



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110790764 A

(43)申请公布日 2020.02.14

(21)申请号 201911186908.5

(22)申请日 2019.11.27

(71)申请人 四川省通园制药集团有限公司

地址 618312 四川省德阳市广汉市深圳路  
西一段33号

(72)发明人 邓俊丰 高洪波

(74)专利代理机构 成都中帼知识产权代理有限公司 51260

代理人 邢伟

(51) Int. Cl.

C07D 471/14(2006.01)

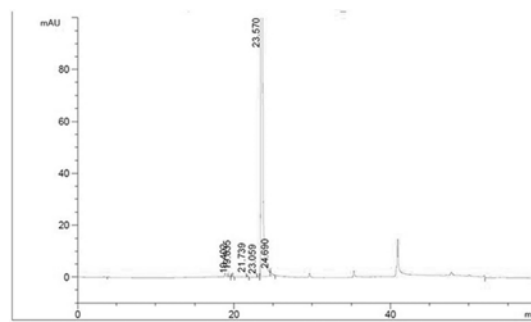
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

## (54)发明名称

一种一锅法制备他达拉非的方法

## (57)摘要

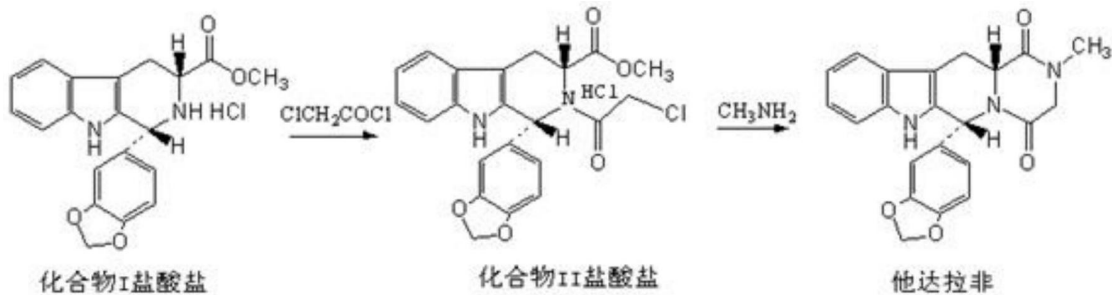
本发明公开了一种一锅法制备他达拉非的方法,以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到单一构型高纯度的化合物I盐酸盐,再与氯乙酰氯在非质子性溶剂的有机碱体系中酰化反应得到混合反应液,此混合反应液中不处理直接加入甲胺溶液发生胺解环合反应,反应结束降温结晶后得他达拉非。本发明方法减少了溶剂使用量,进而有效地控制了废液排放量,有利于环保;缩短了生产周期,提高了工艺效率;提高了收率,降低了成本。本发明相比较现有工艺路线更环保、效率更高、成本较低,更适合工业化生产。



Signal: VWD1 A, 波长=285 nm

RetTime [min]	Area [mAU*s]	Area%	Symm.	USP Tail.	Plates	Resolution
19.402	2.522	0.016	0.887	0.938	153735	
19.835	12.035	0.076	1.020	0.976	167565	2.205
21.739	4.799	0.030	0.973	0.971	205601	9.863
23.059	1.746	0.011	0.499	1.209	82215	5.132
23.570	15808.038	99.676	0.994	0.991	221114	1.957
24.690	30.258	0.191	0.399	-5.240	72966	3.950
Total	15859.398					

1. 一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,合成路线为:



它包括以下步骤:

S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂中加入有机碱,与氯乙酰氯反应,得到化合物II的反应混合液;

S2. 向化合物II的反应混合液中加入甲胺溶液,升温反应,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

2. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1中所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐。

3. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1中所述非质子性溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃或乙腈中的任意一种。

4. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1中所述有机碱为四甲基胍、N,N-二异丙基乙胺、二异丙胺或三乙胺中的任意一种。

5. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1中所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.0~2:2~5。

6. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1中所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:4~10。

7. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S1的反应温度为-10~20℃,反应时间为2~4h。

8. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:1.5~5。

9. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S2中所述甲胺溶液为质量百分含量为40%的甲胺水溶液或者40%甲胺醇溶液。

