



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104262329 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201410582046. 9

(22) 申请日 2014. 10. 22

(71) 申请人 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
科技大楼 B-2407

(72) 发明人 葛敏 胡春晨

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

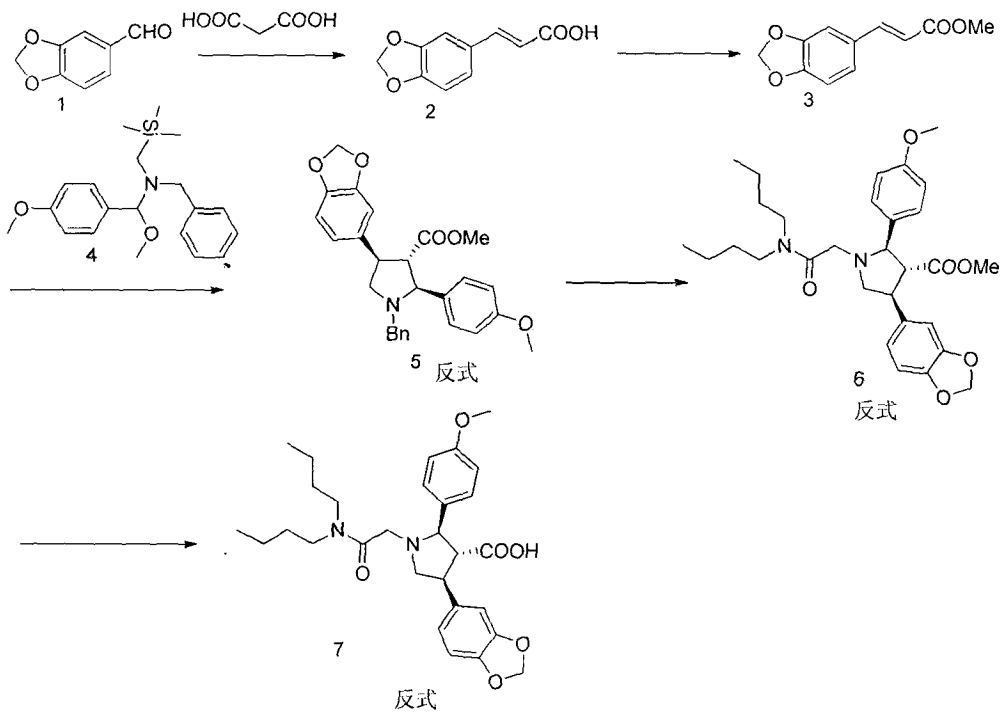
(54) 发明名称

反式阿曲生坦的制备

(57) 摘要

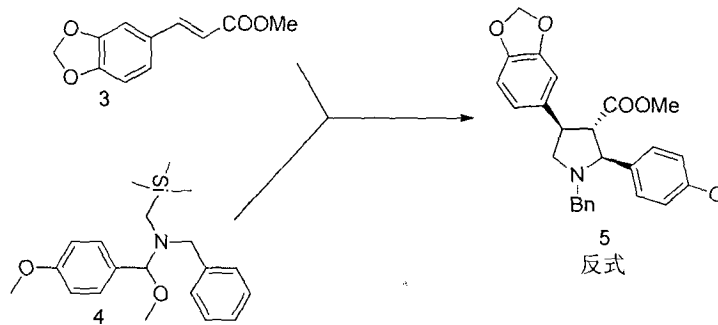
本发明公开了一种反式阿曲生坦的制备方法。该方法胡椒醛为原料与丙二酸反应生成取代苯丙烯酸,酯化得到取代苯丙烯酸甲酯,经成环,氢化,取代,水解得到反式阿曲生坦。该方法步骤短,具有反应条件温和,操作工艺简便,成本低,产率高的特点。

1. 一种反式阿曲生坦的制备方法,其路线如下:



具体地为以胡椒醛 (1) 为原料与丙二酸反应生成取代苯丙烯酸 (2), 酯化得到取代苯丙烯酸甲酯 (3), 与化合物 (4) 成环得到化合物 (5), 最后经氢化, 取代, 水解得到反式阿曲生坦。

2. 一种反式阿曲生坦的中间体的制备方法如下:



具体地为化合物 (3) 与化合物 (4) 在惰性溶剂中, 在一种酸催化下, 于某一温度下反应制得。

3. 根据权利要求 2 所述的反式阿曲生坦的中间体的制备方法, 其特征在于惰性溶剂为二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳或二氧六环; 酸为盐酸, 硫酸, 乙酸或三氟乙酸; 温度为 0-20 度。

