



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105153105 B

(45)授权公告日 2018.01.19

(21)申请号 201510502205.4

审查员 李占成

(22)申请日 2015.08.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105153105 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(73)专利权人 浙江永宁药业股份有限公司

地址 318020 浙江省台州市黄岩区梅花井路4号

(72)发明人 叶天健 陆修伟 郁光亮 何思

(74)专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司 33212

代理人 朱莹莹

(51)Int.Cl.

C07D 317/46(2006.01)

C07C 69/757(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法及其中间体

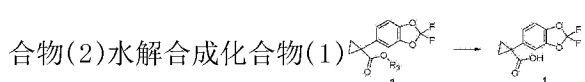
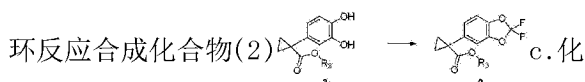
氰化钠试剂,确保药品生产的安全性,适合工业化生产。

(57)摘要

本发明属于药物化学合成领域,具体涉及一种1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法及其中间体。本发明的一个目的是提供一种化合物(1)的合成方法,所述方法包括:a.化合物(4)与三溴化硼反应合成化合物(3)



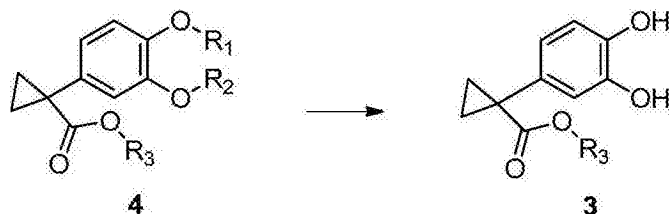
b.化合物(3)



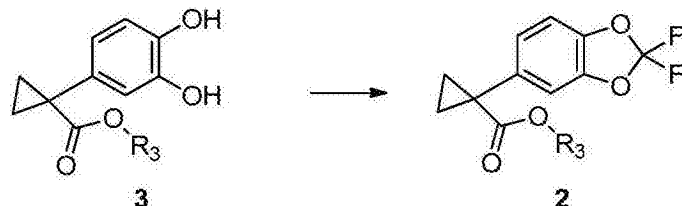
合物(2)水解合成化合物(1) 本发明通过提供一种新的化合物(4),得到一种新的制备化合物(1)的方法,这种方法不仅能够提高反应整体的收率,同时可以避免使用昂贵的反应原料,很大程度上降低了反应的成本。另一方面,这种方法还能避免使用钯催化剂和危险的

1. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

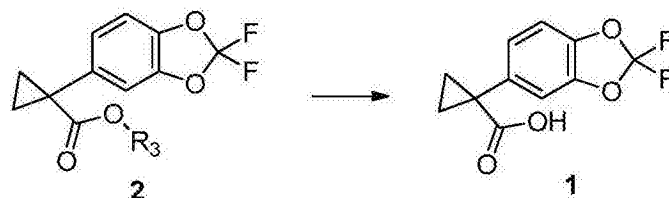
a. 化合物4与三溴化硼反应合成化合物3



b. 化合物3与二氟二溴甲烷在相转移催化剂存在下进行关环反应合成化合物2



c. 化合物2水解合成化合物1

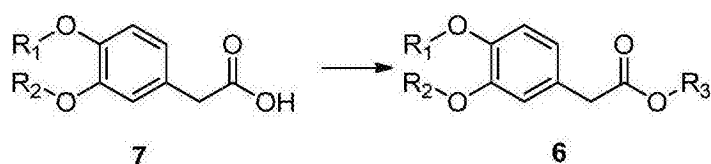


其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基;所述步骤a的反应温度是 $-10-10^{\circ}\text{C}$;所述步骤b中化合物3与二氟二溴甲烷的摩尔比是1:4-1:5;所述步骤b的反应温度是 $80-120^{\circ}\text{C}$ 。

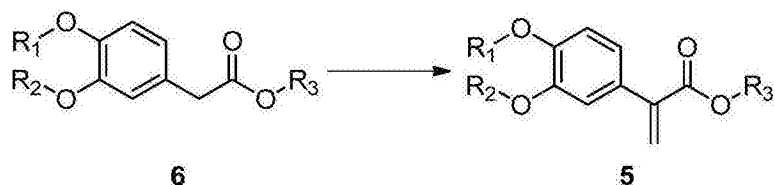
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤b的相转移催化剂是四丁基溴化铵。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述化合物4由下述步骤合成:

