



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108503586 B

(45) 授权公告日 2020.11.17

(21) 申请号 201810154875.5

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2018.02.23

C07D 223/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108503586 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2018.09.07

CN 102060769 A, 2011.05.18

(66) 本国优先权数据

CN 101817783 A, 2010.09.01

201710101952.6 2017.02.24 CN

CN 105315169 A, 2016.02.10

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

WO 2012046244 A1, 2012.04.12

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

Yasuhiro Torisawa, 等

(72) 发明人 高军龙 李鹏 刘凯 郭大鹏

.Aminocarbonylation route to tolvaptan.

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

《Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters》.2007, 第17卷(第23期),

代理人 程伟

杨传伟, 等. 托伐普坦的合成.《中国医药工业杂志》.2011, 第42卷(第2期),

审查员 王沙沙

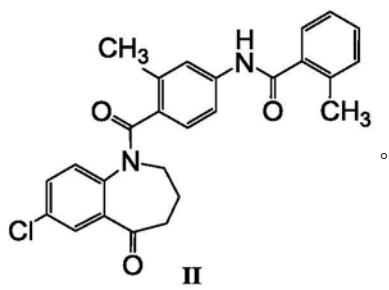
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

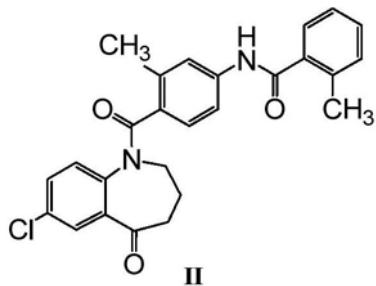
制备托伐普坦中间体的方法

(57) 摘要

本发明提供了制备高纯度托伐普坦中间体的方法。具体而言, 本发明提供了一种托伐普坦中间体N-[4-[(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基)羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺(式II)的纯化方法。将含式II化合物粗品经由酯、卤代烷烃和醚组成的有机溶媒重结晶步骤, 优选所得式II化合物纯度大于99.00%。



1. 一种式II化合物的纯化方法,包括:将含式II化合物粗品经由乙酸乙酯、二氯甲烷和异丙醚组成的有机溶媒重结晶步骤,纯化后所得式II化合物纯度大于99.00%,所述乙酸乙酯、二氯甲烷、异丙醚三者体积比为1:(4~5):(1~2),



。

2. 根据权利要求1所述的纯化方法,其特征在于所述有机溶媒量与式II化合物粗品的重量比为2:1~6:1。

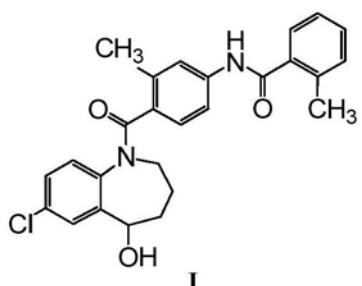
3. 根据权利要求2所述的纯化方法,其特征在于所述有机溶媒量与式II化合物粗品的重量比为4:1~5:1。

4. 根据权利要求1所述的纯化方法,其特征在于所述式II化合物粗品由邻甲基苯甲酰氯与7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-胺基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮经酰胺化反应获得。

5. 根据权利要求4所述的纯化方法,其特征在于所述酰胺化反应所用溶剂选自二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、丙酸乙酯、正己烷、石油醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃中的至少一种。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于所述酰胺化反应还需要缚酸剂,所述缚酸剂选自吡啶、三乙胺、正丁胺、1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7,N,N-二甲基吡啶中的至少一种。

7. 一种式I化合物的制备方法,包括权利要求1所述的纯化步骤,



。

制备托伐普坦中间体的方法

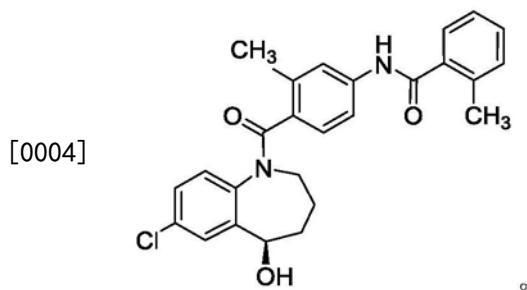
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种制备高纯度托伐普坦中间体N-[4-[(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基)羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺的方法。

