

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D403/06
A61K 31/40



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01819967.4

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 4 日 [11] 授权公告号 CN 1199969C

[22] 申请日 2001.12.6 [21] 申请号 01819967.4
[30] 优先权
[32] 2000.12.20 [33] GB [31] 0031094.6
[86] 国际申请 PCT/IB2001/002338 2001.12.6
[87] 国际公布 WO2002/050063 英 2002.6.27
[85] 进入国家阶段日期 2003.6.3
[71] 专利权人 美国辉瑞有限公司
地址 美国纽约州
[72] 发明人 罗纳德·J·奥格尔维
审查员 何小平

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 2 页 说明书 7 页

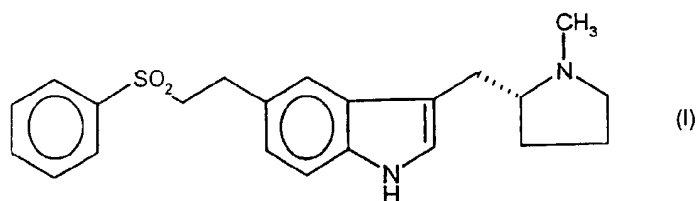
[54] 发明名称 新方法
[57] 摘要

本发明涉及制备抗偏头痛药物，商业上以氢溴酸盐形式获得的(R)-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶(依拉曲坦)的改进方法，和由此得到的中间体和无二聚物的产物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

