



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103387500 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 13

(21) 申请号 201310170133. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 08

C07C 215/30(2006. 01)

(66) 本国优先权数据

C07C 213/00(2006. 01)

201210148231. 8 2012. 05. 11 CN

C07D 277/40(2006. 01)

(71) 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路 1320 号

申请人 中国医药工业研究总院

(72) 发明人 岑均达 黄伟 李强

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 朱水平 钟华

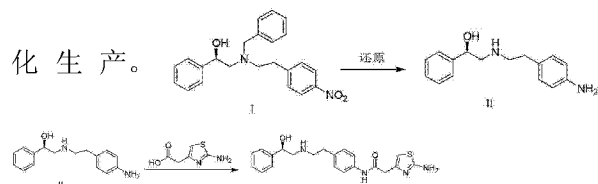
权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

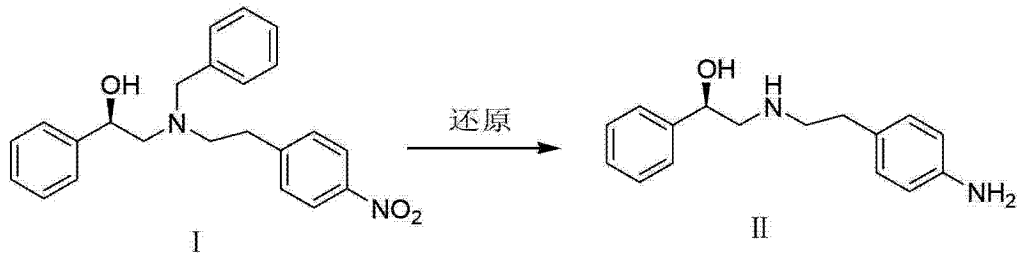
一种米拉贝隆及其中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种米拉贝隆的制备方法,其包括下列步骤:①醇溶剂中,钨碳催化下,在氢气环境下,将化合物 I 还原为化合物 II,即可;②在水中 pH=1~7 的环境下,在缩合剂的作用下,将步骤①得到的化合物 II 与 2-氨基-4-噻唑乙酸混合,进行酰化反应,得到米拉贝隆,反应温度为 10℃~30℃。本发明还公开了一种米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其包括下列步骤:醇溶剂中,钨碳催化下,在氢气环境下,将化合物 I 还原为化合物 II。本发明的制备方法操作简便,成本较低,反应条件温和,适合于工业化生产。



1. 一种米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于包括下列步骤:醇溶剂中,钯碳催化下,在氢气环境下,将化合物 I 进行还原反应,得到化合物 II,即可;



2. 如权利要求 1 所述的米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于,所述的醇溶剂为甲醇和 / 或乙醇。

3. 如权利要求 1 所述的米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于,所述的氢气环境的压强为 0.5MPa ~ 10MPa。

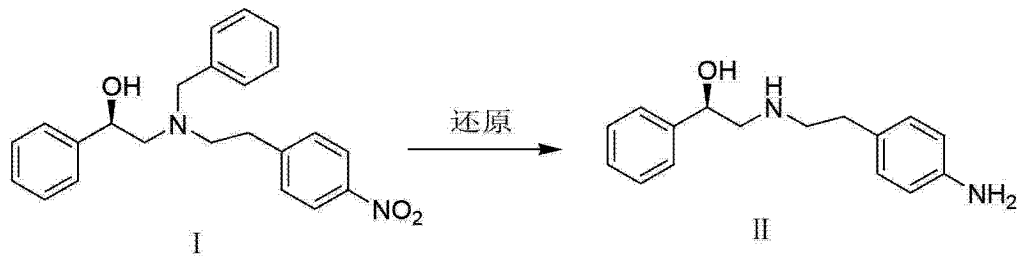
4. 如权利要求 3 所述的米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于,所述的氢气环境的压强为 0.9MPa ~ 1.5MPa。

5. 如权利要求 1 所述的米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于,所述的钯碳所用的质量为化合物 I 质量的 1% ~ 10%。