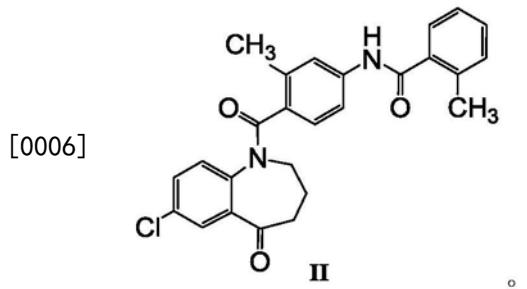
背景技术

[0002] 托伐普坦 (Tolvaptan) 是由日本OTSUKA公司研发非肽类选择性抗利尿激素V2受体拮抗剂,可选择性阻断肾小管精氨酸血管加压素受体,并具有排水不排钠的特点。可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症导致的低钠血症。

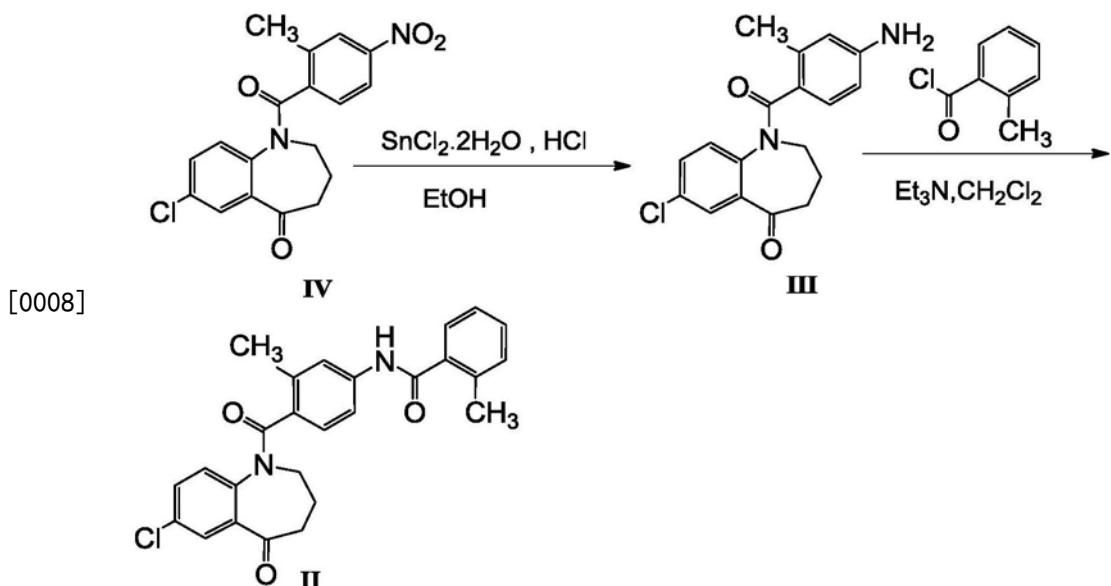
[0003] 托伐普坦化学名:N-[4-[(5R)-7-氯-2,3,4,5-四氢-5-羟基-1H-1-苯并氮杂卓-1-基)羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺,结构式如下:



[0005] 现有技术中已公开了多种托伐普坦制备方法,其中N-[4-[(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基)羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺(式II)作为合成托伐普坦的关键中间体,其纯度直接影响成品托伐普坦的质量,以及后续工艺的操作,



[0007] Bioorg. Med. Chem. 1999, 7 (8), 1743-1757报道了在乙醇/浓盐酸中,将7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-硝基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮经氯化亚锡还原得式III化合物,随后在以二氯甲烷为溶剂,三乙胺为缚酸剂条件下,式III化合物与邻甲基苯甲酰氯反应式II化合物粗品,再经柱层析纯化得成品式II化合物,合成路线如下:



[0009] 其中,该方法后处理采用柱层析纯化式II化合物,流程繁琐,费事费力且成本高,且文献中合成式II化合物总体收率较低。

[0010] CN101273017A和CN102219741A报道利用式II化合物制备高纯度托伐普坦的方法；CN101817783A和CN103159641A则报道利用甲醇/异丙醚溶媒精制式II化合物，式II化合物纯度可达97.5%～98.8%；CN102060769A报道了利用无水甲醇/石油醚(2:1)重结晶纯化式II化合物，所得式II化合物纯度可达98.6%。

发明内容

[0011] 本发明提供一种托伐普坦中间体N-[4-[(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基) 羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺(式II) 化合物的纯化方法, 该方法包括: 将含式II化合物粗品经由酯、卤代烷烃和醚组成的有机溶媒重结晶步骤, 所得式II化合物纯度大于99.00%, 在实施方案中可以为99.05%、99.10%、99.15%、99.20%、99.25%、99.30%、99.35%、99.40%、99.45%、99.50%、99.55%、99.60%、99.65%、99.70%、99.75%、99.80%、99.85%、99.90%、99.95%或更高。同时所得式II化合物中杂质M的含量小于或等于0.1%, 在实施方案中可以为 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%或更低。

[0012] 利用该高纯度中间体经还原且无需进一步纯化即可获得高质量的托伐普坦,所得托伐普坦纯度大于99.00%,在实施方案中可以为99.05%、99.10%、99.15%、99.20%、99.25%、99.30%、99.35%、99.40%、99.45%、99.50%、99.55%、99.60%、99.65%、99.70%、99.75%、99.80%、99.85%、99.90%、99.95%或更高。同时所得托伐普坦化合物中杂质M的含量小于或等于0.1%,在实施方案中可以为0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%或更低。

[0013] 托伐普坦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症导致的低钠血症,每日最大剂量30mg,根据ICH质量研究指导原则,未知单杂限度需控制在0.1%以下,以减少其成药后副作用。上述高质量托伐普坦完全符合所述规定。

[0014] 在实施方案中,本发明所述有机溶媒中酯、卤代烷烃和醚的体积比为 1:(3~6):

(1~4)；进一步的，有机溶媒中卤代烷烃所占体积可以为3、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.2、5.4、5.6、5.8、6.0份；所述有机溶媒中醚所占体积可以为1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8份。

[0015] 在一些实施方案中，本发明所述有机溶媒中酯、卤代烷烃和醚的体积比为1:(4~5):(1~2)；所述酯选自乙酸乙酯、丙酸乙酯、戊酸乙酯中的至少一种，优选为乙酸乙酯；所述卤代烷烃溶媒选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳中的至少一种，优选为二氯甲烷；所述醚类溶媒选自乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚中的至少一种，优选为异丙醚。

[0016] 在一些实施方案中，本发明所述有机溶媒由乙酸乙酯、二氯甲烷、异丙醚组成。进一步，其中三者体积比优选为1:(4~5):(1~2)，其中二氯甲烷所占体积可以为4.0、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5份；异丙醚所占体积可以为1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2份，更进一步的为1:4.5:1.5。

[0017] 本发明所述重结晶溶媒的用量相对式II化合物粗品2~6倍重量比，优选为4~5倍重量比，在实施方案中，可以为4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0倍。

