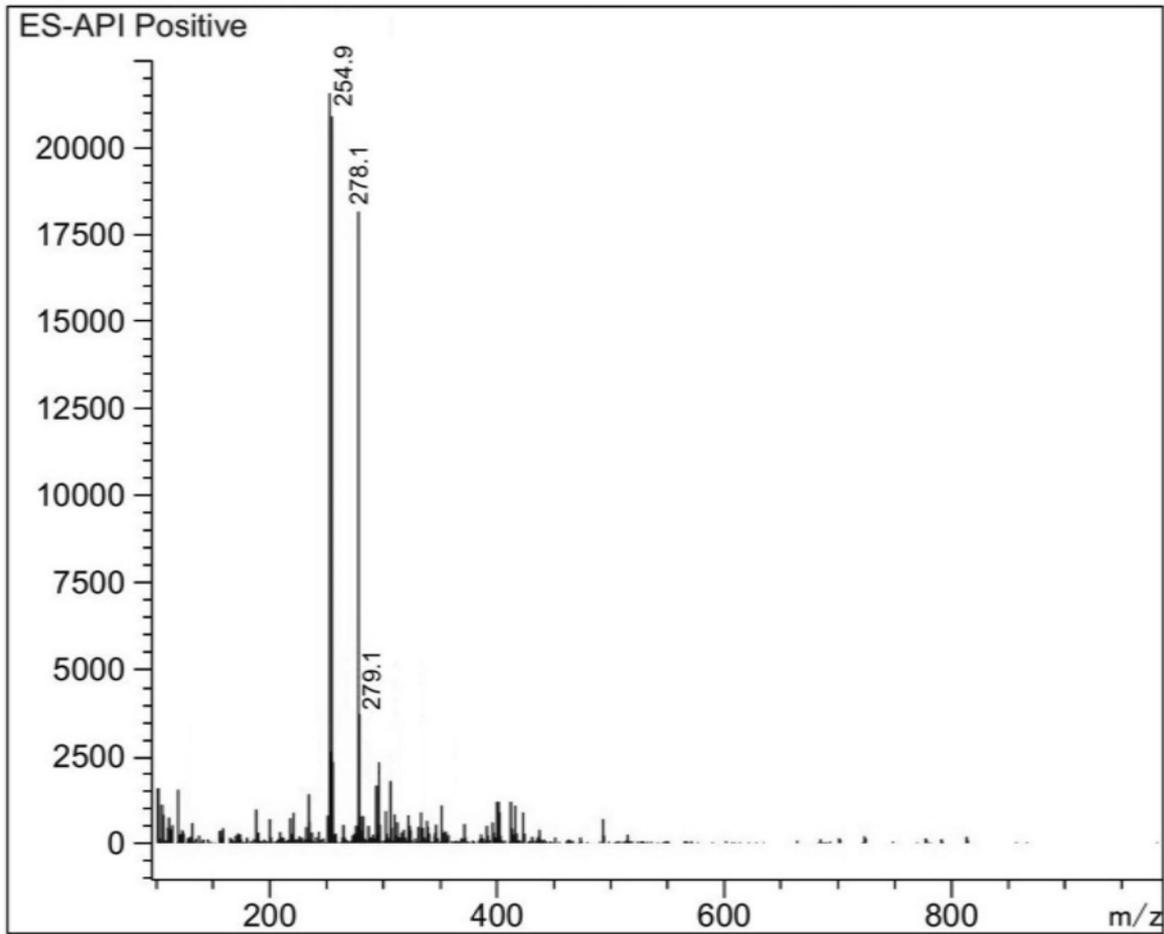


图2

