



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104610359 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 13

(21) 申请号 201510036885. 5

(22) 申请日 2015. 01. 26

(71) 申请人 成都新恒创药业有限公司

地址 611130 四川省成都市温江区海科西路
459 号

(72) 发明人 张善军 关文捷 杨磊 匡建明
高建 曾梅

(74) 专利代理机构 成都九鼎天元知识产权代理
有限公司 51214

代理人 房云

(51) Int. Cl.

C07F 9/6558(2006. 01)

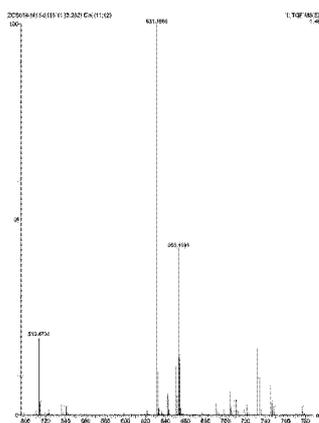
权利要求书2页 说明书5页 附图4页

(54) 发明名称

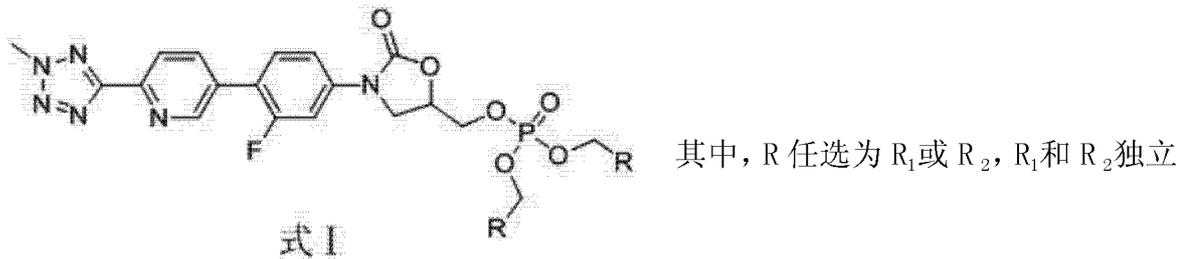
一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体,其具有式 I 所述结构:其中 R 任选为 R₁或 R₂, R₁和 R₂独立地选自芳基或取代的芳基。本发明还公开了一种上述中间体的制备方法,本发明还公开了一种上述中间体制备磷酸特地唑胺的方法。本发明所述关键中间体为固态化合物,易于纯化;而且在制备磷酸特地唑胺的过程中不会导致二聚体、多聚体以及水解杂质的产生,反应条件温和、操作简便,避免了强酸性试剂三氯氧磷的应用,属于环境友好型生产工艺。



1. 一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体,及其可接受的盐、溶剂合物或对应异构体,其具有式 I 所述结构:

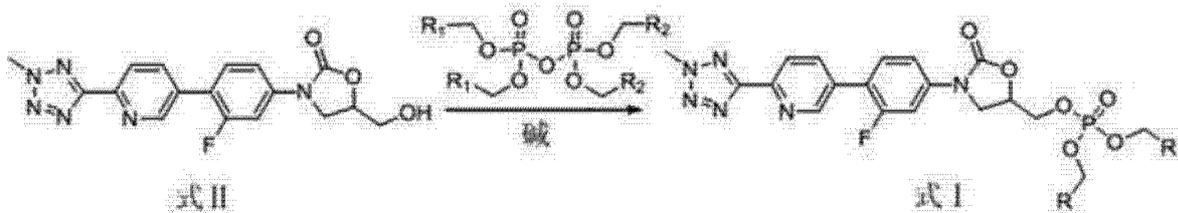


地选自芳基或取代的芳基。

2. 如权利要求 1 所述的中间体,其中所述芳基选自苯基、1-萘基或 2-萘基;所述取代基选自 C1-C6 的烷基、C1-C6 的烷氧基、C6-C10 的环烷基、卤素、硝基或羟基。

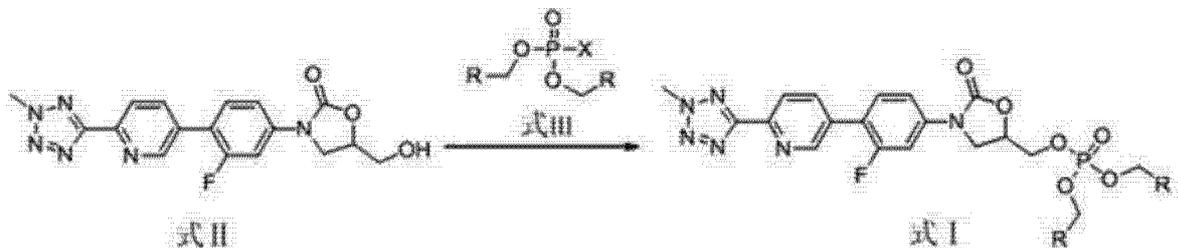
3. 如权利要求 1 或 2 所述的中间体,优选 R 选自苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基。