[0018] 进一步地，在实施方案中，本发明所述纯化方法包括：

[0019] 1) 将托伐普坦粗品加入适量的乙酸乙酯/二氯甲烷/异丙醚溶剂中，加热搅拌溶解，

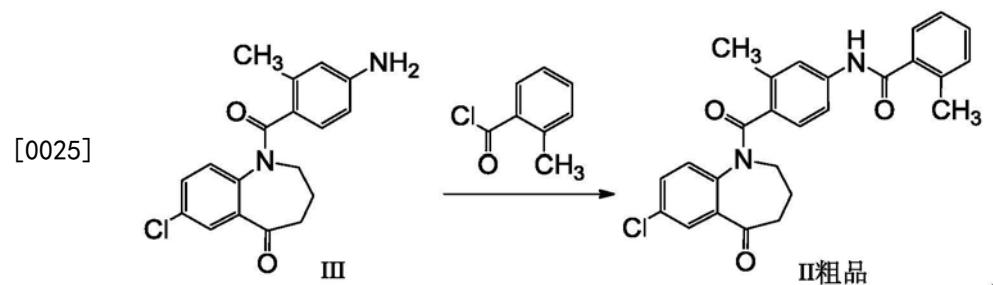
[0020] 2) 冷却搅拌析晶，

[0021] 3) 过滤，洗涤，干燥得托伐普坦固体，

[0022] 其中，溶剂量与托伐普坦重量比为2:1~6:1，优选为4:1~5:1；所述加热温度为50~90℃，优选为50~60℃。

[0023] 在实施方案中，可以先将托伐普坦粗品溶解于适量的大极性溶剂中(如二氯甲烷或乙酸乙酯)，而后再按比例加入其它有机溶媒，这样操作有利于加快托伐普坦粗品在有机溶媒中溶解速度。

[0024] 进一步地，本发明所述式II化合物粗品由邻甲基苯甲酰氯与7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-氨基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮(式III)化合物经酰胺化反应获得，如下式所示：



[0026] 其中，所述酰胺化反应所用溶剂选自二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、丙酸乙酯、正己烷、石油醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃中的至少一种。进一步地，本发明所述酰胺化反应需要添加适量的缚酸剂，以促进该酰胺化反应进行，所述缚酸剂为本领域技术人员所知或可确认的，优选自吡啶、三乙胺、正丁胺、1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7,N,N-二甲基吡啶中的至少一种。

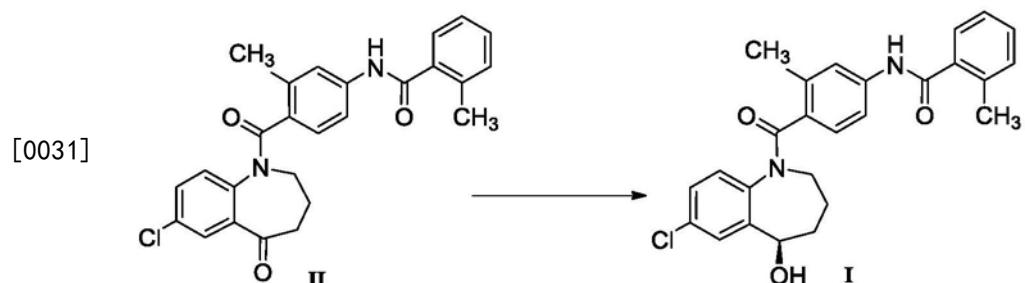
[0027] 本发明所述酰胺化反应中以相对于式III化合物摩尔量的1.0~2.0当量(equiv