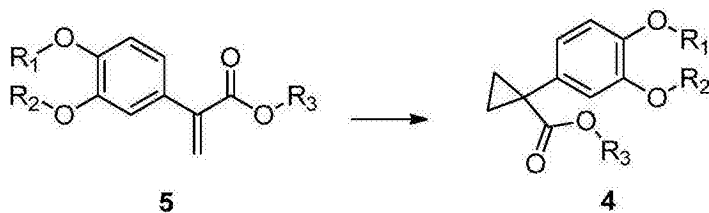
d. 化合物7经酯化反应合成化合物6



e. 化合物6与多聚甲醛反应合成化合物5

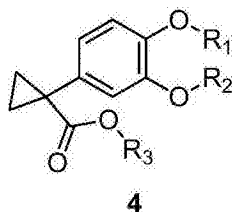


f. 化合物5与三甲基碘化亚砷在有机碱参与下合成化合物4



其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基。

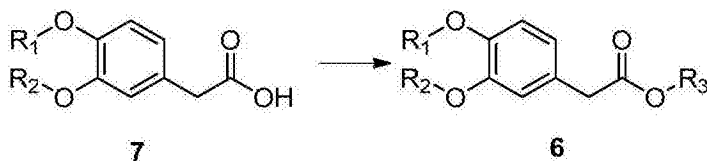
4. 权利要求1所述式4所示化合物



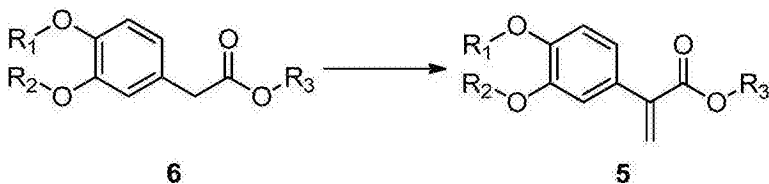
其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基。

5. 权利要求1所述化合物4的合成方法, 其特征在于, 所述方法包括如下步骤:

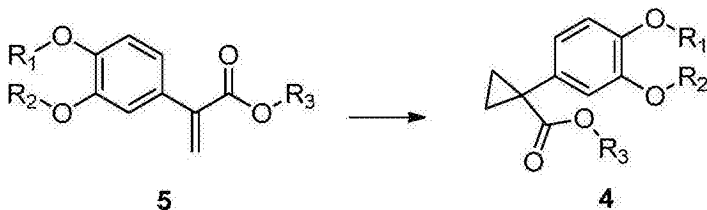
d. 化合物7经酯化反应合成化合物6



e. 化合物6与多聚甲醛反应合成化合物5



f. 化合物5与三甲基碘化亚砷在有机碱参与下合成化合物4



其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基。

6. 根据权利要求3或5所述的方法, 其特征在于, 所述步骤e中化合物6与多聚甲醛的摩尔比是1:5-1:15。

7. 根据权利要求3或5所述的方法, 其特征在于, 所述步骤f中化合物5与三甲基碘化亚砷的摩尔比是1:1.5-1:3.0。

8. 根据权利要求3或5所述的方法, 其特征在于, 所述步骤f中的有机碱是叔丁醇钾。

1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸 的合成方法及其中间体

技术领域

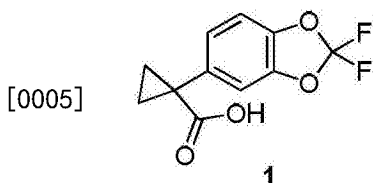
[0001] 本发明属于药物化学合成领域,具体涉及一种1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法及其中间体。

背景技术

[0002] 囊性纤维化 (CF) 是一种严重威胁生命的遗传性疾病, 该病系由CF跨膜传导调节蛋白 (CFTR) 的缺陷所引起。正常的CFTR为一种存在于细胞膜上的氯离子通道蛋白, 氯离子可通过此通道蛋白自由进出细胞, 细胞也可分泌一层稀薄的黏液以保护气道上皮。而90%的CF患者的CFTR基因会出现F508del突变 (CFTR中508位苯丙氨酸的缺失), 发生这种突变, CFTR就不能正常折叠, 其在合成之后极易被降解, 导致细胞上的CFTR数量大幅减少, 使得氯离子同样不能自由进出。囊性纤维化在欧美非常常见, 几乎25个人就会出现一个病例。在美国就有22,000名12岁以上的患者是由于两种拷贝F508del基因突变所导致。

