

盐酸考尼伐坦关键中间体 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮合成工艺的改进

马亚娟^a 李晓东^b 李 蕴^a 洪 波^a 周米平^{a*}

(^a吉林农业大学资源与环境学院 长春 130118; ^b吉林省博大伟业制药有限责任公司 长春 130117)

摘 要 以对甲苯磺酰氯和邻氨基苯甲酸甲酯为原料,通过酰胺化、酰亚胺和卤代烃的缩合、克曼环化及水解脱羧等反应,合成盐酸考尼伐坦关键中间体 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮。在合成过程中,分别减少了有毒溶剂吡啶的用量,用叔丁醇钾代替怕水易爆的氯化钠,用容易购买回收的 2-甲基四氢呋喃代替丁酮为溶剂,目标化合物的总收率由 55% 提高至 63%,纯度达到 99% 以上。所得化合物经熔点、核磁共振氢谱等得到确认。该工艺显著地提高了中间体的产量及质量,因而提高了盐酸考尼伐坦的产率。

关键词 盐酸考尼伐坦中间体, *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓酮, 合成改进

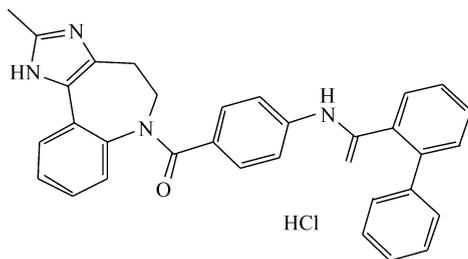
中图分类号: O621

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2014)01-0050-04

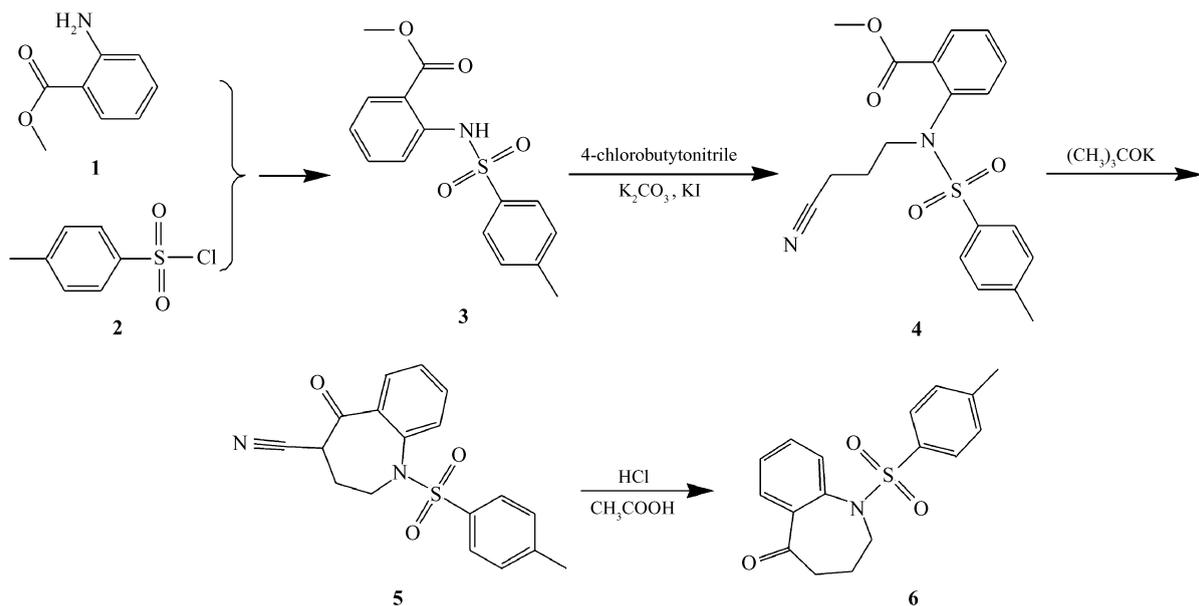
DOI: 10.3724/SP.J.1095.2014.30007

盐酸考尼伐坦 (Conivaptan hydrochloride), 化学名为 *N*-[4-(2-甲基-4,5-二氢-咪唑并[4,5-d][1]苯并氮杂卓-6(3*H*)-甲酰基)苯基]-联苯-2-甲酰胺盐酸盐 (Scheme 1), 由 Astellas Pharma 公司开发, 是精氨酸加压素 (AVP) V_{1a} 和 V₂ 受体的一种非肽类双重抑制剂^[1], 主要用于血容量正常的低钠血症的治疗^[2], 于 2005 年由美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名 Vaprisol。



