



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109400528 B

(45) 授权公告日 2022. 03. 15

(21) 申请号 201811554643.5

(22) 申请日 2018.12.18

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109400528 A

(43) 申请公布日 2019.03.01

(73) 专利权人 深圳科兴药业有限公司

地址 518000 广东省深圳市南山区粤海街
道科苑路15号科兴科学园B4单元18楼

(72) 发明人 柏江涛 马鸿杰 赵彦轻

(74) 专利代理机构 深圳市创富知识产权代理有
限公司 44367

代理人 曾敬

(51) Int. Cl.

C07D 217/26 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108017583 A, 2018.05.11

CN 101137650 A, 2008.03.05

CN 104892509 A, 2015.09.09

EP 3305769 A1, 2018.04.11

WO 2006099379 A2, 2006.09.21

肖典 等. 治疗肾性贫血新药-roxadustat.
《临床药物治疗杂志》. 2018, 第16卷 (第8期), 第
1-3、8页.

审查员 皮静静

权利要求书2页 说明书9页

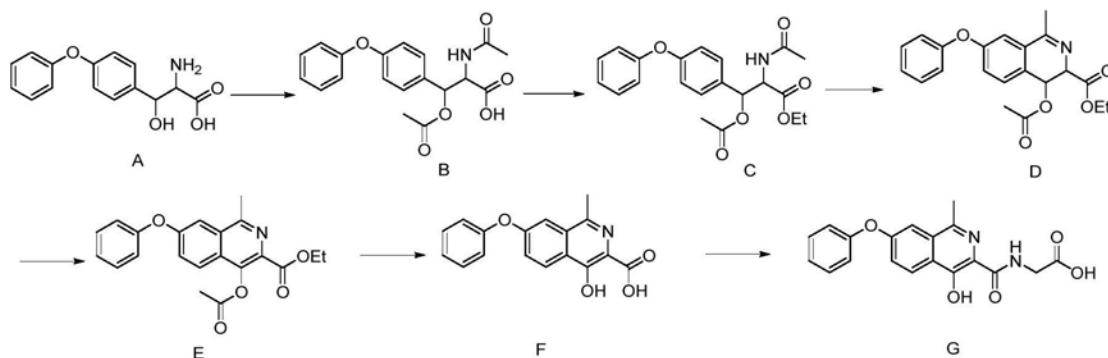
(54) 发明名称

一种可博美的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种可博美的合成方法, 2-氨基-3-羟基-3-(4-苯氧基苯基) 丙酸通过乙酸酐保护、酯化、环合、氧化芳环、水解、甘氨酸缩合步骤得到可博美; 本合成方法所用物料简单易得, 反应操作简便, 反应条件温和, 产品纯度高, 生成周期短, 成本低, 适合大规模工业化生产。

1. 一种制备可博美的方法,反应路线如下:



其特征在于,包括以下步骤:

- (1) 将化合物A、醋酸酐在有机溶剂,在50℃-80℃进行反应得到化合物B;
- (2) 将步骤(1)得到的化合物B与乙醇混合后,在50℃-80℃下进行反应得到化合物C;
- (3) 将步骤(2)得到的化合物C、催化剂和有机溶剂,在50℃-80℃下进行反应得到化合物D;
- (4) 将步骤(3)得到的化合物D、氧化剂和有机溶剂混合,在20℃-30℃下进行反应得到化合物E;
- (5) 将步骤(4)得到的化合物E、无机碱和有机溶剂混合,在60℃-70℃下进行反应得到化合物F;
- (6) 将步骤(5)得到的化合物F、甘氨酸、缩合剂、有机碱和有机溶剂混合,在0℃-50℃下进行反应完毕得到可博美;

所述步骤(1)有机溶剂为四氢呋喃、醋酸或乙腈;

所述步骤(3)催化剂为三氯氧磷、三氯化磷、五氧化二磷、氯化锌或氯化铝;步骤(3)中的有机溶剂选自甲苯、二甲苯、乙腈中的任意一种;

所述步骤(4)氧化剂为2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌、硝酸铈铵或臭氧;

所述步骤(5)有机溶剂为四氢呋喃、甲醇、乙醇或乙腈;步骤(5)中的无机碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠中的任意一种;

所述步骤(6)有机碱为三乙胺或二异丙基乙胺;步骤(6)中的缩合剂为N,N'-二异丙基碳二亚胺与HOBt的组合,所述有机溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷或乙腈。

