



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102690225 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201210103696. 1

(22) 申请日 2012. 04. 11

(73) 专利权人 南京友杰医药科技有限公司

地址 210009 江苏省南京市新模范马路 5 号
科技创新大楼 B 座 24 层 2405

(72) 发明人 葛敏 叶援赞 付明伟 胡春晨

(51) Int. Cl.

C07D 209/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102395561 A, 2012. 03. 28, 全文, 尤其是说明书第 5-7 页.

WO 2011022596 A2, 2011. 02. 24, 全文, 尤其是说明书第 4 页.

CN 1170719 A, 1998. 01. 21, 全文, 尤其是说明书第 7-13 页.

CN 1326347 A, 2001. 12. 12, 全文, 尤其是说明书第 10-16 页.

CN 1382151 A, 2002. 11. 27, 全文, 尤其是说明书第 8-11 页.

US 7968732 B1, 2011. 06. 28, 全文, 尤其是第 1-4 栏.

US 5998402 A, 1999. 12. 07, 全文, 尤其是第 5-20 栏.

EP 2426105 A1, 2012. 03. 07, 全文, 尤其是说明书第 2-3 页.

Chris P. Miller, 等. Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of Novel, Highly Selective Indole Estrogens. 《J. Med. Chem. 》. 2001, 第 44 卷 (第 11 期), 第 1654-1657 页.

卞芙蓉. 抗骨质疏松症药 Bazedoxifene. 《药理学进展》. 2008, 第 32 卷 (第 11 期), 第 524-526 页.

审查员 陈昊

权利要求书1页 说明书5页

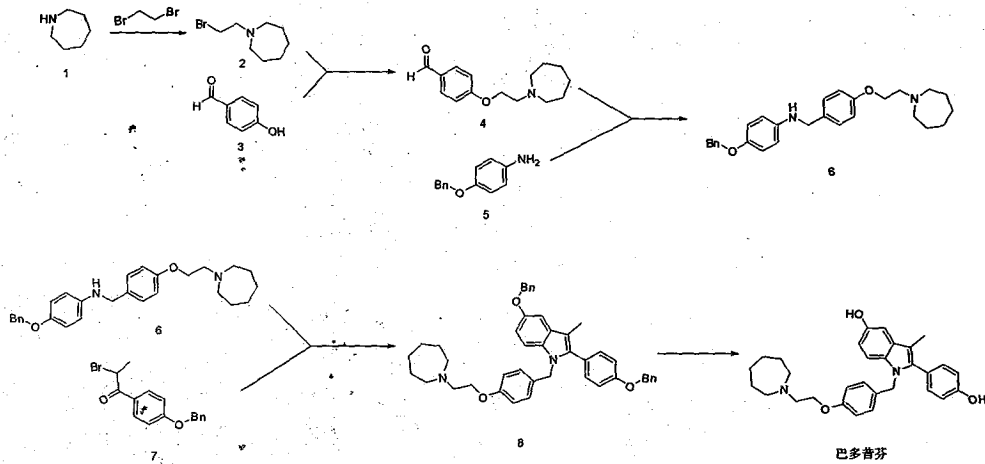
(54) 发明名称

巴多昔芬的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种巴多昔芬的新合成方法。本发明以吡庚环为原料经溴代, 取代, 还原氨化, 取代, 关环, 脱保护等步骤制得巴多昔芬。该方法具有反应条件温和, 操作工艺简便, 试剂易得, 成本低的特点。

1. 一种巴多昔芬的合成方法,其步骤如下:



如化学式 6 所示的中间体 N-(4-(2-(吡庚环 -1- 基) 乙氧基) 苯甲基)-4-(苄氧基) 苯胺的合成是由如化学式 4 所示的中间体 4-(2-(吡庚环 -1- 基) 乙氧基) 苯甲醛和如化学式 5 所示的 4-(苄氧基) 苯胺以还原氨化制得;所用的还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠;反应温度为 35 度;反应溶剂为乙醇, 甲醇, 二氯甲烷, 四氢呋喃或甲苯;如化学式 5 所示的 4-(苄氧基) 苯胺与还原剂的摩尔比为 1 : 2;

