



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106496201 A

(43)申请公布日 2017.03.15

(21)申请号 201610934462.X

(22)申请日 2016.10.31

(71)申请人 昆药集团股份有限公司

地址 650106 云南省昆明市高新技术产业
开发区科医路166号

(72)发明人 朱海贝 王子幼 李志朋 曾涛

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227

代理人 赵青朵

(51) Int. Cl.

C07D 403/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页 附图7页

(54)发明名称

一种阿伐那非原料药的制备方法

(57)摘要

本发明涉及医药合成技术领域,公开了一种阿伐那非原料药的制备方法。本发明所述制备方法以中间体-MI为起始原料,依次经氧化反应、与L-脯氨酸的缩合反应、水解反应、脱水缩合反应得到阿伐那非,针对现有阿伐那非制备方法缺少监测和分析方法的问题,本发明提供了一套行之有效的监控和检测方法,能够有效控制中间产物和终产物的品质,同时经过调整后的各步纯化方法使得中间产物和终产物的纯度达到较高水平,特别适合工业化大生产。

1. 一种阿伐那非原料药的制备方法,其特征在于,包括:

步骤1、2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶经氧化反应得到2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶粗品,然后纯化产物;

步骤2、步骤1纯化后的产物2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶,在缚酸剂存在的条件下,与L-脯氨酸进行缩合反应,得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶粗品,然后纯化产物;

步骤3、步骤(2)纯化后的产物(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶,在碱性条件下,经水解得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸粗品,然后纯化产物;

步骤4、步骤(3)纯化后的产物(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸,在碱性条件及活化剂、缩合剂、催化剂存在的条件下进行酰胺化,得到最终产品(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶,即阿伐那非粗品,然后纯化终产物;

其中,步骤1-4反应均以HPLC监测反应终点对产物进行质量分析,HPLC以十八烷基硅烷键和硅胶为填充剂,以醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,检测波长265nm,柱温30-35℃,流速0.5-1.0ml/min。

2. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤1和步骤2中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,在检测反应终点时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为20:80,甲醇和水的体积比为70:30;在对产物进行质量分析时,0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为30:70,甲醇和水的体积比为70:30。

3. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤3中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇流动相,在检测反应终点时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为30:70;在对产物进行质量分析时,0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为35:65。

4. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤4中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,在检测反应终点对产物进行质量分析时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比均为30:70,甲醇和水的体积比均为70:30。

5. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,步骤1所述纯化为:

将2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶粗品用碳酸氢钠溶液洗涤两次,静置分层,将有机相加入氯化钠溶液洗涤,静置分层,将有机相加入纯化水洗涤,静置分层,收集有机相干燥,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,滤液减压浓缩,得到油状物产物,即为纯化后的2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶。

6. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,步骤2所述纯化为:

(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶粗品加入碳酸氢钠溶液搅拌均匀静置分层,下层有机相用氯化钠溶液洗涤,再用纯化水洗涤,静置分层,将有机相干燥,过滤浓缩,然后加入甲基叔丁基醚加热回流,过滤,滤液搅拌缓慢冷至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 析晶,过滤得白色粉末;

用二氯甲烷溶解所述白色粉末,然后柱层析,柱层析溶剂洗涤后合并有机相浓缩,加入重结晶溶剂加热溶解,缓慢降温至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$,搅拌结晶,过滤,得白色粉末,即为纯化后的(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶。

7. 根据权利要求6所述制备方法,其特征在于,所述柱层析以硅胶,氧化铝,聚酰胺或硅藻土为填充料。

8. 根据权利要求6所述制备方法,其特征在于,所述柱层析溶剂为二氯甲烷,三氯甲烷,二溴甲烷,二氯乙烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,丙酮,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或两种以上。

9. 根据权利要求6所述制备方法,其特征在于,所述重结晶溶剂为乙醚,丁醚,二丁醚,正丁醚,甲基叔丁基醚,乙酸乙酯,石油醚,正己烷等中的一种或两种以上。

10. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,步骤3所述纯化为:

将(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸粗品过滤,滤液降温到 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,缓慢加入酸溶液,控制温度在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$,至体系 $\text{pH}<3$,然后搅拌过滤,所得固体用纯化水打浆,过滤,然后加入溶剂回流,热过滤得到白色粉末,减压干燥,得到纯化后的(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸。

11. 根据权利要求10所述制备方法,其特征在于,所述酸溶液为稀盐酸,稀硫酸,醋酸,醋酸钠,磷酸,硼酸,柠檬酸溶液中的一种或两种以上。

12. 根据权利要求10所述制备方法,其特征在于,所述溶剂为甲醇,乙醇,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或两种以上。

13. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,步骤4所述纯化为:

向阿伐那非粗品中加入乙酸乙酯,搅拌均匀,缓慢加入纯化水,反应体系缓慢升温至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,加料完毕后搅拌,过滤;滤饼加纯化水打浆,过滤,固体用甲醇回流溶解后,缓慢降温至 $0-10^{\circ}\text{C}$,搅拌结晶,过滤,压干燥得到纯化后的阿伐那非。

一种阿伐那非原料药的制备方法

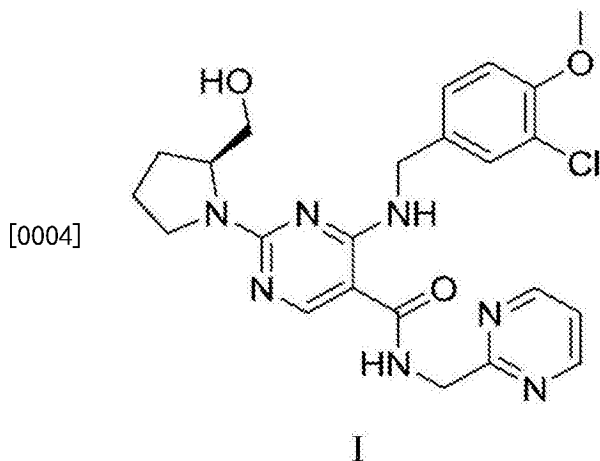
技术领域

[0001] 本发明涉及医药合成技术领域,具体的说是涉及一种阿伐那非原料药的制备方法。

背景技术

[0002] 阿伐那非(Avanafil)是由日本田边三菱制药株式会社授权美国Vivus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日经美国FDA批准在美国上市,商品名为Stendra。该药是一种口服速效的高选择性磷酸二酯酶5(PDE-5)抑制剂。

[0003] 阿伐那非为白色或类白色结晶性粉末,无特殊气味。本品在冰醋酸中易容,在0.1mol/L盐酸溶液中溶解,在乙醇中微溶,在水中不溶。阿伐那非CAS:330784-47-9,手性中心:一个,分子式: $C_{23}H_{26}ClN_7O_3$,分子量:483.95,熔点 $160^{\circ}C-165^{\circ}C$,结构式如式I所示:



[0005] 阿伐那非的合成方法较多,中国专利CN104003981A公开了一种路线较短、各步反应较为常规的合成路线,但是该专利技术中缺少针对各步反应的检测方法,以及各步成品的检测方法。在工业化生产过程中,各步产品需要达到一定的纯度要求才能够进行下一步反应,否则会影响后续反应产物的品质,对纯化过程带来较大麻烦。

[0006] 专利CN104003981A虽然公开了具体的反应过程以及纯化手段,但是并未公开如何检测反应进程的方法,反应进程合适终止并无确切依据,同时各步的中间产物纯度也未披露,这种工艺方法只能适用于实验室研究,而真正应用于工业化生产还缺少成熟条件。目前,关于阿伐那非原料药合成过程中质量分析和控制方法国内尚未有过相关报道,特别是针对专利CN104003981A合成路线的质量分析和控制方法。除此之外,该专利在纯化手段上存在不足,无法最大限度提高中间产物和终产品的纯度。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种阿伐那非原料药的制备方法,使得该制备方法中增加对中间产物和终产物阿伐那非的质量监测方法和分析方法,利于工业化生产中的实时监测和控制。

