



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104761489 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201410281882. 3

(22) 申请日 2014. 06. 23

(71) 申请人 济南三元化工有限公司

地址 250100 山东省济南市高新区舜风路
322 号 1 号楼 407 室

(72) 发明人 宫庆创 李国丽 司志现

(51) Int. Cl.

C07D 213/61(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

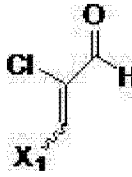
一种依托考昔或其药学上可接受的盐的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种依托考昔的制备方法,其特征是包括以下步骤:(a)2-氯丙二醛(化合物1)与对甲磺基苯乙酰胺(化合物2)反应制备2-羟基-3-对甲磺基苯基-5-氯吡啶(化合物3);(b)将化合物3与三卤氧磷反应制备2-卤代-3-对甲磺基苯基-5-氯吡啶(化合物4);(c)将化合物4与过氧化氢反应制备2-卤代-3-对甲磺酰基苯基-5-氯吡啶(化合物5);(d)将化合物5与2-甲基-吡啶-5-硼酸在钨催化下偶联得到依托考昔。所述制备方法具有纯度高、收率高、成本低、操作简单等优点。

1. 一种依托考昔或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征是包括以下步骤:

(a) 将化合物 1 与对甲硫基苯乙酰胺反应制备 2- 羟基 -3- 对甲硫基苯基 -5- 氯吡啶, 化合物 1 结构如下:



, X_1 选自 OH、卤素和 OR, 所述 R 为烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基或芳基磺酰

基;

(b) 将步骤(a)产物与三卤氧磷反应制备 2- 卤代 -3- 对甲硫基苯基 -5- 氯吡啶;(c) 将步骤(b)产物进行氧化反应制备 2- 卤代 -3- 对甲磺酰基苯基 -5- 氯吡啶;

(d) 将步骤(c)产物与 2- 甲基 - 吡啶 -5- 硼酸在钯催化下偶联得到依托考昔;

(e) 任选地, 将依托考昔与酸反应制备其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(a)中取代基 X_1 优选 OH、Cl 或 Br。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(b)中三卤氧磷选自三氯氧磷或三溴氧磷。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(c)的氧化反应采用过氧化氢或过氧乙酸作为氧化剂。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(c)的氧化反应中加入氧化催化剂,所述氧化催化剂选自钼酸钠、钨酸钠、钼酸铵、钨酸铵、钼酸钾和钨酸钾。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(d)中的钯催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 或 $PdCl_2$ 。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:对甲硫基苯乙酰胺与化合物 1 的摩尔比为 1:1-2, 优选 1:1-1.5。

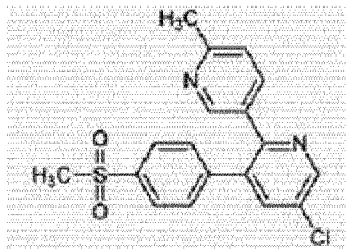
一种依托考昔或其药学上可接受的盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗炎药依托考昔或其药学上可接受的盐的制备方法。

背景技术

[0002] 依托考昔(Etoricoxib),化学名称为5-氯-2-(2-甲基-5-吡啶基)-3-对甲磺酰基苄基吡啶,是环加氧酶-2的有效选择性抑制剂,其具有抗炎、退热和镇痛性质。依托考昔已经被监督管理部门批准在临床上用作非甾体抗炎药。该药物作为膜包衣片剂上市,商品名为Arcoxia,其结构式如下:



该化合物首次公开在EP0912518B1中,其制备方法通过钯催化的芳基/吡啶基卤化物与芳基/吡啶基硼酸或锡烷的偶联来合成,上述制备方法难以大规模生产且物料成本昂贵。

[0003] EP0975596B1描述了用于制备该化合物的方法,其中通过2-氯丙二醛与甲基磺酰基苄基吡啶基酮的缩合以适度收率形成吡啶部分。

[0004] EP1023266B1公开了通过2,3-二取代的丙烯醛与甲基磺酰基苄基吡啶基酮的缩合以适度收率制备所述化合物的方法。EP1023266B1也描述了用于制备中间体化合物甲基磺酰基苄基吡啶基酮的方法,该方法通过将卤化甲磺基苄基镁与吡啶部分的Weinreb酰胺反应以形成甲磺基苄基吡啶基酮,接着进行硫醚的氧化,以提供甲基磺酰基苄基吡啶基酮。

