



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108752308 A

(43)申请公布日 2018.11.06

(21)申请号 201810883663.0

(22)申请日 2018.08.06

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区昆仑山路7号

申请人 成都盛迪医药有限公司

(72)发明人 文利斌 陈昱 李长松 何飏

薛州洋

(51) Int. Cl.

*C07D 317/24*(2006.01)

*A61K 31/5377*(2006.01)

*A61P 9/06*(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

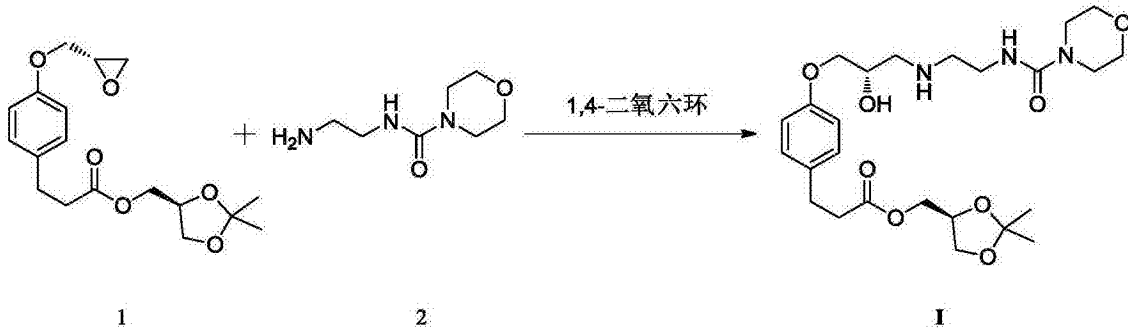
(54)发明名称

一种盐酸兰地洛尔的制备方法

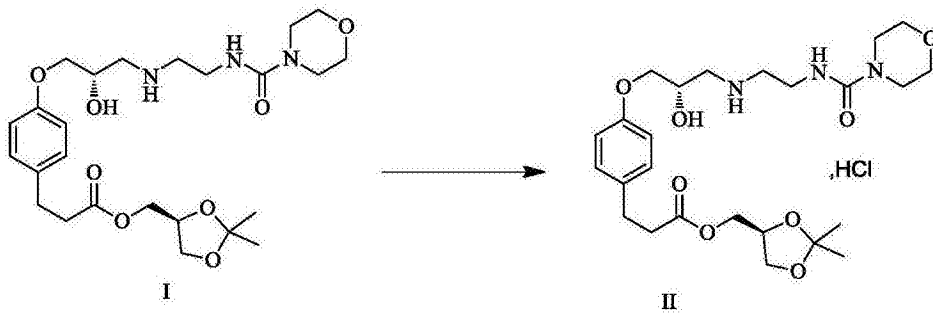
(57)摘要

本发明涉及一种盐酸兰地洛尔的制备方法，主要是涉及制备过程中反应溶剂1,4-二氧六环的选用，通过该方法制备的盐酸兰地洛尔避免了酯交换杂质的产生，且操作简单，反应收率高，适用于工业化大生产，该原料药及其制剂具有更好的安全性、有效性和稳定性，在制备在手术中紧急治疗心律失常、手术后动态监测失常的药物中有重要用途。

1. 一种制备兰地洛尔的方法,包括式1与2所示化合物反应的步骤,反应在溶剂中进行,溶剂为1,4-二氧六环,



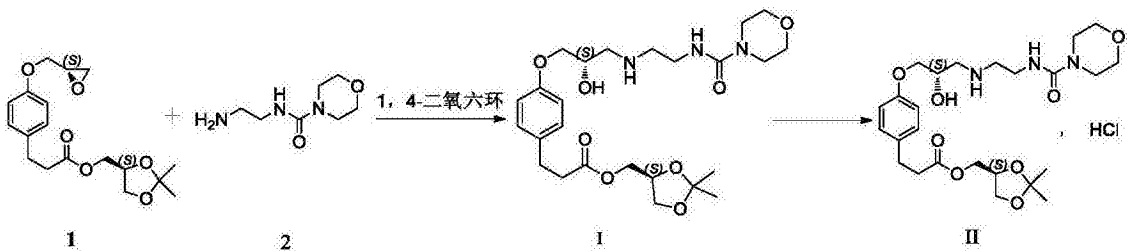
2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述方法还包括将式I所示化合物成盐,得到式II所示化合物的步骤,