4. 一种权利要求 1 所述式 I 中间体的制备方法,包括在碱性条件下,式 II 化合物与焦磷酸酯在溶剂中进行反应:



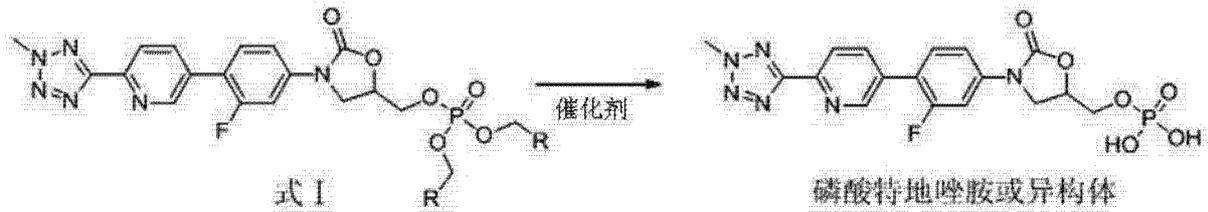
5. 如权利要求 4 所述方法,其中所述碱选自正丁基锂、仲丁基锂、二异丙基氨基锂、二(三甲基硅基)氨基钠、二(三甲基硅基)氨基钾、氨基钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠或氢化钾;所述的溶剂选自芳烃类溶剂、醚类溶剂或酰胺类溶剂,更优选四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺。

6. 一种权利要求 1 所述式 I 中间体的制备方法,包括式 II 化合物与式 III 化合物在溶剂中进行反应:



其中 X 选自卤素或 OH。

7. 一种权利要求 1 所述式 I 中间体制备磷酸特地唑胺或异构体的方法,包括在溶剂中,式 I 化合物在催化剂作用下发生还原反应:



8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述催化剂为 Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Pt/C, PtO₂ 及其载体化合物; 溶剂为醇类溶剂、酯类溶剂或酰胺类溶剂, 更优选为甲醇、乙醇、乙酸乙酯。

9. 一种权利要求 1 所述式 I 中间体在制备磷酸特地唑胺或异构体中的应用。

10. 一种权利要求 1 所述式 I 中间体在检测磷酸特地唑胺原料药及制剂中潜在杂质的应用。

一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体及其制备方法

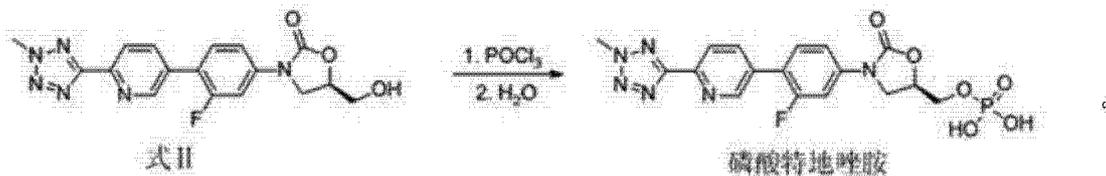
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体及其制备方法,属于药物合成领域。

