



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102311406 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 11

(21) 申请号 201010214306. 9

(22) 申请日 2010. 06. 29

(71) 申请人 武汉启瑞药业有限公司

地址 430223 湖北省武汉市东湖新技术开发  
区庙山小区

申请人 上海美悦生物科技发展有限公司

(72) 发明人 孙章辉 廖文胜 陈蔚江 王朝东

(51) Int. Cl.

C07D 295/088(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

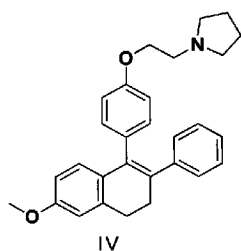
### (54) 发明名称

拉索昔芬中间体的制备方法

### (57) 摘要

本发明涉及一种拉索昔芬中间体（即化合物 IV）或其无机酸盐的制备方法，该方法将化合物 I 转化成格氏试剂后、与 6- 甲氧基萘满酮进行反应制得化合物 II 或其无机酸盐，再经溴化反应后制得化合物 III 或其无机酸盐，再与苯硼酸进行偶联反应制得。化合物 IV 或其无机酸盐是制备治疗骨质疏松药物拉索昔芬的关键中间，本发明的方法生产成本低，并且利于环保，也适合工业化生

产。



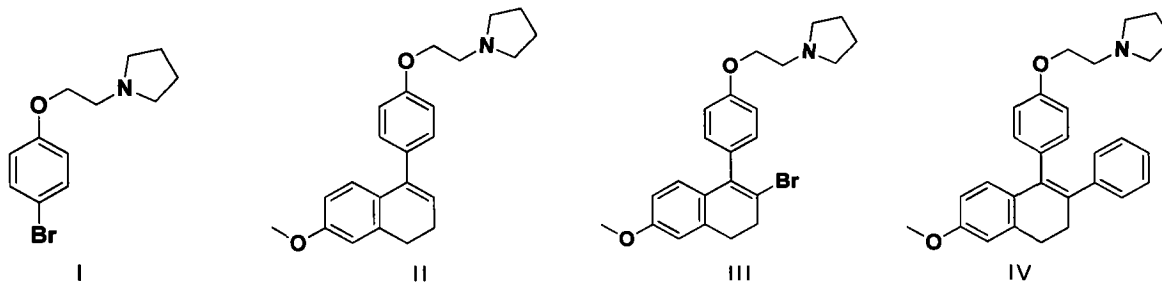
1. 一种拉索昔芬中间体的制备方法,包含以下步骤:

A、化合物 I 在金属镁存在下进行格氏反应,再与 6-甲氧基萘满酮反应制得化合物 II 或其无机酸盐;

B、步骤 A 制得的产物溶解在有机溶剂中,在溴化剂存在下经溴化反应制得化合物 III 或其无机酸盐;

C、步骤 B 制得的产物溶解在有机溶剂中,在无机碱存在下与苯硼酸进行偶联反应制得化合物 IV 或其无机酸盐;

所述有机溶剂为四氢呋喃或 1,4-二氧六环,所述无机酸为盐酸或氢溴酸。



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是步骤 A 中金属镁与化合物 I 的投料摩尔比为 0.95 ~ 1.2 : 1,6-甲氧基萘满酮与化合物 I 的投料摩尔比为 1 ~ 2.0 : 1。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是步骤 B 中溴化剂与化合物 II 或其无机酸盐的投料摩尔比为 0.9 ~ 1.5 : 1,无机酸如上所述。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的方法,其特征是步骤 B 所述的溴化剂为三溴化吡啶鎓。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是步骤 C 中苯硼酸与化合物 III 或其无机酸盐的投料摩尔比为 :1.0 ~ 2.0 : 1,无机酸如上所述。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是步骤 C 所述的催化剂为四三苯基膦钯、氯化钯或其各种配体、醋酸钯或其各种配体。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其特征是步骤 C 所述的催化剂为四三苯基膦钯。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是所述的无机碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠或碳酸氢钾。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征是步骤 C 所述的无机碱为碳酸钠或碳酸钾。

