



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104945384 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201410113627. 8

(22) 申请日 2014. 03. 25

(71) 申请人 江苏豪森药业股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市开发区第十工业小区

申请人 江苏豪森医药集团连云港宏创医药有限公司

(72) 发明人 孙平 李赛 杜祖银 赵军军
李孝壁

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 403/06(2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,以6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮为起始原料,通过6位甲基氧化,5位氢发生氯代,再还原6位醛基,与2-氨基吡咯烷或相应的盐缩合后得到目标产物。本发明操作简单,工艺稳定,适合工业化生产,且产率高,纯度高,成本低。

1. 一种 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,

包括以下步骤:

a. 以 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮为起始原料,在有机溶剂 A 中,加入氧化剂,在合适温度下反应得到化合物 1;

b. 化合物 1 在有机溶剂 B 中,在合适温度下通过氯代反应得到化合物 2;

c. 化合物 2 在有机溶剂 C 中经还原 6 位醛基得化合物 3;

d. 化合物 3 在有机溶剂 D 中使 6 位羟基发生卤代反应得化合物 4;

e. 化合物 4 与 2-亚氨基吡咯烷或相应的盐在有机溶剂 E 中,加入催化剂,发生缩合反应得到目标产物;

任选的,步骤 e 所得产物还可以再与对应的酸成盐,优选的,步骤 e 所得产物再与盐酸成盐得盐酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂 A 选自冰乙酸或 / 和 1,4-二氧六环,优选冰乙酸。

3. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 a 中的氧化剂选自二氧化硒,优选的,二氧化硒与 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的重量比为 1:1-2:1,更优选 1.2:1。

4. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 a 中所述合适温度范围为 80-130°C,优选 120°C。

5. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂 B 选自甲酸或 / 和冰乙酸,优选冰乙酸。

6. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 b 中所述合适的温度范围是 10-55°C,优选 20-30°C。

7. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 b 中的氯代反应是通过加入磺酰氯完成的,优选的,所述磺酰氯与化合物 1 的摩尔比为 1:1-3:1,更优选 1.5:1。

8. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂 C 选自甲醇或 / 和乙醇,优选甲醇。

9. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 c 中所述合适的温度范围是 0-40°C,优选 10-20°C。

10. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤 c 所述还原剂选自硼氢化钠、硼氢化钾或 / 和正丁基锂,优选硼氢化钠。

11. 根据权利要求 1 所述的 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂 D 选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃或 /

和甲苯,优选二氯甲烷。

12. 根据权利要求1所述的5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,其特征在于,步骤d所述卤代试剂选自氯化亚砷、三氯化磷、三氯氧磷或/和溴化氢,优选氯化亚砷。

5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学合成领域,尤其涉及一种 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法。

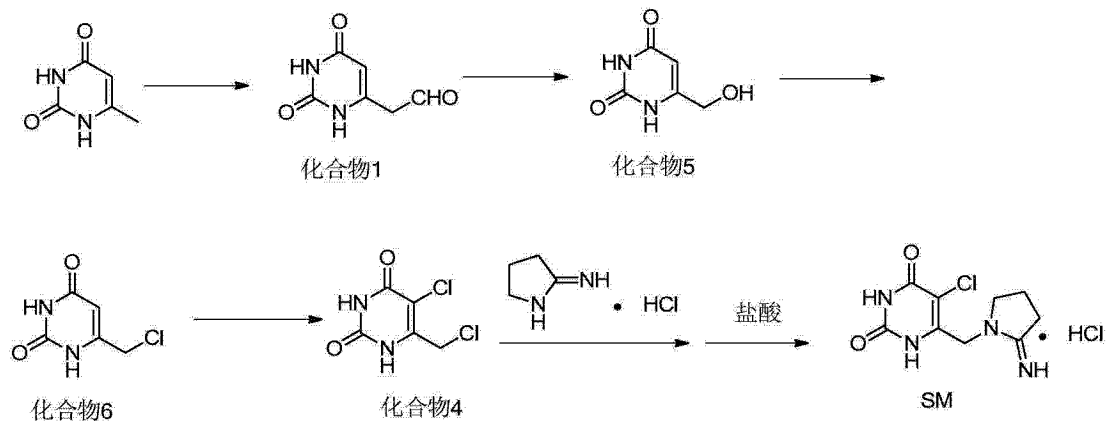
背景技术

[0002] TIP 盐酸盐,全名:5-氯-6-(2-亚氨基吡咯烷-1-基)甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮盐酸盐。由 Taiho (日本大冢制药的子公司) 开发的 TAS-102,是核苷类似物曲氟尿苷和胸苷磷酸化酶抑制剂(TIP 盐酸盐)Tipracilhydrochloride(MUP-98156) 的复方,用于治疗包含结直肠癌在内的癌症。2013 年 2 月, Taiho 在日本提交 TAS-102 用于治疗不可切除的晚期复发性结直肠癌的申请。市场方面,目前本品尚未上市。

