



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109369446 A

(43)申请公布日 2019.02.22

(21)申请号 201811379813.0

(22)申请日 2018.11.12

(71)申请人 东力(南通)化工有限公司

地址 226407 江苏省南通市如东沿海经济
开发区洋口一路2号

申请人 阿依别克·马力克

(72)发明人 衣伟男 阿依别克·马力克

路斯坦·哈木丹莫夫 周建

(51)Int.Cl.

C07C 241/02(2006.01)

C07C 243/14(2006.01)

C07C 243/40(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种高纯度3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯
盐原料药中间体制备方法

(57)摘要

一种高纯度3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐原料药中间体制备方法,它是一种米屈胂和氮丙啶类抗癌药物的重要医药中间体,常规方法是使1,1-二甲基胂与丙烯酸甲酯反应并真空蒸馏后再与甲基化反应得到目标产物,这种反应所得到的中间体含有铵盐相关杂质导致最终原料药杂质种类和含量超出欧洲药典杂质限制范围,纯化工艺复杂化。本发明提供了制备这两种化合物的高效的改良方法,不仅获得高纯度产品而且提高了产品的产率,降低成本,实现了商业大规模生产。

1. 一种高纯度3-(2,2,2-三甲基肼)丙酸甲酯盐原料药中间体制备方法,与现有技术相比其特征在于:在第一步加成反应结束后的溶液冷却过滤并加入一种相关杂质保护剂处理和甲基化时加入一种低级醇组成的溶液的改进技术,控制和消除了《欧洲药典》Ph.Eur.对相关所原料药所限制的杂质全部来源。

2. 根据权利要求1所述的一种相关杂质保护剂是酰胺类、醋酸及其相关盐类、甲酸及其相关盐类、亚硝酸钠、酸酐、甲酸甲酯或醛酮类中的一种或两种的混合物。

3. 根据权利要求1所述的低级醇组成的混合液中溶质为间苯二酚,亚磷酸类、没食子酸丙酯、1-丁基-1-甲基吡咯烷氯化物、槲皮苷、 KHCO_3 、6-丁基酚、氯化(1-丁基-3-甲基咪唑)、特丁基对二酚和柠檬酸中的至少一种,低级醇溶剂是异丙醇、丙三醇、甲醇、乙二醇溶剂中的至少一种,低级醇的溶剂和溶质质量比为100:0.01-3。

一种高纯度3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐原料药中间体制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学和药物研究领域,具体说是一种高纯度3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐原料药中间体制备方法的改进技术及纯化技术。

背景技术

[0002] 3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐是一种制备新型心脏保护药米屈胂和氮丙啶类抗癌药物的重要医药中间体。

[0003] 已知有多种制备3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐的方法,通常包括:1,1-二甲基胂与丙烯酸甲酯反应生成3-(2,2-二甲基胂基)丙酸甲酯,进一步用甲基卤或硫酸二甲酯甲基化生成相应的3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯卤化物或甲基硫酸盐,该方法在美国专利发明人为A.Eremeev,I.Kalvinsh,V.Semenikhina.et al.专利号为No4481218(1984,11.6)中所公开。

[0004] 获得用于生产副反应残留少,高纯度的米屈胂原料药或氮丙啶类抗癌药物,关键要制备的3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐中间体质量直接影响原料药的纯度。与此同时第一步加成反应产物3-(2,2-二甲基胂基)丙酸甲酯的含量高低将直接影响甲基化后的3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐原料药中间体的质量,最终得到的原料药杂质残留超标,因为水溶性的3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐医药中间体或水溶性的原料药和有水溶性的副反应产物带来的杂质在工业生产中的纯化分离步骤避免不了大孔树脂或电透析等分离纯化复杂过程。因此获得用于生产高质量米屈胂或氮丙啶类抗癌药物原料,获得高纯的米屈胂原料药中间体的方法也非常重要。《欧洲药典》Ph.Eur.9,P2993-2994页米屈胂二水合物原料药所限制的杂质全部来源是常规方法制备中间体时的第一步加成反应和甲基化反应所形成的副产物杂质,《欧洲药典》对此原料药所限制的杂质分别为杂质A:三甲基铵盐;杂质B:1,1,1-三甲基胂盐;杂质C:3-(1,1,1-三甲基铵)丙酸甲酯盐;杂质D是未反应的中间体3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐;杂质E:3-羟基-1,1-二甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甜菜碱水合物盐。