背景技术

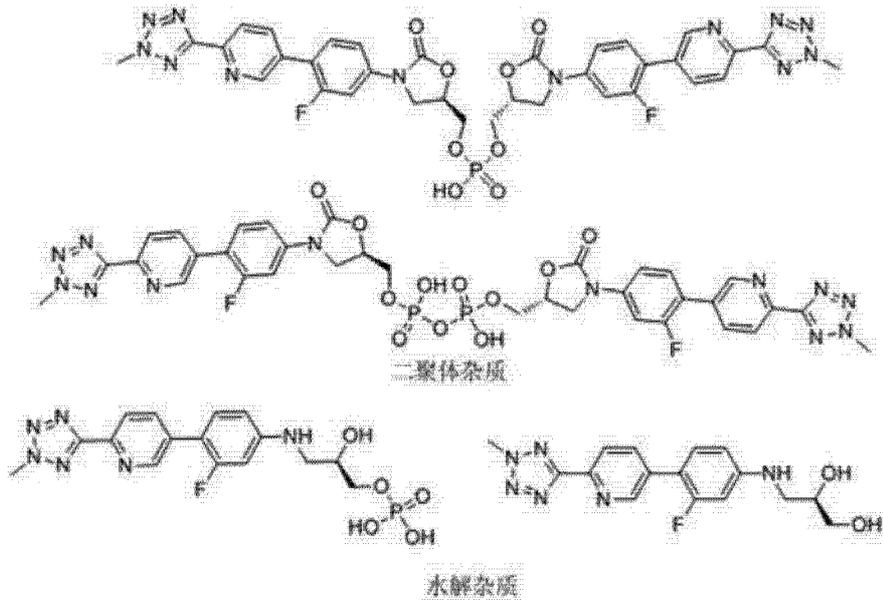
[0002] 磷酸特地唑胺 (Tedizolid phosphate), (R)-(3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代恶唑烷-5-基)甲基二氢磷酸酯,是卡毕斯特制药 (Cubist) 公司申请的用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤组织感染的药物, FDA 已于 2014 年 6 月 20 日批准上市,商品名为 SIVEXTRO。磷酸特地唑胺属于第二代恶唑烷酮类抗生素, III 期临床试验数据显示,其临床效果与利奈唑胺相当,在胃肠道和血小板减少方面的不良反应要比利奈唑胺少,耐药性的发生率也更低,具有更长的半衰期,是利奈唑胺的合理替代药物。

[0003] 目前,关于磷酸特地唑胺工艺研究的文献很少,2004 年东亚制药株式会社申请的专利 W02005058886 中介绍了式 II 化合物与三氯氧磷反应,经水解实现磷酸特地唑胺的制备;随后,在专利 W02008108988、W02010091131、W02010042887 以及 European Journal of Medicinal Chemistry 46(2011),1027-1039 等文献中均报道了类似的方法。其反应式如下:



[0004] 但是,W02010091131 和 W02010138649 同时也介绍了该方法因三氯氧磷活性太高,可能继续与式 II 缩合而导致二聚体以及多聚体杂质的产生;同时,三氯氧磷涉及的反应体系为强酸性,可能导致内酯、酰胺键的水解,导致水解杂质的产生。另外,三氯氧磷属于强腐蚀性试剂,要求无水反应、低温操作,在生产过程中操作繁琐,存在很大的风险。

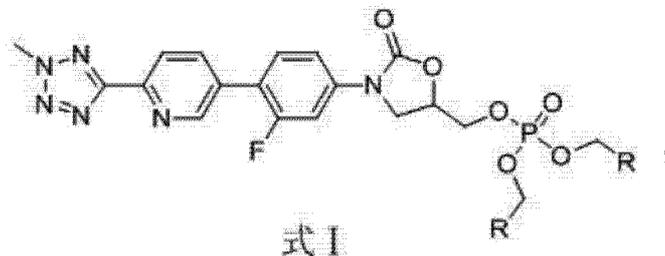
[0005]



[0006] 鉴于文献报道的磷酸特地唑胺的制备方法存在很大缺陷,对原料药的成品质量有很大影响;而且,用到的三氯氧磷腐蚀性太大,存在很大的安全隐患;因此,设计、开发出一条反应条件温和、操作简便、低成本、环境友好型的生产工艺成为大家共同关注的焦点。

发明内容

[0007] 针对上述缺陷,本发明目的在于提供一种制备磷酸特地唑胺的关键中间体,其具有式 I 所述结构:



其中 R 任选为 R_1 或 R_2 , R_1 和 R_2 独立地选自芳基或取代的芳基。

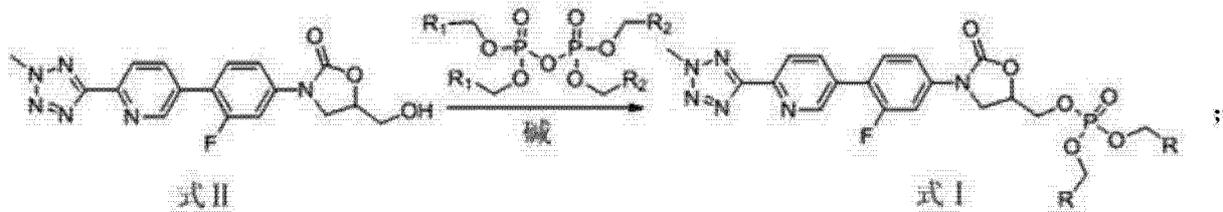
[0008] 在本发明中,所述芳基是指任何从简单芳香环衍生出的官能团或取代基,具体而言是指芳烃分子的芳核碳上去掉一个氢原子后,剩下一价基团。作为优选,所述芳基包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基。