[0008] 本发明的另一种目的在于提供一种阿伐那非原料药的制备方法,使得该制备方法对中间产物和终产物的纯化工艺得到优化改进,提高纯化后的纯度。

[0009] 为了实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0010] 一种阿伐那非原料药的制备方法,包括:

[0011] 步骤1、2-甲磺基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶经氧化反应得到2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶粗品,然后纯化产物;

[0012] 步骤2、步骤1纯化后的产物2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶,在缚酸剂存在的条件下,与L-脯氨酸进行缩合反应,得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶粗品,然后纯化产物;

[0013] 步骤3、步骤(2)纯化后的产物(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶,在碱性条件下,经水解得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸粗品,然后纯化产物;

[0014] 步骤4、步骤(3)纯化后的产物(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸,在碱性条件及活化剂、缩合剂、催化剂存在的条件下进行酰胺化,得到最终产品(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶,即阿伐那非粗品,然后纯化终产物;

[0015] 其中,步骤1-4反应均以HPLC监测反应终点对产物进行质量分析,HPLC以十八烷基硅烷键和硅胶为填充剂,以醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,检测波长265nm,柱温30-35℃,流速0.5-1.0ml/min。

[0016] 针对该反应路线尚无中间产物和终产物的反应监测方法以及质量分析方法的缺陷,本发明提供了一套监测和分析方法,可以在进行工业化大生产时可以进行有效控制,保证得到合格产品。

[0017] 其中,作为优选,所述步骤1和步骤2中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,在检测反应终点时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为20:80,甲醇和水的体积比为70:30;在对产物进行质量分析时,0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为30:70,甲醇和水的体积比为70:30。

[0018] 作为优选,所述步骤3中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇流动相,在检测反应终点时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为30:70;在对产物进行质量分析时,0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比为35:65。

[0019] 作为优选,所述步骤4中HPLC以0.3-0.5%醋酸铵溶液-甲醇或甲醇-水为流动相,在检测反应终点对产物进行质量分析时0.3-0.5%醋酸铵溶液与甲醇的体积比均为30:70,甲醇和水的体积比均为70:30。

[0020] 在上述基础上,本发明还对各中间产物和终产物的纯化方法进行了调整优化,提高了纯化后的产物的纯度。

[0021] 作为优选,步骤1所述纯化为:

[0022] 将2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶粗品用碳酸氢钠溶液洗涤两次,静置分层,将有机相加入氯化钠溶液洗涤,静置分层,将有机相加入纯化水洗涤,静置分层,收集有机相干燥,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,滤液减压浓缩,得到油状物产物,即为纯化后的2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶。

[0023] 作为优选,步骤2所述纯化为:

[0024] (S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶粗品加入碳酸氢钠溶液搅拌均匀静置分层,下层有机相用氯化钠溶液洗涤,再用纯化水洗涤,静置分层,将有机相干燥,过滤浓缩,然后加入甲基叔丁基醚加热回流,过滤,滤液搅拌缓慢冷至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 析晶,过滤得白色粉末;

[0025] 用二氯甲烷溶解所述白色粉末,然后柱层析,柱层析溶剂洗涤后合并有机相浓缩,加入重结晶溶剂加热溶解,缓慢降温至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,搅拌结晶,过滤,得白色粉末,即为纯化后的(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶。

[0026] 其中,所述柱层析优选以硅胶,氧化铝,聚酰胺或硅藻土为填充料所述柱层析溶剂优选为二氯甲烷,三氯甲烷,二溴甲烷,二氯乙烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,丙酮,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或两种以上;所述重结晶溶剂优选为乙醚,丁醚,二丁醚,正丁醚,甲基叔丁基醚,乙酸乙酯,石油醚,正己烷等中的一种或两种以上。

[0027] 作为优选,步骤3所述纯化为:

[0028] 将(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸粗品过滤,滤液降温到 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,缓慢加入酸溶液,控制温度在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$,至体系 $\text{pH}<3$,然后搅拌过滤,所得固体用纯化水打浆,过滤,然后加入溶剂回流,热过滤得到白色粉末,减压干燥,得到纯化后的(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸。

[0029] 其中,所述酸溶液优选为稀盐酸,稀硫酸,醋酸,醋酸钠,磷酸,硼酸,柠檬酸溶液中的一种或两种以上;所述溶剂优选为甲醇,乙醇,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或两种以上。

[0030] 作为优选,步骤4所述纯化为:

[0031] 向阿伐那非粗品中加入乙酸乙酯,搅拌均匀,缓慢加入纯化水,反应体系缓慢升温至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,加料完毕后搅拌,过滤;滤饼加纯化水打浆,过滤,固体用甲醇回流溶解后,缓慢降温至 $0-10^{\circ}\text{C}$,搅拌结晶,过滤,压干燥得到纯化后的阿伐那非。

[0032] 经过本发明改进后的纯化方法纯化后,步骤1中的产物可达到98%以上纯度,步骤2中产物纯度不低于98%,步骤3中产物不低于99.5%,步骤4中最终产物单杂不大于0.1%,总杂不超过0.4%,纯度大于99.6%;而现有专利CN104003981A各步产物的纯度均低于本发明。

[0033] 由以上技术方案可知,本发明针对现有阿伐那非制备方法缺少监测和分析方法的问题,提供了一套行之有效的监控和检测方法,能够有效控制中间产物和终产物的品质,同时经过调整后的各步纯化方法使得中间产物和终产物的纯度达到较高水平,特别适合工业化大生产。

附图说明

[0034] 图1所示为本发明步骤1反应监测HPLC谱图;

[0035] 图2所示为本发明步骤1和步骤2反应监测HPLC谱图;

[0036] 图3所示为本发明步骤2反应监测HPLC谱图;

[0037] 图4所示为本发明步骤2产物分析HPLC谱图;

[0038] 图5所示为本发明步骤3反应监测HPLC谱图;

[0039] 图6所示为本发明步骤3产物分析HPLC谱图;

- [0040] 图7所示为本发明步骤4反应监测HPLC谱图；
[0041] 图8所示为本发明步骤4产物分析HPLC谱图；
[0042] 图9所示为本发明步骤4产物分析HPLC谱图；
[0043] 图10所示为本发明步骤1产物核磁谱图；
[0044] 图11所示为本发明步骤2产物核磁谱图；
[0045] 图12所示为本发明步骤3产物核磁谱图；
[0046] 图13所示为本发明步骤4产物核磁谱图；
[0047] 图14所示为本发明反应历程图。

具体实施方式

[0048] 本发明实施例公开了一种阿伐那非原料药的制备方法，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明内。本发明所述一种阿伐那非原料药的制备方法已通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的制备方法进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

[0049] 本发明制备阿伐那非过程参见图1，具体的反应过程也可参照专利CN104003981A中的反应方程式I以及实施例1，本发明中大体流程如下

[0050] 1) 中间体-MI, 2-甲硫基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶经氧化反应得到中间体-MII, 2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶，过程中以HPLC作为反应终点监测，中间体-MII可不作为成品进行检测，直接进行下一步反应；

[0051] 2) 中间体-MII, 2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶在缚酸剂存在的条件下，与L-脯氨酸进行缩合反应，过程中以HPLC作为反应终点监测，反应结束，柱层析进行除杂，再进行溶剂重结晶，得到中间体-MIII, (S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶；

[0052] 3) 中间体-MIII, (S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶，在碱性条件下，经水解得到中间体-MIV, 过程中以HPLC作为反应终点监测，(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸；