[0005] EP1071745B1(也参见US 6,040,319;WO 99/55830)描述了用于制备所述化合物的方法,该方法在碱性的反应条件下,使甲基磺酰基苄基吡啶基酮与2-氯-1,3-双(二甲氨基)三亚甲六氟磷酸盐(2-chloro-1,3-bis(dimethylamino)trimethinium hexafluorophosphate)进行缩合反应。也报告了用于合成5-氯-3-(4-甲磺基苄基)-6'-甲基-[2,3']联吡啶和5-氯-3-(4-甲磺酰基苄基)-6'-甲基-[2,3']联吡啶的类似方法(Org. Lett. (2000), 2(15), 2339-2341),其中2-氯-1,3-双(二甲氨基)三亚甲六氟磷酸盐与甲磺基苄基吡啶基酮或甲基磺酰基苄基吡啶基酮在碱性的反应条件下反应。

[0006] 2-氯丙二醛的合成在1904被Diekmann back报道(Ber. Deut. Chem. Ges. (1904) 37, 4638)。2-氯丙二醛的合成和应用于1975被Rechardt和Halbritter广泛地综述(Angew. Chem. Int. Ed(1975) 14, 86)。因为容易地可获得和在经济上不昂贵,2-氯丙二醛适于所述化合物的合成。

[0007] 描述于EP1023266B1的丙烯醛衍生物的制备需要制备2-氯丙二醛之后的附加的合成步骤,这增加产生成本和环境风险。

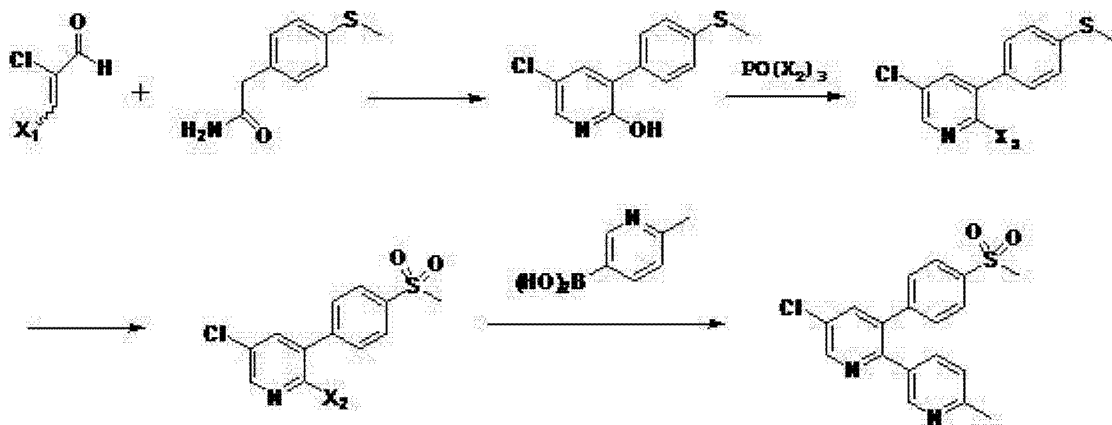
[0008] 在 EP1071745B1 中报道的 2- 氯 -1,3- 双 (二甲氨基) 三亚甲六氟磷酸盐的制备涉及使用危险的化学物品例如磷酰氯, 其也可以导致对职业健康有害的化学物品, 危险的化学物品例如 N, N- 二甲基甲酰胺。涉及这些危险的化学物品的方法增加方法控制中的风险和导致对操作员和环境的可能的风险。

[0009]

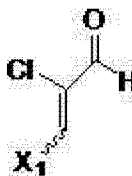
发明内容

[0010] 针对现有技术中的不足, 本发明提供了一种新的依托考昔或其药学上可接受的盐的制备方法, 该方法操作简单, 收率较高, 且所得产品纯度高, 质量好。

[0011] 本发明技术方案如下:



(a) 将化合物 1 与对甲硫基苯乙酰胺反应制备 2- 羟基 -3- 对甲硫基苯基 -5- 氯吡啶 (化合物 2), 化合物 1 结构如下:



, 取代基 X_1 选自 OH、卤素和 OR, 所述 R 为烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基

或芳基磺酰基, 优选 OH、Cl 或 Br, 对甲硫基苯乙酰胺与化合物 1 的摩尔比为 1:1-2, 优选 1:1-1.5;

(b) 将化合物 2 与三卤氧磷反应制备 2- 卤代 -3- 对甲硫基苯基 -5- 氯吡啶 (化合物 3), 所述三卤氧磷选自三氯氧磷或三溴氧磷;