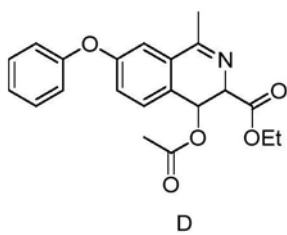
2. 如权利要求1所述制备可博美的方法,所述步骤(1)化合物A与醋酸酐用量摩尔比例为1:2-1:20,有机溶剂与化合物A的用量比例为3ml/g-10ml/g。

3. 如权利要求1所述制备可博美的方法,所述步骤(3)化合物C与催化剂摩尔用量比例为1:2-1:20。

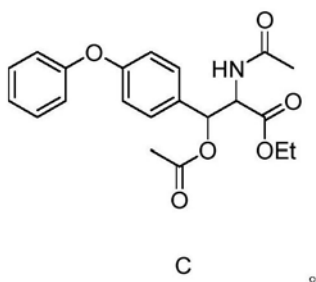
4. 如权利要求1所述制备可博美的方法,所述步骤(4)化合物D与2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌摩尔用量比例为1:1-1:5。

5. 如权利要求1所述制备可博美的方法,步骤(5)中的化合物E与无机碱摩尔用量比例为1:2-1:20。

6. 一种化合物D,如下式所示:



7. 一种制备化合物D的方法,包括如下步骤:将乙腈、化合物C、三氯氧磷混合后,升温80℃反应,完毕,蒸出溶剂,加入乙酸乙酯萃取,分液,滤液减压浓缩至干,得化合物D



一种可博美的合成方法

技术领域

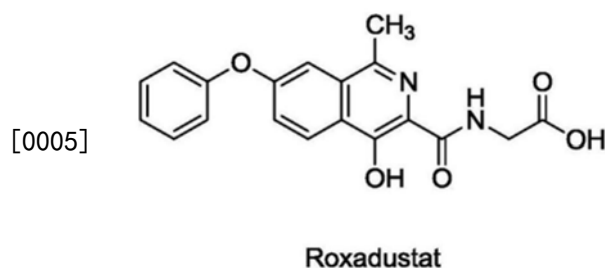
[0001] 本发明涉及医药化工领域,具体地,涉及可博美的合成方法。

背景技术

[0002] 可博美(Roxadustat)是由美国菲布罗根(FibroGen)公司研发的一种用于调节缺氧诱导因子HIF稳定性或活性的小分子抑制剂。HIF(缺氧诱导因子)是对细胞低氧非常敏感的特异性转录因子,对生物体内氧的动态平衡起着关键作用。

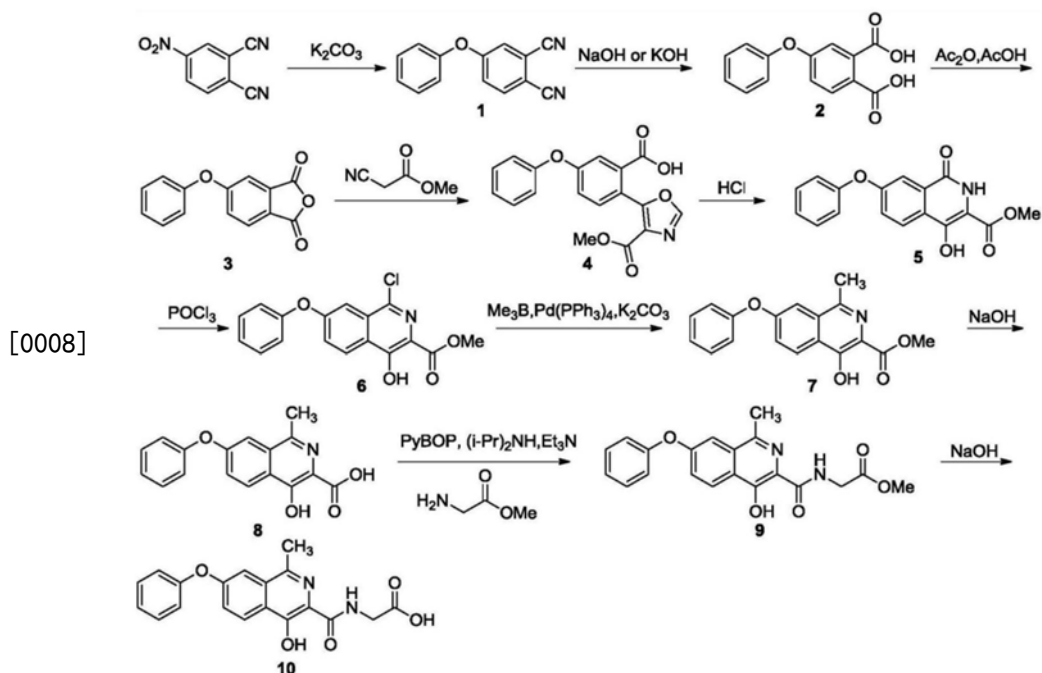
[0003] 可博美作为一种新型的口服药缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHIs),在治疗患有肾病的贫血患者有很好的效果。这些药物可刺激机体产生一种类似在高原地区的效应,促使机体产生更多的红细胞用于转运机体所需要的氧气,从而改善终末期肾病和慢性肾脏病患者的贫血症伴随的血液内红细胞(携带体内氧气)的减少,以及血红蛋白(红细胞携带氧气所需蛋白质)含量降低的症状;另外比目前治疗贫血的方法包括重组人促红细胞生成素、红细胞生成刺激药物以及静脉注射铁剂等药物有更高的安全性。