[0053] 4) 中间体-MIV, (S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸，在碱性条件及活化剂、缩合剂、催化剂存在的条件下进行酰胺化，过程中以HPLC作为反应终点监测，得到最终产品AV, (S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶，即阿伐那非成品。

[0054] 在本发明制备方法中，步骤1中2-甲硫基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶与氧化剂间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)，过氧化氢，过氧乙酸，过氧苯甲酰，过氧化二苯甲酰等一种或几种反应，投料量为0.55-0.65倍，反应溶剂为二氯甲烷，三氯甲烷，二溴甲烷，二氯乙烷，四氢呋喃，N,N-二甲基甲酰胺，丙酮等，反应温度为-10-0℃，反应时间为2-5小时，搅拌转速为150-200rpm，得到2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶，收率范围：100%-110%；

[0055] 步骤2中2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶在有缚酸剂的存在下，缚酸剂为三乙胺，二乙胺，N,N-二甲基甲酰胺，甲醇钠，乙醇钠，氢化钠，碳酸钾，碳酸

钠,吡啶等中的一种或几种,与L-脯氨酸进行缩合,投料量为0.30-0.40倍,反应溶剂为二氯甲烷,三氯甲烷,二溴甲烷,二氯乙烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,丙酮等,反应温度为20-30℃,反应时间为5.5-6小时,搅拌转速为150-200rpm,析晶温度为-5-5℃,析晶时间为2-4小时,柱层析填充料为硅胶,氧化铝,聚酰胺,硅藻土等,柱层析溶剂为二氯甲烷,三氯甲烷,二溴甲烷,二氯乙烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,丙酮,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或几种,重结晶溶剂为乙醚,丁醚,二丁醚,正丁醚,甲基叔丁基醚,乙酸乙酯,石油醚,正己烷等中的一种或几种,得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶,收率范围:45%-70%;

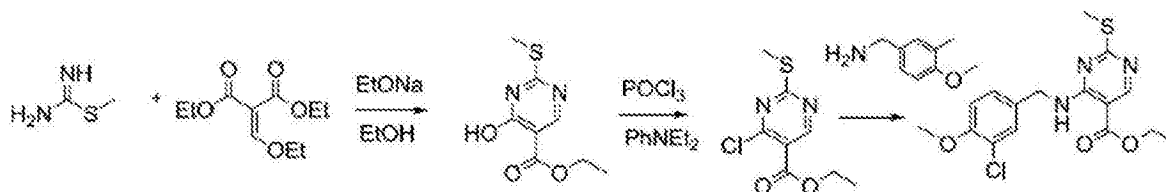
[0056] 步骤1所得产物2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶为黏稠液体,不进行固化,蒸除部分溶剂后即可继续反应;步骤1和步骤2可将反应合并为一个步骤连续反应;

[0057] 所述步骤3中(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶在碱性条件下为,二乙胺,三乙胺,二异丙基基乙胺,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钠,碳酸钾,吡啶等中的一种或几种进行水解,投料量为1.3-2.0倍,反应溶剂为二甲亚砷,丙酮,二氯甲烷,四氢呋喃等,反应温度为25-35℃,反应时间为2.5-3.5小时,搅拌转速为200-250rpm,调pH值所用酸为稀盐酸,稀硫酸,醋酸,醋酸钠,磷酸,硼酸,柠檬酸等中的一种或几种,调pH<3,回流的溶剂为甲醇,乙醇,乙酸乙酯,石油醚等中的一种或几种,回流时间为2-6小时,得到(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸,收率范围:80%-100%;

[0058] 步骤4中(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸;在碱性条件下为二乙胺,三乙胺,二异丙基基乙胺,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钠,碳酸钾,吡啶一种或几种,投料量为1-1.3倍,催化剂为1-羟基苯并三唑(HOBT),投料量0.4-0.7倍,氨基嘧啶甲磺酸盐,投料量为0.6-0.8倍,缩合剂为1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI),投料量为0.5-0.7倍,反应溶剂二甲亚砷,丙酮,二氯甲烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺等,反应温度为20-30℃,反应时间为12-36小时,搅拌转速为150-200rpm,结晶溶剂为甲醇,析晶温度为0-10℃,析晶时间为15小时以上,得到(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶,即阿伐那非原料成品,收率范围:50%-80%。

[0059] 本发明中的中间体-MI为现有已知化合物,可按照如下反应历程制备:

[0060]



[0061] 此外,本发明三废对环境友好,反应中诸多溶剂均可回收再利用,如各反应溶剂回收可利用超重力精馏设备,步骤1中的二氯甲烷可回收再利用,步骤2中的过柱所用二氯甲烷及重结晶所用的甲基叔丁基醚可回收再利用,步骤3中的打浆的乙醇可回收再利用,步骤4中重结晶的甲醇可回收再利用等。

[0062] 以下就本发明所提供的一种阿伐那非原料药的制备方法做进一步说明。

[0063] 实施例1:2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶的制备

[0064] 将2-甲硫基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶(中间体-MI,图1,保留时间16.671)12.0Kg和二氯甲烷134.0Kg加入反应釜,搅拌,溶解;控制反应温度为 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$,缓慢加入m-CPBA6.9Kg和178.0Kg的二氯甲烷溶液;加料完毕后,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(20:80)为流动相,检测波长265nm;柱温: 30°C ,流速:1.0ml/min,HPLC监测反应终点。(无中间体-MI峰时,视为反应完全;如若反应未完全,则延长反应时间。)反应完毕(图2),反应液用碳酸氢钠溶液132.0kg洗涤两次,静置分层,分出有机相;加入氯化钠溶液168.0kg洗涤,静置分层,分出有机相;加入120.0kg纯化水洗涤,静置分层,收集有机相;无水硫酸钠干燥,过滤,滤饼用少量二氯甲烷洗涤;滤液减压浓缩,得到油状物2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶(中间体-MII),13.1Kg,收率109%,纯度 $>98\%$ 。

[0065] 核磁氢谱HNMR: δ 1.40 (t, $J=5.68\text{Hz}$, $J=11.36\text{Hz}$, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.39 (q, $J=5.68\text{Hz}$, $J=11.36\text{Hz}$, 2H), 4.70 (dd, $J=1.88\text{Hz}$, $J=4.52\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=6.72\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=1.60\text{Hz}$, $J=6.72\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.91 (s, 1H);表明制得2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶(中间体-MII,图10)。

[0066] 实施例2:(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶的制备

[0067] 将2-甲亚砷基-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-羧酸乙酯嘧啶(中间体-MII,图2,保留时间5.882)13.0kg、二氯甲烷64.0kg加入反应釜溶解;控制反应体系 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,缓慢加入L-脯氨酸3.9kg,三乙胺3.9kg和二氯甲烷6.5kg的混合溶液;当加料完后,再升温至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应;以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(20:80)为流动相,检测波长265nm;柱温: 30°C ,流速:1.0ml/min,HPLC监测反应终点。(无中间体-MII峰时,视为反应完全;如若反应未完全,则延长反应时间。)反应完毕后(图3),加入碳酸氢钠溶液71.5kg,搅拌均匀,静置分层,下层有机相用氯化钠溶液65.0kg洗涤,再用65.0kg纯化水洗涤,静置分层;有机相用4.6kg无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。加入130.0kg甲基叔丁基醚加热回流,过滤,滤液搅拌缓慢冷至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 析晶,过滤得白色粉末。向反应釜中加入250.0kg二氯甲烷和上述白色粉末,溶解完全,13.0kg硅胶过快速柱,硅胶用适量二氯甲烷洗涤,合并有机相浓缩。加入130.0kg甲基叔丁基醚加热溶解,缓慢降温至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,搅拌结晶,过滤,得白色粉末(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(30:70)为流动相,检测波长265nm;柱温: 30°C ,流速:1.0ml/min,HPLC检测成品(中间体-MIII,图4,保留时间12.848), $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压干燥得6.85kg,收率53%,纯度 $\geq 98\%$ 。

