



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101817783 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

(21) 申请号 201010169130.X

(22) 申请日 2010.05.12

(71) 申请人 天津泰普药品科技发展有限公司

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 陈华 赵健 陈涛

(51) Int. Cl.

C07D 223/16(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种托伐普坦中间体的制备方法

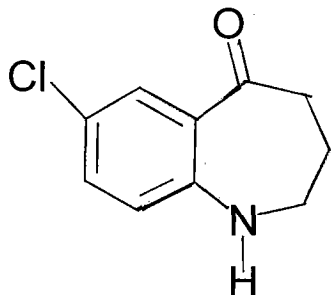
(57) 摘要

本发明提供了一种托伐普坦中间体 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰]2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-5-酮的制备方法,它是将通式(3)和二氯亚砷反应,形成酰氯化溶液;然后在脱酸剂存在的有机溶剂中,将通式(2)与酰氯化溶液进行酰胺化反应,经过后处理得到托伐普坦中间体通式(1)。采用本发明的方法所制备的托伐普坦中间体具有成本低,杂质量少,收率高的特点,更适合大规模的工业化生产。

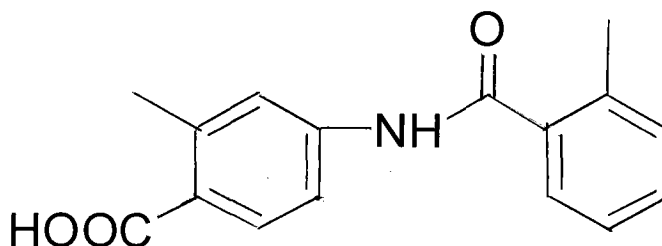
1. 一种托伐普坦中间体的制备方法,其特征在于按如下的步骤进行:

A、将通式 (3) 与二氯亚砷进行酰氯化反应,形成酰氯化溶液;其中通式 (3) 与二氯亚砷的摩尔比为 1 : 1-50;

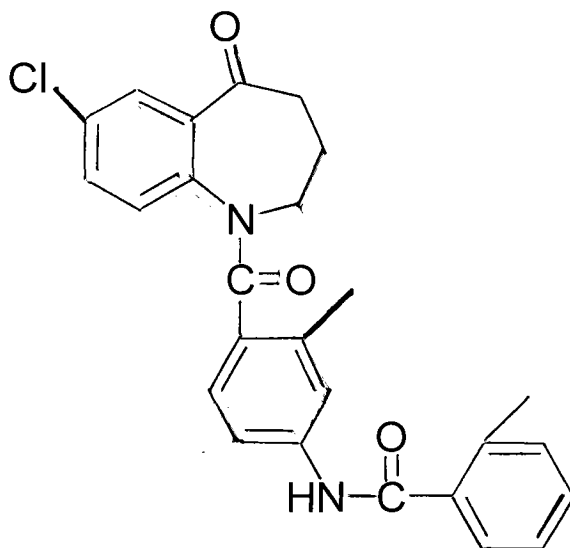
B、在脱酸剂存在的有机溶剂中,将通式 (2) 与酰氯化溶液进行酰胺化反应,得到托伐普坦中间体通式 (1);其中通式 (2) 与脱酸剂的摩尔比为 1 : 1-2;



通式 (2)



通式 (3)



通式 (1)

2. 权利要求 1 所述的制备方法,其中酰氯化反应的温度为 0-80℃。

3. 权利要求 1 所述的制备方法,其中酰氯化反应的温度为 35-45℃。

4. 一种托伐普坦中间体的制备方法,其特征在于按如下的步骤进行:

A、在非质子溶剂中,将通式 (3) 和二氯亚砷进行酰氯化反应,形成酰氯化溶液;其中通式 (3) 与二氯亚砷的摩尔比为 1 : 1.0-5.0;

B、在脱酸剂存在的有机溶剂中,将通式 (2) 与酰氯化溶液进行酰胺化反应,得到托伐普坦中间体通式 (1);其中通式 (2) 与脱酸剂的摩尔比为 1 : 1-2;

5. 权利要求 4 所述的制备方法,其中酰氯化反应的温度为 0-80℃。

6. 权利要求 5 所述的制备方法,其中酰氯化反应的温度为 35-45℃。

7. 权利要求 4 所述的制备方法,其中的非质子溶剂为四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯。

