



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103509025 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201210219699. 1

(22) 申请日 2012. 06. 29

(71) 申请人 重庆药友制药有限责任公司

地址 401121 重庆市渝北区人和镇星光大道  
100 号

申请人 重庆凯林制药有限公司

(72) 发明人 孟文学 裴东 冉咏梅 宋显根

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

C07D 223/20 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

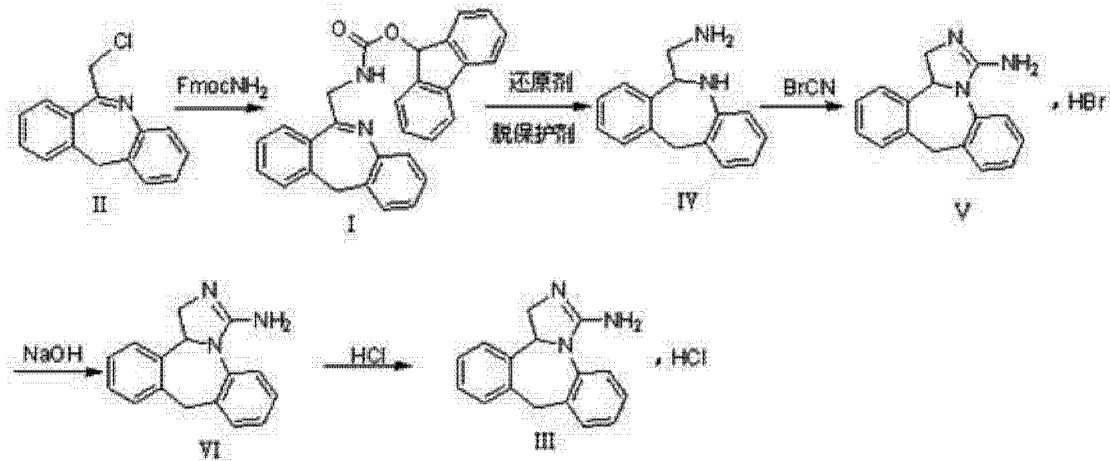
(54) 发明名称

一种盐酸依匹斯汀及其中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及制备盐酸依匹斯汀的中间体和制备盐酸依匹斯汀的方法。所述方法,包括以下步骤:先将6-氯甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓与有保护的氨基试剂反应生成氨基保护的化合物,然后经过还原反应、脱保护反应生成6-氨基-6,11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓,最后6-氨基-6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓经过溴化氰环合后用碱中和,再与盐酸反应生成盐酸依匹斯汀。本发明的制备方法反应原料易得,副产物少,产品纯度高,适合工业化生产。

1. 一种盐酸依匹斯汀的制备方法,其合成路线如下:



包括以下步骤:

(1) 6-氯甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓(II)和N-苄氧羰基氨基在有机溶剂中,缚酸剂存在下,反应生成中间体化合物(I),其中所述缚酸剂选自三乙胺、吡啶、甲胺、二甲胺、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾;所述有机溶剂选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的低级烷基醇或醚、二氯甲烷、氯仿、乙腈;

(2) 中间体化合物(I)经过还原反应、脱保护反应,得到6-氨基-6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓(IV),其中所述脱保护反应的脱保护剂为弱碱性试剂,选自哌啶、甲胺、二甲胺、正二丙胺中的一种或一种以上按任意比例的混合溶液;

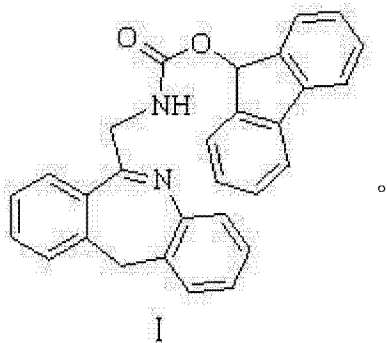
(3) 产物(IV)与溴氰环合生成依匹斯汀氢溴酸盐;

(4) 依匹斯汀氢溴酸盐用碱中和后得到依匹斯汀;