[0068] 核磁氢谱HNMR: δ 1.33 (t, $J=7.12\text{Hz}$, $J=14.24\text{Hz}$, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.26 (Abq, $J=7.08\text{Hz}$, $J=14.20\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J=4.92\text{Hz}$, 2H), 6.60 (brs, 1H), 6.88 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 7.19 (Abq, $J=1.76\text{Hz}$, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.65 (brs, 1H);表明制得(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶(中间体-MIII,图11)。

[0069] 实施例3:(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸的制备

[0070] 将(S)-2-(2-羟甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-甲酸乙酯嘧啶(中

间体-MIII) 6.7kg、DMSO 29.5kg加入反应釜中,开启搅拌溶解,将反应体系温度控制 30 ± 5 °C,缓慢加入8.7kg10%氢氧化钠水溶液,反应温和放热,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(30:70)为流动相,检测波长265nm;柱温:30°C,流速:1.0ml/min,HPLC监测反应终点。(无中间体-MIII峰时,视为反应完全;如若反应未完全,则补加氢氧化钠溶液并延长反应时间。)反应完毕后(图5),过滤;将滤液降温到 25 ± 5 °C,缓慢加入20%柠檬酸水溶液40.2kg,控制温度,检测体系pH<3;加料完毕,搅拌,过滤,固体用67.0kg纯化水在 30 ± 10 °C打浆,过滤;加入67.0kg乙醇回流,热过滤得到白色粉末;湿品于 55 ± 5 °C减压干燥,得到(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸(中间体-MIV,图6,保留时间3.505)干燥品6.24kg,收率93%,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(35:65)为流动相,检测波长265nm;柱温:30°C,流速:1.0ml/min,HPLC检测成品,纯度 $\geq 99.5\%$ 。

[0071] 核磁氢谱HNMR(图10): δ 1.94(m,4H),3.34(m,1H),3.51(m,2H),3.61(m,1H),3.82(s,3H),4.10(m,1H),4.56(d,J=4.9Hz,2H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),7.29(d₉,J=8.3Hz,1H),7.41(d,J=4.6Hz,1H),8.45(d,J=4.8Hz,1H),8.67(d,J=5.0Hz,1H);表明制得(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸(中间体-MIV,图12)。

[0072] 实施例4:(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶(阿伐那非原料药)的制备

[0073] 将DMF 48.8kg投入反应釜,加入(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-5-嘧啶甲酸(中间体-MIV)6.1kg,氨甲基嘧啶甲磺酸盐3.8kg搅拌;加入HOBT 2.9kg,EDCI 3.4kg,二异丙基乙基胺6.7kg,同时控制料液温度在 20 ± 5 °C;加料完毕控制反应 20 ± 5 °C,反应 24 ± 12 小时,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(30:70)为流动相,检测波长265nm;柱温:30°C,流速:1.0ml/min,HPLC监测反应。(当中间体-MIV残留小于0.05%时,视为反应完全。)反应完毕(图7),向反应液加入2.75kg乙酸乙酯,搅拌均匀;缓慢加入79.3kg纯化水,反应体系缓慢升温至 25 ± 5 °C;加料完毕,搅拌,过滤;加61.0kg纯化水 30 ± 10 °C打浆,过滤,得到阿伐那非粗品。用146.0kg甲醇回流溶解后,缓慢降温至10°C以下,搅拌结晶,过滤; 55 ± 5 °C减压干燥得到4.08kg(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶(阿伐那非原料药)成品,收率67%,以0.3%醋酸铵溶液-甲醇(30:70)为流动相,检测波长265nm;柱温:30°C,流速:1.0ml/min,HPLC检测成品(图8,保留时间10.088)或以甲醇-水(70:30)为流动相,检测波长265nm;柱温:30°C,流速:1.0ml/min,HPLC检测成品(图9,保留时间10.222),纯度 $> 99.6\%$ 。

[0074] 核磁氢谱HNMR(图10): δ 2.00(m,4H),3.59(m,4H),3.70(dd,J=4.8Hz,1H),3.84(s,3H),4.20(t,J=4.8Hz,1H),4.57(s,2H),4.69(s,2H),6.99(d,1H),7.23(dd,J=2.1Hz,J=8.4Hz,1H),7.33(t,J=2.1Hz,1H),7.36(d,J=4.8Hz,1H),8.43(s,1H),8.73(d,J=4.8Hz,2H);(S)-2-[2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]-4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-5-[N-(2嘧啶基甲基)氨基甲酰基]嘧啶(AV,图13),即阿伐那非原料药。

[0075] 实施例5:现有制备方法中中间产物以及终产物的纯度检测

[0076] 以专利CN104003981A实施例1中2-4步方法为对照(其中第2步反应相当于本发明步骤1+步骤2反应),检测各步反应产物纯化后的纯度,依次为:

[0077] 第2步,中间体-MII纯度为85.7%,中间体-MIII纯度为91.6%;

[0078] 第3步,中间体-MIV纯度为90.4%;

[0079] 第4步,阿伐那非原料药纯度为92.2%。

[0080] 根据上述数据,对比本发明对应步骤产物的纯度可以明显看出,本发明的方法可以显著提高各中间产物和终产物的纯度。

[0081] 以上所述只是用于理解本发明的方法及其核心思想,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利的保护范围。