[0005] 生产该中间体3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐的常规方法(美国专利No4481218公开的方法)它具有很多缺点:在合成步骤中的第一步加成反应中间体产物3-(2,2-二甲基胂基)丙酸甲酯是一种高沸点水溶性稠状液体,易氧化热稳定性差,因此加成反应结束后实际工业生产中使用简单地减压蒸馏方式纯化远远达不到纯化目的,是米屈胂原料药限制的杂质C和E的主要来源,在粘稠的加成产物溶液里很难分离未反应的1,1-二甲基胂和它的氧化和衍生物杂质,它们仍然留在第一个目标产物里面,所以蒸馏方法纯化得到的中间体还含有多种胂类、有机和无机氮类,在第二步进行甲基化操作时这些含氮杂质也被甲基化形成仲、叔或季铵盐类导致第二个目标粗产物里杂质含量以及杂质种类复杂化,最终这些杂质与得到的水溶性3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸甲酯盐的理化性质基本类似,以上给甲基化所形成的水溶性杂质盐纯化分离造成很大的难度,增加生产成本,更重要的是直接影响产率

及最终原料药产品中仍然包含这些水溶性杂质。代娜·齐卡内、马里斯·蒂尔克斯发明的专利申请公布号CN102036949A有公开提到反应物中加入抗氧化剂的方法,可阻止副产物有二甲胺(1)、3-(二甲基氨基)丙酸甲酯(2)、2-(2,2-二甲基胍基)乙酸甲酯(3)和第一中间体的二聚物3,31-(2,2-二甲基胍-1,1二基)二丙酸二甲酯(4)等,这种方法虽然抑制部分副产物的产生,但还没有彻底解决反应体系里未反应的胍类和原料本身所含的胍氨类杂质、相关胍类衍生物和热分解所产生的杂质。印度专利申请(IN 2010CH02169)公开了一种3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯碘盐的制备方法,该方法所用的原料还是1,1-二甲基胍和丙烯酸甲酯进行反应,加成反应结束后采用真空蒸馏方式纯化而得到3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯产品,虽然此方法可去除部分未反应试剂和低沸副产物,但有很多缺点:3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯比较粘稠,与副产物杂质有很好的相容性,它们之间容易产生氢键,因此所使用此类方法没法去除以上所述的副产物杂质而达不到真正纯化的目的。由于3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯热稳定性差的原因,使用精馏方法纯化是不成立的。此种方法处理得到的3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯的甲基化产物更为复杂而导致3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯盐的纯化同样更难纯化,所含的这些杂质加快中间体的降解和氧化,直接影响产品的质量和稳定性。这些缺点在工业生产药剂级纯度的米屈胍原料药3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸盐和氮丙啶类抗癌药物时更为突出。

发明内容

[0006] 本发明为了完成和克服上述缺点,在第一步加成反应结束后的溶液冷却过滤并加入一种相关杂质保护剂处理和甲基化时加入一种低级醇组成的溶液。发明人意外发现如果加成反应结束后的或蒸馏纯化后冷却特殊过滤处理的溶液里加入适当的一种相关杂质保护剂处理并且该溶液甲基化之前加入限量的另一种低级醇组成的溶液,再进行甲基化并按常规方法冷却结晶、离心分离、干燥得到高纯度的原料药中间体3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯盐粉末状晶体,避免最终原料药杂质残留种类多而工业生产中复杂的纯化步骤,避免大孔树脂或电透析等分离纯化过程。解决了工业生产药剂级纯度的米屈胍原料药3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸盐和氮丙啶类抗癌药的常规方法,控制和消除了《欧洲药典》Ph.Eur.对米屈胍二水合物原料药所限制的杂质全部来源。

