



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108658872 A

(43)申请公布日 2018.10.16

(21)申请号 201810414798.2

(22)申请日 2018.05.03

(71)申请人 无锡富泽药业有限公司

地址 214000 江苏省无锡市惠山经济开发区惠山大道1699号C50302、C50306、C50308、C50310

(72)发明人 李浩源 吴鹏程 蔡亮亮 何智健

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所(普通合伙) 11400

代理人 高之波 储振

(51)Int.Cl.

C07D 239/47(2006.01)

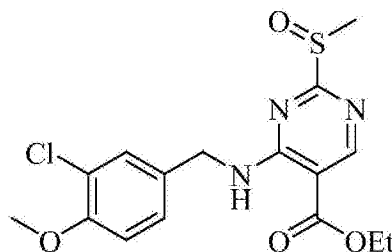
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种阿伐那非中间体的制备方法

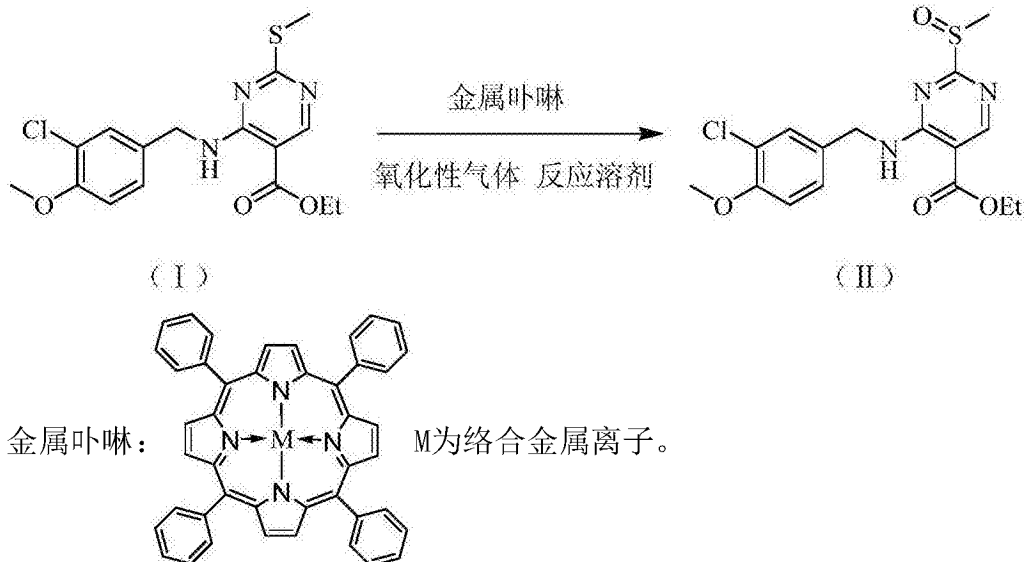
(57)摘要

本发明提供了一种阿伐那非中间体的制备方法,包括:将起始原料4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基嘧啶溶于反应溶剂;加入金属卟啉作为催化剂,充分搅拌使分散均匀,转移至反应釜中;在室温条件下通入氧化性气体搅拌反应制备4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶。本发明方法以取代金属卟啉作为催化剂,以空气或者氧气作为氧化剂,在常温条件下催化氧化硫醚化合物制备阿伐那非的亚砷中间体,反应结束后目标产物与催化剂易于分离,具有收率高、纯度好等特点,大大降低了后期产物分离提纯的难度,回收催化剂可以循环利用,能够显著地降低制备成本。



1. 一种阿伐那非中间体4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1、将化合物(I)4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶和助还原剂溶于反应溶剂,加入金属卟啉催化剂充分搅拌混合,在常温条件下通入氧化性气体,反应8~20h,经催化氧化得化合物(II),所述的化学反应方程式所示:



S2、反应完全后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,反应液经过纯化水洗涤,饱和NaCl除水干燥,减压浓缩得化合物(II)所示的4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述化合物(I)与金属卟啉催化剂的摩尔比为1:0.001~0.01。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述化合物(I)与助还原剂的摩尔比为1:1.0~5.0。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述化合物(I)在反应溶剂中的摩尔浓度为0.1~1.0mol/L。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述助还原剂为抗坏血酸、异丁醛、丙醛中的一种或两种以上任意比例的混合物。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述金属卟啉催化剂为四苯基卟啉铁、四苯基卟啉锰、四苯基卟啉钴、四苯基卟啉钕以及聚四苯基卟啉铁中的一种或两种以上任意比例的混合物。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述反应溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈、甲苯中的一种或两种以上任意比例的混合物。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述氧化性气体为空气或者氧气。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,通入所述的氧化性气体的反应压力为1.0~5.0atm。

一种阿伐那非中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学合成技术领域,尤其涉及一种阿伐那非中间体的制备方法,并进一步为涉及4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备方法。

背景技术

[0002] 阿伐那非CAS登记号:330784-47-9,化合物结构式见图1所示。是由日本田边三菱制药株式会社授权美国维福斯(Vivus)制药公司开发的用于治疗男性勃起功能障碍的药物。于2012年4月27经美国FDA批准在美国上市,商品名为Stendra。

[0003] 目前,对阿伐那非中间体的制备路线参图2所示。中间体1,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶在阿伐那非合成过程中作用突出,是由起始原料(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基硫基嘧啶)通过氧化反应将嘧啶环2位的甲基硫基氧化成亚磺结构而制备得到的。亚磺结构具有强烈的离去倾向,便于后续通过取代反应导入L-脯氨酸,得到中间体2。然后经过水解嘧啶环5位的乙酯结构,游离出羧基官能团,再与2-氨基甲基嘧啶盐酸盐进行酰胺化拼接,得到最终产物阿伐那非。

[0004] 目前,阿伐那非中间体1的制备方法主要采用间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)为氧化剂,国内外专利W02015001567A1、EP1366760A1、CN201310088950.X多有这方面的报道。主要缺点是:

[0005] (1) 反应控制困难,甲基硫基容易过度氧化得到磺结构;

[0006] (2) 氧化过程中会产生有基因毒性的氮氧化物,残留到原料药中是对产品质量的严重挑战;

[0007] (3) m-CPBA化学品的纯度普遍不高,反应过程中产生的副产物会增加后处理的困难度;

[0008] (4) 作为氧化剂,m-CPBA的反应残留如果不及时处理会造成生产危险,因此不适合大规模工业化。

[0009] 有鉴于此,有必要对现有技术中的阿伐那非中间体1,即对予4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备方法以改进,以解决上述问题。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于公开一种阿伐那非中间体4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备方法,用以克服现有技术中所存在的反应过程不易控制,并降低目标产物与催化剂分离的难度,以提高催化剂的回收率并降低制备成本,以求降低目标产物中各种杂质含量。

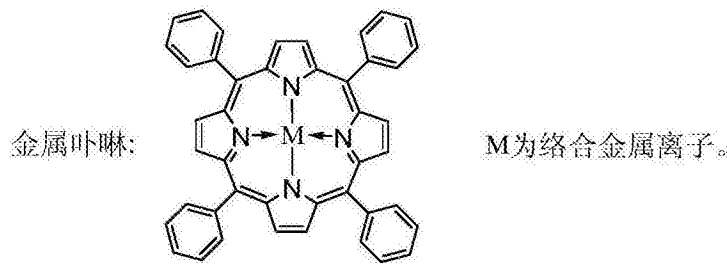
[0011] 为实现上述目的,本发明提供了一种阿伐那非中间体4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备方法,包括以下步骤:

[0012] S1、将化合物(I) 4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基硫基嘧啶和助

还原剂溶于反应溶剂,加入金属卟啉催化剂充分搅拌混合,在常温条件下通入氧化性气体,反应8~20h,经催化氧化得化合物(II),所述的化学反应方程式所示:



[0013]



[0014] S2、反应完全后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,反应液经过纯化水洗涤,饱和NaCl除水干燥,减压浓缩得化合物(II)所示的4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻唑。