如化学式 8 所示的中间体 1-(4-(2-(吡庚环 -1- 基) 乙氧基) 苯甲基)-5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基) 苯基)-3- 甲基 -1H- 吡啶的合成中如化学式 6 所示的 N-(4-(2-(吡庚环 -1- 基) 乙氧基) 苯甲基)-4-(苄氧基) 苯胺与如化学式 7 所示的 1-(4-(苄氧基) 苯基)-2- 溴乙烷 -1- 酮的摩尔比为 1 : 2.5;所用的碱为三乙胺;所用溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺或二甲基亚砜;反应温度为 120 度。

巴多昔芬的合成方法

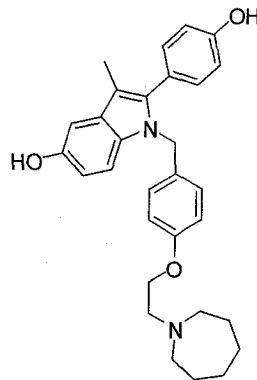
(一) 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体地,本发明涉及治疗绝经后妇女骨质疏松症药物巴多昔芬的合成方法。

(二) 技术背景

[0002] 巴多昔芬,英文名 Bazedoxifene,是一个吲哚衍生物,其化学名为 1-(4-(2-(吡啶环-1-基)乙氧基)苯甲基)-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-酚。其化学结构式如下:

[0003]

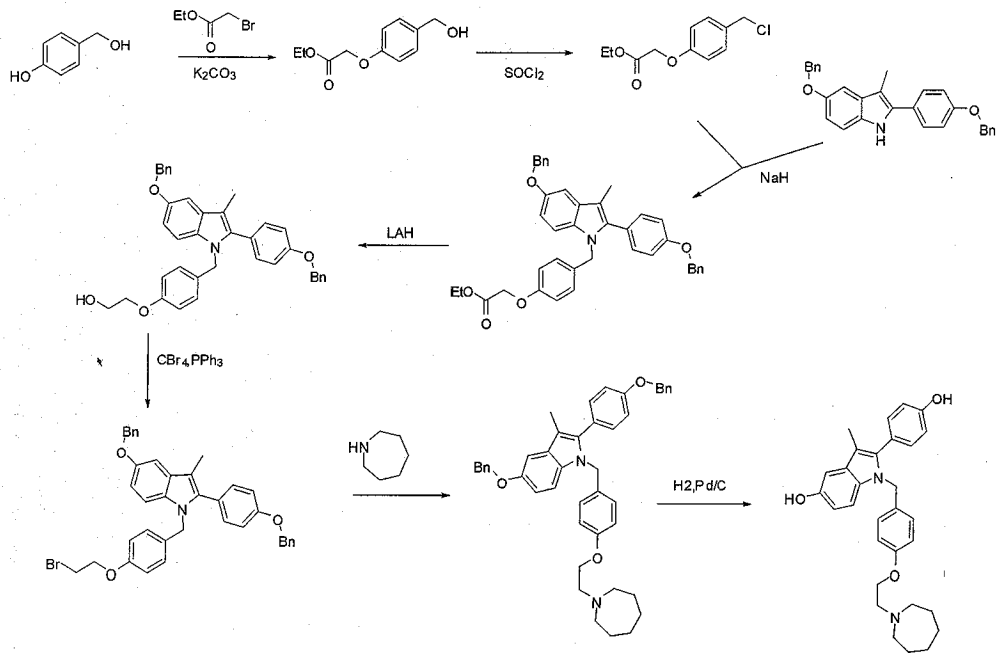


[0004] 巴多昔芬最初由惠氏公司研制,是第三代选择性雌激素受体调节剂。2009年四月在意大利和西班牙上市,商品名为 Conbriza,用于治疗绝经后妇女骨质疏松症。

[0005] 目前文献报道的巴多昔芬合成方法主要有两个。

[0006] 1, EP0802183、JP1998036346、US5998402 以对羟基苯甲醇为起始原料经溴乙酸乙酯取代,氯化亚砷氯代得到乙基 2-(4-(氯甲基)苯氧基)乙酸酯,再和中间体 5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚反应生成乙基 2-(4-(5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯氧基)乙酸酯,经溴代,吡啶环取代,脱保护得到巴多昔芬。合成路线如下:

[0007]