[0007] 技术效果

[0008] 我们在制备原料药中间体的常规方法基础上,分别对它加成和甲基化前后反应体系成分上的有所改进及加成反应结束后增加一种冷却特殊过滤纯化工段的方法制得原料药中间体,和常规方法的目标产物相比,尽管是同一种化合物,但是对通过一步得到中间体的多种检测手段包括LC-MS、 ^1H NMR、元素分析和其它参数(化学检测法)进行比较,确实这两种方法得到的产品或中间体杂质含量的大小和含有杂质的类型、化合物的主含量、卤离子含量、熔点范围、稳定性和结晶颗粒等却有着本质上的区别,本发明技术改进后的中间体进一步水解制得的原料药的纯化步骤避免了柱分离和电透析技术。所得到的这些应该指出的是通过严格的实验数据选定的改进方法,本发明反应体系里加入化合物的类型、原先物料的比例和最佳加入的时间、控制温度等方面着重考虑才能得到以上效果,解决了工业生产米屈胍原料药3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸盐和氮丙啶类抗癌药中间体常规方法所存在的问题,控制和消除了《欧洲药典》Ph.Eur.对米屈胍二水合物原料药所限制的杂质全部来源。本

发明的方法能廉价制造高纯度3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯盐方法,因此这是令人惊奇的发现。

[0009] 本发明为解决上述技术问题,所采取的技术方案是在第一工段加成反应结束后增加一种冷却特殊过滤步骤以及蒸馏纯化后的溶液里加入一种能和关键杂质产生反应活性而不影响目标产物的一种相关杂质保护剂混合处理,最后该溶液甲基化之前加入限量的另一种低级醇混合液混合之后进行甲基化所得到的反应溶液,可以通过常规的冷却结晶、离心分离、干燥等方法得到高纯度的原料药中间体3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯盐的方法包括:1.组成成分为药物中间体3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯盐 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3\text{X}^-$, 其中,X表示 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 CH_3SO_4^- ;中间产物3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯的分子式为 $(\text{CH}_3)_2\text{NNHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$;所述的相关杂质保护剂是酰胺类、醋酸及其相关盐类、甲酸及其相关盐类、亚硝酸钠、酸酐、甲酸甲酯或醛酮类其中的一种或两种的混合物;所述的的低级醇组成的混合液中溶质为间苯二酚、亚磷酸类、没食子酸丙酯、1-丁基-1-甲基吡咯烷氯化物、槲皮苷、 KHCO_3 、6-丁基酚、氯化(1-丁基-3-甲基咪唑)、特丁基对二酚和柠檬酸中的至少一种,低级醇溶剂是异丙醇、丙三醇、甲醇、乙二醇溶剂中的至少一种。

[0010] 2.成分比例:丙烯酸甲酯与1,1-二甲基胍的摩尔比为1-50%;3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯与醇混合液体积比为1:0.1-3;低级醇的溶剂和溶质质量比为100:0.01-3;3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯与甲基化试剂摩尔比为1.0:1.0-1.5。

具体实施方式

[0011] 以下实施例将有助于对本发明的了解,但这些实施例仅为了对本发明加以说明,本发明并不限于这些内容。

[0012] 实施例1

[0013] 在带有机机械搅拌器、滴液漏斗和回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中加入丙烯酸甲酯172g (2mol),132g (2.2mol)的1,1-二甲基胍混合,随后将反应混合物在同温加热直至形成3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯,并真空蒸馏纯化后得到黄色液体,通过GC-MS监测该液体化合物纯度为88%,发现很多低沸点及高沸点含氮化合物和胍类的吸收峰。

