



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111499514 B

(45) 授权公告日 2024.09.20

(21) 申请号 201910096787.9

C07C 69/78 (2006.01)

(22) 申请日 2019.01.31

C07C 67/343 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111499514 A

(56) 对比文件

CN 104169286 A, 2014.11.26

CN 106478503 A, 2017.03.08

WO 2011068171 A1, 2011.06.09

ACS.REGISTRY DATABASE. RN号为194487-82-6、653-92-9的化合物.《STNext》.1997,1-3.

(43) 申请公布日 2020.08.07

(73) 专利权人 连云港润众制药有限公司

地址 222069 江苏省连云港市连云港经济技术开发区大浦工业区金桥路16号

(72) 发明人 刘彦龙 郭亚辉 唐旭静 刘飞  
辛学 蔡正贵

审查员 王敏莲

(51) Int. Cl.

C07C 69/92 (2006.01)

C07C 67/303 (2006.01)

C07C 67/307 (2006.01)

C07C 67/31 (2006.01)

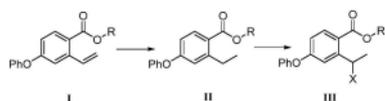
权利要求书3页 说明书12页

(54) 发明名称

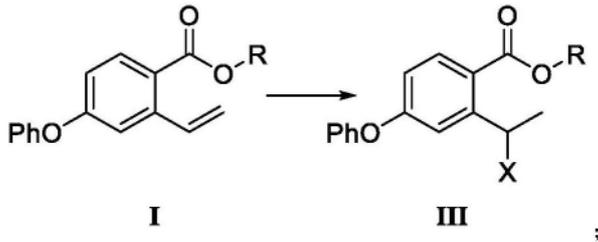
一种罗沙司他中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种罗沙司他中间体的制备方法及其用于制备罗沙司他的用途,包括:式I化合物发生还原反应,得到式II化合物;式II化合物发生卤代反应,得到式III化合物;其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。本发明提供的中间体-式III化合物的制备方法具有原料易得、工艺简洁、副产物较少,反应收率高的优点。



1. 一种式III化合物的制备方法,包括:式I化合物经加成反应直接得到式III化合物;



其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基;

所述加成反应在卤化试剂和溶剂的存在下进行,所述卤化试剂选自溴乙酰或氯乙酰;所述溶剂选自甲醇、乙醇、或异丙醇中的一种或多种溶剂。

2. 权利要求1所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述加成反应中式I化合物与卤化试剂的摩尔比为1:2~10。

3. 权利要求2所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述加成反应中式I化合物与卤化试剂的摩尔比为1:6~8。

4. 权利要求1所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述加成反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:0.2~1mL。

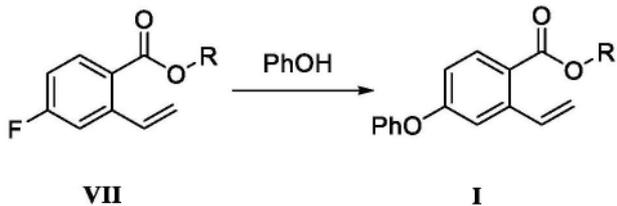
5. 权利要求4所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述加成反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:0.5~1mL。

6. 权利要求1-5中任一项所述式III化合物的制备方法,其特征在于,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

7. 权利要求6所述式III化合物的制备方法,其特征在于,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

8. 权利要求7所述式III化合物的制备方法,其特征在于,X为Br,R为甲基。

9. 权利要求1所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述式I化合物的制备方法包括:式VII化合物与苯酚经醚化反应,得到式I化合物;



其中,R为C<sub>1-4</sub>烷基。

10. 权利要求9所述式III化合物的制备方法,其特征在于,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

11. 权利要求10所述式III化合物的制备方法,其特征在于,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

12. 权利要求11所述式III化合物的制备方法,其特征在于,R为甲基。

13. 权利要求9-12中任一项所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述醚化反应在碱和溶剂存在下进行,所述碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钠、叔丁醇钾或氢化钠;所述溶剂选自二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧

六环、四氢呋喃或水中的一种或多种溶剂。

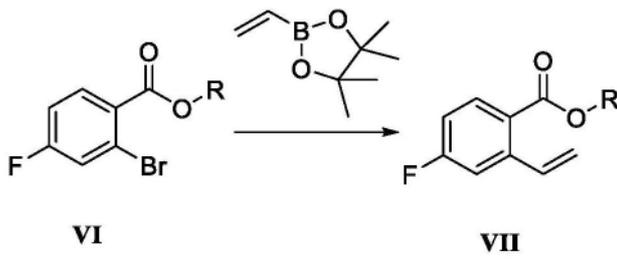
14. 权利要求13所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述醚化反应中式VII化合物与苯酚的摩尔比为1:1~10;所述醚化反应中式VII化合物与碱的摩尔比为1:1~3;所述醚化反应中式VII化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:1~5mL。

15. 权利要求14所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述醚化反应中式VII化合物与苯酚的摩尔比为1:3~5;所述醚化反应中式VII化合物与碱的摩尔比为1:1.5~2;所述醚化反应中式VII化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:1~3mL。

16. 权利要求13所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述醚化反应在碱和溶剂存在的基础上还可存在催化剂,所述催化剂选自铜粉、氧化铜、溴化亚铜、氯化亚铜、碘化亚铜或醋酸铜;所述催化剂与式VII化合物的摩尔比为0.1~0.5:1。

17. 权利要求16所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述醚化反应在碱和溶剂存在的基础上还可存在催化剂,所述催化剂选自溴化亚铜、氯化亚铜、或碘化亚铜;所述催化剂与式VII化合物的摩尔比为0.2~0.3:1。

18. 权利要求9-12中任一项所述式III化合物的制备方法,其特征在于,所述式VII化合物可以通过如下方法获得,包括:式VI化合物与乙烯基硼酸频哪醇酯经偶联反应,得到式VII化合物;



其中,R如权利要求9-12中任一项所述。

19. 一种罗沙司他的制备方法,其特征在于,包括:

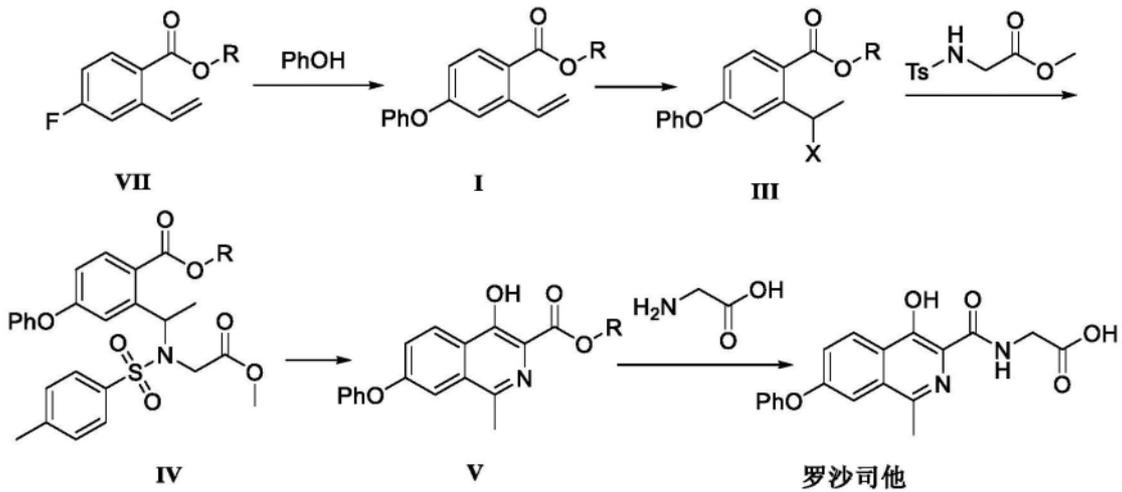
步骤一:式VII化合物与苯酚发生醚化反应,得到式I化合物;