[0003] 据美国癌症协会统计,2005-2009 年,美国结直肠癌的发病率为每年 46.3/10 万,其中亚裔人群发病率约 40/10 万。据中国卫生部统计,2004-2005 年,我国结直肠癌的死亡率位居恶性肿瘤死亡率的第四位,高达 7.25/10 万。

[0004] 目前,文献公开的 TIP 盐酸盐的制备方法只有一种即由 Taiho(日本大冢制药的子公司) 申请的专利(W09630346) 中的制备方法,其合成路线为:

[0005]



[0006] 该合成路线中由 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮为起始原料得到化合物 4 文献报道的总收率仅为 18%,且化合物 5 和化合物 6 溶解性极差,在多数有机溶剂中都几乎不溶,纯化相当困难,大大增加了其制备成本(化合物 6 的成本达十几万 /kg),并进一步影响到目标产物的质量和生产成本。

发明内容

[0007] 本发明目的在于解决上述技术问题,提供一种纯度高、收率高的 5-氯-6-(2-亚氨基吡咯烷-1-基)甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的制备方法,该方法操作简单、适合工业生产。

[0008] 本发明是通过下列技术方案实现的:

[0009] 制备 5-氯-6-(2-亚氨基吡咯烷-1-基)甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其盐的方法,包括以下步骤:

[0010] a. 以 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮为起始原料,在有机溶剂 A 中,加入氧化剂,在合适温度下反应得到化合物 1;

[0011] b. 化合物 1 在有机溶剂 B 中,在合适温度下通过氯代反应得到化合物 2;

[0012] c. 化合物 2 在有机溶剂 C 中经还原 6 位醛基得化合物 3;

[0013] d. 化合物 3 在有机溶剂 D 中使 6 位羟基发生卤代反应得化合物 4;

[0014] e. 化合物 4 与 2-亚氨基吡咯烷或其对应的盐在有机溶剂 E 中,加入催化剂,发生缩合反应得到目标产物;

[0015] 任选的,步骤 e 所得产物还可以再与对应的酸成盐,更优选的,步骤 e 所得产物再与盐酸成盐得盐酸盐。

[0016] 优选的,所述有机溶剂 A 选自冰乙酸或 / 和 1,4-二氧六环,更优选冰乙酸。

[0017] 优选的,步骤 a 中的氧化剂选自二氧化硒,更优选的,二氧化硒与 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的重量比为 1:1-2:1,更优选 1.2:1。

[0018] 本发明尤为特别的是,6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮经氧化后,应先进行 5 位氯代,再还原 6 位醛基。

[0019] 优选的,步骤 a 中所述合适温度范围为 80-130°C,更优选 120°C。

[0020] 优选的,所述有机溶剂 B 选自甲酸或 / 和冰乙酸,更优选冰乙酸。

[0021] 优选的,步骤 b 中所述合适的温度范围是 10-55°C,更优选 20-30°C。

[0022] 优选的,步骤 b 中的氯代反应是通过加入磺酰氯完成的,更优选的,所述磺酰氯与化合物 1 的摩尔比为 1:1-3:1,特别优选 1.5:1。

[0023] 优选的,所述有机溶剂 C 选自甲醇或 / 和乙醇,更优选甲醇。

[0024] 优选的,步骤 c 中所述合适的温度范围是 0-40°C,更优选 10-20°C。

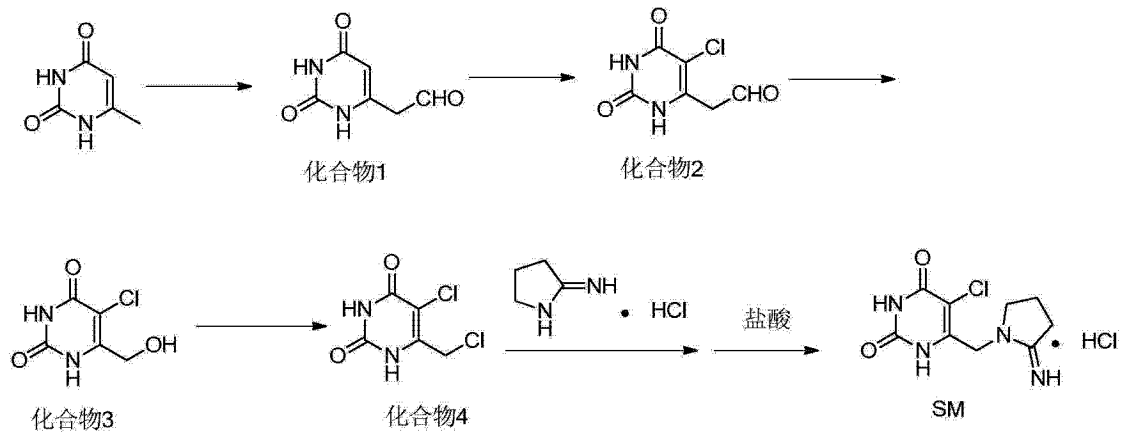
[0025] 优选的,步骤 c 所述还原剂选自硼氢化钠、硼氢化钾或 / 和正丁基锂,更优选硼氢化钠。

