



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107325078 B

(45)授权公告日 2020.01.07

(21)申请号 201710581321.9

(22)申请日 2017.07.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107325078 A

(43)申请公布日 2017.11.07

(73)专利权人 烟台万润药业有限公司
地址 264006 山东省烟台市经济技术开发
区五指山路11号

(72)发明人 马振堂 乔磊 马志珂 陈龙
孙秋霞 夏晓丽 孙宝佳 易朝辉

(74)专利代理机构 北京轻创知识产权代理有限
公司 11212

代理人 王博

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

(56)对比文件

JP 2000229944 A,2000.08.22,
WO 0170697 A1,2001.09.27,
CN 101434598 A,2009.05.20,
CN 102816115 A,2012.12.12,
CN 102850270 A,2013.01.02,
CN 105111190 A,2015.12.02,
张春雷.西洛他唑中间体6-羟基-3,4-二氢-
2(1H)喹啉酮的合成工艺研究.《浙江化工》
.2006,第37卷(第9期),

审查员 陆悠玲

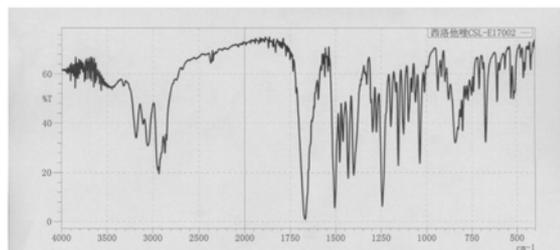
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种西洛他唑的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种西洛他唑的制备方法,属于医药技术领域。其包括如下步骤:步骤1:在有溶剂或无溶剂存在下,4-甲氧基苯胺和3-氯丙酰氯反应,TLC检测反应完成后,向体系中加入三氯化铝,升温反应1-16h,得到6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮;步骤2:在碱存在下,将步骤(1)得到的6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮与5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑在正丙醇中加热反应,即得到所述西洛他唑。采用本发明的方法,可以获得高纯度的西洛他唑,整条合成路线步骤少,收率高,成本低,废水少,适用于工业化生产。



1. 一种西洛他唑的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤1:在有溶剂或无溶剂存在下,4-甲氧基苯胺和3-氯丙酰氯反应,TLC检测反应完成后,向体系中加入三氯化铝,升温反应1-16h,得到6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,其中,所述4-甲氧基苯胺、3-氯丙酰氯、三氯化铝和溶剂的摩尔比为1:(0.9-1.2):(3-5):(0-5);其中,所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜中的一种;所述升温反应的温度为100-250℃;

步骤2:在碱存在下,将步骤(1)得到的6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮与5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑在正丙醇中加热反应,所述6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、碱和正丙醇的摩尔比为1:(0.8-1.2):(1-1.5):(10-30),即得到所述西洛他唑。

2. 根据权利要求1所述的一种西洛他唑的制备方法,其特征在于,步骤2中,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾中的一种或几种的混合物。

3. 根据权利要求1所述的一种西洛他唑的制备方法,其特征在于,步骤2中,所述加热反应的温度为50-120℃。

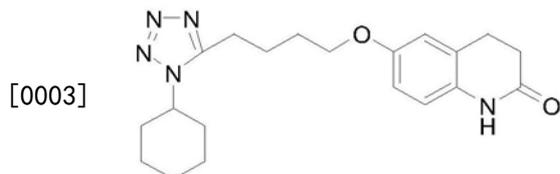
一种西洛他唑的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种西洛他唑的制备方法,属于医药技术领域。

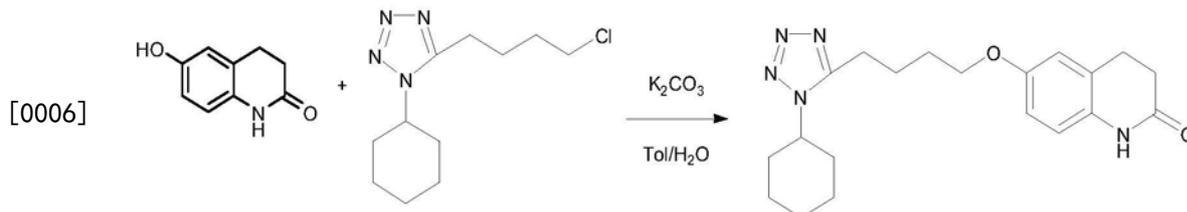
背景技术

[0002] 西洛他唑(Cilostazol),结构如下:



[0004] 西洛他唑,是喹啉类衍生物,为新型抗血小板类药物,主要通过抑制磷酸二酯酶活性而用于血栓性疾病的治疗。西洛他唑片是日本大冢株式会社大冢制药公司研制的药物,我国于1996年批准天津中国大冢制药有限公司进口。西洛他唑在预防复发性中风、防治血管形成术后再狭窄、治疗糖尿病合并下肢动脉闭塞症、治疗糖尿病神经病变方面已经越来越引起人们的广泛关注。

[0005] 目前西洛他唑的制备都是以6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮与5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑进行醚化得到,区别在于反应体系和(或)原料的制备方法的不同,反应式如下:



[0007] 现有的制备西洛他唑的方法,陈述如下:

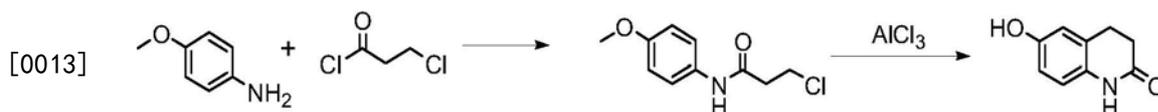
[0008] 1.美国专利US6630590使用甲苯和水混合溶剂为反应溶剂,碳酸钾作碱进行反应,因甲苯和水相互溶解性较差,反应偏慢,所以需加入较多的相转移催化剂,增加成本。

[0009] 2.美国专利US 20040024017使用水为反应溶剂,碳酸钾作碱,四丁基氯化铵为催化剂进行反应,但是需用到特殊的循环分散器,不利于放大生产。

[0010] 3.中国专利CN101434598采用乙醇或异丙醇为溶剂,但反应偏慢(>24h)。

[0011] 现有的合成中间体6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的方法,陈述如下:

[0012] 1.唐传久发表的医药新品种西洛他唑的合成研究,柳丽艳发表的新型药物西洛他唑的合成,中国专利CN105111190中均采用两步法制备6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮:采用对氨基苯酚(或对氨基苯甲/乙醚)和3-氯丙酰氯为原料在丙酮中反应制备N-取代-3-氯丙酰胺,经后处理,过滤,烘干后,在三氯化铝催化下关环得到6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮。反应如下:



[0014] 2. 中国专利CN102850270采用离子液体作为溶剂, 固体酸作为催化剂一锅法制备6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮, 缺点在于离子液体用量较大, 且相对于产品价格昂贵, 不宜工业化生产。

[0015] 3. 中国专利CN102816115采用双子表面活性剂作为催化剂一锅法制备6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮, 缺点在于该表面活性剂为其申请人自制且用量较大, 并且制备工序繁琐, 不宜工业化生产。

[0016] 综上, 现有技术中, 西洛他唑的制备方法存在如下缺点: 中间体6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的工业生产方法多采用两步法, 步骤繁琐, 收率低, 西洛他唑的合成反应偏慢且多需要用到相转移催化剂, 生产成本偏高。

[0017] 鉴于此, 有必要提供一种新的西洛他唑的制备方法。

发明内容

[0018] 本发明的目的是克服现有技术的不足, 提供一种原材料廉价易得、工艺简单、生产成本低的西洛他唑的制备方法。采用本发明的方法, 可以获得高纯度的西洛他唑, 整条合成路线步骤少, 收率高, 成本低, 废水少, 适用于工业化生产。

[0019] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下: 一种西洛他唑的制备方法, 包括如下步骤:

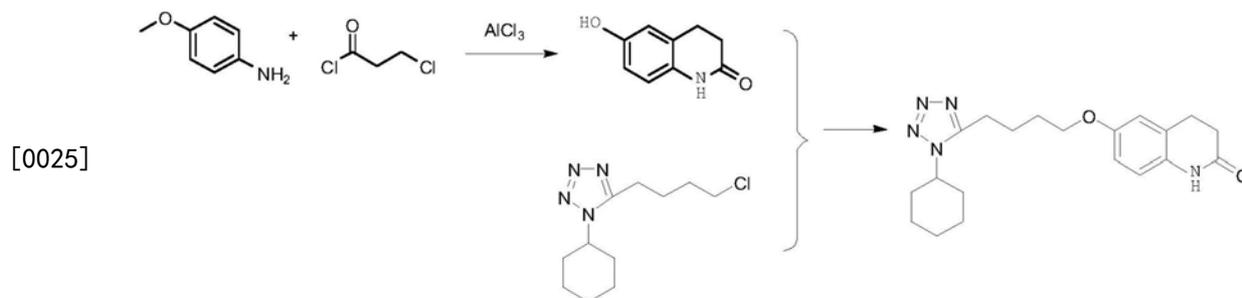
[0020] 步骤1: 在有溶剂或无溶剂存在下, 4-甲氧基苯胺和3-氯丙酰氯反应, TLC检测反应完成后, 向体系中加入三氯化铝, 升温反应1-16h, 得到6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮, 其中, 所述4-甲氧基苯胺、3-氯丙酰氯、三氯化铝和溶剂的摩尔比为1: (0.9-1.2): (3-5): (0-5);

[0021] 步骤2: 在碱存在下, 将步骤(1)得到的6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮与5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑在正丙醇中加热反应, 所述6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、碱和正丙醇的摩尔比为1: (0.8-1.2): (1-1.5): (10-30), 即得到所述西洛他唑。

[0022] 本发明以4-甲氧基苯胺和3-氯丙酰氯为原料, 采用一锅法合成6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮, 在碱的存在下, 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮与5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑进行醚化, 生成西洛他唑。

[0023] 其中, 步骤1中的TLC, 即薄层色谱 (Thin Layer Chromatography), 是色谱法中的一种, 是快速分离和定性分析少量物质的一种实验技术, 属固-液吸附色谱。

[0024] 本发明的反应式为:



[0026] 在上述技术方案的基础上, 本发明还可以做如下改进。

[0027] 进一步, 步骤1中, 所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜中

的一种。

[0028] 采用上述进一步的有益效果是：溶剂采用N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或二甲亚砜，均为沸点较高的偶极溶剂，可以促进反应进行。

[0029] 进一步，步骤1中，所述升温反应的温度为100-250℃。

[0030] 进一步，步骤2中，所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾中的一种或几种的混合物。

[0031] 更进一步，所述碱为氢氧化钠/氢氧化钾，与碳酸钠/碳酸钾按摩尔比1：(0-0.5)组成的混合物。

[0032] 进一步，步骤2中，所述加热反应的温度为50-120℃。

[0033] 本发明的有益效果：

[0034] (1) 本发明的步骤1中，采用一锅法合成6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮，与现有工艺相比有以下几个优点：①将酰化和关环脱甲基合并到一步工序，较现有技术节省了一步工序，大大简化了生产操作；②减少了溶剂及物料消耗并相应减少了三废的生成和排放；③生成的所有中间体全部同三氯化铝反应，相对现有技术的其它两步法总收率提高约10% (以原料取代苯胺计)。

[0035] (2) 本发明的步骤2中，采用正丙醇为溶剂毒性较小，为三类溶剂，沸点比乙醇和异丙醇高15℃以上，可以使反应速度更快，并且反应体系均相，无需加入相转移催化剂。

[0036] (3) 采用本发明的方法，可以获得高纯度的西洛他唑，整条合成路线步骤少，收率高，成本低，方法简单，市场前景广阔，适用于工业化生产。

附图说明

[0037] 图1为实施例1所得西洛他唑的红外谱图。

具体实施方式

[0038] 以下结合具体附图对本发明的原理和特征进行描述，所举实例只用于解释本发明，并非用于限定本发明的范围。

[0039] 实施例1

[0040] 步骤1：向2L三口瓶中，加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺，开启搅拌，开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯，随着反应进行体系放热，产品变为熔融状态，滴加完成后，继续搅拌0.5h，TLC检测，原料转化完全，向体系中加入200.0g (1.5mol) 三氯化铝，加毕，升温至150℃，保温反应2h，TLC检测反应完成，搅拌降温至60℃，向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭，析出产品，过滤，所得粗品以1000mL乙醇重结晶，得到69.4g类白色固体，即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮，收率85.05%，纯度99.22%。

