



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105884628 A

(43)申请公布日 2016.08.24

(21)申请号 201610394376.4

(22)申请日 2016.06.06

(71)申请人 上海工程技术大学

地址 201620 上海市松江区龙腾路333号

(72)发明人 江铎斌 茆勇军 朱春平 朱国庆

陈天昀 王晗

(74)专利代理机构 上海唯智赢专利代理事务所

(普通合伙) 31293

代理人 吴瑾瑜

(51) Int. Cl.

C07C 215/76(2006.01)

C07C 213/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法

(57)摘要

本发明涉及有机合成和原料药中间体的制备技术领域,具体涉及囊性纤维化治疗新药依伐卡托(ivacaftor)的关键中间体2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,包括如下步骤:(1)乙酰化:以(A)间氨基酚、(B)乙酸酐或乙酰氯为原料,反应制备得到N-(3-羟基苯基)乙酰胺;(2)叔丁基取代:N-(3-羟基苯基)乙酰胺与叔丁醇经浓硫酸催化,制备得到N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺;(3)脱乙酰基:N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺用酸或碱水解得到2,4-二叔丁基-5-氨基酚。该合成路线原料易得、反应条件温和、后处理简单方便,适合放大制备,而且收率高。

1. 2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,制备步骤包括:

(1)以(A)间氨基酚、(B)乙酸酐或乙酰氯为原料,反应制备得到N-(3-羟基苯基)乙酰胺;

(2)N-(3-羟基苯基)乙酰胺与叔丁醇经浓硫酸催化,制备得到N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺;

(3)N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺用酸或碱水解得到2,4-二叔丁基-5-氨基酚。

2. 根据权利要求1所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,步骤(1)为:

a. 将间氨基酚与溶剂I混合,在0~100℃温度、搅拌条件下滴加乙酸酐或乙酰氯,反应0.5~6hr;所述间氨基酚与乙酸酐或乙酰氯的摩尔比为1:1~20;有机溶剂I选自醋酸、二甲基乙酰胺、乙酸乙酯、乙腈、二甲基乙酰胺或二甲基亚砷;

b. 反应混合液冷却后倒入水中,继续搅拌反应6~24hr,取固体得到N-(3-羟基苯基)乙酰胺。

3. 根据权利要求1所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,步骤(2)为:将N-(3-羟基苯基)乙酰胺溶解于溶剂II,并加入叔丁醇;滴加浓硫酸,0~50℃下反应1~60hr;取固体与水混合,调节pH并洗涤至中性;

所述的溶剂II选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、乙酸乙酯、四氢呋喃或乙腈;N-(3-羟基苯基)乙酰胺、叔丁醇与浓硫酸摩尔比为1:1~20:1~30;浓硫酸的浓度为95wt%~99.9wt%。

4. 根据权利要求1所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,步骤(3)为:

(i)将N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与溶剂III混合,向其中加入酸或碱,回流反应1~18hr;

(ii)反应混合物加入冰水搅拌,取沉淀调节pH并洗涤至中性,重结晶纯化;

溶剂III选自乙醇、甲醇、水、体积浓度为50%~90%的甲醇或乙醇水溶液、四氢呋喃或乙腈;

N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与酸或碱的摩尔比为1:1~20;所述的酸为盐酸、氢溴酸或硫酸;所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯。

5. 根据权利要求2所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,步骤a中,间氨基酚与溶剂I的用量比为1mol:0.3~2L;间氨基酚与乙酸酐或乙酰氯的摩尔比为1:1~2;乙酰氯或乙酸酐的滴加时间为1~15min,反应温度为40~80℃。

6. 根据权利要求3所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,N-(3-羟基苯基)乙酰胺、叔丁醇与浓硫酸摩尔比为1:2~5:1~3,在10~30℃下反应;浓硫酸的浓度为95%~99.9%,滴加时间为1~60min。

7. 根据权利要求3所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,N-(3-羟基苯基)乙酰胺与溶剂II的用量比为1mol:2~5L。

8. 根据权利要求4所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,步骤(i)所获得的反应后减压蒸馏去除1/4~2/3溶剂,再将剩余反应物倒入冰水中搅拌,取固体,得到

