



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103819411 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201410096069. 9

(22) 申请日 2014. 03. 14

(71) 申请人 成都克莱蒙医药科技有限公司

地址 610000 四川省成都市高新区科园南路
88 号 12 栋 909、910 号

(72) 发明人 叶丁 龚义 丁诚 王晓玲

(74) 专利代理机构 深圳市远航专利商标事务所
(普通合伙) 44276

代理人 田志远

(51) Int. Cl.

C07D 239/42(2006. 01)

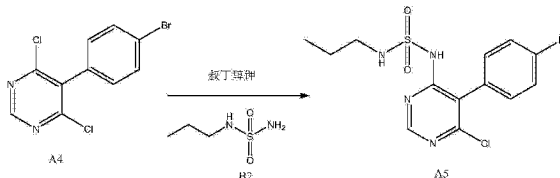
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种马西替坦中间体新的制备方法

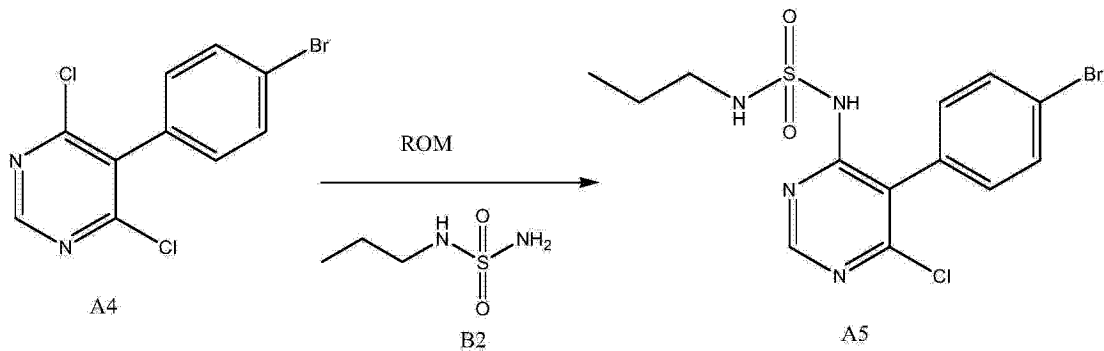
(57) 摘要

本发明公开了一种马西替坦中间体新的制备方法,该中间体为N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,包括以下步骤:将N-丙基磺酰胺和5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶加入到二甲基亚砜中,然后加入烷氧金属化合物ROM,搅拌反应后制得N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺。本发明简化了合成工艺,也无形中提高了生产效率,减少了溶剂的使用量,更加适用于在国内外推广和应用。收率比文献值高出了51%,产品纯度更高;减少了成盐步骤,提高了生产效率,减少了溶剂使用量,因此更加环保。



1. 一种马西替坦中间体新的制备方法,该中间体为 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,其特征在于,包括以下步骤:

将 N-丙基磺酰胺和 5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶加入到二甲基亚砜中,然后加入烷氧金属化合物 ROM,搅拌反应后制得 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,其化学反应式如下:



其中:

B2 :N-丙基磺酰胺;

A4 :5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶;

A5 :N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,R为C1~C4烷烃。
3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,M为元素周期表中的第一主族元素。
4. 根据权利要求1或2或3所述的方法,其特征在于,ROM为叔丁醇钾。
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,ROM与N-丙基磺酰胺的摩尔比为1:1~2:1。
6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,搅拌反应的温度为0℃~80℃。
7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,二甲基亚砜的用量是A4的3倍~50倍。

一种马西替坦中间体新的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种马西替坦中间体 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺新的制备方法。

背景技术

[0002] 马西替坦(macitentan)是一个小分子、高度有效的组织靶向内皮素受体拮抗剂,同时具有高度亲脂性,对内皮素-1(ET-1)及其2个受体(ETA、ETB受体)具有双重抑制作用,且具有组织靶向性。内皮素与其受体结合后能够促进血管平滑肌的收缩,还可以通过组织机制诱导血管平滑肌细胞的增殖和纤维化,引起血管炎症,改变组织结构,因此内皮素在众多心血管疾病的发生、发展过程中均发挥重要作用。因此,马西替坦作为内皮素受体拮抗剂,有重要的临床意义。

[0003] 在非专利文献 J. Med. Chem, 2012, 55, 7849-7861 及中国专利文献公开号为 CN100432070 的内容中,描述了马西替坦的合成工艺,其中中间体 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺的合成路线如图 1 所示,在 A4 到 A5 步骤中用到了 N-丙基磺酰胺钾盐(B3),但 B3 很极易吸潮,这就导致 B3 很难转移、保存,该工艺难以进行放大生产。另外,吸潮后的 B3 严重影响从 A4 (5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶)到 A5 (N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺)的合成收率及纯度。

