(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115785058 A
(43)申请公布日 2023.03.14

(21)申请号 202211583158.7

(22)申请日 2022.12.09

(71)申请人 广州康瑞泰药业有限公司
地址 510000 广东省广州市黄埔区开源大道11号A7栋501室

(72)发明人 林传麒 梁龙 梁庆廉 赖金强 杨梅

(74)专利代理机构 北京冠和权律师事务所 11399
专利代理师 田春龙

(51)Int.Cl.
C07D 317/44(2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54)发明名称

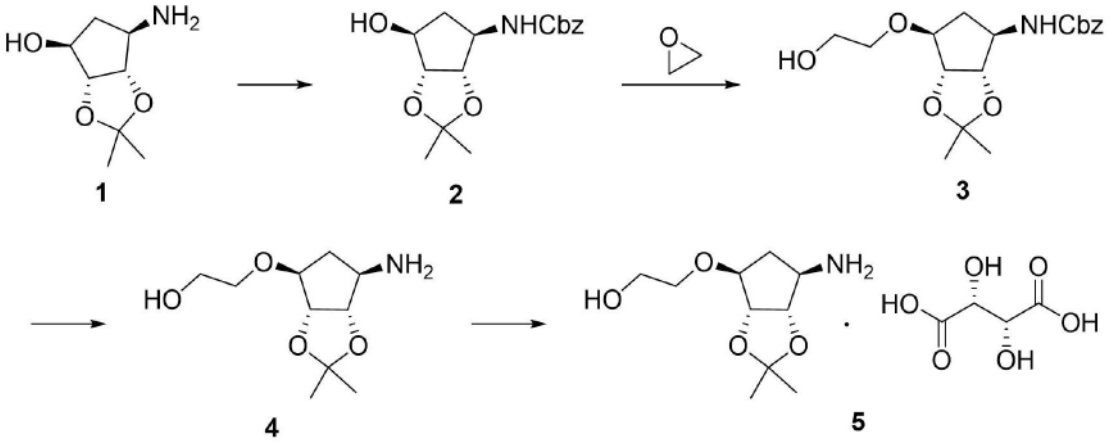
一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法

(57)摘要

本发明公开了一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法,包括以下步骤:Step1、氨基保护:以化合物1为起始物料,反应制备苄氧羰基保护的化合物2;Step2、关环反应:化合物2与环氧乙烷反应,制备化合物3;Step3、脱保护反应:化合物3氢气脱保护反应制备化合物4;Step4、成盐反应:化学式4与L-酒石酸反应成盐,制备化合物5。本发明用化合物2直接与环氧乙烷反应,得到化合物3,相比现有技术,路线更短,原子经济性更好,避免了大量废水废液的产生,适用于生产替格瑞洛中间体。

CN 115785058 A

1.一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,包括以下步骤:



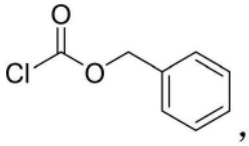
Step1、氨基保护:以化合物1为起始物料,反应制备苄氧羰基保护的化合物2;

Step2、关环反应:化合物2与环氧乙烷反应,制备化合物3;

Step3、脱保护反应:化合物3氢气脱保护反应制备化合物4;

Step4、成盐反应:化学式4与L-酒石酸反应成盐,制备化合物5。

2.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step1氨基保护具体为:化合物1与化合物8氯甲酸苄酯反应制备化合物2,化合物8的结构式为



,摩尔当量为1.0～1.5eq,优选1.2eq;Step1中反应原料还包括碳酸钠,碳酸钠摩尔当量为1.5～3eq,优选1.8eq。

3.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step1中反应溶剂为甲醇-水混合溶液,其中,甲醇质量为原料化合物1质量的5～20倍,优先选择10～15倍;水质量为原料化合物1质量的1～10倍,其中优先选择4～6倍;反应温度为0～40℃,优选15～25℃。

4.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step2关环反应中环氧乙烷的摩尔当量为0.8～1.5,优选1.0～1.1。

5.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step2中反应溶剂为四氢呋喃或甲苯,溶剂质量为原料化合物2质量的1～10倍,优选2～5倍;反应温度为50～150℃,优选70～120℃;反应容器为高压釜或封管,优选高压釜。

6.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step3脱保护反应还包括催化剂,催化剂选用钯炭,其质量为原料化合物3质量的1%～5%,优选3%。