10. 一种拉索昔芬中间体的制备方法,包括以下步骤:

A、化合物 I 在金属镁和四氢呋喃存在下,如微量 1,2-二溴乙烷作为引发剂进行格氏反应,再与 6-甲氧基萘满酮反应制得化合物 II 或其无机酸盐,金属镁与化合物 I 的投料摩尔比为 0.95 ~ 1.2 : 1,6-甲氧基萘满酮与化合物 I 的投料摩尔比为 1.0 ~ 2.0 : 1;

B、化合物 II 或其无机酸盐在四氢呋喃中加入三溴化吡啶鎓进行溴化反应制得化合物 III 或其无机酸盐,所述三溴化吡啶鎓与化合物 II 或其无机酸盐的投料摩尔比为 0.9 ~ 1.5 : 1;

C、化合物 II 或其无机酸盐溶解在四氢呋喃中,加入碳酸钠或碳酸钾、催化量的四三苯基膦钯、苯硼酸进行反应制得化合物 IV 或其无机酸盐,苯硼酸与化合物 III 或其无机酸盐的投料摩尔比为 1.0 ~ 2.0 : 1,碳酸钠或碳酸钾与化合物 III 或其无机酸盐的投料摩尔比为 1 ~ 5 : 1;所述无机酸为盐酸或氢溴酸。

## 拉索昔芬中间体的制备方法

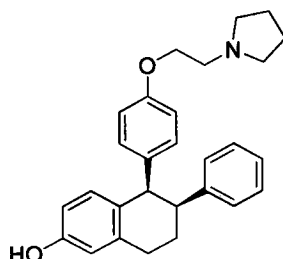
### 技术领域

[0001] 本发明属于化学领域,涉及一种制备拉索昔芬中间体的新方法,具体涉及一种制备 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷 (Nafoxidene) 及其无机酸盐的新方法。

### 背景技术

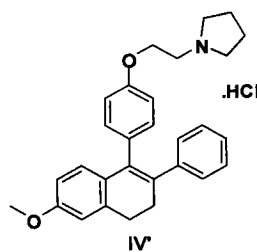
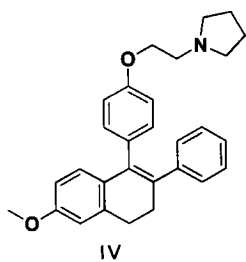
[0002] 拉索昔芬 (商品名:Fablyn) 是一种用于治疗绝经后骨质疏松症的药物。其化学名称为 (-) 顺式-6(S)-苯基-5(R)-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢化萘-2-酚,如以下结构式:

[0003]



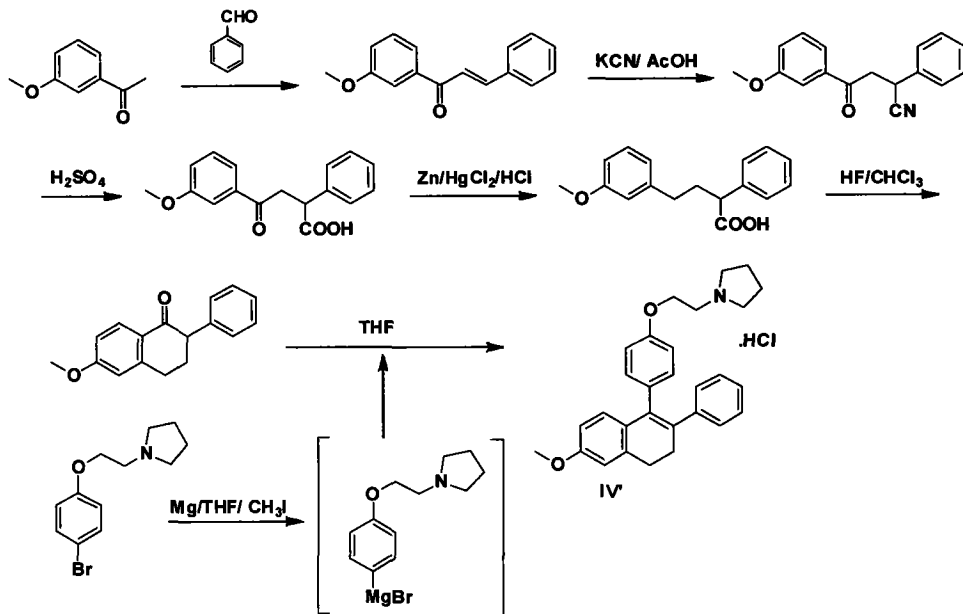
[0004] 拉索昔芬已报道多种合成方法,其中涉及一个关键中间体 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷 (即 Nafoxidene, 化合物 IV), 如以下结构式所示。Nafoxidene 易与酸结合成稳定的盐, 现有文献报道了 Nafoxidene 盐酸盐 (如化合物 IV' 所示)。