[0004] B3 的合成,通过对文献工艺的验证,其过程及结果为:将叔丁醇钾(8.5g, 75.89mmole)加入到 N-丙基磺酰胺 B2 (10g, 72.46mmole)的甲醇(100ml)中,室温搅拌 30 分钟,减压旋干,加入乙醚(200ml),过滤,过滤过程中产品吸潮严重,成泥浆状,很难转移,烘干后得 10g,以 B2 计,摩尔收率 69%;难以工业化。

[0005] A5 的合成,验证的过程及结果为:将 B3 (3.48g, 即 19.48mmol)加入到 A4 (5.0g, 即 16.50mmol)和 DMSO (50ml)中,室温搅拌 48 小时,加入 250ml 饱和食盐水和 250ml 乙酸乙酯萃取,有机层旋干,用 20ml 甲醇重结晶后得到 4.5g N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺(A5),以 A4 计,摩尔收率 68%, HPLC 纯度 98.3%。

[0006] 在传统的方法中,以上两步合并收率为 47%,产品的纯度也并不高,B2 到 B3 合成的步骤中,吸潮问题十分严重,不能得到很好的解决。

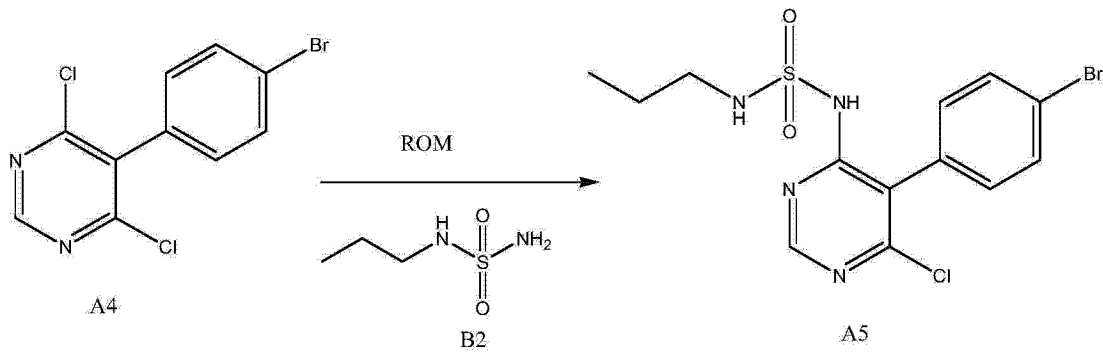
发明内容

[0007] 基于此,针对上述问题,有必要提出一种合并收率更高、产品纯度更高的马西替坦中间体 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺的新的制备方法。

[0008] 本发明的技术方案是:一种马西替坦中间体新的制备方法,该中间体为 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,包括以下步骤:

[0009] 将 N-丙基磺酰胺和 5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶加入到二甲基亚砷中,然后加入烷氧金属化合物 ROM,搅拌反应后制得 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,其化学反应式如下:

[0010]



[0011] 其中：

[0012] B2 :N- 丙基磺酰胺；

[0013] A4 :5-(4- 溴苯基)-4, 6- 二氯嘧啶；

[0014] A5 :N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯-4- 嘧啶基)-N' - 丙基磺酰胺。

[0015] 本技术方案直接省去了 N- 丙基磺酰胺 B2 合成 N- 丙基磺酰胺钾盐 B3 的步骤, 将 B2、二甲基亚砜、烷氧金属化合物和 A4 反应便可直接生成 A5, 简化了 A4 合成 A5 的工艺, 也无形中提高了生产效率, 减少了溶剂的使用量, 更加适用于在国内外推广和应用。

[0016] 在优选的实施例中, R 为 C1 ~ C4 烷烃, 优选为叔丁基。

[0017] 在优选的实施例中, M 为元素周期表中的第一主族元素, 优选为钾。

[0018] 在优选的实施例中, ROM 为叔丁醇钾, 因为叔丁醇钾为市售易得商品。

[0019] 在优选的实施例中, ROM 与 N- 丙基磺酰胺的摩尔比为 1:1 ~ 2:1, 最好为 1:1。该比例不仅能够获得较好的收率及纯度, 同时目标化合物的成本也最低。

[0020] 在优选的实施例中, 搅拌反应的温度为 0°C ~ 80°C, 最好为 25°C。在确定的温度范围目标化合物能获得高纯度、高收率, 优选的 25°C 使合成工艺对设备的要求降到最低。

[0021] 在优选的实施例中, 二甲基亚砜的用量是 A4 的 3 倍 ~ 50 倍, 最好为 10 倍。该比例不仅能够获得较好的收率及纯度, 同时目标化合物的成本也较低。