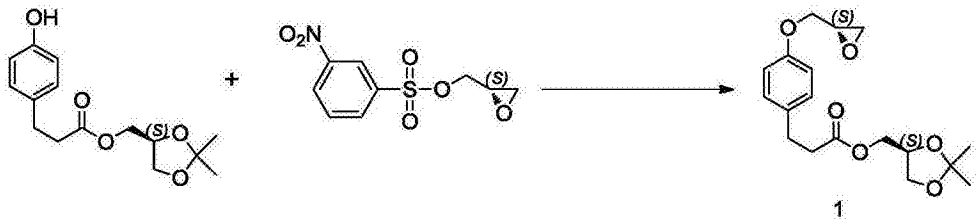
3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述式1与2所示化合物反应的反应温度选自0-100℃,优选20-60℃,更优选35-45℃。

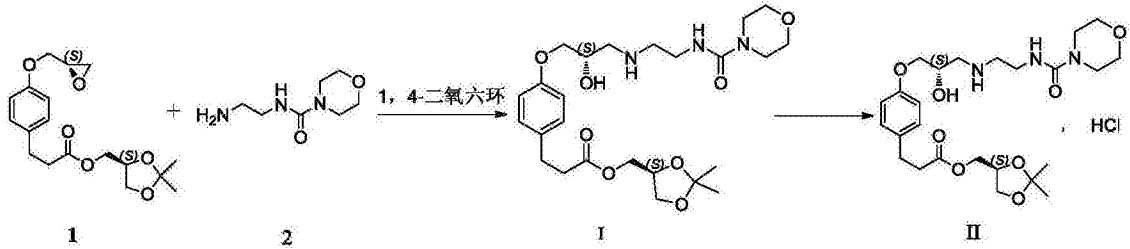
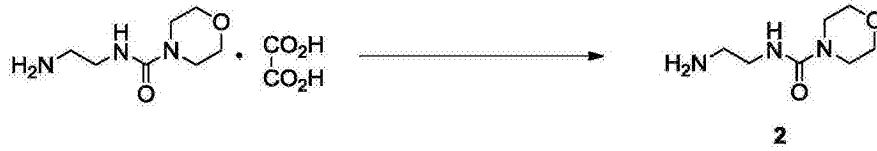
4. 根据权利要求1-3任一项所述的制备方法,其特征在于,还包括式II所示化合物结晶的步骤,结晶溶剂选自脂肪烃类、芳香烃类、醚类、酯类或腈类溶剂,优选乙腈。

5. 一种盐酸兰地洛尔的制备方法,包括,

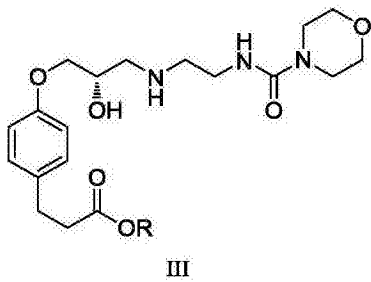


6. 一种盐酸兰地洛尔的制备方法,包括,





7. 根据权利要求2-6任一项所述的制备方法制备的盐酸兰地洛尔,其特征在于,式III所示化合物或其盐酸盐含量不高于0.1%,



其中,R选自烷基、苄基以及取代苄基,优选甲基、乙基、异丙基或正丁基。

8. 一种药物组合物,包括根据权利要求2-7任一项所述的制备方法得到的盐酸兰地洛尔与药学上可接受的载体和/或稀释剂。

9. 根据权利要求2-7任一项所述的制备方法得到的盐酸兰地洛尔或权利要求8所述的药物组合物在制备在手术中紧急治疗心律失常、手术后动态监测失常的药物中的用途。

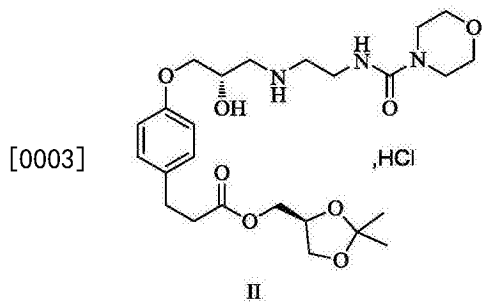
## 一种盐酸兰地洛尔的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成领域,具体涉及一种盐酸兰地洛尔的制备方法。

