



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106831736 A

(43)申请公布日 2017.06.13

(21)申请号 201710081183.8

(22)申请日 2017.02.15

(71)申请人 浙江华海药业股份有限公司

地址 317024 浙江省台州市临海市汛桥开
发区

(72)发明人 林金生 朱文泉 黄天培 陈思强
顾承真 金建阳 李敏

(51)Int.Cl.

C07D 405/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

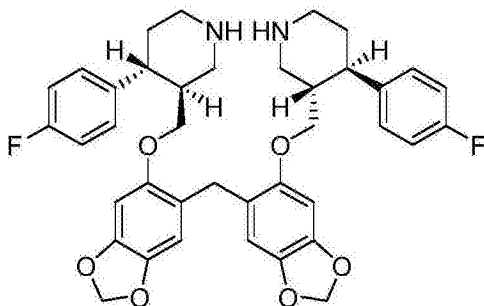
(54)发明名称

一种制备帕罗西汀杂质的方法

(57)摘要

本发明提供了一种简便的制备帕罗西汀杂质的方法,包括将帕罗西汀或其盐在反应溶媒中,在酸性体系下与醛溶液反应并经分离得到目标产物4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物。本发明所提供的帕罗西汀杂质制备方法操作简单,产品收率高、纯度好并且成本低。

1. 一种4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物的制备方法,其结构式如下所示,



包括以下步骤:

(a) 将帕罗西汀或帕罗西汀与酸形成的盐加入反应溶媒中,接着加入适量的有机酸或无机酸,再加入适量的的醛溶液,所述醛选自:甲醛,二聚甲醛,三聚甲醛或多聚甲醛;

(b) 加热升温至35~100℃反应0.5~36小时;

(c) 接着分离获得目标产物4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)帕罗西汀与酸形成的盐选自帕罗西汀盐酸盐或者帕罗西汀甲磺酸盐。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述的反应溶媒为水,极性有机溶剂,或水与极性有机溶剂组合的混合物。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述极性有机溶剂选自乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述有机酸或无机酸与帕罗西汀分子的摩尔比0.1~10:1,优选为0.5~2.5:1。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述有机酸或无机酸选自甲酸、乙酸、稀盐酸、稀硫酸或三氟乙酸。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述醛与帕罗西汀分子的摩尔比为0.2~10:1,优选为1~5:1。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(a)所述的醛溶液为甲醛水溶液。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(b)所述的加热温度为55~75℃,反应时间为12~24小时。

10. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:步骤(c)所述的分离方法包括薄层色谱法、柱层析法及制备液相色谱法。

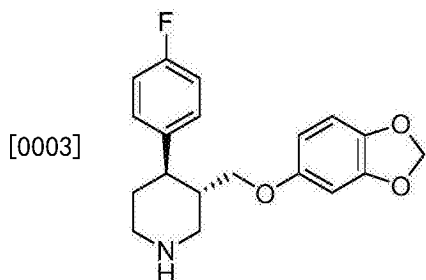
一种制备帕罗西汀杂质的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药制造技术领域,特别涉及一种快速高效制备帕罗西汀二聚物的方法。

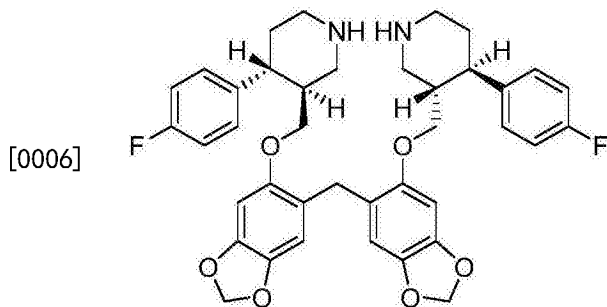
背景技术

[0002] 帕罗西汀(paroxetine),化学名:(3S,4S)-4-(4-氟苯基)-3-[[(3,4-亚甲氧基)苯氧基]甲基]哌啶,分子式 $C_{19}H_{20}FNO_3$,分子量为329.36,其结构式如下:



[0004] 帕罗西汀商品名为赛尔特(英文名Seroxat[®]/Paxilt[®]),1991年在美国上市,1996年在中国上市,用于治疗抑郁症,适合治疗伴有焦虑症的抑郁症患者,作用比TCAs快,而且远期疗效比丙米嗪好,亦可用于原恐障碍、社交恐怖症及强迫症的治疗。因现代信息社会工作及生活节奏快造成精神压力过大,近年得抑郁症及有抑郁倾向的人数在不断上升,因此,帕罗西汀及其相关制剂产品具有广阔的应用前景与研究价值。

[0005] 在制备帕罗西汀成品的过程中,我们发现在成品中4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物(欧洲药典中命名为杂质F)是帕罗西汀生产过程中的主要杂质之一,其结构式如下所示:



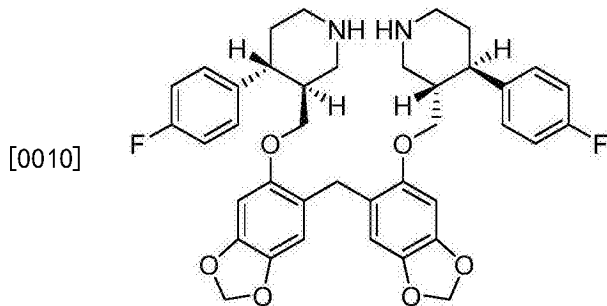
[0007] 该杂质在帕罗西汀成品中的含量相对较大,一般均在0.05-0.10%左右,并且其在成品结晶工序难以去除;在成品检验中,我们需要用该杂质的标准品对成品中此杂质进行做定位及定量,这样就需要用到大量的杂质标准品,而目前该标准品只能从帕罗西汀母液中分离,由于母液中该杂质含量不足0.5%,分离效果较差,需要用制备液相多次富集制备才能得到此杂质标准品,总体的收率不足0.1%。由此可见,用上述方法得到的标准品数量非常有限,因此研究制备此杂质的方法非常具有实际意义。

[0008] 我们查阅了关于4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物的所有公开资料,除了在欧洲药典中收录为杂质F的结构信息外,只在文献CHIRALITY,2003,15(7):600-604中提到一个关于此杂质的报道,该文开发了一种分离4种帕罗西汀手性异构体、甲氧基帕罗西汀及4,4'-亚

甲基帕罗西汀二聚物等有关物质的分析方法,通过优化不同的手性柱及流动相,最终确立了分析方法,确保这些杂质能够有效地分离,但该文中只是提到了杂质结构,并没有报道该杂质如何大量制备。

发明内容

[0009] 本发明提供了一种简便的制备4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物的方法,其结构式如下所示,



[0011] 包括以下步骤:

[0012] (a) 将帕罗西汀或帕罗西汀与酸形成的盐加入反应溶媒中,接着加入适量的有机酸或无机酸,再加入适量的的醛溶液,所述醛选自:甲醛,二聚甲醛,三聚甲醛或多聚甲醛;

[0013] (b) 加热升温至35~100℃反应0.5~36小时;

[0014] (c) 接着分离获得目标产物4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物。

[0015] 优选的,步骤(a)帕罗西汀与酸形成的盐选自帕罗西汀盐酸盐或者帕罗西汀甲磺酸盐。

[0016] 优选的,步骤(a)所述的反应溶媒为水,极性有机溶剂,或水与极性有机溶剂组合的混合物。所述极性有机溶剂选自乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷。

[0017] 优选的,步骤(a)所述有机酸或无机酸与帕罗西汀分子的摩尔比0.1~10:1,进一步优选为0.5~2.5:1。步骤(a)所述有机酸或无机酸选自甲酸、乙酸、稀盐酸、稀硫酸或三氟乙酸。

[0018] 优选的,步骤(a)所述醛与帕罗西汀分子的摩尔比为0.2~10:1,优选为1~5:1。所述的醛溶液进一步优选为甲醛水溶液。

[0019] 优选地,步骤(b)所述的加热温度为55~75℃,反应时间为12~24小时。

[0020] 优选地,步骤(c)所述的分离方法包括薄层色谱法、柱层析法及制备液相色谱法。

[0021] 步骤(b)反应好的样品溶液经HPLC纯度检测,其含量约为35-65%。

[0022] 步骤(c)制备分离好出来的目标产物经HPLC检测其纯度可达98.8%以上。

[0023] 本发明制备的目标产物经核磁共振氢谱及碳谱检测,经过结构表征确定其结构为4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物,见图1及图2,化合物编号见图3。