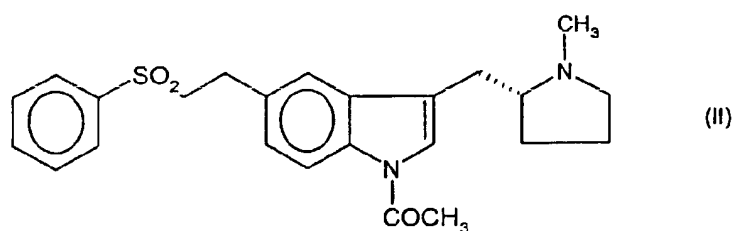
1、制备式(I)化合物的方法：

5



10 其包括水解式(II)化合物：

15

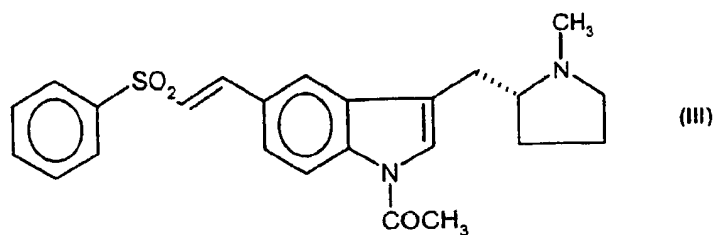


2、权利要求1的方法，在碱性条件下进行。

3、权利要求2的方法，其中所述水解使用在甲醇/水中的碳酸钾进行。

4、权利要求1-3的任何一项的方法，其中式(II)化合物通过催化还原
20 式(III)化合物得到：

25



5、权利要求4的方法，其中所述还原在合适催化剂存在下使用氢气或
氢光源进行。

6、权利要求5的方法，其中所述还原在1-15大气压下使用氢气进行。

7、权利要求5的方法，其中所述还原使用氢光源进行，所述氢光源是
30 甲酸铵或甲酸。

8、权利要求 4-7 的任何一项的方法，其中所述催化剂是钨/炭、阮内镍、氧化铂、铑或钨。

9、权利要求 8 的方法，其中所述催化剂是 5%w/w 钨/炭。

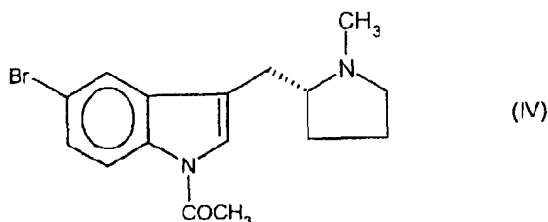
10、权利要求 4-9 的任何一项的方法，其中催化还原在酸存在下进行。

5 11、权利要求 10 的方法，其中所述酸是甲磺酸、乙酸或三氟乙酸。

12、权利要求 4-11 的任何一项的方法，其中通过催化还原得到的式(II)化合物在水解成式(I)化合物之前用冷含水四氢呋喃制成浆状物。

13、权利要求 4-12 的任何一项的方法，其中式(III)化合物通过在钨催化剂、三芳基膦和碱存在下用苯基乙烯基砷处理如下式(IV)化合物得到：

10



15

14、权利要求 13 的方法，其中式(IV)化合物通过 N-乙酰基化(R)-5-溴-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吲哚得到。

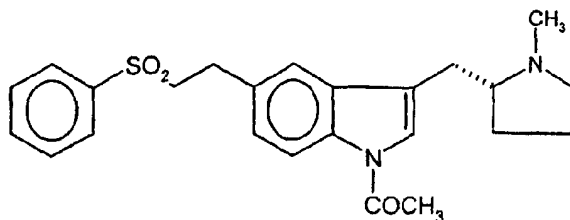
15、权利要求 1-14 的任何一项的方法，其中所得到的式(I)化合物通过用合适的酸处理转化为可药用的酸加成盐。

20 16、权利要求 15 的方法，其中所述转化过程就地进行，无需分离式(I)化合物。

17、权利要求 15 或 16 的方法，其中酸是氢溴酸，得到的盐是氢溴酸盐。

18、式(II)化合物：

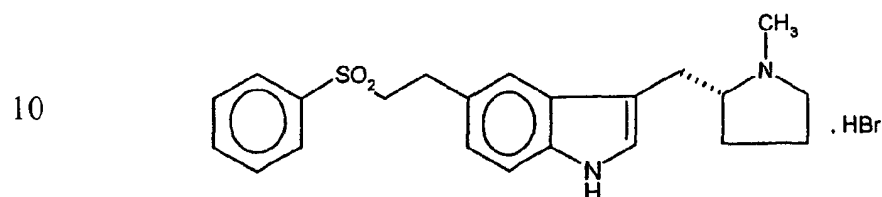
25



30

新方法

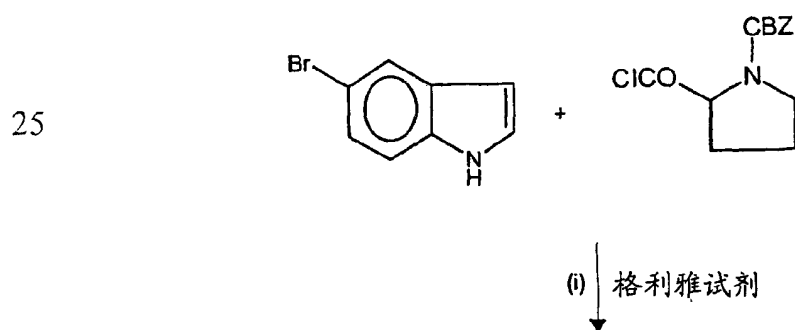
- 5 本发明涉及制备抗偏头痛药物，商业上以如下氢溴酸盐形式获得的(R)-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吲哚(依拉曲坦)的改进方法：