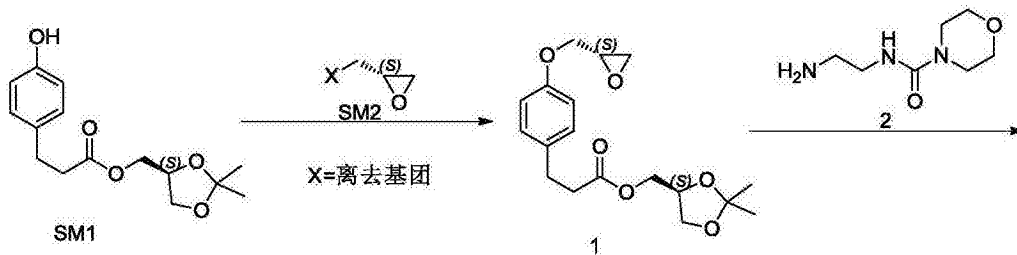
## 背景技术

[0002] 盐酸兰地洛尔(Landiolol hydrochloride,CAS:133242-30-5),商品名:Onoact;化学中文名:4-[(2S)-2-羟基-3-[[2-[(4-吗啉羰基)氨基]乙基]氨基]丙氧基]苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯盐酸盐,其具有如式II所示的化学结构,

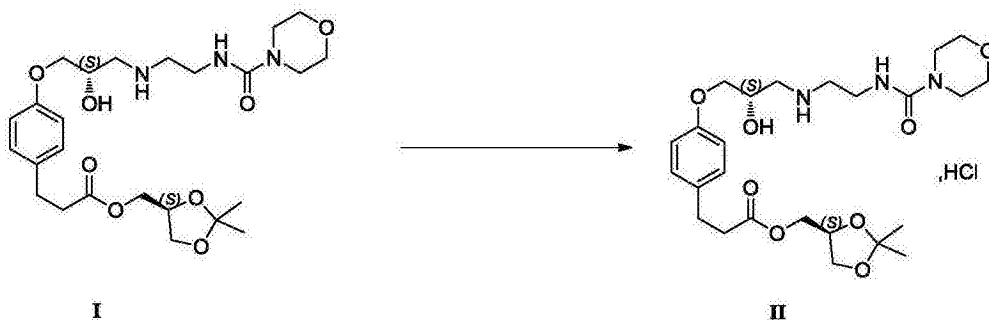


[0004] 兰地洛尔是选择性 $\beta_1$ 受体阻断药,具有超广谱作用,在具体运用中以盐酸盐的形式存在。其主要拮抗存在于心脏的 $\beta_1$ 受体,抑制由儿茶酚胺引起的心博数增加。该药是由日本Ono(小野)制药工业株式会社最早开发,于2002年9月在日本首次上市,用于手术时发生心动过速性心律失常(包括心房纤颤、心房扑动、窦性心动过速)的紧急治疗。2006年10月在日本增加了新的适应症,用于手术后的循环动态监视下对心动过速性心律失常(包括心房细动、心房粗动、窦性心动过速)的紧急治疗。

[0005] 现有技术中,CN101012217A公开了合成盐酸兰地洛尔的方法,路线如下:

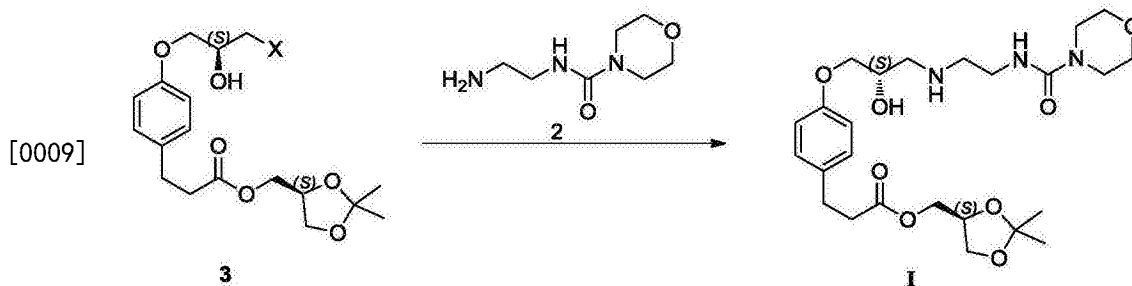


[0006]