[0008] 该路线存在以下缺点：

[0009] (1) 吲哚 N 上取代反应产率低，用到的试剂氢化钠不易保存

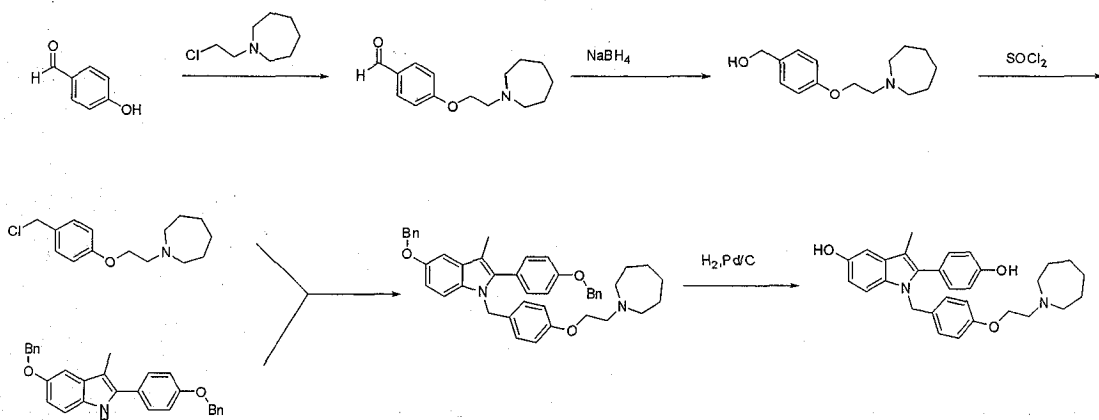
[0010] (2) 还原用的到 LAH 活性试剂同样存在保存安全等隐患

[0011] (3) 吲哚合成时产率低，只有 50% -60%，而在吲哚环合后还有四步反应，使得起始投料量增加，提高合成成本。

[0012] (4) 吡庚环修饰反应生成的杂质不易控制，在最后几步进行修饰会直接增大终产品纯化的难度。

[0013] 2, EP1025077、W09919293 以对羟基苯甲醛为起始原料经 1-(2-氯乙基)吡庚环取代取代，硼氢化钠还原，氯化亚砷氯代得到 1-(2-(4-(氯甲基)苯氧基)乙基)吡庚环，再与中间体 5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚反应生成 1-(4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲基)-5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚，最后脱保护得到巴多昔芬。合成路线如下：

[0014]



[0015] 该路线解决了先前路线后进行吡庚环修饰的缺点，但仍存在下述不足：

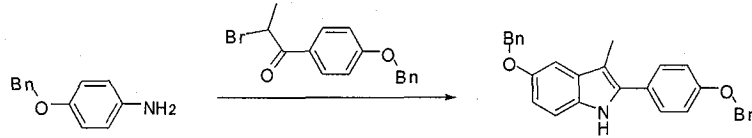
[0016] (1) 苯甲醛的硼氢化钠还原反应中，使用的硼氢化钠当量数高，淬灭需要大量时间

且产生大量可燃易爆氢气,存在安全隐患

[0017] (2) 吡啶 N 上取代反应产率低,用到的试剂氢化钠不易保存

[0018] 以上两种方法均用到中间体 5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吡啶,其制备路线如下

[0019]