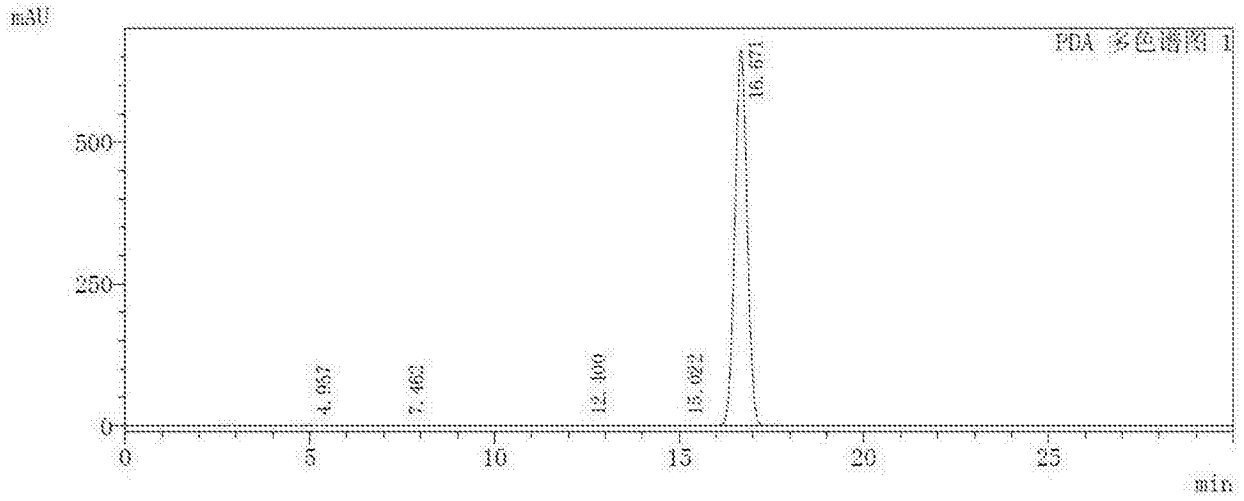


图1

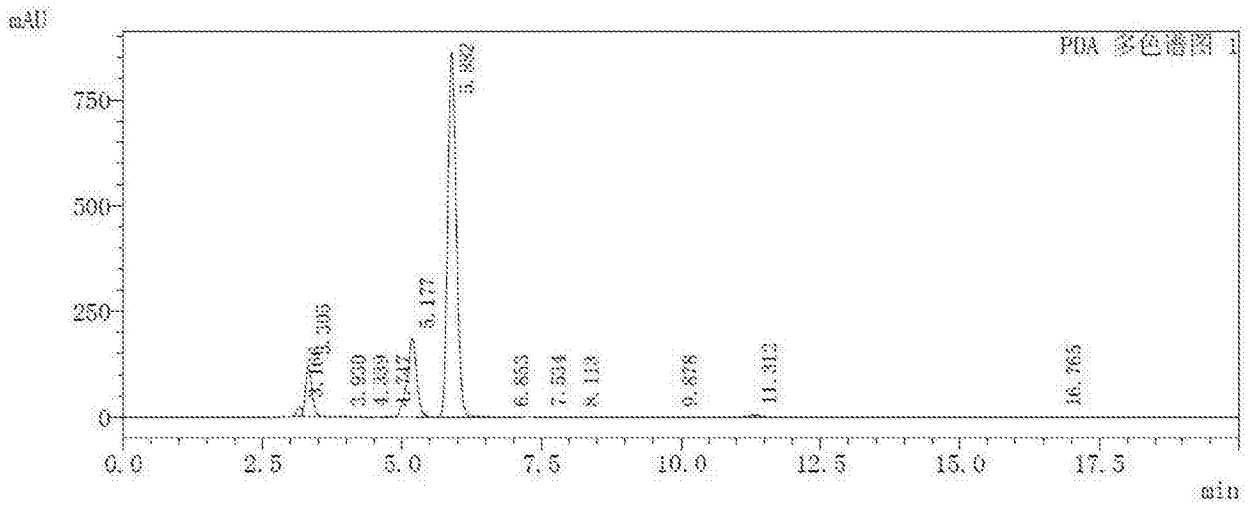


图2

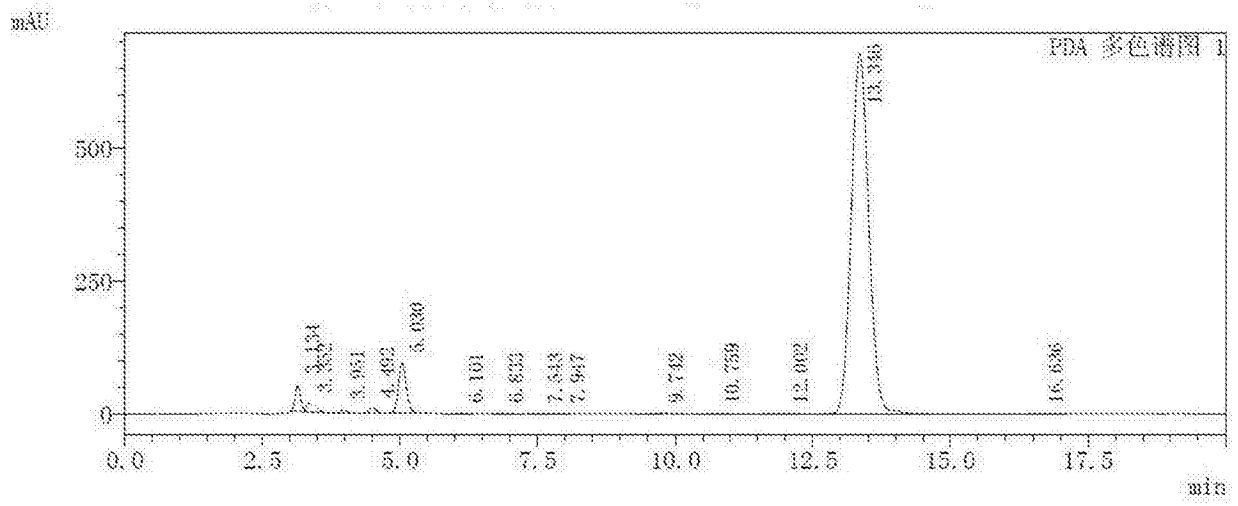


图3

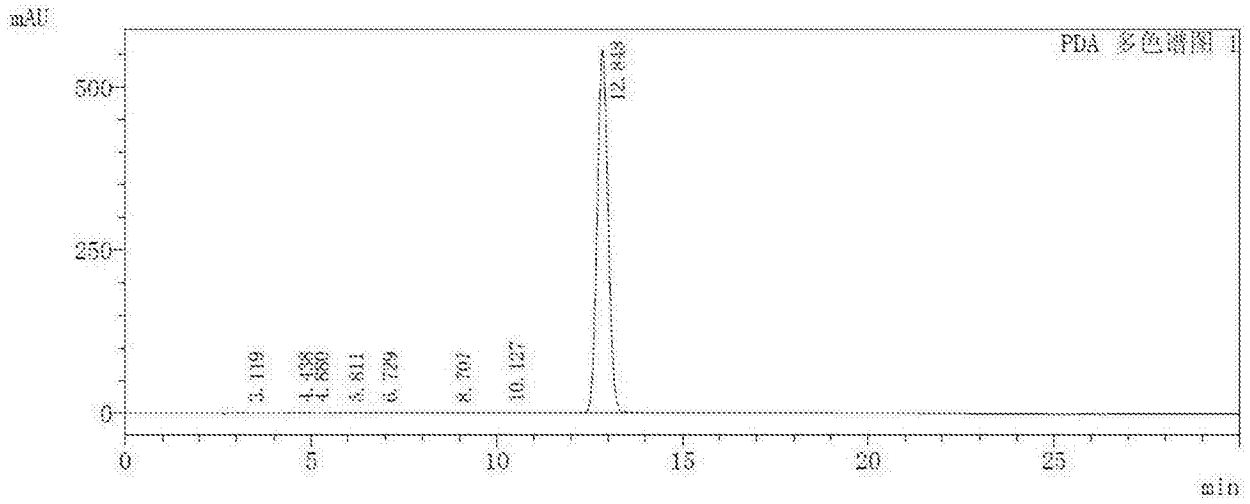


