

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1906191 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200480040552. X

(56) 对比文件

(22) 申请日 2004.12.31

CN 1434822 A, 2003.08.06, 实施例 44.

(30) 优先权数据

审查员 陈宁

102004002044.2 2004.01.15 DE

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.07.17

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2004/014870 2004.12.31

(87) PCT 申请的公布数据

W02005/068456 DE 2005.07.28

(73) 专利权人 拜耳先灵制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 M·贝尔维 C·托马斯 J·雷泽

D·格罗特约翰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘维升 林森

(51) Int. Cl.

C07D 409/14 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

制备方法

(57) 摘要

本发明涉及从 2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮和 5-氯噻吩-2-羰基氯制备 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺的方法。

1. 通过 4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-吗啉-3-酮(VII) 盐酸盐与 5-氯噻吩-2-羰基氯(IV) 的反应来制备式(I) 的 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺的方法, 其特征在于使用无机碱在选自醚、醇、酮和水的溶剂中或者在其混合物中进行该反应。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在作为溶剂的酮或者酮和水的混合物中进行该反应。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于使用作为无机碱的氢氧化钠、碳酸钠或者碳酸氢钠进行该反应。

4. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于使用作为碱的碳酸钠在丙酮/水混合物中进行该反应。

5. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于最初加装碳酸钠水溶液, 在 10-15℃添加反应物, 然后在 50℃搅拌该反应混合物。

6. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于在随后步骤中由乙酸重结晶如此所获得的式(I) 的化合物的粗产物。

7. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中通过在作为溶剂的乙醇中用甲胺从 2-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(VI) 中除去邻苯二甲酰亚胺保护基来制备 4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮(VII) 盐酸盐, 其特征在于 4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮(VII) 以盐酸盐本身的形式被分离。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其特征在于 2-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(VI) 与甲胺的反应后, 在 50-60℃向该反应混合物添加盐酸水溶液直至 pH 为 2-3。

9. 根据权利要求 7 的方法, 其中通过用碳酰氯等价物环化 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)-苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(V) 来制备 2-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(VI), 其特征在于该反应是在作为溶剂的甲苯中进行的。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其特征在于通过过滤来分离 2-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(VI)。

11. 根据权利要求 9 的方法, 其中通过在作为溶剂的含水乙醇中 2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(II) 与 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮(III) 的反应制备 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)-苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(V), 其特征在于乙醇/水的体积比值是 2:1。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其特征在于在反应已持续 1-2 小时之后, 将反应产物的晶种(V) 添加到该反应混合物。

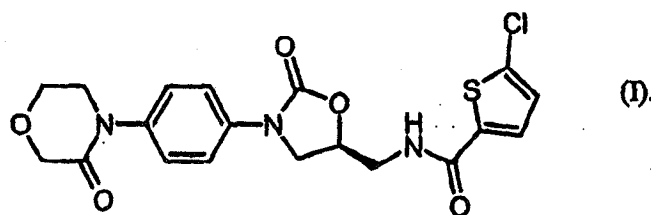
13. 根据权利要求 12 的方法, 其特征在于在回流条件下加热反应混合物两次直至反应周期的结束, 并且随后分别再将其冷却至 55-65℃的反应温度。

制备方法

[0001] 本发明涉及从 2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮和 5-氯噻吩-2-羰基氯(carbonylchlorid) 开始制备 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺的方法。

[0002] 在 WO-A 01/47919 中公开了化合物 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-2-噻吩甲酰胺,其相应于通式 (I)

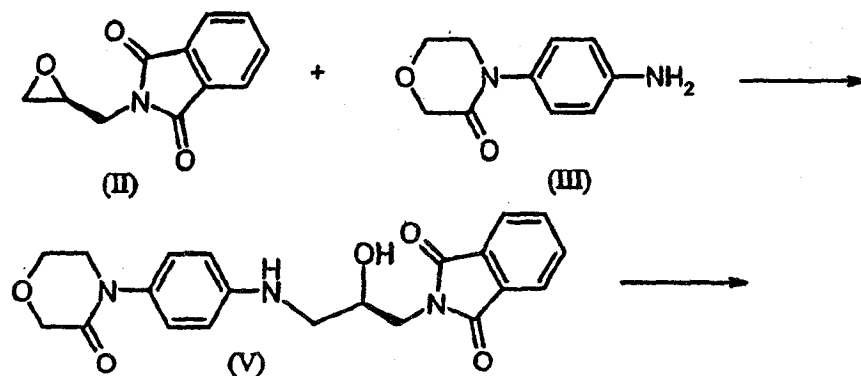
[0003]