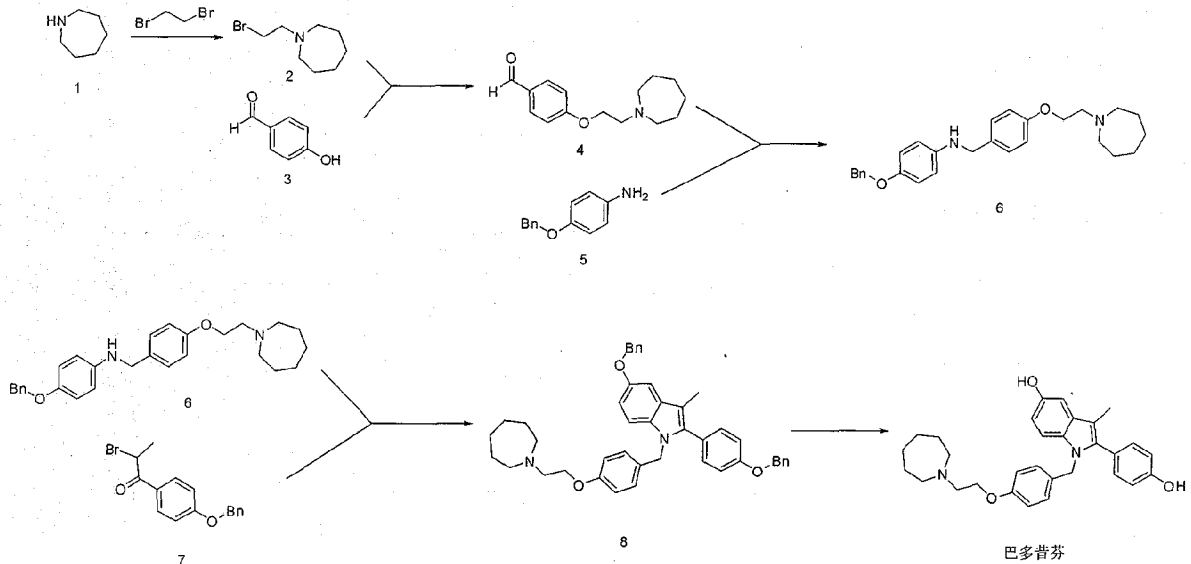
[0020] 该反应产率只有 50% -60%不宜放在路线前半部分。

(三) 发明内容

[0021] 本发明在前人提供的路线基础上进行改进,目的在于提供了一种新的合成方法,总产率高,操作简便,合成成本低。

[0022] 为了达到上述要求,本发明采用吡啶(1)为原料经 1,2-二溴乙烷(2)取代后和对羟基苯甲醛(3)反应得到中间体 4-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯甲醛(4),中间体(4)和 4-(苄氧基)苯胺(5)还原氨化生成关键中间体 N-(4-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-4-(苄氧基)苯胺(6),中间体(6)与 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴乙烷-1-酮(7)环合生成 1-(4-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吡啶(8),中间体(8)脱除保护得到终产品巴多昔芬。这条路线之前没有任何文献报道,具体合成路线如下:

[0023]



[0024] 本方法的有益效果是:

[0025] (1) 采用 1,2-二溴乙烷代替氯,增加了取代反应的活性

[0026] (2) 中间体(4)和(5)还原氨化生成中间体(6),反应条件温和,产率高,纯化方便

[0027] (3) 采用中间体(6)和(7)环合,缩短了反应步骤,提高了总体转化率。

[0028] (4) 路线避免使用氢化钠,四氢铝锂等易燃易爆活性试剂

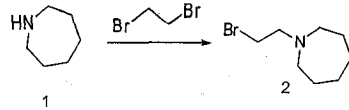
[0029] (5) 此方法之前没有文献报道,具有创新性,可绕开原研公司专利保护。

(四) 具体实施方式

[0030] 下面通过具体实施例对该发明作进一步的描述。

[0031] 实施例 1: 中间体 4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲醛 (4) 的合成第一步: 中间体 1-(2-溴乙基)吡庚环 (2) 的合成

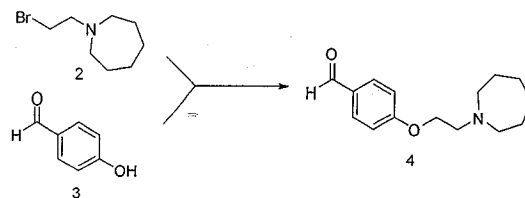
[0032]



[0033] 在 2L 三口瓶中加入吡庚环 (1) 100g, 1,2-二溴乙烷 (2) 246.2g, 和碳酸钾 208.9g, 最后加入乙腈 1.25L, 待所有混合均匀后加热 100 度反应。TLC 检测反应结束后将反应液冷却至室温, 过滤除去碳酸钾, 将滤液减压除去有机溶剂, 蒸残用 800mL 二氯甲烷溶解, 用水洗 2-3 次, 无水硫酸钠干燥后, 减压除去二氯甲烷得到油 185.5g, 产率 89.1%

[0034] 第二步: 中间体 4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲醛 (4) 的合成

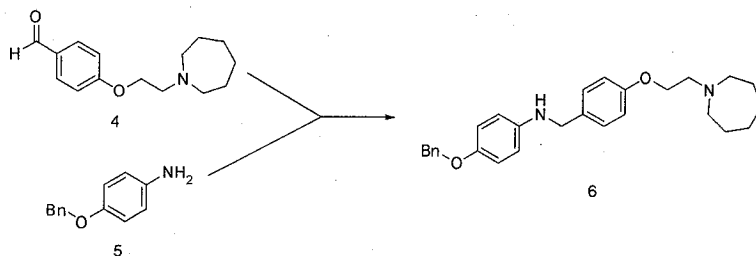
[0035]