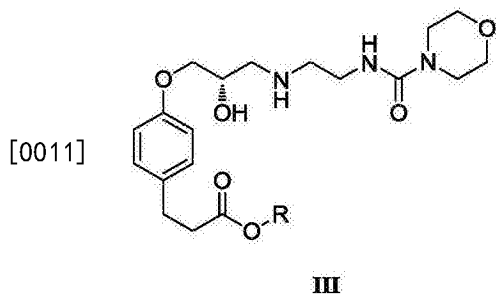


[0007] X为卤代、取代苯磺酸基等离去基团;SM1与SM2缩合反应获得中间体1,中间体1再与N-(2-氨基乙基)-4-吗啉甲酰胺(化合物2)反应,得到兰地洛尔(式I所示化合物)。

[0008] 然而,上述合成路线部分反应试剂昂贵且不易获得,工艺过程需进行柱层析纯化,反应收率低,现有技术EP2687521A对该路线进行了改进,采用市售廉价易得的手性催化剂催化合成一种式3所示中间体,中间体3再与N-(2-氨基乙基)-4-吗啉甲酰胺(化合物2)反应,获得兰地洛尔,

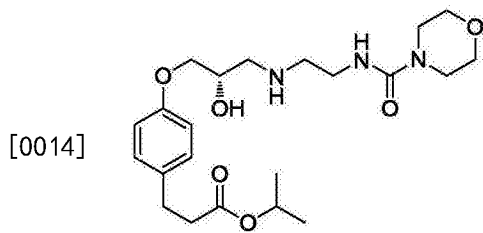


[0010] 在上述制备盐酸兰地洛尔的现有技术中,涉及到合成兰地洛尔(式I所示化合物)的关键反应步骤,无论是采用中间体化合物1或者中间体化合物3,反应均在异丙醇/水或者异丙醇体系中进行。但是采用醇类溶剂,特别是烷基醇,在酸碱催化下易发生酯交换反应,生成酯交换杂质,如式III所示,R选自烷基,苄基以及取代苄基等。



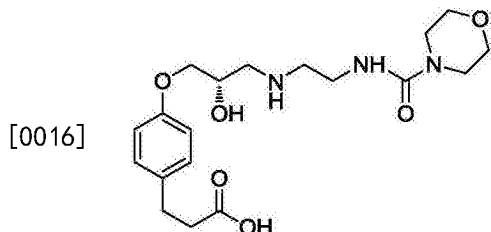
[0012] CN104003973A公开了化合物兰地洛尔在碱性条件下极易与醇类溶剂发生酯交换或醇解,从而给药品的安全性和有效性带来风险。CN101012217A公开了兰地洛尔在甲醇中易分解产生副产物,并选择了避免在工艺中使用甲醇,但在其合成工艺中仍然采用了异丙醇/水做反应溶剂进行环氧开环反应,不可避免的会产生异丙酯交换杂质。

[0013] 为确定酯交换对生产工艺的稳定性以及产品的质量造成的影响程度,本发明按上述文献方法,在合成兰地洛尔的过程中,采用异丙醇和水做反应溶剂,在低温条件反应时,发现兰地洛尔产品中含有的取代异丙酯杂质(式IV)占0.4%以上,随着反应温度的升高,该杂质的含量变大,从而造成收率低、质量差等问题。由于该杂质的结构与兰地洛尔非常相似,要在原料药中将其控制在0.1%以下,需经多次重结晶才能得到有关物质符合药理学质量要求的盐酸兰地洛尔成品,不仅使操作过程繁复,还大大的降低了反应收率,给工艺稳定性带来了较多不可控的风险。另外,根据ICH的规定,作为三类溶剂的异丙醇的要求残留是不得超过0.5%,很显然,如果原料药中残留异丙醇,就会对原料药的长期稳定性就会带来很大的风险,如果发生酯交换,就会严重影响药品的有效性和安全性,因此,这就对原料药中异丙醇的残留提出了更高的要求。因此,无论从绿色化学的角度或者药品的安全性上讲,异丙醇都不是一种适宜的溶剂选择。