7.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step3中,反应溶剂为甲醇,其质量为原料化合物3质量的1.5～5倍,优选2～3倍;反应温度为10～50℃,优选20～30℃。

8.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step4成盐反应中L-酒石酸的摩尔当量为1.0～2.0eq,优选1.4～1.6eq。

9.根据权利要求1所述的合成替格瑞洛五元环中间体的方法,其特征在于,Step4中反应溶剂为乙醇-乙酸乙酯混合溶液,其中,乙醇质量为原料化合物4的2～4倍,优选2.5～3.5

倍;乙酸乙酯质量为原料化合物4的5～10倍,优选7～8倍;反应温度为50～80℃,优选60～70℃。

一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法

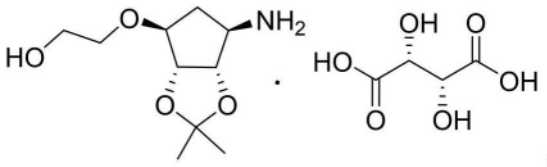
技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域，具体涉及一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法。

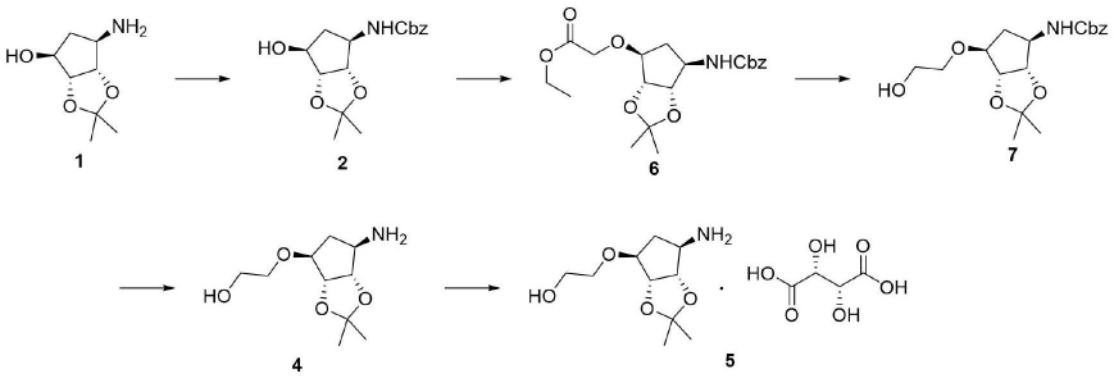
背景技术

[0002] 替格瑞洛是一种血小板聚集抑制剂，主要用于急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛、非ST段抬高心肌梗死或ST段抬高心肌梗死)，包括接受药物治疗和经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者，降低血栓性心血管事件。

[0003] 替格瑞洛的制备方法已经有很多报道，在已知的替格瑞洛制备方法中，化合物5是合成替格瑞洛的关键中间体，化学结构式为：

[0004] 

[0005] 化合物5具体制备路线如下：化合物2在无水溶剂中在强碱作用下与溴乙酸乙酯反应得到化合物6，化合物6经过硼氢化钠还原得到化合物7。化合物7经脱保护，成盐得到化合物5。

[0006] 

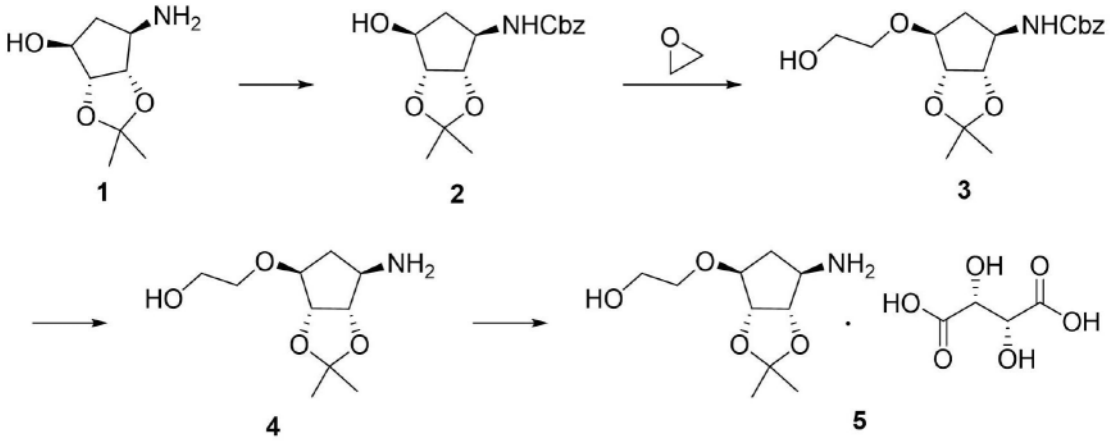
[0007] 化合物7是由化合物6还原所得，反应过程产生大量的氢气，安全风险较高。化合物6的合成需要在强碱和无水溶剂中进行，反应条件比较苛刻，反应后处理过程繁琐，产生大量的废水和废液。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供了一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法，克服现有技术的不足，该制备方法路线更短，原子经济性更好，避免了大量废水废液的产生，适用于生产替格瑞洛中间体。