6. 如权利要求 1 所述的米拉贝隆中间体 II 的制备方法,其特征在于,所述的还原反应的温度为 15°C ~ 30°C。

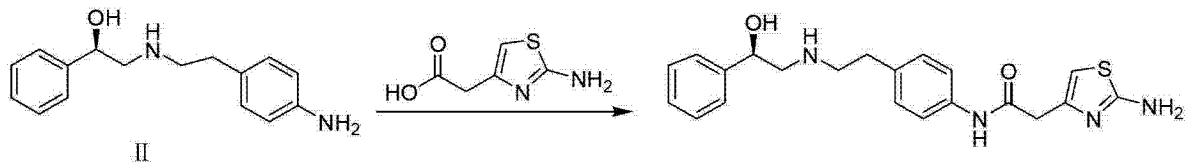
7. 一种米拉贝隆的制备方法,其特征在于包括下列步骤:

①醇溶剂中,钯碳催化下,在氢气环境下,将化合物 I 进行还原反应,得到化合物 II,即可;



步骤①中,所述还原反应的方法和各条件均如权利要求 1 ~ 6 任一项所述;

②在水中 pH=1 ~ 7 的环境下,在缩合剂的作用下,将步骤①得到的化合物 II 与 2-氨基-4-噻唑乙酸混合,进行酰化反应,得到米拉贝隆即可,反应温度为 10°C ~ 30°C;



米拉贝隆

8. 如权利要求 7 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,步骤②所述的酰化反应包括下列步骤:将化合物 II、2-氨基-4-噻唑乙酸和水混合,10°C ~ 30°C 下滴加酸至 pH=1 ~ 7,再加入缩合剂,进行酰化反应,得到米拉贝隆即可。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,步骤②中,所述的缩合

剂为 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和 / 或 N,N'-二环己基碳二亚胺。

10. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,步骤②中,所述的 pH 值控制在 pH=4 ~ 6。

11. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,步骤②中,所述的 pH 值通过酸进行调控;所述的酸为无机酸和 / 或有机酸;所述的无机酸为盐酸和 / 或硫酸。

12. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,所述的化合物 II 与 2-氨基-4-噻唑乙酸的摩尔比为 2:1 ~ 1:5。

13. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,所述的水与化合物 II 的体积质量比为 1 ~ 100ml/g 化合物 II。

14. 如权利要求 7 或 8 所述的米拉贝隆的制备方法,其特征在于,所述的酰化反应的温度为 15°C ~ 30°C。

一种米拉贝隆及其中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域，具体涉及(R)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-2-苯乙基)氨基]乙基]乙酰基苯胺(米拉贝隆)及其中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 膀胱过度活动症(Overactive Bladder, OAB)是一种以尿急症状为特征的症候群，常伴有尿频和夜尿症状，可伴或不伴有急迫性尿失禁；不包括有急性尿路感染或其他形式的膀胱尿道局部病变所致的症状。该病在全世界范围内发病率较高，并且对患者的生活影响较大，越来越受到国内外学者的重视。目前估计全世界有 5000 万~1 亿人口患有 OAB。

[0003] 米拉贝隆(Mirabegron)是由日本 Astellas 公司开发的肾上腺素 β_3 受体激动剂，用于治疗 OAB，本品比抗胆碱能药物有更少的副作用和减轻尿潴留作用，目前在欧洲，日本和美国等许多国家正处于注册前或三期临床阶段。

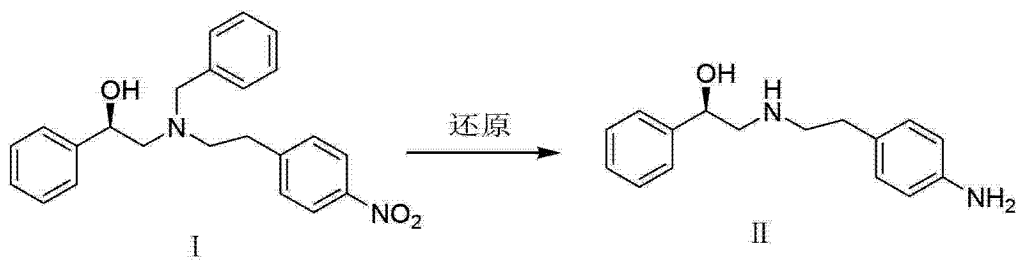
[0004] 米拉贝隆(Mirabegron)的合成方法已有文献报道：高须俊行等(CN100406011C)报道以(R)-扁桃酸为原料，与对硝基苯乙胺缩合得酰胺，再经硼烷还原，与 2-氨基-4-噻唑乙酸缩合而成。该路线用硼烷四氢呋喃还原酰胺，要在无水且氮气保护下进行，操作复杂，成本较高，不适合大规模工业化生产。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于，为了克服现有制备米拉贝隆的方法中操作复杂，成本较高，反应条件苛刻，不适合大规模工业化生产的缺陷，而提供了一种米拉贝隆及其中间体的制备方法。本发明的制备方法操作简便，成本较低，反应条件温和，适合于工业化生产。