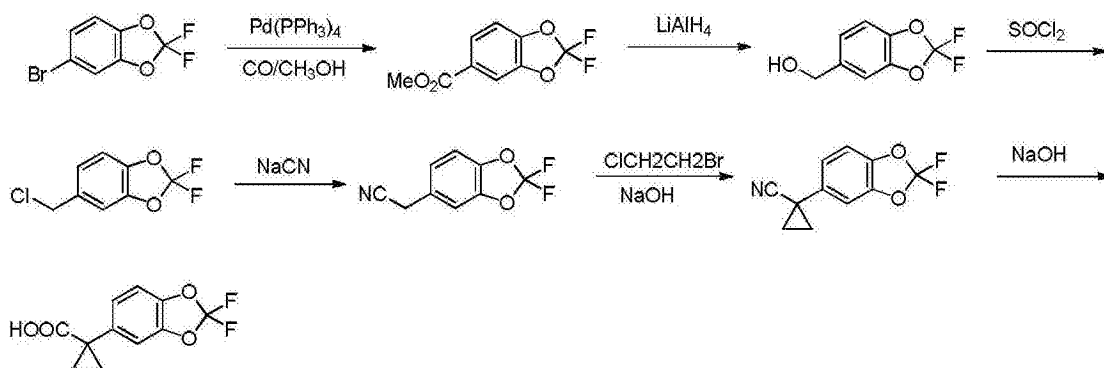
[0003] 卢马卡特 (Lumacaftor) 是由Vertex制药公司研发用于治疗囊性纤维化疾病的药物, Vertex已分别向美国和欧洲提交了一款完全由卢马卡特 (Lumacaftor) 与伊瓦卡特 (Ivacaftor) 组成的复方药物的上市申请, 并于2015年7月获FDA批准, 这款复方药物是首款以携带两种拷贝F508del的基因突变患者囊性纤维化根本病因为靶点的治疗药物。

[0004] 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸是合成lumacaftor的一个中间体,其结构式如化合物(1)所示:



[0006] 专利CN101356170中公开了关于1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法,具体合成路线如下:

[0007]



[0008] 该路线存在以下缺陷:1.反应原料贵,不利于控制成本;2.反应过程中使用钨催化剂,产物中容易有钨残留;3.反应中用到的氰化钠试剂较危险,不适于工业化生产;4.反应

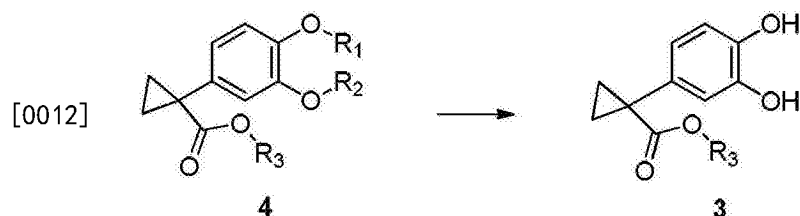
总体收率很低。

发明内容

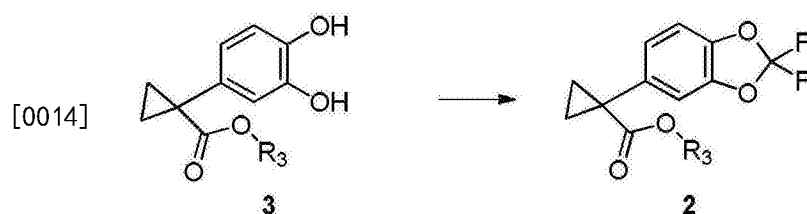
[0009] 为了解决上述问题,本发明提供了一种成本低、收率高、操作方便的1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸的合成方法及其中间体。

[0010] 本发明的一个目的是提供一种化合物(1)的合成方法,所述方法包括:

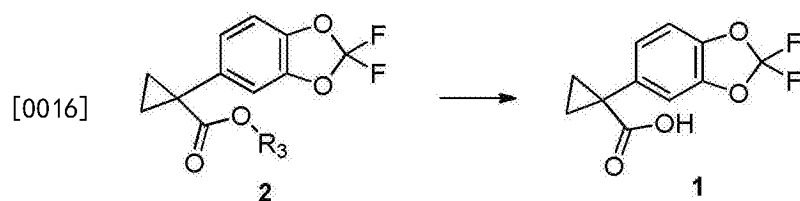
[0011] a. 化合物(4)与三溴化硼反应合成化合物(3)



[0013] b. 化合物(3)与二氟二溴甲烷在相转移催化剂存在下进行关环反应合成化合物(2)



[0015] c. 化合物(2)水解合成化合物(1)



[0017] 其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基。

[0018] 优选的,所述 R_1 、 R_2 或 R_3 任意的选自甲基、乙基或丙基;更优选的, R_1 、 R_2 或 R_3 是甲基;

[0019] 所述步骤a的反应温度是 -20 – 15°C ,优选 -10 – 10°C ;

[0020] 所述步骤a的反应在卤代烃类溶剂、醇类溶剂、醚类溶剂等常用有机溶剂中进行,优选在二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或乙酸乙酯中进行,更优选在二氯甲烷或四氢呋喃中进行。

[0021] 所述步骤b的相转移催化剂选自苄基三乙基氯化铵(TEBA)、四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基氯化铵、三辛基甲基氯化铵等常用相转移催化剂,优选四丁基溴化铵(TBAB);

[0022] 所述步骤b中化合物与二氟二溴甲烷的摩尔比是 $1:3$ – $1:10$,优选 $1:4$ – $1:5$,更优选 $1:5$;

[0023] 所述步骤b在弱碱参与下进行反应,所述弱碱优选碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐,更优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾或碳酸氢钠;

[0024] 所述步骤b的反应温度是 80 – 120°C ,优选 90 – 100°C ;

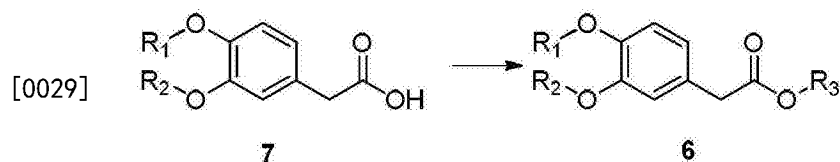
[0025] 所述步骤b在高沸点有机溶剂中进行,所述高沸点有机溶剂是指沸点高于 100°C 的有机溶剂,例如选自N-吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺

(DMAC)、二甲基亚砷 (DMSO) 或甲苯等常用高沸点有机溶剂, 优选在N-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷 (DMSO) 中进行, 更优选在二甲基亚砷 (DMSO) 中进行。

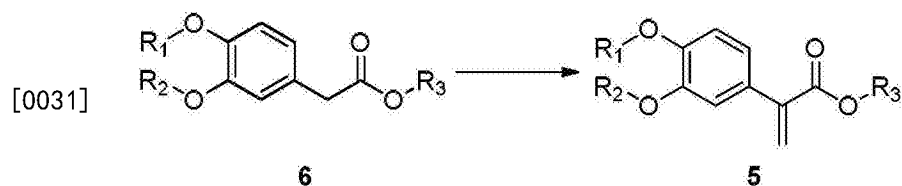
[0026] 所述步骤c在强碱溶液中进行, 所述强碱优选碱金属氢氧化物, 更优选氢氧化钠或氢氧化钾。

[0027] 进一步的, 上述化合物 (1) 的合成方法还包括化合物 (4) 的合成, 具体步骤如下:

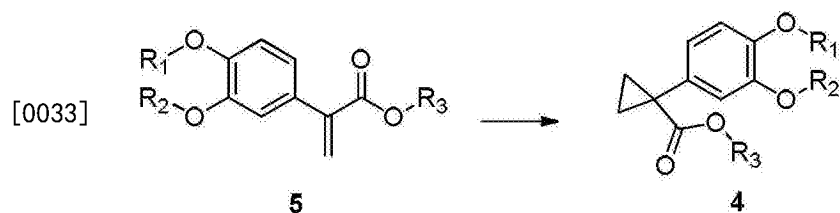
[0028] d. 化合物 (7) 经酯化反应合成化合物 (6)



[0030] e. 化合物 (6) 与多聚甲醛反应合成化合物 (5)