[0009] 本发明通过以下技术方案实施：

[0010] 一种合成替格瑞洛五元环中间体的方法，包括以下步骤：

[0011] 

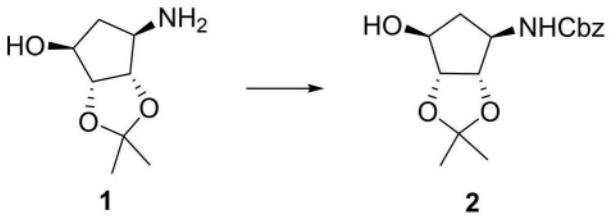
[0012] Step1、氨基保护:以化合物1为起始物料,反应制备苄氧羰基保护的化合物2;

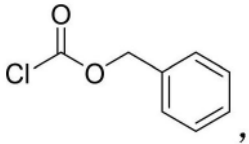
[0013] Step2、关环反应:化合物2与环氧乙烷反应,制备化合物3;

[0014] Step3、脱保护反应:化合物3氢气脱保护反应制备化合物4;

[0015] Step4、成盐反应:化学式4与L-酒石酸反应成盐,制备化合物5。

[0016] 进一步地,Step1氨基保护:

[0017] 

[0018] 化合物1与化合物8氯甲酸苄酯反应制备化合物2,化合物8的结构式为 

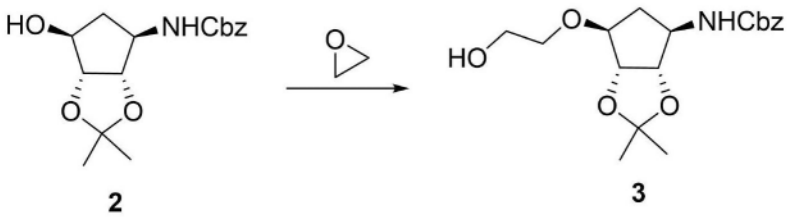
,摩尔当量为1.0～1.5eq,优选1.2eq;反应原料还包括碳酸钠,碳酸钠摩尔当量为1.5～3eq,优选1.8eq。

[0019] 反应溶剂为甲醇-水混合溶液,其中,甲醇质量为原料化合物1质量的5～20倍,优先选择10～15倍;水质量为原料化合物1质量的1～10倍,其中优先选择4～6倍;反应温度为0～40℃,优选15～25℃。

[0020] 进一步地,Step1氨基保护具体操作步骤如下:

[0021] 反应瓶中加入化合物1和甲醇,搅拌溶解,加入碳酸钠和水,降温到0～5℃,搅拌下滴加氯甲酸苄酯,滴加过程控制温度不超过25℃,25℃以下反应2小时,过滤,甲醇淋洗,浓缩甲醇,剩余水相用二氯甲烷萃取,二氯甲烷层合并浓缩。浓缩残留物用甲苯重结晶,真空干燥,得白色固体即为化合物2。

[0022] 进一步地,Step2关环反应:

[0023] 

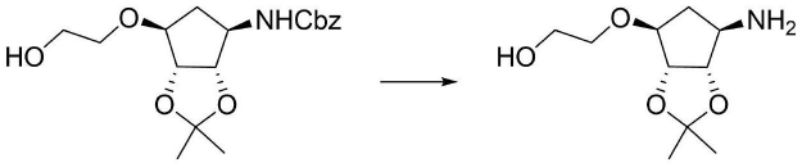
[0024] 环氧乙烷的摩尔当量为0.8～1.5,优选1.0～1.1。

[0025] 反应溶剂为四氢呋喃或甲苯,溶剂质量为原料化合物2质量的1～10倍,优选2～5倍;反应温度为50～150℃,优选70～120℃;反应容器为高压釜或封管,优选高压釜。