步骤2-3:式I化合物发生加成反应,得到式III化合物;

步骤四:式III化合物与2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯经胺化反应得到式IV化合物;

步骤五:式IV化合物经环合反应,得到式V化合物;

步骤六:式V化合物与甘氨酸经缩合反应,得到罗沙司他;



其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基;

步骤2-3的加成反应在卤化试剂和溶剂的存在下进行,所述卤化试剂选自溴乙酰或氯乙酰;所述溶剂选自甲醇、乙醇、或异丙醇中的一种或多种溶剂。

20. 权利要求19所述罗沙司他的制备方法,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

21. 权利要求19所述罗沙司他的制备方法,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

22. 权利要求19所述罗沙司他的制备方法,X为Br,R为甲基。

23. 权利要求19所述罗沙司他的制备方法,其特征在于,所述步骤2-3的加成反应中式I化合物与卤化试剂的摩尔比为1:2~10。

24. 权利要求23所述罗沙司他的制备方法,其特征在于,所述步骤2-3的加成反应中式I化合物与卤化试剂的摩尔比为1:6~8。

25. 权利要求19所述罗沙司他的制备方法,其特征在于,所述步骤2-3的加成反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:0.2~1mL。

26. 权利要求25所述罗沙司他的制备方法,其特征在于,所述步骤2-3的加成反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:0.5~1mL。

## 一种罗沙司他中间体的制备方法

## 技术领域

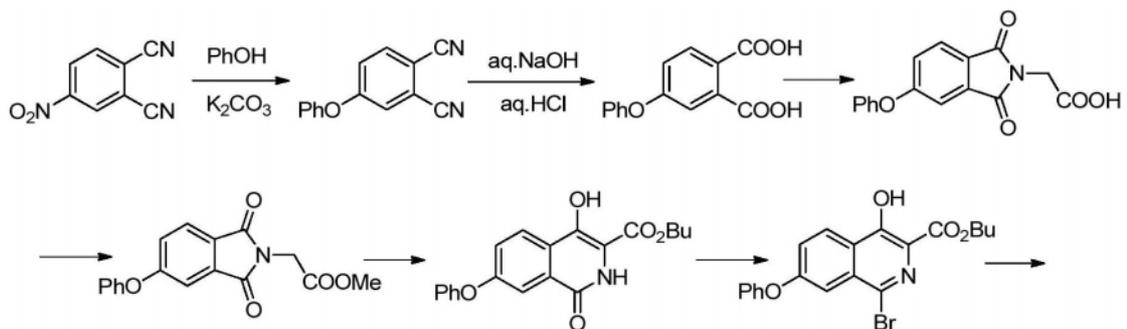
[0001] 本发明属于药物合成领域,涉及罗沙司他中间体的制备方法,具体涉及中间体-式 III 化合物的制备方法及其用于制备罗沙司他的用途。

## 背景技术

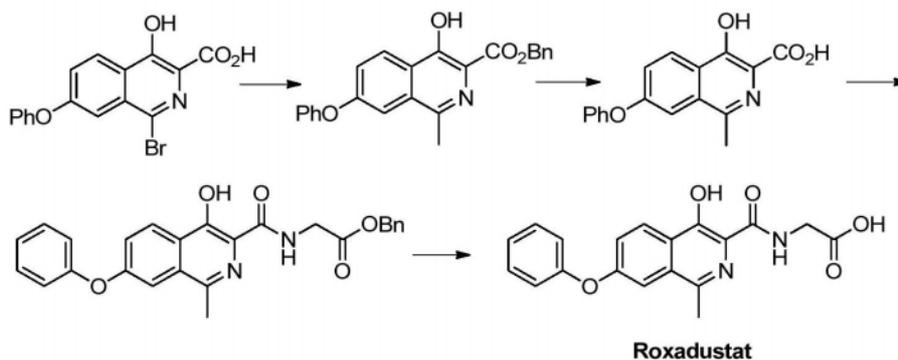
[0002] 罗沙司他(roxadustat)是由阿斯利康、美国菲布罗根公司(FibroGen)和安斯泰来制药开发的一种缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶(HIF-PH)抑制剂,可用于口服治疗透析依赖和非透析依赖的终末期肾病(ESRD)、慢性肾病(CKD)相关的贫血症,以及骨髓增生异常综合征(MDS)。与CKD患者当前接受的注射促红细胞生成素等抗贫血疗法相比,Roxadustat可以提供一种更便捷(口服)、更安全的治疗方式。目前,罗沙司他已在美国、欧洲、日本和中国提交创新药注册申请。

[0003] 现有技术公开了多种罗沙司他的制备方法,主要有:

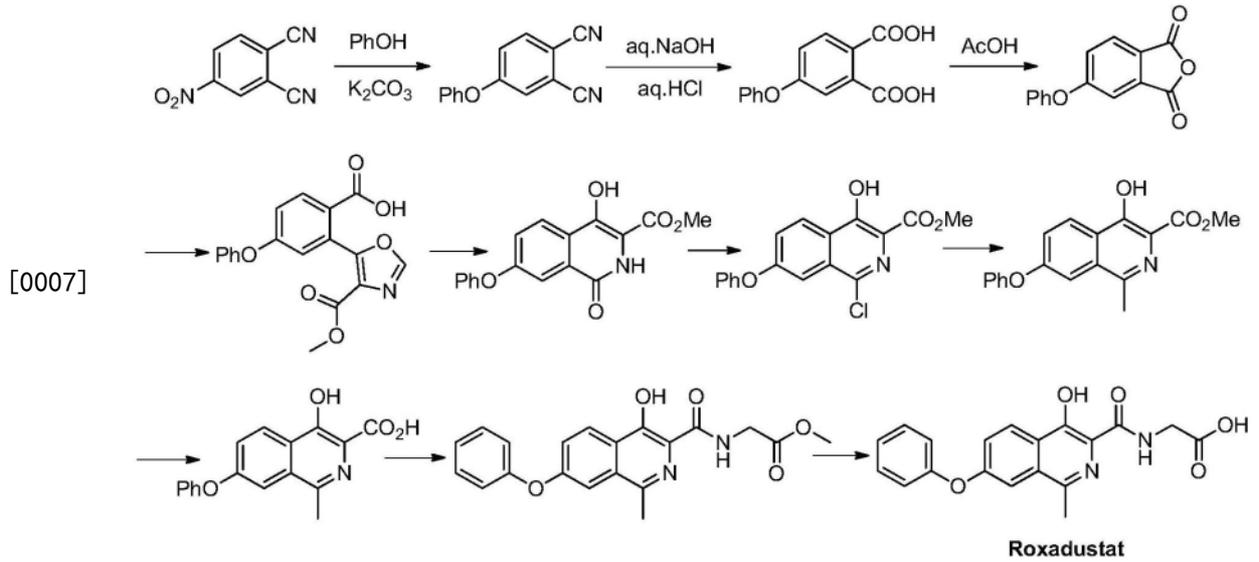
[0004] (1) 菲布罗根公司的专利CN102977015 B公开了如下合成路线:



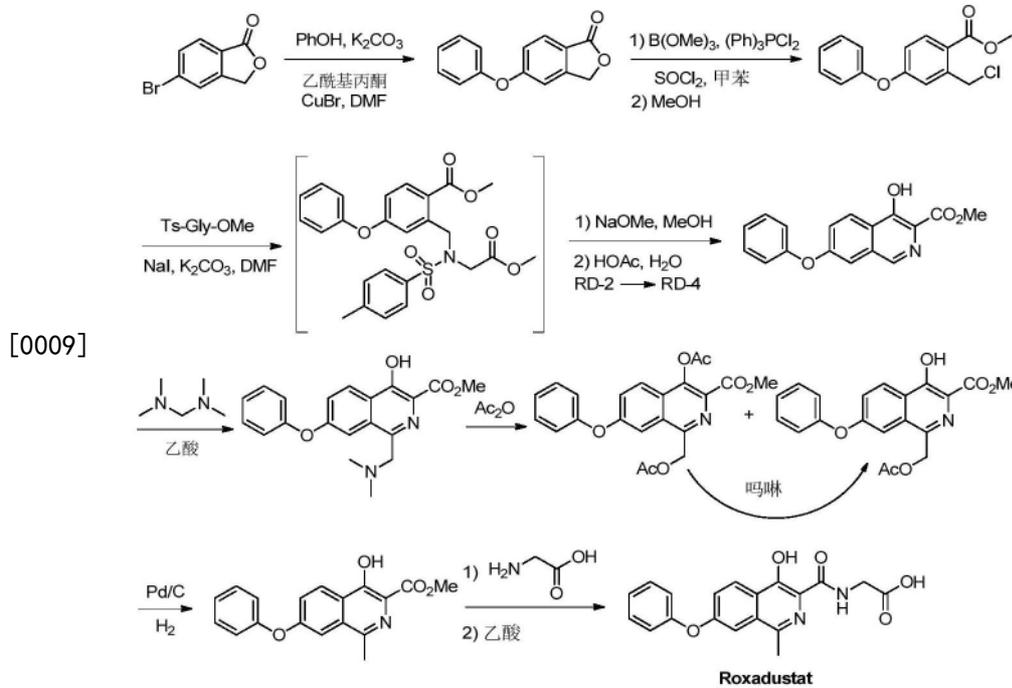
[0005]



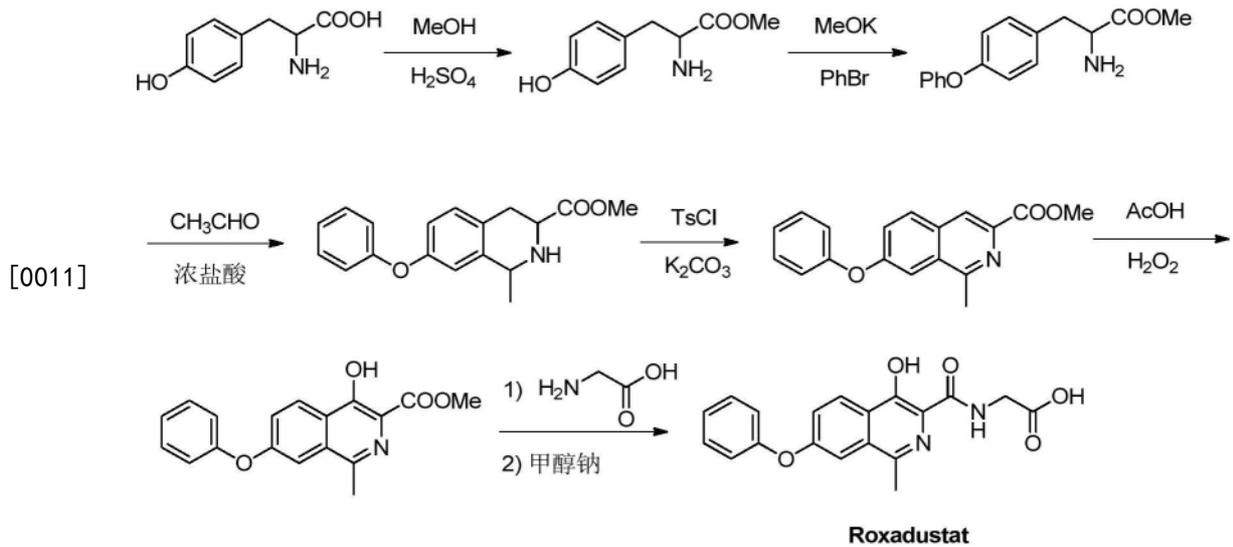
[0006] (2) 专利CN104024227 B公开了如下合成路线:



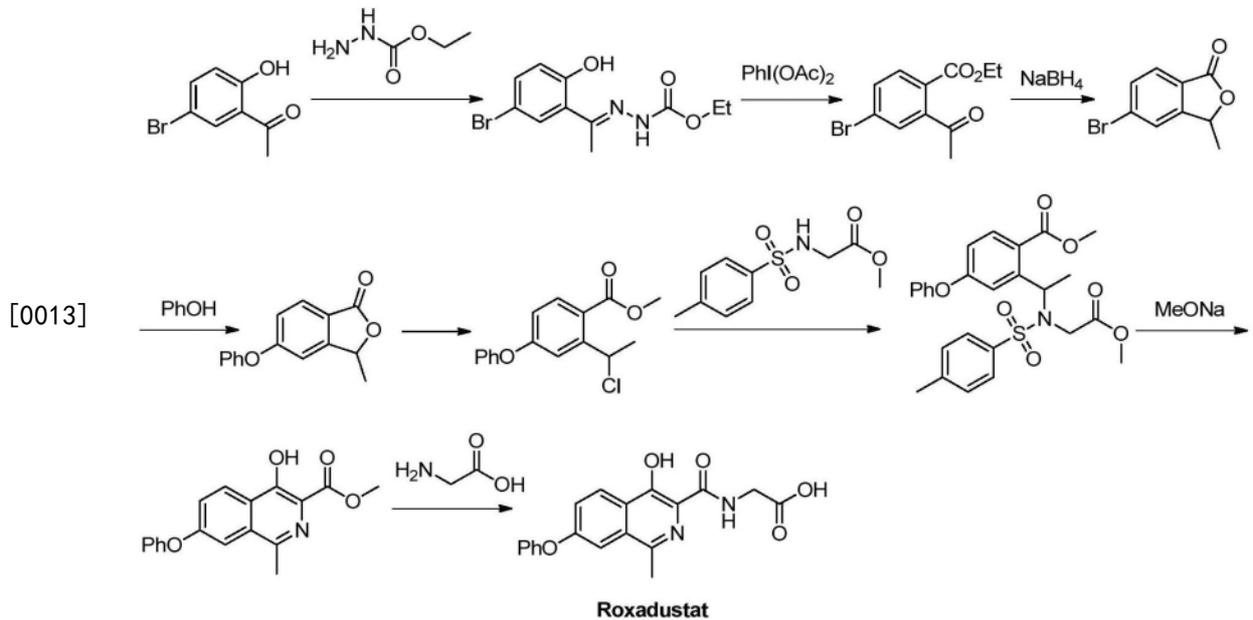
[0008] (3) 专利CN103435546 A公开了如下路线：



[0010] (4) 专利CN104892509 A公开了如下路线：



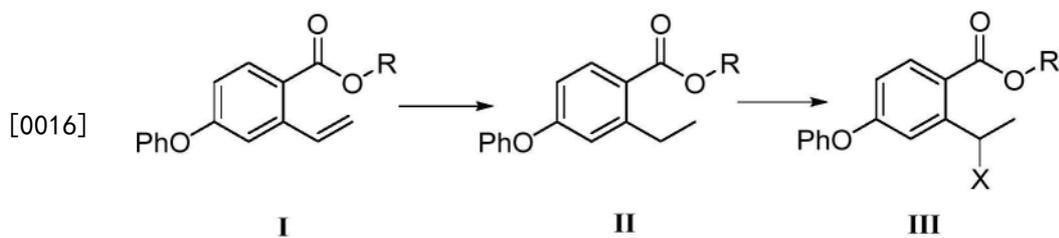
[0012] (5) 专利CN106478503 A公开了如下路线:



### 发明内容

[0014] 本发明的目的在于提供一种原料易得、工艺简洁、副产物较少、收率较高的罗沙司他中间体-式III化合物的制备方法,从而提供一种可适用于工业化生产的罗沙司他的制备方法。

[0015] 一方面,本发明提供一种罗沙司他中间体-式III化合物的制备方法,其特征在于,包括:式I化合物经还原反应,得到式II化合物;再经卤代反应,得到式III化合物。



[0017] 其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0018] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0019] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

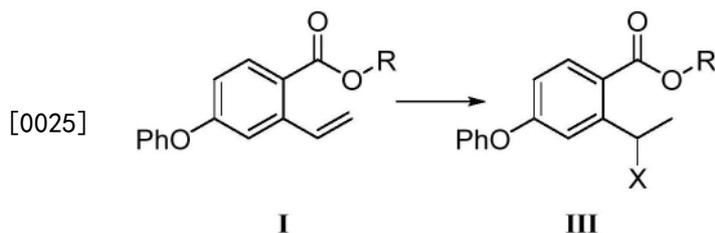
[0020] 在一些实施方案中,优选X为Br;优选R为甲基。

[0021] 在一些实施方案中,所述还原反应在还原试剂和溶剂的存在下进行,所述还原试剂包括但不限于Raney-Ni和H<sub>2</sub>、Pd/C和H<sub>2</sub>、NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>、FeOOH/水合肼、FeOOH/活性炭/水合肼、FeCl<sub>3</sub>/水合肼、FeCl<sub>3</sub>/活性炭/水合肼或Raney-Ni/水合肼,优选Pd/C和H<sub>2</sub>或Raney-Ni和H<sub>2</sub>,更优选Pd/C和H<sub>2</sub>;所述溶剂包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、1,4-二氧六环、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇或水中的一种或多种溶剂,优选甲醇或四氢呋喃,更优选甲醇;在一些实施方案中,所述还原反应可以在25-40°C下进行,优选25-30°C;在一些实施方案中,所述还原反应可以在常压或加压条件下进行;在一些实施方案中,所述还原试剂中Pd/C的质量分数为10%,所述10%Pd/C与式I化合物的质量比为0.05~0.3:1,优选0.1~0.2:1,更优选0.1~0.15:1;在一些实施方案中,上述还原反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:1~5mL,优选1mmol:1.5~3mL,更优选1mmol:1.8~3mL。

[0022] 在一些实施方案中,所述卤代反应在卤代试剂和溶剂的存在下进行,所述卤代试剂包括但不限于N-溴代丁二酰亚胺、三溴化磷、液溴、氢溴酸、二溴海因、N-氯代丁二酰亚胺、三氯化磷或二氯亚砷;所述溶剂包括但不限于四氯化碳、三氯甲烷、二氯甲烷、甲苯或二甲苯中的一种或多种溶剂,优选四氯化碳;在一些实施方案中,上述卤代反应可以在60~100°C下进行,优选70~80°C;在一些实施方案中,上述卤代反应中式II化合物与卤代试剂的摩尔比为1:1~2,优选1:1~1.5,更优选1:1.1~1.2;在一些实施方案中,上述卤代反应中式II化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:2~6mL,优选1mmol:2~4mL。

[0023] 在一些实施方案中,所述卤代反应在卤代试剂和溶剂存在的基础上还存在引发剂,所述引发剂包括但不限于偶氮二异丁腈、偶氮二异庚腈、过氧化苯甲酰、过氧化二异丙苯、过氧化二特丁基或过氧化十二酰;优选偶氮二异丁腈或过氧化苯甲酰,更优选偶氮二异丁腈;所述引发剂与式II化合物的摩尔比为0.02~0.1:1,优选0.05~0.1:1。

[0024] 本发明还提供另一种罗沙司他中间体-式III化合物的制备方法,包括:式I化合物经加成反应,直接得到式III化合物;



[0026] 其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0027] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

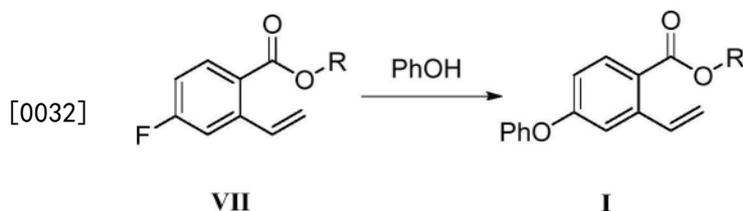
[0028] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0029] 在一些实施方案中,优选X为Br;优选R为甲基。

[0030] 在一些实施方案中,所述加成反应在卤化试剂和溶剂的存在下进行,所述卤化试剂包括但不限于氢溴酸、氯化氢、溴乙酰、氯乙酰、三溴化磷或三氯化磷,优选溴乙酰或氯乙酰,更优选溴乙酰;所述溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈或

水中的一种或多种溶剂,优选甲醇或乙醇,更优选乙醇;在一些实施方案中,上述加成反应可以在20~35°C下进行,优选25~30°C;在一些实施方案中,上述加成反应中式I化合物与卤化试剂的摩尔比为1:2~10,优选1:4~8,更优选1:6~8;在一些实施方案中,上述加成反应中式I化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:0.2~1mL,优选1mmol:0.5~1mL。

[0031] 另一方面,本发明还提供一种式I化合物的制备方法,其特征在于,包括:式VII化合物与苯酚经醚化反应,得到式I化合物;



[0033] 其中,R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0034] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0035] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