[0015] 作为本发明的进一步改进,所述化合物(I)与金属卟啉催化剂的摩尔比为1:0.001~0.01。

[0016] 作为本发明的进一步改进,所述化合物(I)与助还原剂的摩尔比为1:1.0~5.0。

[0017] 作为本发明的进一步改进,所述化合物(I)在反应溶剂中的摩尔浓度为0.1~1.0mol/L。

[0018] 作为本发明的进一步改进,所述助还原剂为抗坏血酸、异丁醛、丙醛中的一种或两种以上任意比例的混合物。

[0019] 作为本发明的进一步改进,所述金属卟啉催化剂为四苯基卟啉铁、四苯基卟啉锰、四苯基卟啉钴、四苯基卟啉钕以及聚四苯基卟啉铁中的一种或两种以上任意比例的混合物。

[0020] 作为本发明的进一步改进,所述反应溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈、甲苯中的一种或两种以上任意比例的混合物。

[0021] 作为本发明的进一步改进,所述氧化性气体为空气或者氧气。

[0022] 作为本发明的进一步改进,通入所述的氧化性气体的反应压力为1.0~5.0atm。

[0023] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:本申请所揭示的制备方法,不同于化学氧化,本发明反应条件温和,操作相对简单。催化剂用量较小并且可以循环使用,氧化剂方便易得,整个催化过程能耗较低,具有简单、绿色、环保等特点,并显著地降低了人力、原料等投入成本,有利于大规模产业化生产。

附图说明

[0024] 图1为阿伐那非的化学结构式;

[0025] 图2为现有技术中合成阿伐那非中间体的合成路线图；

[0026] 图3为化合物(II)所示出的阿伐那非中间体4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的化学结构式；

[0027] 图4为本发明所涉及的金属卟啉催化氧化硫醚制备亚砷机理示意图。

具体实施方式

[0028] 下面结合附图所示的各实施方式对本发明进行详细说明,但应当说明的是,这些实施方式并非对本发明的限制,本领域普通技术人员根据这些实施方式所作的功能、方法、或者结构上的等效变换或替代,均属于本发明的保护范围之内。

[0029] 在详细描述本申请各个实施例之前,对本发明所涉及有机合成反应机理作简要阐述。

[0030] 本申请所涉及的一种阿伐那非中间体4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶的制备过程涉及化学反应为催化氧化反应。利用金属卟啉模仿细胞色素P-450单加氧酶的特性,创新应用于阿伐那非亚砷中间体的制备中,其中,催化过程参图4所示。

[0031] 与文献报道的化学氧化法相比,以金属卟啉催化氧化制备目标产物的收率明显较高,纯度也相对较好。

[0032] 得到的阿伐那非中间体式(II)使用HPLC检测,纯度大于98%。

[0033] 将该化合物按照W02015001567A1的方法,可以得到阿伐那非。

[0034] HPLC的检测条件为:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(色谱柱为:迪马99903:250×4.6mm,5μm);检测波长为240nm;以乙腈为流动相A,0.05mol/L磷酸二氢钠溶液为流动相B;流速为1.0ml/min;柱温为30℃。按下表进行梯度洗脱:

[0035]

时间 (min)	流动相 A (%)
0	38
10	38

[0036]

17	75
40	75
45	38
55	38

[0037] 实施例1:

[0038] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚砷嘧啶(36.8g,100mmol),抗坏血酸(52.8g,300mmol)溶于500mL甲苯,加入四苯基卟啉铁(0.67g,1mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入空气,调节控制反应压力在1.0atm,搅拌

反应8h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻啉36.47g(收率95.0%,纯度99.3%),直接用于下步反应。

[0039] IR(neat) cm^{-1} :3350,1695,1590,1570,1500,1460,1440

[0040] MS(m/z):384(M+H)⁺

[0041] 实施例2:

[0042] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基噻啉(36.8g,100mmol),异丁醛(7.2g,100mmol)溶于1000mL乙酸乙酯,加入四苯基卟啉锰(0.33g,0.5mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入氧气,调节控制反应压力在5.0atm,搅拌反应16h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻啉35.05g(收率91.3%,纯度98.0%),直接用于下步反应。

[0043] 实施例3:

[0044] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基噻啉(36.8g,100mmol),丙醛(29.0g,500mmol)溶于100mL四氢呋喃,加入四苯基卟啉钴(0.07g,0.1mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入空气,调节控制反应压力在2.5atm,搅拌反应20h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,减压浓缩反应液至干。加入500mL乙酸乙酯充分搅拌溶解,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻啉34.05g(收率88.7%,纯度98.6%),直接用于下步反应。

[0045] 实施例4:

[0046] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基噻啉(36.8g,100mmol),抗坏血酸(17.6g,100mmol)溶于500mL二氯甲烷,加入四苯基卟啉钨(0.7g,1mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入氧气,调节控制反应压力在1.0atm,搅拌反应8h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻啉36.16g(收率94.2%,纯度99.1%),直接用于下步反应。

[0047] 实施例5:

[0048] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基噻啉(36.8g,100mmol),异丁醛(36.1g,500mmol)溶于100mL乙腈,加入聚四苯基卟啉铁(0.34g,0.5mmol活性单元等同四苯基卟啉铁)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入空气,调节控制反应压力在5.0atm,搅拌反应16h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,减压浓缩反应液至干。加入500mL乙酸乙酯充分搅拌溶解,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰噻啉35.89g(收率93.5%,纯度98.2%),直接用于下步反应。

[0049] 实施例6:

[0050] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基嘧啶(36.8g,100mmol),丙醛(17.42g,300mmol)溶于1000mL甲苯,加入四苯基卟啉铁(0.07g,0.1mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入氧气,调节控制反应压力在2.5atm,搅拌反应20h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶34.39g(收率89.6%,纯度98.4%),直接用于下步反应。

[0051] 实施例7:

[0052] 将4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲硫基嘧啶(36.8g,100mmol),抗坏血酸(52.8g,300mmol)溶于500mL乙酸乙酯,加入四苯基卟啉锰(0.67g,1mmol)充分搅拌使分散均匀,转移至加压反应釜。在25℃条件下通入空气,调节控制反应压力在1.0atm,搅拌反应8h。反应结束后,过滤除去反应液中的金属卟啉催化剂,有机相依次用纯化水,饱和NaCl洗涤1次,减压浓缩得到白色稠状液体,即得阿伐那非中间体,4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)5-乙氧基羰基-2-甲基亚磺酰嘧啶35.35g(收率92.1%,纯度99.2%),直接用于下步反应。

[0053] 在本申请中,以金属卟啉催化剂作为催化剂,以空气或者氧气作为氧化剂,在常温条件下催化氧化硫醚化合物制备阿伐那非的亚砷中间体。反应结束后目标产物与催化剂易于分离,大大降低了后期产物分离提纯的难度,回收催化剂可以循环利用,能够显著地降低制备成本。本发明路线具有良好的催化选择性,反应操作简单并且能耗较低。整个工艺简单、绿色、环保,具有良好的产业化前景。

[0054] 上文所列出的一系列的详细说明仅仅是针对本发明的可行性实施方式的具体说明,它们并非用以限制本发明的保护范围,凡未脱离本发明技艺精神所作的等效实施方式或变更均应包含在本发明的保护范围之内。

[0055] 对于本领域技术人员而言,显然本发明不限于上述示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。不应将权利要求中的任何附图标记视为限制所涉及的权利要求。

[0056] 此外,应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当将说明书作为一个整体,各实施例中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。