[0014] 将上述3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯溶解在40%乙醇(350ml),冷却至0℃,通入1.99mol溴甲烷(也可以用氯甲烷或碘甲烷甲基化)时间1小时,继续同温搅拌0.5小时,冷却过滤偏黄色或棕色的沉淀物,用丙酮(1000ml)洗涤粗产物。干燥得黄色3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴盐粗品265.7g,收率91.0%;粗品用乙醇重结晶、干燥得到淡黄色结晶性粉末219.8g,产率75.3%,熔点120.7℃-125.6℃,主含量104.06%,溴离子含量102.07%(该化合物稳定性较差,颜色易变深,EP限定的溴盐杂质超标)。 H^1NMR 化学位移为(溶剂: d_6 -DMSO):3.64(s, OCH₃);3.34(s, NMe₃);3.16(t, CH₂COO);2.53(t, CH₂N),除此以外发现了属于烷基溴铵盐相关的这四种杂质峰分别为3.52(s);3.38(s);2.59(t);2.79(d)。

[0015] 通过重结晶得到的3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴盐产品元素分析结果

	C	H	N	N/C
[0016] 计算值	34.87	7.11	11.62	0.333
实际值	33.78	7.61	11.87	0.352

[0017] 杂质含量超标,不符合要求。

[0018] 实施例2

[0019] 重复上述实施例1中方法合成后干燥得棕黄色3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴化物粗品261.3g,收率89.5%;粗品溶解于水用大孔树脂柱吸附最后水、乙醇洗脱,乙醇洗脱液真空蒸馏浓缩,冷却结晶,干燥得到白色结晶性粉末170.8g,产率58.5%,熔点129.80-132.1℃,主含量102.0%,溴离子含量99.86%(以上数据较符合限定的杂质标准)。H¹NMR化学位移为(溶剂:d₆-DMSO):3.63(s,0CH₃);3.31(s,NMe₃);3.18(t,CH₂COO);2.53(t,CH₂N)以外发现了属于烷基溴铵盐相关的这2种杂质峰分别为;3.59(s);2.56(t)但基本符合限定范围之内。

[0020] 通过柱层分离得到的3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴盐元素分析结果

	C	H	N	N/C
[0021] 计算值	34.87	7.11	11.62	0.333
实际值	34.75	6.80	11.67	0.339

[0022] 杂质含量符合要求。

[0023] 实施例3

[0024] 在带有机机械搅拌器、滴液漏斗和回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中加入丙烯酸甲酯172g(2mol),132g(2.2mol)的1,1-二甲基胍混合,随后将反应混合物在同温加热直至形成3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯,反应液冷却精密过滤并真空蒸馏纯化后得到黄色液体,通过GC-MS监测该液体化合物纯度为91%,发现很多低沸点及高沸点含氮化合物和胍类的吸收峰。将上述3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯产物溶解在40%乙醇(350ml),加入槲皮苷(丙酮-甲醇)溶液或KHC0₃乙醇溶液搅拌调至一定的弱碱性范围之内必要时加入少量1-丁基-1-甲基吡咯烷氯化物离子液混合,冷却至0℃,通入1.99mol溴甲烷(也可以氯甲烷或碘甲烷甲基化)时间1小时,继续同温搅拌0.5小时,冷却过滤白色沉淀物,利用丙酮(1000ml)洗涤粗产物,干燥得结晶性粉末3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴盐265.7g,产率91.0%,该产品不通过重结晶测试结果,熔点127.2℃-128.4℃,主含量101.05%,溴离子含量99.3%(该化合物稳定性好,亮白色结晶颗粒均匀,符合EP限定的溴盐杂质。H¹NMR化学位移为(溶剂:d₆-DMSO):3.62(s,0CH₃);3.30(s,NMe₃);3.16(t,CH₂COO);2.51(t,CH₂N),没有发现的杂质峰,3.59(s);3.32(s)的极微量可忽略不计。

