

利培酮关键中间体的合成工艺改进

金永君, 黄文锋, 胡佳兴, 张 剑, 余文龙*

(浙江华海药业股份有限公司, 浙江台州 317016)

摘要: 本研究改进了利培酮关键中间体 3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1)的合成工艺。以 2-氨基吡啶(3)、2-乙酰基- γ -丁内酯(4)和三氯氧磷为原料,经环合氯化反应得到环合物 3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2),再经氢化得到目标产物 1,纯度大于 99.5%,总收率 72%(以 3 计)。在环合氯化反应中,投料方式对反应收率有着显著影响,将 3 和 4 的甲苯溶液滴加到三氯氧磷中,产率可由 52% 提高到 80%;氢化反应中以水为溶剂,盐酸用量为反应体系的 9%(约 2 的 4 倍摩尔质量)时可抑制脱氯杂质的产生。本工艺适合工业化生产。

关键词: 利培酮; 关键中间体; 氢化; 合成; 工艺改进

中图分类号: R971+.4; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)09-1144-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.008

Improved Synthetic Process of Key Intermediate of Risperidone

JIN Yongjun, HUANG Wenfeng, HU Jiaying, ZHANG Jian, YU Wenlong*

(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317016)

ABSTRACT: The improved synthetic process of 3-(2-chloroethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(1), a key intermediate of risperidone, was reported. 2-Aminopyridine(3) reacted with 2-acetyl- γ -butyrolactone(4) in POCl₃ to give 3-(2-chloroethyl)-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(2), followed by the hydrogenation catalyzed by Pd/C to obtain the target compound with a total yield of 72% (based on 3), and the purity was more than 99.5%. Feeding orders had a significant effect on the yield of intermediate 2. The toluene solution of 3 and 4 was added dropwise to POCl₃, and the yield by the above feeding method could be increased from 52% to 80%. In the hydrogenation reaction, 9% hydrochloric acid aqueous solution as the solvent (about 4 eq HCl of 2) could help to inhibit the formation of dechlorination impurity. This process reported herein was suitable for industrial production.

Key Words: risperidone; key intermediate; hydrogenation; synthesis; process improvement

3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1),是合成利培酮(risperidone)的关键中间体^[1-3]。该氯代物中间体 1 经一步合成即可得到利培酮。

目前文献报道 1 的合成路线为 2-氨基吡啶(3)和 2-乙酰基- γ -丁内酯(4)环合氯化得到环合物中

间物 3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2),再经氢化得到目标产物 1。其中环合物中间体 2 的合成路线主要有 2 条。① 3 和 4 脱水生成亚胺中间体(图 1),再在三氯氧磷作用下环合氯化得到环合物中间体 2,其中亚胺中间体收率为 83%,环合氯化收率为 72%,环合物总收率为 60%^[4-6]。该工序中间体需要分离纯化,总收率不高,生产成本高。② 3、4 和三氯氧磷一步反应合成环合物中间体 2^[7]。该工序虽然操作简单,但是三氯氧磷用量大(3 的 5 倍摩尔质量),产生大量含磷废水,该工艺收率低(52%),后续报道发现调整物料配比,收率可以提高到 75%,但需高温下淬

收稿日期: 2020-03-18

作者简介: 金永君(1972—),男,本科,从事药物合成工艺研究。

Tel: 13566869018

E-mail: jinyongjun@huahai pharm.com

通信联系人: 余文龙(1990—),男,博士,从事药物合成工艺研究。

Tel: 15205860316

E-mail: yuwenlong@huahai pharm.com

灭三氯氧磷，工业生产有一定危险性^[8]。环合物中间体 **2** 氢化制备氯代物 **1** 目前主要使用钯炭为催化剂，氢化反应中易生成脱氯杂质 **3**-乙基-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (**6**)，该杂质需要反复精制去除，影响质量收率^[9]。