(5) 依匹斯汀与盐酸成盐即得盐酸依匹斯汀。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其中步骤(1)所述缚酸剂选自三乙胺、吡啶、甲胺、二甲胺。

3. 一种用于制备盐酸依匹斯汀的中间体6-N-苄氧羰基氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓(I),其结构式如下:



## 一种盐酸依匹斯汀及其中间体的制备方法

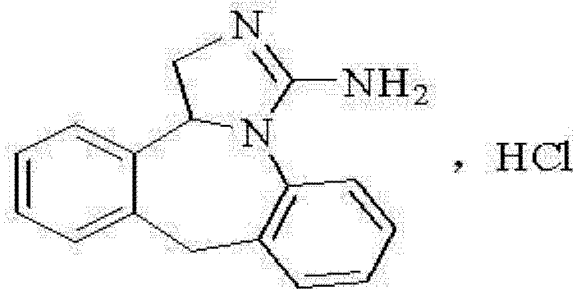
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物化合物的制备方法,具体涉及制备盐酸依匹斯汀的新的中间体及盐酸依匹斯汀的制备方法。

### 背景技术

[0002] 过敏性疾病是临床常见疾病,长期以来一直威胁着人类的健康,特别是近几十年来随着工业化的进展及环境污染的加剧,过敏性疾病的发生呈逐年递增的趋势。这类疾病包括过敏性支气管哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮肤病及荨麻疹等。而且过敏反应参与诸多疾病的发生与发展,使得抗过敏药成为世界范围内最常用的药物类别之一。

[0003] 盐酸依匹斯汀(Epinastine Hydrochloride)化学名为 3-氨基-9,13-二氢-1*H*-二苯并[*c*,*f*]-咪唑并[1,5-*a*]氮杂卓盐酸盐(III),其结构式如下:



### III

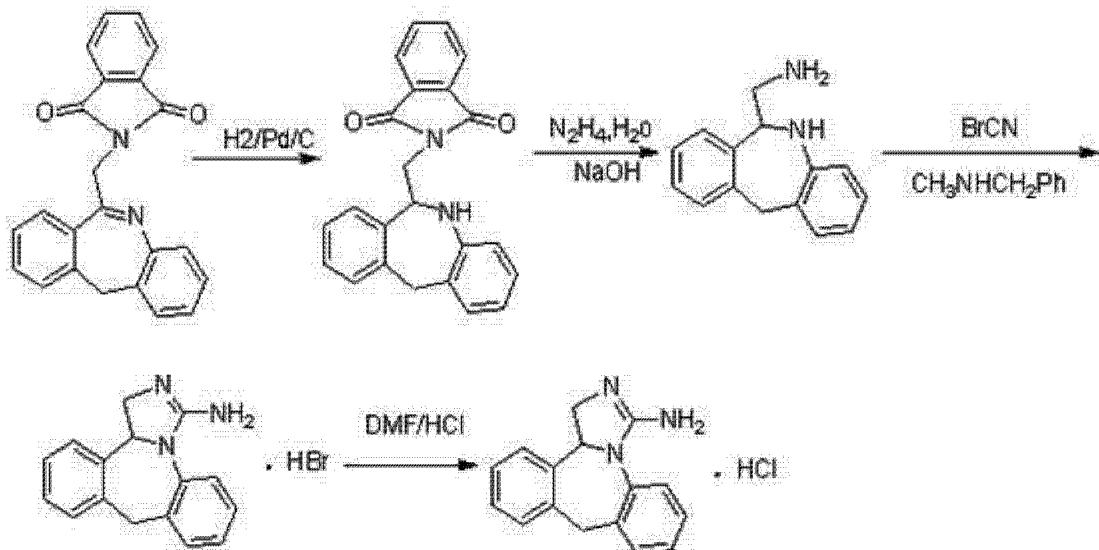
盐酸依匹斯汀由德国勃林格殷格翰公司开发,与日本三共制药合作进一步共同开发市场,1994年在日本首次上市,2000年中国批准盐酸依匹斯汀片进口,商品名为:Alesion(爱理胜)。

