



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107586268 A

(43)申请公布日 2018.01.16

(21)申请号 201710546421.8

(22)申请日 2017.07.06

(66)本国优先权数据

201610534916.4 2016.07.07 CN

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

(72)发明人 武乖利 边林 张全良

(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.

C07C 315/04(2006.01)

C07C 317/32(2006.01)

C07D 207/38(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

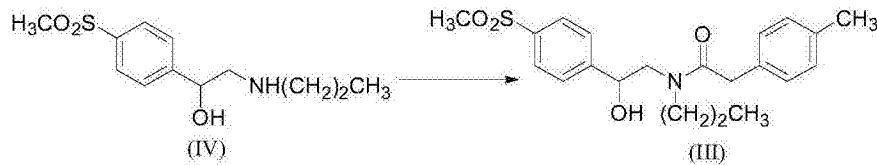
(54)发明名称

一种艾瑞昔布及其中间体的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种艾瑞昔布及其中间体的制备方法。通过本发明提供的方法,中间体(III)的收率显著提高。本发明涉及的艾瑞昔布的制备方法以对甲磺酰苯基环氧乙烷为起始原料,经亲核开环、酰基化、氧化及环合得到终产品N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮,该方法路线短,操作简单,适合工业化放大生产。

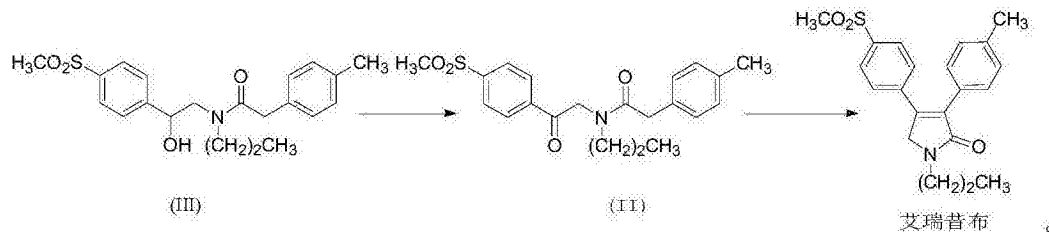
1. 一种制备如式 (III) 所示的化合物的方法, 包括化合物 (IV) 在缩合剂作用下与4-甲基-苯乙酸反应的步骤,



2. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于所述的缩合剂选自CDI、DCC、DIC、EDCI, 优选EDCI、CDI, 最优选CDI。

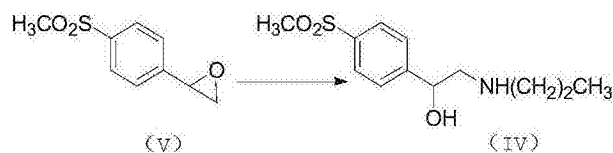
3. 一种艾瑞昔布的制备方法, 其特征在于包含权利要求1-2任一项所述的制备化合物 (III) 的步骤。

4. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于还包括用Jones' s试剂或者吡啶三氧化铬溶液将化合物 (III) 氧化成化合物 (II) 的步骤, 更进一步包括化合物 (II) 在碱性介质作用下环合成艾瑞昔布的步骤,



5. 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于所述的碱性介质选自Et₃N、DBU、TMG、Py、DIPEA、K₂CO₃、KHC0₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、NaOtBu、KOtBu或NaH, 优选K₂CO₃。

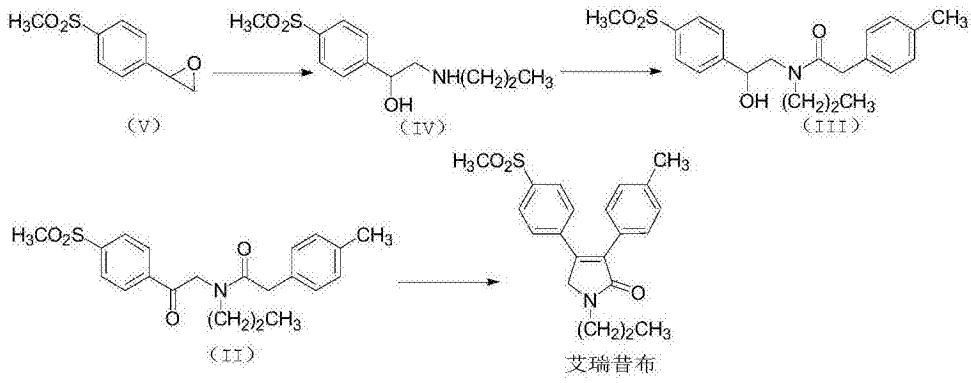
6. 根据权利要求4-5任一项所述的方法, 其特征在于还包括化合物 (V) 与正丙胺在低元醇中反应得到化合物 (IV) 的步骤,