[0006] 本发明提供了一种米拉贝隆中间体 II 的制备方法，其包括下列步骤：醇溶剂中，钯碳催化下，在氢气环境下，将化合物 I 进行还原反应，得到化合物 II，即可；

[0007]



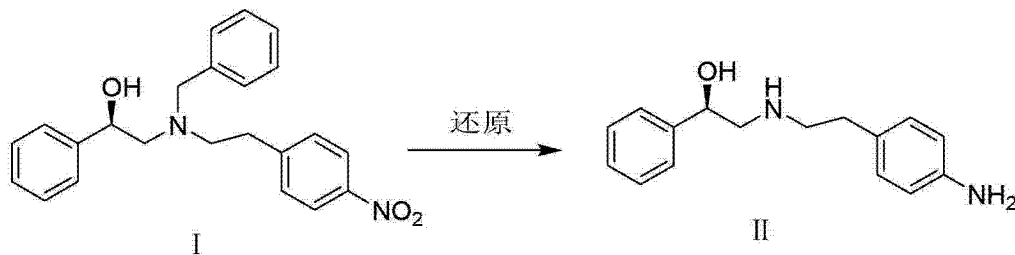
[0008] 其中，所述的醇溶剂可为本领域常规的用作溶剂的醇，优选甲醇和/或乙醇。所述的醇溶剂的用量可为不影响反应的正常进行即可，优选与化合物 I 的体积质量比为 1~100ml/g 化合物 I，更优选 5~10ml/g 化合物 I。所述的钯碳可为本领域常规的用作氢化催化反应催化剂的钯碳，优选 10% 钯碳，百分数为质量分数。所述的氢气环境的压强优选

0.5MPa ~ 10MPa, 更优选 0.9MPa ~ 1.5MPa。所述的钨碳所用的质量可为本领域常规的氢化催化反应中钨碳所用的质量, 优选为化合物 I 质量的 0 ~ 100%, 更优选为化合物 I 质量的 1% ~ 10%, 最优选为化合物 I 质量的 5%。所述的还原反应的温度可为本领域常规此类反应的常规温度, 优选 15°C ~ 30°C。所述的还原反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监控, 一般以化合物 I 消失时作为反应的终点。为了进一步得到纯的化合物 II, 所述的还原反应后还可包括后处理过程, 所述的后处理过程可为本领域常规的后处理过程, 优选包括下列步骤: 将体系过滤, 滤液浓缩, 干燥即可。

[0009] 本发明还提供了一种米拉贝隆的制备方法, 其包括下列步骤:

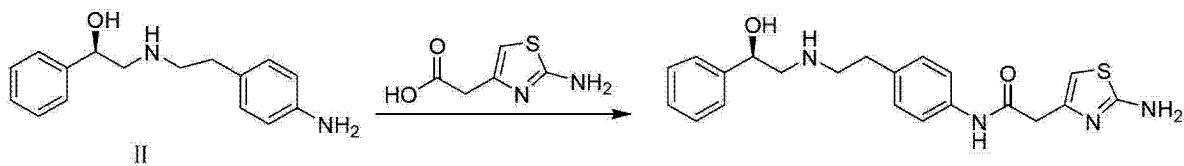
[0010] ①醇溶剂中, 钨碳催化下, 在氢气环境下, 将化合物 I 进行还原反应, 得到化合物 II, 即可;

[0011]



[0012] ②在水中 pH=1 ~ 7 的环境下, 在缩合剂的作用下, 将步骤①得到的化合物 II 与 2-氨基-4-噻唑乙酸混合, 进行酰化反应, 得到米拉贝隆即可, 反应温度为 10°C ~ 30°C;