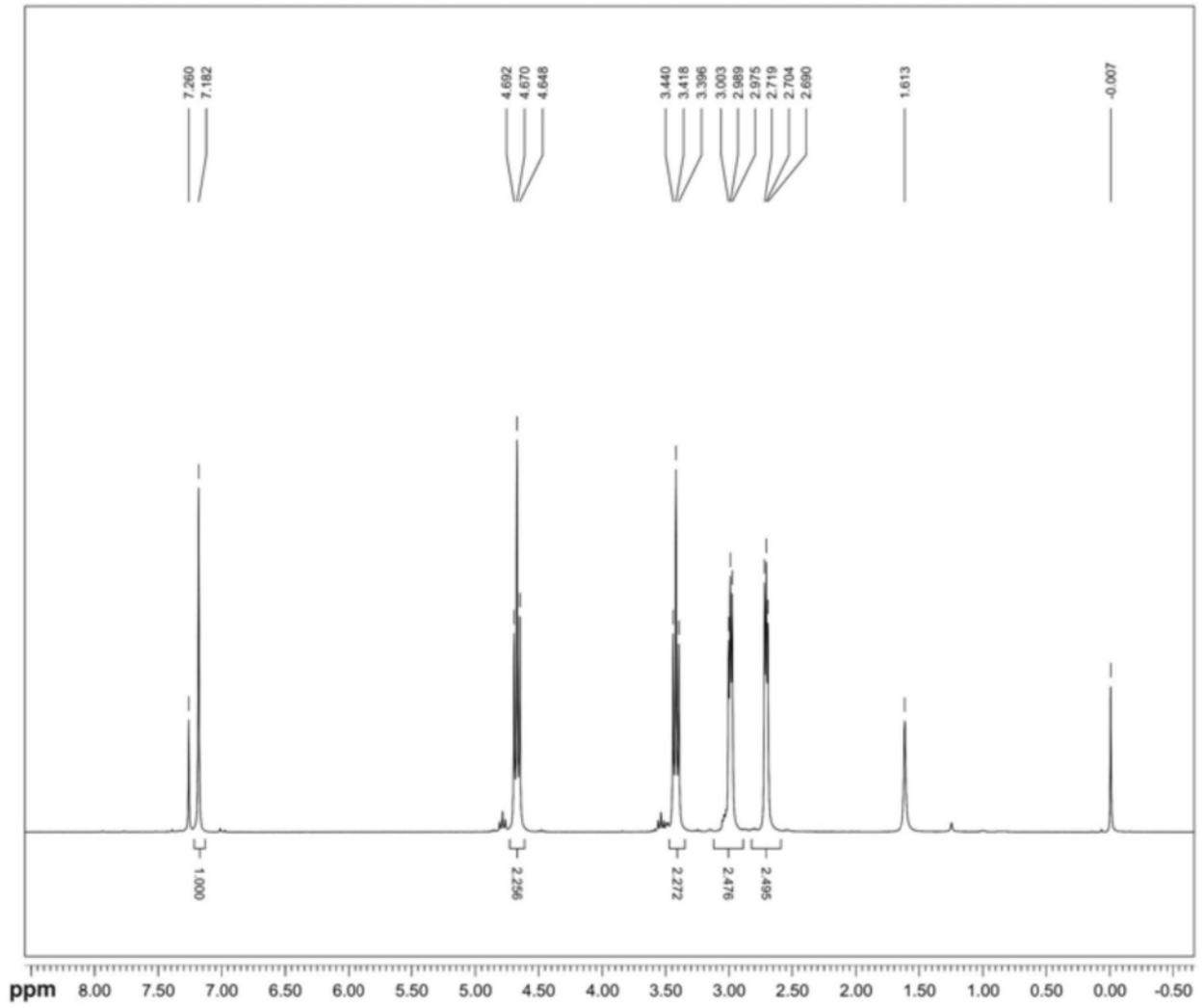


图3