[0026] 优选的,所述有机溶剂 D 选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃或 / 和甲苯,更优选二氯甲烷。

[0027] 优选的,步骤 d 所述卤代试剂选自氯化亚砷、三氯化磷、三氯氧磷或 / 和溴化氢,更优选氯化亚砷。

[0028] 特别优选的,所述制备方法的反应路线如下所示:

[0029]



[0030] 本发明的有益效果在于：

[0031] 1、本发明采用的路线中化合物 1 先发生了 5 位的氯代反应，然后再进行 6 位醛基的还原和氯代，使化合物 2 与化合物 3 的溶解性与化合物 5 和化合物 6 的溶解性相比有了很大改善。另外，由 6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备化合物 4 的总收率大大提高(37%)，是文献报道总收率(18%)的两倍；

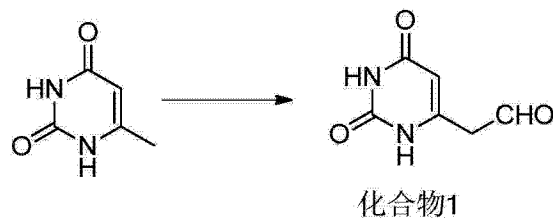
[0032] 2、本发明工艺稳定，避免了高价原料的使用，生产成本大大降低(化合物 4 的生产成本降低了近 10 倍)，目标产品的质量高，适合工业化生产。

具体实施方式

[0033] 以下将结合实施例来具体说明本发明，但本发明的内容并非局限于具体实施例。

[0034] 步骤 a：

[0035]

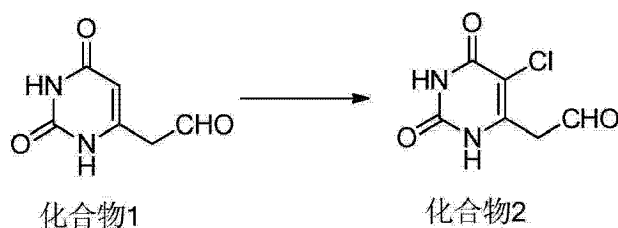


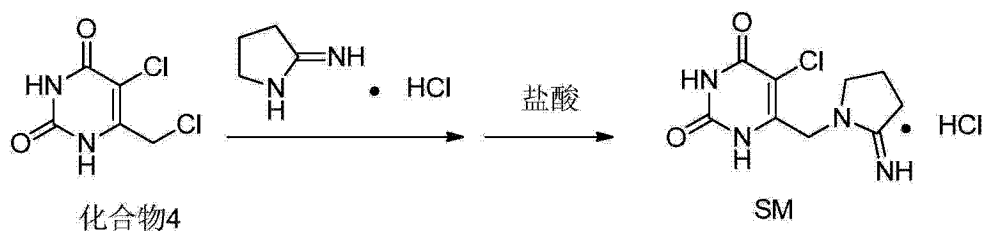
[0036] 实施例 1：

[0037] 室温下，依次将冰醋酸(1500ml)、二氧化硒(200g)加入到三口瓶中，搅拌下，将 6-甲基嘧啶(189g)加入到上述反应混合物中。加毕，回流反应 7h。反应完毕后抽滤，将滤饼和适量纯化水加入到三口瓶中，搅拌下升温回流打浆至少半小时，抽滤，合并滤饼浓缩至干。向馏分中加水室温打浆。抽滤，滤饼依次用适量水和无水乙醇淋洗。所得滤饼鼓风干燥，得黄白色固体 130g，即化合物 1，收率 65%。

[0038] 步骤 b：

[0039]





[0055] 实施例 5 :

[0056] 室温下,依次将无水甲醇(500ml)、2-亚氨基吡咯烷盐酸盐(45g)、DBU(100g)加入到反应瓶中,搅拌至全部溶解后,将化合物 4(50g)加入到上述反应液中,加毕,升温回流温度反应至少 3 小时。

[0057] 趁热抽滤、滤饼用少量甲醇淋洗,抽滤,将滤饼用纯化水打浆,抽滤、滤饼用少量乙醇淋洗,鼓风干燥得白色固体 42g,即 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮,收率 84%。

[0058] 室温下,将 3N 盐酸(210ml)、上述白色固体 42g 加入到反应瓶中,搅拌至少 20min 后,向该反应混合液中加入无水乙醇继续搅拌,抽滤,滤饼用少量乙醇淋洗,鼓风干燥得白色固体 37g,即 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮盐酸盐收率 88%。

[0059] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 2.04 (quintet, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.59 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 4.69 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

[0060] ^{13}C NMR(DMSO- d_6): δ 170.6, 161.9, 151.2, 144.4, 108.8, 53.2, 44.6, 31.4, 18.3.

[0061] MS (m/z): 243.06 ($M+H-HCl$) $^+$.