



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1696100 B

(45) 授权公告日 2010.11.24

(21) 申请号 200510010060.2

审查员 王加松

(22) 申请日 2005.06.01

(73) 专利权人 黑龙江福和華星製藥集團股份有
限公司

地址 151100 黑龍江省肇東市太平路 34 号

(72) 發明人 吳光彥

(51) Int. Cl.

C07C 65/26 (2006.01)

C07C 51/347 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5491226 A, 1996.02.13, 全文.

US 5015758 A, 1991.05.14, 全文.

US 4717720 A, 全文.

N. MIYAURA AND A. SUZUKI. THE PALLADIUM-
CATALYZED CROSS-COUPPLING REACTION OF
PHENYLBORONIC ACID WITH HALOARENES
IN THE PRESENCE OF BASE. SYNTHETIC
COMMUNICATIONS 11 7. 1981, 11(7), 全文.

权利要求书 1 页 说明书 7 页

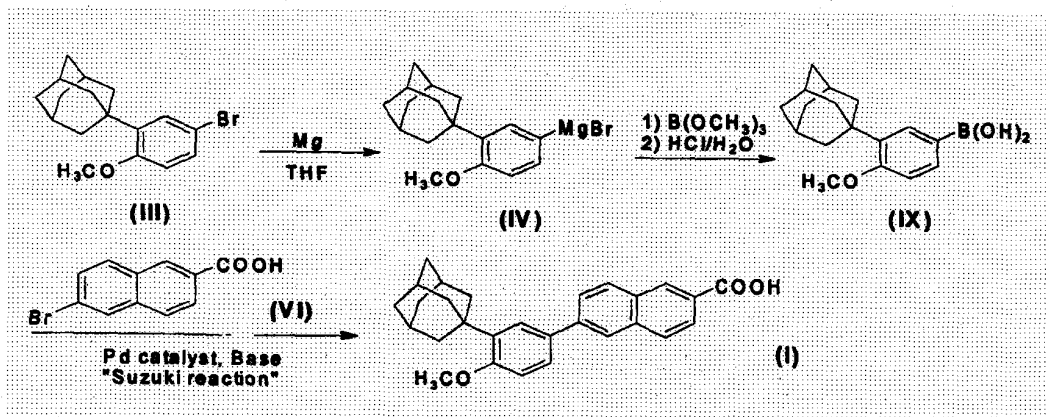
(54) 发明名称

瘰癧治療藥阿達帕林的新型簡捷合成方法

(57) 摘要

一種瘰癧治療藥阿達帕林的新型簡捷合成方法，本發明屬於藥物合成技術領域。由 3-(1- 金剛烷基)-4- 甲氧基苯基硼酸與 6- 溴-2- 萘甲酸，在鈀試劑催化下，偶聯直接得到產品。本方法原料易得，反應條件易控制，操作簡便，收率高，可達 90% 以上，容易實現工業化生產，為生產維 A 酸類瘰癧治療藥提供了一條新途徑。

1. 一种制造痤疮治疗药阿达帕林的合成方法,其特征在于:
该方法的合成路线如下式:



钯试剂催化

上式中 $B(OR)_3$ 为硼酸三酯,其中 R 为甲基、乙基、异丙基、丁基;

该方法包括以下步骤:

a、首先由 2-(1-金刚烷基)-4-溴苯甲醚 (III) 经过格氏反应、硼酸酯化及水解反应来合成关键中间体 3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX);

b、再在钯试剂催化下,与 6-溴-萘甲酸 (VI) 偶联反应得到阿达帕林 (I)。

2. 如权利要求 1 所述的制造痤疮治疗药阿达帕林的合成方法,其特征在于,所述关键中间体 3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX) 为相应的格氏试剂 (IV) 与所述硼酸三酯在 -78°C 反应生成有机硼酸酯、然后经水解后而得。

3. 如权利要求 1 所述的制造痤疮治疗药阿达帕林的合成方法,其特征在于,钯试剂催化反应中所述钯试剂选自 Pd/C 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $PdCl_2(dppe)$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$,钯试剂催化反应是在强碱或弱碱存在下进行,反应的溶剂为纯水或与水互溶的有机溶剂-水混和液。

4. 如权利要求 3 所述的制造痤疮治疗药阿达帕林的合成方法,其特征在于,所述强碱选自氢氧化钠、氢氧化钾,所述弱碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、磷酸钠、磷酸氢二钠。

5. 如权利要求 3 所述的制造痤疮治疗药阿达帕林的合成方法,其特征在于,所述与水互溶的有机溶剂选自四氢呋喃、丙酮、N-甲基吡咯烷酮、二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺。