[0004] 可博美具有异喹啉类化合物结构,化学名为2-(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)乙酸,分子式: $C_{19}H_{16}N_2O_5$,CAS号:808118-40-3,结构式如下:

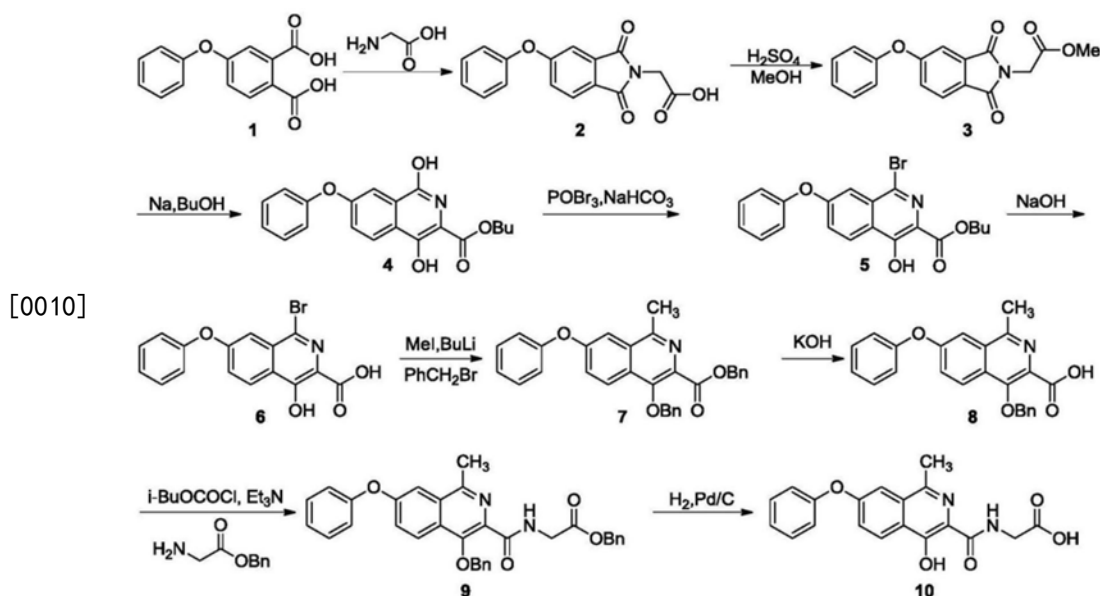


[0006] 专利W02004108681报道了可博美以及中间体的制备方法,利用4-硝基邻苯二甲腈为起始原料,经过取代、水解、缩合、酯化和重排等多步反应后得到1,4-二羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸酯,然后经溴化、甲基化和水解反应得到关键中间体4-羟基-1-甲基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸,最后再与甘氨酸叔丁酯缩合、水解得到最终产品可博美。

[0007] 专利CN201280036322报道的路线,缺点是反应路线长,用到三氯氧磷做反应溶剂,危险性比较大;并且有的反应涉及柱层析纯化,过程繁琐,不利于工业化生产。其合成路线如下:

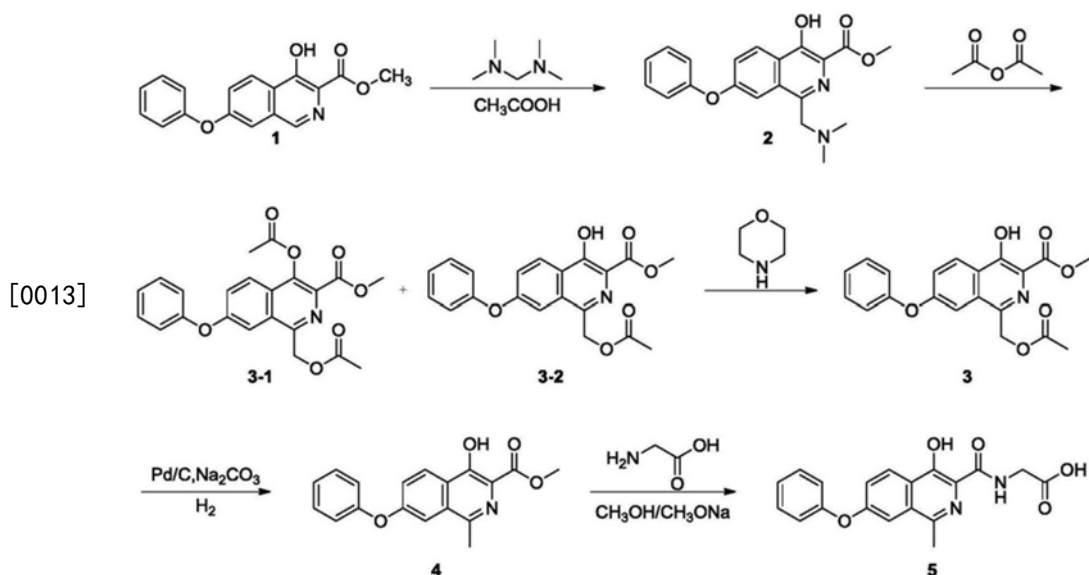


[0009] 可博美的合成路线在文献 (Drugs of the Future 2014, 39 (11)) 中亦有报道。该路线中涉及到危险品金属钠及金属锂试剂, 对反应设备及条件的要求比较高, 也不利于工业化生产, 其合成路线如下:

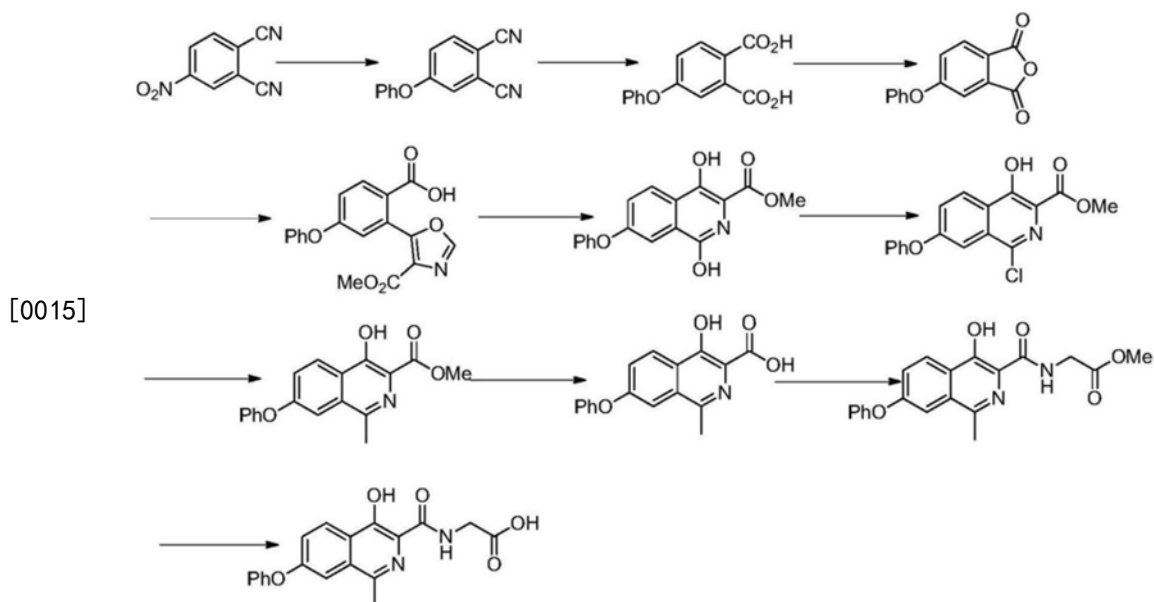


[0011] 原研专利W02014014834中的路线, 合成化合物3时需要进行中间态转化一步, 而且最后一步氨酯交换反应需要用到高压釜, 反应温度以及对设备的要求都比较高, 不利于规模大的工业化生产。