10. 根据权利要求1所述的一种一锅法制备他达拉非的方法,其特征在于,步骤S2的反应温度为30~65℃,反应时间为2~10h。

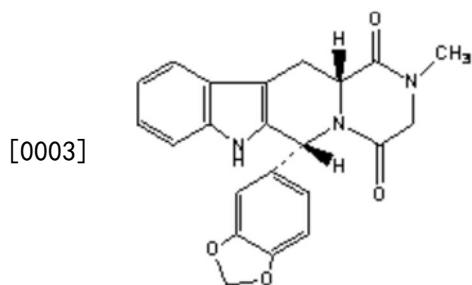
## 一种一锅法制备他达拉非的方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于化学原料药的制备领域,具体涉及一种一锅法制备他达拉非的方法。

## 背景技术

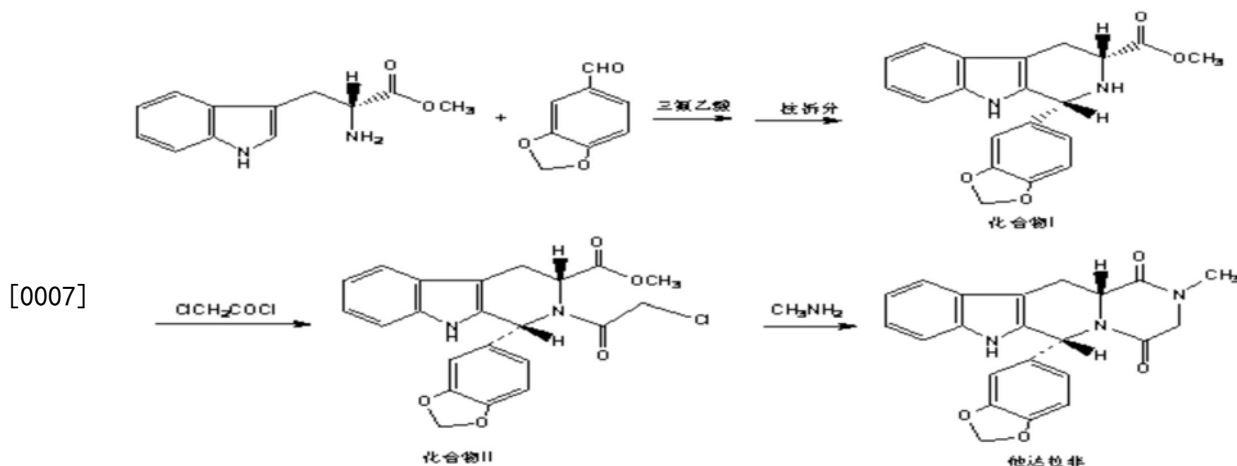
[0002] 他达拉非(tadalafil),化学名为(6R-12aR)-6-(1,3-苯并二恶茂-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2'-1,6]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮;分子量:389.41;分子式 $C_{22}H_{19}N_3O_4$ ;结构式如下所示:



[0004] 他达拉非是环磷酸鸟苷(cGMP)特异性磷酸二酯酶5(PDE5)的选择性可逆抑制剂。他达拉非最初由葛兰素惠尔康实验室研发,后转让给ICOS公司,然后ICOS公司又和礼来公司联合开发。2003年经美国FDA批准上市,商品名为“希爱力”,适应症为男性勃起功能障碍(ED)。在美国和欧洲还被批准用于良性前列腺增生和肺动脉高压。

[0005] 他达拉非合成路线主要有以下几条:

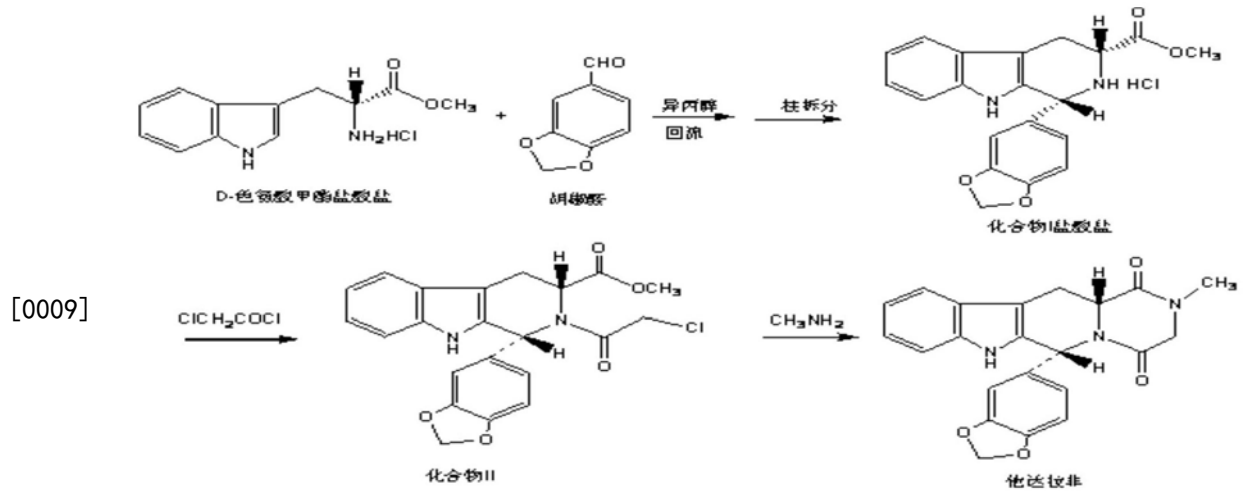
[0006] 路线一:专利W09519978报道的他达拉非合成方法,以D-色氨酸甲酯为起始原料,与3,4-亚甲二氧基苯甲醛在三氟乙酸作用下发生皮克特-施彭格勒(PS)反应得到消旋体,后经过色谱柱分离得到化合物I,然后与氯乙酰氯缩合得到化合物II,在甲胺醇溶液中关环得到他达拉非粗品,从化合物I到他达拉非粗品的重量收率为45.2%。合成路线如下所示:



合成路线一

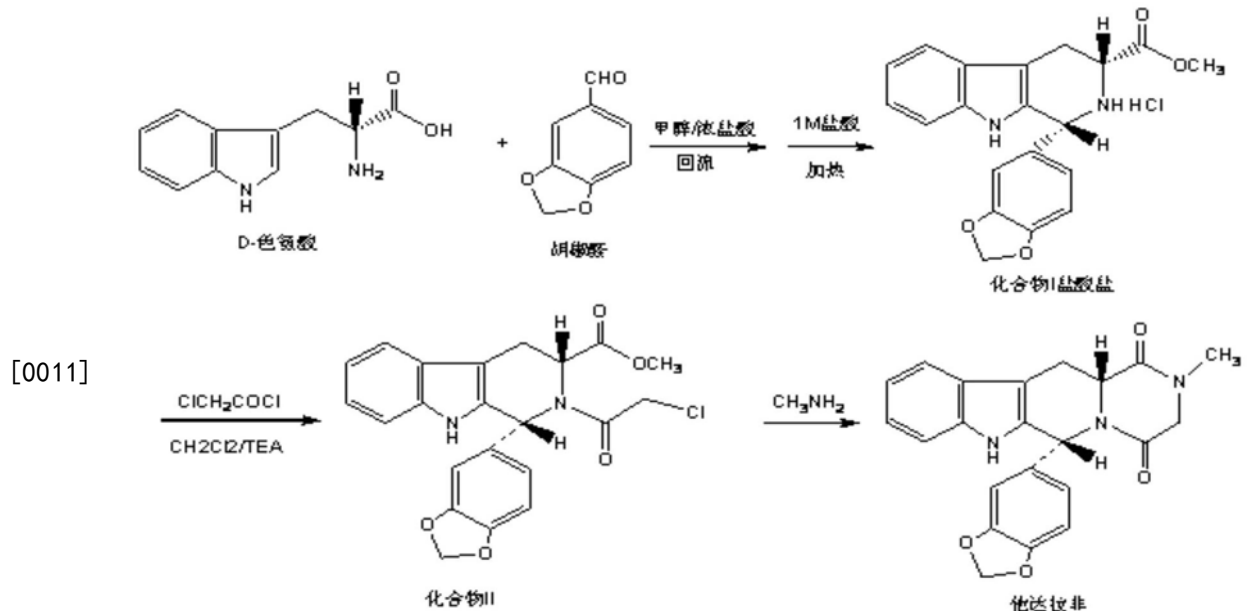
[0008] 路线二:专利W02004011463报道了用改进的皮克特-施彭格勒反应制备他达拉非,