IV

[0015] 现有技术JP2873417B公开了在合成兰地洛尔的过程中使用N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂;CN104003973A公开了在合成兰地洛尔的过程中使用氢氧化钠水溶液,以N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺以及二甲亚砜作为反应溶剂,收率45%~55%。然而,这几种溶剂在氢氧化钠水溶液中易分解。二甲亚砜对碱稳定性不够,易分解和产生自身歧化反应,生成恶臭的硫醚味道;另外,二甲亚砜本身具有的氧化性,会对兰地洛尔的易氧化基团如羟基,胺基造成影响,生成氧化杂质如酮,氮氧化物等,因此,该溶剂也是一种不适宜选取的溶剂。同样,选用甲酰胺类溶剂,其在氢氧化钠水溶液中易分解,如使用N,N-二甲基甲酰胺就会分解成二甲胺,二甲胺甲酸盐等一系列的副产物。另外,CN102232930A公开了兰地洛尔在酸性和碱性条件下均易水解和异构化,特别是碱性条件下酯水解反应较易发生,产生式V所示碱水解杂质,从而影响产品的质量和收率。



V

[0017] 因此,寻找一种适合的反应溶剂,提高盐酸兰地洛尔的用药安全性和有效性,更好地发挥其临床疗效,避免或降低其不良反应或副反应,同时提高反应收率,提供利于盐酸兰地洛尔的工业化生产的方法是非常有必要的。

### 发明内容

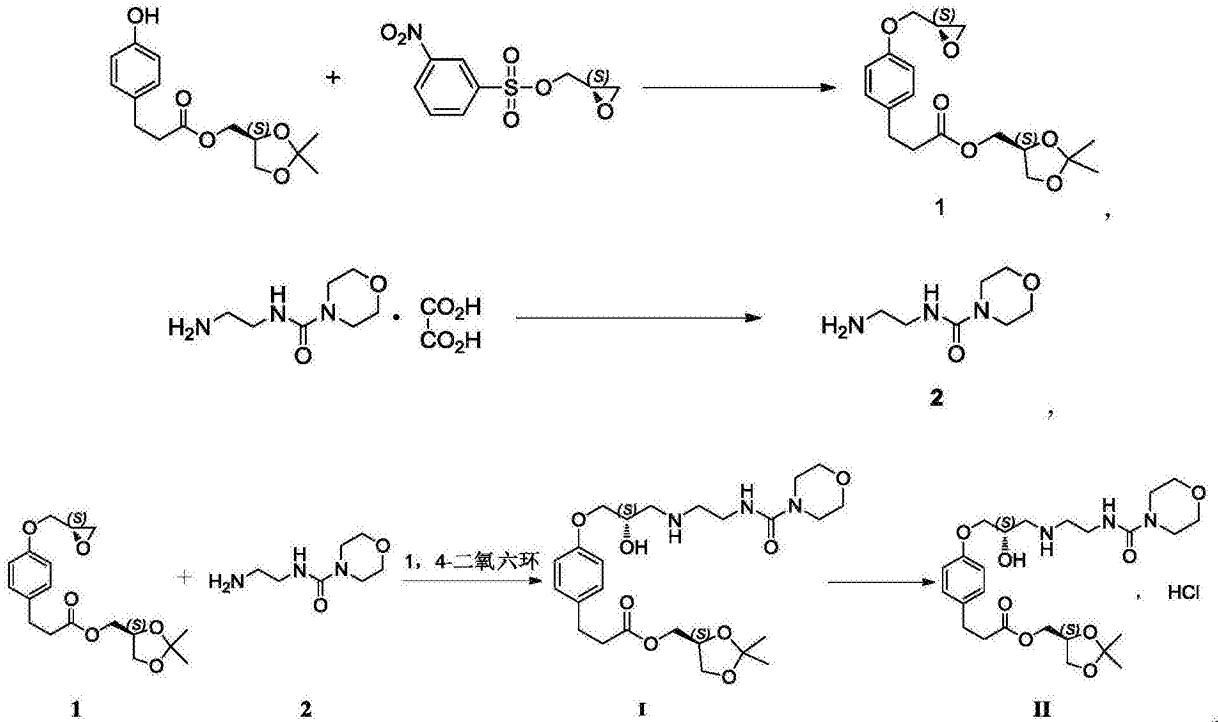
[0018] 本发明要解决的技术问题是提供一种盐酸兰地洛尔原料药的制备方法,该方法操作简单,反应收率高,适用于工业化大生产,该原料药及其制剂具有更好的安全性、有效性和稳定性。