反式阿曲生坦的制备

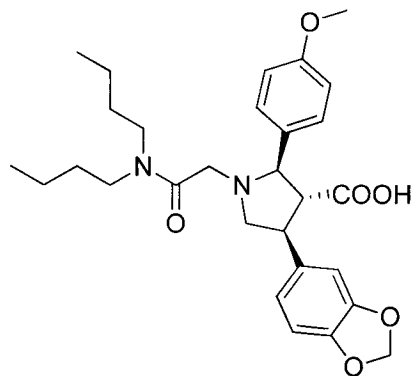
(一) 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体地,本发明涉及反式阿曲生坦的制备方法。

(二) 技术背景

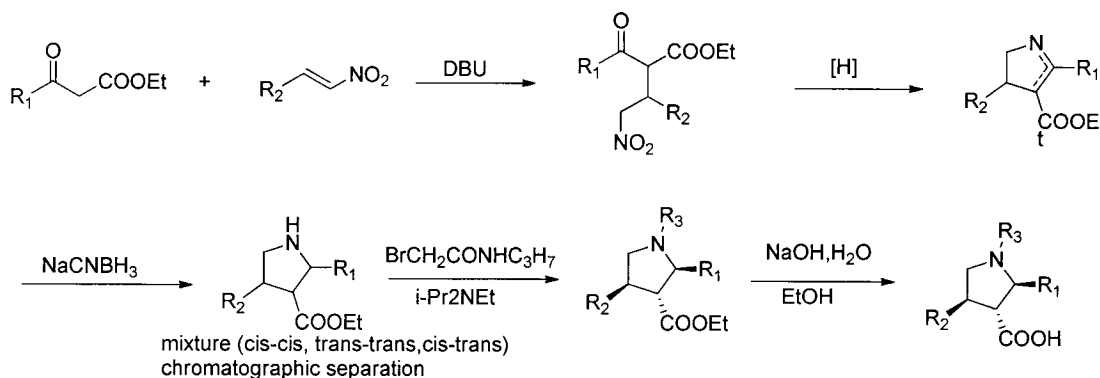
[0002] 阿曲生坦 (atrasentan, ABT-627) 是一种选择性内皮素受体拮抗剂,2013 年 5 月 21 日,雅培生命 (AbbVie) 宣布,阿曲生坦用于糖尿病肾病患者肾脏预后 (包括终末期肾病移植或肾功能衰竭进展) 的 III 期临床研究已正式启动。其化学结构式如下:

[0003]



[0004] 专利 US5767144, W09606095 等公开了阿曲生坦的合成方法,该方法使用取代丙酮酸乙酯与取代硝基苯乙烯两步成环,后经色谱分离得到单一光学体后与丁胺侧链取代,水解制得阿曲生坦。具体路线如下:

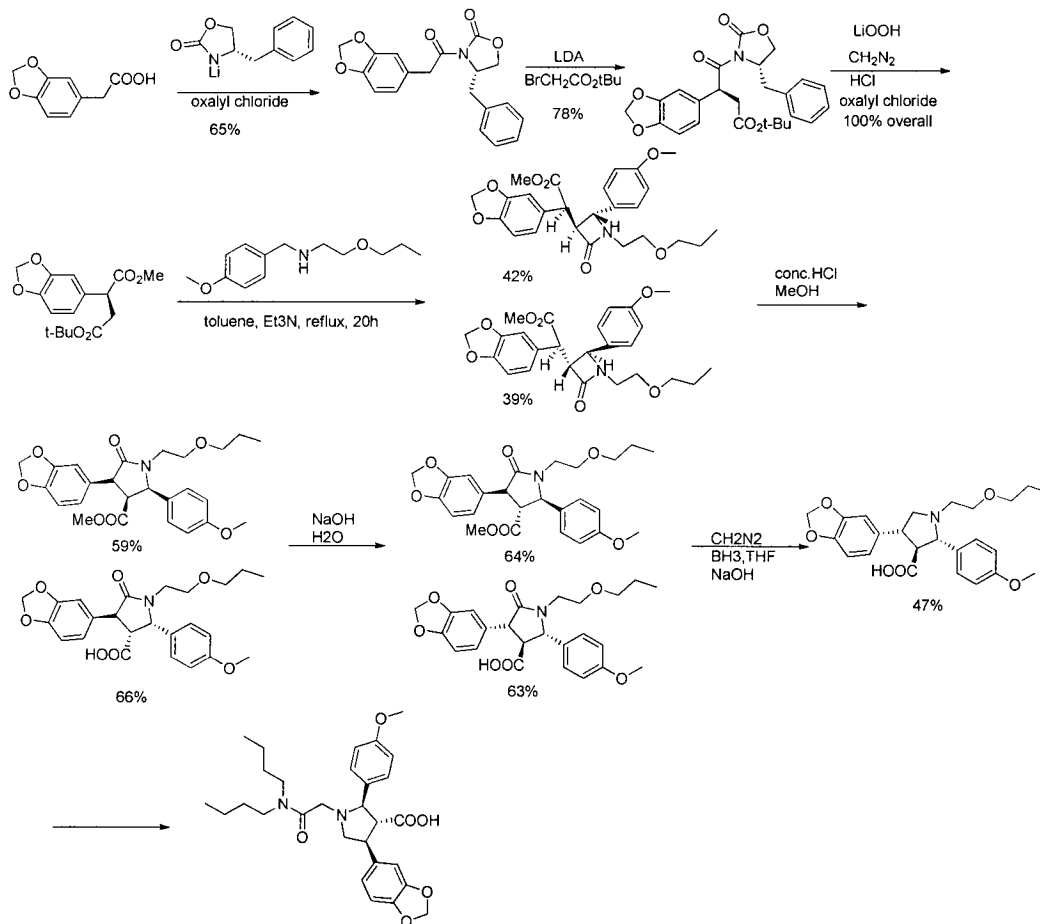
[0005]