Scheme 1 Structural illustration of conivaptan hydrochloride

盐酸考尼伐坦目前有 2 条合成路线, 即专利 [3] 和专利 [4] 分别介绍的合成路线。从收率和易于操作方面考虑, 目前使用的是专利 [4] 所介绍的合成路线。该路线是从中间体 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮开始, 经溴化反应, 环化反应, 水解反应, 之后再经过酰化反应, 氢化反应, 得到的化合物与邻苯-2-碳酰氯反应得到盐酸考尼伐坦。目前, 该合成方法经过 Tsunoda 等^[5] 的改进, 使得盐酸考尼伐坦的产率由 13% 提高至 31%。但是没有涉及其起始原料 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮的合成工艺的改进。文献中提到中间体 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮的合成收率仅为 55%。本文改进了文献 [6] 和 [7] 关于中间体 *N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮的合成工艺, 在合成中间体 **3** 的过程中用部分二氯甲烷代替 50% 的吡啶, 减少了有毒溶剂用量, 收率提高 2%; 在中间体 **4** 的合成中, 用 2-甲基四氢呋喃代替易被用作制造毒品原料的丁酮为溶剂, 而且提高了产物质量; 在中间体 **5** 的合成中, 用叔丁基醇钾代替易燃易爆的氯化钠作为环合还原剂。使收率提高至 63%, 纯度达 99% 以上。合成路线如 Scheme 2 所示。



Scheme 2 Synthetic route of the target compound

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

RD-2C 型熔点测试仪(天津创兴电子设备制造有限公司),温度计经过校正;AV 600 型核磁共振仪(瑞士 BRUKER 公司);LC-2010AHT 型 HPLC 仪(日本岛津公司):用面积归一法分析目标化合物 **6** 的纯度,色谱条件为:色谱柱:Hedera ODS-2 analytical 4.6 mm × 250 mm,5-Micron;进样量 10 μL;流速 1.000 mL/min;流动相:60% 甲醇,40% 水;柱温:25 °C,检测波长:230 nm;Q-TOF-MS 6520 型质谱仪(美国 Agilent 公司);所用试剂均为分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 2-(4-甲基苯磺酰胺基)苯甲酸甲酯(**3**)的合成 26 g(172 mmol)邻氨基苯甲酸甲酯(**1**)和 20 g(252 mmol)吡啶用 50 mL 二氯甲烷溶解,在内温 0 ~ 25 °C 下加入 37.7 g(198 mmol)对甲基苯磺酰氯(**2**),25 °C 搅拌 3 h。加水搅拌,分层。取有机层,用旋转蒸发器蒸干,得白色固体 52.52 g,收率 99.98%,mp 112 ~ 112.5 °C。¹H NMR(600 MHz, DMSO), δ: 2.32(3H, s, 5'-CH₃), 3.82(3H, s, 1-COOCH₃), 7.16(1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-3), 7.35(2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4', H-6'), 7.48(1H, dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, H-5), 7.50(1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-4), 7.69(2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-7'), 7.84(1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6), 10.42(1H, s, 2-NH)。

1.2.2 2-[*N*-腈丙基-(4-甲基苯磺酰胺基)]苯甲酸甲酯(**4**)的合成 将 95 g(311 mmol)化合物 **3** 加热溶解在 150 mL 2-甲基四氢呋喃中。冷却至室温,加入 38.6 g(373 mmol) 4-氯丁腈,搅拌使之溶解,加入 84.87 g(614 mmol)碳酸钾和 15.23 g(92 mmol)碘化钾,加热回流 46 h。自然降温,冰水浴冷却至内温 0 ~ 5 °C 后加水 570 mL,搅拌 1 h。抽滤,滤饼干燥,得粗品,再将粗品用 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚) = 1:1 进行重结晶,得到白色固体 93.45 g,收率 81%,mp 102.5 ~ 103.5 °C。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃), δ: 1.94(2H, q, *J* = 7.8 Hz, H-2''), 2.41(3H, s, 5'-CH₃), 2.60(2H, t, *J* = 7.8 Hz, H-1'), 3.55(2H, s, H-3''), 3.86(3H, s, 1-COOCH₃), 6.85(1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 7.24(2H, t, *J* = 8.4 Hz, H-4', H-6'), 7.39 ~ 7.43(4H, m, H-3', H-7', H-4, H-6), 7.85 ~ 7.86(1H, m, H-5)。