7. 根据权利要求6所述的制备方法, 其特征在于所述低元醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇, 优选甲醇。

8. 一种艾瑞昔布的制备方法, 其特征在于包含以下步骤:

- 1) 化合物 (V) 与正丙胺在低元醇中反应得到化合物 (IV),
- 2) 化合物 (IV) 在缩合剂作用下与4-甲基-苯乙酸反应得化合物 (III),
- 3) 化合物 (III) 被Jones' s试剂或者吡啶三氧化铬溶液氧化成化合物 (II),
- 4) 化合物 (II) 在碱性介质作用下环合成艾瑞昔布,



所述的低元醇为甲醇,所述缩合剂优选EDCI、CDI,最优选CDI,所述的碱性介质为 K_2CO_3 。

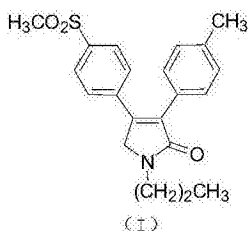
一种艾瑞昔布及其中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种艾瑞昔布及其中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 艾瑞昔布,化学名为:(N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮),结构如式(I)所示:



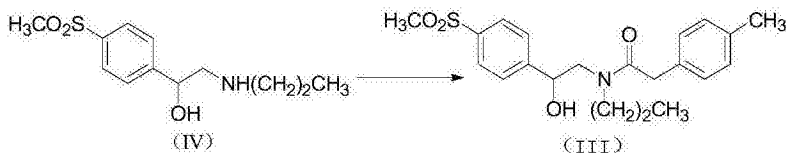
[0004] 艾瑞昔布作为一种高度选择性COX-2抑制剂,它主要抑制COX-2,从而抑制炎症前列腺素的产生,抑制炎症,因较少抑制COX-1,因此很少影响生理保护功能。

[0005] 关于艾瑞昔布的制备方法,CN1134413C中公开了两条路线,第一条:以4-甲基氧化苯乙烯为原料,经亲核开环、酰化、氧化及环合等至少四步反应得到艾瑞昔布,第二条:以4-甲磺酰基氧化苯乙烯为起始原料,经亲核开环、酰化、氧化及环合的步骤得到艾瑞昔布。CN101386590A公开了艾瑞昔布类似物的结构及其制备方法。在这两篇专利文献中,酰化步骤均使用酰氯来完成,不仅收率低,酰氯的制备不可避免的使用SOCl₂,该试剂具有强刺激性,对生产人员的身体健康以及环境带来了严重的损害。此外,CN1134413C实施例中的氧化及环合步骤需要采用柱层析的方法来纯化,操作复杂、成本高,且不适宜于放大生产,因此,如何针对现有工艺进行优化与改进,从而简化实验操作、提高反应收率,提供一条经济、绿色且适合工业化大规模生产的工艺路线仍然是亟待解决的问题。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种艾瑞昔布及其中间体的制备方法,该方法更加适合工业化放大生产的需求。

[0007] 本发明提供了一种制备如式(III)所示的化合物的方法,该方法包括在缩合剂作用下化合物(IV)与4-甲基-苯乙酸反应成酰胺的步骤。



[0009] 本发明中所述的缩合剂选自CDI、DCC、DIC、EDCI,优选CDI、EDCI,最优选CDI,具体来讲上述缩写分别是:N,N'-羰基二咪唑(CDI)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)。

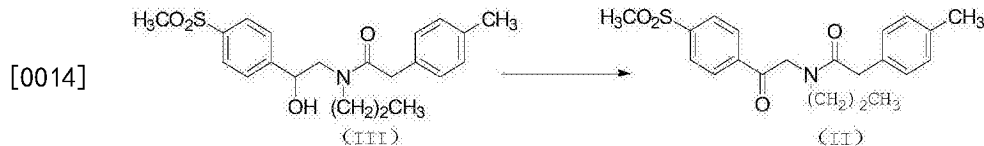
[0010] 本发明中公开的缩合剂选用DCC时,反应需加入催化量的4-N,N-二甲基吡啶(DMAP)或者4-PPY(4-吡咯烷基吡啶),选用EDCI做缩合剂时,反应需要加入催化量的HOBT