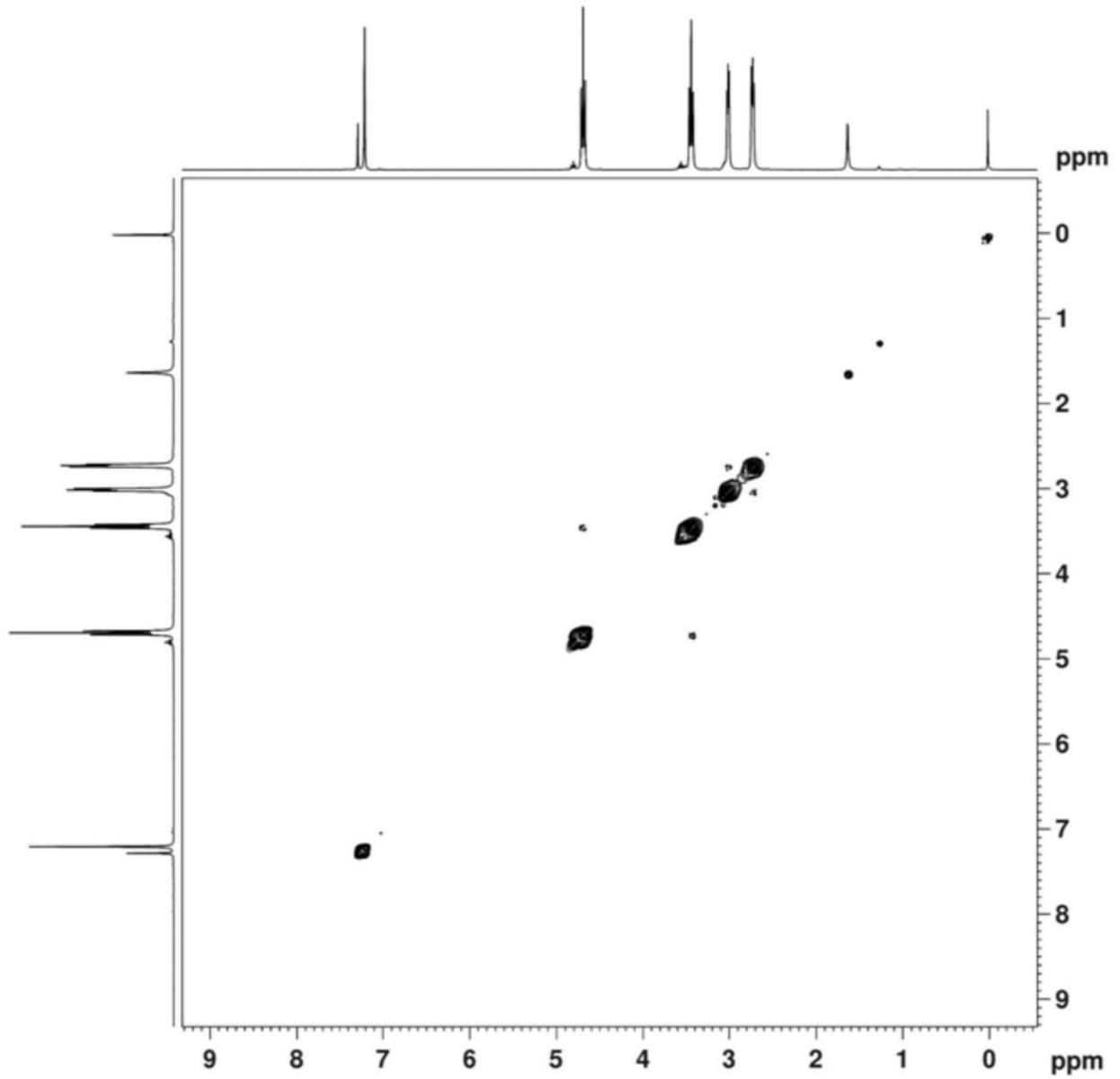


图4

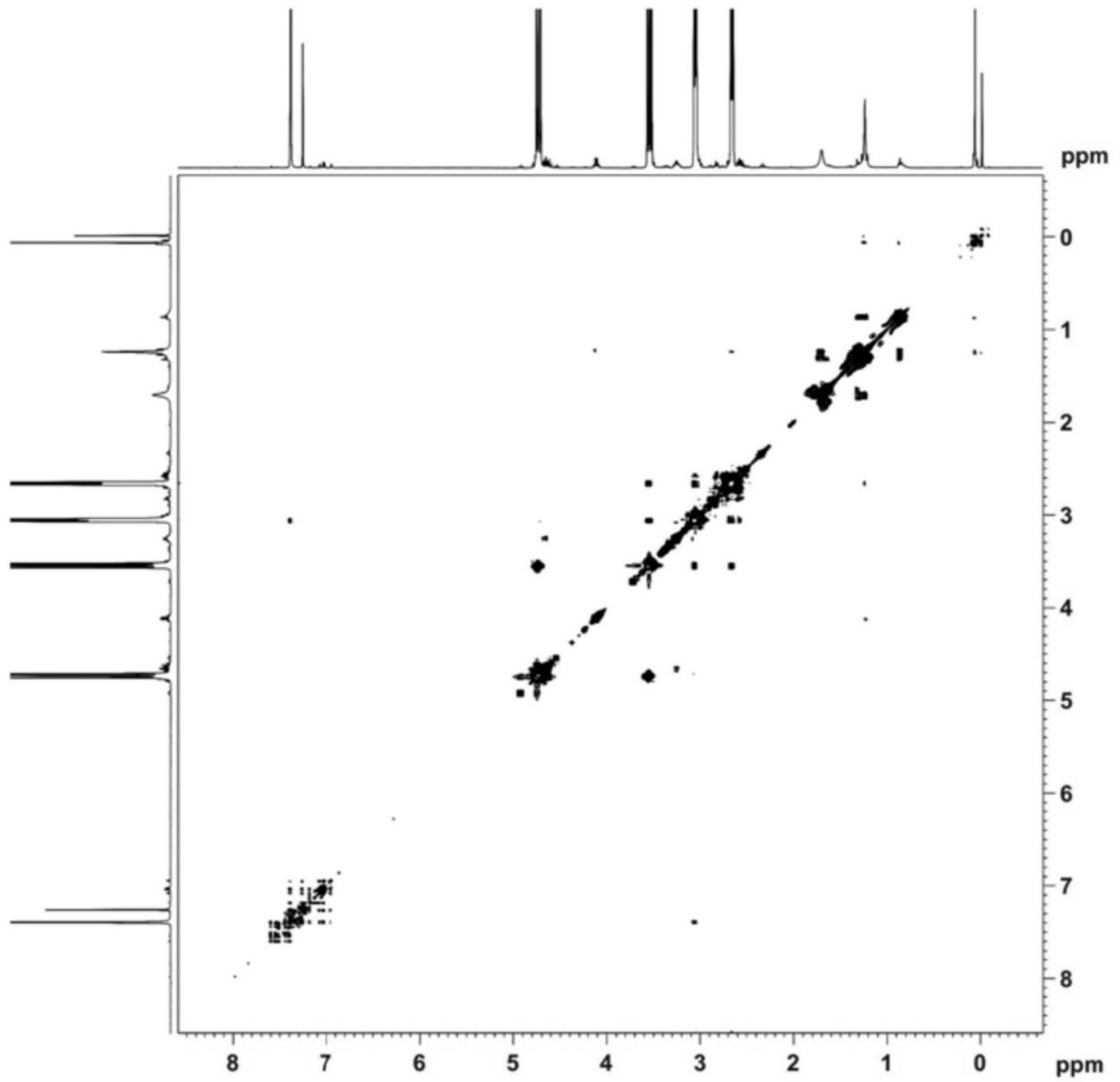


