



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106220617 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(21)申请号 201610584865.6

(22)申请日 2016.07.22

(71)申请人 上海众强药业有限公司

地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区法拉第路249号7幢底
层西侧楼面

(72)发明人 黄成军 任毅 王琼 李巍
朱燕燕 傅邵军 魏哲文 戴西象

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266

代理人 陆凤 陈详

(51)Int. Cl.

C07D 403/14(2006.01)

C07D 207/16(2006.01)

权利要求书3页 说明书9页

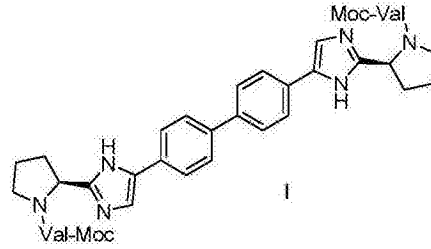
(54)发明名称

一种达卡他韦的合成新方法

(57)摘要

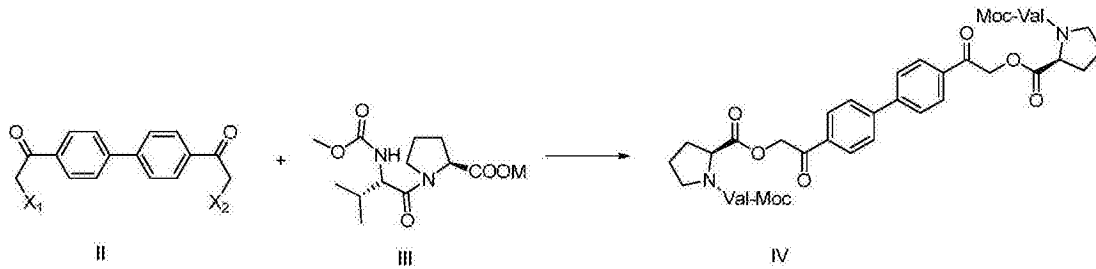
本发明涉及一种达卡他韦的合成新方法。具体地,本发明公开了一种制备达卡他韦的中间体及其制备方法以及提供了一种达卡他韦的制备方法。本发明的方法更经济、更高效。

1. 一种式I化合物的制备方法，

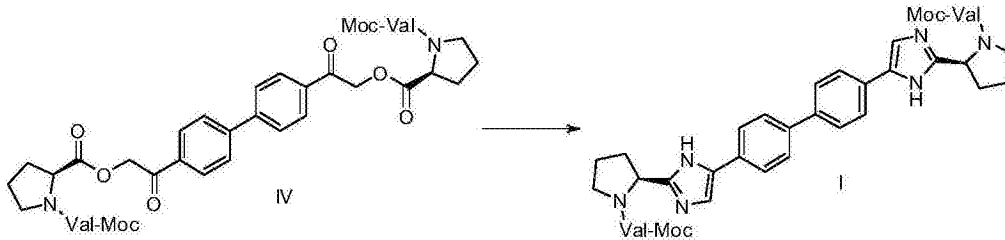


其特征在于，包括步骤：

i) 在惰性溶剂中，在碱或没有碱的存在下，在催化剂或没有催化剂的作用下，式II化合物与式III化合物反应，从而形成式IV化合物；



ii) 在惰性溶剂中，将式IV化合物与铵类化合物进行环合反应，从而形成式I化合物；



其中：

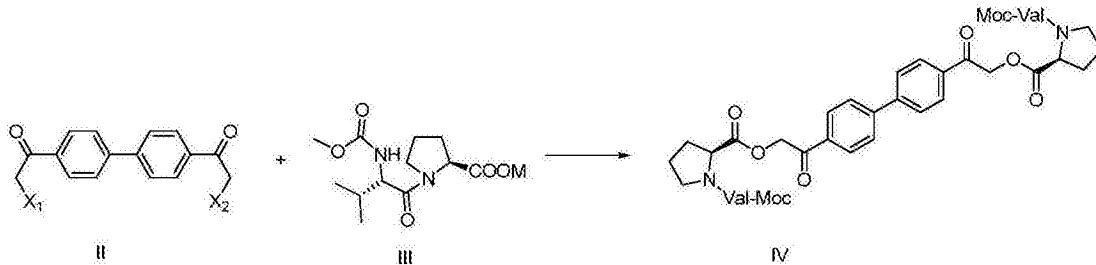
X₁、X₂各自独立地为Cl、Br或I；

M为H、碱金属、碱土金属或NH₄；

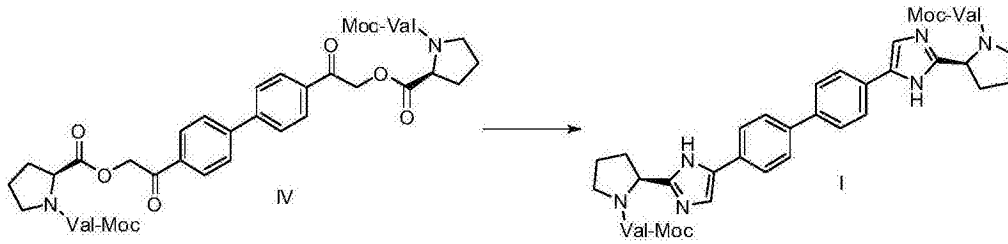
所述铵类化合物选自下组：C1-C6的羧酸铵、无机酸的铵盐、尿素、NH₃、HMDS，及其组合。

2. 一种达卡他韦的制备方法，其特征在于，包括步骤：

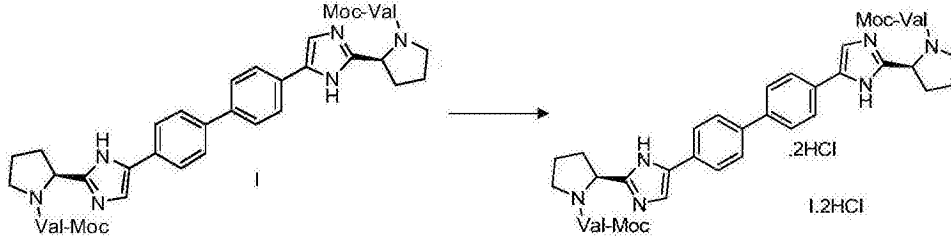
i) 在惰性溶剂中，在碱或没有碱的存在下，在催化剂或没有催化剂的作用下，式II化合物与式III化合物反应，从而形成式IV化合物；



ii) 在惰性溶剂中，将式IV化合物与铵类化合物进行环合反应，从而形成式I化合物；



iii) 在惰性溶剂中, 将式I化合物形成盐酸盐, 从而形成达卡他韦;