(1-羟基苯并三唑), 以确保反应较好的发生。

[0011] 本发明中公开的制备化合物(III)的方法, 相比于CN1134413C中公开的方法, 极大的提高了化合物(III)的收率。

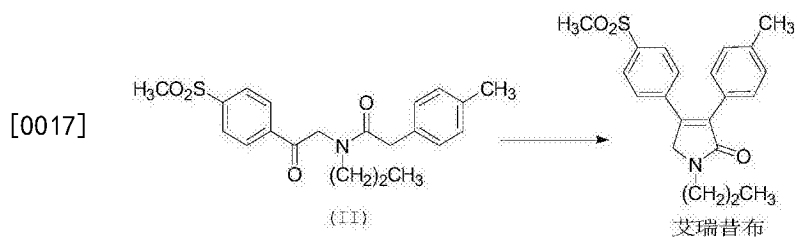
[0012] 本发明还公开了一种制备艾瑞昔布的方法, 该方法包含上述制备化合物(III)的步骤。

[0013] 本发明公开的制备艾瑞昔布的方法, 在得到上述化合物(III)的基础上, 进一步包括使用Jones' s试剂或者吡啶三氧化铬溶液将化合物(III)氧化成化合物(II)的步骤。



[0015] 本发明还公开了由化合物(III)氧化成化合物(II)步骤的更优的后处理方法, 无需柱层析, 选用选自乙醇、甲醇、乙腈、丙酮、二氧六环、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮与水的单一溶剂或者两种以上的溶剂对化合物(II)进行重结晶即可。

[0016] 本发明中公开的制备艾瑞昔布的方法还包括将化合物(II)在碱性介质作用下环合成艾瑞昔布的步骤。

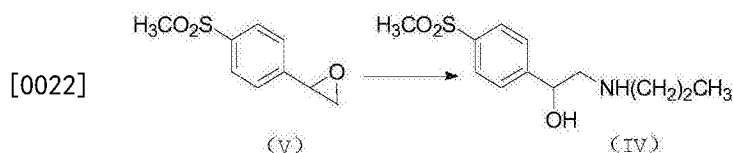


[0018] 本发明中所述的碱性介质为 Et_3N 、DBU、TMG、Py、DIPEA、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、NaOtBu、KOtBu或NaH, 优选为 K_2CO_3 。

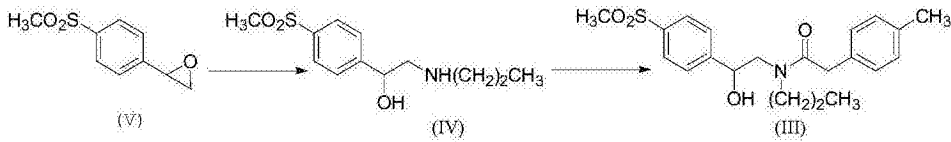
[0019] 本发明公开的由化合物(II)在碱性介质中制备化合物(I)的方法显著的提高了该步的收率。

[0020] 本发明公开的艾瑞昔布的制备方法, 得到艾瑞昔布后, 后处理简单, 不经柱层析, 只需要简单的重结晶操作即可。

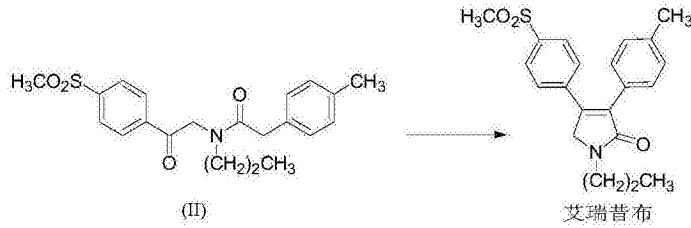
[0021] 本发明中公开的化合物(IV)的制备方法, 可选用化合物(V)与正丙胺在低元醇中催化剂作用下反应, 反应温度为 $0\sim 60^\circ\text{C}$, 所述低元醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇, 优选甲醇。



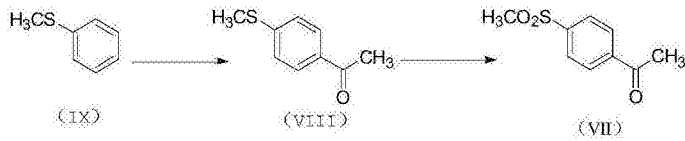
[0023] 具体来讲, 本发明中公开的艾瑞昔布的合成路线以对甲磺酰苯基环氧乙烷为起始原料, 经亲核开环、酰基化、氧化及环合得到终产品N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮(艾瑞昔布), 如下所示:



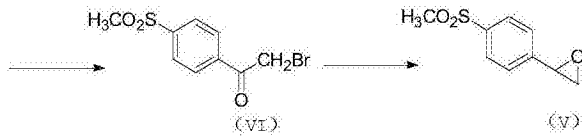
[0024]



[0025] 制备起始原料(V)的方法可参考CN101386590A中公开的方法,以苯甲硫醚为起始原料,经酰化、氧化、溴代、还原共四步得到,具体反应路线为:



[0026]



[0027] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的英文缩写具有下述含义。

[0028]

缩写	全称
AlCl ₃	氯化铝
NaBH ₄	硼氢化钠
CrO ₃	氧化铬
Et ₃ N	三乙胺
DBU	1, 8-二氮杂双环 (5.4.0) 十一-7-烯
TMG	N, N, N', N' -四甲基胍
Py	吡啶

[0029]	DIPEA	二异丙基乙基胺
	NaOMe	甲醇钠
	NaOEt	乙醇钠
	NaO ^t Bu	叔丁醇钠
	KO ^t Bu	叔丁醇钾
	CDI	N, N' -羰基二咪唑
	DCC	二环己基碳二亚胺
	DIC	二异丙基碳二亚胺
	EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
	DMAP	4-吡咯烷基吡啶
	4-PPY	4-N, N-二甲基吡啶
	HOBt	1-羟基苯并三唑

具体实施方式

[0030] 以下将结合具体实施例详细地解释本发明,使得本专业技术人员更全面地理解本发明,具体实施例仅用于说明本发明的技术方案,并不以任何方式限定本发明。

[0031] 实施例1:化合物N-正丙基-N-【2-羟基-2-(4'-甲磺酰基苯基)】乙基-4-甲基苯乙酰胺(III)的制备

[0032] 1) 采用SOCl₂制备

[0033] 在100ml三颈瓶中加入10g (0.067mol) 对甲基苯乙酸和40ml SOCl₂加热回流反应1.5h,蒸除SOCl₂,加入50ml四氢呋喃,得到对甲基苯乙酰氯的四氢呋喃溶液,滴加40ml的17.21g (0.067mol) N-正丙基-β-羟基-4-甲磺酰基苯乙胺溶于四氢呋喃的溶液及16ml吡啶,继续反应1h反应完全,蒸除溶剂,剩余物溶于50ml二氯甲烷,分别用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液及饱和盐水各100ml洗涤后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩蒸除溶剂得15.9g化合物(III),收率61%,纯度83.6%。

[0034] 2) 采用缩合剂制备

[0035] 在250ml三颈瓶中加4-甲基苯乙酸13.7g,四氢呋喃150g,溶解,加羰基二咪唑14.8g,加热至50℃,反应1小时,后加入18.0g化合物(IV),继续反应1小时反应完全,停止加热,减压浓缩蒸除溶剂,剩余物用二氯甲烷320g溶解,分别用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液及饱和盐水各100g洗涤后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩蒸除溶剂得26.6g化合物(III),收率98%,纯度99.0%。

[0036] 采用跟上述操作同样的物料配比及后处理操作,缩合剂选DCC、DIC、EDCI,其中DCC做缩合剂时,加入相比于4-甲基苯乙酸用量0.1倍量的DMAP做催化剂,EDCI做催化剂时,加入相比于4-甲基苯乙酸用量0.1倍量的HOBt做催化剂,考察缩合剂对反应收率及纯度的影响,考察结果如下所示:

[0037]

缩合剂种类	反应收率	产物纯度
-------	------	------

DCC	76%	87.7%
DIC	71%	96.2%
EDCI	90%	97.1%

[0038] 根据实验结果可以看出,采用SO₂Cl₂先将4-甲基苯乙酸制备成对应酰氯再将化合物(IV)酰基化的方法收率低,纯度差;采用DCC做缩合剂时,产生了副产物DCU(1,3-二环己基脲),该杂质难以除去,增加了后处理的难度。