痤疮治疗药阿达帕林的新型简捷合成方法

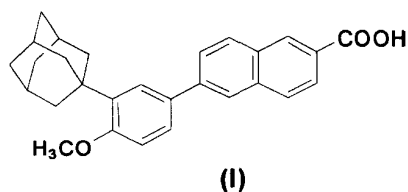
技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域。具体涉及一种痤疮治疗药阿达帕林的新型简捷合成方法。

背景技术

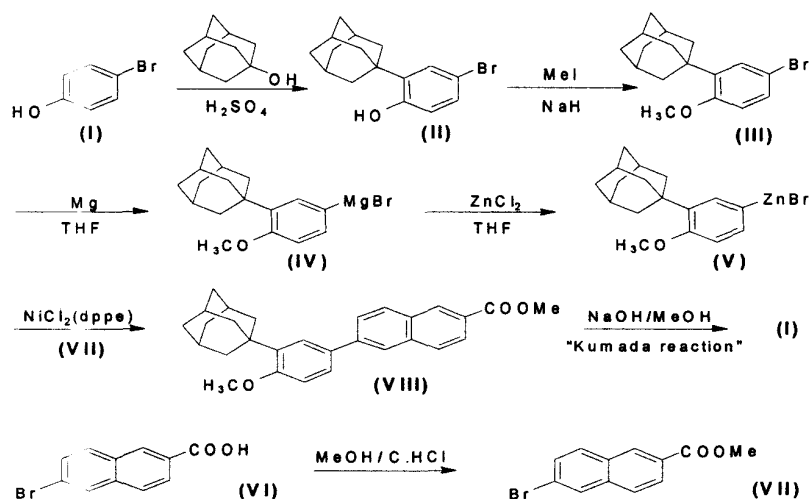
[0002] 阿达帕林 (Adapalene) 的结构式是：

[0003]



[0004] 合成过程：

[0005]



[0006]

Scheme 1

[0007] 它是第三代维 A 酸类药物，主要用于寻常性痤疮的局部治疗。因其对受体的选择性强，不良反应小，治疗浓度低，在治疗痤疮过程中兼具抗炎作用，可有效改善炎性皮损，因而在临床上得到了广泛应用。其化学名称为：6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸。该药由法国高德美公司研制开发，于 2000 年 7 月得到美国 FDA 批准，2000 年 11 月在美国作为非处方药 (OTC) 首次上市，其凝胶剂 (0.1%) 的商品名为“达芙文” (法国高德美公司)。文献已报道的合成路线只有一条 (Scheme 1)，其中，芳环的连接属于 Csp^2-Csp^2 键的偶联，运用传统的合成方法难以完成。Scheme 1 采用以 Kumada 反应为关键步骤进行偶联。经考察，我们发现此路线存在较多缺点：

[0008] (1) 偶联中使用了含有机膦配体的催化剂。尽管催化剂用量较少，但是有机膦毒性很大。《中国药典》对于医药成品中的有机膦的残留限量规定严格，因此必须用乙酸乙酯反复多次洗涤中间体 6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸甲酯 (VIII)，才可将机

膦配体彻底除去,洗涤次数多,大大影响了产率,也产生较多工业废物。

[0009] (2) 反应过程中,必须将 6-溴-2-萘甲酸(VI)成酯保护,以防止有机锌化合物与相应的羧酸反应而分解。偶联之后再水解脱保护,这使得反应步骤拉长两步,不符合原子经济性的原理。而且 VIII 的水解反应时间长,收率较低。

[0010] (3) 中间体 VIII 与其水解产物即阿达帕林的分子极性十分相近。在 TLC 板上,两物质的 R_f 值几乎一致,导致产品的纯化极其困难。经多次重结晶方可除去 VIII,而每次重结晶的回收率只有 85-90%,大大影响了总收率。

[0011] (4) 关键步骤 Kumada 反应时间过长(10h 以上),催化剂活性较低、用量较大。而且反应条件过于苛刻,所有试剂或溶剂必须经严格无水、无氧处理,在氮气或氩气等惰性气体保护下进行反应,给该工艺的生产放大带来很大困难。