[0041] 步骤2：1L三口瓶，安装机械搅拌器、温度计，正丙醇液封，氮气保护(15-25mL/min)，依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、12.3g (0.22mol) 氢氧化钾和326g正丙醇(5.42mol)加入上述三口瓶，升温至90℃，回流反应，TLC检测反应，6h后TLC显示反应完成，停止反应。降温至0℃保温0.5h，抽滤，得浅黄色固体，收率96.8%，产品HPLC纯度99.3%，将粗品加入到2L三口瓶中，加入1200mL甲醇加热溶解，热滤，降温至-10℃析晶，过滤，烘干得到66.4g白色晶体，即为西洛他

唑,其红外谱图如图1所示。收率90%,纯度99.87%,m.p.:158-159℃。

[0042] 上述m.p.是熔点melting point的简写,即是在一定压力下,纯物质固态与液态呈平衡状态的温度。

[0043] 实施例2

[0044] 步骤1:向2L三口瓶中,加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺和175g (2.0mol) N,N-二甲基乙酰胺,搅拌溶解后,开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯,滴加完成后,继续搅拌0.5h,TLC检测,原料转化完全,向体系中加入333.4g (2.5mol) 三氯化铝,加毕,升温至100℃,保温反应1h,TLC检测反应完成,搅拌降温至60℃,向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭,析出产品,过滤,所得粗品以1000mL乙醇重结晶,得到69.8g类白色固体,即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,收率85.5%,纯度99.34%。

[0045] 步骤2:1L三口瓶,安装机械搅拌器、温度计,正丙醇液封,氮气保护(15-25mL/min),依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、11.2g (0.2mol) 氢氧化钾、2.7g碳酸钾(0.02mol) 和289g (4.81mol) 正丙醇加入上述三口瓶,升温至50℃,回流反应,TLC检测反应,8h后TLC显示反应完成,停止反应。降温至2℃保温0.5h,抽滤,得浅黄色固体,收率95.0%,产品HPLC纯度99.3%,将粗品加入到2L三口瓶中,加入1200mL甲醇加热溶解,热滤,降温至-10℃析晶,过滤,烘干得到63.1g白色晶体,即为西洛他唑,收率85.5%,纯度99.90%,m.p.:158-159℃。

[0046] 实施例3

[0047] 步骤1:向2L三口瓶中,加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺和150g (2.05mol) N,N-二甲基甲酰胺,搅拌溶解后,开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯,滴加完成后,继续搅拌0.5h,TLC检测,原料转化完全,向体系中加入333.4g (2.5mol) 三氯化铝,加毕,升温至250℃,保温反应1h,TLC检测反应完成,搅拌降温至60℃,向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭,析出产品,过滤,所得粗品以1000mL乙醇重结晶,得到69.9g类白色固体,即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,收率85.7%,纯度99.17%。

[0048] 步骤2:1L三口瓶,安装机械搅拌器、温度计,正丙醇液封,氮气保护(15-25mL/min),依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、8.0g (0.2mol) 氢氧化钠、2.7g碳酸钾(0.02mol) 和360g正丙醇(6.0mol) 加入上述三口瓶,升温至120℃,回流反应,TLC检测反应,8h后TLC显示反应完成,停止反应。降温至5℃保温0.5h,抽滤,得浅黄色固体,收率95.0%,产品HPLC纯度99.3%,将粗品加入到2L三口瓶中,加入1200mL甲醇加热溶解,热滤,降温至-10℃析晶,过滤,烘干得到63.1g白色晶体,即为西洛他唑,收率85.5%,纯度99.87%,m.p.:158-159℃。