[0005]



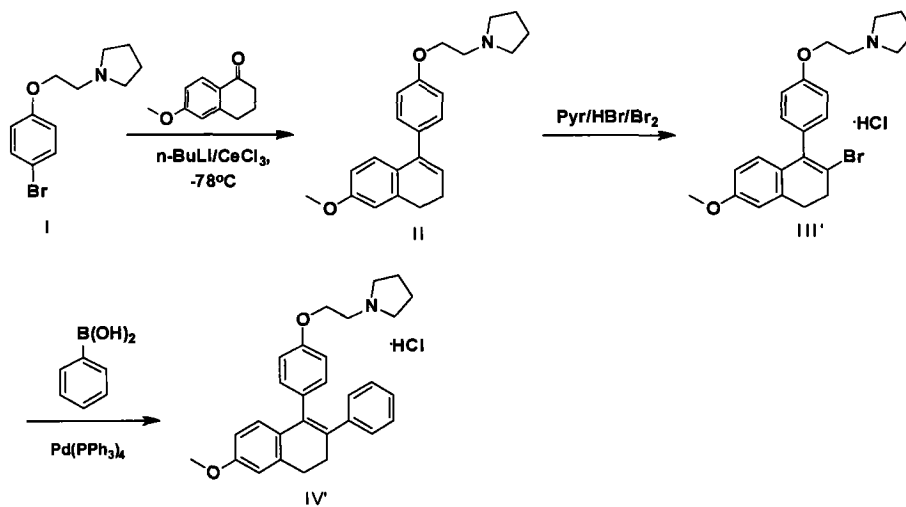
[0006] 文献报道有两种制备化合物 IV' 的方法。美国专利 US3274213B1 公开了一种制备方法,制备路线如下反应路线所示。该方法从起始原料开始,制备路线长,且使用了剧毒品氰化钾和强腐蚀性试剂氟化氢,操作不安全,且给三废处理带来困难,对人员和生产设备要求高,不适合工业化生产,该法中最后一步格氏反应的收率仅为 24%,该方法的整体收率低,生产成本也高。

[0007]



[0008] 欧洲专利 EP0802910A1 公开了另一种制备方法,如下反应路线所示。该方法以 6-甲氧基-1-四氢萘酮和 1-[2-(4-溴苯氧基)-乙基]吡咯烷为起始原料,在无三氯化铯和正丁基锂的作用下反应,再经三溴化吡啶鎓溴化后,在四三苯基磷钯存在下与苯硼酸反应,再经盐酸酸化后制得化合物 IV'。该方法中,三氯化铯用量较大,市场价格昂贵,且还需 -78℃ 的超低温条件,对生产设备要求高。该方法的整体收率不高,生产成本低,也不利于工业化生产。

[0009]