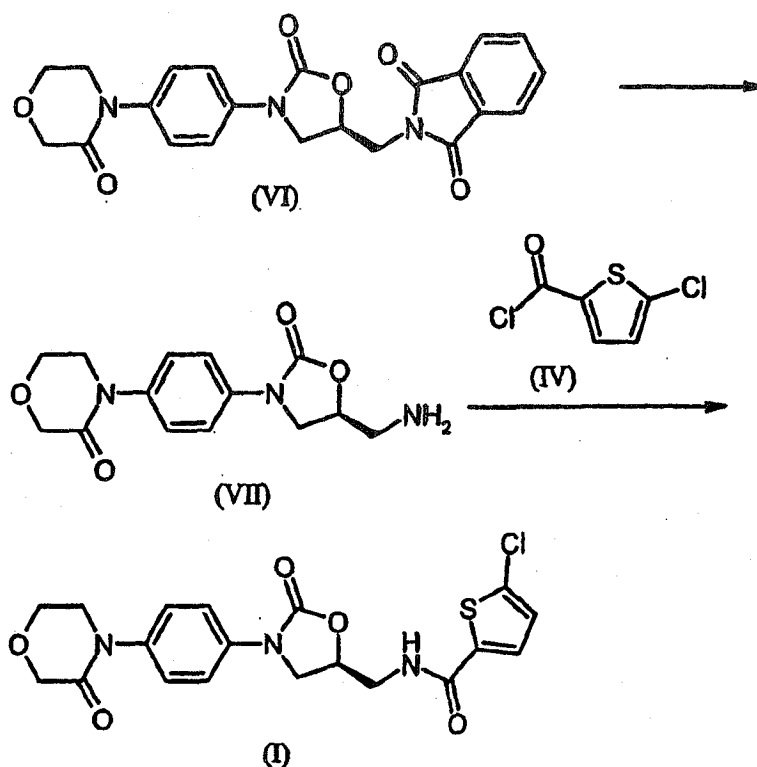
[0004] 通式 (I) 的化合物用作凝血因子 Xa 的抑制剂,并且可用作预防和/或治疗血栓栓塞病症的药剂,特别是心肌梗塞、心绞痛(包括不稳定心绞痛)、血管成形术或者主动脉冠状动脉分流术后的再闭塞和再狭窄、中风、暂时性缺血发作、周围动脉闭塞疾病、肺栓塞或者深部静脉形成血栓。

[0005] WO-A 01/47919 还描述从相同原料化合物 2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II)、4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮 (III) 和 5-氯噻吩-2-羰基氯 (IV) 开始制备数克的通式 (I) 的化合物的方法:

[0006]



[0007]