[0024] 表1为本发明制备的目标产物的核磁共振氢谱解析。

[0025] 表1

[0026]

质子类型	化学位移(ppm)	峰型	归属H编号	质子数
------	-----------	----	-------	-----

C-H	1.78, 2.02	m	8/8'	4
C-H	2.49	m	H-11/11'	2
C-H	2.65	t	H-7/7'	2
C-H	2.89, 3.38	m	H-9/9'	4
C-H	2.93, 3.51	m	H-10/10'	4
C-H	3.44, 3.64	m	H-12/12'	4
C-H	3.72	s	H-20	2
C-H	5.89	s	H-16/16'	4
C-H	6.51	s	H-14/14'	2
C-H	6.53	s	H-18/18'	2
C-H	7.08	d	H-3/3'/5/5'	4
C-H	7.09	d	H-2/2'/6/6'	4

[0027] 表2为本发明制备的目标产物核磁共振碳谱解析。

[0028] 表2

化学位移(ppm)	C 原子类型	C 个数	归属 C 编号
29.5	CH ₂	1	C-20
29.8	CH ₂	2	C-8/8'
38.4	CH	2	C-11/11'
[0029] 40.6	CH	2	C-7/7'
43.5	CH ₂	2	C-9/9'
45.8	CH ₂	2	C-10/10'
67.7	CH ₂	2	C-12/12'
95.6	CH	2	C-14/14'
100.8	CH	2	C-16/16'
109.5	CH	2	C-18/18'
115.3	CH	4	C-2/2'/6/6'
120.9	C	2	C-19/19'
[0030] 128.9	CH	4	C-3/3'/5/5'
138.6	C	2	C-4/4'
140.6	C	2	C-17/17'
145.9	C	2	C-15/15'
150.4	C	2	C-13/13'
159.7, 162.2	C	2	C-1/1'

[0031] 本发制备的目标产物经高效液相-高分辨质谱联用仪器 (HPLC-HRMS) 检测, 其 [M+H]⁺ 精确分子量为 671.2930, 见图 4。

[0032] 本发明提供的制备 4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物的方法如下以下优势:

[0033] 1. 反应溶剂为水、甲醇、乙醇等其他极性有机溶剂或极性有机溶剂与水的混合溶剂,未涉及到不常用或昂贵的有机溶剂,在酸性条件下产物手性中心稳定,不会发生异构化。

[0034] 2. 经过反应的反应液中目标产物4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物含量可达35-65%之间,其余的组分主要为未反应完的帕罗西汀,分离难度大大降低,收率大幅提高;作为对比,原先的制备方法原料帕罗西汀母液目标杂质含量只有0.5%左右,并且母液还多出很多个相似含量的干扰杂质。

[0035] 3. 在整个制备过程中,无需使用特殊设备及原料,制备周期较短,易于操作,成本低。

附图说明

[0036] 图1本发明制备的目标产物的核磁共振氢谱谱图(¹H-NMR)。

[0037] 图2本发明制备的目标产物的核磁共振碳谱谱图(¹³C-NMR)。

[0038] 图3本发明制备的目标产物的结构式原子编号。

[0039] 图4本发明制备的目标产物的高效液相-高分辨质谱联用谱图。

具体实施方式

[0040] 实施例1:

[0041] 将1.0g盐酸帕罗西汀加入12ml水中,加入0.1ml 36%盐酸,搅拌至溶解后,接着加入1.0ml 30%甲醛溶液中,加热升温至60℃反应18小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为65%,接着用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(10:1,V/V)]对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.48g,HPLC纯度99.1%,产率52%。

[0042] 实施例2:

[0043] 将1.0g盐酸帕罗西汀加入10ml水中,加入0.2ml冰醋酸,搅拌至溶解后,接着加入0.8ml 30%甲醛溶液中,加热升温至60℃反应18小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为55%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除水分,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(20:1,V/V)]对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.44g,HPLC纯度99.9%,产率48%。

[0044] 实施例3:

[0045] 将1.0g盐酸帕罗西汀加入24ml水-甲醇混合液(水:甲醇体积比为1:1)中,加入0.3ml三氟乙酸,搅拌至溶解后,接着加入0.25g三聚甲醛固体,加热升温至60℃反应24小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为64%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除溶剂,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(15:1,V/V)]对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.51g,HPLC纯度99.2%,产率56%。

[0046] 实施例4:

[0047] 将1.0g甲磺酸帕罗西汀加入18ml水-二甲亚砷混合液(水:二甲亚砷体积比为1:1),加入0.35ml冰醋酸,搅拌至溶解后,接着加入0.9ml 30%甲醛溶液中,加热升温至60℃

反应18小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为42%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除溶剂,得到的固体用柱层析方法(型号:HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1,V/V)对目标产物进行分离获得4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.28g,HPLC纯度99.1%,产率35%。

[0048] 实施例5:

[0049] 将1.0g甲磺酸帕罗西汀加入24ml水-乙醇混合液(水:乙醇体积比为1:1),加入0.8ml三氟乙酸,搅拌至溶解后,接着加入0.7ml 30%甲醛溶液中,加热升温至70℃反应18小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为39%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除溶剂,得到的固体用柱层析方法(型号:HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1,V/V)对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.25g,HPLC纯度99.0%,产率32%。

[0050] 实施例6:

[0051] 将1.0g帕罗西汀游离碱加入12ml水中,加入0.4ml甲酸,搅拌至溶解后,接着加入1.2ml 30%甲醛溶液中,加热升温至75℃反应12小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为52%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除水分,得到的固体用柱层析方法(型号:HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=20:1,V/V)对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物0.47g,HPLC纯度99.2%,产率46%。

[0052] 实施例7:

[0053] 将200mg盐酸帕罗西汀加入12ml甲醇中,加入0.1ml冰醋酸,搅拌至溶解后,接着加入0.15ml 30%甲醛溶液中,加热升温至65℃反应14小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为38%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除溶剂,得到的固体用薄层层析方法(型号:GF254正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=10:1,V/V)对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物57mg,HPLC纯度99.0%,产率31%。

[0054] 实施例8:

[0055] 将200mg盐酸帕罗西汀加入12ml水中,加入0.15ml三氟乙酸,搅拌至溶解后,接着加入0.2ml 30%甲醛溶液中,加热升温至55℃反应24小时,用HPLC对反应液进行监控,目标化合物的纯度为62%,接着用碳酸钠溶液调节反应液pH至8左右,冻干移除水分,得到的固体用薄层层析方法(型号:GF254正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=12:1,V/V)对目标产物进行分离得到4,4'-亚甲基帕罗西汀二聚物90mg,HPLC纯度99.6%,产率49%。