2,4-二叔丁基-5-氨基酚粗品；

步骤(ii)中用体积比1:2~2:1的乙酸乙酯和石油醚混合液重结晶纯化。

9. 根据权利要求4所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与酸或碱的摩尔比为1:5~10,所述的酸为浓度2mol/L~饱和盐酸或氢溴酸,或者浓度15wt%~50%硫酸;所述的碱为1mol/L~饱和氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯溶液。

10. 根据权利要求4所述的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,其特征在于,N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与溶剂III的用量比为1mol:3~8L。

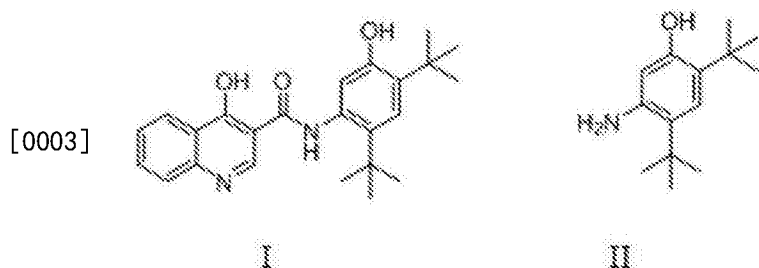
2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成和原料药中间体的制备技术领域,特别涉及一种囊性纤维化治疗新药依伐卡托(ivacaftor)的关键中间体2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法。

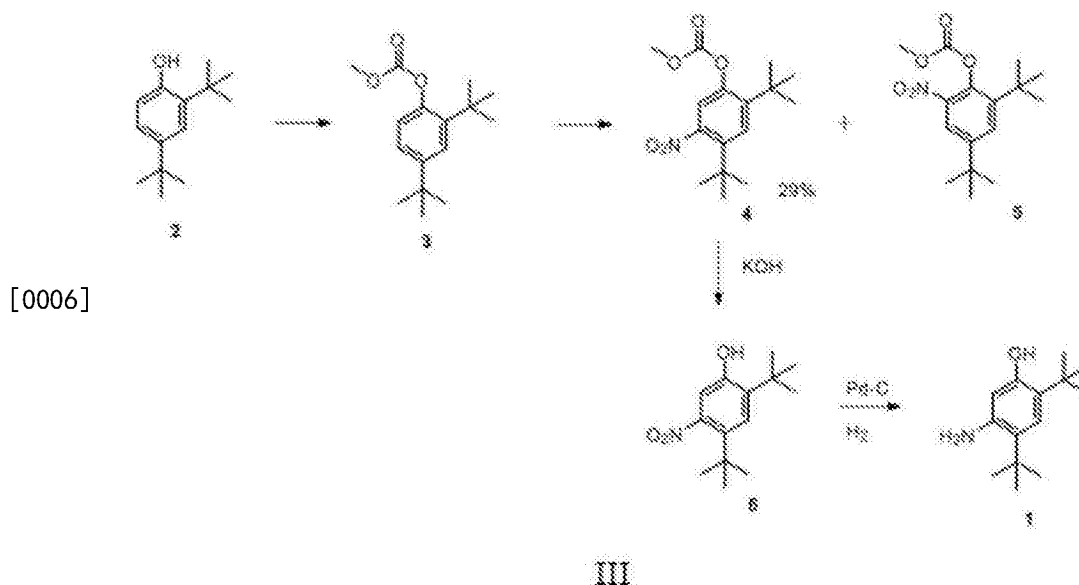
背景技术

[0002] 依伐卡托(ivacaftor)是由美国Vertex公司研发的用于治疗罕见型囊性纤维化的药物,于2012年1月31日经美国食品与药品管理局(FDA)批准上市,商品名为Kalydeco。该药用于治疗一种囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)基因G551D突变引起的罕见型囊性纤维化(CF),适合年龄在6岁及以上患者使用。其化学名结构如式I所示:



[0004] 2,4-二叔丁基-5-氨基酚为制备依伐卡托的关键中间体原料,其化学结构如式II所示。目前2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备主要包括两种方法:

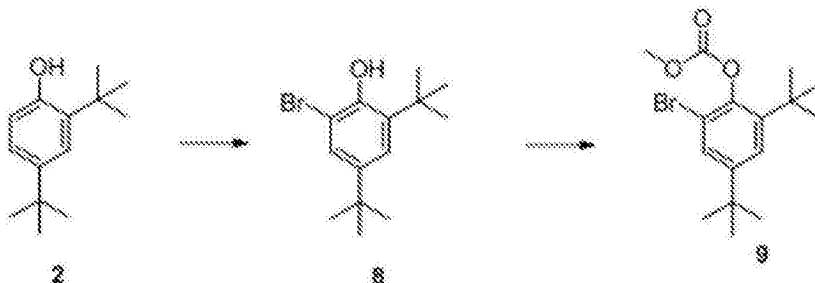
[0005] 方法一(W02011072241;W02007134279;US20100184739;J. Med. Chem., 2014, 57 (23), 9776-9795),合成路线如式III所示。该方法以2,4-二叔丁基苯酚为起始原料,氯甲酸酯反应保护羟基,经硝化制备得到化合物4和5,其中产物4需要经柱层析分离,收率约29%,后续反应包括脱去保护基和催化氢化还原得到化合物1。该路线中硝化反应的低选择性、低收率,需要采用柱层析的方法来分离纯化产物,柱层析需使用20~100倍于产品质量的硅胶和大量的洗脱溶剂,成本明显增加,而且限制了其放大制备。



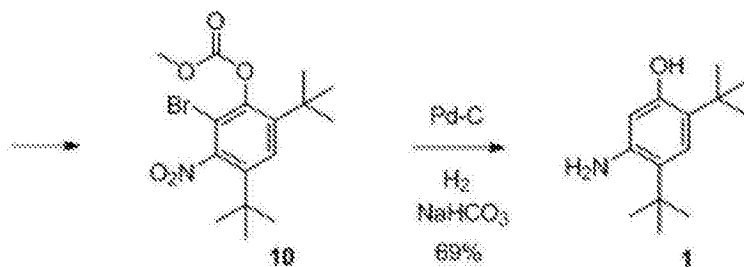
[0007] 方法二(IP.com Journal, 2013, 13(5B), 1-3),合成路线如式IV所示。其方案为:以

2,4-二叔丁基苯酚为原料,经溴代、氯甲酸酯反应保护羟基、然后经硝化制备得到化合物10,最后经碱性条件的催化氢化还原制备得到目标化合物1。

[0008] 该反应采取的方法为,在开始使用溴占位、而后再硝化,这可以部分避免硝基的选择性问题。但第一步溴代反应收率并不理想,约为66%,且需采用柱层析的方法分离纯化;此外,最后一步加氢反应还需要在加压的条件下进行,有一定的危险性;且路线中需引入2次保护基团,导致原子经济性较低。



[0009]



IV

[0010] 因此,需要针对现有技术中所存在的缺陷,对现有技术加以改进,提供一种原料易得、工艺简洁、操作方便、收率更高的制备方法,以降低成本。

发明内容

[0011] 本发明旨在提供一种2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,针对现有技术中的缺陷,提供一种具有原料易得、工艺简洁、操作方便、收率高、成本低的2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法。

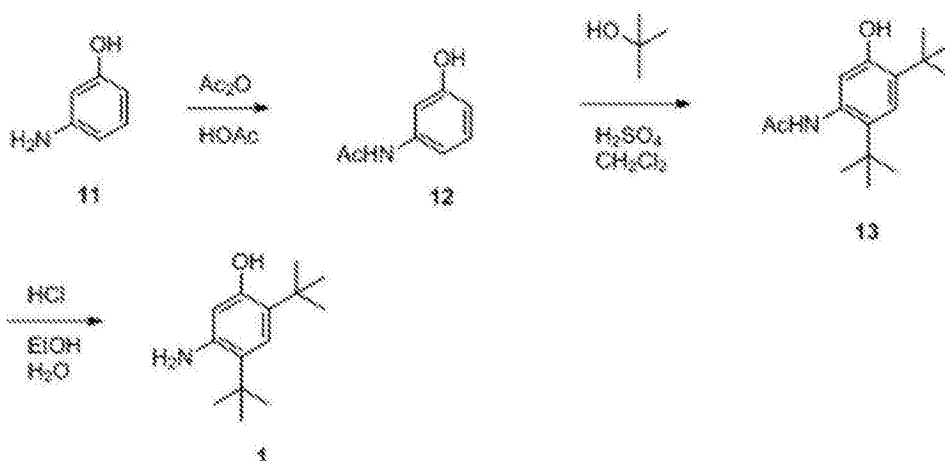
[0012] 本发明技术方案为,2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备方法,步骤包括:

[0013] (1)乙酰化:以(A)间氨基酚、(B)乙酸酐或乙酰氯为原料,反应制备得到N-(3-羟基苯基)乙酰胺;

[0014] (2)叔丁基取代:N-(3-羟基苯基)乙酰胺与叔丁醇经浓硫酸催化,制备得到N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺;

[0015] (3)脱乙酰基:N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺用酸或碱水解得到2,4-二叔丁基-5-氨基酚。

[0016] 合成的路线如式V所示。



[0017]

[0018] 步骤(1)具体为:a.将间氨基酚与溶剂I混合,在0~100℃温度、搅拌条件下滴加乙酸酐或乙酰氯,反应0.5~6hr;优选的,反应温度为40~80℃;

[0019] 间氨基酚与乙酸酐或乙酰氯的摩尔比为1:1~20,更优选为1:1~2;

[0020] 有机溶剂I选自醋酸、二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸乙酯、乙腈、二甲基乙酰胺(DMAC)或二甲基亚砷(DMSO);间氨基酚与溶剂I的用量比为1mol:0.3~2L;

[0021] 优选的,乙酰氯或乙酸酐的滴加时间为1~15min;

[0022] b.反应混合液冷却后倒入水中,继续搅拌反应6~24hr,取固体得到N-(3-羟基苯基)乙酰胺。

[0023] 步骤(2)为:将N-(3-羟基苯基)乙酰胺溶解于溶剂II,并加入叔丁醇;滴加浓硫酸,0~50℃下反应10~60hr;优选在10~30℃下反应。

[0024] 优选的,溶剂II选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、乙酸乙酯、四氢呋喃或乙腈。N-(3-羟基苯基)乙酰胺与溶剂II的用量比为1mol:2~5L;

[0025] 优选的,N-(3-羟基苯基)乙酰胺、叔丁醇与浓硫酸摩尔比为1:2~20:1~30,优选为1:2~5:1~3,更优选为1:2.5~3.5:1.2~2.5;浓硫酸的浓度为95wt%~99.9wt%;优选的,浓硫酸滴加时间为1~60min。

[0026] 步骤(3)中,(i)将N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与溶剂III混合,向其中加入酸或碱,回流反应1~18hr;(ii)反应混合物加入冰水搅拌,取沉淀调节pH并洗涤至中性,并重结晶纯化。

[0027] 优选的,步骤(i)中,反应后减压蒸馏去除1/4~2/3溶剂,再将剩余反应物倒入冰水中搅拌,取固体,得到2,4-二叔丁基-5-氨基酚粗品。

[0028] 优选的,步骤(ii)中,用乙酸乙酯和石油醚混合液重结晶纯化(乙酸乙酯与石油醚体积比为1:2~2:1)。

[0029] 优选的,N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与酸或碱的摩尔比为1:1~20,优选为5~10;优选的,步骤(i)回流反应时间为8~20小时。

[0030] 优选的,溶剂III选自乙醇、甲醇、水、体积浓度为50%~90%的甲醇或乙醇水溶液、四氢呋喃或乙腈。N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺与溶剂III的用量比为1mol:3~8L,优选为1mol:3.5~6L。

[0031] 优选的,所述的酸为浓度2mol/L~饱和盐酸或氢溴酸,或者浓度15wt%~50%硫酸;所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯,优选为浓度1mol/L~饱和溶液。