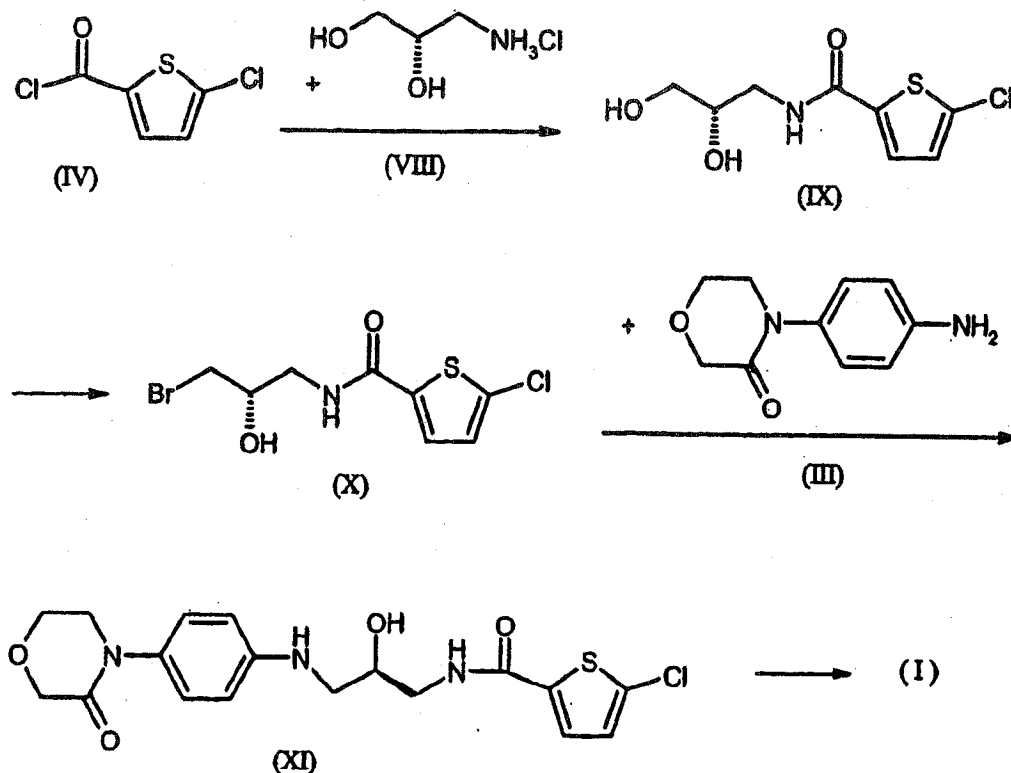


[0008] 在这种情况下,2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(II)与4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮(III)反应而得到2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)-苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(V)。随后,用碳酰氯等价物将(V)转化为2-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(VI)。除去邻苯二甲酰亚胺保护基得到4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮(VII),其最后与5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)反应而得到5-氯-N-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)-2-噻吩甲酰胺(I)。

[0009] 然而,WO-A 01/47919中公开的这种方法在反应控制中显示出许多的缺点,其对于以工业规模制备通式(I)的化合物具有特别不利的作用。

[0010] DE 10300111.5公开了另一种从5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)、(2S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇盐酸盐(VIII)和4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮(III)开始合成通式(I)的化合物的方法:

[0011]



[0012] 在这种情况下,5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)与(2S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇盐酸盐(VIII)反应而得到5-氯噻吩-2-羧酸((S)-2,3-二羟基丙基)-酰胺(IX)。随后,(IX)被转化为5-氯噻吩-2-羧酸((S)-3-溴-2-羟基丙基)酰胺(X),其然后与4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮(III)反应而得到5-氯噻吩-2-羧酸{(R)-2-羟基-3-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基氨基]-丙基}酰胺(XI)。最后,(XI)与碳酰氯或者碳酰氯等价物反应而得到5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺(I)。

[0013] 这另一种合成方法可以以工业规模进行,然而部分使用有毒溶剂或者试剂。这本身是不利的,另外,这些有毒物质必须从最终产物(I)中除掉直到低于在产物中各种情况下规定的最大许可限度,这意味着附加的费用。

[0014] 本发明的目的渊源于此,即提供一种用于以工业规模制备化合物(I)的简化方法,避免使用有毒溶剂或者试剂,特别是在该方法的最后一步中。

[0015] 现已令人惊讶地发现,可以通过改变WO-A 01/47919所公开的合成方法中的某些反应参数而以较大的量以优良的收率和纯度来制备通式(I)的化合物。

[0016] 因此本发明涉及通过4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮(VII)盐酸盐与5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)反应制备通式(I)的5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺的方法,其特征为使用无机碱在选自醚、醇、酮和水的溶剂中或者在其混合物中进行该反应。

[0017] 可被提及的合适的和优选的溶剂的实例是:醚如四氢呋喃、二噁烷、二异丙醚或四叔丁基醚;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇或者叔丁醇;酮如甲基乙基酮、甲基异丁基酮或丙酮或者水或者两个或更多个所列溶剂的混合物。

[0018] 特别优选的溶剂是酮或者酮与水的混合物,特别是丙酮或者优选地丙酮与水的混合物。

[0019] 可被提及的合适的和优选的无机碱的实例是:碱金属(例如钠和钾)和碱土金属(例如钙和镁)的氢氧化物,碱金属和碱土金属的碳酸盐或者碱金属和碱土金属的碳酸氢盐。

[0020] 特别优选的无机碱是氢氧化钠、碳酸钠或者碳酸氢钠,特别是碳酸钠。

[0021] 优选地,使用碳酸钠作为碱、在丙酮/水混合物的溶剂中进行氨基甲基噁唑烷酮(VII)盐酸盐与氯代噻吩羧酰氯(IV)的反应。

[0022] 在这种情况下,丙酮/水的比值可以在宽范围内变化,并且优选为0.5-1.5(v/v),特别是0.9-1.1(v/v)。

[0023] 以这种方式首先可以避免使用致癌的吡啶,该吡啶在WO-A01/47919所述方法中和用作溶剂碱。另外根据本发明可以避免产物(I)的工艺上复杂的色谱提纯。