[0032] f. 化合物 (5) 与三甲基碘化亚砷在有机碱参与下合成化合物 (4)



[0034] 其中, R_1 、 R_2 或 R_3 是烷基。

[0035] 优选的, 所述 R_1 、 R_2 或 R_3 任意的选自甲基、乙基或丙基; 更优选的, R_1 、 R_2 或 R_3 是甲基;

[0036] 所述步骤d的酯化反应优选在羧基二咪唑参与下进行;

[0037] 所述步骤d的反应在卤代烃类溶剂、醇类溶剂、醚类溶剂等常用有机溶剂中进行, 优选在二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或乙酸乙酯中进行, 更优选在二氯甲烷、四氢呋喃中进行。

[0038] 所述步骤e中化合物 (6) 与多聚甲醛的摩尔比是1:5-1:15, 优选1:8-1:10, 更优选1:10。

[0039] 所述步骤e在弱碱参与下进行, 所述弱碱优选碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐, 更优选碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾;

[0040] 所述步骤e在醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂等常用有机溶剂中进行, 优选在四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯中进行, 更优选在四氢呋喃中进行;

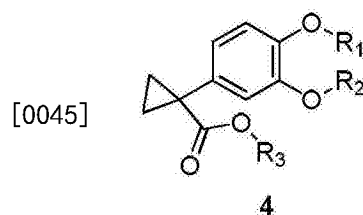
[0041] 所述步骤f中化合物 (5) 与三甲基碘化亚砷的摩尔比是1:1.5-1:3.0, 优选1:2.0。

[0042] 所述步骤f中的有机碱选自醇钠、醇钾或胺基锂化合物等常用有机碱, 优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、二异丙基氨基锂 (LDA)、六甲基二硅胺基锂 (LiHMDS) 或六甲基二硅胺基钾 (KHMDs), 更优选叔丁醇钾。

[0043] 所述步骤f的反应溶剂可以选自N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC)、二甲基亚砷 (DMSO)、甲苯等常用有机溶剂, 优选N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或N,N-二

甲基乙酰胺 (DMAC), 更优选N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

[0044] 本发明的另一目的是提供一种式(4)所示化合物,其结构为:

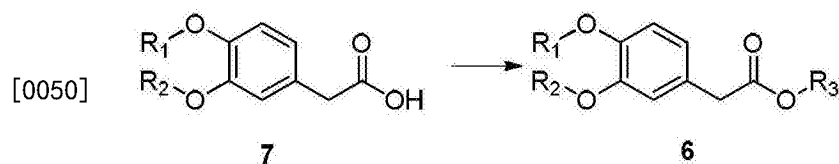


[0046] 其中, R₁、R₂或R₃是烷基。

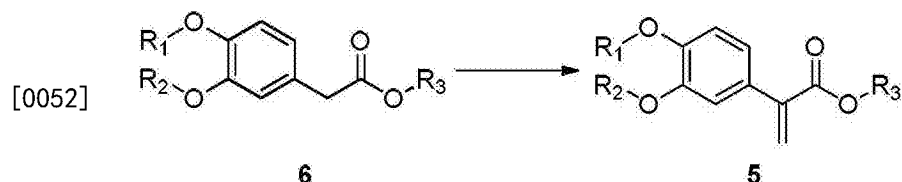
[0047] 优选的,所述R₁、R₂、R₃任意的选自甲基、乙基或丙基;更优选的,R₁、R₂或R₃是甲基。

[0048] 本发明的又一目的是提供一种化合物(4)的合成方法,具体包括如下步骤:

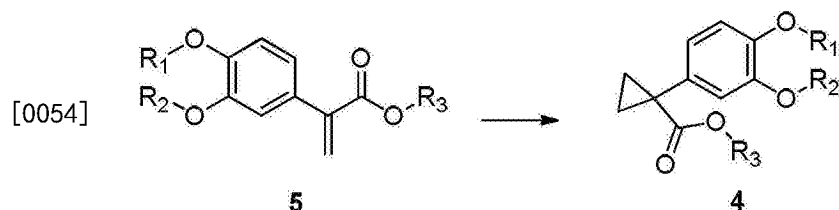
[0049] d. 化合物 (7) 经酯化反应合成化合物 (6)



[0051] e. 化合物 (6) 与多聚甲醛反应合成化合物 (5)