[0025] 通过上述方法得到的3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯溴盐元素分析结果

	C	H	N	N/C
[0026] 计算值	34.87	7.11	11.62	0.333
实际值	34.87	7.14	11.60	0.333

[0027] 实际测试数据和计算值很接近,符合要求。

[0028] 实施例4

[0029] 在带有机机械搅拌器、滴液漏斗和回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中加入丙烯酸甲酯172g(2mol),132g(2.2mol)的1,1-二甲基胍混合,随后将反应混合物在同温加热直至形成3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯,反应液冷却精密过滤并真空蒸馏纯化后得到黄色液体,通

过GC-MS监测该液体化合物纯度为91%，发现很多低沸点及高沸点含氮化合物和胍类的吸收峰。

[0030] 将上述3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯溶解在40%乙醇(350ml)，加入槲皮苷(丙酮-甲醇)溶液或亚磷酸乙醇溶液搅拌调至一定的弱碱性范围之内必要时加入少量1-丁基-1-甲基吡咯烷氯化物离子液混合，冷却至0℃，通入2.2mol硫酸二甲酯时间1小时，继续同温搅拌0.5小时，冷却过滤白色粘性沉淀物，用丙酮(1000ml)洗涤粗产物，用P₂O₅干燥得结晶性粉末或膏状物3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯硫酸盐251.2g，产率92.3%，该产品不通过重结晶测试结果，熔点41.2℃-42.9℃，主含量101.05%，甲基硫酸根离子含量99.31%。(该化合物稳定性好，易吸水，符合要求)。H¹NMR化学位移为(溶剂:D₂O):3.68(s, OCH₃和SO₄CH₃); 3.33(s, NMe₃); 3.25(t, CH₂COO); 3.16(t, CH₂COO); 2.57(t, CH₂N)没有发现很明显的杂质峰，极微量可忽略不计。

[0031] 通过上述方法得到的3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯甲基硫酸盐元素分析结果

	C	H	N	N/C
[0032] 计算值	30.86	6.30	10.28	0.333
实际值	30.69	6.27	10.31	0.336

[0033] 实际测试数据和计算值很接近，符合要求。

[0034] 实施例5

[0035] 在带有机机械搅拌器、滴液漏斗和回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中加入丙烯酸甲酯172g(2mol)，132g(2.2mol)的1,1-二甲基胍混合，随后将反应混合物在同温加热直至形成3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯，并真空蒸馏纯化后得到黄色液体，通过GC-MS监测该液体化合物纯度为89%，发现很多低沸点及高沸点含氮化合物和胍类的吸收峰。

[0036] 将上述3-(2,2-二甲基胍基)丙酸甲酯产物溶解在40%乙醇(350ml)，冷却至0℃，通入2.2mol硫酸二甲酯，时间1小时，继续同温搅拌0.5小时，冷却过滤偏黄色沉淀物，用丙酮(1000ml)洗涤粗产物。P₂O₅干燥得黄色3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯甲基硫酸盐粗品249.5g，收率90.3%；粗品用乙醇重结晶、干燥得到淡黄色结晶性粉末211.0g，产率76.4%，熔点40.1℃-45.6℃，主含量104.06%，甲基硫酸根离子含量102.23% (该化合物稳定性较差，甲基硫酸根离子超标)。H¹NMR化学位移为(溶剂:D₂O):3.68(s, OCH₃和SO₄CH₃); 3.33(s, NMe₃); 3.25(t, CH₂COO); 3.16(t, CH₂COO); 2.57(t, CH₂N)以外发现了属于烷基甲基硫酸盐相关的这四种杂质峰分别为3.54(s); 3.29(s); 2.42(t); 2.64(d)。

[0037] 通过重结晶得到的3-(2,2,2-三甲基胍)丙酸甲酯硫酸盐元素分析结果

	C	H	N	N/C
[0038] 计算值	30.86	6.30	10.28	0.333
实际值	29.67	6.71	10.52	0.355

[0039] 杂质含量超标，不符合要求。