[0036] 在 2L 三口瓶中加入 1-(2-溴乙基)吡庚环 (2) 100g, 对羟基苯甲醛 (3) 77.02g, 和碳酸钾 100.57g, 最后加入乙腈 1.0L, 待所有混合均匀后加热 50 度反应。TLC 检测反应结束后将反应液冷却至室温, 过滤除去碳酸钾, 将滤液减压除去有机溶剂, 蒸残用 800mL 二氯甲烷溶解, 用水洗 2-3 次, 无水硫酸钠干燥后减压除去二氯甲烷得到产品 111.5g, 产率 93.0%

[0037] 实施例 2: 中间体 N-(4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯基)-4-(苄氧基)苯胺 (6) 的合成

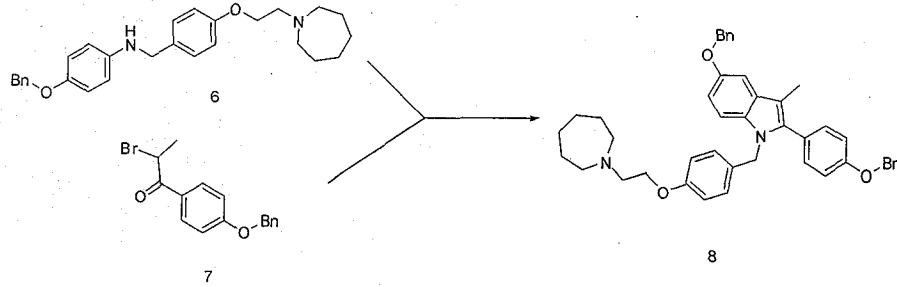
[0038]



[0039] 在 1L 三口瓶中加入 4-(苄氧基)苯胺 (5) 50.0g, 4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲醛 (4) 74.4g, 用 500mL 乙醇溶解, 反应体系冰水浴冷却至 0-5 度, 分批慢慢加入三乙酰氧基硼氢化钠 106.3g, 加完后反应液升温至 35 度, 搅拌反应。TLC 检测反应结束后反应液冷却到 0-5 度, 向其中慢慢加入水 200mL, 加完搅拌两小试, 分层, 弃水相, 有机相浓缩干后, 经硅胶柱层析纯化得到产品 85.5g, 产率 79.2%

[0040] 实施例 3 :1-(4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲基)-5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚 (8) 的合成

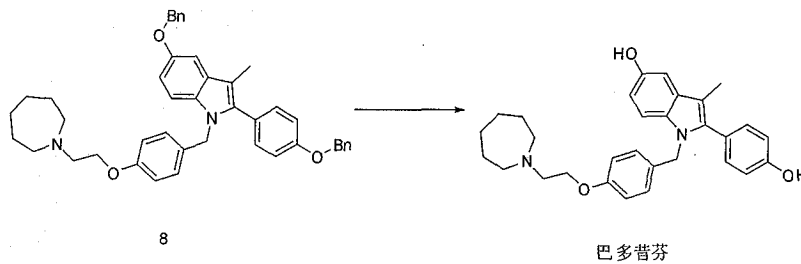
[0041]



[0042] 在 25mL 单口瓶中加入 N-(4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲基)-4-(苄氧基)苯胺 (6) 5.0g, 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴乙烷-1-酮 (7) 9.2g, 以及三乙胺 2.9g, 用 4mL N,N-二甲基甲酰胺溶解, 搅拌下加热 120 度反应, TLC 检测反应结束后反应液冷却到 0-5 度, 倒入 20mL 水中, 用乙酸乙酯萃取后在甲醇中重结晶得到固体 10.3g, 产率 55.0%。

[0043] 实施例 4 :巴多昔芬的合成

[0044]



[0045] 在 100mL 单口瓶中加入 1-(4-(2-(吡庚环-1-基)乙氧基)苯甲基)-5-(苄氧基)-2-(4-(苄氧基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚 (8) 5.0g, 用 38mL 冰醋酸溶解, 加入钯碳 500mg, 在氢气下反应, TLC 检测反应结束后, 抽滤除去钯碳, 滤液减压除去溶剂, 得到的粗品经硅胶柱层析得到巴多昔芬 1.6g, 产率 44.4%