8. 权利要求 1 或 4 所述的制备方法,其中酰氯化的反应时间为 3-6 小时。

9. 权利要求 1 或 4 所述的制备方法,其中的脱酸剂为吡啶、正丁胺、1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一烯 -7 或 N,N-二甲苯胺。

10. 权利要求 1 或 4 所述的制备方法, 其中的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、石油醚或乙酸乙酯。

一种托伐普坦中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,涉及用于治疗由充血性心衰、肝硬化以及抗利尿激素分泌不足综合征导致的低钠血症托伐普坦中间体的制备方法。更具体的说是托伐普坦中间体 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-5-酮的制备方法。

背景技术

[0002] 托伐普坦 (Tolvaptan 商品名 :Samsca) 是由 Otsuka 公司开发的非肽类 AVP2 受体拮抗剂。主要用于治疗高容或等容性低钠血症伴心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌异常综合征。研究发现,当血浆中钠离子浓度降低时,为了保持细胞内外的钠离子浓度平衡,细胞外的液体就会进入细胞内,这样细胞就会肿胀。当脑细胞肿胀时,就会导致各种低钠血的症状出现。包括头昏、虚弱、头痛、恶心、意识错乱以及意识减缩和惊厥发生。严重的低钠血症会导致昏迷和死亡。

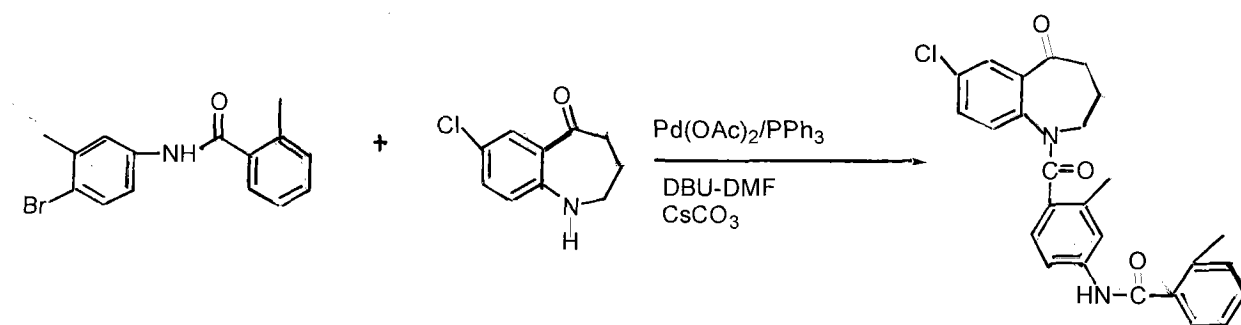
[0003] 近年来报道的多项针对托伐普坦用于 CHF 治疗的临床随机对照研究均提示,口服托伐普坦能明显减轻患者体重和水肿,且不破坏水电解质平衡,并能有效升高 CHF 患者并发的低血钠。另外的研究进一步发现,托伐普坦耐受性好,治疗中不必限制水的摄入。因此,托伐普坦片成为唯一获准治疗低钠血症的口服型选择性加压素拮抗剂。托伐普坦的成功开发,使医生对患有低钠血症病人的治疗又多了一种新的选择。

[0004] 托伐普坦化学名为 :N-[4-[(5R)-7-氯-5-羟基-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-甲酰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺。现有文献报道的托伐普坦 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-5-酮(见通式(1))作为具有后叶加压素拮抗活性药物(托伐普坦)的关键中间体,其合成方法有如下的专利文献报道:

[0005] A :CN1048484 报道可以由通式(2)与通式(3)合成通式(1),笼统的列出了可以采用混合酸酐法、活性酯法、碳化二亚胺法及其它方法获得;但具体到该化合物采用哪种方法制备可以得到高纯度、高收率的产品文献没有详细的报道。

[0006] B :CN101273017 及 Bioorganic and Medicinal Chemistry 14(2007)6455-6458, Bioorganic and Medicinal Chemistry 14(2000)2493-2495 报道由 2-溴-5-(2-甲基苯甲酰氨基)甲苯与通式(2)在一氧化碳氛围下用醋酸钯,三苯基磷等插羰法得到通式(1)。

[0007]