1.2.3 1-(4-甲基苯磺酰基)-5-氧代-2,3,4,5-四氢-1*H*-1-苯并氮杂卓-4-甲腈(**5**)的合成 25.29 g(69 mmol)化合物 **4** 用 150 mL DMF 溶解,在内温 -10 ~ 0 °C 下加入 15.86 g(142 mmol)叔丁醇钾,在 0 ~ 5 °C 下搅拌 2 h。在 0 ~ 5 °C 下加入 200 mL 水和 22 mL 30% 盐酸,搅拌 1 h。抽滤,得到粗品,将粗品

溶于170 mL 甲醇中重结晶,抽滤后干燥,得到浅黄色粉末20.87 g,收率89%,mp 154 ~ 155.6 °C。¹H NMR(600 MHz,CDCl₃), δ :2.08(2H,s,H-3),2.40(3H,s,5'-CH₃),3.95(3H,s,H-2,H-4),7.32(1H,d,J=7.2 Hz,H-9),7.38(2H,d,J=8.4 Hz,H-4',H-6'),7.48(1H,dd,J=2.4 Hz,J=9.0 Hz),7.52 ~ 7.53(4H,m,H-3',H-7',H-6,H-8)。

1.2.4 *N*-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-1-苯并氮杂卓-5-酮(**6**)的合成 26.5 g 冰乙酸,32.5 g 浓盐酸,14 g(41 mmol)化合物**5**,在内温80 °C下搅拌11 h,冷却至0 °C,在0 ~ 20 °C下滴加150 mL水,5 °C下搅拌1 h。抽滤,滤饼干燥得到白色固体,即为目标产物**6**。

向滤液中加入70 mL 30%的NaOH水溶液,用240 mL 乙酸乙酯萃取,有机层用150 mL水冲洗后浓缩得残渣,将其溶解于10.1 g 吡啶中,在10 ~ 20 °C下加入5.71 g(30 mmol)对甲基苯磺酰氯,搅拌1 h。在10 ~ 20 °C下加入150 mL水,冷却至5 °C,抽滤干燥,得到目标产物**6**。滤饼所得产物与滤液回收的化合物共11.27 g,收率86.89%,mp 103 ~ 104.1 °C。面积归一法HPLC测定含量为99.29%。Q-TOF-MS(*m/z*):315.1[M+H]⁺; ¹H NMR(600 MHz,DMSO), δ :1.84 ~ 1.86(2H,m,H-3),2.38 ~ 2.40(5H,m,5'-CH₃,H-4),3.78(2H,t,J=6.6 Hz,H-2),7.26(1H,d,J=7.8 Hz,H-9),7.40(2H,d,J=8.4 Hz,H-4',H-6'),7.44 ~ 7.47(1H,m,H-7),7.58 ~ 7.60(2H,m,H-6,H-8),7.62(2H,d,J=8.4 Hz,H-3',H-7'); ¹³C NMR(600 MHz,DMSO), δ :2.09(5'-Me),22.7(C-4),38.8(C-2),49.1(C-3),126.7(C-3',C-7'),128.2(C-7),128.6(C-8),128.9(C-10),130.0(C-4',C-6'),133.1(C-9),136.3(C-6),137.1(C-11),137.6(C-5'),143.7(C-2'),201.9(C-5)。

2 结果与讨论

文献[7]合成化合物**3**使用2倍量的吡啶作缚酸剂和溶剂,不但成本高,而且污染重,不易回收,导致后处理困难,本文改用等摩尔量吡啶为缚酸剂,另加二氯甲烷为溶剂,产率由原工艺的97%提高至99%。文献[6-8]合成化合物**4**时用可生产毒品的丁酮为溶剂,其不易购买和储运,且回收率不高,所得产物粘稠、杂质多、色深。本文用2-甲基四氢呋喃代替丁酮为溶剂,不但易回收,而且所得产物杂质少,为白色固体。原工艺^[8]化合物**5**合成用怕水易爆的氢氧化钠为环化还原剂,本文用叔丁醇钾代替氢氧化钠,使操作更安全简便。化合物**5**在强酸和弱酸中,80 °C水解脱羧,即得到化合物**6**。总收率由文献报道的55%提高到63%。