[0049] 实施例4

[0050] 步骤1:向2L三口瓶中,加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺和150g (1.92mol) 二甲亚砜,搅拌溶解后,开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯,滴加完成后,继续搅拌0.5h,TLC检测,原料转化完全,向体系中加入333.4g (2.5mol) 三氯化铝,加毕,升温至150℃,保温反应1h,TLC检测反应完成,搅拌降温至60℃,向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭,析出产品,过滤,所得粗品以1000mL乙醇重结晶,得到68.9g类白色固体,即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,收率84.4%,纯度99.17%。

[0051] 步骤2:1L三口瓶,安装机械搅拌器、温度计,正丙醇液封,氮气保护(15-25mL/

min),依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、11.2g (0.2mol) 氢氧化钾、10.6g (0.1mol) 碳酸钠和120g (2.0mol) 正丙醇加入上述三口瓶,升温至100℃,回流反应,TLC检测反应,8h后TLC显示反应完成,停止反应。降温至3℃保温0.5h,抽滤,得浅黄色固体,收率95.0%,产品HPLC纯度99.3%,将粗品加入到2L三口瓶中,加入1200mL甲醇加热溶解,热滤,降温至-10℃析晶,过滤,烘干得到64.3g白色晶体,即为西洛他唑,收率87.1%,纯度99.85%,m.p.:158-159℃。

[0052] 对比试验1:6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的合成

[0053] 步骤1:向1L三口瓶中,加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺和150g (2.58mol) 丙酮及76g (0.55mol) 碳酸钾,搅拌溶解后,开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯,滴加完成后,继续搅拌0.5h,TLC检测,原料转化完全,向体系中缓慢滴入400mL 5%盐酸,降温至0℃,保温搅拌1h,过滤,滤饼干燥,得到95.1g类白色固体,即为N-(4'-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺,收率89.0%。

[0054] 步骤2:向2L三口瓶中,加入96.1g (0.45mol) N-(4'-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺,开启搅拌,向体系中加入200.0g (1.5mol) 三氯化铝,加毕,升温至150℃,保温反应2h,TLC检测反应完成,搅拌降温至60℃,向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭,析出产品,过滤,所得粗品以1000mL乙醇重结晶,得到62.4g类白色固体,即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,收率85.0%,(以4-甲氧基苯胺计收率75.6%),纯度99.17%。

[0055] 对比试验2:6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的合成

[0056] 步骤1:向1L三口瓶中,加入61.6g (0.5mol) 4-甲氧基苯胺和150g甲苯及76g (0.55mol) 碳酸钾,搅拌溶解后,开始滴加63.5g (0.5mol) 3-氯丙酰氯,滴加完成后,继续搅拌0.5h,TLC检测,原料转化完全,向体系中缓慢滴入400mL 5%盐酸,降温至0℃,保温搅拌1h,过滤,滤饼干燥,得到94.3g类白色固体,即为N-(4'-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺,收率88.4%。

[0057] 步骤2:向2L三口瓶中,加入96.1g (0.45mol) N-(4'-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺和150g (2.05mol) N,N-二甲基乙酰胺开启搅拌,向体系中加入240.0g (1.8mol) 三氯化铝,加毕,升温至150℃,保温反应2h,TLC检测反应完成,搅拌降温至60℃,向体系中缓慢加入1500g冰水淬灭,析出产品,过滤,所得粗品以1000mL乙醇重结晶,得到63.5g类白色固体,即为6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,收率86.5%(以4-甲氧基苯胺计收率76.5%),纯度99.20%。

[0058] 对比试验3:西洛他唑的合成

[0059] 1L三口瓶,安装机械搅拌器、温度计,乙醇液封,氮气保护(15-25mL/min),依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四氮唑、12.3g (0.22mol) 氢氧化钾和326g乙醇加入上述三口瓶,升温至80℃,回流反应,TLC检测反应,12h后TLC显示反应完成,停止反应。降温至0℃保温0.5h,抽滤,得浅黄色固体,收率96.8%,产品HPLC纯度99.3%,将粗品加入到2L三口瓶中,加入1200mL甲醇加热溶解,热滤,降温至-10℃析晶,过滤,烘干得到66.4g白色晶体,即为西洛他唑,收率90%,纯度99.88%。