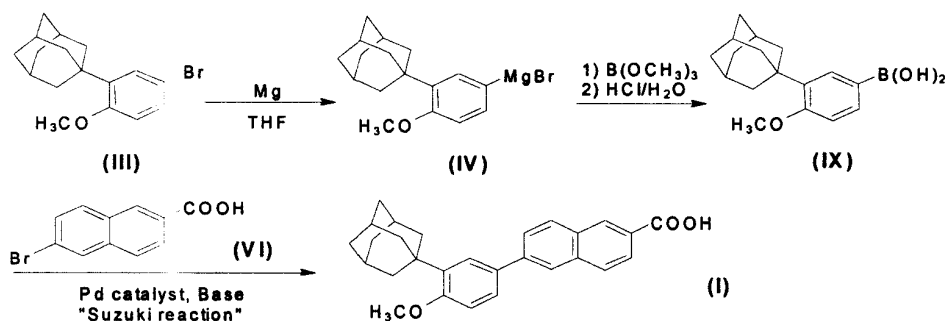
发明内容

[0012] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,设计一种新的合成方法,达到操作简捷,收率高,环境污染小的目的。

[0013] 本发明提供了一种阿达帕林的合成方法,其特征在于:采用 Suzuki 反应改进了芳基偶联这一关键步骤以合成目标化合物,即首先由 III 经过格式反应、硼酸酯化及水解反应来合成关键中间体 3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸(IX),再在钯试剂催化下,与 6-溴-2-萘甲酸(VI)偶联直接得到产品(Scheme 2)。

[0014] 其中,中间体 IX 由相应的格氏试剂与硼酸三酯在 -78℃ 反应生成有机硼酸酯、水解后制得相应硼酸化合物,工艺中涉及到的有机硼酸酯及其水解所得到的酸,均为未见文献报道的新结构。

[0015]



[0016]

Scheme 2

[0017] 关键步骤偶联反应可采用多种过渡金属钯催化剂,如 Pd/C、Pd(OAc)₂、PdCl₂、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(dppf)、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄ 等;反应可在强碱如氢氧化钠、氢氧化钾等,或弱碱如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、磷酸钠、磷酸氢二钠等存在下进行;反应溶剂可采用纯水或与水互溶的有机溶剂[如四氢呋喃(THF)、丙酮、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧基乙烷(DME)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)等]-水混和液。反应条件温和易控,甚至在开放体系中、无需惰性气体保护、也可不需使用任何有机膦配体或添加剂,均取得了良好的结果。例如,将 0.1mol 级反应规模,使用 0.5mol% 10% Pd/C 为催化剂,1h 即可完成反应,收率达 90.0% 以上,反应活性很高。详细考察了催化剂种类对该 Suzuki 偶联反应的影响(Table 1),并以 Pd/C 催化剂为例,考察了无机碱种类、溶剂、反应温度等因

素及催化剂用量对反应的影响 (Table 2-5) :

[0018] 表 1 不同催化剂对 Suzuki 反应的影响

[0019] Table 1 The influence of different catalyzer to the Suzuki reaction

[0020]

编号	催化剂	时间 (h)	收率 (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	8	76.6
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	6	78.4
3	PdCl ₂ (dppe)	6	82.1
4	Pd(OAc) ₂	4	93.2
5	Pd ₂ (dba) ₃	4	81.6
6	PdCl ₂	4	90.4
7	Pd/C	4	91.2

[0021] 注 :a). 反应在氩气保护下进行。原料的投料量为 :3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 1.1mmol, 氢氧化钾 3mmol, 6-溴-2-萘甲酸 1mmol, 催化剂用量均为即 2mol%。溶剂为四氢呋喃-水 (1 : 1)。b). 收率以 6-溴-2-萘甲酸计, 由高效液相测得。

[0022] 表 2 无机碱对 Pd/C 催化的 Suzuki 反应的影响

[0023] Table 2 The influence of inorganic alkali to the Suzuki reaction catalyzed by Pd/C

[0024]

编号	碱	反应时间 (h)	收率 (%)
1	KOH	4	91.2
2	NaOH	4	90.1
3	Na ₂ CO ₃	8	83.6
4	K ₂ CO ₃	8	84.7
5	K ₃ PO ₄	4	88.2
6	KHCO ₃	8	76.1
7	NaHCO ₃	8	78.6
8	K ₂ HPO ₄	8	71.4

[0025] 注 :a). 反应在氩气保护下进行。原料的投料量为 :3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 1.1mmol, 各种碱均为 3mmol, 6-溴-2-萘甲酸 1mmol, 催化剂 Pd/C 用量为 2mol%。溶剂为四氢呋喃-水 (1 : 1)。b). 收率以 6-溴-2-萘甲酸计, 由高效液相测得。

[0026] 表 3 溶剂对 Pd/C 催化的 Suzuki 反应的影响

[0027] Table 3 The influence of solvent to the Suzuki reaction catalyzed by Pd/C

[0028]