3 结论

通过对文献中*N*-甲苯磺酰基苯并氮杂卓-5-酮的合成工艺进行改进,分别用二氯甲烷为溶剂减少了吡啶用量,易于购买的2-甲基四氢呋喃代替可用作毒品生产材料的丁酮为溶剂以及用比较安全的叔丁醇钾代替易燃易爆的氢氧化钠为环化还原剂,提高了各步产物的收率和纯度,降低了环境污染。使目标化合物的总收率由文献的55%提高至63%,纯度达到99%以上。

参 考 文 献

- [1] Mayinger B, Hensen J. Nonpeptide Vasopressin Antagonists: A New Group of Hormone Blockers Entering the Scene[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, **107**: 157-165.
- [2] LU Zhicheng. Conivaptan Hydrochloride: Non-peptide Dual Inhibitor[J]. *Med Econ News*, A06, 2006 (in Chinese). 陆志成. 盐酸考尼伐坦: 非肽类双重抑制剂[J]. 医药经济报, 第A06版, 药物评价, 2006.
- [3] Tanaka A, Koshio H, Tanigudhi N, et al. (Yamanouchi Pharmaceutical Co, Ltd.). Fused Benzazepine Derivative and Pharmaceutical Composition Containing the Same; EP, 0709386, JP, 1995505056, US, 5723606, WO, 9503305[P].
- [4] Yamazaki A, Tanaka A, Tsunoda T. (Yamanouchi Pharmaceutical Co, Ltd.). Novel Preparation Method of Condense Benzazepine Derivatives; JP, 1996198879[P].
- [5] Tsunoda T, Yamazaki A, Mase T, et al. A Scalable Process for the Synthesis of 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1] Benzazepine Monohydrate and 4-[(Biphenyl-2-ylcarbonyl) Amino] Benzoic Acid: Two New Key Intermediates for the Synthesis of the AVP Antagonist Conivaptan Hydrochloride[J]. *Org Process Res Dev*, 2005, **9**: 593-598.

- [6] Takashi Tsunoda, Akihiro Tanaka, Toshiyasu Mase, *et al.* A New Synthetic Route to YM087, An Arginine Vasopressin Antagonist[J]. *Heterocycles*, 2004, **63**(5):1113-1122.
- [7] Proctor G R, Thomson R H. Dieckmann Cyclisation of Dry Lamino-esters[J]. *J Chem Soc*, 1957:2312.
- [8] Hirota T, Fukumoto M, Sasaki K, *et al.* Synthesis of Novel Ring System, 4H-Imidazo [1',2':1,6]pyrimido [5,4-d] [1] Benzazepine as B-Homo-6. 11,13,15-tetraazastrithoidal Analogue[J]. *Heterocycles*, 1986, **24**:143.

Improved Preparation of the Key Intermediate *N*-Toluenesulfonyl Benzodiazepine-5-ketone Used for Conivaptan Hydrochloride Synthesis

MA Yajuan^a, LI Xiaodong^b, LI Yun^a, HONG Bo^a, ZHOU Miping^{a*}

(^aCollege of Resource and Environmental Science, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

^bBroadwell Pharmaceutical Co., Ltd.; Changchun 130117, China)

Abstract An improved method for the preparation of *N*-toluenesulfonyl benzodiazepine-5-ketone, a key intermediate used for conivaptan hydrochloride synthesis, was developed. The starting materials are *p*-toluene sulfonyl chloride and methyl anthranilate, and the synthesis procedure includes amidation, imide and halogenated hydrocarbon condensation, Bechmann cyclization, hydrolysis and decarboxylation, *etc.* In the synthesis process, the amount of the toxic solvent pyridine is reduced; sodium hydride, which is explosive in water, is replaced by potassium *tert*-butyl alcohol; and methyl tetrahydrofuran, which is commercially available and easily recovered, is used as the solvent instead of butanone. The total yield of the target compound increases from 55% to 63%, and the purity is 99% or more. The obtained compound was confirmed by the melting point measurement and ¹H NMR spectroscopy. The yield of this intermediate and its quality have been significantly improved, and the yield of the conivaptan hydrochloride is thereby greatly increased.

Keywords intermediate of conivaptan hydrochloride, *N*-toluenesulfonyl benzodiazepine-ketone, synthesis improvement