(c) 将化合物 3 进行氧化反应制备 2- 卤代 -3- 对甲磺酰基苯基 -5- 氯吡啶 (化合物 4), 所述氧化反应采用过氧化氢或过氧乙酸作为氧化剂, 任选地, 所述氧化反应中加入氧化催化剂, 所述氧化催化剂选自钼酸钠、钨酸钠、钼酸铵、钨酸铵、钼酸钾和钨酸钾;

(d) 将化合物 4 与 2- 甲基 - 吡啶 -5- 硼酸在钯催化下偶联得到依托考昔, 所述钯催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 或 $PdCl_2$;

(e) 任选地, 将依托考昔与酸反应制备其药学上可接受的盐, 所述酸包括: 盐酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、醋酸、磷酸等。

[0012]

具体实施方式

[0013] 实施例 1

2-羟基-3-对甲硫基苯基-5-氯吡啶(化合物 2)的制备

将 2-氯丙二醛(16.0g, 约 0.15mol) 和对甲硫基苯乙酰胺(18.1g, 约 0.1mol) 加入至乙醇(150ml), 室温下搅拌 10min, 缓慢滴加 3ml 吡啶, 逐渐升温至回流, 搅拌反应 4 小时, 反应结束后蒸除溶剂, 产物用乙酸乙酯溶解后用碳酸氢钠饱和溶液(3×50ml) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到残余物在己烷/乙醚中结晶, 得到 2-羟基-3-对甲硫基苯基-5-氯吡啶 24.3g。

[0014] 实施例 2a

将 2-羟基-3-对甲硫基苯基-5-氯吡啶(15.1g, 约 0.06mol) 在密封罐中与 POCl₃ (150ml) 一起在 140℃ 加热 15 小时, 冷却至室温后, 减压蒸除多余 POCl₃。残余物用乙酸乙酯和水稀释, 然后用饱和碳酸氢钠溶液中和至 PH 约为 7。取出有机相, 用盐水洗涤并浓缩, 残余固体在己烷/乙醚中重结晶, 得到 2,5-二氯-3-对甲硫基苯基吡啶 13.8g。

[0015] 实施例 2b

将实施例 2a 中的 POCl₃ 替换为 POBr₃, 其余反应条件保持不变, 得到 2-溴-3-对甲硫基苯基-5-氯吡啶 16.5g。

[0016] 实施例 3a

将钼酸钠(1.2g, 0.004mol) 加入至 2,5-二氯-3-对甲硫基苯基吡啶(27.0g, 约 0.1mol) 和硫酸(4.9g, 约 0.05mol) 在甲醇(250ml) 中的溶液。将溶液加热至 55℃, 加入 40ml 30% 的过氧化氢。将反应混合物保持搅拌 15min, 加入 60ml 30% 的 NaHSO₃。然后将反应混合物冷却至室温, 在减压下移除有机溶剂, 加入 100ml 水。用乙酸乙酯洗涤(2×50ml)。将溶液用 30% 的 NaOH 溶液中和至 PH 约为 7, 收集沉淀, 用水洗涤。固体用含水乙醇溶液重结晶, 真空干燥得 2,5-二氯-3-对甲磺酰基苯基吡啶 29.4g。

[0017] 实施例 3b

将实施例 3a 中的 2,5-二氯-3-对甲硫基苯基吡啶替换为 2-溴-3-对甲硫基苯基-5-氯吡啶, 其余反应条件保持不变, 得到 2-溴-3-对甲磺酰基苯基-5-氯吡啶 29.0g。

[0018] 实施例 4a

将 2,5-二氯-3-对甲磺酰基苯基吡啶(30.2g, 约 0.1mol)、2-甲基-吡啶-3-硼酸(13.7g, 约 0.1mol), 120ml 碳酸钠水溶液(2M) 和 1.2g Pd(PPh₃)₄ 在乙醇/甲苯(240ml, 1:1) 中的混合物回流加热 15 小时, 将混合物冷却至室温, 经硅藻土过滤, 滤液用水和盐水洗涤(2×100ml), 用无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到残余物在己烷/乙醚中结晶, 得到 5-氯-2-(2-甲基-5-吡啶基)-3-对甲磺酰基苯基吡啶, 即依托考昔 33.4g, 产物经 HPLC 分析, 纯度为 97.3%。

[0019] 实施例 4b

将实施例 4a 中的 2,5-二氯-3-对甲磺酰基苯基吡啶替换为 2-溴-3-对甲磺酰基苯基-5-氯吡啶, 其余反应条件保持不变, 得到 5-氯-2-(2-甲基-5-吡啶基)-3-对甲磺酰基苯基吡啶, 即依托考昔 35.2g 产物经 HPLC 分析, 纯度为 98.0%。