[0009] 在本发明中,取代的芳基是指芳基被其它基团取代后的基团,所述取代基包括但不限于 C1-C6 的烷基、C1-C6 的烷氧基、C6-C10 的环烷基、卤素、硝基、羟基。

[0010] 在本发明的优选实例中,优选 R 选自苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基。

[0011] 本发明另一目的在于提供一种式 I 中间体在药学上可接受的盐、溶剂合物或对应异构体。

[0012] 本发明另一目的在于提供式 I 中间体的制备方法,包括在碱性条件下,式 II 化合物与焦磷酸酯在溶剂中进行反应:

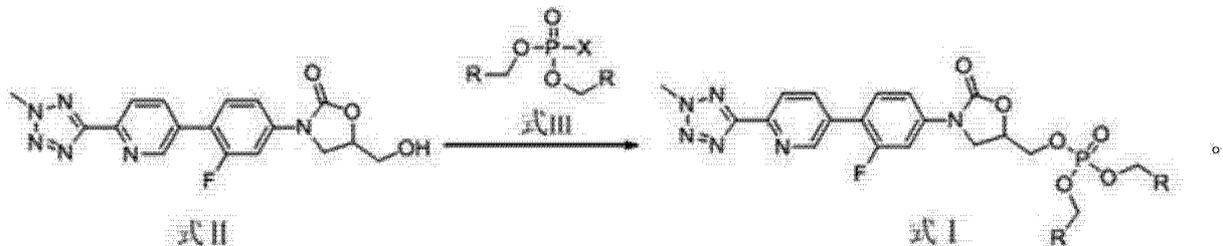


其中 R、R₁和 R₂如前定义。

[0013] 在上述方法中,所述碱是包括无机碱,有机碱,也包括那些呈碱性的盐。具体而言,所述碱选自正丁基锂、仲丁基锂、二异丙基氨基锂、二(三甲基硅基)氨基钠、二(三甲基硅基)氨基钾、氨基钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠、氢化钾;更优选正丁基锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠。

[0014] 在上述方法中,所述的溶剂选自芳烃类溶剂、醚类溶剂或酰胺类溶剂;具体而言,所述溶剂优选为四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺。

[0015] 本发明另一目的在于提供式 I 中间体的制备方法,包括式 II 化合物与式 III 化合物在溶剂中进行反应:



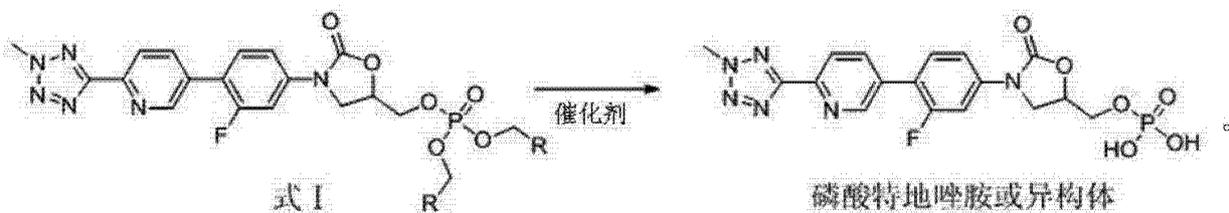
[0016] 其中 R 如前定义, X 选自卤素或 OH。

[0017] 作为优选,所述溶剂如前所述。

[0018] 在本发明的一个具体实例中,所述式 I 中间体通过如下方法制备:将氢化钠、四氢呋喃加入到圆底烧瓶中;在冰浴、氮气保护条件下,将溶式 II 化合物四氢呋喃溶液滴入反应瓶中升至室温搅拌;随后将焦磷酸四苄酯分批加入反应液中,室温搅拌反应;反应完全后淬灭反应,萃取,分层,有机层干燥、浓缩,剩余物重结晶。

[0019] 在本发明的上述两种制备方法中,所述式 II 化合物可以采用 W02005058886 中所述方法制备。

[0020] 本发明另一目的在于提供式 I 中间体制备磷酸特地唑胺或异构体的方法,包括在溶剂中,式 I 化合物在催化剂作用下发生还原反应:



[0021] 在上述方法中,所述催化剂优选为 Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、Pt/C、PtO₂及其载体化合物;溶剂选为醇类溶剂、酯类溶剂、酰胺类溶剂,包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯。

[0022] 在本发明的一个具体实例中,式 I 中间体通过如下方法制备磷酸特地唑胺或异构体:将式 I 中间体、Pd/C、甲醇加入烧瓶中,氢气、室温条件下搅拌反应;反应后中加入碱溶

液调节反应液的 pH 至 9 ~ 10, 过滤, 水洗滤饼, 收集滤液; 搅拌条件下, 用酸调节溶液的 pH 至 2 ~ 3, 析出固体; 过滤、水洗, 收集固体, 重结晶。