编号	溶剂	反应时间 (h)	收率 (%)
1	THF	6	71.6
2	丙酮	6	68.6
3	THF-H ₂ O (1:1)	4	91.2
4	丙酮-H ₂ O (1:1)	4	88.4
5	DMF-H ₂ O (1:1)	6	80.3
6	NMP-H ₂ O (1:1)	6	81.4
7	DME-H ₂ O (1:1)	6	75.6
8	DMA-H ₂ O (1:1)	6	78.9
7	H ₂ O	4	93.2

[0029] 注 :a). 反应在氩气保护下进行。原料的投料量为 :3-(1- 金刚烷基)-4- 甲氧基苯基硼酸 1.1mmol, 氢氧化钾 3mmol, 6- 溴 -2- 萘甲酸 1mmol, 催化剂 Pd/C 用量为 2mol%。
b). 收率以 6- 溴 -2- 萘甲酸计, 由高效液相测得。

[0030] 表 4 温度对 Pd/C 催化的 Suzuki 反应的影响

[0031] Table 4 The influence of reacting temperature to the Suzuki reaction catalyzed by Pd/C

[0032]

编号	反应温度	收率 (%)
1	室温(25 °C)	13.2
2	50	20.6
3	75	66.1
4	回流(100 °C)	93.2

[0033] 注 :a. 原料的投料量为 :3-(1- 金刚烷基)-4- 甲氧基苯基硼酸 1.1mmol, 各种碱均为 3mmol, 6- 溴 -2- 萘甲酸 1mmol, 催化剂 Pd/C 用量为 2mol%。溶剂为水。b. 收率以 6- 溴 -2- 萘甲酸计, 由高效液相测得。

[0034] 表 5 Pd/C 用量对 Suzuki 反应的影响

[0035] Table 5 The influence of the amount of Pd/C to the Suzuki reaction

[0036]

编号	催化剂用量 (mol%)	反应时间 (h)	收率 (%)
1	4	2.5	93.8
2	2	4	93.2
3	1	4	92.4
4	0.5	4	92.1
5	0.1	4	91.6
6	0.05	4	91.4

[0037] 注 :a). 编号 1-4 的原料的投料量为 :3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼 1.1mmol, 氢氧化钾为 3mmol, 6-溴-2-萘甲酸 1.0mmol ;编号 5-6 的投料量为上述投料量的 2 倍。溶剂为水。b). 收率以 6-溴-2-萘甲酸计,由高效液相测得。

[0038] 本发明的有益效果

[0039] (1) 数种钯催化剂均可实现该 Suzuki 反应,催化效率高,催化剂最小用量仅为 0.05mol%。反应所需的碱的种类很多;反应条件温和,无需惰性气体保护,反应可在纯水或与水互溶的有机溶剂(如四氢呋喃、丙酮、DME、DMF 等)-水混合溶剂中进行,反应速度快,产品纯度高,未检测到任何副产物;相对于文献报道的工艺中无水、无氧的苛刻条件,优势十分明显;

[0040] (2) 一些催化剂如 Pd/C、Pd(OAc)₂、PdCl₂ 催化该反应时,不需有机膦配体的存在,从而避免使用毒性较大的有机膦配体,等从根本上防止了因有机膦含量超标而带来的产品质量不达标隐患;

[0041] (3) 由于有机硼试剂对羧酸基的耐受性很好,因此改进后的工艺不需要对 6-溴-2-萘甲酸(VI)进行保护和脱保护,反应步骤较以前缩短;

[0042] (4) 避免了反应中间体 6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸甲酯(VIII)与目标化合物 I 在反应中的共存,使得反应的后处理大为简化,也避免了文献报道工艺中因反复多次重结晶而造成的产率浪费。

具体实施方式

[0043] 实施例 1,3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸(IX)的制备

[0044] 将表面光洁的镁条 3.96g(0.165mol)和一小粒碘加入至 1000mL 圆底烧瓶中,氩气保护。将少量溶有 2-(1-金刚烷基)-4-溴苯甲醚(III)48.0g(0.15mol)的四氢呋喃溶液滴加至烧瓶中,引发反应后,将剩余的四氢呋喃溶液快速滴加至反应瓶中,搅拌,加热回流。4h 后,镁条基本反应完全。将硼酸三甲酯 15.6g(0.15mol)的四氢呋喃溶液 100mL 加入至另一带有机械搅拌装置的 1000mL 三颈瓶中,氩气保护,用丙酮-干冰冷却至 -78℃。氩气保护下,将制得的格氏试剂加入到快速搅拌的硼酸三甲酯溶液中。反应体系在 -78℃ 的条件下反应 30min 后,快速搅拌并缓慢升温至室温,加入水 250mL,2M HCl 250mL,搅拌 40 分钟。蒸去四氢呋喃,用乙酸乙酯萃取,干燥,蒸去乙酸乙酯,经硅胶柱层析分离纯化,得白色晶体 38.56g,产率 89.9%。