[0024] 通过优选地最初加装碳酸钠水溶液,向其中首先引入丙酮然后引入氨基甲基噁唑烷酮(VII)盐酸盐并随后引入氯代噻吩羧酰氯(IV)来进行根据本发明的方法。添加反应物优选在0-20℃之间,特别是在10-15℃之间进行。进行添加后,然后在40-55℃,优选在大约50℃再搅拌反应混合物。冷却至室温后,然后通过过滤以简单的方式分离产物。

[0025] 在本发明的优选实施方案中,使通过上述过滤获得的通式(I)的化合物的粗产物重结晶,用于在随后步骤中由乙酸的进一步提纯。

[0026] 也如已在WO-A 01/47919中所公开的,通过在作为溶剂的乙醇中用甲胺从噁唑烷酮甲基邻苯二甲酰亚胺(VI)中除去邻苯二甲酰亚胺保护基来制备氨基甲基噁唑烷酮(VII)。然而,进行反应后,不同于WO-A 01/47919中的描述,然后在升高的温度下将盐酸水溶液添加到反应混合物直到pH为1-4,优选为2-3。添加在升高的温度下进行,优选在50-60℃。这样,氨基甲基噁唑烷酮(VII)以其盐酸盐的形式简单地被分离纯净,其在这种情况下结果为晶体并且可良好地进行过滤。

[0027] 在WO-A 01/47919中所公开的方法(其中浓缩反应混合物后所获得的氨基甲基噁唑烷酮(VII)粗产物被直接用于与氯代噻吩羧酰氯(IV)的进一步反应)相反具有缺点:该反应的次要组分(其存在于氨基甲基噁唑烷酮(VI)粗产物中)阻碍随后的最终产物(I)的制备并且还污染产物(I)。与此相反,以纯形式使用盐酸盐本身的根据本发明所分离的氨基甲基噁唑烷酮(VII)使得在与氯代噻吩羧酰氯(IV)的随后反应中提高反应控制成为可能,避免了不需要的副反应并且获得了更纯的产物,使得可避免使用复杂的色谱提纯。

[0028] 也如已在WO-A 01/47919中所公开的,通过使羟基氨基化合物(V)与碳酰氯等价物,例如并且优选与N,N-碳酰二咪唑的环化来制备噁唑烷酮甲基邻苯二甲酰亚胺(VI)。然而,反应条件不同于WO-A 01/47919所公开的那些的地方在于该反应不是在作为催化剂的二甲基氨基吡啶和作为溶剂的四氢呋喃的存在下进行的,而是根据本发明,没有在作为溶剂的N-甲基吡咯烷酮或者甲苯(优选甲苯)中的催化剂。这还使通过简单的过滤而不是通过复杂的色谱提纯分离所得噁唑烷酮甲基邻苯二甲酰亚胺(VI)成为可能。

[0029] 也如已在WO-A 01/47919中所公开的,通过在60℃的反应温度下在作为溶剂的含水乙醇中使(S)-环氧邻苯二甲酰亚胺(II)与苯胺并吗啉酮(III)反应来制备羟基氨(V)。然而,不同于WO-A 01/47919中的公开内容,根据本发明,乙醇/水的比值(v/v)是

1 : 1-3 : 1, 优选 2 : 1 (v/v), 而不是 9 : 1, 并且再计量加入原料 (II) 不再是必要的。反而, 在 55-65°C 搅拌反应混合物达 24-48 小时, 优选大约 36 小时。

[0030] 在本发明的优选实施方案中, 在反应已持续 1-2 小时以后, 将反应产物的晶种 (V) 添加到该反应混合物, 使得反应产物开始结晶出来。

[0031] 在本发明的特别优选的实施方案中, 在回流条件下加热反应混合物直至反应周期的结束, 同时保持该悬浮体, 然后再将其冷却至 55-65°C 的反应温度。

[0032] 任选地, 重复该加热至回流的步骤, 该加热优选进行总共两次。

[0033] 例如在 A. Gutcait 等人的 Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641 中描述了 (S)-环氧邻苯二甲酰亚胺 (II) 原料化合物的合成。此外, 该材料是市售可得的, 例如购自日本的 Daiso 有限公司。