[0026] 进一步地,Step2关环反应具体操作步骤如下:

[0027] 向高压反应釜中加入化合物2、四氢呋喃和环氧乙烷,高压釜密封,升温到50～150℃反应8小时,降温到室温,反应液旋干,旋干的残留物通过柱层析纯化得到类白色固体即为化合物3。

[0028] 进一步地,Step3脱保护反应

[0029] 

3 4

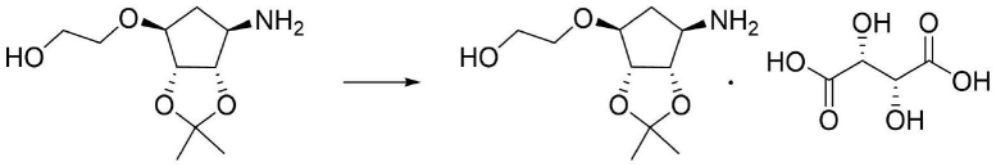
[0030] 反应还包括催化剂,催化剂选用钯炭,其质量为原料化合物3质量的1%～5%,优选3%。

[0031] 反应溶剂为甲醇,其质量为原料化合物3质量的1.5～5倍,优选2～3倍;反应温度为10～50℃,优选20～30℃。

[0032] 进一步地,Step3脱保护反应具体操作步骤如下:

[0033] 高压反应釜中加入甲醇、化合物3和5%钯炭,高压釜密封,先氮气置换,再氢气加压到1.0MPa,室温搅拌反应4小时,反应液过滤,旋干得浅黄色固体即为化合物4。

[0034] 进一步地,Step4成盐反应

[0035] 

4 5

[0036] L-酒石酸的摩尔当量为1.0～2.0eq,优选1.4～1.6eq。

[0037] 反应溶剂为乙醇-乙酸乙酯混合溶液,其中,乙醇质量为原料化合物4的2～4倍,优选2.5～3.5倍;乙酸乙酯质量为原料化合物4的5～10倍,优选7～8倍;反应温度为50～80℃,优选60～70℃。

[0038] 进一步地,Step4成盐反应具体操作步骤如下:

[0039] 反应釜中加入乙醇和乙酸乙酯,加入化合物4和L-酒石酸,升温到50～80℃反应2小时,缓慢降温加入晶种,再缓慢降温到0℃,搅拌1h,过滤,真空干燥得白色固体即为化合物5。

[0040] 本发明的有益效果:本发明用化合物2直接与环氧乙烷反应,得到化合物3,相比现有技术,路线更短,原子经济性更好,避免了大量废水废液的产生,适用于生产替格瑞洛中间体。

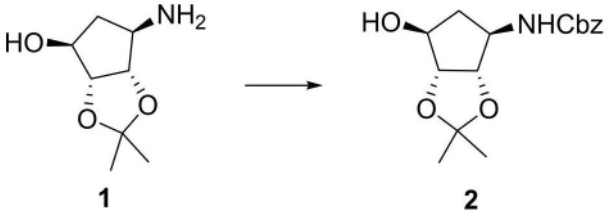
具体实施方式

[0041] 下面结合具体实施例对本发明的技术方案做进一步的详述,但本发明的保护范围

并不仅限于以下实施例。

[0042] 实施例1

[0043] 化合物2的合成

[0044] 

1 2

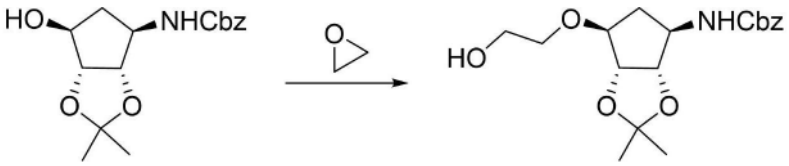
[0045] 反应瓶中加入12.6g(72.7mmo l)化合物1,加入181g甲醇,搅拌溶解,加入15.4g(145.4mmo l)碳酸钠,加入55g水,降温到0～5℃,搅拌下滴加14.9g(87.2mmo l)氯甲酸苄酯,滴加过程控制温度不超过25℃,25℃以下反应2小时,过滤,甲醇淋洗,浓缩甲醇,剩余水相用二氯甲烷萃取(48g,19g各萃取一次),二氯甲烷层合并浓缩。浓缩残留物用16g甲苯重结晶,50℃真空干燥,得白色固体(20.8g,收率93%,纯度99%)。