[0045] ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ, TMS 内标): 1.73(m, CH₂×3), 1.97(m, CH₂×3), 2.09(m,

CH \times 3), 3.79(s, OCH₃), 6.89 & 6.92(d, CH), 7.60(m, CH \times 2), 7.80(s, OH \times 2)。

[0046] 实施例 2、3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX) 的制备

[0047] 以硼酸三乙酯 21.9g(0.15mol) 代替实施例 1 中的硼酸三甲酯, 其他操作相同。经分离纯化, 得白色晶体 36.72g, 产率 85.6%。

[0048] 实施例 3、3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX) 的制备

[0049] 以硼酸三丁酯 34.5g(0.15mol) 代替实施例 1 中的硼酸三甲酯, 其他操作相同。经分离纯化, 得白色晶体 33.71g, 产率 78.6%。

[0050] 实施例 4、3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX) 的制备

[0051] 以硼酸三异丙酯 28.2g(0.15mol) 代替实施例 1 中的硼酸三甲酯, 其他操作相同。经分离纯化, 得白色晶体 35.00g, 产率 81.6%。

[0052] 实施例 5、3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基硼酸 (IX) 的制备

[0053] 实施例 1 中将制得的格氏试剂在 -5℃ 条件下, 与硼酸三甲酯反应, 其他操作相同, 反应溶液颜色较深。经分离纯化, 得白色晶体 17.2g, 产率 40.1%。

[0054] 实施例 6、阿达帕林 (I) 的制备

[0055] 将 300mL 水, 氢氧化钾 16.8g(0.3mol), IX 36.33g(0.11mol)、6-溴 2-萘甲酸 (VI) 25.11g(0.1mol) 依次加入至 500mL 圆底烧瓶中, 搅拌, 加热至回流, 加入 10% Pd/C 106mg(0.5mol%), 搅拌, 回流 4h 后停止搅拌, 自然冷却, 用 3M 盐酸调 pH 至 2, 抽滤, 干燥后以四氢呋喃重结晶, 得白色晶体 38.00g, 产率 92.1%, 熔点 319-322℃。

[0056] 实施例 7、阿达帕林 (I) 的制备

[0057] 按实施例 6 的程序, 改用 Pd(OAc)₂ 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应得阿达帕林 38.45g, 产率 93.2%。

[0058] 实施例 8、阿达帕林 (I) 的制备

[0059] 按实施例 6 的程序, 改用 PdCl₂ 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应得阿达帕林 37.29g, 产率 90.4%。

[0060] 实施例 9、阿达帕林 (I) 的制备

[0061] 按实施例 6 的程序, 改用 PdCl₂(PPh₃)₂ 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应 6h, 得阿达帕林 32.34g, 产率 78.4%。

[0062] 实施例 10、阿达帕林 (I) 的制备

[0063] 按实施例 6 的程序, 改用 PdCl₂(dppe) 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应 6h, 得阿达帕林 33.87g, 产率 82.1%。

[0064] 实施例 11、阿达帕林 (I) 的制备

[0065] 按实施例 6 的程序, 改用 Pd₂(dba)₃ 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应, 得阿达帕林 33.66g, 产率 81.6%。

[0066] 实施例 12、阿达帕林 (I) 的制备

[0067] 按实施例 6 的程序, 改用 Pd(PPh₃)₄ 作为偶联反应催化剂 (2mol%), 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应 8h, 得阿达帕林 31.60g, 产率 76.6%。

[0068] 实施例 13、阿达帕林 (I) 的制备

[0069] 按实施例 6 的程序, 改用氢氧化钠 12.0g(0.3mol) 为无机碱, Pd/C 用量为 2mol%, 以四氢呋喃-水 (1 : 1) 为溶剂, 氩气保护下反应 4h, 得阿达帕林 37.17g, 产率 90.1%。

[0070] 实施例 14、阿达帕林 (I) 的制备

[0071] 按实施例 6 的程序,改用碳酸钠 31.8g(0.3mol) 为无机碱,Pd/C 用量为 2mol%,以四氢呋喃-水(1:1)为溶剂,氩气保护下反应 8h,得阿达帕林 34.49g,产率 83.6%。

[0072] 实施例 15、阿达帕林 (I) 的制备

[0073] 按实施例 6 的程序,改用丙酮-水(1:1)为溶剂,Pd/C 用量为 2mol%,氩气保护下反应 4h,得阿达帕林 36.47g,产率 88.4%。