其中:

X_1 、 X_2 各自独立地为Cl、Br或I;

M为H、碱金属、碱土金属或 NH_4 ;

所述铵类化合物选自下组: C1-C6的羧酸铵、无机酸的铵盐、尿素、 NH_3 、HMDS, 及其组合。

3. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述铵类化合物选自下组: 甲酸铵、醋酸铵、尿素、碳酸氢铵, 及其组合。

4. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述碱选自下组: 碱金属或碱土金属的碳酸氢盐、碱金属或碱土金属的碳酸盐、碱金属或碱土金属的氢氧化物、C3-C6的环烷基

胺、DBU、DBN、吡啶、NMM、 $\begin{matrix} R_1 & - & N & - & R_2 \\ & & | & & \\ & & R_3 & & \end{matrix}$, 及其组合, 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地为H或C1-C4的烷基。

5. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述碱选自下组: 碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯, 及其组合。

6. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述催化剂选自下组: 碱金属及碱土金属的碘盐、碘化铵、 $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_5 - N^+ - R_7 \\ | \\ R_6 \end{matrix} \cdot I^-$ 及其组合, 其中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各自独立地为C1-C12的

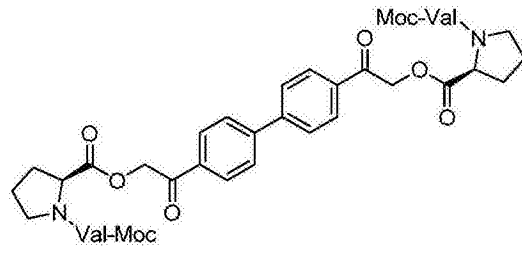
烷基。

7. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述催化剂选自下组: 碘化钾、四丁基碘化铵, 及其组合。

8. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 当M为H时, 步骤i) 在碱的存在下进行。

9. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其特征在于, 所述惰性溶剂选自下组: R_8COR_9 、 $R_{10}OCH_2CH_2OR_{11}$ 、二氧六环、甲基四氢呋喃、NMM、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氟苯、二氟苯、三氟甲基苯, 及其组合; 其中, R_8 、 R_9 各自独立地为C1-C4的烷基, R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为H、C1-C4的烷基。

10. 一种制备达卡他韦的中间体, 其特征在于, 所述中间体为式IV化合物,



IV

。

一种达卡他韦的合成新方法

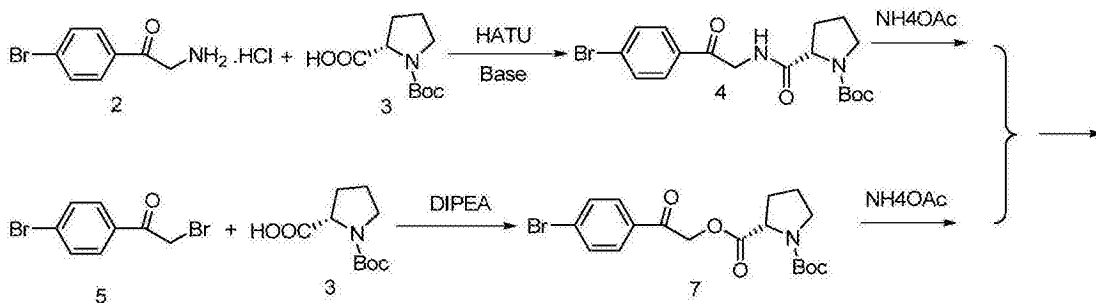
技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体地,本发明涉及一种达卡他韦的合成新方法。

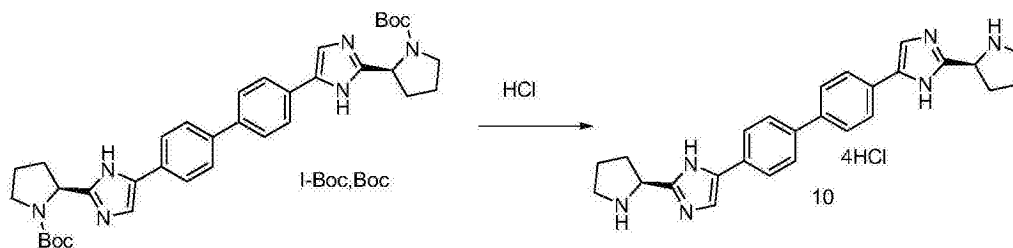
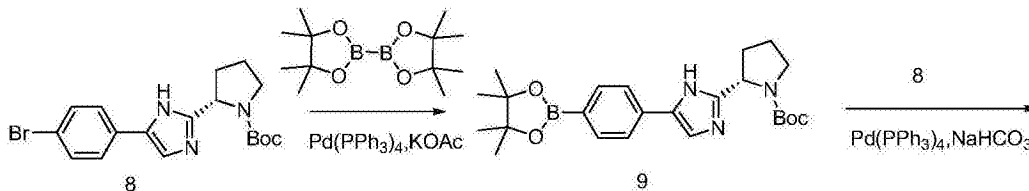
背景技术

[0002] 达卡他韦(Daclatasvir)是Bristol-Myers Squibb公司开发的丙肝治疗药物,已分别在美国、欧洲及日本上市。本品与索非布韦(Sofosbuvir)口服联用在临床上的丙肝治愈率可大于90%,已被WHO列入最重要的必须基本治疗药物名单,具有很好的治疗效果和市场前景。

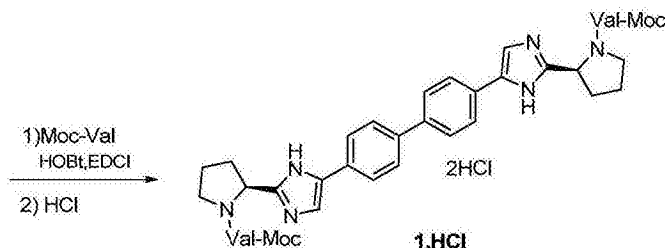
[0003] 目前本领域已知的制备达卡他韦(Daclatasvir)的方法中,US20100158862A1报道了如下的制备方法:



[0004]

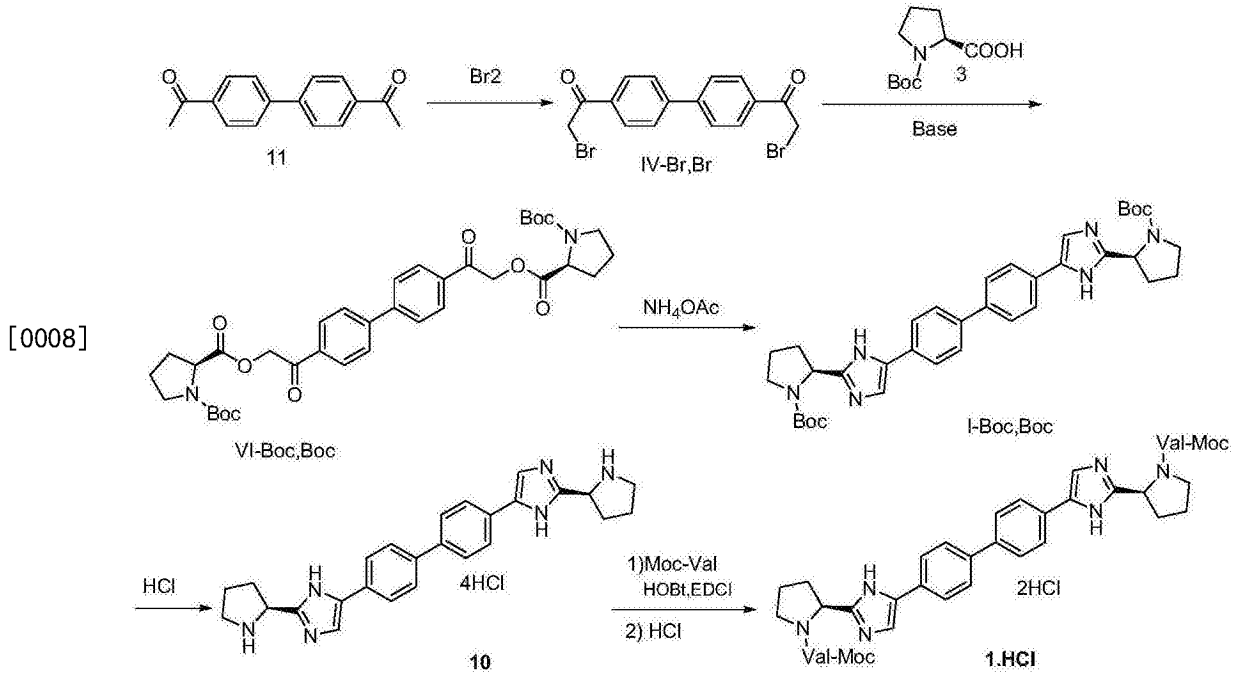


[0005]



[0006] 此法合成步骤较多,而且2次用到昂贵的Pd催化剂,致使原材料成本很高;而且成品有重金属污染的可能,制备合格的API需要繁琐的除Pd步骤。

[0007] US8629171B2报道了以下方法:



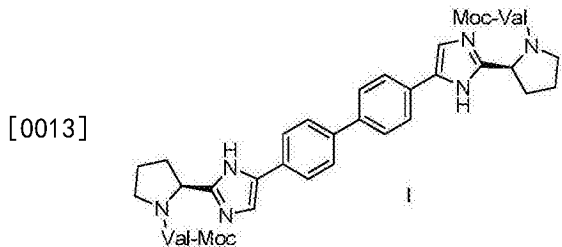
[0009] 本法较前法有较大进步,但本法中化合物10仍需单独制备,步骤较多,致使原材料成本上升;同时用到较贵且安全性较差的液溴,需要做好劳动保护,同时安装安全防护设备并制定安全预案。

[0010] 因此,本领域仍然迫切需要研发更简便、安全和经济的达卡他韦制备方法。

发明内容

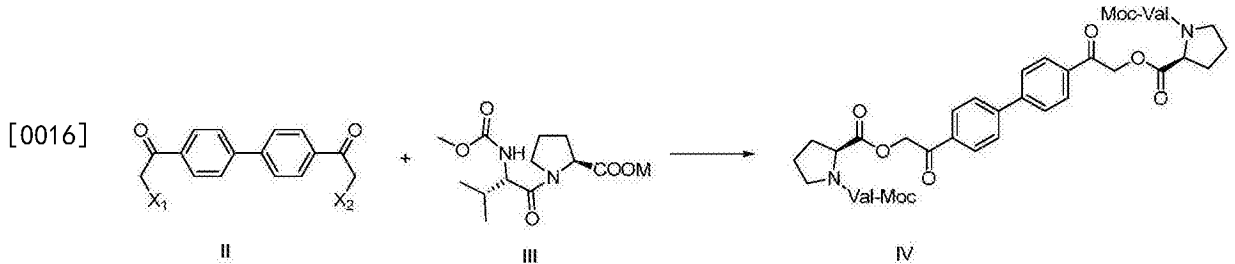
[0011] 本发明的目的是提供一种更简便、安全和经济的达卡他韦的制备方法。

[0012] 在本发明的第一方面中,提供了一种式I化合物的制备方法,

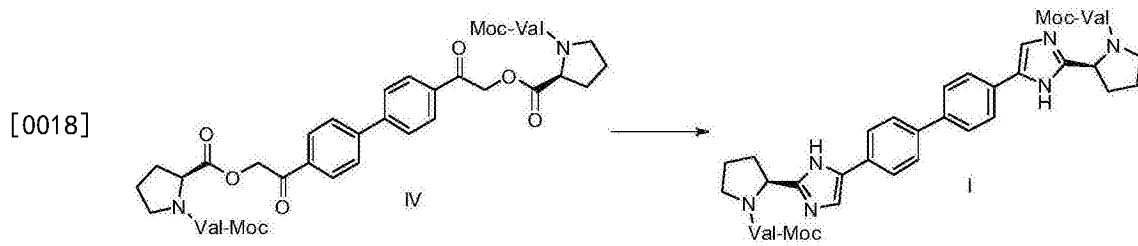


[0014] 包括步骤:

[0015] i) 在惰性溶剂中,在碱或没有碱的存在下,在催化剂或没有催化剂的作用下,式II化合物与式III化合物反应,从而形成式IV化合物;



[0017] ii) 在惰性溶剂中,将式IV化合物与铵类化合物进行环合反应,从而形成式I化合物;



[0019] 其中：

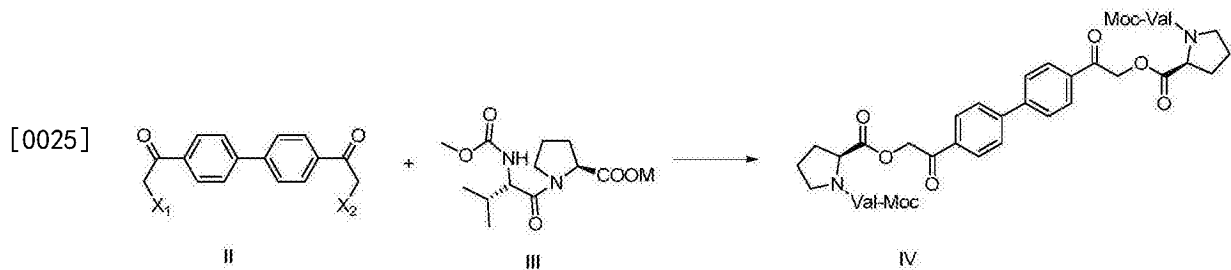
[0020] X_1 、 X_2 各自独立地为Cl、Br或I；

[0021] M为H、碱金属、碱土金属或 NH_4 ；

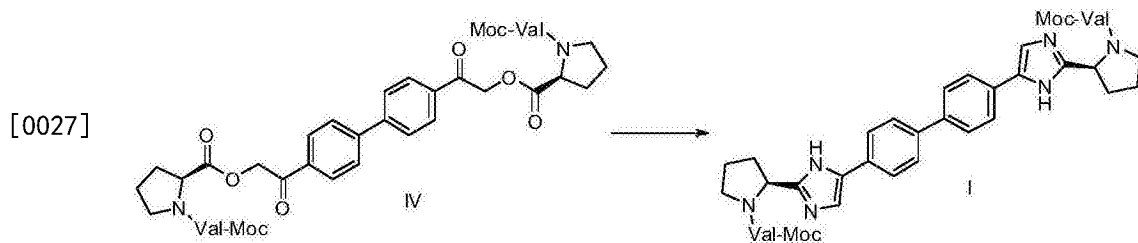
[0022] 所述铵类化合物选自下组：C1-C6的羧酸铵、无机酸的铵盐、尿素、 NH_3 、HMDS，及其组合。

[0023] 本发明第二方面提供了一种达卡他韦的制备方法，包括步骤：

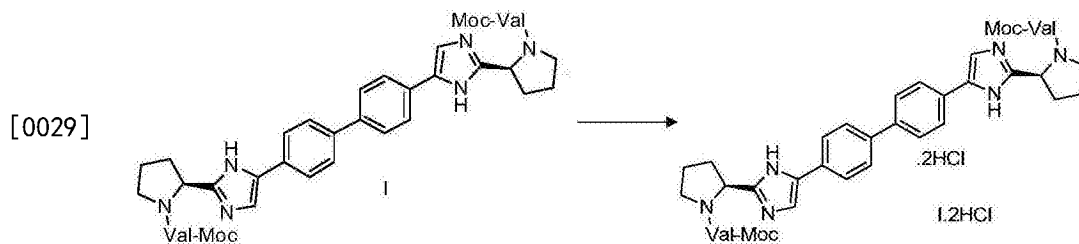
[0024] i) 在惰性溶剂中，在碱或没有碱的存在下，在催化剂或没有催化剂的作用下，式II化合物与式III化合物反应，从而形成式IV化合物；



[0026] ii) 在惰性溶剂中，将式IV化合物与铵类化合物进行环合反应，从而形成式I化合物；



[0028] iii) 在惰性溶剂中，将式I化合物形成盐酸盐，从而形成达卡他韦；



[0030] 其中：

[0031] X_1 、 X_2 各自独立地为Cl、Br或I；

[0032] M为H、碱金属、碱土金属或 NH_4 ；

[0033] 所述铵类化合物选自下组：C1-C6的羧酸铵、无机酸的铵盐、尿素、 NH_3 、HMDS，及其组合。

[0034] 在另一优选例中，所述铵类化合物选自下组：甲酸铵、醋酸铵、尿素、碳酸氢铵，及

其组合。

[0035] 在另一优选例中,所述碱选自下组:碱金属或碱土金属的碳酸氢盐、碱金属或碱土金属的碳酸盐、碱金属或碱土金属的氢氧化物、C3-C6的环烷基胺、DBU、DBN、吡啶、NMM、

$\begin{matrix} R_1 & & R_2 \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & / & \diagdown \\ R_3 & & \end{matrix}$ 及其组合,其中,R₁、R₂、R₃各自独立地为H或C1-C4的烷基。

[0036] 在另一优选例中,所述碱选自下组:碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯,及其组合。

[0037] 在另一优选例中,所述催化剂选自下组:碱金属及碱土金属的碘盐、碘化铵、

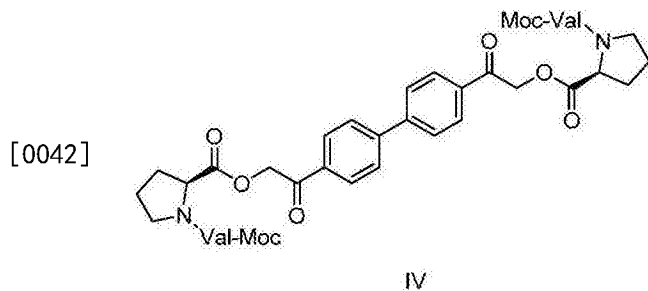
$\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_5 - N^{\oplus} - R_7 \\ | \\ R_6 \end{matrix} \cdot I^{-}$ 及其组合,其中,R₄、R₅、R₆及R₇各自独立地为C1-C12的烷基。