或eq) 使用邻甲基苯甲酰氯;所述酰胺化反应可以在10~50℃条件下反应10~15h,所述酰胺化反应温度优选为20~30℃。

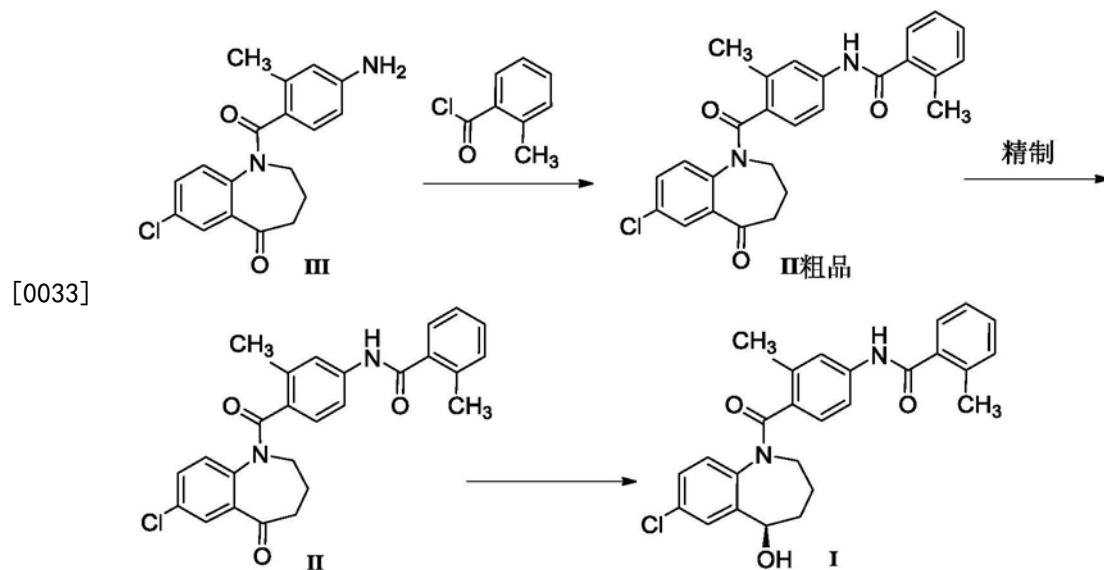
[0028] 进一步地,本发明所述邻甲基苯甲酰氯由酰化剂与邻甲基苯甲酸反应获得,所述酰化剂为本领域技术人员所知或可确认的,优选自二氯亚砜、三光气、草酰氯;该酰化反应所用溶剂为非质子性溶剂,所述非质子性溶剂为本领域技术人员所知或可以确认的,选自四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、三氯甲烷、氯仿或甲苯。

[0029] 本发明所述酰化反应相对于邻甲基苯甲酸摩尔量的1.5~3.0当量使用酰化剂,优选地,所述酰化剂为二氯亚砜。

[0030] 本发明还提供了托伐普坦(式I)化合物,该化合物由上述式II化合物经氢化物源还原获得,



[0032] 本发明还提供了托伐普坦(式I)化合物,该化合物由上述制备方法获得式II化合物,再经氢化物源还原获得,具有较好纯度,且整体收率高,降低工艺成本和难度,



[0034] 本发明所述氢化物源为本领域技术人员所知或可以确认的,选自硼氢化钠、四氢锂铝、三乙基硼氢化钠、氢气,更优选为硼氢化钠;所述氢化反应所用溶剂选自甲醇、乙醇、水、四氢呋喃。

[0035] 在实施方案中,用上述高纯度式II化合物制备托伐普坦,无需进一步纯化即可得高质量的托伐普坦成品。

[0036] 本发明还提供一种托伐普坦(式I)化合物的制备方法,该方法包括上述式II化合物纯化的步骤,进一步的,将所得高纯度式II化合物经氢化物源还原的步骤。

[0037] 本发明所述有关物质纯度或物质含量可以通过HPLC检测获得,所用HPLC条件为:

Agilent ZORBAX SB-C18色谱柱(250C18t物质),流动相A水-磷酸(1000:1)/流动相B乙腈-磷酸(1000:1),梯度洗脱,检测波长254nm。

[0038] 本发明所用试剂均可通过商业途径获得,化合物7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-氨基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮可按照Bioorg.Med.Chem.1999,7(8), 1743-1757所述方法获得或通过商业途径购得。

[0039] 本发明所述托伐普坦保留时间约13.29min,杂质M保留时间约28.12min。本发明所述相对保留时间=(杂质峰保留时间)/(主峰保留时间),杂质M相对保留时间=2.1。

具体实施方式

[0040] 以下将结合实施例更详细地解释本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,本发明的实质和范围并不局限于此。

[0041] 实施例1:7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-氨基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮(式III)制备