[0008] 方法 A 中由于以前无法得到高纯度的通式 (3), 所以专利所列没有该具体化合物的实施例, 只是该类化合物通用方法的总结, 具体到化合物通式 (3)、通式 (2), 本发明人按文献公开的方法做了相关研究, 试验结果证实: 活性酯法转化率只有 3% 左右, 原料成本较高; 碳化二亚胺法转化率也只有 10% 左右, 很难适合大规模的工业化生产, 主要原因是通式 (2) 上 N 的位阻较大, 酰胺化比较困难。

[0009] 方法 B 中采用一氧化碳插入的方法, 虽然方法简单, 但后处理需要柱层析才能拿到产品, 大量的柱层析, 溶媒的回收处理是一个很大的问题, 给工业化生产带来了一定难度。

发明内容

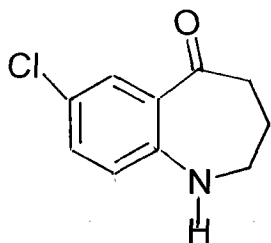
[0010] 本发明的目的在于, 克服现有技术的缺点与不足, 提供一种制备通式 (1) 的改良合成方法, 它可以高收率、高纯度的得到通式 (1) 的产品, 可作为工业方法加以大规模的工业化生产。为实现上述目的, 本发明提供了两种托伐普坦中间体的制备方法:

[0011] 其一的制备方法如下:

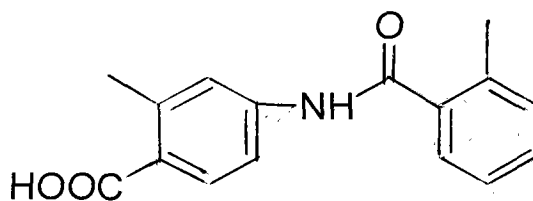
[0012] A、将通式 (3) 与二氯亚砷于进行酰氯化反应, 形成酰氯化溶液; 其中通式 (3) 与二氯亚砷的摩尔比为 1 : 1-50;

[0013] B、在脱酸剂存在的有机溶剂中, 将通式 (2) 与酰氯化溶液进行酰胺化反应, 得到托伐普坦中间体通式 (1); 其中通式 (2) 与脱酸剂的摩尔比一般为 1 : 0.8-5, 优选, 1 : 1-3.5, 更加优选 1 : 1-2;

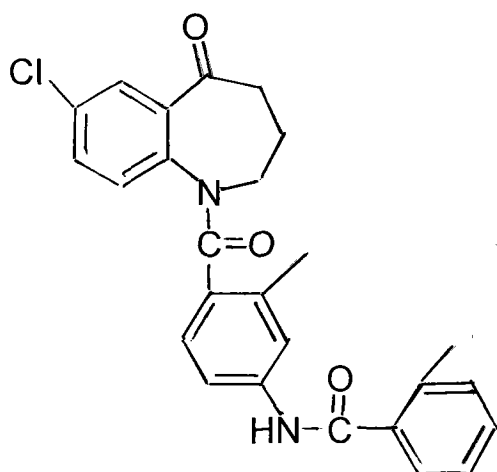
[0014]



通式 (2)



通式 (3)



[0015] 通式 (1)

[0016] 本发明所述的制备方法中酰氯化反应的温度为 0-80℃, 优选的温度为 35-45℃。

[0017] 其二: 托伐普坦中间体的制备方法:

[0018] A、在非质子溶剂中, 将通式 (3) 和二氯亚砷进行酰氯化反应, 形成酰氯化溶液; 其中通式 (3) 与二氯亚砷的摩尔比为 1 : 1.0-5.0;

[0019] B、在脱酸剂存在的有机溶剂中, 将通式 (2) 与酰氯化溶液进行酰胺化反应, 得到托伐普坦中间体通式 (1); 其中通式 (2) 与脱酸剂的摩尔比为一般为 1 : 0.8-5, 优选 1 : 1-3.5, 更加优选 1 : 1-2; 其中酰氯化反应的温度为 0-80℃。优选酰氯化反应的温度为 35-45℃。

[0020] 本发明所述的制备方法中所采用的非质子溶剂为: 四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯。

[0021] 本发明两种制备方法所采用的脱酸剂为: 吡啶、正丁胺、1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一烯-7 或 N,N-二甲苯胺。