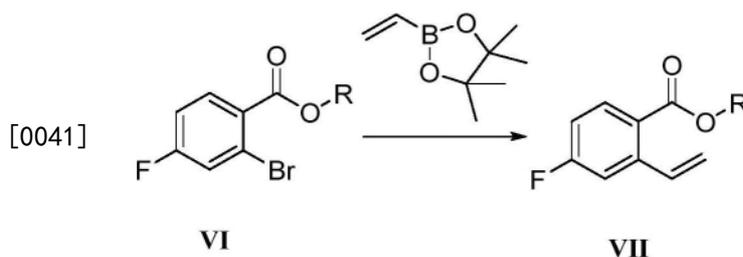
[0036] 在一些实施方案中,所述醚化反应在碱和溶剂存在下进行,所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钠、叔丁醇钾或氢化钠,优选碳酸钾或碳酸铯,更优选碳酸铯;所述溶剂包括但不限于二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧六环、四氢呋喃或水中的一种或多种溶剂,优选二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺,更优选二甲亚砜;在一些实施方案中,上述醚化反应可以在60~120°C下进行,优选80~100°C;在一些实施方案中,上述醚化反应中式VII化合物与苯酚的摩尔比为1:1~10,优选1:2~8,更优选1:3~5;在一些实施方案中,上述醚化反应中式VII化合物与碱的摩尔比为1:1~3,优选1:1~2,更优选1:1.5~2;在一些实施方案中,上述醚化反应中式VII化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:1~5mL,优选1mmol:1~3mL。

[0037] 在一些实施方案中,所述醚化反应在碱和溶剂存在的基础上还可存在催化剂,所述催化剂包括但不限于铜粉、氧化铜、溴化亚铜、氯化亚铜、碘化亚铜或醋酸铜,优选氯化亚铜或碘化亚铜,更优选碘化亚铜;所述催化剂与式VII化合物的摩尔比为0.1~0.5:1,优选0.1~0.3:1,更优选0.2~0.3:1。

[0038] 在一些实施方案中,所述醚化反应可在氮气保护下进行。

[0039] 在一些实施方案中,式VII化合物可以通过购买获得或者通过现有文献公开的方法制备得到。

[0040] 在一些实施方案中,式VII化合物可以通过如下方法获得,包括:式VI化合物与乙烯基硼酸频哪醇酯经偶联反应,得到式VII化合物;



[0042] 其中,R为C<sub>1-4</sub>烷基。

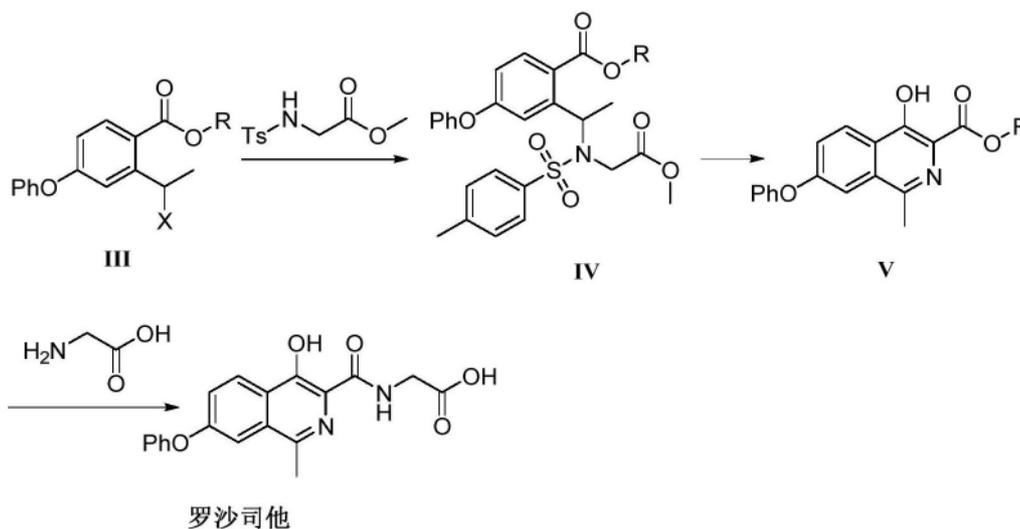
[0043] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0044] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0045] 在一些实施方案中,制备式VII化合物的所述偶联反应在催化剂、碱和溶剂的存在下进行,所述催化剂包括但不限于四(三苯基膦)钯、醋酸钯、1,2-双(二苯膦基)乙烷二氯化钯、1,3-双(二苯膦基)丙烷二氯化钯、1,4-双(二苯膦基)丁烷二氯化钯、二(三苯基膦)二氯化钯、二(氰基苯)二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯或三(二亚苄基丙酮)二钯,优选1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、四(三苯基膦)钯或二(三苯基膦)二氯化钯,更优选1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯;所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾或氟化钾,优选碳酸钾或碳酸铯,更优选碳酸钾;所述溶剂包括但不限于乙二醇二甲醚、乙醇、甲醇、甲苯、二氧六环、四氢呋喃或水中的一种或多种溶剂,优选二氧六环、四氢呋喃或水中的一种或多种溶剂,更优选二氧六环和水的混合溶剂;在一些实施方案中,上述偶联反应可以在60~140°C下进行,优选80~100°C;在一些实施方案中,上述偶联反应中式VI化合物与乙烯基硼酸频哪醇酯的摩尔比为1:1~2,优选1:1~1.5,更优选1:1.1~1.2;在一些实施方案中,上述偶联反应中催化剂与式VI化合物的摩尔比为0.01~0.1:1,优选0.01~0.05:1,更优选0.02~0.03:1;在一些实施方案中,上述偶联反应中式VI化合物与碱的摩尔比为1:1~3,优选1:1~2,更优选1:1.5~2;在一些实施方案中,上述偶联反应中式VI化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:2~6mL,优选1mmol:2~4mL;在一些实施方案中,上述偶联反应中溶剂为水与其他一种溶剂的混合溶剂,所述水与其他一种溶剂的体积比为0.01~0.1:1,优选0.025~0.05:1。

[0046] 在一些实施方案中,所述偶联反应可在氮气保护下进行。

[0047] 另一方面,本发明提供一种罗沙司他的制备方法,其特征在于,包括:将式III化合物与2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯经胺化反应得到式IV化合物;式IV化合物再经环合反应得到式V化合物;式V化合物再与甘氨酸经缩合反应得到罗沙司他;



[0049] 其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0050] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0051] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0052] 在一些实施方案中,优选X为Br;优选R为甲基。

[0053] 在一些实施方案中,所述胺化反应在碱、催化剂和溶剂的存在下进行,所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢氧化钠或二异丙基胺基

锂,优选碳酸钠或碳酸钾,更优选碳酸钾;所述催化剂包括但不限于碘化钾、四丁基碘化铵或碘化钠,优选碘化钾;所述溶剂包括但不限于二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧六环、丙酮、乙腈、四氢呋喃或甲苯中的一种或多种溶剂,优选乙腈或N-甲基吡咯烷酮,更优选乙腈;在一些实施方案中,上述胺化反应可以在40~80°C下进行,优选50~60°C;在一些实施方案中,上述胺化反应中式III化合物与2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯的摩尔比为1:1~2,优选1:1~1.5,更优选1:1~1.2;在一些实施方案中,上述胺化反应中式III化合物与碱的摩尔比为1:2~8,优选1:3~6,更优选1:3~5;在一些实施方案中,上述胺化反应中式III化合物与催化剂的摩尔比为1:1~2,优选1:1~1.5;在一些实施方案中,上述胺化反应中式III化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:20~40mL,优选1mmol:30~40mL。