图4

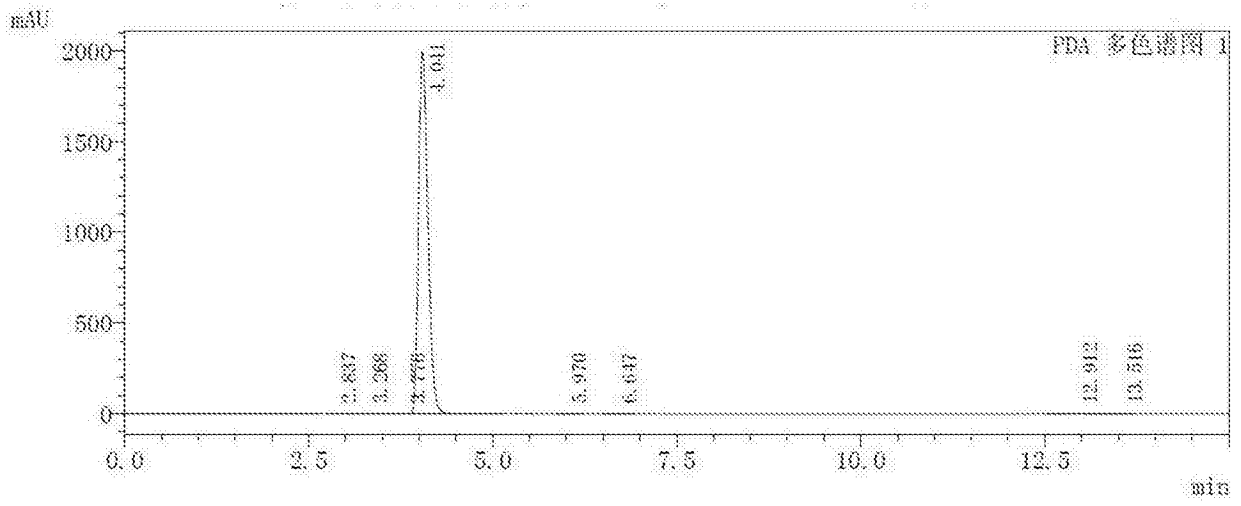


图5

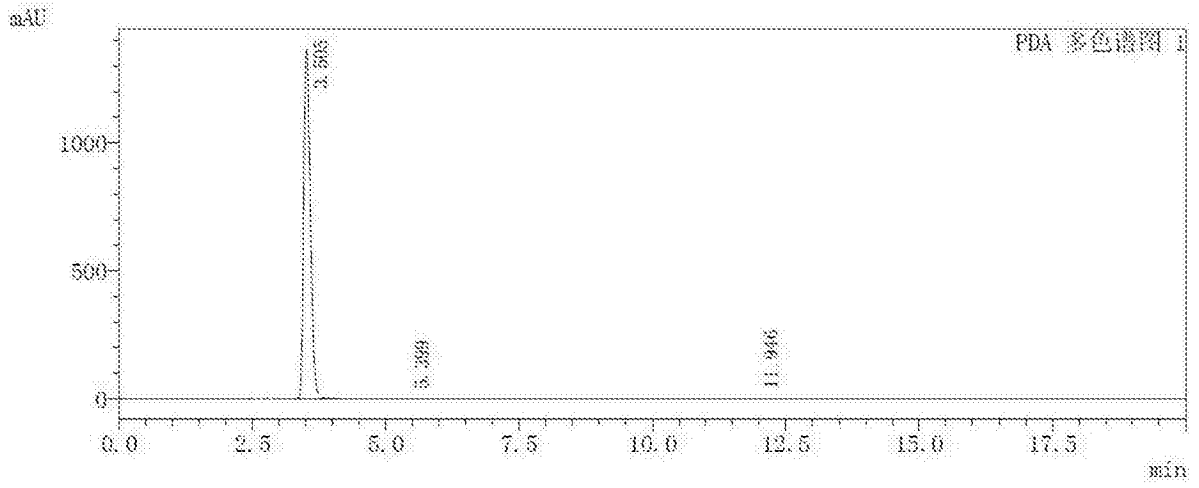


图6

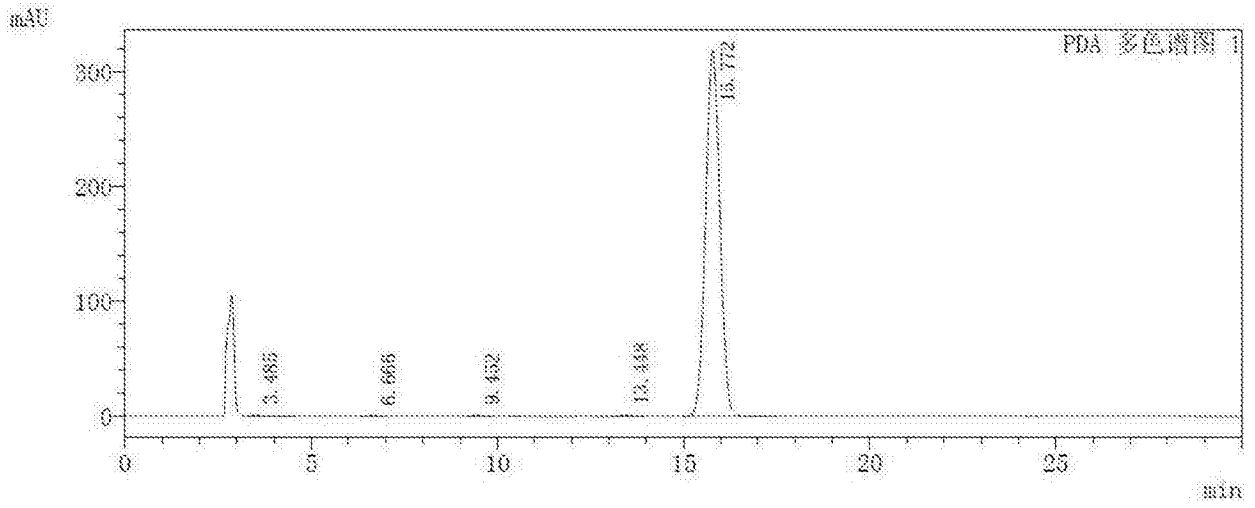


图7