[0038] 在另一优选例中,所述催化剂选自下组:碘化钾、四丁基碘化铵,及其组合。

[0039] 在另一优选例中,当M为H时,步骤i)在碱的存在下进行。

[0040] 在另一优选例中,所述惰性溶剂选自下组:R₈CO R₉、R₁₀OCH₂CH₂OR₁₁、二氧六环、甲基四氢呋喃、NMM、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氟苯、二氟苯、三氟甲基苯,及其组合;其中,R₈、R₉各自独立地为C1-C4的烷基,R₁₀、R₁₁各自独立地为H、C1-C4的烷基。

[0041] 本发明第三方面提供了一种制备达卡他韦的中间体,所述中间体为式IV化合物,



[0043] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

[0044] 本发明人经过广泛而深入的研究,意外发现了一种合成达卡他韦的新方法,该方法以式II化合物和式III化合物为原料,路线更简短、反应试剂易得,操作更简便。本发明为合成达卡他韦提供了一种更经济、更高效的方法。在此基础上,发明人完成了本发明。

[0045] 术语

[0046] 如本文所用,“C1-C6的羧酸铵”是指具有1-6个碳原子的羧酸铵,例如甲酸铵、乙酸铵、丙酸铵、丁酸铵等类似基团。

[0047] 如本文所用,“无机酸的铵盐”包括碳酸铵、碳酸氢铵、氯化铵等类似基团。

[0048] 如本文所用,“C3-C6的环烷基胺”是指具有3-6个碳原子的环烷基胺,例如环丙基胺、环丁基胺等类似基团。

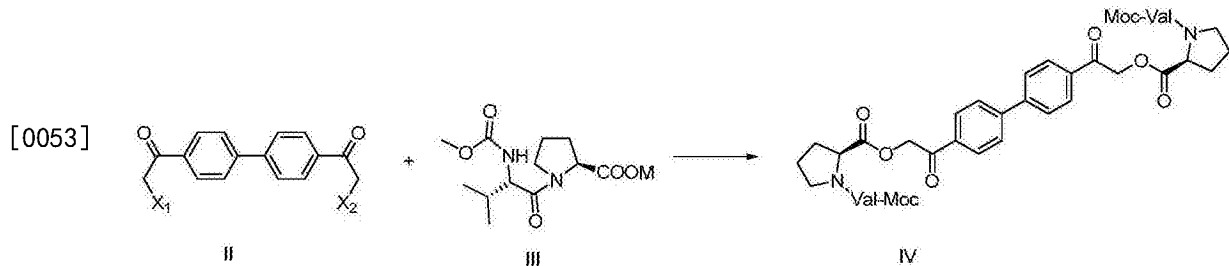
[0049] 如本文所用,“C1-C12的烷基”是指具有1-12个碳原子的烷基、例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、戊基、己基等类似基团。类似地,“C1-C4的烷基”是指具有1-4个碳原子

的烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基等类似基团。

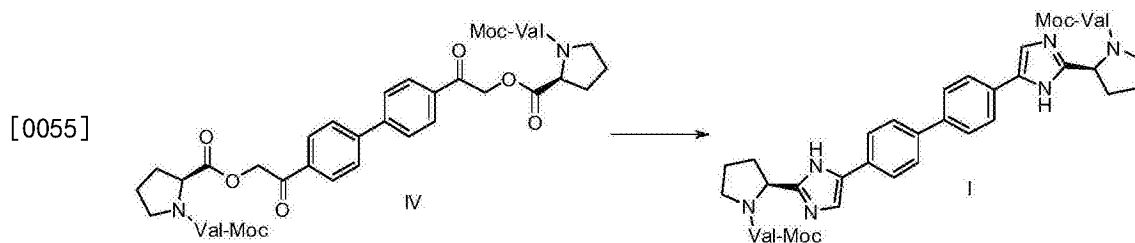
[0050] 本发明的方法

[0051] 本发明提供了一种达卡他韦的制备方法,包括步骤:

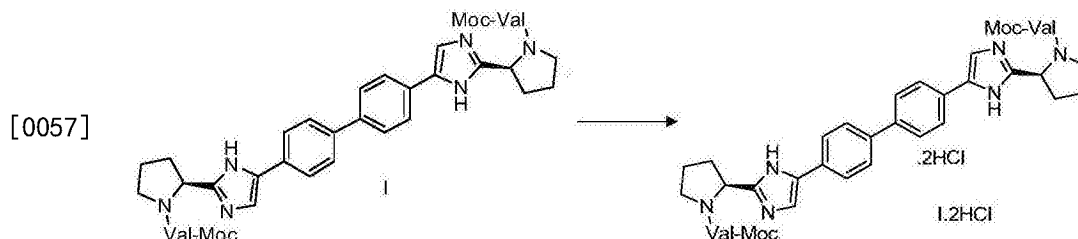
[0052] i)在惰性溶剂中,在碱或没有碱的存在下,在催化剂或没有催化剂的作用下,式II化合物与式III化合物反应,从而形成式IV化合物;



[0054] ii)在惰性溶剂中,将式IV化合物与铵类化合物进行环合反应,从而形成式I化合物;



[0056] iii)在惰性溶剂中,将式I化合物形成盐酸盐,从而形成达卡他韦;



[0058] 其中, X_1 、 X_2 、M定义同前。

[0059] 所述铵类化合物可选自下组:C1-C6的羧酸铵、无机酸的铵盐、尿素、 NH_3 、HMDS,及其组合;如甲酸铵、醋酸铵、尿素、碳酸氢铵,及其组合。

[0060] 所述碱可选自下组:碱金属或碱土金属的碳酸氢盐、碱金属或碱土金属的碳酸盐(如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯)、碱金属或碱土金属的氢氧化物、C3-C6的环烷基胺、DBU、DBN、

吡啶、NMM、 $\begin{matrix} R_1 & & R_2 \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & / & \diagdown \\ R_3 & & \end{matrix}$, 及其组合,其中, R_1 、 R_2 、 R_3 定义同前。

[0061] 当M为H时,步骤i)需要在碱的存在下进行。

[0062] 所述催化剂可选自下组:碱金属或碱土金属的碘化物(如碘化钾)、碘化铵、

$\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_5 - N^+ - R_7 \\ | \\ R_6 \end{matrix} \cdot I^-$ (如四丁基碘化铵),及其组合,其中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 定义同前。