[0054] 在一些实施方案中,所述环合反应在碱和溶剂的存在下进行,所述碱包括但不限于甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾或异丙醇钠,优选叔丁醇钠或叔丁醇钾,更优选叔丁醇钾;所述溶剂包括但不限于二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧六环、四氢呋喃或水中的一种或多种溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃,更优选N,N-二甲基甲酰胺;在一些实施方案中,上述环合反应可以在30~60°C下进行,优选40~50°C;在一些实施方案中,上述环合反应中式IV化合物与碱的摩尔比为1:1~3,优选1:1~2,更优选1:1.5~2;在一些实施方案中,上述环合反应中式IV化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:10~30mL,优选1mmol:20~30mL。

[0055] 在一些实施方案中,所述缩合反应在碱和溶剂的存在下进行,所述碱包括但不限于甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾或异丙醇钠,优选甲醇钠或乙醇钠,更优选甲醇钠;所述溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈或水中的一种或多种溶剂,优选甲醇或异丙醇,更优选甲醇;在一些实施方案中,上述缩合反应可以在80~120°C下进行,优选100~120°C;在一些实施方案中,上述缩合反应中式V化合物与甘氨酸的摩尔比为1:1~5,优选1:2~4,更优选1:2~3;在一些实施方案中,上述缩合反应中式V化合物与碱的摩尔比为1:1~3,优选1:1~2,更优选1:1~1.5;在一些实施方案中,上述缩合反应中式V化合物与溶剂的摩尔体积比为1mmol:30~50mL,优选1mmol:30~40mL。

[0056] 另一方面,本发明提供一种罗沙司他的制备方法,其特征在于,包括:

[0057] 步骤一:式VII化合物与苯酚经醚化反应,得到式I化合物;

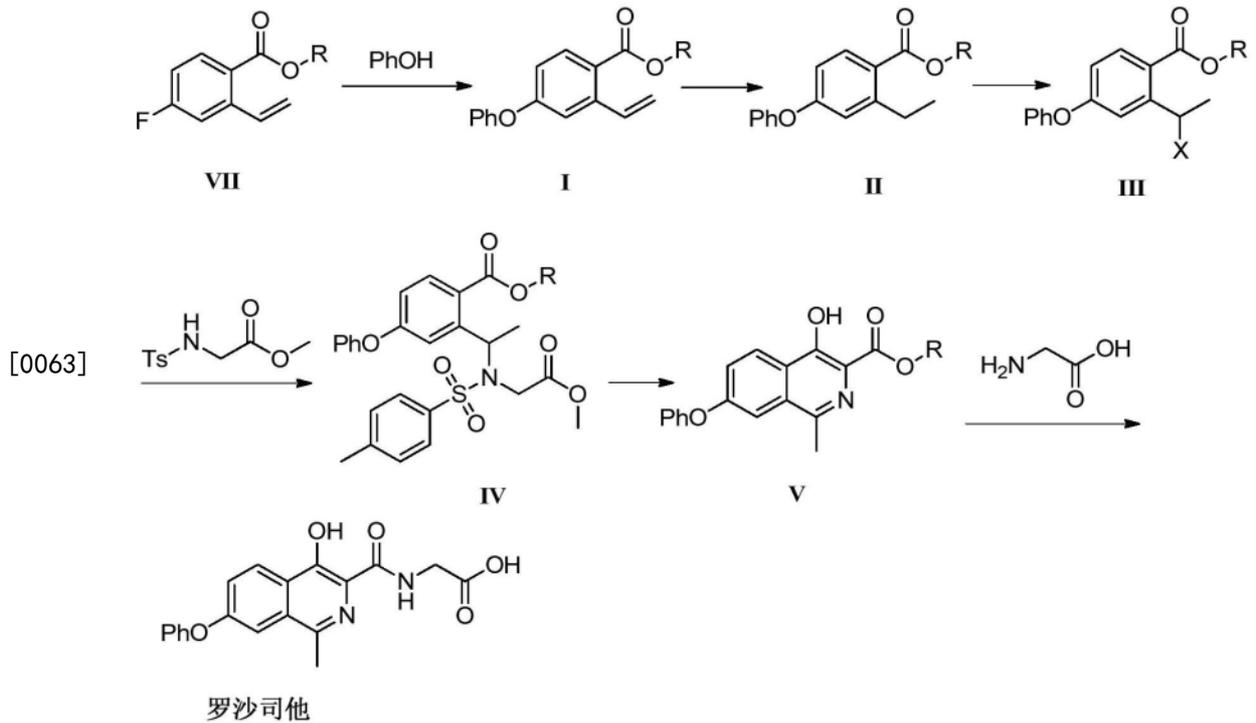
[0058] 步骤二:式I化合物经还原反应,得到式II化合物;

[0059] 步骤三:式II化合物经卤代反应,得到式III化合物;

[0060] 步骤四:式III化合物与2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯经胺化反应得到式IV化合物;

[0061] 步骤五:式IV化合物经环合反应,得到式V化合物;

[0062] 步骤六:式V化合物与甘氨酸经缩合反应,得到罗沙司他。



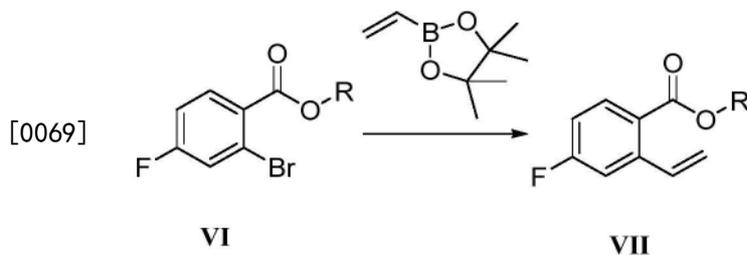
[0064] 其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0065] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0066] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0067] 在一些实施方案中,优选X为Br;优选R为甲基。

[0068] 在一些实施方案中,式VII化合物可以购买获得。或者通过如下方法制备:式VI化合物与乙烯基硼酸频哪醇酯经偶联反应,得到式VII化合物;



[0070] 其中,R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0071] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0072] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0073] 在一些实施方案中,以上醚化反应、还原反应、卤代反应、胺化反应、环合反应、缩合反应的反应条件如前所述。

[0074] 在一些实施方案中,以上偶联反应的反应条件如前所述。

[0075] 本发明还提供一种罗沙司他的制备方法,其特征在于,包括:

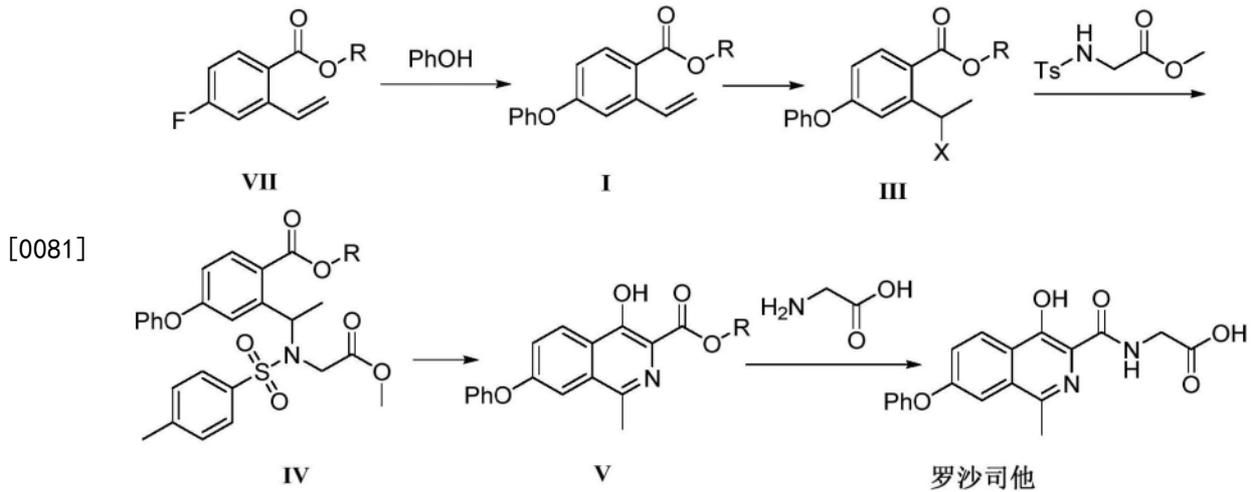
[0076] 步骤一:式VII化合物与苯酚发生醚化反应,得到式I化合物;

[0077] 步骤2-3:式I化合物发生加成反应,得到式III化合物;

[0078] 步骤四:式III化合物与2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯经胺化反应得到式IV化合物;

[0079] 步骤五:式IV化合物经环合反应,得到式V化合物;

[0080] 步骤六:式V化合物与甘氨酸经缩合反应,得到罗沙司他;



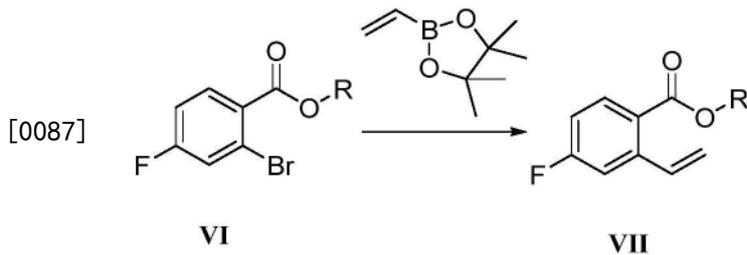
[0082] 其中,X为Cl或Br;R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0083] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0084] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0085] 在一些实施方案中,优选X为Br;优选R为甲基。

[0086] 在一些实施方案中,式VII化合物可以购买获得。或者通过如下方法制备:式VI化合物与乙烯基硼酸频哪醇酯经偶联反应,得到式VII化合物;



[0088] 其中,R为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0089] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

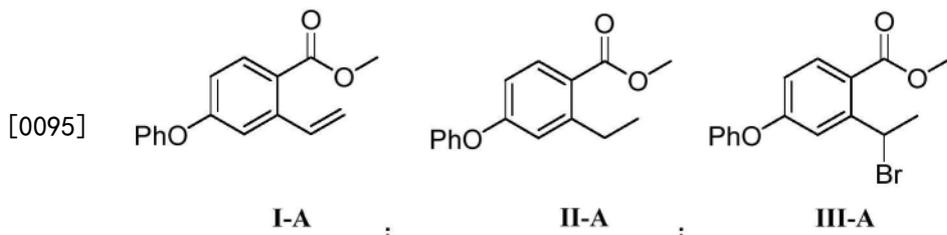
[0090] 在一些实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

[0091] 在一些实施方案中,以上醚化反应、加成反应、胺化反应、环合反应、缩合反应的反应条件如前所述。

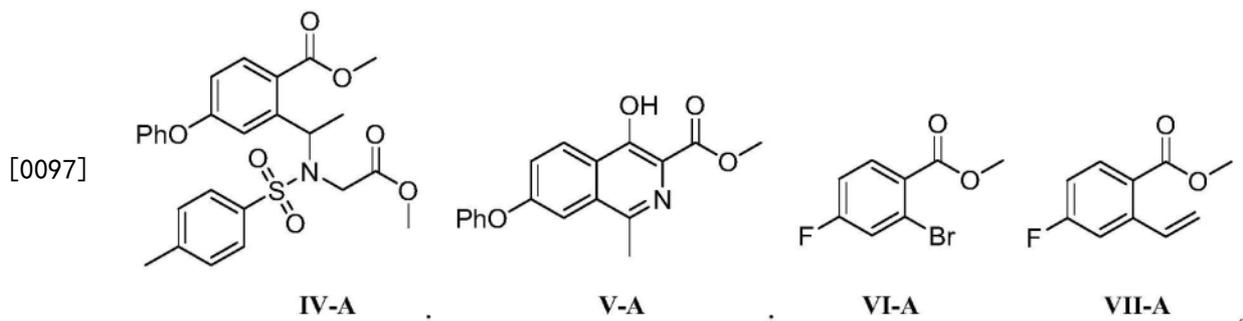
[0092] 在一些实施方案中,以上偶联反应的反应条件如前所述。

[0093] 另一方面,本发明提供了上述反应或路线、各种反应或路线组合在制备罗沙司他中间体-式III化合物或罗沙司他中的用途。

[0094] 本发明提供了式I-A化合物、式II-A化合物以及式III-A化合物,



[0096] 本发明还提供了式IV-A化合物、式V-A化合物、式VI-A化合物及式VII-A化合物,



[0098] 另一方面,本发明提供了式I化合物以及式II化合物在制备罗沙司他中间体-式III化合物中的用途。在一些实施方案中,本发明提供了式I-A化合物以及式II-A化合物在罗沙司他中间体-式III-A化合物中的用途。

[0099] 另一方面,本发明提供了式I化合物、式II化合物以及中间体-式III化合物在制备罗沙司他中的用途。在一些实施方案中,本发明提供了式I-A化合物、式II-A化合物以及中间体-式III-A化合物在制备罗沙司他中的用途。

[0100] 本发明中式VI化合物、乙烯基硼酸频哪醇酯、苯酚、2-(4-甲基苯基磺酰胺基)乙酸甲酯和甘氨酸可通过现有技术的方法制备,也可来源于市售。

[0101] 本发明中所述反应可选地在溶剂中进行,本发明中所使用的所有溶剂是市售的,无需进一步纯化即可使用,反应可在惰性氮气、无水溶剂中进行的。

[0102] 化合物经手工或者ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

### 具体实施方式

[0103] 以下实施例是对本发明技术方案进一步非限制性的详细说明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制,而只是本发明的示例性说明和典型代表。本发明中使用的溶剂、试剂和原料等均为市售化学纯或分析纯产品。

[0104] 本发明实施例中所述“室温”指反应温度为25~30℃。

[0105] 本发明中,Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>代表1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯;DMSO代表二甲亚砜;AIBN代表偶氮二异丁腈。