[0034] 例如在 WO-A 01/47919, 55-57 页中或者在 DE 10342570.5 中, 详述了苯胺并吗啉酮 (III) 原料化合物的合成。

[0035] 根据本发明方法的单独阶段可以在大气压、升高的压力或者下降的压力 (例如 0.5-5 巴) 下进行。除非另有所指, 通常使用大气压。

[0036] 本发明以下通过优选的示范性实施方案进行详细说明, 但不局限于此。除非另有所指, 全部数据基于重量百分数。

[0037] 5-氯-N-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)-甲基)-2-噻吩甲酰胺 (I) 的合成

[0038] a) 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (V)

[0039] 在 20°C 用 6.7L 的水和 14.4L 的乙醇搅拌 1173g 的 2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II) 和 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮 (III)。将该悬浮体加热至 58-60°C, 搅拌所得溶液 36 小时。在 2 小时以后, 将 5g 的晶体 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (V) 添加到该反应混合物, 其后该产物开始结晶。冷却至 26°C 后, 用抽吸来滤出沉淀的反应产物, 用乙醇洗涤然后干燥。

[0040] 收率: 1522g; 折合为理论值的 81.4%。

[0041] 熔点: 215°C。

[0042] b) 2-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (VI)

[0043] 将 2641g 的 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (V) 悬浮在 22L 的甲苯中并且, 在 19°C, 添加 1300g 的 N, N-碳酰二咪唑。随后回流加热该反应混合物 1 小时, 然后, 在 60°C, 添加 4.5L 的乙醇。冷却至 25°C -30°C 后, 用抽吸来滤出沉淀的反应产物, 用乙醇洗涤然后干燥。

[0044] 收率: 2756g; 折合为理论值的 97.9%。

[0045] 熔点: 220.5°C。

[0046] c) 4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮 (VII)

[0047] 在 22°C 将 1360g 的 2-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁

唑烷-5-基}-甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(VI)悬浮在10.2L的乙醇中,并且添加1103g的甲胺溶液(在水中浓度40%)。然后将该反应混合物加热到60-63℃,并且在这一温度搅拌所得溶液2小时。冷却至55-60℃后,添加总共2348g的盐酸溶液(在水中浓度20%)直到pH为2.7,其后该产物开始结晶。冷却至20℃后,用抽吸来滤出沉淀的反应产物,用甲醇洗涤然后干燥。

[0048] 收率:875g;折合为理论值的82.7%。

[0049] 熔点:在280℃以上分解。

[0050] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO): 3.25(m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.98(m, 3H), 4.42(m, 3H), 4.97(m, 1H), 7.42(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.57(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.44(s(br.), 3H) ppm.

[0051] d) 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-2-噻吩甲酰胺(I)

[0052] 步骤一:5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)

[0053] 将3.00kg的5-氯噻吩-2-羧酸(市售可得的)悬浮在8.48kg的甲苯中并且将其加热到75-80℃。在这一温度,在85分钟内滴加2.63kg的亚硫酸氯,随后在75-80℃再搅拌30分钟,然后在回流温度搅拌直到气体发生停止。冷却后,通过逐渐增加内部温度(直至最大值60℃),在减压下蒸馏该反应混合物以除去过量的亚硫酸氯和甲苯,直到制成甲苯中浓度大约30%的酰基氯溶液。

[0054] 步骤二:5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-2-噻吩甲酰胺(I)-粗产物

[0055] 在10℃,先后将1160g的4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}吗啉-3-酮(VII)盐酸盐、350mL的水和2.7L的丙酮添加到5.95L水中的464g碳酸钠溶液。在8-12℃,添加2535g的5-氯噻吩-2-羰基氯(IV)(在甲苯中浓度为30%的溶液)和另外的517mL的甲苯。然后将反应混合物加热到50℃,添加2700mL的丙酮,并且在50-53℃搅拌该混合物达又一个30分钟。冷却至26℃后,用抽吸来滤出沉淀的反应产物,用水和丙酮洗涤。

[0056] 收率:1998g的含溶剂粗产物。

[0057] 剩余含水量的测量值为24.3%,其相当于1505g的计算干重或者理论值的98.7%。

[0058] 步骤三:5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}-甲基)-2-噻吩甲酰胺(I)-重结晶

[0059] 将2120g的含溶剂的粗产物(剩余含水量9.4%)悬浮在12kg的乙酸中并且将其加热到110-115℃。在这一温度搅拌所得溶液10分钟,然后,在澄清过滤后,将其冷却至20℃。用抽吸滤出沉淀的产物,用乙酸和水洗涤,然后干燥。

[0060] 收率:1818g;折合为理论值的94.7%(基于粗产物的干重)。

[0061] 熔点:230℃。