[0023] 本发明的另一目的是提供一种式 I 中间体在制备磷酸特地唑胺或异构体中的应用。

[0024] 本发明另一目的在于提供式 I 关键中间体在检测磷酸特地唑胺原料药及制剂中潜在杂质的应用。

[0025] 本发明另一目的在于提供式 I 关键中间体的结构确证方法, 包括采用高分辨质谱、核磁共振氢谱等技术进行结构确证; 其中, 式 I 关键中间体 (R 选为苯基时) 的结构解析如下: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: $\delta = 8.92(\text{s}, 1\text{H}), 8.30(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.04 \sim 8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.55 \sim 7.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.36 \sim 7.29(\text{m}, 11\text{H}), 5.09 \sim 4.99(\text{m}, 4\text{H}), 4.76(\text{m}, 1\text{H}), 4.47(\text{s}, 3\text{H}), 4.23 \sim 4.13(\text{m}, 2\text{H}), 4.02(\text{t}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 3.88 \sim 3.85(\text{m}, 1\text{H})$ ppm; 其中各峰位移 ± 0.1 ppm。

[0026] 本发明的有益效果在于提供的关键中间体为固态化合物, 易于纯化; 而且在制备磷酸特地唑胺的过程中不会导致二聚体、多聚体以及水解杂质的产生, 反应条件温和、操作简便, 避免了强酸性试剂三氯氧磷的应用, 属于环境友好型生产工艺。

附图说明

[0027] 图 1 为式 I 关键中间体的高分辨质谱图。

[0028] 图 2 为式 I 关键中间体的核磁共振氢谱。

[0029] 图 3 为磷酸特地唑胺的高分辨质谱图。

[0030] 图 4 为磷酸特地唑胺的核磁共振氢谱图。

具体实施方式

[0031] 以下具体实施方式可以对本发明的内容做出更为详细的说明, 但本发明的主题范围不局限于以下具体实施例, 凡是基于本发明内容所实现的技术、工艺均属于本发明的范围。

[0032] **实施例 1** 式 I 关键中间体 (R = 苯基) 的制备

依次将 1.1g 氢氧化钠、50mL 干燥四氢呋喃加入到 100mL 圆底烧瓶中, 在冰浴、氮气保护条件下, 将溶有 5g 式 II 化合物的干燥四氢呋喃溶液滴入反应瓶中, 滴加完毕后, 升至室温搅拌反应 5 小时; 随后, 将 11g 焦磷酸四苄酯分批加入反应液中, 室温搅拌反应 10 小时。

[0033] TLC 检测反应完全。向反应液中缓慢加入冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 分层, 有机层干燥、浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 / 石油醚重结晶, 得到一浅黄色固体约 7g, 收率: 82%。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: $\delta = 8.92(\text{s}, 1\text{H}), 8.30(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.04 \sim 8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.55 \sim 7.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.36 \sim 7.29(\text{m}, 11\text{H}), 5.09 \sim 4.99(\text{m}, 4\text{H}), 4.76(\text{m}, 1\text{H}), 4.47(\text{s}, 3\text{H}), 4.23 \sim 4.13(\text{m}, 2\text{H}), 4.02(\text{t}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 3.88 \sim 3.85(\text{m}, 1\text{H})$ ppm; HRMS-ESI (m/z): 631.1860 (M+H⁺)。

[0034] **实施例 2** 磷酸特地唑胺的制备

依次将 3g 式 I 关键中间体 (R = 苯基)、0.3g Pd/C、30mL 甲醇加入到 50mL 圆底烧瓶中, 氢气、室温条件下搅拌反应约 6 小时。TLC 监控反应完全。向反应中加入氢氧化钠溶液

调节反应液的 pH 至 9 ~ 10, 过滤, 水洗滤饼, 收集滤液。

[0035] 搅拌条件下, 用盐酸调节溶液的 pH 至 2 ~ 3, 析出固体。过滤、水洗, 收集固体, 重结晶得到一类白色固体约 1.5g, 收率: 71%。¹H-NMR (d₆-DMSO, 400MHz): δ = 8.94 (s, 1H), 8.24 ~ 8.18 (m, 2H), 7.78 ~ 7.68 (m, 2H), 7.53 ~ 7.50 (m, 1H), 4.96 ~ 4.95 (m, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.23 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.14 ~ 4.02 (m, 2H), 3.94 ~ 3.90 (m, 1H) ppm; HRMS-ESI (m/z): 451.0930 (M+H⁺)。