[0022] 本发明的有益效果是：

[0023] (1) 收率比文献值高出了 51%, 产品纯度更高；

[0024] (2) 减少了成盐步骤, 提高了生产效率, 同时大幅减少溶剂使用量, 同时更加环保, 符合绿色化学要求；

[0025] (3) 更容易实现工业化；

[0026] (4) 能大幅降低新药在国内的推广成本。

附图说明

[0027] 图 1 是传统方法合成 N- 丙基磺酰胺钾盐(B3) 和 A5 的化学反应式；

[0028] 图 2 是本发明实施例中从 A4 到合成 A5 的化学反应式；

[0029] 附图标记说明：

[0030] B2:N- 丙基磺酰胺；

[0031] B3:N- 丙基磺酰胺钾盐；

[0032] A4 :5-(4- 溴苯基)-4, 6- 二氯嘧啶；

[0033] A5:N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺。

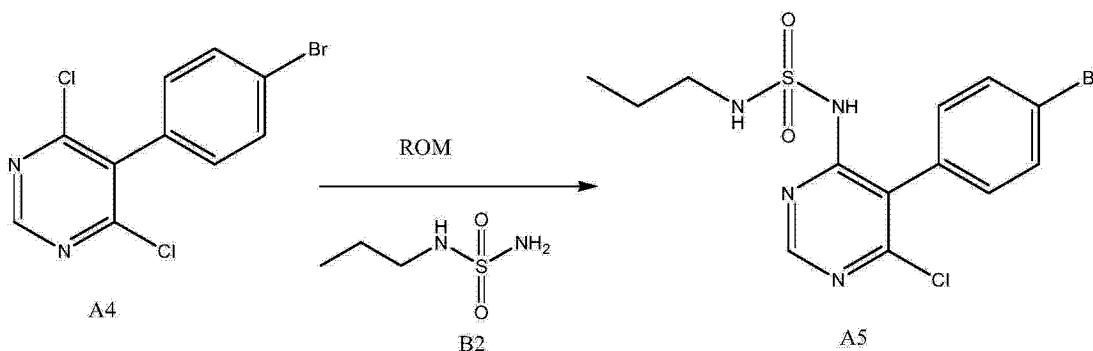
具体实施方式

[0034] 下面结合附图对本发明的实施例进行详细说明。

[0035] 如图 2 所示,一种马西替坦中间体新的制备方法,该中间体为 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,包括以下步骤:

[0036] 将 N-丙基磺酰胺和 5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶加入到二甲基亚砜中,然后加入烷氧金属化合物 ROM,搅拌反应后制得 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺,其化学反应式如下:

[0037]



[0038] 其中:

[0039] B2:N-丙基磺酰胺;

[0040] A4:5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶;

[0041] A5:N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺。

[0042] 以上所述,R为C1~C4烷烃,优选为叔丁基。M为元素周期表中的第一主族元素,优选为钾。如图2所示,ROM为叔丁醇钾,因为叔丁醇钾为市售易得商品。ROM与N-丙基磺酰胺B2的摩尔比为1:1~2:1,最好为1:1。该比例不仅能够获得较好的收率及纯度,同时目标化合物的成本也最低。

[0043] 搅拌反应的温度为0℃~80℃,最好为25℃。在确定的温度范围目标化合物能获得高纯度、高收率,优选的25℃使合成工艺对设备的要求降到最低。

[0044] 二甲基亚砜的用量是5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶A4的3倍~50倍,最好为10倍。该比例不仅能够获得较好的收率及纯度,同时目标化合物的成本也较低。

[0045] 本发明所述的马西替坦中间体新的制备方法,直接省去了N-丙基磺酰胺B2合成N-丙基磺酰胺钾盐B3的步骤,将N-丙基磺酰胺B2、二甲基亚砜、烷氧金属化合物和5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶A4反应便可直接生成N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺A5,简化了5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶A4合成N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺A5的工艺,也无形中提高了生产效率,减少了溶剂的使用量,更加适用于在国内外推广和应用。收率比文献值高出了51%,产品纯度更高;减少了成盐步骤,提高了生产效率,同时大幅减少溶剂使用量,同时更加环保;更容易实现工业化;能大幅降低新药在国内的推广成本。

[0046] 实施例1:

[0047] 如图 2 所示,一种马西替坦中间体 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺的制备方法,包括以下步骤:

[0048] 步骤一,将 272g(2.00mol)的 N-丙基磺酰胺 B2 加入到 500g(1.65mol)的 5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶 A4 和 5000ml 的二甲基亚砜中;

[0049] 步骤二,往反应液中加入 220g (2.00mol) 的叔丁醇钾,在室温的条件下搅拌反应 4 小时;