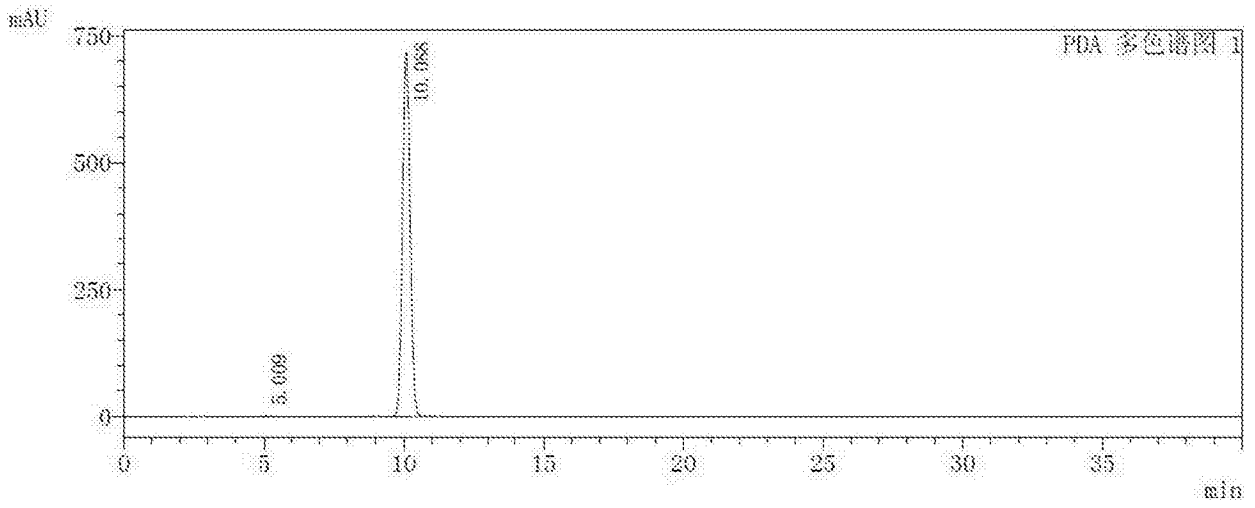


图8

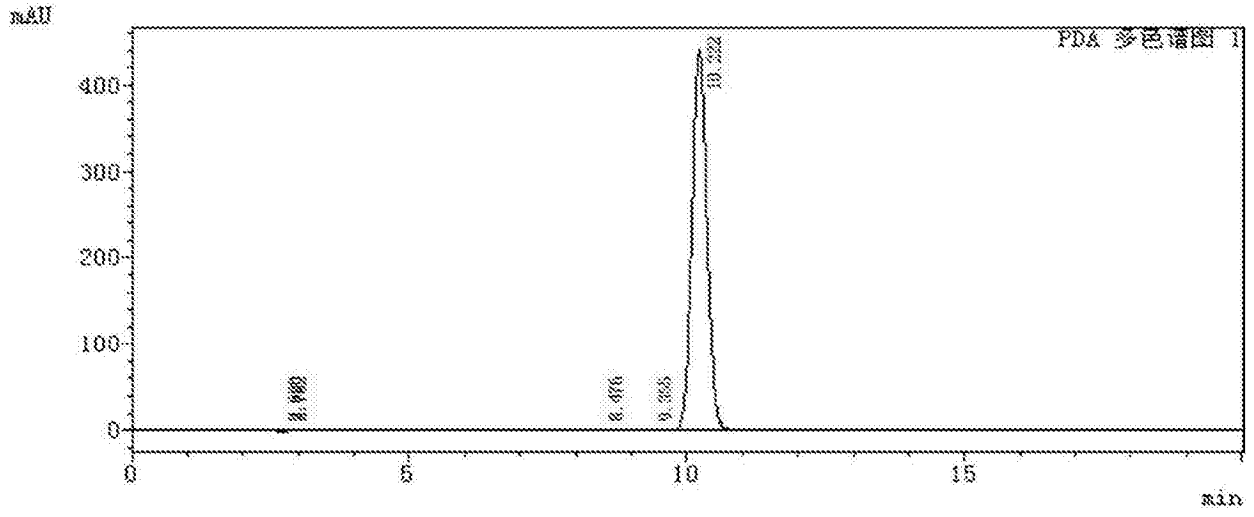


图9

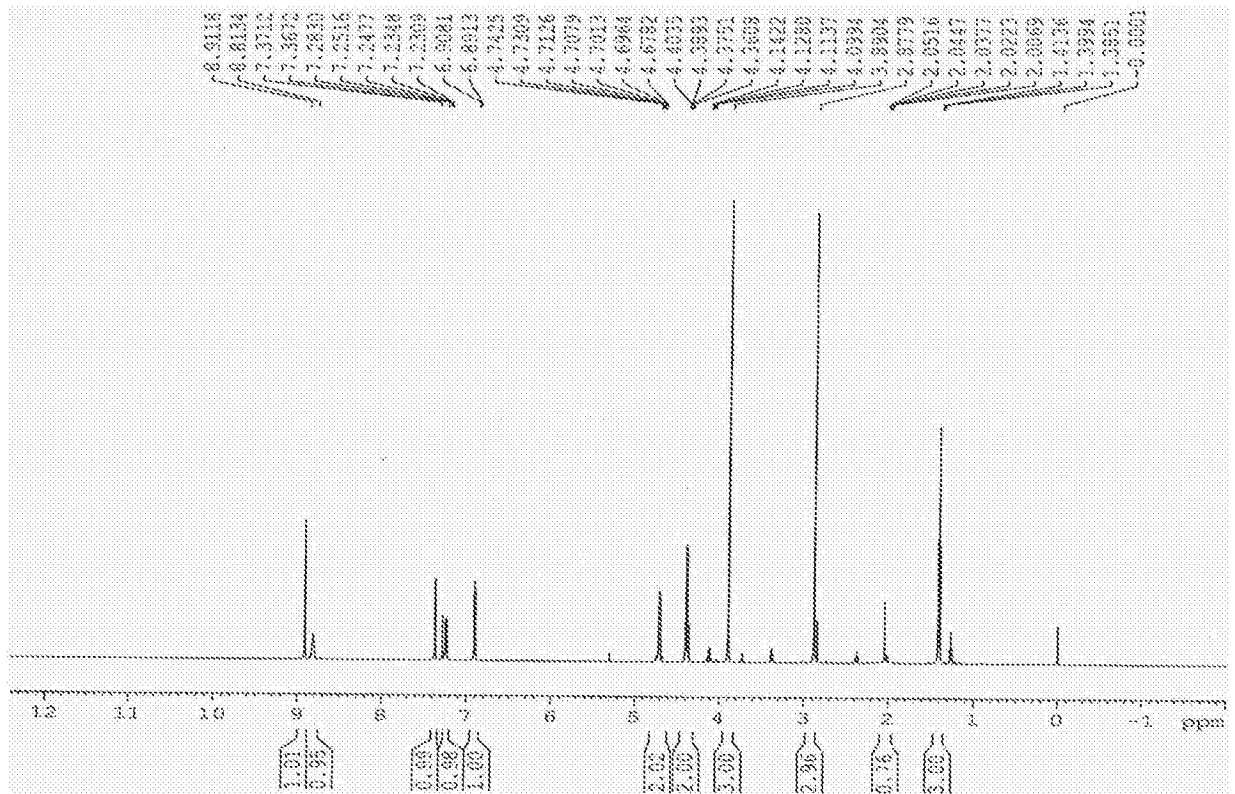


图10

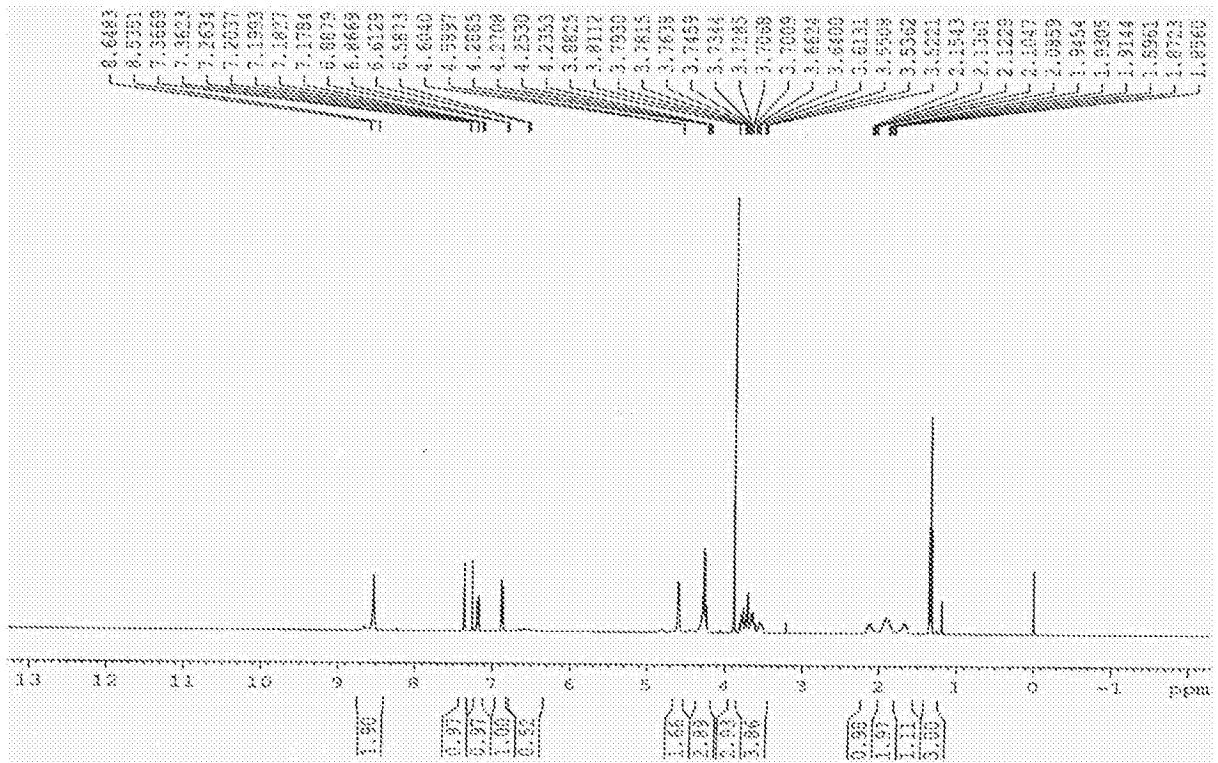