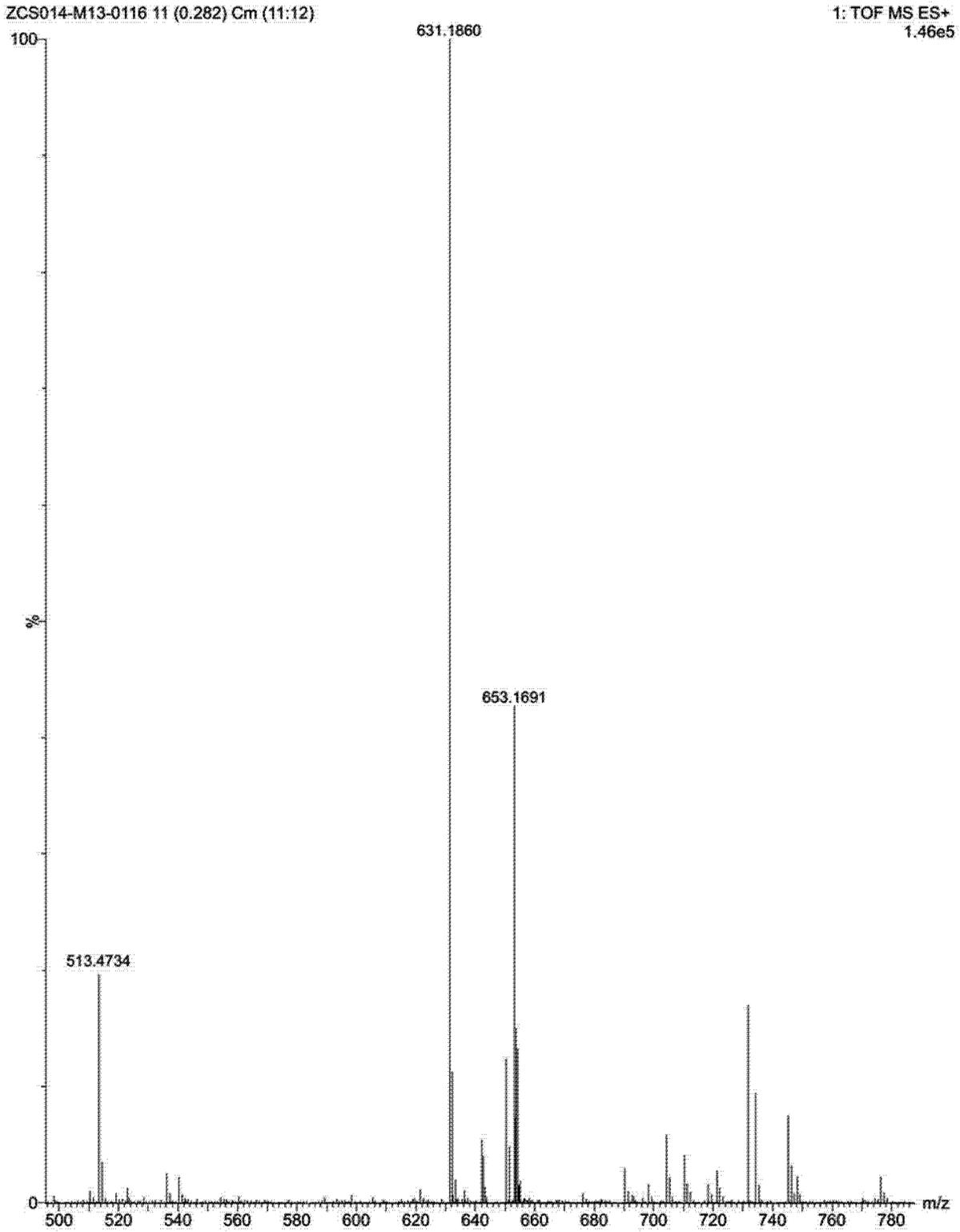


图 1