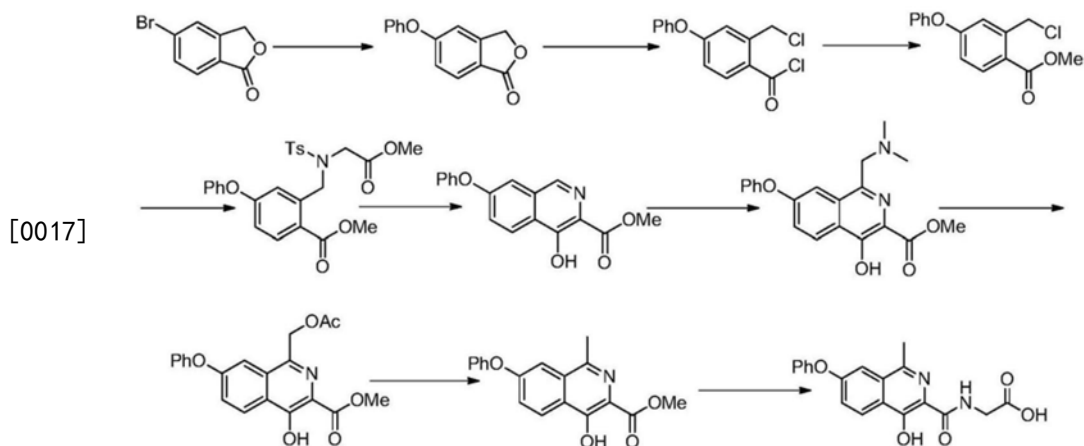
[0012] 其合成路线如下:



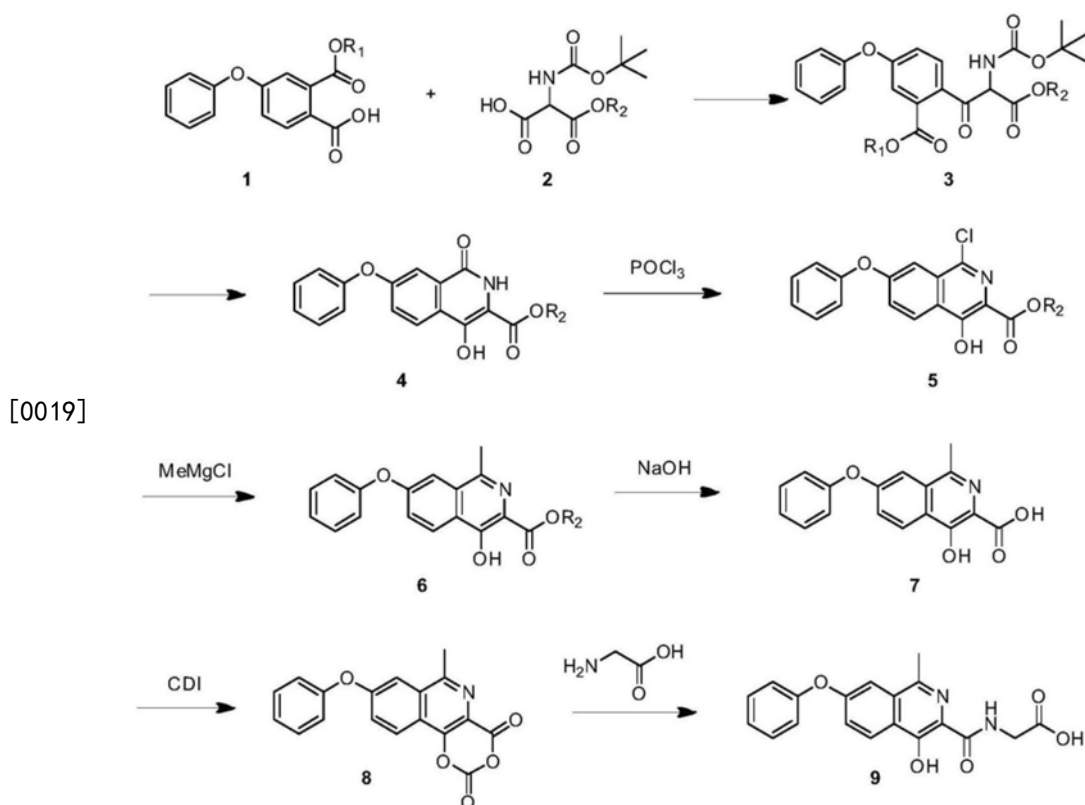
[0014] 浙江贝达药业发明专利W02013013609A在借鉴原研路线的基础上改进了1,4-二羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸酯的合成方法,报道了可博美的合成路线如下:



[0016] 原研公司专利W02014014834A报道了可博美的新合成路线,合成了新中间体4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸酯,然后与四甲基甲烷二胺反应,接着与醋酸盐完成取代反应,再利用钨碳加氢完成异喹啉环的甲基化反应得到可博美关键中间体,最后与甘氨酸进行氨解反应得到产品,路线如下所示:



[0018] 专利CN 108424388报道了一种慢性贫血药物的制备方法,环合后,甲基的引入采用格式试剂,容易产生副反应,导致产物难于纯化,不利于工业化生产。合成路线如下:



[0020] 专利CN108017583A一种可博美的制备方法,是其在原研专利W02014014834A1上的改进,但选用的起始原料较为昂贵。

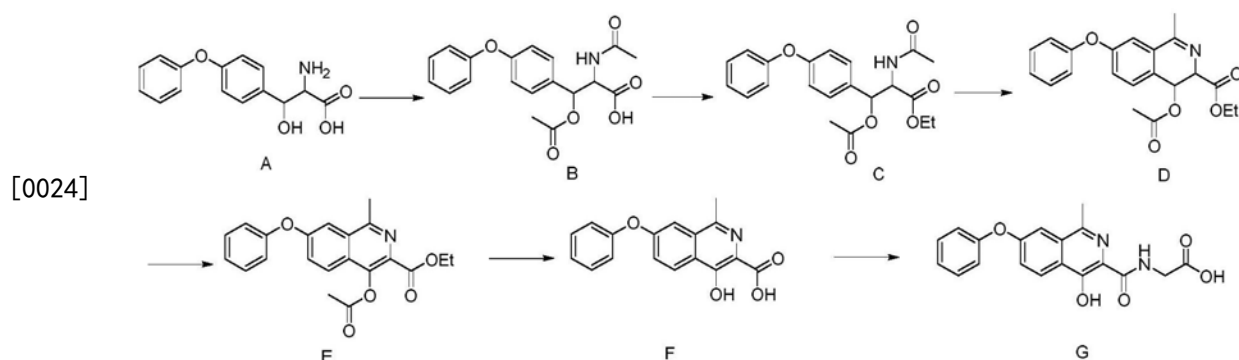
[0021] 综上,现有的可博美的合成方法存在所用起始物料试剂较为昂贵,都通过中间体异喹啉酮引入甲基,反应条件苛刻,成本较高,难于工业化生产等问题。

发明内容

[0022] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提出了一种新的可博美的合成方法,通过经典Bischler-Napieralski异喹啉合成方法得到甲基化3,4-二氢异喹啉,再脱氢芳环化得到可博美关键中间体,再与甘氨酸缩合得到可博美。本合成方法所用物料简单易得,所涉及反应均为基础反应,反应条件温

和,产品纯度高,生成周期短,成本低,适合大规模工业化生产。

[0023] 根据本发明的一个方面,本发明提出了一种制备可博美的方法,路线如下:



[0025] 包括以下步骤:

[0026] (1) 将化合物A、醋酸酐在有机溶剂,在一定温度下进行反应得到化合物B;

[0027] (2) 将步骤(1)得到的化合物B与醇混合后,在一定温度下进行反应得到化合物C;

[0028] (3) 将步骤(2)得到的化合物C、催化剂和有机溶剂,在一定温度下进行反应得到化合物D;

[0029] (4) 将步骤(3)得到的化合物D、氧化剂和有机溶剂混合,在一定温度下进行反应得到化合物E;

[0030] (5) 将步骤(4)得到的化合物E、无机碱和有机溶剂混合,在一定温度下进行反应得到化合物F;

[0031] (6) 将步骤(5)得到的化合物F、甘氨酸、缩合剂、有机碱和有机溶剂混合,在一定温度下进行反应完毕得到可博美。

[0032] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的有机溶剂可选自四氢呋喃、醋酸、乙腈中的任意一种;

[0033] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的有机溶剂优选为醋酸;

[0034] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的化合物C与醋酸酐用量摩尔比例为1:2—1:20;

[0035] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的化合物C与醋酸酐用量摩尔比例优选为1:6;

[0036] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的机溶剂与化合物C的用量比例为3:ml/g—10ml/g;

[0037] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的机溶剂与化合物C的用量比例优选5ml/g;

[0038] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的一些温度为50℃-80℃;

[0039] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中的一些温度优选65℃-70℃;

[0040] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的醇可选自甲醇、乙醇、异丙醇中的任意一种;

[0041] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的醇优选为乙醇;

[0042] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的有机溶剂与化合物D的用量比例为5ml/g-30ml/g;