[0046] MS:m/z=308[M]+

[0047] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.48-7.22(m,5H),6.53(d,J=8.2Hz,1H),5.33(s,1H),5.02(s,2H),4.39(dd,J=25.9,5.9Hz,2H),3.98(s,1H),3.82(s,1H),2.15-2.02(m,1H),1.58(d,J=13.8Hz,1H),1.34(s,3H),1.20(s,3H).

[0048] 实施例2

[0049] 化合物3的合成

[0050] 

2 3

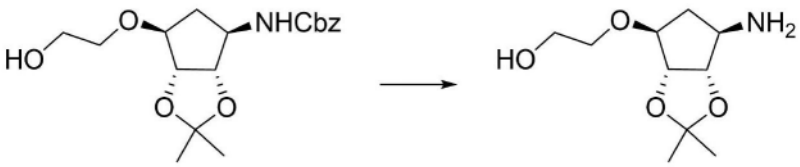
[0051] 向高压反应釜中加入化合物2(6.14g,20mmo l),加入18g四氢呋喃,加入环氧乙烷(0.88g,20mmo l),高压釜密封,升温到100℃反应8小时,降温到室温,反应液旋干,旋干的残留物通过柱层析纯化得到类白色固体(3.7g,收率53%,纯度96%)。

[0052] MS:m/z=352[M]+

[0053] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.46-7.26(m,5H),6.86(d,J=7.9Hz,1H),5.02(s,2H),4.71(s,1H),4.44(dd,J=24.5,6.1Hz,2H),3.90-3.75(m,2H),3.57-3.37(m,4H),2.17-2.04(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.35(s,3H),1.21(s,3H).

[0054] 实施例3

[0055] 化合物4的合成

[0056] 

3 4

[0057] 高压反应釜中加入甲醇(10g),加入化合物3(2.3g,6.5mmo l),加入5%钯炭(0.07g),高压釜密封,先氮气置换,再氢气加压到1.0MPa,室温搅拌反应4小时。反应液过

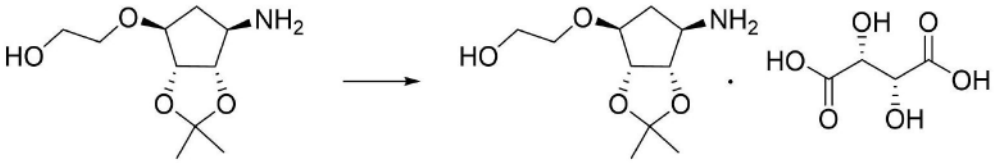
滤,旋干得浅黄色固体(1.4g,收率96%,纯度95%)。

[0058] MS:m/z=218[M]+

[0059] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ4.51(d,J=6.0Hz,1H),4.32(d,J=6.1Hz,1H),3.78-3.68(m,1H),3.57-3.41(m,4H),3.11-3.00(m,1H),2.06-1.94(m,1H),1.64-1.53(m,1H),1.32(s,3H),1.21(s,3H).

[0060] 实施例4

[0061] 化合物5的合成

[0062] 

4 5

[0063] 反应釜中加入乙醇(4.9g)和乙酸乙酯(11.4),加入化合物4(1.5g,5.8mmo l),加入L-酒石酸(1.3g,8.7mmo l),升温到70℃反应2小时,缓慢降温到60℃加入晶种,再缓慢降温到0℃,搅拌1h,过滤,真空干燥得白色固体(1.8g,收率86%,纯度99%)。

[0064] MS:m/z=218[M]+

[0065] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ4.62-4.58(m,2H),3.93-3.86(m,4H),3.56-3.43(m,5H),3.40(dd,J=6.3,3.2Hz,1H),2.20-2.11(m,1H),1.87(d,J=14.4Hz,1H),1.36(s,3H),1.24(s,3H).

[0066] 由实施例可以看出,本发明的技术方案路线更短,原子经济性更好,避免了大量废水废液的产生,适用于生产替格瑞洛中间体。

[0067] 最后应说明的是:以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,并不用以限制本发明创造,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明创造的保护范围之内。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。