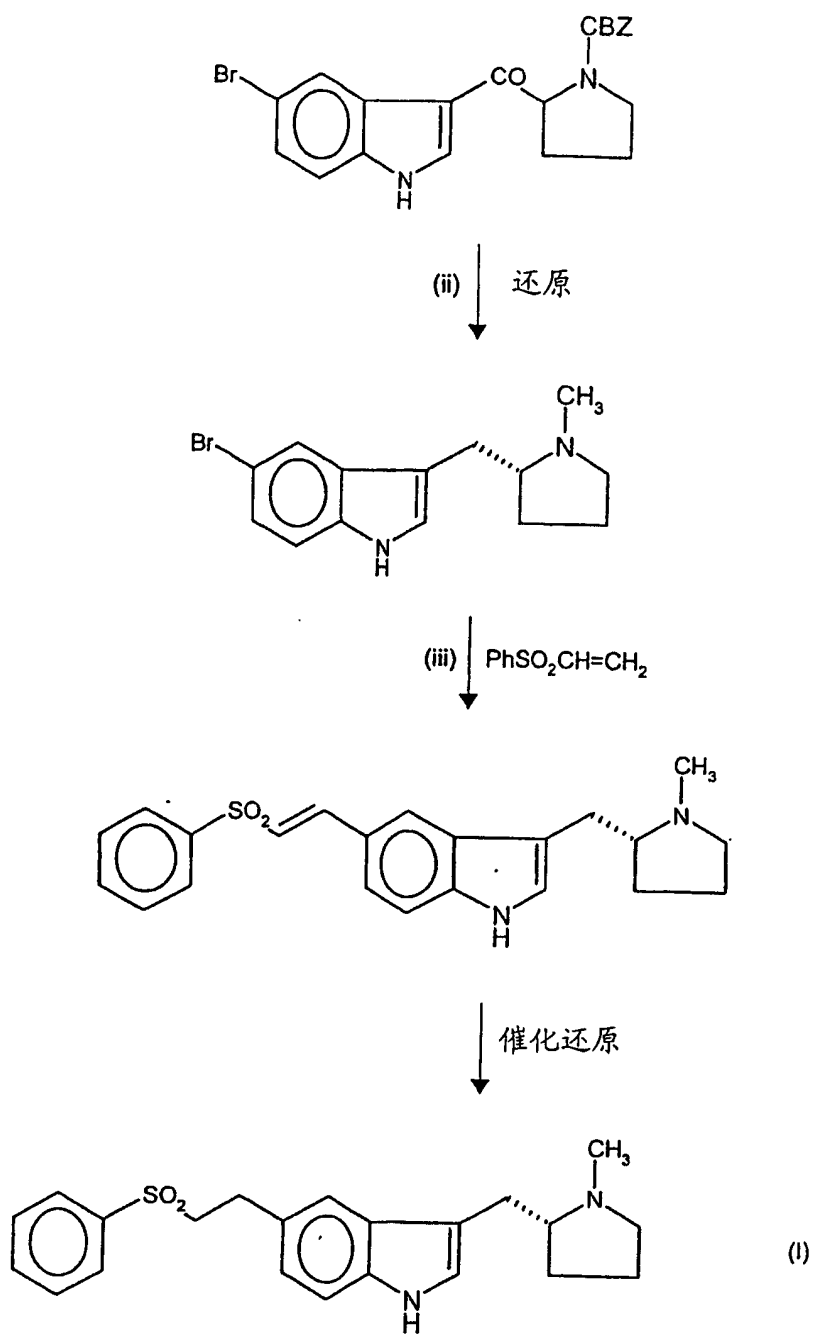
和由此得到的中间体和无二聚物的产物。

- 15 欧洲专利 0592438 描述了通过催化还原(R)-5-(2-苯磺酰基乙烯基)-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吲哚制备依拉曲坦的方法，上述化合物通过如下方法制备：(i)使 N-苄氧羰基-D-脯氨酸与 5-溴代吲哚在格利雅试剂存在下反应；(ii)还原得到的(R)-3-(N-苄氧羰基吡咯烷-2-基羰基)-5-溴-1H-吲哚得到(R)-5-溴-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吲哚和(iii)使其与苯基乙烯基砷在
- 20 钯催化剂，三芳基膦和碱存在下反应。