[0019] 为实现上述目的,本发明提供的技术方案如下:

[0020] 本发明提供一种制备兰地洛尔的方法,包括式1和式2反应的步骤,反应在溶剂中进行,溶剂为1,4-二氧六环,

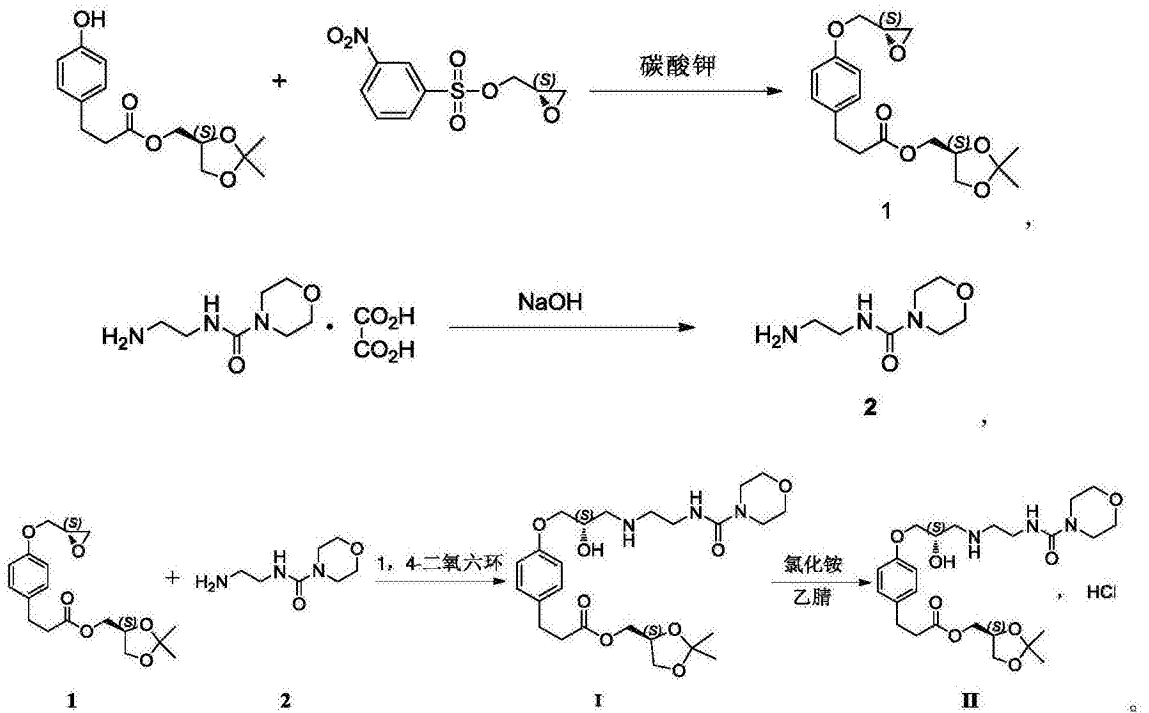


[0031]



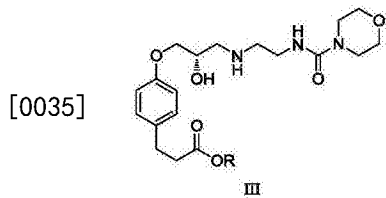
[0032] 本发明提供一种制备盐酸兰地洛尔原料药的方法,所述方法包括:

[0033]