[0063] 在另一优选例中,所述惰性溶剂选自下组: $R_8\text{COR}_9$ (如丙酮等)、 $R_{10}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{11}$ (如乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚等)、二氧六环、甲基四氢呋喃、NMM、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、

氟苯、二氟苯、三氟甲基苯,及其组合;其中, R_8 、 R_9 各自独立地为C1-C4的烷基, R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为H、C1-C4的烷基。

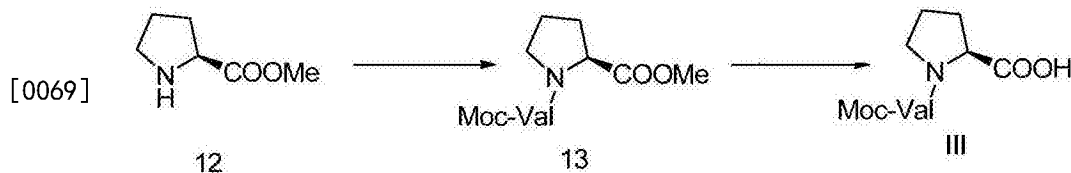
[0064] 步骤i)中,所述反应可在35-50°C下进行;较佳地,在40-45°C下进行。

[0065] 步骤i)中,所述反应可进行0.5-5小时;较佳地,进行1-2小时。

[0066] 步骤ii)中,所述反应可在回流下进行。

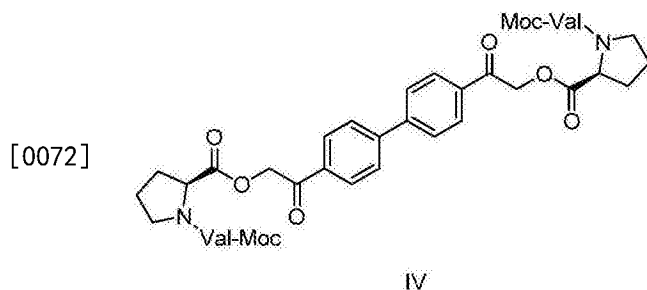
[0067] 步骤ii)中,所述反应可进行1-10小时;较佳地,进行2-6小时。

[0068] 当M为H时,所述式III化合物可通过本领域已知的或常规的合成方法制得,也可以通过以下方法制得。



[0070] 本发明的中间体

[0071] 本发明提供了一种制备达卡他韦的中间体,所述中间体为式IV化合物,



[0073] 该中间体的制备方法如上述步骤i)和ii)中所述。

[0074] 与现有技术相比,本发明的优点主要包括:

[0075] 1)本发明提供了一种制备达卡他韦的新方法。

[0076] 该方法避免了上保护、脱保护以及上Moc-Val侧链的3步反应,合成方法更为高效,显著地提高了收率;

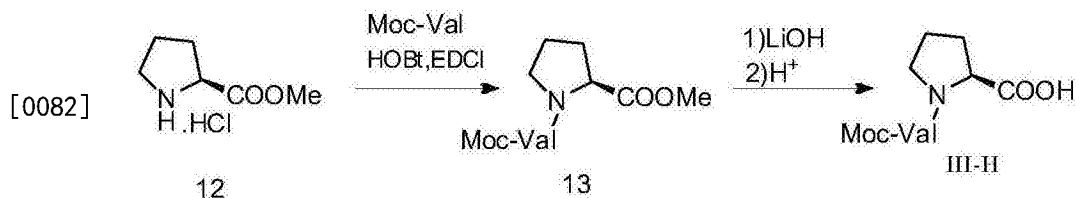
[0077] 因为反应步骤的减少,从而显著降低了制备过程中试剂的使用,从而大幅减少了三废的排放,合成方法更为绿色。

[0078] 本发明的方法每格步骤的后处理非常简便。步骤i)、步骤ii)和步骤iii)之间无需经过任何复杂的后处理步骤或产品纯化步骤(如柱层析、重结晶等),而是仅仅通过非常简便地后处理即可获得所需要的产品。例如,步骤i)和步骤ii)中,反应结束后,反应混合物通过浓缩、加水淬灭、加有机溶剂萃取,有机相经浓缩、干燥即可直接用于下一步骤。步骤iii)中,上一步骤制得的产品经过氯化氢溶液酸化成盐后,经过滤即可得到所需要的产品。

[0079] 2)本发明还提供一种新的用于制备达卡他韦的中间体化合物。

[0080] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

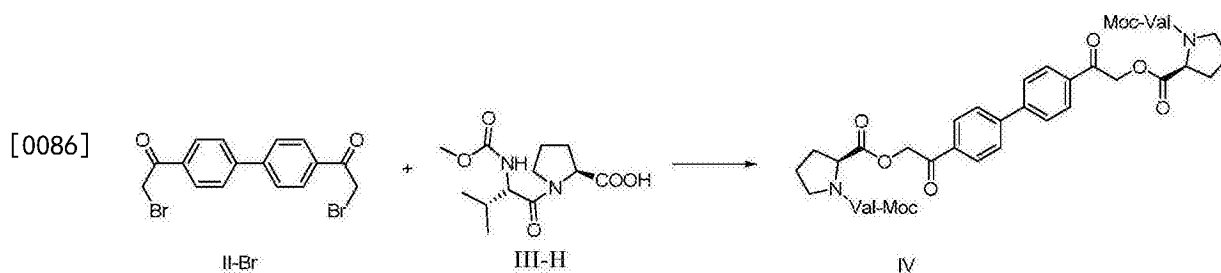
[0081] 式III化合物的制备:



[0083] 将Moc-Val 5.0g(28.54mmol)、HoBt 4.4g(35.68mmol)、EDCI 6.22g(35.68mmol)及二氯甲烷75ml置反应瓶中,室温搅拌0.5h,冷至0℃,加入4.7g化合物12(28.54mmol),搅拌10分钟后滴加NMM 9.2g(99.89mmol),滴毕升温至25℃,搅拌过夜。先后以10%NaCl水溶液20ml、1.5%盐酸20ml及10%Na₂CO₃水溶液20ml洗涤,分去水层,浓缩至干,得化合物13。