[0056] 上述仅对本发明的优选实施例做了详细说明,本发明不限于上述实施例,任何对本发明的变换和变型都归属本发明的保护范围。

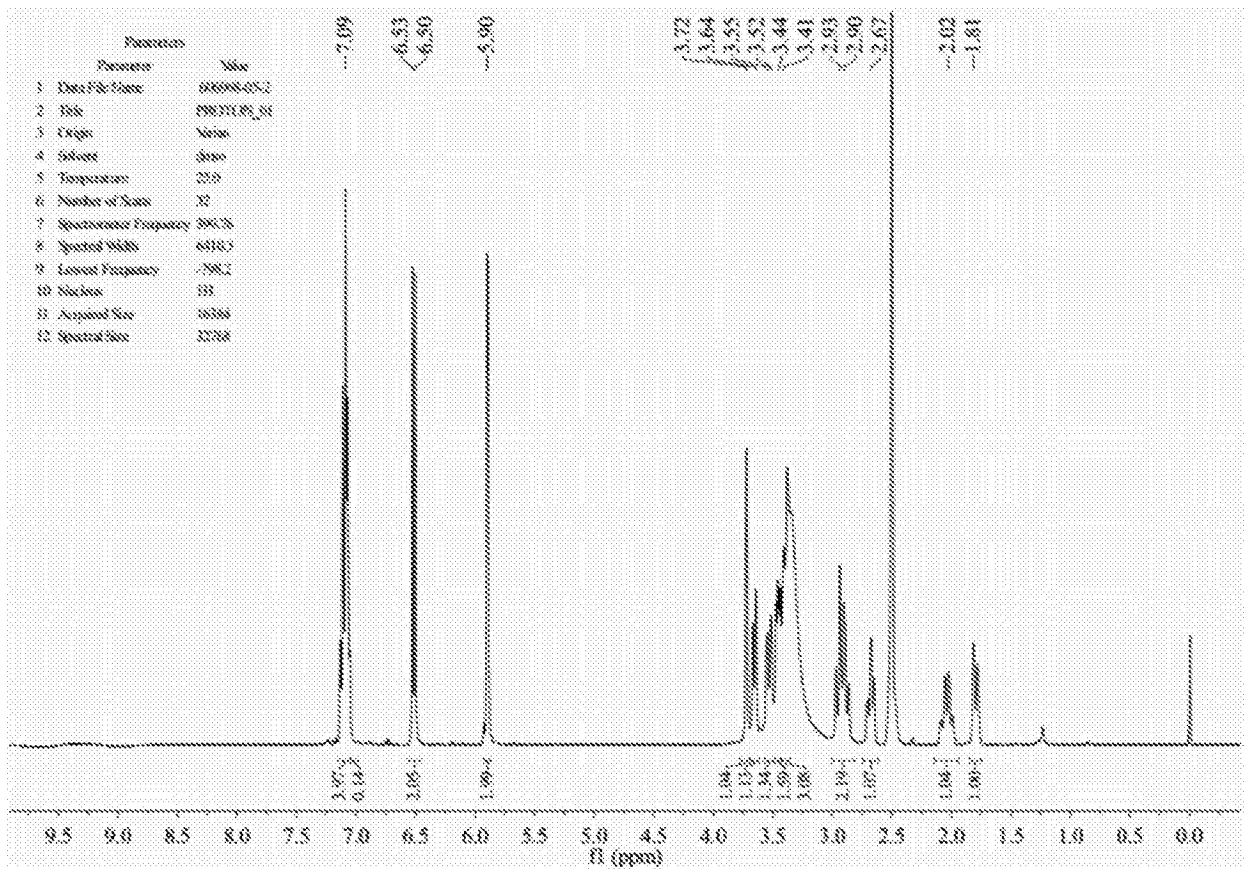


图1