[0013]



[0014] 米拉贝隆

[0015] 步骤①中, 所述的醇溶剂可为本领域常规的用作溶剂的醇, 优选甲醇和 / 或乙醇。所述的醇溶剂的用量可为不影响反应的正常进行即可, 优选与化合物 I 的体积质量比为 1 ~ 100ml/g 化合物 I, 更优选 5 ~ 10ml/g 化合物 I。所述的钨碳可为本领域常规的用作氢化催化反应催化剂的钨碳, 优选 10% 钨碳, 百分数为质量分数。所述的氢气环境的压强优选 0.5MPa ~ 10MPa, 更优选 0.9MPa ~ 1.5MPa。所述的钨碳所用的质量可为本领域常规的氢化催化反应中钨碳所用的质量, 优选为化合物 I 质量的 0 ~ 100%, 更优选为化合物 I 质量的 1% ~ 10%, 最优选为化合物 I 质量的 5%。所述的还原反应的温度可为本领域常规此类反应的常规温度, 优选 15°C ~ 30°C。所述的还原反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监控, 一般以化合物 I 消失时作为反应的终点。为了进一步得到纯的化合物 II, 步骤①之后, 还可包括后处理过程, 所述的后处理过程可为本领域常规的后处理过程, 优选包括下列步骤: 将体系过滤, 滤液浓缩, 干燥即可。

[0016] 步骤②所述的酰化反应优选包括下列步骤: 将化合物 II、2-氨基-4-噻唑乙酸和水混合, 10°C ~ 30°C 下滴加酸至 pH=1 ~ 7, 再加入缩合剂, 进行酰化反应, 得到米拉贝隆即可。所述的缩合剂可为本领域常规的缩合剂, 优选 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚

胺盐酸盐(EDC 盐酸盐)和 / 或 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)。所述的 pH 值优选控制在 pH=4 ~ 6,更优选控制在 pH=5。所述的 pH 值可通过酸进行调控。所述的酸可为无机酸和 / 或有机酸。所述的无机酸优选盐酸和 / 或硫酸。所述的有机酸可为本领域常规的有机酸。所述的化合物 II 与 2-氨基-4-噻唑乙酸的摩尔比优选 2:1 ~ 1:5,更优选 1:1 ~ 1:5。所述的水与化合物 II 的体积质量比优选 1 ~ 100ml/g 化合物 II,更优选为 5 ~ 20ml/g 化合物 II。所述的酰化反应的反应温度优选 15°C ~ 30°C。所述的酰化反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监控,一般以化合物 II 消失时作为反应的终点。步骤②之后,还可以经过后处理过程进一步纯化得到化合物米拉贝隆,所述的后处理过程可为本领域常规的后处理过程。所述的后处理过程优选包括如下步骤:用碱将体系调至 pH=10,过滤,滤渣抽干,干燥即可。所述的碱可为本领域常用的碱,可为有机碱或无机碱。所述的无机碱优选氢氧化钠。所述的氢氧化钠优选以水溶液的形式加入。

[0017] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0018] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0019] 本发明的积极进步效果在于:本发明的制备方法反应条件温和,操作简单,非常有利于工业化生产。

具体实施方式

[0020] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0021] 实施例 1 (R)-2-{N-苄基-[2-(4-硝基苯基)乙基]氨基}-1-苯乙醇 [I] 的制备

[0022] (R)-环氧苯乙烷(2.31g,19.2mmol)和 N-苄基-4-硝基苯乙胺(3.28g,12.8mmol)于 12ml 异丙醇中,回流反应 20h。减压蒸除溶剂,正己烷 / 异丙醚重结晶,干燥得黄色固体 I 3.61g,收率 75%。¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.28(1H,s),2.69 ~ 2.98(6H,m),3.57(1H,d,J=13.2Hz),3.95(1H,d,J=13.2Hz),4.67 ~ 4.69(1H,m),7.21 ~ 7.36(12H,m),8.10 ~ 8.12(2H,m)。