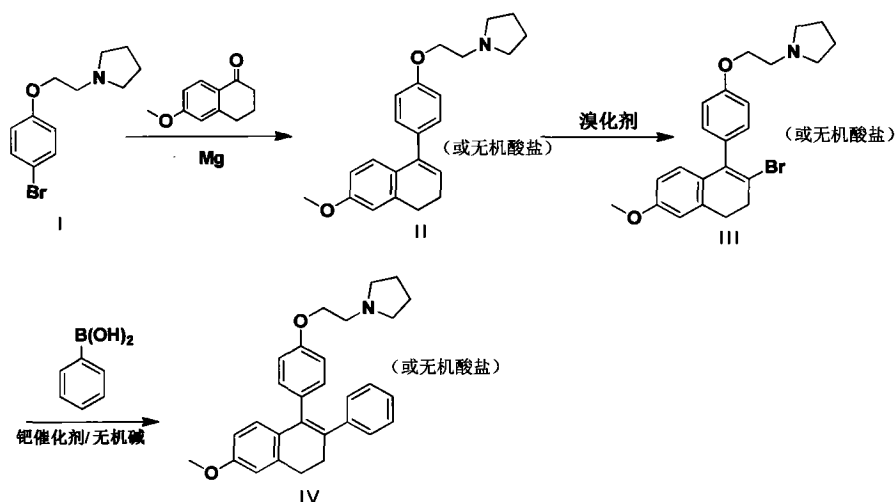
## 发明内容

[0010] 本发明所述的拉索昔芬中间体是指 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷 (即 Nafoxidene, 化合物 IV) 或其无机酸盐。

[0011] 本发明所要解决的技术问题是提供一种制备化合物 IV 或其无机酸盐的新方法,该方法收率高,成本低,更加适合工业化生产。

[0012] 为此,本发明采取的详细技术方案如以下反应路线所示:

[0013]



[0014] 说明：无机酸为盐酸或氢溴酸

[0015] 本发明提供了一种制备拉索昔芬中间体的方法，包含以下步骤：

[0016] A：化合物 I 在金属镁存在下进行格氏反应，再与 6-甲氧基萘满酮反应制得化合物 II 或其无机酸盐；

[0017] B、步骤 A 制得的产物溶解在有机溶剂中，在溴化剂存在下经溴化反应制得化合物 III 或其无机酸盐；

[0018] C、步骤 B 制得的产物溶解在有机溶剂中，在无机碱存在下与苯硼酸进行偶联反应制得化合物 IV 或其无机酸盐；

[0019] 所述有机溶剂为四氢呋喃或 1,4-二氧六环，所述无机酸为盐酸或氢溴酸。

[0020] 上述有机溶剂优选四氢呋喃。

[0021] 上述无机酸优选盐酸。

[0022] 上述步骤 A 中：所述格氏反应在常温或加热回流下进行，格氏反应的溶剂优选四氢呋喃，优选加入引发剂，引发剂为碘、碘甲烷或 1,2-二溴乙烷，优选 1,2-二溴乙烷。金属镁与化合物 I 的投料比为 0.95 ~ 1.2 : 1 (摩尔比)，优选 1.0 ~ 1.1 : 1 (摩尔比)。6-甲氧基萘满酮的与化合物 I 的投料比为 1.0 ~ 2.0 : 1 (摩尔比)，优选 1 ~ 1.5 : 1 (摩尔比)。

[0023] 上述步骤 A 使得反应条件温和，易于工业化生产，也简化了操作，此外，发明人还意外地发现步骤 A 的反应收率较高，超出了预期。

[0024] 在上述步骤 B 中，使用的溴化剂优选三溴化吡啶鎓或单质溴，更优选三溴化吡啶鎓；为使反应获得较佳的转化率和较高的本步骤产品纯度，溴化剂在与化合物 II 或其无机酸盐的投料比为 0.9 ~ 1.5 : 1 (摩尔比)，优选 1.0 ~ 1.2 : 1 (摩尔比)；制得的化合物 III 或其无机酸盐可不经纯化可直接用于下步反应。

[0025] 在上述步骤 C 中，所述的钯催化剂优选四三苯基膦钯、氯化钯或其各种配体、醋酸钯或其各种配体，所述的配体例如双(三苯基膦)-二氯化钯、1,1'-双(二苯基膦)-二戊贴二氯化钯(II)二氯甲烷复合物、三苯基膦醋酸钯等，钯催化剂更优选四三苯基膦钯。所述无机碱优选碱金属的碳酸盐或酸式碳酸盐，更优选碳酸钠或碳酸钾。