图5

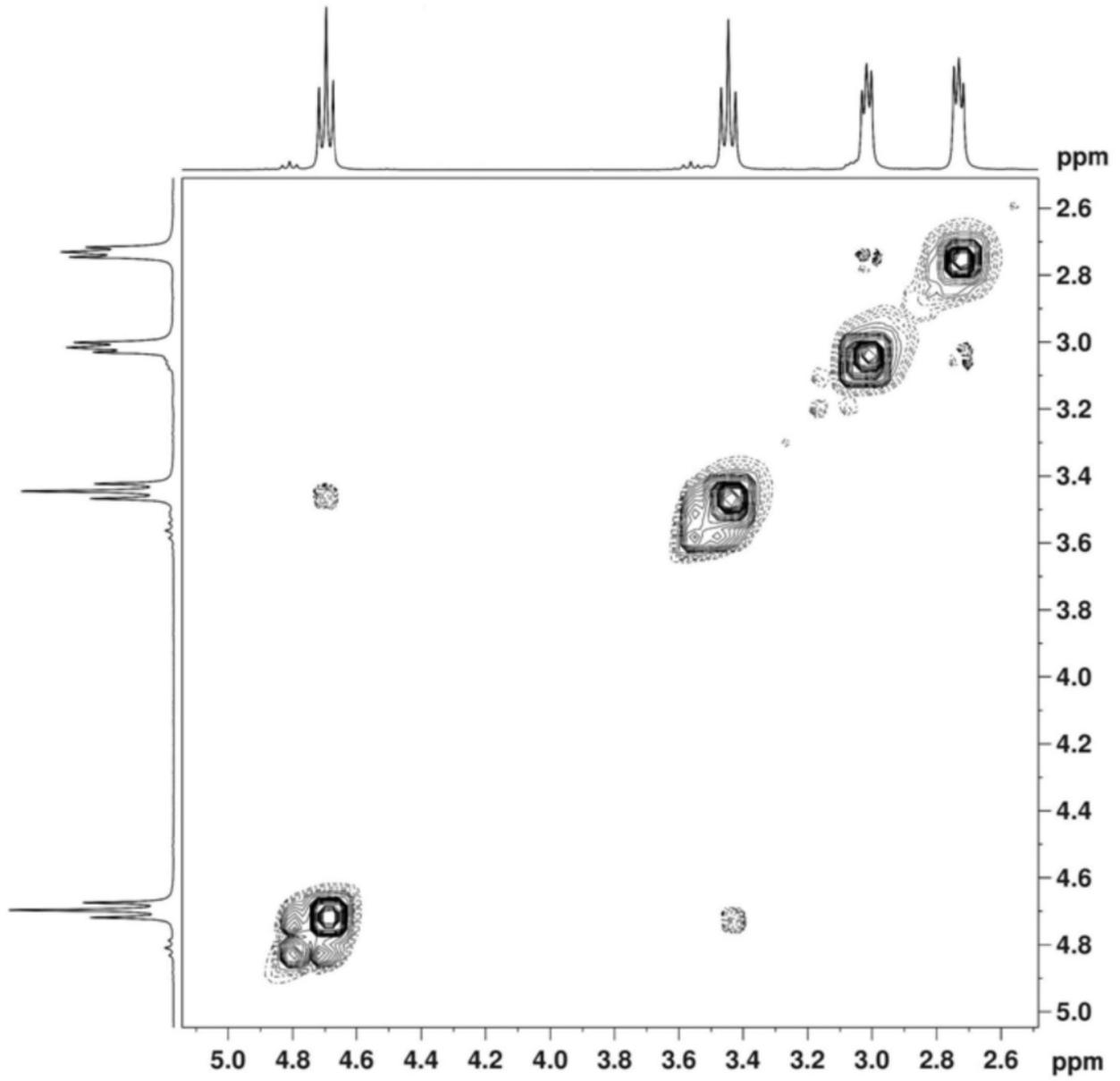