[0006] J. Med. Chem. 1996, 39, 1039-1048 公开了制备阿曲生坦的方法,该方法将得到的消旋粗品在乙醇钠 / 乙醇中加热可以使 cis-cis 化合物完全异构化为 trans-trans 化合物。再通过硅胶柱除去 cis-trans 化合物,最后经拆分制得阿曲生坦。

[0007] Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 27, pp. 4627-4630, 1996 公开了制备阿曲生坦的方法,该方法在取代苯丙酸的 1 位引入手性乙酸叔丁酯与对甲氧基苯乙胺类化合物反应成环构造顺式手性再在碱性条件下异构化得到阿曲生坦,具体路线如下:

[0008]



[0009] 综上所述,在阿曲生坦的合成中,共有两种方法造环:

[0010] 1:取代丙酮酸乙酯与取代硝基苯乙烯两步成环;

[0011] 2:取代苯丙酸的1位引入手性乙酸叔丁酯与对甲氧基苯乙胺类化合物反应成环。

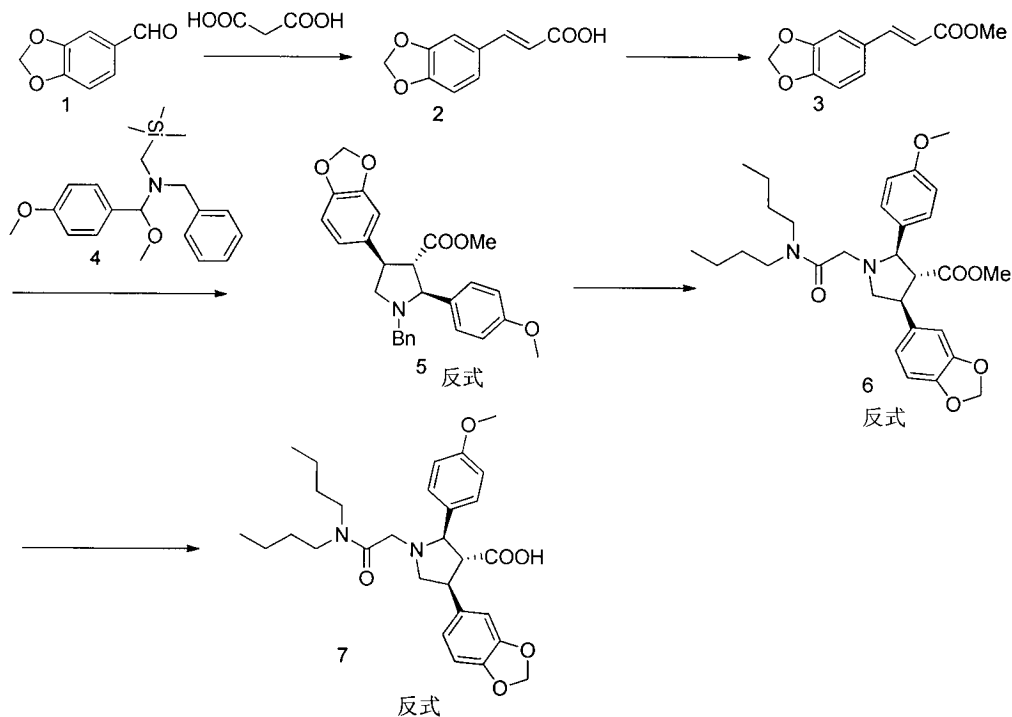
[0012] 在 J. Org. Chem., 1987, 52 (2), pp235-244 中,使用甲氧基取代苯基胺类化合物与 $RCH=CH_2$ 反应成吡咯烷环,本发明人尝试使用甲氧基取代苯基胺类化合物与 $RCH=CHR$ 反应成吡咯烷环,在大量筛选条件的基础上,克服 $RCH=CHR$ 大位阻导致活性低的困难,使反应能够有效进行,并且应用到对酸碱都不稳定的胡椒醛衍生物上,成功创造了一条新的合成阿曲生坦的方法。