[0053] f. 化合物 (5) 与三甲基碘化亚砷在有机碱参与下合成化合物 (4)



[0055] 其中, R₁、R₂或R₃是烷基。

[0056] 优选的,所述R₁、R₂或R₃任意的选自甲基、乙基或丙基;更优选的,R₁、R₂或R₃是甲基;

[0057] 所述步骤d的酯化反应优选在羧基咪唑参与下进行；

[0058] 所述步骤d的反应在卤代烃类溶剂、醇类溶剂、醚类溶剂等常用有机溶剂中进行，优选在二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或乙酸乙酯中进行，更优选在二氯甲烷、四氢呋喃中进行。

[0059] 所述步骤e中化合物(6)与多聚甲醛的摩尔比是1:5-1:15,优选1:8-1:10,更优选1:10。

[0060] 所述步骤e在弱碱参与下进行,所述弱碱优选碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐,更优选碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾;

[0061] 所述步骤e在醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂等常用有机溶剂中进行,优选在四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯中进行,更优选在四氢呋喃中进行;

[0062] 所述步骤f中化合物(5)与三甲基碘化亚砷的摩尔比是1:1.5-1:3.0,优选1:2.0。

[0063] 所述步骤f中的有机碱选自醇钠、醇钾或胺基锂化合物等常用有机碱,优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、二异丙基氨基锂(LDA)、六甲基二硅胺基锂(LiHMDS)或六甲基二硅胺基钾(KHMDS),更优选叔丁醇钾。

[0064] 所述步骤f的反应溶剂可以选自N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、二甲基亚砜(DMSO)、甲苯等常用有机溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMAC),更优选N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

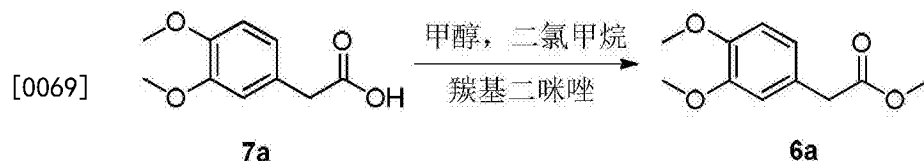
[0065] 本发明通过提供一种新的化合物(4),得到一种新的制备化合物(1)的方法,这种方法不仅能够提高反应整体的收率,同时可以避免使用昂贵的反应原料,很大程度上降低了反应的成本。另一方面,这种方法还能避免使用钯催化剂和危险的氰化钠试剂,确保药品生产的安全性,适合工业化生产。

具体实施方式

[0066] 下面结合具体实施例进一步阐述本发明,应理解,以下实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的保护范围。

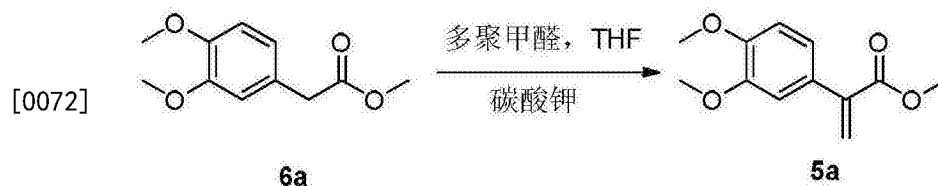
[0067] 下列实施例中所用方法如无特别说明,均为常规方法。以下实施例中所需要的材料或试剂,如无特殊说明均为市场购得。

[0068] 实施例1:化合物6a的合成



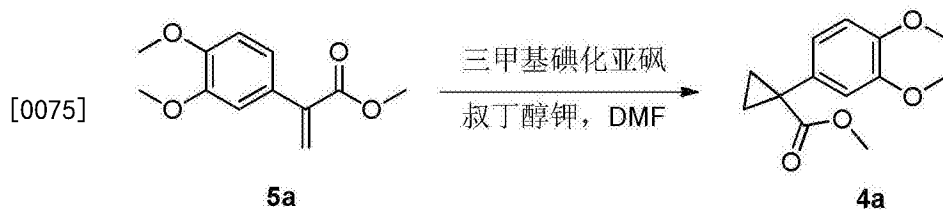
[0070] 向1L的三口瓶中加入化合物7a(50g,0.255mol),250ml二氯甲烷,室温搅拌,分批加入羰基二咪唑(62g,0.382mol),室温反应1h,加入50ml甲醇,搅拌1h,将反应液倒入分液漏斗中,加入200ml水萃取,收集有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得50g化合物6a,收率93.3%。