- [0043] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的有机溶剂与化合物D的用量比例优选为10ml/g;
- [0044] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的一定温度50℃-80℃;
- [0045] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中的一定温度优选为70℃-78℃;
- [0046] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的催化剂可选自三氯氧磷、三氯化磷、五氧化二磷、氯化锌、氯化铝中的任意一种;
- [0047] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的催化剂优选为三氯氧磷;
- [0048] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的有机溶剂选自甲苯、二甲苯、乙腈中的任意一种;
- [0049] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的有机溶剂优选为乙腈;
- [0050] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的化合物E与催化剂摩尔用量比例为1:2--1:20;
- [0051] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的化合物E与催化剂摩尔用量比例优选为1:5;
- [0052] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的有机溶剂与化合物E的用量比例为2ml/g-20ml/g;
- [0053] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的有机溶剂与化合物E的用量比例优选为4ml/g;
- [0054] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的反应温度为50℃-80℃;
- [0055] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的反应温度优选为78℃--80℃;
- [0056] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的氧化剂选自2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌、硝酸铈铵、钨、臭氧中的任意一种;
- [0057] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的氧化剂优选为2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌;
- [0058] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的有机溶剂可选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈中的任意一种;
- [0059] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的有机溶剂优选为四氢呋喃;
- [0060] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的化合物F与2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌摩尔用量比例为1:1-1:5;
- [0061] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的化合物F与2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌摩尔用量比例优选为1:1.2;
- [0062] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的有机溶剂与化合物F的用量比例为5ml/g-50ml/g;
- [0063] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的有机溶剂与化合物F的用量比例优选为10ml/g;
- [0064] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的反应温度为20℃-50℃;
- [0065] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中的反应温度优选为20℃-30℃;
- [0066] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的无机碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠中的任意一种;

- [0067] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的无机碱优选为氢氧化钠;
- [0068] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的有机溶剂可选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈中的任意一种;
- [0069] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的有机溶剂优选为乙醇;
- [0070] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的化合物G与无机碱摩尔用量比例为1:2-1:20;
- [0071] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的化合物G与无机碱摩尔用量优选为1:6;
- [0072] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的有机溶剂与化合物G的用量比例为3ml/g-30ml/g;
- [0073] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的有机溶剂与化合物G的用量比例优选为5ml/g;
- [0074] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的反应温度25℃-78℃;
- [0075] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(5)中的反应温度优选为60℃-70℃;
- [0076] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的缩合剂选自二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、PyBOP、TBTU、HATU中的任意一种与HOBt的组合作为缩合剂;
- [0077] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的缩合剂优选为N,N'-二异丙基碳二亚胺与HOBt的组合;
- [0078] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的有机碱选自三级胺中的任意一种,如三乙胺,二异丙基乙胺中的任意一种;
- [0079] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的有机碱优选为二异丙基乙胺;
- [0080] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的反应溶剂可选自四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、乙腈中的任意一种;
- [0081] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的反应溶剂优选为四氢呋喃;
- [0082] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的化合物H与甘氨酸的摩尔用量比例为1:1-1:5;
- [0083] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的化合物H与甘氨酸的摩尔用量比例优选为1:1.5;
- [0084] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的有机溶剂与化合物H的用量比例为3ml/g-30ml/g;
- [0085] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的有机溶剂与化合物H的用量比例优选为10:ml/g;
- [0086] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的一定温度为0℃-50℃;
- [0087] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(6)中的一定温度优选为25℃-30℃;
- [0088] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤1至步骤6的总收率范围为60~85%。
- [0089] 本发明方案制备可博美的方法,所用起始物料试剂便宜易得,通过反应引入的化合物分子式简单,原子利用率高,避免浪费。反应条件操作简便,条件温和,产品纯度高,生成周期短,成本低,有利于提高工厂产能;本合成方案中制备可博美的总收率达69.5%。
- [0090] 术语定义

- [0091] 本说明书中“PyBOP”指1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐；
 [0092] 本说明书中“HOBt”指1-羟基苯并三唑；
 [0093] 本说明书中“TBTU”指O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸；
 [0094] 本说明书中“TATU”指2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐。