[0004] 盐酸依匹斯汀是一种组胺 H1 拮抗剂,主要用于治疗成人所患的过敏性鼻炎、荨麻疹、湿疹、皮炎、皮肤瘙痒症、痒疹、伴有瘙痒的寻常性银屑病及过敏性支气管哮喘。由于其治疗效果良好,安全性高,适应范围广,药物相互作用少以及心脏毒性低等特征,而被医师和患者高度接受。盐酸依匹斯汀片剂自投放市场以来,已经成为抗变态反应药物市场上最畅销的药物之一。临床研究结果表明在同样的剂量下,盐酸依匹斯汀的治疗效果明显优于同为第二代组胺 H1 受体拮抗剂的特非那定、阿司咪哇以及酮替芬等,而且依匹斯汀的中枢镇静作用和心脏毒性作用的发生率更低。可以说盐酸依匹斯汀的市场需求十分广阔,因此有必要对盐酸依匹斯汀的合成进行研究。

[0005] 通过文献检索,现已公开的专利和文献资料,都是以 6-氨基-6,11-二氢-5*H*-二苯并[*b*,*e*]氮杂卓(IV)为依匹斯汀合成的关键中间体,此中间体与溴化氰环合得到依匹斯汀。

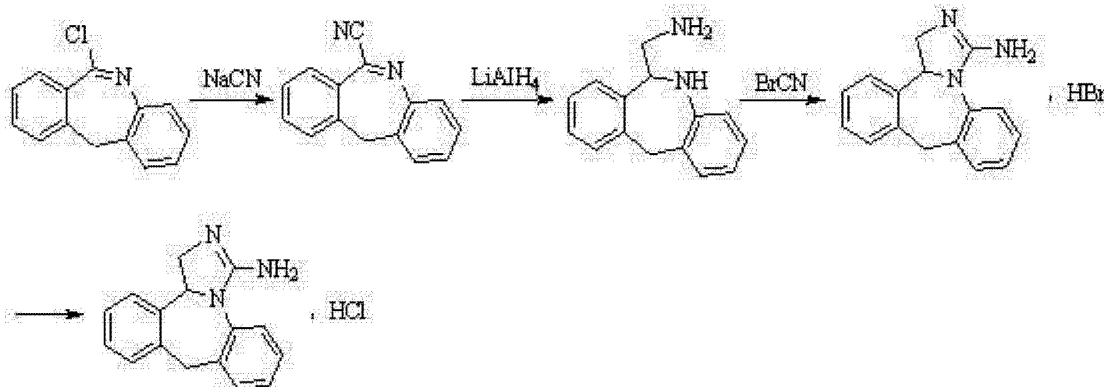
[0006] 现合成依匹斯汀的方法主要有三种方法。如日本发明专利 JP4346988 中,报道了一种依匹斯汀的化学合成方法,该方法以 6-氯甲基-6,11-二氢-二苯并[*b*,*e*]氮杂卓经取代反应生成 6-[*N*-邻苯二甲酰亚胺基-甲基]-11-二氢-二苯并[*b*,*e*]氮杂卓再经过钨