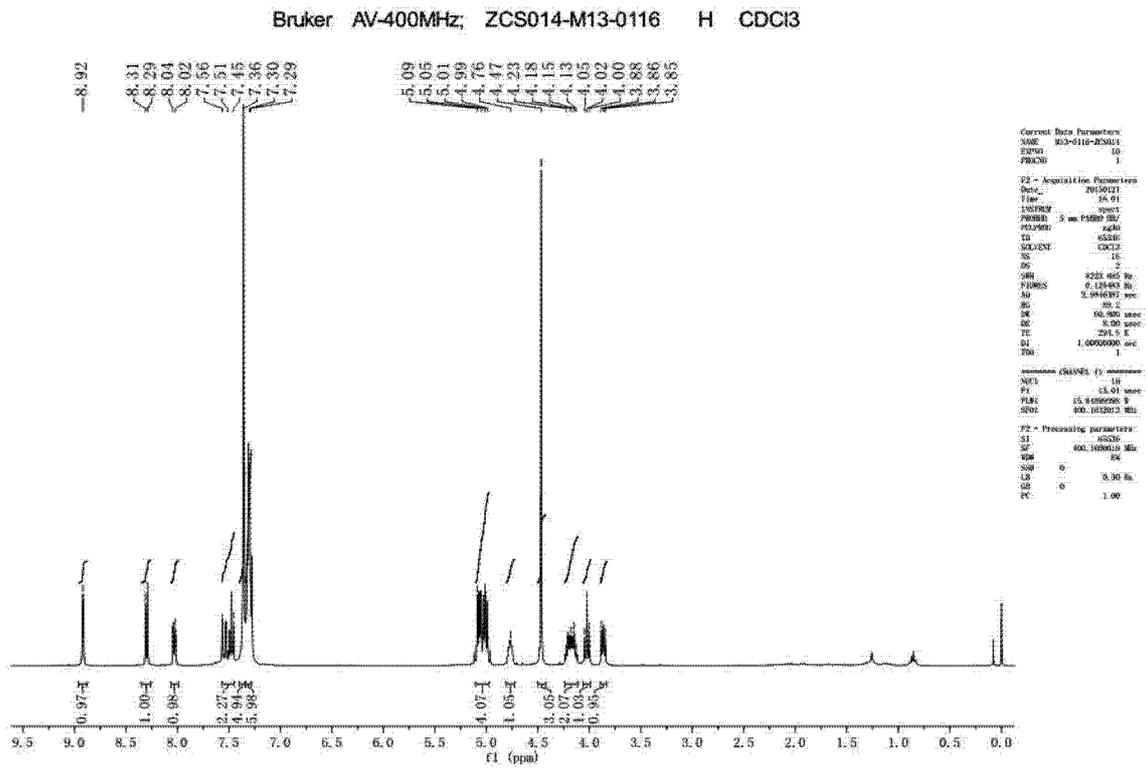


图 2

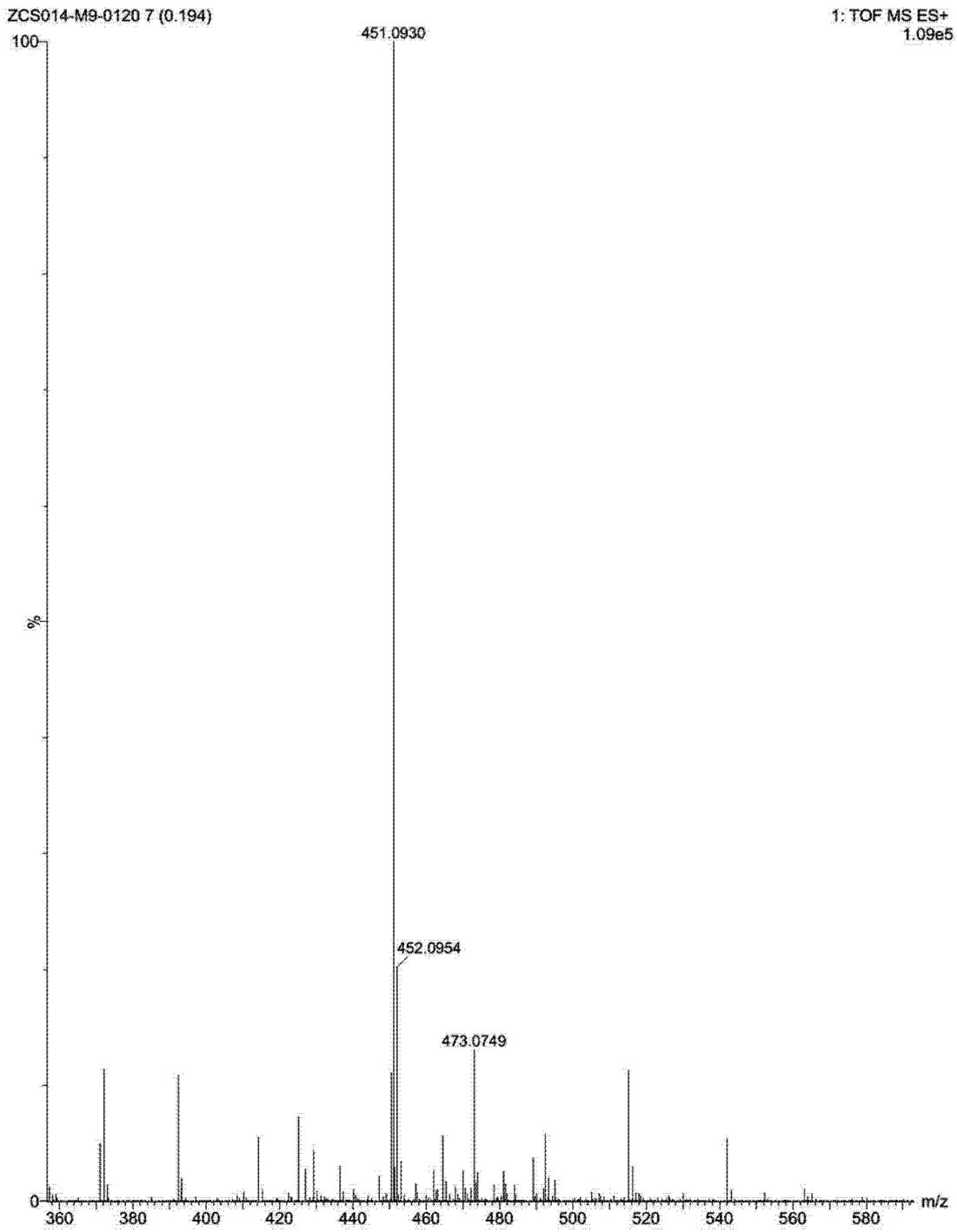