[0023] 实施例 2 (R)-2-[(4-氨基苯乙基)氨基]-1-苯乙醇 [II] 的制备

[0024] 化合物 I (3.0g,8.0mmol),10%Pd/C (0.15g)和甲醇(25ml)于氢化反应釜中,充入 1MPa 氢气,室温(10°C ~ 30°C)反应 30h,过滤,滤液浓缩,干燥得 II (1.03g,收率 100%,HPLC 纯度 99.8%)。

[0025] 实施例 3 (R)-2-[(4-氨基苯乙基)氨基]-1-苯乙醇 [II] 的制备

[0026] 化合物 I (3.0g,8.0mmol),10%Pd/C (0.03g)和甲醇(25ml)于氢化反应釜中,充入 10MPa 氢气,室温(10°C ~ 30°C)反应 30h,过滤,滤液浓缩,干燥得 II (1.03g,收率 100%)。

[0027] 实施例 4 (R)-2-[(4-氨基苯乙基)氨基]-1-苯乙醇 [II] 的制备

[0028] 化合物 I (3.0g,8.0mmol),10%Pd/C (0.3g)和甲醇(25ml)于氢化反应釜中,充入 1.5MPa 氢气,室温(10°C ~ 30°C)反应 30h,过滤,滤液浓缩,干燥得 II (1.03g,收率 100%)。

[0029] 实施例 5 (R)-2-[(4-氨基苯乙基)氨基]-1-苯乙醇 [II] 的制备

[0030] 化合物 I (3.0g, 8.0mmol), 10%Pd/C (0.2g) 和甲醇(25ml) 于氢化反应釜中, 充入 0.5MPa 氢气, 室温(10℃~30℃) 反应 30h, 过滤, 滤液浓缩, 干燥得 II (1.03g, 收率 100%)。

[0031] 实施例 6 米拉贝隆的制备

[0032] 化合物 II (0.5g, 2.0mmol) 和 2-氨基-4-噻唑乙酸(0.32g, 2.0mmol) 于水(10ml) 中, 室温搅拌下, 滴加浓盐酸至 pH=5, 再加入 EDC 盐酸盐(0.42g), 室温(10℃~30℃) 搅拌反应 1h。用 2M 氢氧化钠水溶液调 pH=10, 过滤, 滤渣抽干, 干燥得白色固体 0.76g (收率 96%), 纯度 99.5% (HPLC); ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(1H, s), 2.50 ~ 2.62(4H, m), 2.63 ~ 2.78(2H, m), 3.45(2H, s), 4.59(1H, m), 5.21(1H, m), 6.29(1H, s), 6.82(2H, s), 7.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.12 ~ 7.22(1H, m), 7.27 ~ 7.33(4H, m), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 9.90(1H, s)。m/z397(M+H)⁺。

[0033] 实施例 7 米拉贝隆的制备

[0034] 化合物 II (0.5g, 2.0mmol) 和 2-氨基-4-噻唑乙酸(1.6g, 10mmol) 于水(20ml) 中, 室温搅拌下, 滴加浓盐酸至 pH=1, 再加入 DCC (1.0g), 室温(10℃~30℃) (请确认。若不恰当请修改。) 搅拌反应 1h。用 2M 氢氧化钠水溶液调 pH=10, 过滤, 滤渣抽干, 干燥得白色固体 0.72g。

[0035] 实施例 8 米拉贝隆的制备

[0036] 化合物 II (0.5g, 2.0mmol) 和 2-氨基-4-噻唑乙酸(0.64g, 4mmol) 于水(5ml) 中, 室温搅拌下, 滴加浓盐酸至 pH=7, 再加入 EDC 盐酸盐(0.42g), 室温(10℃~30℃) 搅拌反应 1h。用 2M 氢氧化钠水溶液调 pH=10, 过滤, 滤渣抽干, 干燥得白色固体 0.74g。

[0037] 实施例 9 米拉贝隆的制备

[0038] 化合物 II (1.0g, 4.0mmol) 和 2-氨基-4-噻唑乙酸(0.32g, 2mmol) 于水(5ml) 中, 室温搅拌下, 滴加浓盐酸至 pH=7, 再加入 EDC 盐酸盐(0.42g), 室温(10℃~30℃) 搅拌反应 1h。用 2M 氢氧化钠水溶液调 pH=10, 过滤, 滤渣抽干, 干燥得白色固体 0.70g。