(三) 发明内容

[0013] 本发明提供了一种新的成环方法,产率高,操作简便地制备反式阿曲生坦。

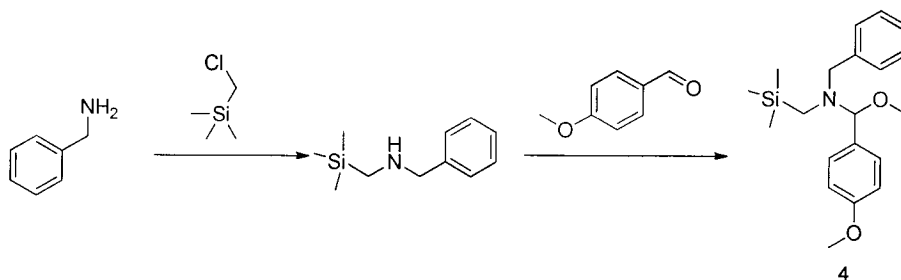
[0014] 为了达到上述要求,本发明使用胡椒醛(1)为原料与丙二酸反应生成取代苯丙烯酸(2),酯化得到取代苯丙烯酸甲酯(3),与化合物(4)成环得到化合物(5),最后经氢化,取代,水解得到反式阿曲生坦,具体路线如下:

[0015]



[0016] 化合物 (4) 的制备方法可参考 J. Org. Chem., 1987, 52(2), pp235-244, 具体方法如下:

[0017]

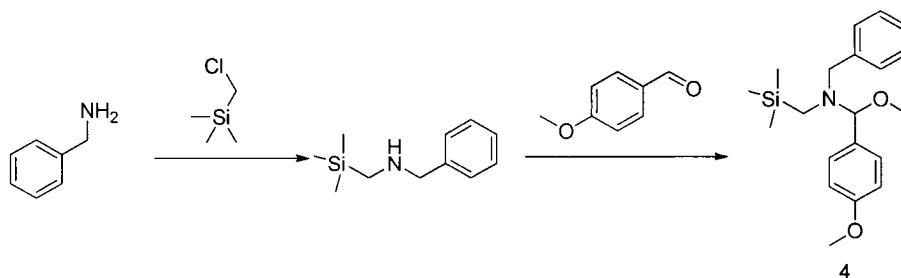


(四) 具体实施方式

[0018] 下面通过具体实施例对该发明作进一步的描述。

[0019] 实施例一 化合物 (4) 的制备

[0020]