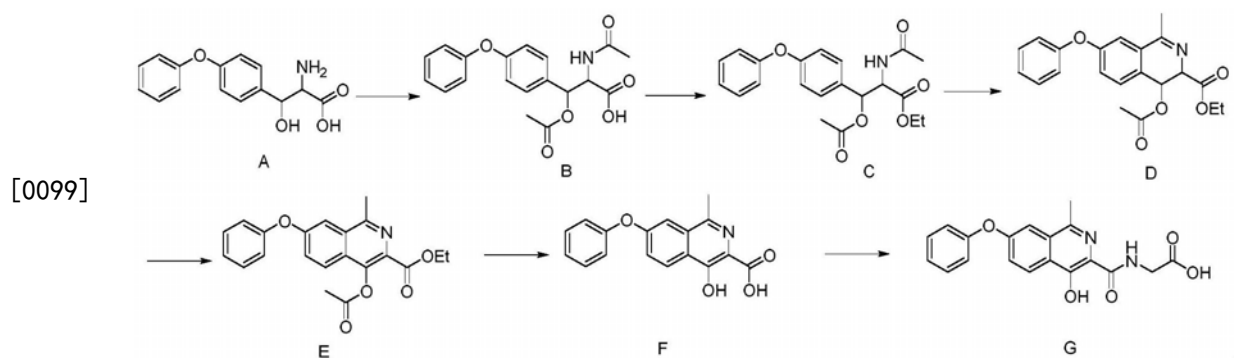
具体实施方式

[0095] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

[0096] 为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

[0097] 下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company, 使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，天津市福晨化学试剂厂，武汉鑫华远科技发展有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

[0098] 根据本发明的实施例，制备并环吡啶酮衍生物的典型合成步骤如下面的合成方案所示：



[0100] 实施例1化合物B的制备

[0101] 反应瓶中加入136.5ml醋酸，化合物A (27.3g, 0.1mol)，搅拌下缓慢加入醋酸酐 (61.2g, 0.6mol)，完毕，升温65--70℃反应2~3小时。减压蒸出溶剂，加入80%乙醇水溶液300ml，搅拌，过滤，干燥得固体化合物B 35.3g，收率99.0%，纯度95.6%。

[0102] 实施例2化合物C的制备

[0103] 反应瓶中加入无水乙357.0ml，化合物B (35.7g)，加入浓硫酸 (1ml)，升温70-78℃反应2-3小时，完毕，减压蒸出溶剂，加入500ml水/200ml乙酸乙酯萃取，分液，有机层减压浓缩至干，得化合物C 37.0g，收率96.2%，纯度92.9%。

[0104] MS: $[M+1] = 386.1$

[0105] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H) 7.03-7.55 (m, 10H), 5.15 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)。

[0106] 实施例3化合物D的制备

[0107] 反应瓶中加入乙腈154.0ml,化合物C (38.5g),加入三氯氧磷(76.5g),升温78-80℃反应2-3小时,完毕,减压蒸出溶剂,加入500ml水/200ml乙酸乙酯萃取,分液,有机相减压浓缩至干,得化合物D 31.2g,收率85.0%,纯度97.7%。

[0108] MS: $[M+1] = 368.1$

[0109] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.02-7.58 (m, 8H), 6.55 (d, 1H), 4.11 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)。

[0110] 实施例4化合物E的制备

[0111] 反应瓶中加入四氢呋喃367.0ml,化合物D (36.7g),氮气保护下加入2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(0.12mol),20--30℃反应30分钟,完毕,过滤,滤液减压浓缩至干,得白色固体化合物E 34.0g,收率93.1%,纯度98.2%。

[0112] MS: $[M+1] = 366.1$

[0113] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.07-7.50 (m, 8H), 4.21 (q, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)。

[0114] 实施例5化合物F的制备

[0115] 反应瓶中依次乙醇147.5ml乙醇,化合物E (36.5g),搅拌下加入氢氧化钠(24.0g)的水溶液147.5ml,完毕,升温60-70℃,反应1小时,加入纯化水290ml,滴加浓盐酸,调节PH2-3左右,搅拌,过滤,滤饼干燥得到固体化合物F 28.0g,收率94.9%,纯度99.3%。

[0116] MS: $[M+1] = 296.1$

[0117] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H) 7.09-8.01 (m, 8H), 3.21 (s, 3H)。

[0118] 实施例6可博美的制备

[0119] 反应瓶中加入四氢呋喃147.5ml,化合物F (29.5g)、HOBt (29.5g),二异丙基乙胺(0.2mol)降温-10℃,加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.12mmol),搅拌30分钟,将其加入至甘氨酸(8.25g)的碳酸钠(23.3g)水溶液147.5ml和四氢呋喃147.5ml中,完毕,保温25~30℃反应1小时。加入纯化水442.5ml,过滤,滤液用盐酸调节PH 2-3,过滤,滤饼干燥得可博美化合物G 34.1g,收率97.1%,纯度99.2%。。

[0120] MS: $[M+1] = 353.1$

[0121] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。