以D-色氨酸甲酯盐酸盐为起始原料,与3,4-亚甲基二氧基苯甲醛发生皮克特-施彭格勒(PS)反应得到化合物I盐酸盐,然后以三乙胺作碱与氯乙酰氯缩合得到化合物II,在甲胺醇溶液中关环得到他达拉非粗品。从化合物I到他达拉非粗品的重量收率为90.3%。合成路线如下所示:



### 合成路线二

[0010] 路线三:专利W02009121791报道的他达拉非合成方法以D-色氨酸为起始原料,与3,4-亚甲基二氧基苯甲醛发生皮克特-施彭格勒(PS)在甲醇盐酸溶液中反应得到得到约1:1的顺式和反式异构体的混合物,然后在1M盐酸中加热得到化合物I盐酸盐,然后以三乙胺作碱在二氯甲烷中与氯乙酰氯缩合得到化合物II,在甲胺醇溶液中关环得到他达拉非粗品。从化合物I到他达拉非粗品的重量收率为72.0%。合成路线如下所示:



### 合成路线三

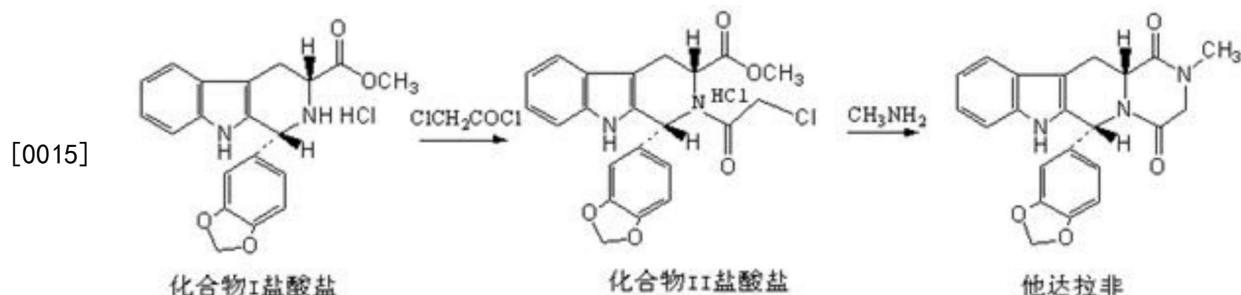
[0012] 综上,以上合成方法均需要得到固体中间体产物化合物II,然后再继续进行下一

步的反应,使得反应时间长,消耗更多的试剂,废液排放增加,不利于环保;耗费更多的能源及人力,使生产周期延长,不利于成本控制及工艺效率的提高;收率不高,重量收率最低45.2%,最高90.0%。目前制备他达拉非的方法虽然很多,但没有文献报道中间体产物化合物II不需要处理可以连续反应得到他达拉非的方法。

### 发明内容

[0013] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点,提供一种中间步骤不需要处理可连续反应的一锅法合成他达拉非的方法。

[0014] 本发明的目的通过以下技术方案来实现:一种一锅法制备他达拉非的方法,合成路线为:



[0016] 它包括以下步骤:

[0017] S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂中加入有机碱,与氯乙酰氯反应,得到化合物II的反应混合液;

[0018] S2. 向化合物II的反应混合液中加入甲胺溶液,升温反应,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0019] 进一步地,步骤S1中所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐。

[0020] 进一步地,步骤S1中所述非质子性溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃或乙腈中的任意一种。

[0021] 进一步地,步骤S1中所述有机碱为四甲基胍、N,N-二异丙基乙胺、二异丙胺或三乙胺中的任意一种。

[0022] 进一步地,步骤S1中所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.0~2:2~5。

[0023] 进一步地,步骤S1中所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:4~10。

[0024] 进一步地,步骤S1的反应温度为-10~20℃,反应时间为2~4h。

[0025] 进一步地,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:1.5~5。

[0026] 进一步地,步骤S2中所述甲胺溶液为质量百分含量为40%的甲胺水溶液或者40%甲胺醇溶液。

[0027] 进一步地,步骤S2的反应温度为30~65℃,反应时间为2~10h。

[0028] 本发明具有以下优点:本发明以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到单一构型高纯度的化合物I盐酸盐,再与氯乙酰氯在非质子性溶剂的有机碱体系中酰化反应得到混合反应液,此混合反应液中不处理直接加入甲胺溶液发生胺解环合反应,反应结束降温结晶后得他达拉非。本发明方法减少了溶剂使用量,进而有