[0084] 将化合物13置60ml THF及13.5ml水组成的混合溶液中,全溶。搅拌下加入1.5g LiOH,室温搅拌过夜,TLC显示反应完毕。浓缩至无THF蒸出,加入1.5N盐酸至酸性,以25ml × 3乙酸乙酯萃取,合并有机相,浓缩得化合物III-H。

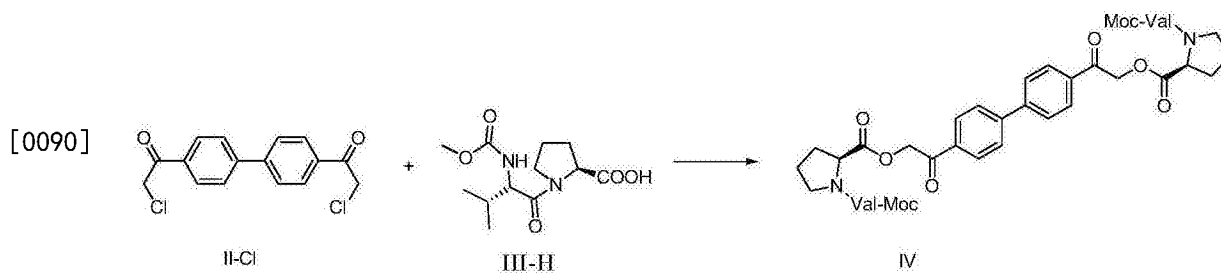
[0085] 实施例1



[0087] 将5.0g(12.52mmol)II-Br、0.2g KI、7.5g(27.54mmol)III-H及6.9g(50.07mmol)K₂CO₃置于50ml丙酮中,搅拌下加热至40-45℃反应1.0h,TLC跟踪显示原料消失。冷至室温,加入25ml水,浓缩除去丙酮。水层用25ml 2-甲基四氢呋喃(Me-THF)萃取3次,合并有机层,硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,直接用于后续反应。

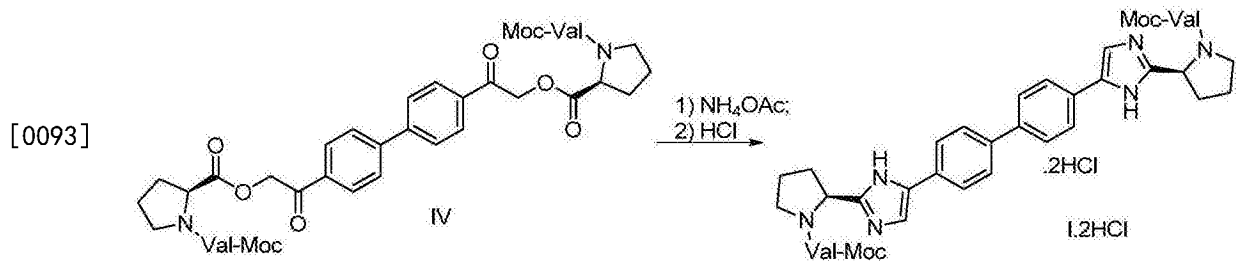
[0088] ¹HNMR(CDCl₃):8.00(d,4H),7.75(d,4H),5.34(s,4H),4.52(d,2H),4.29(m,2H),3.68(s,6H),3.41-3.51(m,4H),2.65(m,2H),1.92-2.44(m,8H),0.91(d,12H)。

[0089] 实施例2



[0091] 将3.9g(12.52mmol)II-Cl、0.2g KI、7.5g(27.54mmol)III-H及6.9g(50.07mmol)K₂CO₃置于50ml丙酮中,搅拌下加热至45-50℃反应2.0h,TLC跟踪显示原料消失。冷至室温,加入25ml水,浓缩除去丙酮。水层用25ml Me-THF萃取3次,合并有机层,硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,直接用于后续反应。

[0092] 实施例3

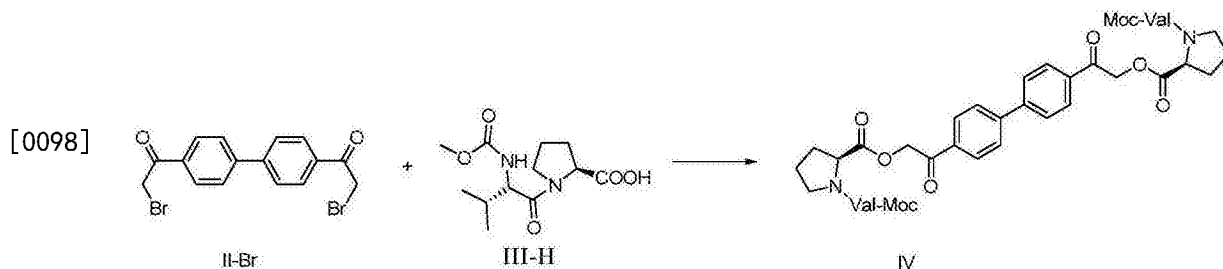


[0094] 将实施例1中制备的IV(12.52mmol), 15.5g(200.3mmol)NH₄OAc及4ml乙二醇单甲醚置于50ml二氧六环中, 搅拌下回流4h, TLC显示原料基本消失, 减压浓缩除去二氧六环。搅拌下加入25ml水及25ml二氯甲烷, 分去水层, 水层用25ml×2二氯甲烷萃取, 合并有机层, 活性炭脱色, 并过滤通过铺有一层薄硅胶的漏斗, 用二氯甲烷洗涤硅胶至无产品。

[0095] 滤液浓缩至干, 溶于60ml乙醇, 搅拌下加入30ml浓度为1.2M的HCl/EtOH溶液, 50℃搅拌3h, 降至室温后继续搅拌12h, 过滤, 少许乙醇洗涤, 干燥, 得5.2g白色固体I·2HCl(收率51%, 以IV计), 纯度大于99.0%。