[0042] 将60kg甲醇,40kg四氢呋喃以及40kg浓盐酸加入到反应釜中,搅拌加入10.4kg7-氯-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基-4-硝基苯甲酰基)-5H-1-苯并氮杂卓-5-酮(式IV化合物)。将25kg二水和氯化亚锡溶解在40kg甲醇中,加入到上述体系中,加热至50~60℃,反应时间为2~2.5小时,反应结束。减压浓缩除去有机溶剂,将物料放入物料桶中冷冻过夜。甩滤并用四氢呋喃打浆,甩滤至干,得式III化合物。

[0043] 实施例2:N-[4-[7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基]羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺(式II)制备

[0044] 向反应釜中加入二氯甲烷100L,11.0kg吡啶,搅拌下加入式III化合物,然后加入7.0kg邻甲基苯甲酰氯,加完后,20~30℃搅拌反应,检测反应完全。甩滤得13.9kg托伐普坦粗品,纯度94.79%,杂质M 0.36%。

[0045] 将上步所得固体加入57kg乙酸乙酯/二氯甲烷/异丙醚(体积比1:5:2)溶剂中,加热至50℃~60℃搅拌溶解,冷却析晶,甩滤得白色固体10.1kg,产率:71.3%,纯度:99.8%,杂质M含量0.03%。

[0046] 实施例3:

[0047] 按照CN101273017、CN101817783或CN102060769实施例所述纯化方法进行提纯,所得样品收率、纯度数据见表1。

[0048] 表1

		实施例 2	CN101273017	CN101817783	CN102060769
纯化前	杂质 M(%)	0.36	0.18	0.17	0.41
	纯度 (%)	94.79	93.98	87.46	94.63
纯化后	杂质 M(%)	0.05	0.12	0.17	0.13
	纯度 (%)	99.89	94.77	98.87	98.92
外观		白色	浅黄色	黄色	淡黄色
收率 (%)		72.6	80.9	46.7	52.7

[0050] 结论：

[0051] 1、CN101817783所述方法(甲醇/石油醚)不能有效获得高纯度的式II化合物,且所得样品外观呈黄色,同时样品中杂质M不能得到有效除去;

[0052] 2、虽然CN101273017、CN102060769所述方法能获得较高纯度的式II化合物,但精制收率偏低,生产成本较高;同时CN101273017、CN102060769上述方法对样品中杂质M精制效果差,所得样品不能满足原料质量标准,未知单杂限度控制在0.1%以下;另外,所得样品的呈淡黄色或浅黄色。

[0053] 3、实施例2中利用乙酸乙酯/二氯甲烷/异丙醚精制方法可获得高质量的式 II化合物,其纯度可高达99.89%,为后续制备托伐普坦提供便利。

[0054] 实施例4:N-[4-[(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-1-苯并氮杂卓-1-基) 羰基]-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺(式II)

[0055] 在250ml反应瓶中加入二氯甲烷50ml,5.6ml吡啶,搅拌下加入式III化合物,然后加入3.5g邻甲基苯甲酰氯,20~30℃搅拌反应完全。过滤得6.95g托伐普坦粗品,纯度95.39%,杂质M 0.56%。

[0056] 将上步所得固体加入32g乙酸乙酯/二氯甲烷/异丙醚(体积比1:4:1)溶剂中,加热至50℃~60℃搅拌溶解,冷却析晶,过滤得白色固体6.1g,产率:86.1%,纯度:99.51%,杂质M含量0.04%。

[0057] 实施例5:托伐普坦制备

[0058] 向反应瓶中加入90ml乙醇,搅拌下加入9.6g (21.5mmol) 实施4所得中间体,冷却至0~5℃,加入1.3g (32.9mmol) 硼氢化钠,升温至15~30℃搅拌反应完全 (TLC检测),将反应液转移至500ml反应瓶中,搅拌下缓慢加入360g纯化水淬灭反应,过滤,用水25g应下洗涤,得湿品,干燥后得白色固体7.2g,收率 75.0%,纯度 (HPLC) :99.78%,杂质M含量0.03%,其它杂质均小于0.05%。