效地控制了废液排放量,有利于环保;缩短了生产周期,提高了工艺效率;提高了收率,降低了成本,本发明从化合物I到他达拉非粗品工艺总重量收率高达100%,纯度99.7%以上。本发明相比较现有工艺路线更环保、效率更高、成本较低,更适合工业化生产。

## 附图说明

[0029] 图1为本发明实施例提供的他达拉非HPLC图谱示意图。

## 具体实施方式

[0030] 下面结合附图及实施例对本发明做进一步的描述,本发明的保护范围不局限于以下所述:

[0031] 实施例1:一种一锅法制备他达拉非的方法,它包括以下步骤:

[0032] S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂N,N-二甲基甲酰胺中加入有机碱四甲基胍,与氯乙酰氯反应,反应温度为-10℃,反应时间为2h,得到化合物II的反应混合液;其中,所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐;所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.0:2;所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:4;

[0033] S2. 向化合物II的反应混合液中加入质量百分含量为40%的甲胺水溶液,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:1.5,升温反应,反应温度为30℃,反应时间为2h,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0034] 实施例2:一种一锅法制备他达拉非的方法,它包括以下步骤:

[0035] S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂二氯甲烷中加入有机碱N,N-二异丙基乙胺,与氯乙酰氯反应,反应温度为20℃,反应时间为4h,得到化合物II的反应混合液;其中,所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐;所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:2:5;所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:10;

[0036] S2. 向化合物II的反应混合液中加入质量百分含量为40%甲胺醇溶液,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:5,升温反应,反应温度为65℃,反应时间为10h,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0037] 实施例3:一种一锅法制备他达拉非的方法,它包括以下步骤:

[0038] S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂乙酸乙酯中加入有机碱二异丙胺,与氯乙酰氯反应,反应温度为-5℃,反应时间为2.5h,得到化合物II的反应混合液;其中,所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐;所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.2:2.5;所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:5;

[0039] S2. 向化合物II的反应混合液中加入质量百分含量为40%的甲胺水溶液,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:2,升温反应,反应温度为35℃,反应时间为3h,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0040] 实施例4:一种一锅法制备他达拉非的方法,它包括以下步骤:

[0041] S1. 化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂四氢呋喃中加入有机碱三乙胺,与氯乙酰氯

反应,反应温度为8℃,反应时间为3h,得到化合物II的反应混合液;其中,所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐;所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.5:4;所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:6;

[0042] S2.向化合物II的反应混合液中加入质量百分含量为40%甲胺醇溶液,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:3,升温反应,反应温度为45℃,反应时间为5h,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0043] 实施例5:一种一锅法制备他达拉非的方法,它包括以下步骤:

[0044] S1.化合物I的盐酸盐在非质子性溶剂乙腈中加入有机碱四甲基胍,与氯乙酰氯反应,反应温度为15℃,反应时间为3.5h,得到化合物II的反应混合液;其中,所述化合物I的盐酸盐以D-色氨酸甲酯盐酸盐、胡椒醛为起始原料,经Pictet-Spengler反应得到化合物I的盐酸盐;所述化合物I、氯乙酰氯与有机碱的摩尔比为1:1.8:4.6;所述化合物I与非质子性溶剂的质量体积比为1:9;

[0045] S2.向化合物II的反应混合液中加入质量百分含量为40%的甲胺水溶液,化合物I与甲胺溶液的摩尔比为1:4,升温反应,反应温度为60℃,反应时间为9h,反应结束降温结晶得到目标产物他达拉非。

[0046] 实验例1:

[0047] 1.化合物I盐酸盐的制备

[0048] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克(0.209mol)、胡椒醛36.1克(0.24mol)加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