[0050] 步骤三,向反应液加入 25000ml 饱和食盐水和 25000ml 乙酸乙酯萃取,有机层浓缩后用 2000ml 甲醇重结晶后即得到 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺 A5,473g;以 A4 计,摩尔收率 71%;HPLC 纯度 99.2%。

[0051] 实施例 2:

[0052] 一种马西替坦中间体 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺的制备方法,包括以下步骤:

[0053] 步骤一,将 272g(2.00mol)的 N-丙基磺酰胺 B2 加入到 500g(1.65mol)的 5-(4-溴苯基)-4,6-二氯嘧啶 A4 和 5000ml 的二甲基亚砜中;

[0054] 步骤二,往反应液中加入 168g (2.00mol) 的乙醇钾,在室温的条件下搅拌反应 4 小时;

[0055] 步骤三,向反应液加入 25000ml 饱和食盐水和 25000ml 乙酸乙酯萃取,有机层浓缩后用 2000ml 甲醇重结晶后即得到 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯-4-嘧啶基)-N'-丙基磺酰胺 A5,446g;以 A4 计,摩尔收率 67%;HPLC 纯度 99.5%。

[0056] 以上所述实施例仅表达了本发明的具体实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。

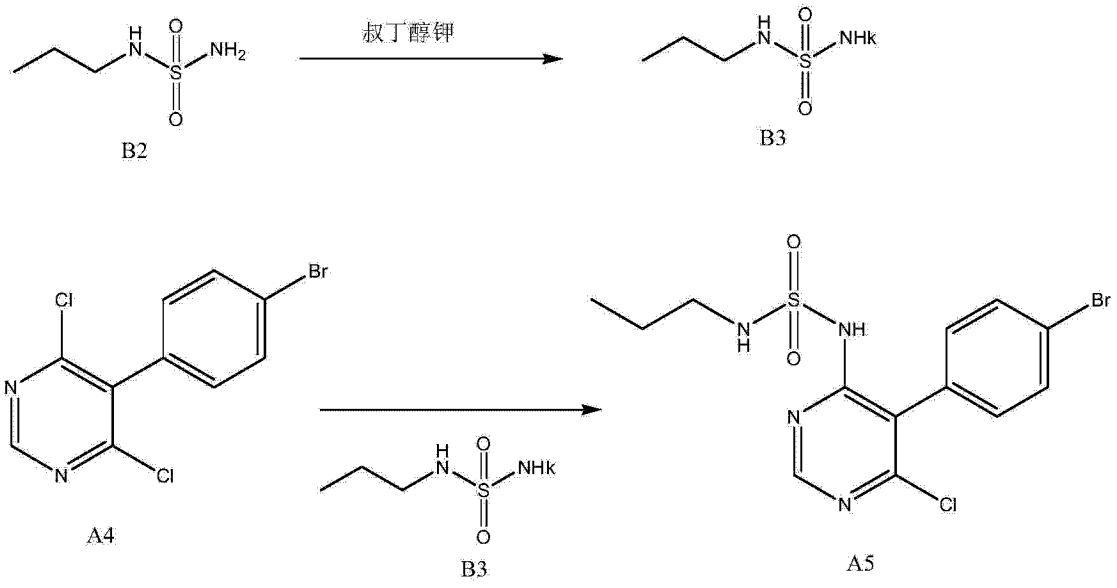


图 1

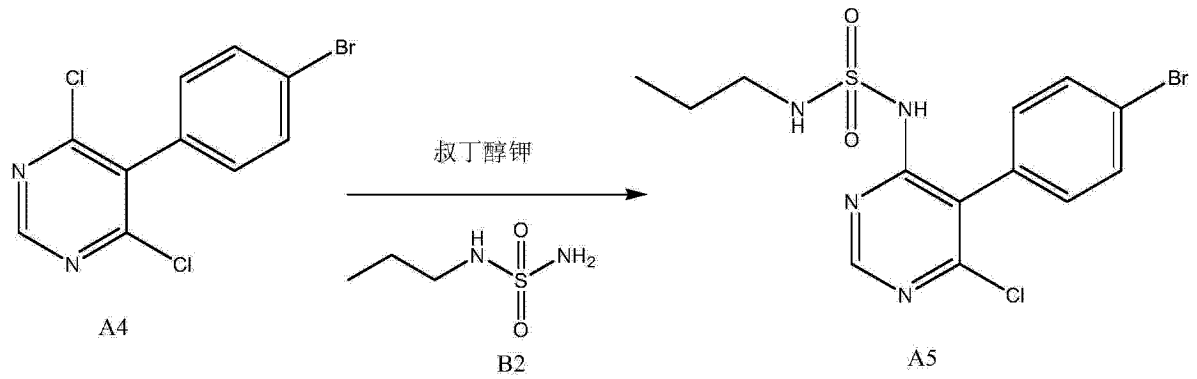


图 2