[0022] 本发明两种制备方法所采用的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、石油醚或乙酸乙酯。

[0023] 本发明两种制备方法在进行酰氯化的反应时间为 3-6 小时。优选的时间为 3.5-4.5 小时, 时间超过 6 小时有杂质生成。为了控制反应过程中过多的杂质产生, 本发明人经过多次的反复试验将酰氯反应的温度提高到 35-45℃, 优选的温度在 40℃, 反应的时间控制在 3-6 小时, 这样的条件所制备的酰氯化溶液, 杂质少, 时间短, 更适合下一步的酰胺化反应。

具体实施方式：

[0024] 为了更充分的解释本发明的实施,提供托伐普坦关键中间体 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-5-酮(通式(1))的制备方法实施实例。这些实施实例仅仅是解释、而不是限制本发明的范围。其中的通式(2)化合物参考 US5985869 制备,通式(3)化合物参考 CN101273017 制备;所用溶剂有市售。

[0025] 实施例 1

[0026] 将通式(3) 6.4g(0.0238mol) 加入 100ml 四口瓶中,加入 60ml 四氢呋喃,搅拌,为混浊液,加入 1 滴 DMF,升温至 40℃开始滴加二氯亚砷 3.4g(0.0286mol),约 10 分钟滴加完,保持 40℃,反应 4 小时(薄层色谱跟踪,至原料点消失),减压蒸除溶剂,得棕黄色油状物;溶于 40ml 二氯甲烷备用;

[0027] 在 250ml 反应瓶中,加入 3.9g(0.02mol) 通式(2)的化合物加入 80ml 二氯甲烷搅拌溶解,再加入 2.8g(0.036mol) 吡啶,滴加黄色油状物的二氯甲烷溶液,控温 0℃以下,滴加完成,25℃,搅拌反应 4 小时,停搅拌,将反应液倒入 120ml 冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调 pH 值到 2,分出有机层,水层用 50ml 二氯甲烷提取,合并有机层,用 100ml 水洗 2 次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物 10.8g,用甲醇/异丙醚精制得白色固体 6.65g, hplc98.8%,收率 74.4%。

[0028] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 61.98(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.78(m, 2H), 3.2-4.5(m, 2H), 6.42-7.62(m, 10H), 9.96(s, 1H), 熔点 130-135℃。

[0029] 实施例 2

[0030] 将通式(3) 6.4g(0.0238mol) 加入二氯亚砷 40ml 搅拌,升温保持 80℃,反应固体物溶解,反应 4 小时,减压蒸除溶剂,并用 20ml 甲苯减压蒸除净残余二氯亚砷,得棕黄色油状物;溶于 40ml 二氯甲烷备用;

[0031] 在 250ml 反应瓶中,加入 3.9g(0.02mol) 通式(2)的化合物加入 80ml 二氯甲烷搅拌溶解,再加入 2.8g(0.036mol) 正丁胺,滴加黄色油状物的二氯甲烷溶液,控温 0℃以下,滴加完成,25℃,搅拌反应 4 小时,停搅拌,将反应液倒入 120ml 冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调 pH 值到 2,分出有机层,水层用 50ml 氯仿提取,合并有机层,用 100ml 水洗 2 次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物 9.6g,用甲醇/异丙醚精制得白色固体 5.8g, hplc98.1%,收率 64.9%。熔点 129-135℃。

[0032] 实施例 3

[0033] 将通式(3) 6.4g(0.0238mol) 加入二氯亚砷 160ml,保持室温 60℃,反应 24 小时,减压蒸除溶剂,并用 20ml 甲苯减压蒸除净残余二氯亚砷,得棕黄色油状物;溶于 40ml 二氯甲烷备用;

[0034] 在 250ml 反应瓶中,加入 3.9g(0.02mol) 通式(2)的化合物加入 80ml 氯仿、乙酸乙酯搅拌溶解,再加入 2.8g(0.036mol) 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7,滴加黄色油状物的二氯甲烷溶液,控温 0℃以下,滴加完成,25℃,搅拌反应 6 小时,停搅拌,将反应液倒入 120ml 冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调 pH 值到 2,分出有机层,水层用 50ml 乙酸乙酯提取,合并有机层,用 100ml 水洗 2 次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物