[0032] 本方法以间氨基酚为原料,经乙酰化、叔丁基取代、脱乙酰基得到目标化合物2,4-二叔丁基-5-氨基酚,总收率在60%以上。相对于现有技术,本方法的优点在于:

[0033] (1)以较为常见的间氨基酚和乙酸酐或乙酰氯为起始原料,中间步骤使用叔丁基及无机的酸或碱,具有原料易得的优点。

[0034] (2)本方法的工艺简洁,反应步骤少,反应条件温和,操作更为方便;后处理方法简单方便,适合放大制备。

[0035] (3)不需要引入过多的保护基团,原子经济性好。

[0036] (4)本方法的各步骤的收率及总收率高(总收率可超过60%),反应条件和原料简单,可降低成本。目标化合物可作为囊性纤维化治疗新药依伐卡托(ivacaftor)的关键中间体原料,故而有利于该原料药的工业化生产,促进经济技术的发展,有良好的应用前景。

具体实施方式

[0037] 以下结合具体的实施例来对本发明的技术方案加以说明。

[0038] 实施例1 N-(3-羟基苯基)乙酰胺的制备(1)

[0039] 将0.1mol间氨基酚(10.9g)与60mL醋酸混合,在60℃下搅拌;用针管吸取0.12mol乙酸酐(12.2g,11.34mL),在60℃搅拌下,在15min内将乙酸酐滴加入混合液中。

[0040] 反应2小时后,反应液冷却至室温,边搅拌边倒入300mL水中,倒完后继续搅拌,出现白色固体。搅拌过夜(8~12hr),抽滤,烘干得到13.8g白色固体,收率91%。

[0041] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.01(s, 3H), 6.42(m, 1H), 6.92(m, 1H), 7.04(m, 1H), 7.18(m, 1H), 9.33(s, 1H), 9.78(s, 1H). ESI-MS(m/z)152.2[M+H]⁺。

[0042] 实施例2 N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺的制备(1)

[0043] 称取实施例1所制备的N-(3-羟基苯基)乙酰胺(12.5g, 0.083mol)置于茄形瓶中,加入300mL甲苯,搅拌溶解;再加入叔丁醇(23.1mL, 17.9g, 0.25mol),并搅拌条件下在10min内滴加99.8wt%浓硫酸(16.3g, 9.0mL, 0.166mmol)。

[0044] 室温(10~30℃)继续搅拌反应12h,生成灰白色固体,抽滤。将该固体加入到200mL水中,加入饱和NaHCO₃溶液调节pH至6,抽滤,用水洗涤至中性(pH=6.8~7.2),得到白色固体,烘干得固体17.0g,收率78%。

[0045] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(s, 9H), 1.33(s, 9H), 1.99(s, 3H), 6.45(s, 1H), 7.11(s, 1H), 9.00(s, 1H), 9.16(s, 1H). ESI-MS(m/z)264.3[M+H]⁺, 527.4[2M+H]⁺, 549.4[2M+Na]⁺。

[0046] 实施例3 2,4-二叔丁基-5-氨基酚的制备(1)

[0047] 将0.038mol N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺(10.0g)加入到体积浓度80%的乙醇-水溶液(150mL)中,搅拌,向反应液中加入9.7mol/L的盐酸20.6mL(0.2mol),而后回流反应12h。减压蒸馏去除部分溶剂(约80mL),将剩余反应物倒入100mL冰水中,搅拌,生成灰白色固体,抽滤,烘干。固体与80mL水混合,搅拌,加20%的氢氧化钠调节pH至6,生成灰白色固体,抽滤,烘干。粗品用70mL乙酸乙酯/石油醚混合液(乙酸乙酯与石油醚体积比1:1)重

结晶纯化,得到白色固体产物7.4g,收率88%。

[0048] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.32(s, 9H), 1.34(s, 9H), 6.79(s, 1H), 7.19(s, 1H), 9.78(brs, 2H). ESI-MS(m/z) 222.3[M+H] $^+$ 。