[0106] 实施例1:4-氟-2-乙烯基苯甲酸甲酯(式VII-A化合物)的制备

[0107] 将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(23.72g,172.4mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.26g,1.7mmol)加入反应瓶中,然后加入2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(20g,86.2mmol)和乙烯基硼酸频哪醇酯(14.54g,94.8mmol),再加入二氧六环(200mL)和水(5mL)的混合溶剂。在氮气保护下,混合物在90~100℃下反应5小时。反应结束后,将反应液趁热过滤,滤液中加入200mL乙酸乙酯和100mL水,分层,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液合并并在真空下浓缩,硅胶柱色谱分离(洗脱剂为PE:EA=30:1),得到4-氟-2-乙烯基苯甲酸甲酯,收率为54%。

[0108] <sup>1</sup>H-NMR(400MHZ,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.80(1H,d,J=4.0),7.29(1H,m),7.16(1H,m),7.12(1H,m),5.79(1H,d,J=16.0),5.35(1H,d,J=12.0),3.76(3H,s)。

[0109] 实施例2:4-苯氧基-2-乙烯基苯甲酸甲酯(式I-A化合物)的制备

[0110] 将式VII-A化合物(5g,27.8mmol),苯酚(13g,139mmol),碳酸铯(18g,55.6mmol)加入反应瓶中,然后加入DMSO(50mL),氮气保护下,将反应液升温至80~90℃,搅拌反应12小时。反应结束后,趁热过滤,滤液中加入200mL乙酸乙酯,用饱和食盐水洗涤5次,有机相中加

入无水硫酸钠干燥,过滤,滤液合并并在真空下浓缩,硅胶柱色谱分离(洗脱剂为PE:EA=50:1),得到4-苯氧基-2-乙烯基苯甲酸甲酯,收率49.6%。

[0111]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7.86 (1H, d, J=8.0), 7.47 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8.0), 7.25 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0), 5.72 (1H, d, J=12.0), 5.38 (1H, d, J=8.0), 3.82 (3H, s)。

[0112] 实施例3:4-苯氧基-2-乙烯基苯甲酸甲酯(式I-A化合物)的制备

[0113] 反应瓶中依次加入碳酸铯(2.89g, 8.8mmol), 碘化亚铜(0.88mmol, 0.17g), 式VII-A化合物(0.7g, 4.4mmol), 苯酚(6mmol, 0.54g)的DMSO(2mL)溶液, 然后加入溶剂DMSO(5mL), 氮气保护下于85°C回流16小时。反应结束后, 将反应液过滤, 取滤液, 滤液在真空下浓缩, 硅胶柱色谱分离(洗脱剂为PE:EA=12:1), 得到4-苯氧基-2-乙烯基苯甲酸甲酯, 收率为50%。

[0114] 实施例4:2-乙基-4-苯氧基苯甲酸甲酯(式II-A化合物)的制备

[0115] 将式I-A化合物(1.4g, 5.5mmol), 质量分数为10%的Pd/C(140mg)置于反应瓶中, 将反应瓶密封, 并抽真空, 然后加入溶剂甲醇(10mL), 通入氢气, 室温反应4小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 得到2-乙基-4-苯氧基苯甲酸甲酯, 收率为96%。

[0116]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.89 (1H, d, J=8.8), 7.38 (2H, t, J=8.4), 7.18 (1H, t, J=7.6), 7.06 (2H, dd, J=0.8, 8.4), 6.88 (1H, d, J=2.4), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 8.4), 3.87 (3H, s), 2.97 (2H, q, J=7.6), 1.21 (3H, t, J=7.6)。

[0117] 实施例5:2-(1-溴乙基)-4-苯氧基苯甲酸甲酯(式III-A化合物)的制备

[0118] 将式II-A化合物(2.6g, 10.1mmol), NBS(2g, 11.2mmol), AIBN(80mg, 0.49mmol)加入密封瓶中, 通入氮气保护, 然后加入溶剂四氯化碳(26mL), 反应液于80°C下回流2小时。反应结束后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 硅胶柱色谱分离(洗脱剂为PE:EA=10:1), 得到2-(1-溴乙基)-4-苯氧基苯甲酸甲酯, 收率为94%。

[0119]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7.84 (1H, d, J=8.8), 7.48 (3H, t, J=8.4), 7.43 (1H, d, J=6.4), 7.27 (1H, t, J=7.2), 7.15 (1H, d, J=7.6), 6.91 (1H, dd, J=2.4, 8.4), 6.33 (1H, q, J=6.8), 3.84 (3H, s), 1.95 (3H, d, J=6.8)。

[0120] 实施例6:2-(1-溴乙基)-4-苯氧基苯甲酸甲酯(式III-A化合物)的制备

[0121] 将式I-A化合物(0.063g, 0.25mmol)加入反应瓶中, 然后加入无水乙醇(0.125mL), 氮气保护下加入溴乙酰(0.225mL, 2mmol), 于室温下反应8小时。反应结束后, 旋蒸除去乙酸乙酯和乙醇, 然后加入35mL二氯甲烷, 少量水萃取3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到2-(1-溴乙基)-4-苯氧基苯甲酸甲酯, 收率为60%。

[0122] 实施例7:2-(1-(N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-甲基苯磺酰氨基)乙基)-4-苯氧基苯甲酸甲酯(式IV-A化合物)的制备

[0123] 按照CN106478503中实施例9记载的方法制备得到式IV-A化合物。

[0124]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7.73 (1H, d, J=8.4), 7.49 (2H, d, J=8.4), 7.45 (2H, t, J=8.4), 7.30 (2H, d, J=8.0), 7.24 (1H, t, J=7.6), 7.03 (1H, d, J=2.4), 6.96 (2H, d, J=7.6), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 8.4), 5.98 (1H, q, J=6.8), 4.36 (1H, d, J=18.4), 4.20 (1H, d, J=18.4), 3.84 (3H, s), 3.60 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.32 (3H, d, J=7.2)。

[0125] 实施例8:4-羟基-1-甲基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(式V-A化合物)的制备

[0126] 按照CN106478503中实施例15记载的方法制备得到式V-A化合物。

[0127]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta=11.51$  (1H, s) ,  $8.35$  (1H, d,  $J=9.2$ ) ,  $7.61$  (1H, d,  $J=2.4$ ) ,  $7.55$  (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$ ) ,  $7.49$  (2H, t,  $J=8.8$ ) ,  $7.27$  (1H, t,  $J=7.2$ ) ,  $7.19$  (2H, dd,  $J=1.2, 8.8$ ) ,  $3.96$  (3H, s) ,  $2.66$  (3H, s) 。

[0128] 实施例9: 罗沙司他的制备

[0129] 按照CN104892509中实施例六记载的方法制备得到罗沙司他。。

[0130]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHZ, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta=13.34$  (1H, s) ,  $9.14$  (1H, t,  $J=6.4$ ) ,  $8.31$  (1H, d,  $J=9.2$ ) ,  $7.64$  (1H, d,  $J=7.0$ ) ,  $7.55$  (1H, dd,  $J=2.0, 9.2$ ) ,  $7.49$  (2H, t,  $J=8.4$ ) ,  $7.27$  (1H, t,  $J=7.2$ ) ,  $7.19$  (2H, d,  $J=7.6$ ) ,  $4.05$  (2H, d,  $J=7.0$ ) ,  $2.72$  (3H, s) 。