图 3

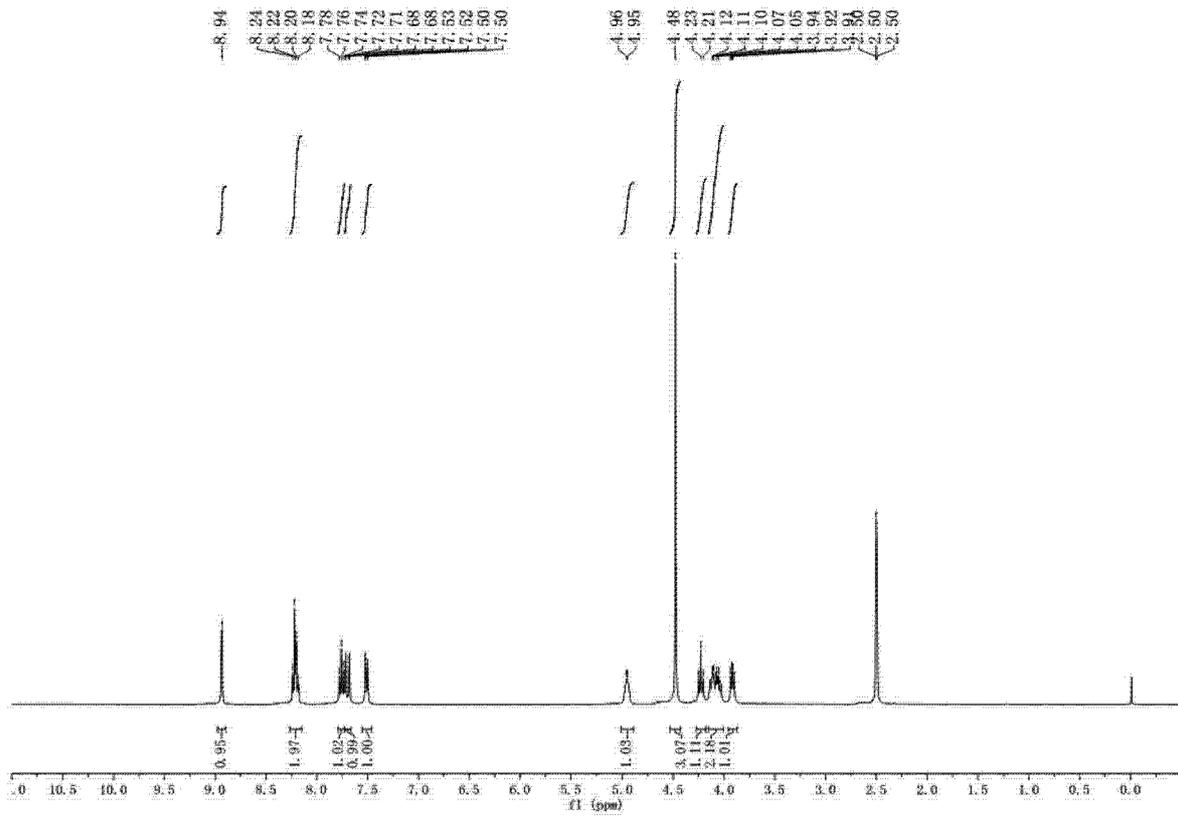


图 4