炭加氢还原、水合肼解、溴化氰环合三步反应合成依匹斯汀。其工艺路线如下：



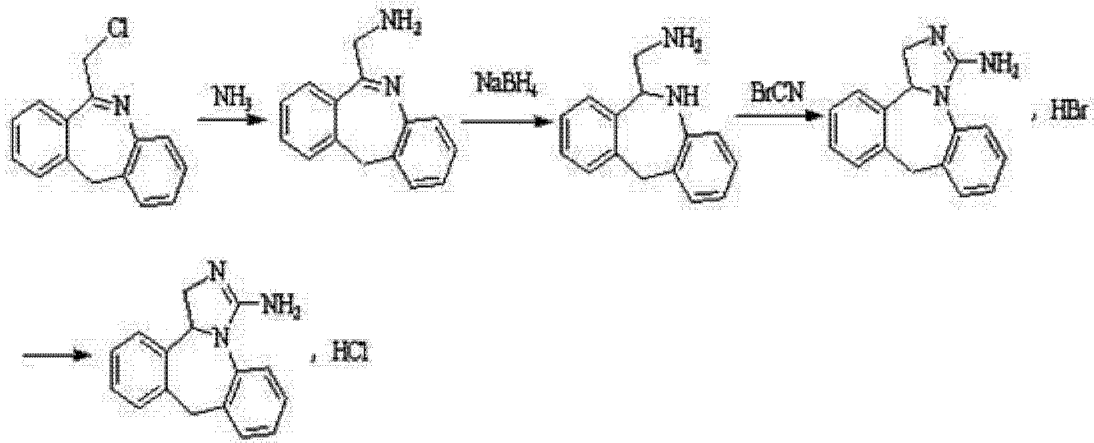
该方法须在高压釜中酸性和钯炭催化条件下进行，需要特殊设备高压釜，设备投入较高，酸性体系对高压釜有腐蚀性，因而对高压釜的防腐蚀性要求高，这样对设备投入更高，另外高压氢化大规模生产也比较危险。使用了贵重金属钯，导致原料成本较高。并且在反应过程中用到了毒性较大水合肼，不利于员工的身心健康和环境的保护。成品制备使用高沸点的 DMF，在成品中不易出尽，导致溶剂残留较高。

[0007] 美国专利 US4313931 公开了另一种合成依匹斯汀的方法：以 6-氯-11-*H*-二苯并[*b, e*]氮杂卓来制备依匹斯汀的，该工艺路线如下：



该线路用到剧毒的氰化钠和贵重的四氢铝埋还原剂，在生产上有一定危险性，不适合工业化生产。

[0008] 中国专利 CN101130544 中还报道了一种合成依匹斯汀的方法，该方法以 6-氯甲基-6,11-二氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓为起始物料，直接与氨气反应制备 6-氨基甲基-11-氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓，然后再用硼氢化钠等方式还原、溴化氰环合制备依匹斯汀，其工艺路线如下：



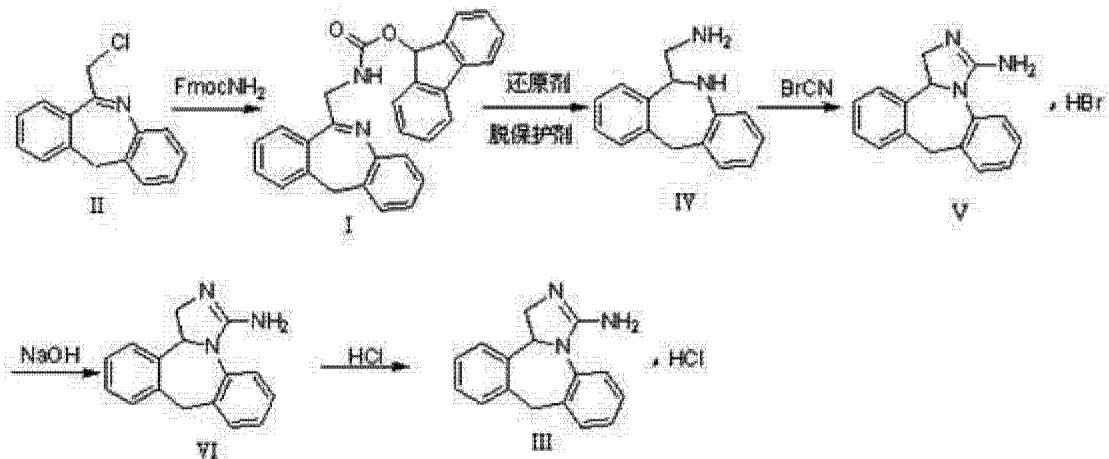
该路线中,由于6-氨基-11-氢-二苯并[b, e]氮杂卓不稳定,不易存放,易被氧化,导致在后一步反应中副反应比较多,生成杂质较多,不好分离纯化,影响收率。另外氨气很容易从反应体系中跑出,污染大,不利于环保。