[0034] 根据前述兰地洛尔的制备方法得到的兰地洛尔或盐酸兰地洛尔,式III所示化合物(或其盐酸盐)含量不高于0.1%,





[0036] 其中,R选自烷基、苄基以及取代苄基,R优选甲基、乙基、异丙基或正丁基,R最优选异丙基。

[0037] 一种药物组合物,包括根据如前所述的制备方法得到的盐酸兰地洛尔与药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0038] 根据如前所述的制备方法得到的盐酸兰地洛尔或药物组合物在制备在手术中紧急治疗心律失常、手术后动态监测失常等的药物中的用途。

[0039] 发明详述

[0040] 为了更容易理解本发明,以下具体定义了某些技术和科学术语。除显而易见在本文件中的它处另有明确定义,否则本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

[0041] 本发明所述“卤素或卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

[0042] 本发明所述“烷基”是指直链或支链的含有1-20个碳原子的烷基,包括例如“C1-6烷基”、“C1-4烷基”等,具体实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

[0043] 本发明所述的“酯类溶剂”是指含碳原子数为1至4个的低级有机酸与含碳原子数为1至6个的低级醇的结合物,具体实例包括但不限于:乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯或乙酸异丙酯。

[0044] 本发明所述的“醚类溶剂”是指含有醚键-O-且碳原子数为1至10个的链状化合物或环状化合物,具体实例包括但不限于:四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环或甲基环戊基醚。

[0045] 本发明所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C1-6烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团,所述“C1-6烷基”如前文所定义,具体实例包括但不限于:甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

[0046] 本发明所述的“腈类溶剂”是指一个或多个“氰基”取代“C1-6烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团,所述“C1-6烷基”如前文所定义,具体实例包括但不限于:乙腈或丙腈。

[0047] 本发明所述的“脂肪烃类溶剂”是指具有脂肪族化合物基本属性、分子中碳原子间连成链状碳架两端张开不成环的且碳原子个数为1-10个的碳氢化合物如饱和脂肪烃类,包括烷烃类溶剂,具体实例包括但不限于:正丁烷、正戊烷、正己烷、正庚烷、硝基甲烷或硝基乙烷。

[0048] 本发明所述“芳香烃类溶剂”是指分子中具有闭合环状的共轭体系, $\pi$ 电子数符合休克尔规则的碳环化合物及其衍生物的总称,具体实例包括但不限于苯、甲苯、异丙基苯或

二甲苯。

[0049] 本发明所述的“含量”是指目标成分占物质总重量的比例,用百分数表示物质中所包含的某种成分的量。

### 具体实施方式

[0050] 以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制本发明的范围。

[0051] 实验所用的测试仪器:

[0052] 色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂

[0053] 检测波长:223nm

[0054] 流速:0.8ml/min

[0055] 流动相A:磷酸盐溶液(取庚烷磺酸钠0.5g和磷酸二氢钠3.9g,加水1000mL使溶解)-甲醇(60:40)

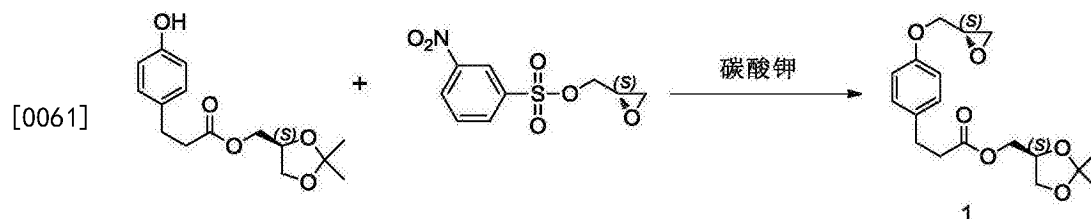
[0056] 流动相B:甲醇

[0057] 按下表进行梯度洗脱:

	时间(分钟)	A%	B%
[0058]	0	100	0
	30	50	50
	50	50	50

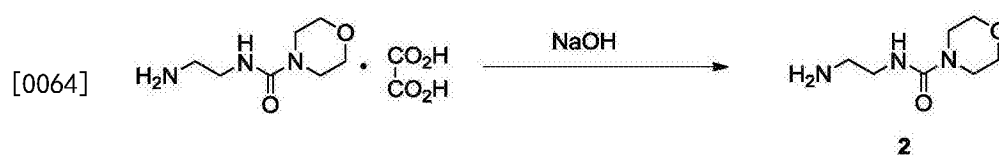
[0059] 本发明实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规试剂。