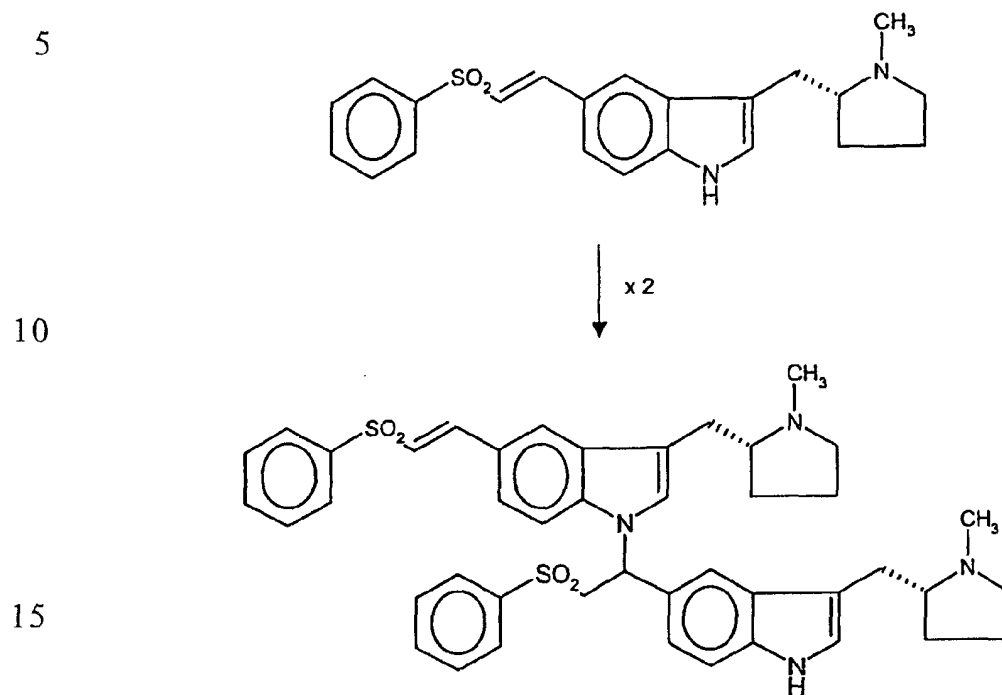
完整的方案可表示如下：



5



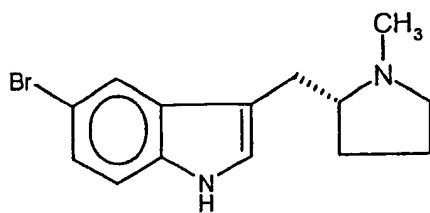
当按如下方案以合理的收率制备式(I)的依拉曲坦时,人们发现(R)-5-(2-苯磺酰基乙烯基)-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶前体在尝试以不纯形式重结晶和/或在催化还原之前干燥时有二聚的倾向:



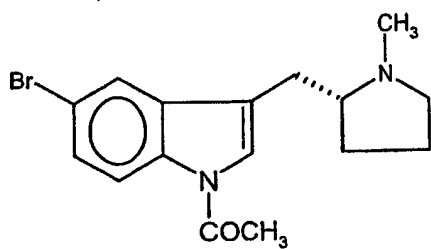
该二聚杂质的形成不仅降低了依拉曲坦的收率,而且可能更重要的是,它需要昂贵和耗时地除去所述二聚物以提供满足管理部门批准所需的严格标准的足够纯度的氢溴酸盐。

由于该困难,我们现在开发了另一种依拉曲坦的合成途径,它避免了使用有二聚倾向的前体。具体地说,本发明的方法包括通过水解(R)-1-乙酰基-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶制备依拉曲坦,所述化合物可方便地通过如下方法制备:(i)N-乙酰基化(R)-5-溴-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶;(ii)使得到的(R)-1-乙酰基-5-溴-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶与苯基乙烯基砷在钨催化剂,三芳基膦和碱存在下反应以得到(R)-1-乙酰基-5-(2-苯磺酰基乙烯基)-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶和(iii)催化还原该化合物。

完整的方案表示如下:

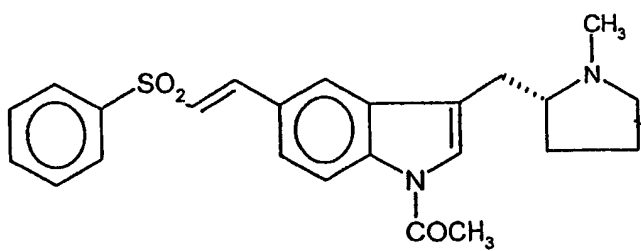


(i) N-乙酰基化



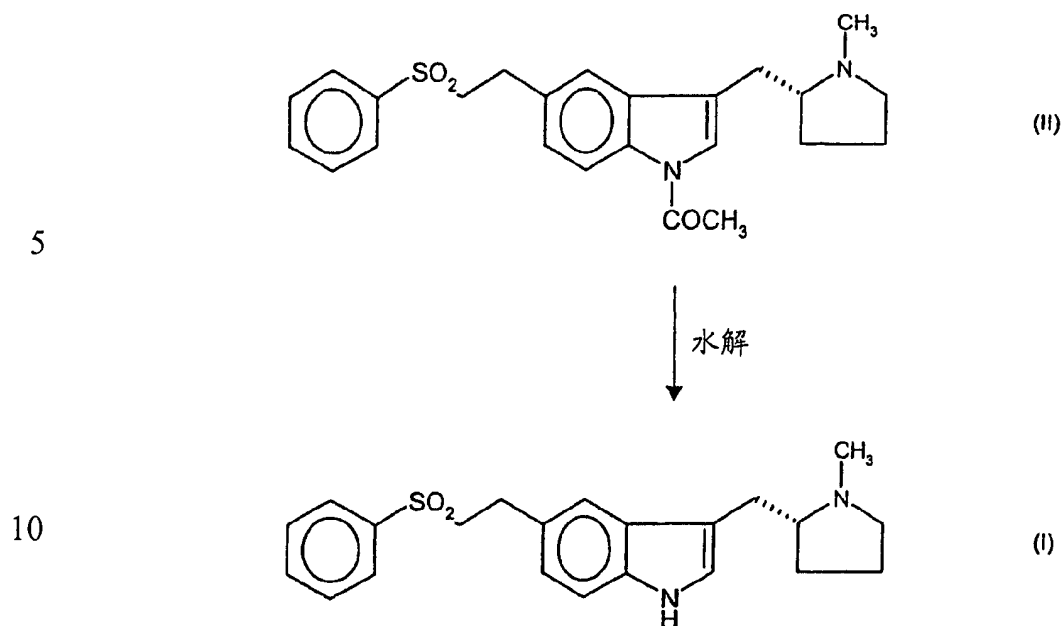
(IV)

(ii) $\text{PhSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



(III)

(iii) 催化还原



通过使用该方法，可以避免形成不需要的二聚物，从而以良好收率得到高纯度依拉曲坦，无需随后的除去二聚物杂质所需的所需的昂贵和耗时的提纯步骤。

因此，根据本发明，其提供制备式(I)化合物的方法，其包括式(II)化合物的水解，通常在碱性条件下，更具体地为在甲醇/水中的碳酸钾。

根据本发明的另一方面，用于本方法的式(II)化合物可通过催化还原式(III)化合物得到，通常在合适催化剂存在下使用氢气或氢气源。还原通常使用氢气在 1-15 大气压的压力下进行，或使用氢气源，例如甲酸铵或甲酸进行。合适的催化剂包括钯/炭，例如 5%w/w Pd/C、阮内镍、氧化铂、铑或钌。还原方便地在酸存在下进行，所述酸例如甲磺酸、乙酸或三氟乙酸。所得到的式(II)化合物在水解成式(I)化合物之前方便地用冷含水四氢呋喃制成浆状物。

本发明具体地提供了上述式(II)化合物，它至今未被描述。

根据本发明的另一方面，按照 US 专利 5607951 的实施例 57 所述的方法，用于本发明方法的式(III)化合物可通过在钯催化剂，三芳基膦和碱存在下用苯基乙烯基砷处理式(IV)化合物得到。

本发明的另一方面，同样按照 US 专利 5607951 的实施例 57 所述的方法，用于本发明方法的式(IV)化合物可通过 N-乙酰基化(R)-5-溴-3-(N-甲基

吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶得到。

由本发明方法得到的依拉曲坦可通过用合适的酸处理转化为可药用的酸加成盐，所述转化可方便地就地进行，无需分离式(I)化合物。尤其优选的盐是通过用氢溴酸处理得到的氢溴酸盐。

- 5 因此，根据本发明，它还提供无二聚物的依拉曲坦和其可药用的盐，尤其是氢溴酸盐，和含有它们的药物组合物。

实施例

- 本发明的方法可通过如下制备(R)-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶(I)和其氢溴酸盐的实施例说明：

(a) 制备(R)-1-乙酰基-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-(N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶(II)

- 向通过上述 US5607951 的实施例 57 中描述的方法制备的式(III)化合物(200g)在丙酮(2.0L)中的溶液中添加水(0.5L)，滴加甲磺酸(43.2g, 0.95 当量)，得到的溶液搅拌 5 分钟，然后加入 5%w/w Pd/C 催化剂(89.0g, Johnson Matthey Type 58, 50% 水分)。溶液在室温下在 200psi 氢气下氢化 18 小时。

- 过滤除去催化剂，滤液经汽提得到无丙酮浆状物。向其中滴加 40% NaOH 水溶液(300ml)和然后加水(1.5L)。得到的浆状物搅拌 20 分钟，再加入 40% NaOH 水溶液(20ml)。在剧烈搅拌下造粒 2 小时后，过滤悬浮液，抽吸干燥 30 分钟得到米色湿固体，其可以：

(i)在 45℃下干燥以得到所需产物(193.0g, 收率 95%)或

(ii)溶解在四氢呋喃(1.6L)中，在 10 分钟内向其中加水(总共 1.5L)。得到的悬浮液剧烈搅拌 18 小时，过滤并抽吸干燥 30 分钟，得到所需产物，米色湿固体(校准重量 129.0g, 收率 67%)。

- 25 每种形式产物可直接用于步骤(b)。

(b)制备(R)-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶(I)

- 向来自步骤(a)(i)或(ii)的式(II)化合物(95.9g)在丙酮(1L)和甲醇(0.1L)中的溶液中加入 K₂CO₃(46.8g, 1.5 当量)，得到的混合物搅拌 24 小时。向其中加入炭(50g)，1 小时后，加入无水 MgSO₄(300g)。得到的悬浮液搅拌 1 小时并过滤。汽提滤液得到湿固体，其在 45℃下真空干燥得到所需产物(79.3g, 91.8%)。

在式(I)化合物转化为可药用的酸加成盐情况下，可通过用合适的酸，例如氢溴酸水解直接处理得到的溶液以得到氢溴酸盐而避免式(I)化合物的分离。

5 (c)制备(R)-5-(2-苯磺酰基乙基)-3-N-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吲哚(I)和就地氢溴酸化

向来自步骤(a)(i)或(ii)的式(II)化合物(95.9g)在丙酮(1L)和甲醇(0.1L)中的溶液中加入 K_2CO_3 (46.8g, 1.5 当量)，得到的混合物搅拌 24 小时。向其中加入炭(50g)，1 小时后，加入无水 $MgSO_4$ (300g)。得到的悬浮液搅拌 1 小时并过滤。

- 10 滤液通过共沸蒸馏部分浓缩以除去甲醇并用丙酮调整体积到 0.45L。滴加 48%w/v HBr(33.2g, 0.95 当量)的丙酮(50ml)溶液，得到的悬浮液搅拌 72 小时。过滤，抽吸干燥 30 分钟，在 45℃下真空干燥得到所需产物，为浅米色结晶(71.8g, 68.5%)。

- 15 在本发明的优选实施方案中，某些步骤可‘缩短’以减少操作和加快加工时间。例如，在所述步骤(a)(ii)中通过使用在含水四氢呋喃中成浆的湿物质，可避免在水解之前干燥式(II)化合物。同样，在所述步骤(c)中，通过就地形成盐可避免在转化为盐之前分离式(I)化合物。