### 发明内容

[0009] 针对上述工艺的不足,本发明提供了一种更适合工业化生产的合成方法。

[0010] 本发明提供了一种盐酸依匹斯汀(III)的制备方法,进一步地,还提供了重要中间体6-N-苄氧羰基氨基甲基-11-二氢-二苯并[b, e]氮杂卓(I)及其制备方法。

[0011] 本发明所述的工艺路线如下:



本发明所述的制备方法包括以下步骤:

(1)6-氯甲基-11-二氢-二苯并[b, e]氮杂卓(II)和N-苄氧羰基氨基在有机溶剂中,缚酸剂存在下,反应生成中间体化合物(I);

(2)步骤(1)所得中间体化合物(I)经过还原反应、脱保护反应,得到6-氨基-11-二氢-5H-二苯并[b, e]氮杂卓(IV),其中所述脱保护反应的脱保护剂为弱碱性试剂,选自哌啶、甲胺、二甲胺、正二丙胺中的一种或一种以上按任意比例的混合溶液;

(3)步骤(2)所得的化合物(IV)与溴氰环合生成依匹斯汀氢溴酸盐;

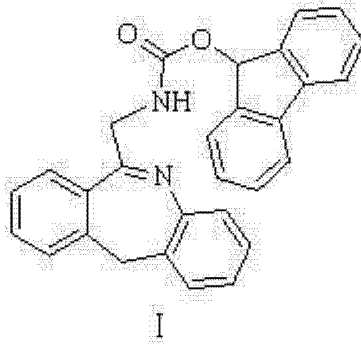
(4)步骤(3)所得依匹斯汀氢溴酸盐用碱中和后得到依匹斯汀;

(5)步骤(4)所得依匹斯汀与盐酸成盐即得盐酸依匹斯汀。

[0012] 进一步,其中步骤(1)中所述缚酸剂选自三乙胺、吡啶、甲胺、二甲胺、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾,优选三乙胺、吡啶、甲胺、二甲胺;所述有机溶剂选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低级烷基醇或醚、二氯甲烷、氯仿、乙腈;

步骤(2)所述还原反应使用硼氢化钠、硼氢化钾、钯炭催化下加氢、四氢铝锂等还原剂还原。

[0013] 本发明进一步提供了一种制备盐酸依匹斯汀的新的中间体 *N*-苄氧羰基-6-氨基甲基-11-二氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓(I),其结构式如下:



该化合物以前未见报道。此中间体化合物(I)氨基保护后,在后面的反应中氨基更稳定,不易被氧化,避免副反应产生,使产品纯度更好,收率更高,而且保护的氨基基团也很容易脱去,不需要高压釜等特殊设备,适于工业化生产。

[0014] 本发明与现有技术相比具有以下有益效果: 本发明提供了一种新的合成盐酸依匹斯汀的方法,通过先合成新中间体(I),然后再还原、脱去保护基、溴化氰环合生成依匹斯汀氢溴酸盐,进而制得盐酸依匹斯汀。与现有技术相比,该方法制得的盐酸依匹斯汀产品纯度更高,副产物更少,收率更高,且制备方法简单,反应原料易得,不需要特殊设备,对环境更加友好,易于工业化大生产。

[0015]

### 具体实施方式

[0016] 下述实施例仅用于进一步说明本发明,并不限制本发明。所有在本发明范围内或等同本发明的范围内的改变均被本发明包含。

[0017] 实施例 1

在反应瓶中,投入起始原料 6-氯甲基-11-二氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓 10g,乙醇 150 毫升,加入 *N*-苄氧羰基氨 11.2g,滴加三乙胺 4.2g,60℃条件下反应 10 小时,反应完毕后,过滤除去固体,减压蒸馏至干,加入 15ml 水,用 20ml 二氯甲烷提取,回收溶剂得产物 6-*N*-苄氧羰基氨甲基-11-二氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓 16.2g (HPLC 纯度 98.4%,收率 91%)。

[0018]