[0060] 对比试验4:西洛他唑的合成

[0061] 1L三口瓶,安装机械搅拌器、温度计,异丙醇液封,氮气保护(15-25mL/min),依次将32.6g (0.2mol) 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮、46.8g (0.2mol) 5-(4-氯丁基)-1-环己基四

氮唑、12.3g (0.22mol) 氢氧化钾和326g异丙醇加入上述三口瓶,升温至70℃,回流反应,TLC检测反应,18h后TLC显示反应完成,停止反应。降温至0℃保温0.5h,抽滤,得浅黄色固体,收率96.8%,产品HPLC纯度99.3%,将粗品加入到2L三口瓶中,加入1200mL甲醇加热溶解,热滤,降温至-10℃析晶,过滤,烘干得到66.0g白色晶体,即为西洛他唑,收率89.5%,纯度99.89%。

[0062] 结论

[0063] 由上述实施例1-4及对比试验1-4可见,以6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的合成方法而言,本发明实施例1-4均采用一锅法合成6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮,将酰化和关环脱甲基合并到一步工序,节省了一步工序。而对比试验1-2均需要两步。因此,本发明的方法大大化了生产操作,且减少了溶剂及物料消耗并相应减少了三废的生成和排放。

[0064] 以6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的收率而言,以原料取代苯胺计,本发明实施例1-4所得6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的收率为84.4%-85.7%,对比试验1-2所得6-羟基-3,4-二氢喹啉-2-酮的收率为75.6%-76.5%。因此,本发明的方法相对于对比试验的收率提高约10%。

[0065] 以西洛他唑的合成而言,本发明实施例1-3的步骤2中,西洛他唑的合成均采用正丙醇,反应速度更快,并且反应体系均相,无需加入相转移催化剂。而对比试验3-4采用乙醇或异丙醇,由于溶剂沸点较低,所以反应时间相对较长。

[0066] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

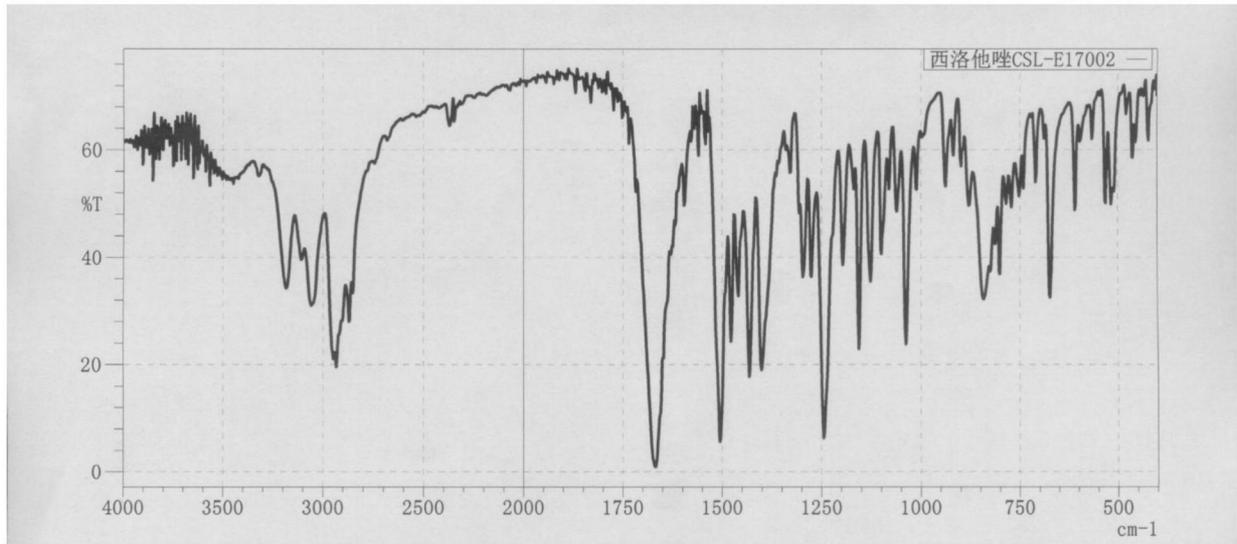


图1