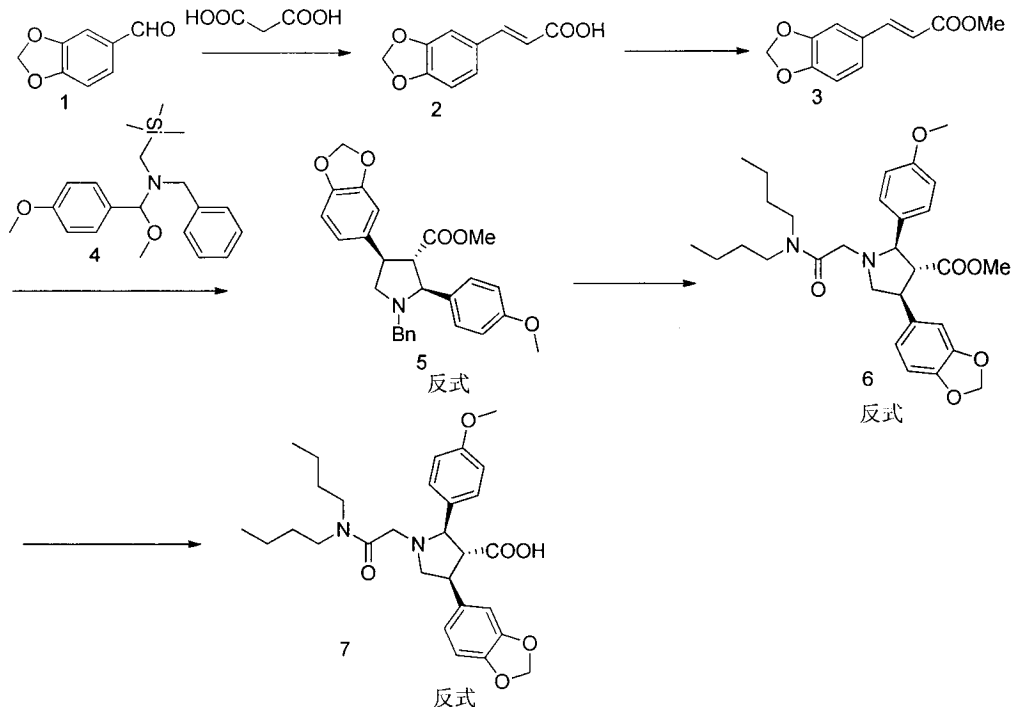


[0021] 在 250ml 单口瓶中加入苄胺 51.5g 和 (氯甲基) 三甲基硅烷 19.6g, 反应液加热 200 度反应 2 小时, 冷却, 反应液用 1N 氢氧化钠溶液稀释, 乙醚萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后旋干, 减压蒸馏得到 N-(甲氧甲基)-N-(三甲基硅甲基)苄胺 23.0g, 产率 74.6%。

[0022] 取上一步产品 5.0g, 用甲醇 50ml 溶解, 依次加入对甲氧基苯甲醛 3.5g, 碳酸钾 5.4g, 反应液加热回流过夜, TLC 检测反应结束后过滤, 除去固体, 滤液旋干后硅胶柱层析纯化得到产品 6.1g, 产率 69.3%。

[0023] 实施例二 阿曲生坦的制备

[0024]



[0025] 第一步: 化合物 (2) 的制备

[0026] 在 250ml 单口瓶中加入胡椒醛 (1) 7.5g, β -丙氨酸 2.2g, 用 30ml 乙醇溶解, 加入丙二酸 5.7g, 最后加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 76mg, 反应液室温搅拌, TLC 检测反应结束后加入 3N 盐酸水溶液, 有大量固体析出, 冰水冷却搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼用水洗, 乙醇洗, 真空干燥得到化合物 (2) 8.1g, 产率 85%。

[0027] 第二步: 化合物 (3) 的制备

[0028] 取化合物 (2) 5.0g, 用无水甲醇 50ml 溶解, 加入浓硫酸 1ml, 加热回流反应, TLC 监测反应结束后旋去溶剂, 得到产品 5.5g, 产率 102%。

[0029] 第三步: 化合物 (5) 的制备

[0030] 在 250ml 单口瓶中加入化合物 (3) 10.0g, 用二氯甲烷 60ml 溶解, 冰水浴下冷却到 0-5 度, 滴加三氟乙酸 0.55g, 将化合物 (4) 19.1g 用二氯甲烷 60ml 溶解后滴加到反应液中, 滴完室温搅拌过夜, TLC 检测反应结束后加入饱和碳酸氢钠 150ml 搅拌分层, 有机相经无水硫酸钠干燥后旋去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到化合物 (5) 14.2g, 产率 66%。

[0031] 第四步: 化合物 (6) 的制备

[0032] 在 100ml 单口瓶中加入化合物 (5) 5.0g, 用 50ml 甲醇溶解, 加入 10% 钯碳 0.5g, 通氢气反应, TLC 检测原料消失后, 垫硅藻土过滤, 滤液旋干, 用 N,N -二甲基甲酰胺 20ml 溶解, 依次加入 N,N -二丁基-2-氯乙酰胺 2.5g, 二异丙基乙胺 2.9g, 反应液加热 60 度反应, TLC 检测反应结束后冷却到室温, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后旋去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到纯品 5.1g, 产率 88%。

[0033] 第五步：反式阿曲生坦的制备

[0034] 在 50ml 单口瓶中加入化合物 (6) 1.0g, 用 5ml 水, 5ml 乙醇, 5ml 四氢呋喃溶解, 冰水浴冷却到 0-5 度, 加入氢氧化钠 150mg, 加完反应液室温搅拌, TLC 检测反应结束后停止搅拌, 用 1N 盐酸调节 pH4-5, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后旋干, 硅胶柱层析纯化得到反式阿曲生坦 0.95g, 产率 97.6%。