图11

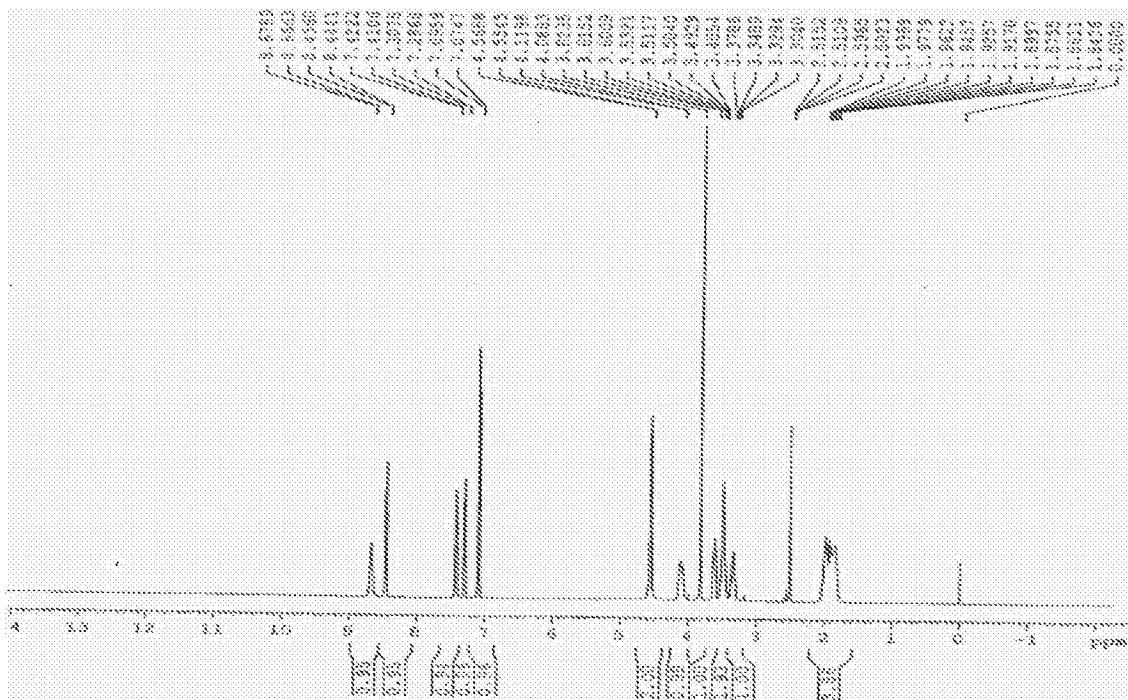


图12

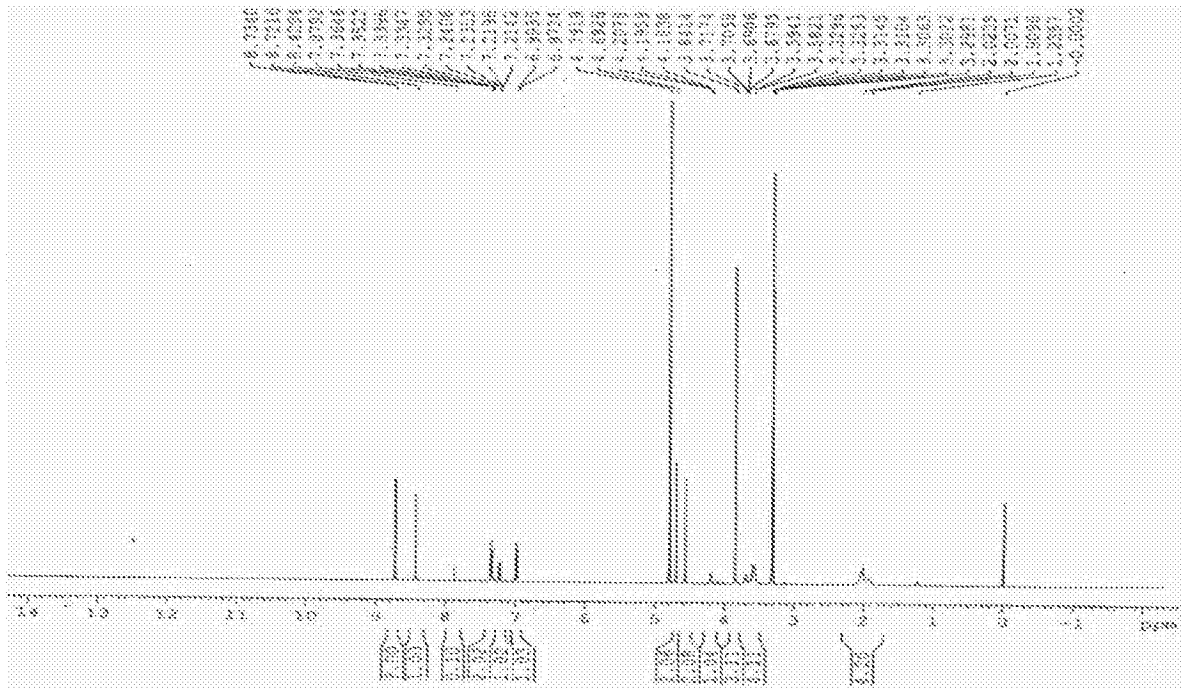


图13

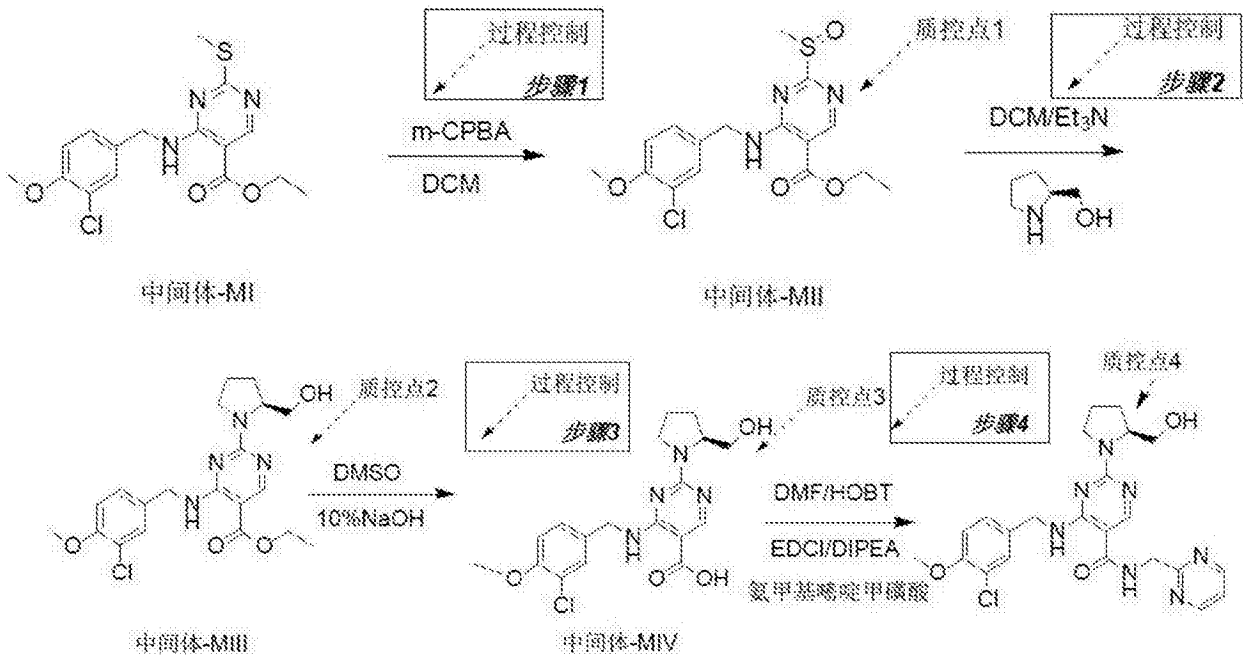


图14