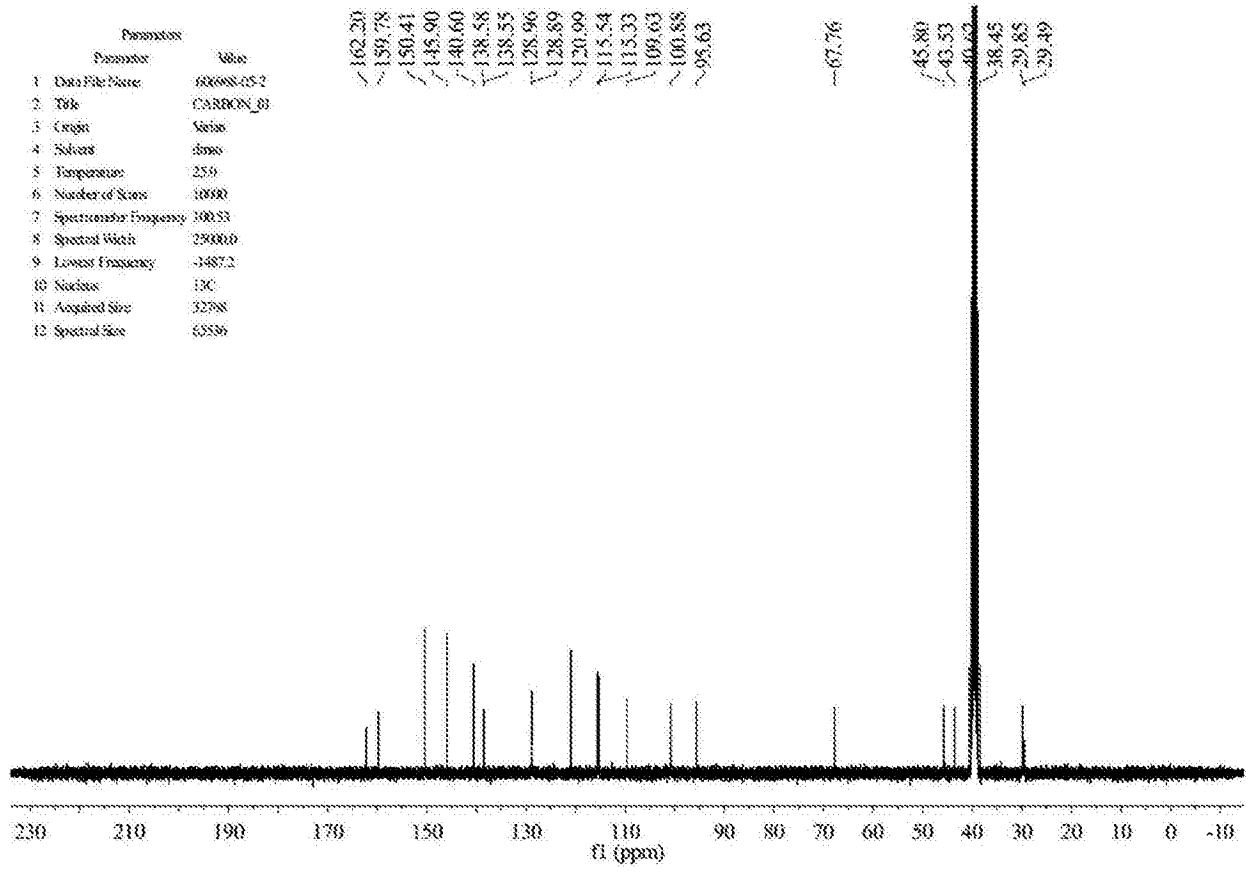


图2

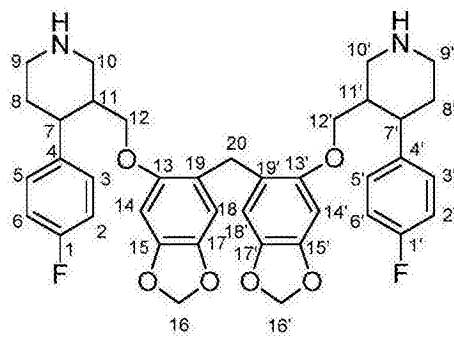


图3

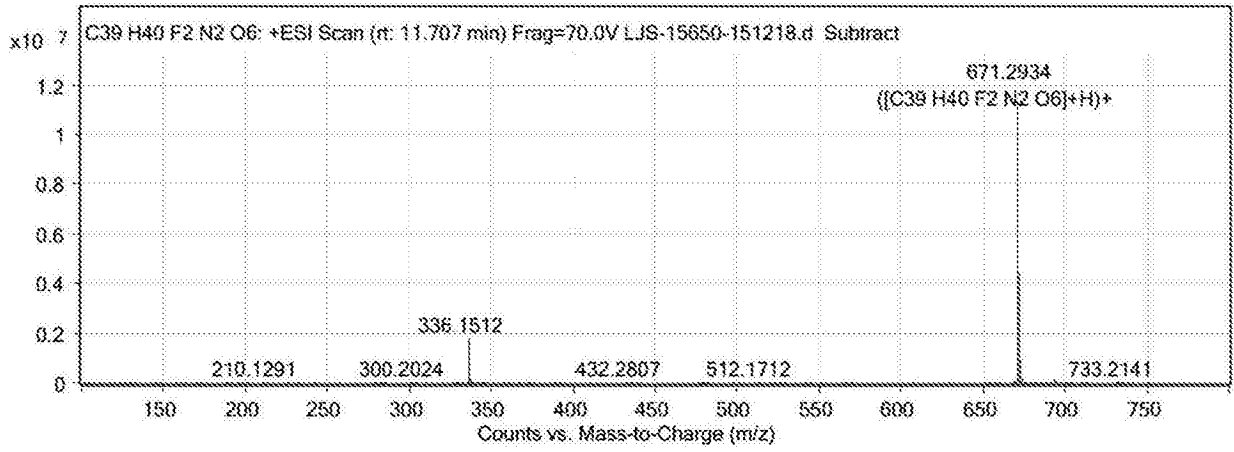


图4