[0060] 实施例1、4-[(2S)-3-环丙氧基]苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯(式1)的制备



[0062] 向反应釜中加入乙腈(9.0kg),600g 4-羟基苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯和566g (S)-间硝基苯磺酸缩水甘油酯,再加入碳酸钾(1.18kg)。然后将反应体系升至62-70℃反应。反应结束后,将反应体系降温冷却至室温。过滤,滤液浓缩至干,得油状物,产物直接用于下一步反应。

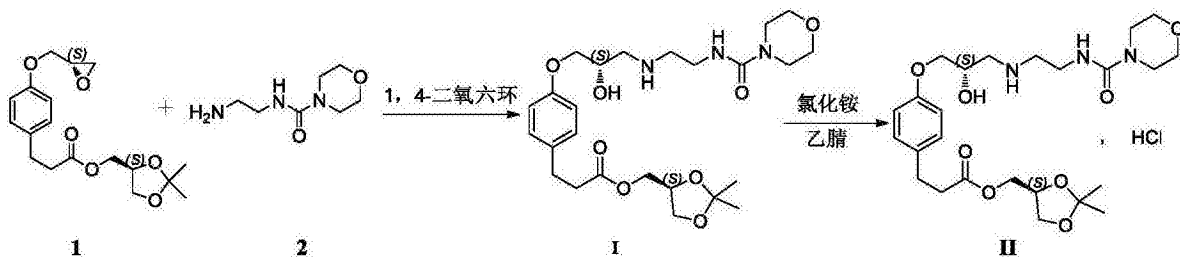
[0063] 实施例2、N-(2-氨基乙基)-4-吗啉甲酰胺(式2化合物)的制备



[0065] 向反应釜中加入二氯甲烷30kg和N-(2-氨基乙基)-4-吗啉甲酰胺草酸盐3.0kg后,加入无水硫酸钠5.0kg,氢氧化钠1.14kg。30℃反应15-18h。过滤,滤液减压浓缩至干,得约

1.97kg淡黄色油状物,收率99.5%。

[0066] 实施例3、4-[ (2S)-2-羟基-3-[[2-[(4-吗啉羰基)氨基]乙基]氨基]丙氧基]苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯(结构式I)及其盐酸盐(结构式II)的制备  
[0067]



[0068] 氮气氛围下向反应釜中加入200mL二氧六环,再将实施例2制备的N-(2-氨基乙基)-4-吗啉甲酰胺100g加入反应瓶中,搅拌下再将实施例1制备的4-[(2S)-3-环丙氧基]苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯70g加入反应瓶,于35~43℃下反应。反应完全后,将反应液降温至25℃后用乙酸乙酯稀释,然后用饱和食盐水洗涤,获得4-[(2S)-2-羟基-3-[[2-[(4-吗啉羰基)氨基]乙基]氨基]丙氧基]苯丙酸[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯(结构式I)的乙酸乙酯溶液。

[0069] 向上述有机相中加入饱和氯化铵水溶液,搅拌分层。每次加入饱和氯化铵水溶液400mL,重复操作2两次,将分层后的有机相减压浓缩至干,获得淡黄色固体,然后将其加入反应瓶中,加入350mL乙腈,升温至60℃使其完全溶解,自然降至室温并搅拌3.0h。过滤,干燥后得到式II所示盐酸兰地洛尔精制品85.2g,两步总收率为75.1%,纯度99.84%,单杂小于0.1%。

[0070] 实施例4、采用不同溶剂反应情况的对比

[0071] 为对比不同反应溶剂对式I化合物制备反应的影响,采用典型的实验操作对获得盐酸兰地洛尔的工艺过程,进行了反应情况对比。

[0072] 表1不同溶剂实验结果对比

[0073]

环氧开环溶剂	主要杂质 <sup>[a]</sup>			实验结果(式II化合物)		
	式IV	式V	式VI	纯度(%)	最大单杂(%)	总收率(%)



[0082] 由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明,某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。