[0049] HPLC:柱:InertSustain C18(250mm \times 4.6mm \times 5 μ m);检测:220nm;流速:0.8mL/min;温度:30 $^\circ$ C;注射量:1 μ L;溶剂:甲醇;浓度:0.2mg/mL;运行时间:15min;流动相A:水;流动相B:甲醇/乙酸=100:0.1;梯度洗脱:流动相A/流动相B=10/90; t_R =5.404min,纯度:98.24%。

[0050] 由实施例1~3可见,反应总收率达62.5%。

[0051] 实施例4 N-(3-羟基苯基)乙酰胺的制备(2)

[0052] 将1mol间氨基酚(109.1g)与500mL DMF混合,在60 $^\circ$ C下搅拌;取1.15mol乙酰氯(90.3g),在60 $^\circ$ C搅拌下,在15min内将乙酰氯滴加入混合液中。

[0053] 在60 $^\circ$ C搅拌反应5小时后,反应液冷却至室温,边搅拌边倒入2000mL水中,倒完后继续搅拌,出现白色固体。搅拌过夜(8~12hr),抽滤,烘干得到127.0g白色固体,收率84%。谱图检测结果同实施例1。

[0054] 实施例5 N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺的制备(2)

[0055] 称取N-(3-羟基苯基)乙酰胺0.75mol,加入1500mL四氢呋喃,搅拌溶解;再加入2.4mol叔丁醇,并在60min内滴加1.2mol 99.8%浓硫酸。

[0056] 室温(10~25 $^\circ$ C)搅拌反应24h,生成灰白色固体,抽滤。将该固体加入到1500mL水中,加入饱和NaHCO₃溶液调节液体至pH 6.5。抽滤,固体用水洗涤至中性,得到白色固体,烘干得灰白色固体146.1g,收率74%。

[0057] 谱图检测结果同实施例2。

[0058] 实施例6 2,4-二叔丁基-5-氨基酚(2)

[0059] 将0.3mol N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺加入到四氢呋喃(1500mL)中,搅拌,向反应液中加入500mL 4mol/L氢氧化钠溶液(2mol),然后回流反应15h。减压蒸馏去除部分溶剂(约1000mL),将剩余反应物倒入400mL冰水中,搅拌,生成灰白色固体,抽滤,烘干。固体与400mL水混合,搅拌,加3mol/L的盐酸调节pH至6,生成灰白色固体,抽滤,烘干。粗品用600mL乙酸乙酯/石油醚混合液(乙酸乙酯与石油醚体积比1:1)重结晶纯化,白色固体产物57.7g,收率87%。

[0060] 谱图检测结果同实施例3。

[0061] 实施例7 N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺的制备(3)

[0062] 称取N-(3-羟基苯基)乙酰胺(30.2g, 0.2mol),加入500mL二氯甲烷,搅拌溶解;加入叔丁醇(44.5g, 0.6mol),而后在搅拌条件下滴加99.8%浓硫酸(29.5g, 0.3mol),滴加时间为30min。

[0063] 室温(10~30 $^\circ$ C)搅拌反应48h,生成灰白色固体,抽滤。将该固体加入到500mL水中,加入饱和NaHCO₃溶液调节液体至pH=6。抽滤,固体用水洗涤至中性,得到白色固体,烘干得灰白色固体38.0g,收率72%。

[0064] 谱图检测结果同实施例2。

[0065] 实施例8 N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)乙酰胺的制备(4)

[0066] 称取N-(3-羟基苯基)乙酰胺(30.2g, 0.2mol),加入800mL乙腈,搅拌溶解;加入叔

丁醇(44.5g,0.6mol),而后滴加99.8%浓硫酸(29.5g,0.3mol),滴加时间为30min。

[0067] 室温(10~30℃)搅拌反应48h,生成灰白色固体,浓缩掉~500mL溶剂乙腈,所得固体抽滤。将该固体加入到500mL水中,加入饱和NaHCO₃溶液调节液体pH至6。抽滤,固体用水洗涤至中性,得到白色固体,烘干得灰白色固体37.4g,收率71%。谱图检测结果同实施例2。

[0068] 需要指出的是,上述实施例仅为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项目技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。