[0026] 在上述步骤 C 中，为使反应获得较佳的转化率和较高的本步骤产品纯度，控制苯硼酸的投料量，优选苯硼酸与化合物 III 或其无机酸盐的投料比为 1.0 ~ 2.0 : 1 (摩尔

比)。制备化合物 IV 的无机酸盐时,可将先的化合物 IV 溶解在有以下溶剂中,再加入无机酸进行酸化,制得相应的化合物 IV 盐,这些溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、二氧六环、乙腈和丙酮中的一种或多种溶剂的混合,优选二氯乙烷或乙酸乙酯;无机酸如上所述。

[0027] 相比现有技术,本发明提供的方法在常温或普通的加热条件下即可完成,无需超低温、剧毒反应试剂、氟化反应条件与设备,路线简短,操作简便,更加适合工业化生产。此外,本发明的方法的整体收率有较大地提高,并使用相对低廉的原料材料,使得化合物 IV 或其酸式盐的生产成本被大幅降低。

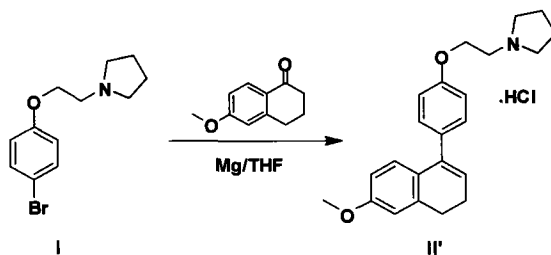
### 具体实施方式

[0028] 下面将结合实施例对发明内容作进一步描述,但本发明不受其限制。

[0029] 实施例 1

[0030] 1-(2-(4-(6-甲氧基-3,4-二氢-1-基)苯氧基)乙基)吡咯烷盐酸盐(化合物 II')

[0031]



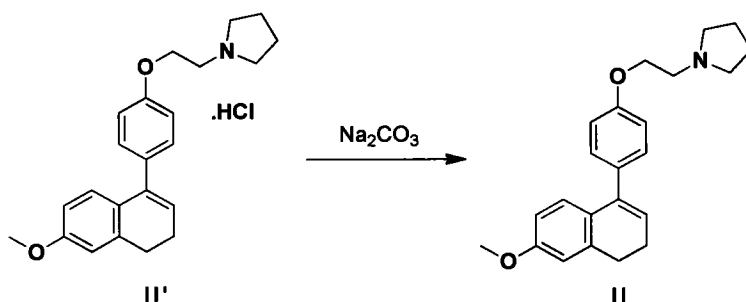
[0032] 将镁带 2.7g(114mmol) 放于 500mL 三口瓶中,加入 10mL 四氢呋喃,搅拌下加入几滴 1,2-二溴乙烷,滴加化合物 I 31g(114mmol) 的四氢呋喃溶液 114mL,滴加完后开始加热反应至回流,至镁带全部溶解消失后,滴加 6-甲氧基萘满酮 20g(114mmol) 的四氢呋喃溶液 114mL,加完后继续回流反应过夜。反应结束后冷却至室温,加入 50mL 水和 200mL 乙酸乙酯,搅拌 10 分钟后用硅藻土过滤,并用乙酸乙酯淋洗几次,滤液浓缩,向残余物中加入 2N 盐酸 200mL,水溶液用甲基叔丁基醚洗涤,再用二氯甲烷 100mL×3 萃取,有机相再用 1N 盐酸 100mL 洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤,浓缩,真空干燥,得到 21.9g 固体(即化合物 II',收率 55%)。化合物 II' 的鉴定参数:

[0033] (MS :350.2[P<sup>+</sup>+1]) ;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12.62(br, 1H), 7.22(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.91(m, 3H), 6.77(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.63(dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 5.91(t, J = 4.6Hz, 1H), 4.56(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.89(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.54(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.80(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.37(m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.09(m, 2H)。

[0034] 实施例 2

[0035] 1-(2-(4-(6-甲氧基-3,4-二氢-1-基)苯氧基)乙基)吡咯烷(化合物 II) 的制备

[0036]