[0071] 实施例2:化合物5a的合成



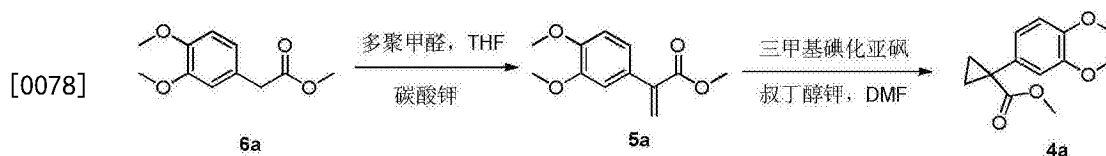
[0073] 向250mL三口瓶中,加入化合物6a(10g,0.048mol),80ml四氢呋喃,依次加入多聚甲醛(15g,0.48mol),碳酸钾(20g,0.144mol),40℃反应2h。反应完全后,将反应液倒入分液漏斗中,分别加入100ml水,150ml四氢呋喃萃取,收集有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得9.6g化合物5a,收率90.0%。

[0074] 实施例3:化合物4a的合成



[0076] 在氮气的保护下,向250ml圆底烧瓶中加入三甲基碘化亚砷(44.0g,0.2mol),100ml DMF,再加入叔丁醇钾(22.3g,0.2mol),室温搅拌45min。将化合物5a(22.2g,0.1mol)溶于70ml DMF中,缓慢的加入上述溶液中,反应体系升温至35℃。加热至45℃,反应1h,使反应体系降温至0-5℃,滴加80ml 2N盐酸溶液,加入250ml乙酸乙酯萃取水层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得20.8g化合物4a,收率88.1%。¹H NMR(400MHz,DMSO) 6.90(d,J=1.7Hz,H),6.87-6.82(m,2H),3.74(s,3H),3.74(s,3H),3.54(s,3H),1.45(q,J=3.8Hz,2H),1.17(q,J=4.0Hz,2H)。

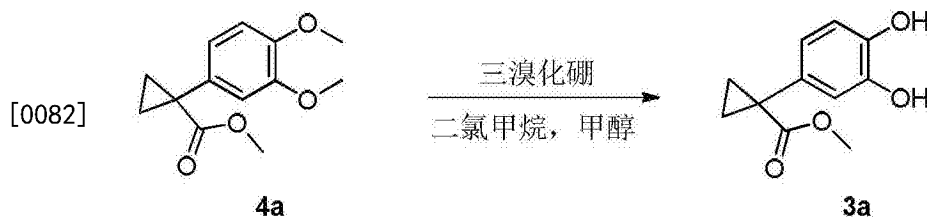
[0077] 实施例4:化合物4a的合成



[0079] 向250ml三口瓶中,加入化合物6a(21.0g,0.1mol),80ml四氢呋喃,依次加入多聚甲醛(31.3g,1mol),碳酸钾(41.7g,0.3mol),40℃反应2h。反应完全后,将反应液倒入恒压滴液漏斗中。在氮气的保护下,向250ml圆底烧瓶中加入三甲基碘化亚砷

[0080] (44.0g,0.2mol),100ml DMF,再加入叔丁醇钾(22.3g,0.2mol),室温搅拌45min,将恒压滴液漏斗中的溶液缓慢的加入圆底烧瓶中,反应体系升温至35℃。加热至45℃,反应1h,使反应体系降温至0-5℃,滴加80ml 2N盐酸溶液,加入250ml乙酸乙酯萃取水层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,旋干后得20.4g,收率86.4%。

[0081] 实施例5:化合物3a的合成



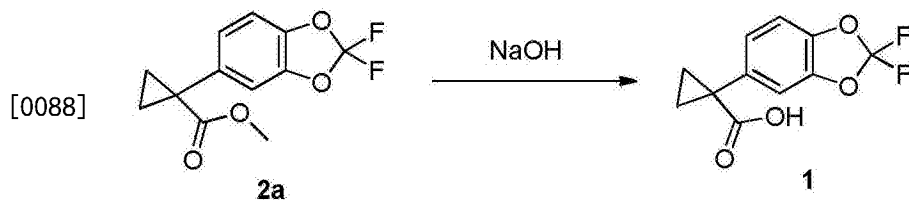
[0083] 在氮气的保护下,向250ml圆底烧瓶中加入化合物4a(9g,0.038mol),50ml二氯甲烷,降温至-20℃,缓慢的滴加三溴化硼(21g,0.084mol),维持温度为-10℃,反应1h,缓慢的加入10ml甲醇,体系剧烈升温,维持温度低于15℃,恢复至室温减压旋干,加入40ml甲醇继续旋干,带走体系中的HBr和硼酸三甲酯,旋干后得7.3g化合物3a,收率92.4%。