[0039] 实施例2:艾瑞昔布的制备

[0040] 步骤1):N-正丙基-β-羟基-4-甲磺酰基苯乙胺(IV)的制备

[0041] 向500L反应釜中投入上步制得的10.0kg化合物(V)和无水甲醇236kg,加热溶解后冷却至5℃以下,加入1.0kg中性氧化铝(100~200目),继续缓慢加入29.6kg正丙胺,将反应釜密闭,通冷冻盐水保持0~10℃搅拌反应5天,反应完全,过滤,减压蒸除反应液,得到浅黄色固体13kg,加二氯甲烷32kg溶解,继续加入88kg乙酸乙酯/石油醚混合液(乙酸乙酯/石油醚=1:2),静置,过滤,干燥,得9.4kg化合物(IV),收率72%。

[0042] 化合物(IV):¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm):7.92(d,2H,ArH);7.59(d,2H,ArH);4.77(dd,1H,CH);3.05(s,3H,CH₃SO₂);2.97(dd,1H,CH₂);2.63(dd,1H,CH₂);2.63(m,2H,CH₂);1.53(m,2H,CH₂);0.94(t,3H,CH₃)。

[0043] MS m/z(EI):M⁺=257。

[0044] 步骤2):N-正丙基-N-【2-羟基-2-(4'-甲磺酰基苯基)】乙基-4-甲基苯乙酰胺(III)的制备

[0045] 在200L反应釜中加4-甲基苯乙酸6.85kg,四氢呋喃125kg,溶解,加羰基二咪唑7.40kg,加热至50℃,反应1小时,后加入9.0kg化合物(IV),继续反应1小时至反应完全,停止加热,减压浓缩蒸除溶剂,剩余物用二氯甲烷160kg溶解,分别用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液及饱和盐水各50kg洗涤后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩蒸除溶剂得13.3kg黄色油状物(III),收率98%。

[0046] 步骤3):N-正丙基-N-[2-氧代-2-(4'-甲磺酰基苯基)]乙基-4-甲基苯乙酰胺(II)的制备

[0047] 配制Jone's试剂:向4.43kg CrO₃中加入8.32kg浓H₂SO₄,用7.25kg水稀释此浓溶液到20kg。

[0048] 将13.0kg化合物7加热溶于214.5kg丙酮中,搅拌下加入20kg Jone's试剂,反应30分钟后,加入异丙醇30kg继续搅拌,继续反应2小时后反应完全,减压浓缩蒸除溶剂,剩余物中加入水152kg,二氯甲烷萃取两次,合并有机相,分别用饱和碳酸氢钠溶液,饱和盐水各60kg洗涤,后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得固体12.75kg。

[0049] 重结晶操作:将上述所得固体加入乙醇256kg溶解,析晶,过滤,在40℃减压干燥12小时,得9.1kg化合物(II)。产率70.0%,HPLC纯度为98.3%。

[0050] 化合物(II):¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm):8.13(d,2H,ArH);8.03(d,2H,ArH);7.15(m,4H,ArH);4.72(s,2H,CH₂);3.77(s,2H,CH₂);3.36(t,2H,CH₂);3.07(s,3H,O₂SCH₃);2.32(s,3H,ArCH₃);1.54(m,2H,CH₂);0.89(t,3H,CH₃)。

[0051] MS m/z(EI):M⁺=387。

[0052] 步骤4):N-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢吡咯-2-酮

(艾瑞昔布)的制备

[0053] 向1000L反应釜中加入9.0kg化合物(II),240kg乙醇,300kg水,6.3kgK₂CO₃,加热回流至溶解,2小时后反应完全,稍冷后将反应液倒入580kg冰水中,用1N盐酸中和至中性(PH 6.5~7.0),搅拌冷却至10℃,静置,过滤,得固体产物。用145kg乙醇溶解该固体,加入900g活性炭回流脱色,热过滤,析晶,过滤,干燥,得6.7kg化合物I,收率为78%。

[0054] 化合物(I):¹H NMR(CDCl₃) δ(ppm):7.84-7.86(d,2H,ArH);7.48-7.49(d,2H,ArH);7.27-7.29(d,2H,ArH);7.15-7.17(d,2H,ArH);4.30(s,2H,CH₂);3.55-3.58(t,2H,CH₂);3.06(s,3H,SO₂CH₃);2.36(s,3H,CH₃);1.70-1.74(m,2H,CH₂);0.98-1.01(t,3H,CH₃)。

[0055] MS m/z(EI-HRMS):M⁺=369.1409。

[0056] 由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明,某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。