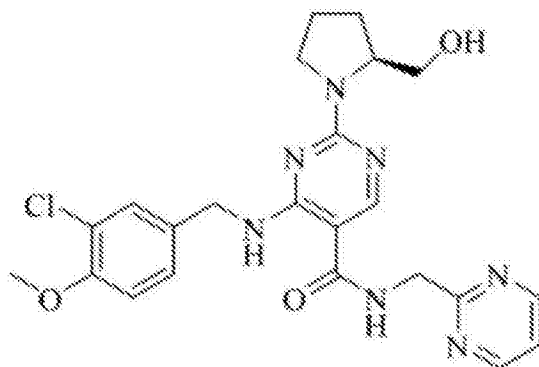


图1

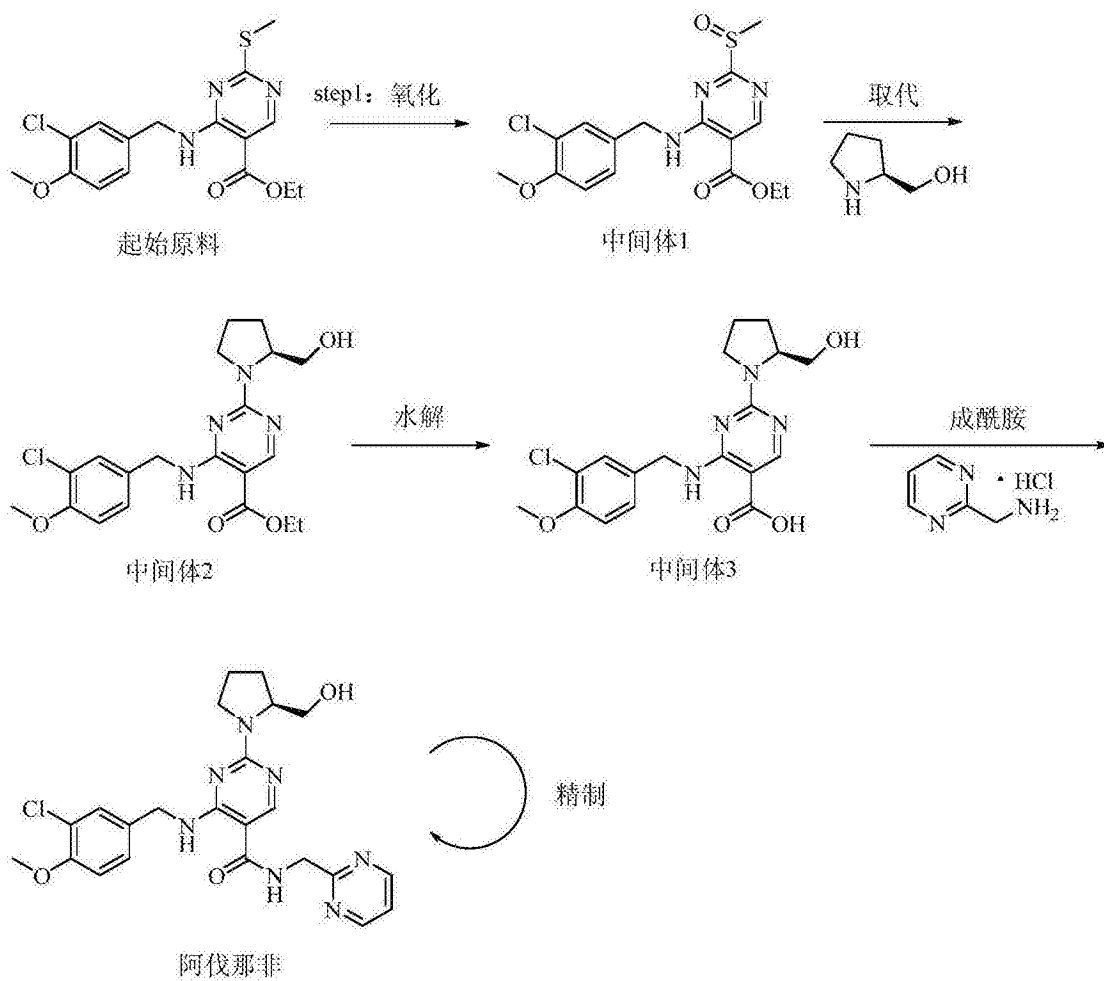


图2