9.4g,用甲醇/异丙醚精制得白色固体5.6g,hplc98.2%,收率62.6%,熔点130-135℃。

[0035] 实施例4

[0036] 将通式(3)6.4g(0.0238mol)加入二氯亚砷300ml,保持0-10℃,反应48小时,减压蒸除溶剂,得棕黄色油状物;溶于40ml石油醚备用;

[0037] 在250ml反应瓶中,加入3.9g(0.02mol)通式(2)的化合物加入80ml石油醚搅拌溶解,再加入2.8g(0.036mol)吡啶,滴加黄色油状物的石油醚溶液,控温0℃以下,滴加完成,25℃,搅拌反应6小时,停搅拌,将反应液倒入120ml冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调pH值到2,分出有机层,水层用50ml石油醚提取,合并有机层,用100ml水洗2次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物8.2g,用甲醇/异丙醚精制得固体5.2g,hplc96.2%,收率58.2%。熔点128-135℃。

[0038] 实施例6

[0039] 将通式(3)6.4g(0.0238mol)加入100ml四口瓶中,加入60ml二氧六环,升温至65℃搅拌,加入1滴DMF,至40℃开始滴加二氯亚砷3.4g(0.0286mol),约10分钟滴加完,保持40~45℃,反应3至5小时(薄层色谱跟踪,至原料点消失),减压蒸除溶剂,得棕黄色油状物;溶于40ml二氯甲烷备用;

[0040] 在250ml反应瓶中,加入3.9g(0.02mol)通式(2)的化合物加入80ml二氯甲烷搅拌溶解,再加入2.8g(0.036mol)N,N-二甲苯胺,滴加黄色油状物的二氯甲烷溶液,控温20℃以下,滴加完成,0℃,搅拌反应5小时,停搅拌,将反应液倒入120ml冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调pH值到2,分出有机层,水层用50ml二氯甲烷提取,合并有机层,用100ml水洗2次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物9.5g,用甲醇/石油醚精制得固体5.7g,hplc99.1%,收率63.8%。熔点130-135℃。

[0041] 实施例7

[0042] 将通式(3)12.8g(0.0476mol)加入250ml四口瓶中,加入120ml氯仿,控温0~10℃搅拌,加入1滴DMF,至0℃开始滴加二氯亚砷6.8g(0.0572mol),约10分钟滴加完,保持0-5℃,反应12小时(薄层色谱跟踪,至原料点消失),减压蒸除溶剂,得棕黄色油状物;溶于60ml三氯甲烷备用;

[0043] 在250ml反应瓶中,加入7.8g(0.04mol)通式(2)的化合物加入100ml三氯甲烷搅拌溶解,再加入3.5g(0.048mol)正丁胺滴加黄色油状物的三氯甲烷溶液,控温20℃以下,滴加完成,25℃,搅拌反应6小时,停搅拌,将反应液倒入200ml冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调pH值到2,分出有机层,水层用100ml三氯甲烷提取,合并有机层,用100ml水洗2次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物19.2g,用甲醇/石油醚精制得白色固体11.5g,hplc98.1%,收率64.3%,熔点130-134℃。

[0044] 实施例8

[0045] 将通式(3)25.6g(0.0952mol)加入500ml四口瓶中,加入200ml四氢呋喃,搅拌,为混浊液,加入1滴DMF,升温至40℃开始滴加二氯亚砷13.6g(0.114mol),约10分钟滴加完,保持40℃,反应3.5小时(薄层色谱跟踪,至原料点消失),减压蒸除溶剂,得棕黄色油状物;溶于80ml二氯甲烷备用;

[0046] 在500ml反应瓶中,加入15.6g(0.08mol)通式(2)的化合物加入200ml二氯甲烷搅拌溶解,再加入14.6g(0.096mol)DBU(1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7),滴加黄色油

状物的二氯甲烷溶液,控温 10℃以下,滴加完成,15℃,搅拌反应 4 小时,停搅拌,将反应液倒入 120ml 冰水中,搅拌下加入稀盐酸,调 pH 值到 2,分出有机层,水层用 50ml 二氯甲烷提取,合并有机层,用 100ml 水洗 2 次,无水硫酸镁干燥;过滤干燥剂,减压蒸干溶剂,得黄色固体物 40.4g,用甲醇 / 异丙醚精制得白色固体 27.5g, hplc97.5%,收率 76.9%,熔点 132-134.5℃。