本研究对上述路线进行了改进。①研究发现，三氯氧磷和 **4** 反应易形成氯代杂质 (Z)-3-(1-氯亚乙基)二氢呋喃-2-酮 (**5**，图 2)。根据反应动力学分析，改变投料方式可以提高三氯氧磷浓度，降低副反应发生，减少三氯氧磷用量，提高反应产率。环合物工序投料由一锅投料改为 **3** 和 **4** 混合液滴加到三氯氧磷中反应，可使氯代杂质 **5** 由 28.3% 减少至 9.24%，产率由 52% 提高至 80%。②钯催化氢化合成 **1** 时，在二氯甲烷、四氢呋喃、乙醇或乙酸乙酯等有机溶剂条件下，脱氯杂质 **6** 产生明显，高达 11.26%。而以水为溶剂时，盐酸作为添加剂能够有效抑制脱氯杂质 **6** 产生，盐酸用量越多，脱氯杂质 **6** 越少，当盐酸用量为反应体系的 9% (约 2

的 4 倍摩尔质量) 时，反应中脱氯杂质 **6** 未检出。改进后的工艺总收率为 72% (以 **3** 计)，已通过中试验证。

实验部分

3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (**2**)

将甲苯 (500 ml)、**3** (江西碧瑞科技有限公司, 99.8%, 57 g, 0.61 mol) 和 **4** (浙江联盛化学股份有限公司, 99.0%, 150 g, 1.17 mmol) 混合搅拌溶清，然后将上述溶液于 90 ~ 95 °C 滴加至三氯氧磷 (上海金安实业有限公司, 99.6%, 320 g, 2.13 mol) 中，控制滴加时间为 3 h，滴毕，反应 7.5 ~ 8.5 h。用水 (650 ml) 于 0 ~ 10 °C 淬灭反应，分液，有机相弃去，水相用 22% 氨水 (1 100 ml) 调至 pH 6 ~ 7，继续搅拌 1 h，过滤，滤饼于 50 ~ 60 °C 减压干燥 8 h 得类白色固体 **2** (107 g, 80%)，纯度 99.93%，**3**、**4** 和氯代杂质 **5** 均未检出 [HPLC 峰面积归一化法：色谱柱 Waters Symmetry C₁₈ 柱 (4.6 mm×100 mm，

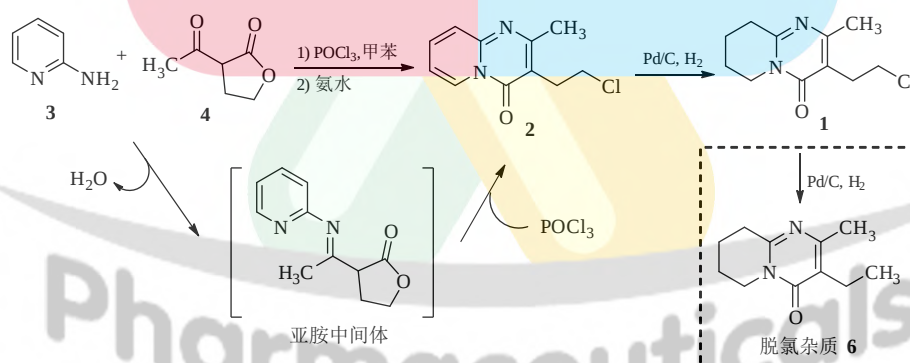


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

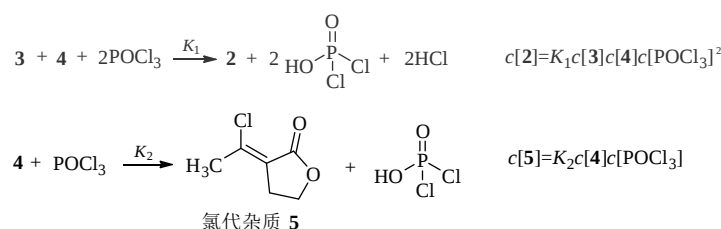


图 2 合成 **2** 的反应动力学分析

Fig.2 Reaction Kinetic Analysis of Synthesis of **2**

3.5 μm) ; 流动相 缓冲液 (称取 15.4 g 乙酸铵, 加水 1 000 ml, 用三乙胺调至 pH 6.5) : 甲醇 : 水 (100 : 150 : 750) ; 检测波长 230 nm ; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 流速 0.8 ml/min ; 保留时间 2 18.8 min, 3 3.9 min, 4 7.3 min, 氯代杂质 5 13.2 min]。mp 145.3 ~ 146.1 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[6] : 140 ~ 142 $^{\circ}\text{C}$) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.92 ~ 8.95 (m, 1H), 7.62 ~ 7.68 (m, 1H), 7.52 ~ 7.56 (m, 1H), 7.04 ~ 7.09 (m, 1H), 3.77 ~ 3.82 (m, 2H), 3.53 (d, $J=4$ Hz, 3H), 3.14 ~ 3.18 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.77, 157.63, 148.76, 135.41, 126.91, 125.78, 115.04, 111.68, 42.62, 30.52, 22.88 ; HRMS (m/z) : 223.062 6 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