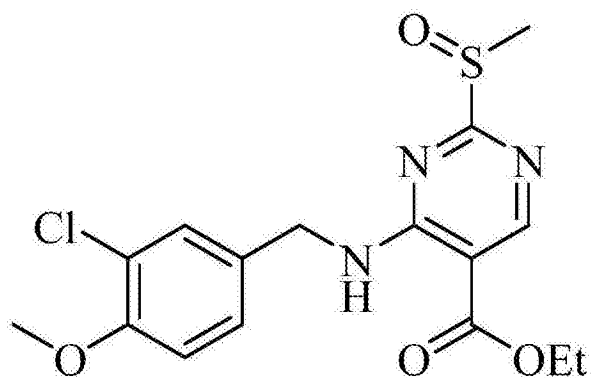


图3

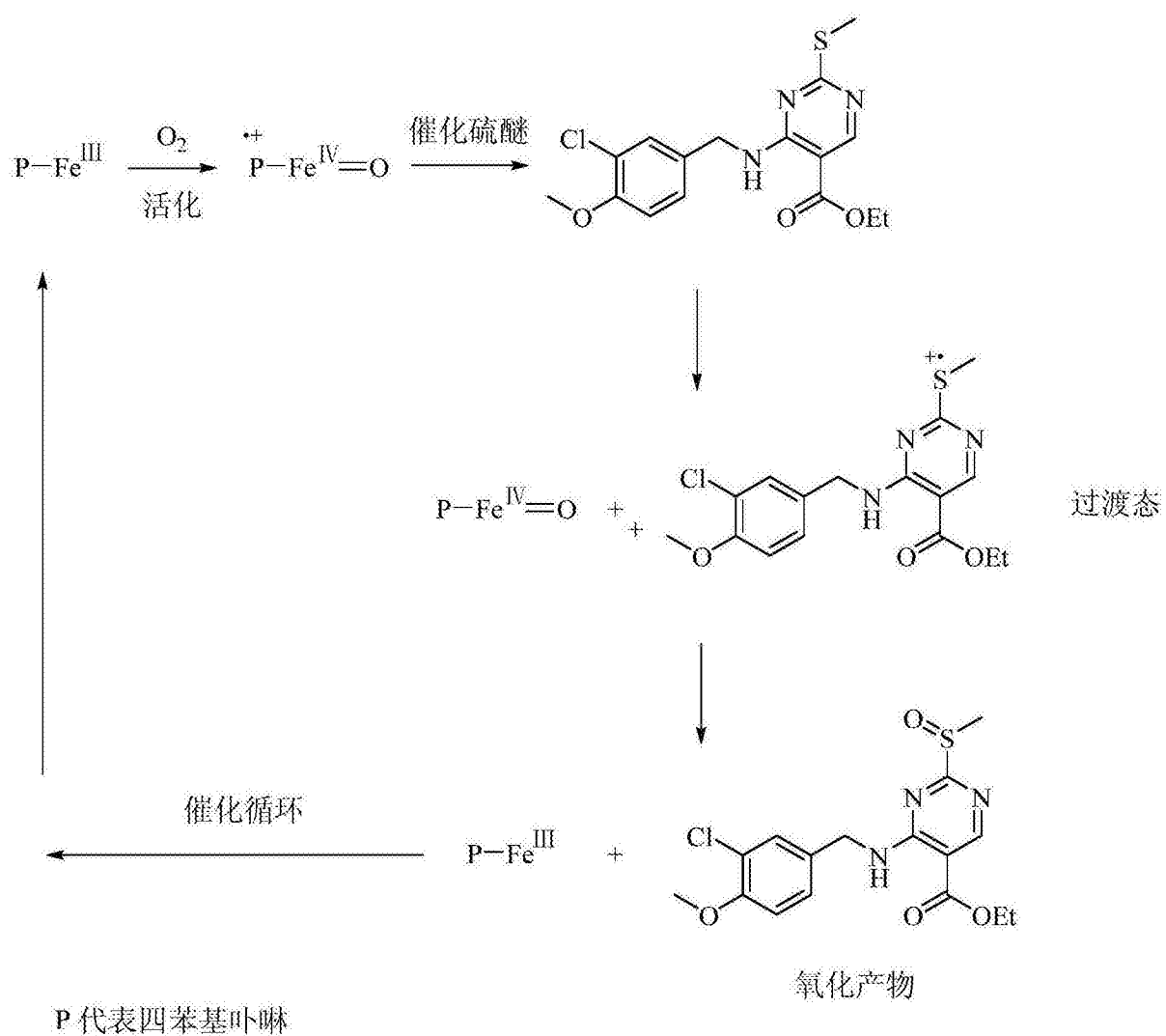


图4