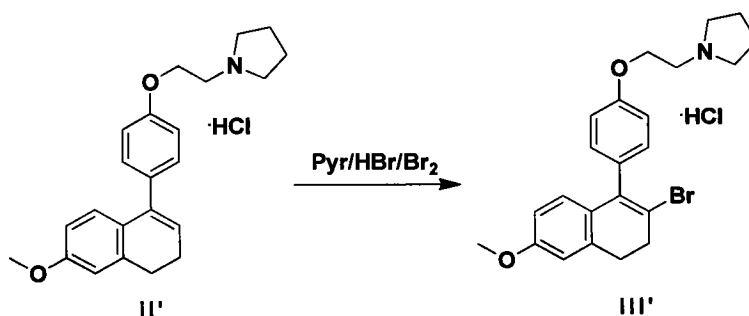
[0037] 将 5g 化合物 II' (制备方法参照实施例 1) 溶于 50mL 二氯甲烷, 用 25mL 饱和碳酸钠水溶液洗涤, 再用 25ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩、真空干燥, 得到化合物 II (4.5g, 收率 99%)。化合物 II 鉴定参数:

[0038] (MS :350.2[P<sup>+</sup>+1]) ;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.28(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.95(m, 3H), 6.79(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.65(dd, J = 8.4, 2.6Hz, 1H), 5.93(t, J = 4.6Hz, 1H), 4.18(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 2.98(m, 2H), 2.83(m, 2H), 2.69(m, 4H), 2.39(m, 2H), 1.86(m, 4H)。

[0039] 实施例 3

[0040] 1-(2-(4-(2-溴-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基)乙基)吡咯烷盐酸盐 (化合物 III') 的制备

[0041]



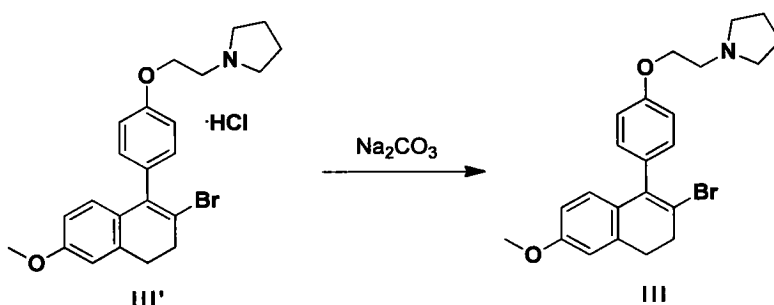
[0042] 将化合物 II' 9.0g (25mmol, 或等量的化合物 II) 溶于 250mL 四氢呋喃中, 加入三溴化吡啶鎓 8.0g (25mmol), 室温搅拌 3 天。反应液在旋蒸上浓缩干, 在残余物中加入甲基叔丁基醚 100mL, 过滤, 所得固体溶于 200mL 二氯甲烷, 用 0.5N 盐酸 100mL 洗涤两次, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩, 得 12.4g 棕红色固体, 即化合物 III', 直接用于下步反应。化合物 III' 的鉴定参数:

[0043] (MS :428.2/430.2[P<sup>+</sup>+1]) ;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11.77(br, 1H), 7.18(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.97(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.72(d, 1H), 6.57(m, 2H), 4.61(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.57(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.95(m, 4H), 2.28(m, 2H), 2.16(m, 2H)。

[0044] 实施例 4

[0045] 1-(2-(4-(2-溴-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基)乙基)吡咯烷 (化合物 III) 的制备

[0046]



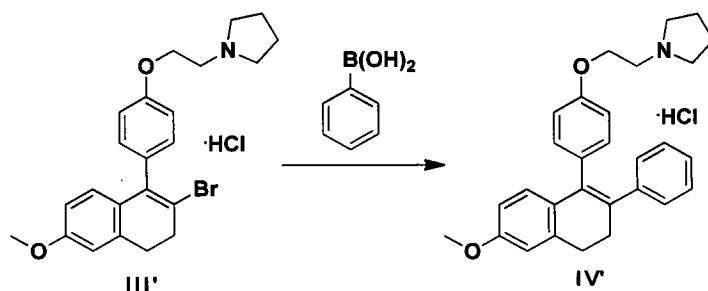
[0047] 将 5g 化合物 III' (制备方法参照实施例 3) 溶于 50mL 二氯甲烷, 用 25mL 饱和碳酸钠水溶液洗涤, 再用 25mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩、真空干燥, 得到化合物 III (4.6g)。化合物 III 鉴定参数:

[0048] (MS :428. 2/430. 2[P<sup>+</sup>+1]) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7. 15 (d, J = 8. 4Hz, 2H), 6. 98 (d, J = 8. 4Hz, 2H), 6. 70 (d, 1H), 6. 57 (m, 2H), 4. 18 (t, 2H), 3. 79 (s, 3H), 2. 95 (m, 6H), 2. 63 (m, 4H), 1. 83 (m, 4H)。

[0049] 实施例 5

[0050] 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷盐酸盐 (化合物 IV') 的制备

[0051]



[0052] 分别取化合物 III' 12g (25mmol, 或等量的化合物 III)、苯硼酸 4.6g (38mmol) 和四三苯基磷钡 1.1g, 溶于 250mL 四氢呋喃, 搅拌下加入 80mL 碳酸钠水溶液 (碳酸钠固体 8.0g 溶于 80mL 水中), 加热回流反应过夜。第二天停止反应冷却至室温, 加入水 100mL 和乙酸乙酯 200mL, 振荡分液, 水相再用乙酸乙酯萃取两次, 有机相浓缩干后得一黑色油状物, 加入 200mL 二氯甲烷溶解, 有机溶液用 1N 盐酸洗涤 2 次, 再用饱和碳酸钠水溶液洗涤 1 次, 有机相浓缩干后加入 100mL 乙酸乙酯, 充分搅拌使其完全溶解, 所得黑色溶液在搅拌下缓慢滴加浓盐酸直至溶液呈酸性, 逐渐有固体沉淀析出, 过滤收集固体并真空干燥 5 小时, 得到固体 9.5g (即化合物 IV', 收率 82%)。化合物 IV' 鉴定参数:

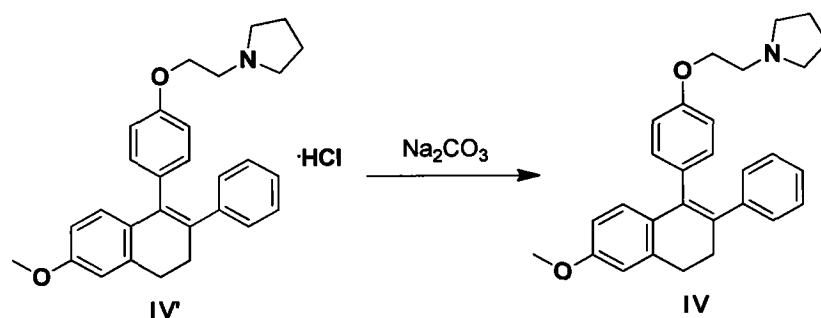
[0053] (MS :426. 3[P<sup>+</sup>+1]) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12. 47 (br, 1H), 7. 25 ~ 6. 95 (m, 7H), 6. 80 ~ 6. 50 (m, 5H), 4. 48 (m, 2H), 3. 84 (m, 2H), 3. 80 (s, 3H), 3. 52 (m, 2H), 3. 08 (m, 2H), 2. 97 (m, 2H), 2. 76 (m, 2H), 2. 25 (m, 2H), 2. 15 (m, 2H)。

[0054] 实施例 6

[0055] 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷 (化合物 IV) 的制备

[0056]





[0057] 将 5g 化合物 IV' (制备方法参照实施例 5) 溶于 50mL 二氯甲烷, 用 25mL 饱和碳酸钠水溶液洗涤, 再用 25ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩、真空干燥, 得到化合物 IV (4.6g)。化合物 IV 鉴定参数:

[0058] (MS :426.3 [P<sup>+</sup>+1]) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25 ~ 6.95 (m, 7H), 6.81 ~ 6.50 (m, 5H), 4.10 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)。