[0049] 2.化合物II反应混合液的制备

[0050] 将化合物I盐酸盐1.4kg(3.62mol)加入到反应瓶中,加入7L四氢呋喃搅拌降温,-5℃滴加三乙胺732.6g(7.24mol),滴完保温搅拌10~20分钟.-5℃滴加氯乙酰氯450g(3.98mol)和四氢呋喃1.4L的混合液,滴毕保温5小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0051] 3.他达拉非的制备

[0052] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺水溶液843g(10.86mol),加毕,升温至30~35℃,保温反应2小时,减压蒸去大部分溶剂,降温至0~5℃,搅拌3小时,过滤,水洗,干燥,得他达拉非1.3kg。收率92.0%,纯度99.8%。

[0053] 实验例2:

[0054] 1.化合物I盐酸盐的制备

[0055] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克(0.209mol)、胡椒醛36.1克(0.24mol)加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

[0056] 2.化合物II反应混合液的制备

[0057] 将化合物I盐酸盐5kg(12.9mol)加入到反应瓶中,加入25L四氢呋喃搅拌降温,-5℃滴加二异丙胺3.26kg(32.25mol),滴完保温搅拌10~20分钟.-5℃滴加氯乙酰氯1.75kg(15.48mol)和四氢呋喃10L的混合液,滴毕保温5小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:

正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0058] 3.他达拉非的制备

[0059] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺醇溶液2.0kg (25.8mol),加毕,升温至30~35℃,保温反应2小时,减压蒸去部分溶剂,降温至0~5℃,搅拌3小时,过虑,水洗,干燥,得他达拉非4.7kg。收率93.5%,纯度99.7%,他达拉非的HPLC图谱如图1所示。

[0060] 实验例3:

[0061] 1.化合物I盐酸盐的制备

[0062] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克(0.209mol)、胡椒醛36.1克(0.24mol)加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

[0063] 2.化合物II反应混合液的制备

[0064] 将化合物I盐酸盐1.4kg (3.62mol) 加入到反应瓶中,加入7L乙腈搅拌降温,-5℃滴加三乙胺732.6g (7.24mol),滴完保温搅拌10~20分钟。-5℃滴加氯乙酰氯450g (3.98mol) 和乙腈1.4L的混合液,滴毕保温3小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0065] 3.他达拉非的制备

[0066] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺水溶液843g (10.86mol),加毕,升温至40~45℃,保温反应2小时,减压蒸去部分溶剂,降温至0~5℃,搅拌3小时,过虑,水洗,干燥,得他达拉非1.26kg。收率89.4%,纯度99.2%。

[0067] 实验例4:

[0068] 1.化合物I盐酸盐的制备

[0069] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克(0.209mol)、胡椒醛36.1克(0.24mol)加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

[0070] 2.化合物II反应混合液的制备

[0071] 将化合物I盐酸盐200g (0.517mol) 加入到反应瓶中,加入1L二氯甲烷搅拌降温,-5℃滴加四甲基胍174g (1.51mol),滴完保温搅拌10~20分钟。-5℃滴加氯乙酰氯116.8g (1.034mol) 和二氯甲烷300mL的混合液,滴毕保温2小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0072] 3.他达拉非的制备

[0073] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺醇溶液80.3g (1.034mol),加毕,升温至50~60℃,保温反应4小时,减压蒸去二氯甲烷,降温至0~5℃,搅拌3小时,过虑,水洗,干燥,得他达拉非200g。收率99.3%,纯度99.4%。

[0074] 实验例5:

[0075] 1.化合物I盐酸盐的制备

[0076] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克(0.209mol)、胡椒醛36.1克(0.24mol)加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

[0077] 2.化合物II反应混合液的制备



[0078] 将化合物I盐酸盐200g (0.517mol) 加入到反应瓶中,加入1L N,N-二甲基甲酰胺搅拌降温,-5℃滴加N,N-二异丙基乙胺195g (1.51mol),滴完保温搅拌10~20分钟。-5℃滴加氯乙酰氯116.8g (1.034mol) 和N,N-二甲基甲酰胺300mL的混合液,滴毕保温2小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0079] 4. 他达拉非的制备

[0080] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺水溶液80.3g (1.034mol),加毕,升温至50~60℃,保温反应3小时,降温至0~5℃,搅拌3小时,过滤,水洗,干燥,得他达拉非189g。收率93.9%,纯度99.7%。

[0081] 实验例6:

[0082] 1. 化合物I盐酸盐的制备

[0083] 将D-色氨酸甲酯盐酸盐50.0克 (0.209mol)、胡椒醛36.1克 (0.24mol) 加入到400毫升异丙醇中,搅拌均匀,升温至回流,16小时后,降温至室温后继续冰浴降温至0~5℃,保温2小时,过滤,异丙醇洗涤,真空干燥,得化合物I盐酸盐75克,收率92.8%,HPLC纯度99.1%。

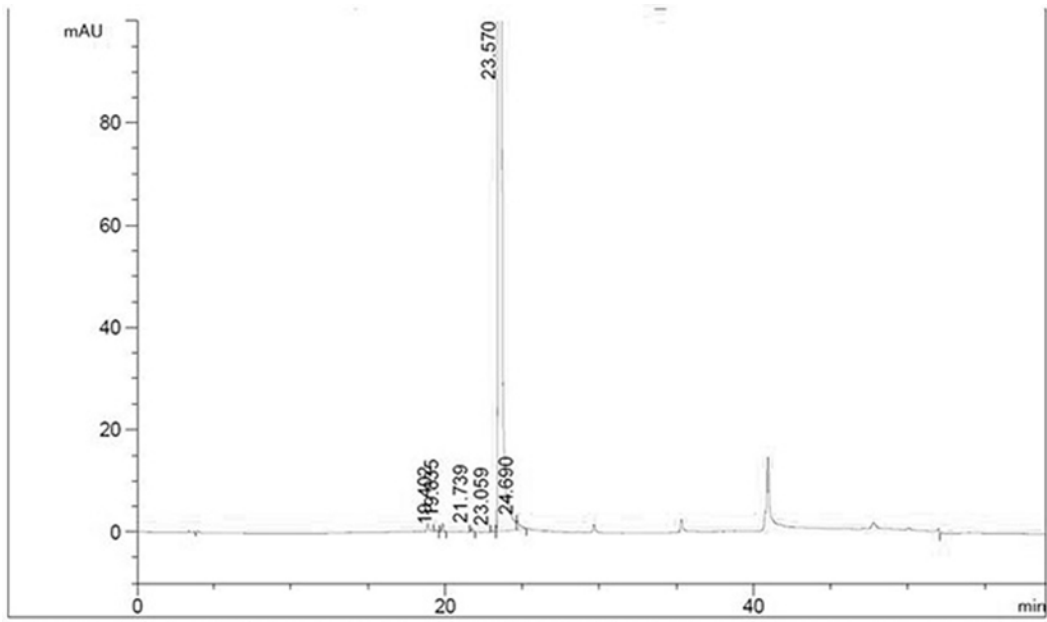
[0084] 2. 化合物II反应混合液的制备

[0085] 将化合物I盐酸盐200g (0.517mol) 加入到反应瓶中,加入1L乙酸乙酯搅拌降温,-5℃滴加三乙胺152.8g (1.51mol),滴完保温搅拌10~20分钟。-5℃滴加氯乙酰氯116.8g (1.034mol) 和乙酸乙酯200mL的混合液,滴毕保温2小时,TLC检测反应液,展开剂为乙酸乙酯:正己烷=1:1,反应完毕得化合物II反应混合液,直接用于下一步反应。

[0086] 3. 他达拉非的制备

[0087] 上步化合物II反应混合液中流加40%甲胺醇溶液80.3g (1.034mol),加毕,升温至50~60℃,保温反应3小时,减压蒸去乙酸乙酯,降温至0~5℃,搅拌3小时,过滤,水洗,干燥,得他达拉非192g。收率95.3%,纯度99.7%。

[0088] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都涵盖在本发明的保护范围之内。



Signal: VWD1 A, 波长=285 nm

RetTime [min]	Area [mAU*s]	Area%	Symm.	USP Tail.	Plates	Resolution
19.402	2.522	0.016	0.887	0.938	153735	
19.835	12.035	0.076	1.020	0.976	167565	2.205
21.739	4.799	0.030	0.973	0.971	205601	9.863
23.059	1.746	0.011	0.499	1.209	82215	5.132
23.570	15808.038	99.676	0.994	0.991	221114	1.957
24.690	30.258	0.191	0.399	-5.240	72966	3.950
Total	15859.398					

图1