实施例 2

在反应瓶中,投入起始原料 6-氯甲基-11-二氢-二苯并[*b, e*]氮杂卓 20g,乙腈 280 毫升,加入 *N*-苄氧羰基氨 22.4 g,滴加三乙胺 8.4g,80℃条件下反应 6 小时,反应完毕后,过滤除去固体,减压蒸馏至干,加入 30ml 水,用 50ml 二氯甲烷提取,回收溶剂得产物 6-*N*-苄

甲氧羰基氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓 30.1g (HPLC 纯度 98.8%, 收率 84.6%)。

[0019]

#### 实施例 3

在反应瓶中,投入原料 6-N-苄甲氧羰基氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓 15g, 甲醇 150 毫升, 硼氢化钠 4.0g 室温条件下反应 24 小时, 反应完毕, 控制内温低于 25℃, 滴加 2% 稀盐酸溶液使其 pH 值至 5~6, 用二氯甲烷 150ml×2 提取, 有机层经饱和食盐水洗涤后, 浓缩至干, 加入 18% 二甲胺乙腈液 20ml, 升温至内温 26-30℃, 搅拌反应 0.5 小时, 减压蒸馏, 加入 35ml 乙腈搅散, 抽滤。用异丙醚 40ml 打浆 10min 后, 抽滤, 滤饼加入 20ml 纯化水, 用二氯甲烷 100ml×2 提取, 有机层经饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩至干, 得产物 6-氨基甲基-6, 11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓 6.5g (HPLC 纯度 98.3%, 收率 83.2%)。

[0020]

#### 实施例 4

将 23g 6-N-苄甲氧羰基氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓溶解于 40ml 四氢呋喃中, 得到混合溶液 A 备用。

[0021] 在装有氮气保护的反应瓶中, 加入 60ml 四氢呋喃, 于 0±3℃ 缓慢加入 9g 氢化铝锂, 然后于 0±3℃ 滴加 9.6g 无水三氯化铝和 80ml 四氢呋喃形成的溶液, 继续搅拌 2 小时, 制成铝化氢溶液 B。

[0022] 将 A 溶液滴加入 B 溶液中, 室温搅拌反应 4 小时, 冷却下滴加 120 纯化水, 过滤, 浓缩回收四氢呋喃, 浓缩至干, 加入 15ml 吡啶, 室温搅拌反应 4 小时, 减压浓缩至干后加入 120ml 乙腈搅散, 抽滤。用异丙醚 60ml 打浆 10min 后, 抽滤, 滤饼加入 25ml 纯化水, 用二氯甲烷 120ml×2 提取, 有机层经饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩至干, 得产物 6-氨基甲基-6, 11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓 10.9g (HPLC 纯度 97.6%, 收率 90.8%)。

[0023]

#### 实施例 5

将 20g 6-氨基甲基-6, 11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓溶解于 200ml 甲基叔丁基醚中, 冷却至 0~5℃, 加入 14.2g 溴化氰, 缓慢升温至室温, 搅拌反应 20 小时。降温至 0~5℃ 保温析晶 2 小时, 过滤, 烘干得依匹斯汀氢溴酸盐 19.6g (HPLC 纯度 97%, 熔点 285~286℃, 收率 66.4%)。

[0024]

#### 实施例 6

将依匹斯汀氢溴酸盐 13g 加入 120ml 纯化水, 升温至 60~70℃ 溶清, 滴加 15% 的 NaOH 溶液, 调 pH 至 11 以上, 然后降温至 5℃ 以下析晶 2 小时, 过滤, 得依匹斯汀湿品。

[0025] 将上步依匹斯汀湿品加入 2 倍纯化水中, 升温至 40~50℃, 滴加浓盐酸 pH 至 1~2, 搅拌溶清后, 加入依匹斯汀湿品重 0.02 倍重的活性炭脱色半小时, 热过滤, 然后降温至 5℃ 以下析晶 2 小时, 过滤, 于 50±5℃、真空度 0.085MPa 以上干燥, 得依匹斯汀盐酸盐 9.0g, 收率 79.6%, HPLC 纯度 99.8%, 熔点 273~275℃。