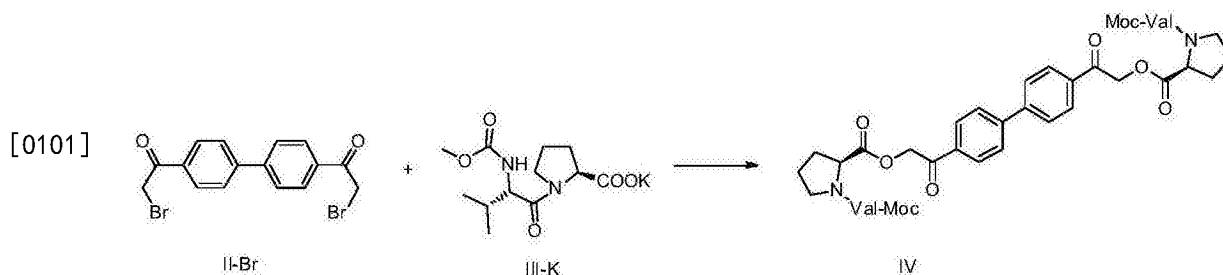
[0096] ¹HNMR(DMSO-d₆): 8.02(d, J=8.34Hz, 4H), 7.97(s, 2H), 7.86(d, J=8.34Hz, 4H), 6.75(s, 2H), 5.27(t, J=6.44Hz, 2H), 4.17(t, J=6.95Hz, 2H), 3.97-4.11(m, 2H), 3.74-3.90(m, 2H), 3.57(s, 6H), 2.32-2.46(m, 2H), 2.09-2.31(m, 6H), 1.91-2.07(m, 2H), 0.88(d, J=6.57Hz, 6H), 0.79(d, J=6.32Hz, 6H)。

[0097] 实施例4(不同催化剂)



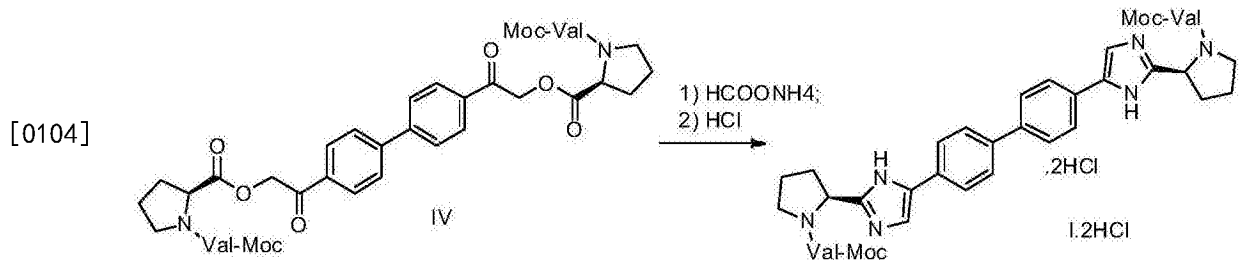
[0099] 将5.0g(12.52mmol)II-Br、0.2g四正丁基碘化铵、7.5g(27.54mmol)III-H及6.9g(50.07mmol)K₂CO₃置于50ml丙酮中, 搅拌下加热至40-45℃反应1.0h, TLC显示反应完毕, 冷至室温, 加入25ml水, 浓缩除去丙酮。水层用25ml 2-甲基四氢呋喃(Me-THF)萃取3次, 合并有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 直接用于后续反应。

[0100] 实施例5(无催化剂、无碱)



[0102] 将5.0g(12.52mmol)II-Br、7.5g(27.54mmol)III-K置于50ml丙酮中, 搅拌下加热至40-45℃反应3.0h, TLC显示反应完毕, 冷至室温, 加入25ml水, 浓缩除去丙酮。水层用25ml 2-甲基四氢呋喃(Me-THF)萃取3次, 合并有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 直接用于后续反应。

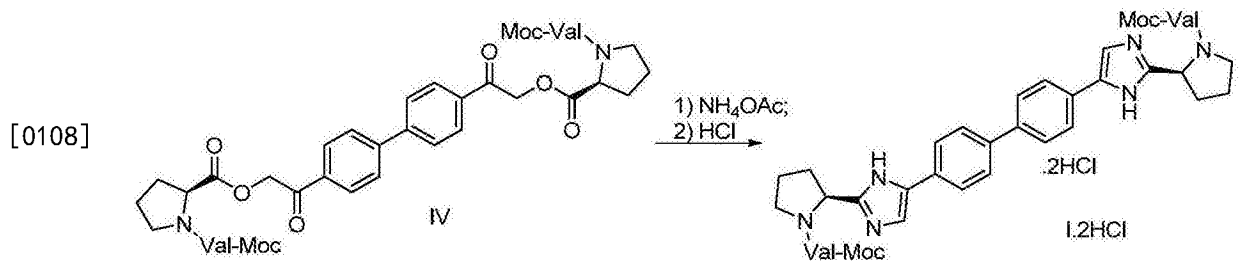
[0103] 实施例6



[0105] 将实施例1中制备的IV(12.52mmol), 12.6g(200.3mmol)甲酸铵及4ml乙二醇单甲醚置于50ml二氧六环中, 搅拌下回流6h, TLC显示原料基本消失, 减压浓缩除去二氧六环。搅拌下加入25ml水及25ml二氯甲烷, 分去水层, 水层用25ml×2二氯甲烷萃取, 合并有机层, 活性炭脱色, 并过滤通过铺有一层薄硅胶的漏斗, 用二氯甲烷洗涤硅胶至无产品。

[0106] 滤液浓缩至干, 溶于60ml乙醇, 搅拌下加入30ml浓度为1.2M的HCl/EtOH溶液, 50℃搅拌3h, 降至室温后继续搅拌12h, 过滤, 少许乙醇洗涤, 干燥, 得5.2g白色固体I·2HCl(收率50.0%, 以IV计), 纯度大于99.0%。

[0107] 实施例7



[0109] 将实施例1中制备的IV(12.52mmol), 15.5g(200.3mmol)NH₄OAc置于50ml乙二醇二甲醚中, 搅拌下回流4h, TLC显示原料基本消失, 减压浓缩除去乙二醇二甲醚。搅拌下加入25ml水及25ml二氯甲烷, 分去水层, 水层用25ml×2二氯甲烷萃取, 合并有机层, 活性炭脱色, 并过滤通过铺有一层薄硅胶的漏斗, 用二氯甲烷洗涤硅胶至无产品。

[0110] 滤液浓缩至干, 溶于60ml乙醇, 搅拌下加入30ml浓度为1.2M的HCl/EtOH溶液, 50℃搅拌3h, 降至室温后继续搅拌12h, 过滤, 少许乙醇洗涤, 干燥, 得5.0g白色固体I·2HCl(收率49%, 以IV计), 纯度大于99.0%。

[0111] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。