[0084] 实施例6:化合物2a的合成



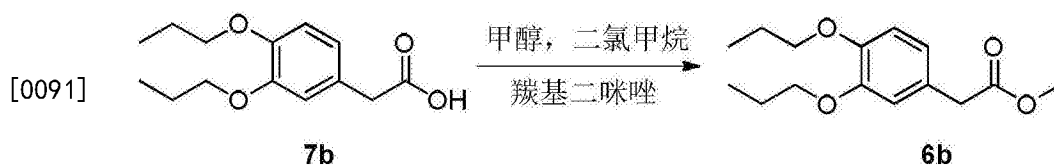
[0086] 在100ml的压力釜中,加入化合物3a (4.2g,0.02mol),二氟二溴甲烷 (9.1ml,0.1mol),碳酸钾 (3.3g,0.024mol),TBAB (0.3g,0.04mol),DMSO (30ml),加热至100℃反应。反应完全后,体系降至室温,将反应液加入100ml碎冰中搅拌,分出有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得4.7g化合物2a,收率91.8%。

[0087] 实施例7:化合物1的合成



[0089] 将化合物2a (3.3g,0.013mol) 加入100ml三口瓶中,20ml 5%NaOH溶液,加热至85℃,反应2h。反应完全后,调节pH=7,加入30ml乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得3.0g化合物1,收率95.2%。

[0090] 实施例8:化合物6b的合成



[0092] 向1L的三口瓶中加入化合物7b (64.3g,0.255mol),250ml二氯甲烷,室温搅拌,分批次加入羰基二咪唑 (62g,0.382mol),室温反应1h,加入50ml甲醇,搅拌1h,将反应液倒入分液漏斗中,加入200ml水萃取,收集有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压旋干,得60.4g化合物6b,收率89.0%。

[0093] 实施例9:化合物5a的合成

[0094] 按照实施例2的实施方式,研究当化合物6a与多聚甲醛投料的摩尔比例不同时对反应的影响,并实时监测反应情况,化合物6a的投料量均为0.048mol,反应结果如下表所示:

[0095]

化合物6a:多聚甲醛	产量	收率
1:2	6.0g	56%
1:5	7.5g	70%
1:8	9.0g	84%
1:10	9.6g	90%
1:13	9.5g	89%
1:15	9.3g	87%
1:17	6.5g	61%

[0096] 实施例10:化合物4a的合成

[0097] 按照实施例3的实施方式,研究当化合物5a与三甲基碘化亚砷投料的摩尔比例不同时对反应的影响,并实时监测反应情况,化合物5a的投料量均为0.1mol,反应结果如下表所示:

[0098]

化合物5a:三甲基碘化亚砷	产量	收率
1:1.2	9.0g	38.1%
1:1.5	17.7g	75.0%
1:2.0	20.8g	88.1%
1:2.5	20.7g	87.7%
1:3.0	20.8g	88.1%

[0099] 实施例11:化合物2a的合成

[0100] 按照实施例6的实施方式,研究化合物3a与二氟二溴甲烷投料的摩尔比例、以及反应温度的变化对反应收率的影响。分别单独改变化合物3a与二氟二溴甲烷的摩尔比和反应温度,其余反应条件同实施例6,实时监测反应情况,结果如下表所示:

[0101]

改变因素		产量	产率
化合物 3a: 二 氟二溴甲烷	1:1.5	3.4g	66.7%
	1:3	4.0g	78.4%
	1:5	4.7g	91.8%
	1:7	4.7g	91.8%
	1:10	4.6g	90.2%
反应温度	70℃	3.1g	60.8%
	80℃	4.3g	84.3%
	100℃	4.7g	91.8%
	120℃	4.7g	91.8%
	130℃	3.6g	70.6%