图6

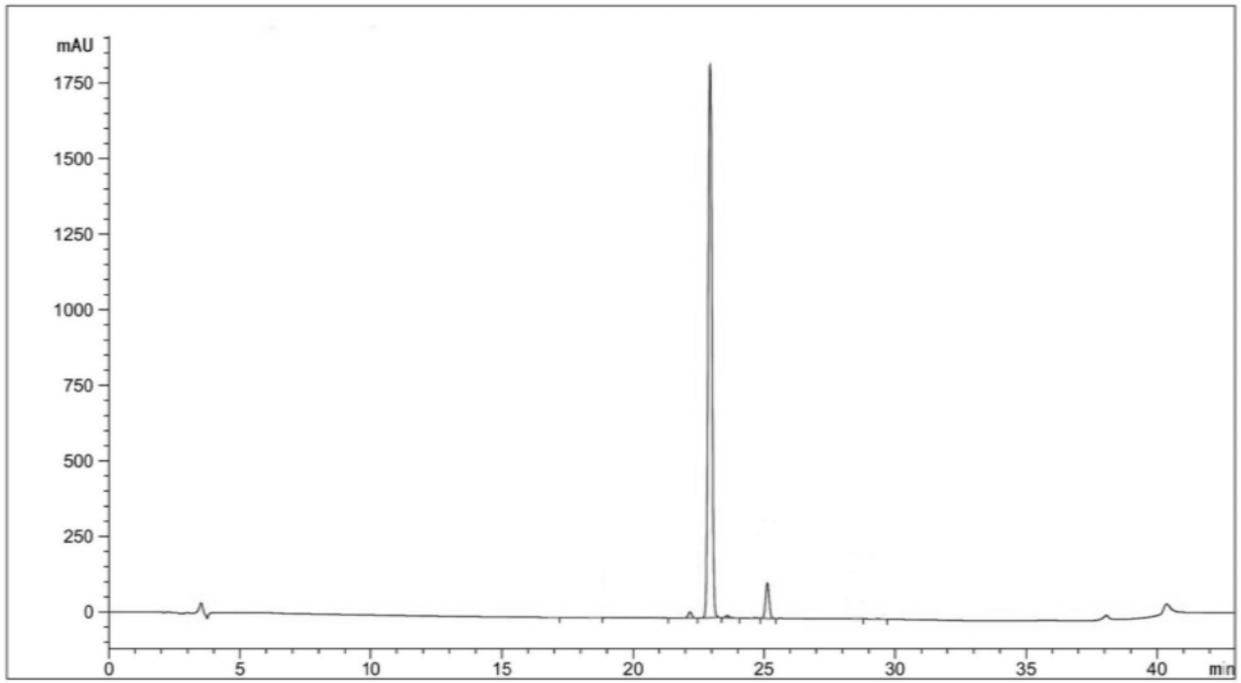


图7