3-(2-氯乙基)-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (1)

将 2 (90 g, 0.41 mol)、水 (380 g) 和浓盐酸 (衢州市诺尔化工有限公司, 38%, 155 g, 1.61 mol) 混合溶清后, 加入钨炭 [庄信万丰 (上海) 催化剂有限公司, 钨含量 7%, 水含量 56%] 14.44 g, 控制氢化釜内压力 0.15 ~ 0.25 MPa、温度 20 ~ 30 $^{\circ}\text{C}$ 氢化 8 h。氢化结束, 氢化液用 30% 氢氧化钠溶液 (215 g, 1.62 mol) 调至 pH 8 ~ 9, 继续搅拌 1 h, 过滤, 滤饼于 50 ~ 60 $^{\circ}\text{C}$ 减压干燥 8 h, 得白色固体 1 (82.46 g, 90%), 纯度 99.91%, 2 和脱氯杂质 6 未检出 [HPLC 峰面积归一化法: 色谱柱 ACE Ultra Core 2.5 Super C_{18} 柱 (100 mm $\times$ 4.6 mm, 2.5 μm) ; 流动相 缓冲液 (称取 1.54 g 乙酸铵, 加入水 1 000 ml, 用三乙胺调至 pH 6.0) : 甲醇 (70 : 30) ; 检测波长 260 nm ; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 流速 1.0 ml/min ; 保留时间 1 8.6 min, 2 9.9 min, 脱氯杂质 6 7.3 min]。mp 76.0 ~ 77.0 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[8] : 75 ~ 77 $^{\circ}\text{C}$) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 ~ 3.87 (m, 2H), 3.58 ~ 3.70 (m, 2H), 2.74 ~ 2.94 (m, 4H), 2.16 ~ 2.26 (m, 3H), 1.75 ~ 1.92 (m, 4H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.21, 159.70,

156.52, 117.18, 42.78, 42.65, 31.42, 29.97, 21.85, 21.59, 19.14 ; HRMS (m/z) : 227.094 1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

按上述条件中试放大 1 000 倍, 1 总收率 72% (以 3 计), 纯度 99.83%, 环合物 2 和脱氯杂质 6 的含量分别为 0.02% 和 0.01%。

参考文献:

- [1] 陆学华, 潘莉, 唐承卓, 等. 利培酮的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(2): 89-91.
- [2] FODOR T, SZABO G, DEMETER A. A process for the preparation of risperidone: WO, 2006/046082A1 [P]. 2006-05-04.
- [3] REDDY B, SUDHAKAR S, CHAKKA R, et al. Process for the preparation of pure 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one: US, 2006004199 [P]. 2006-01-05.
- [4] SALL C, DESBOIS N, PAQUELET S, et al. An efficient route to a 5,6-dihydropyrano[3,4-b]pyridin-8-one core in two steps from enaminolactones [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(8): 1301-1304.
- [5] KRISHNAMURTHY B, VINAYA K, PRASANNA D S, et al. Synthesis of 2-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one derivatives as antimicrobial agents [J]. *Lett Drug Des Discovery*, 2011, 8(10): 988-995.
- [6] MALLESHA L, MOHANA K N, VEERESH B, et al. Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of 2-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one derivatives against human cancer cell lines [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2012, 35(1): 51-57.
- [7] KIM N, LEE J, LEE M, et al. Method for preparing risperidone: WO, 2004/035573 [P]. 2004-04-29.
- [8] 李瑞建, 郑雪清, 房艳芬, 等. 利培酮嘧啶中间体的合成工艺研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(22): 34-35.
- [9] DE SMET K, VAN DUN J, STOKBROEKX B, et al. Selectivity control by use of near-IR for a hydrogenation process [J]. *Org Process Res Dev*, 2005, 9(3): 344-347.