



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115894198 B

(45) 授权公告日 2024.05.17

(21) 申请号 202211374572.7

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2022.11.04

C07C 45/67 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 49/233 (2006.01)

申请公布号 CN 115894198 A

C07D 319/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.04.04

(56) 对比文件

(73) 专利权人 浙江永太科技股份有限公司

CN 105315286 A, 2016.02.10

地址 317016 浙江省台州市化学原料药基

CN 110041316 A, 2019.07.23

地临海园区东海第五大道1号

CN 110857293 A, 2020.03.03

专利权人 内蒙古永太化学有限公司

CN 1732145 A, 2006.02.08

(72) 发明人 李总领 夏海建 张凯敏 张峰

TW 202229285 A, 2022.08.01

王梓臣 徐彩娥

US 2022194961 A1, 2022.06.23

审查员 杨森杰

(74) 专利代理机构 北京精金石知识产权代理有限公司 11470

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

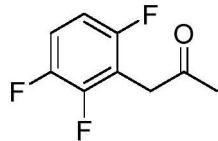
Qulipta的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)

丙烷-2-酮的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及有机合成药物化学领域,具体提供了Qulipta的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法。所述方法以2,3,6-三氟苯乙酸为原料,先合成2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮,然后在酸性条件下反应得到1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮。与现有技术相比,本发明的方法反应路线短、工艺简便、原料廉价易得、生产成本低、反应过程对环境污染小,适于工业化生产。

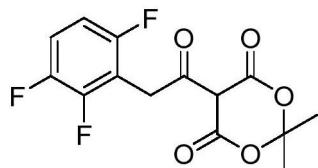
1. 一种如式I所示的1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法，



式 I;

所述方法包括如下步骤：

将式II所示结构的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮在酸性条件下反应，得到具有式I所示结构的1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮；



式 II;

所述反应在溶剂中进行，所述溶剂为乙腈和水的混合溶液；

使用三氟乙酸提供酸性条件；

所述式II化合物和三氟乙酸的摩尔比为1:0.4-0.55。

2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，式II化合物和乙腈和水的质量比为1:4-6:1-1.5。

3. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，式II化合物和乙腈和水的质量比为1:5:1。

4. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述在酸性条件下反应的温度为60-90℃。

5. 根据权利要求4所述的方法，其特征在于，所述在酸性条件下反应的温度为80℃。

6. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述在酸性条件下反应的时间为4-10小时。

7. 根据权利要求6所述的方法，其特征在于，所述在酸性条件下反应的时间为5-6小时。

8. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，式II化合物和三氟乙酸的摩尔比为1:0.55。

9. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，完成反应后还包括后处理步骤；所述后处理包括蒸馏回收溶剂、加有机溶剂溶解、碱中和、萃取分层、浓缩有机溶剂、析晶得到式I所示结构化合物。

10. 根据权利要求1所述的方法，其还包括式II所示的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮的制备，包括如下步骤：

将2,3,6-三氟苯乙酸、丙二酸环(亚)异丙酯、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、特戊酰氯反应得到式II所示的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮。

11. 根据权利要求10所述的方法，其特征在于，2,3,6-三氟苯乙酸、丙二酸环(亚)异丙酯、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、特戊酰氯的摩尔比为1:1-1.3:0.06-0.1:2-2.5:1-1.5。

## Qulipta的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法

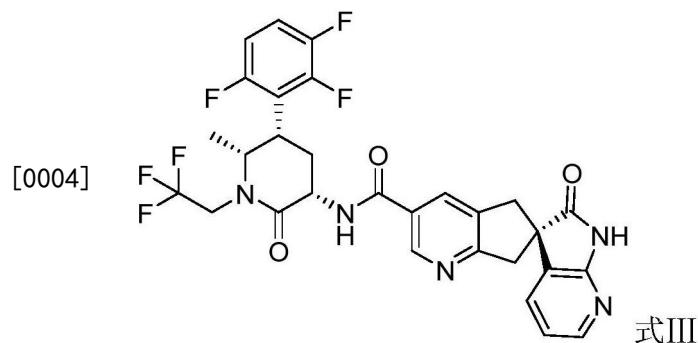
### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成药物化学领域,涉及Qulipta的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法。

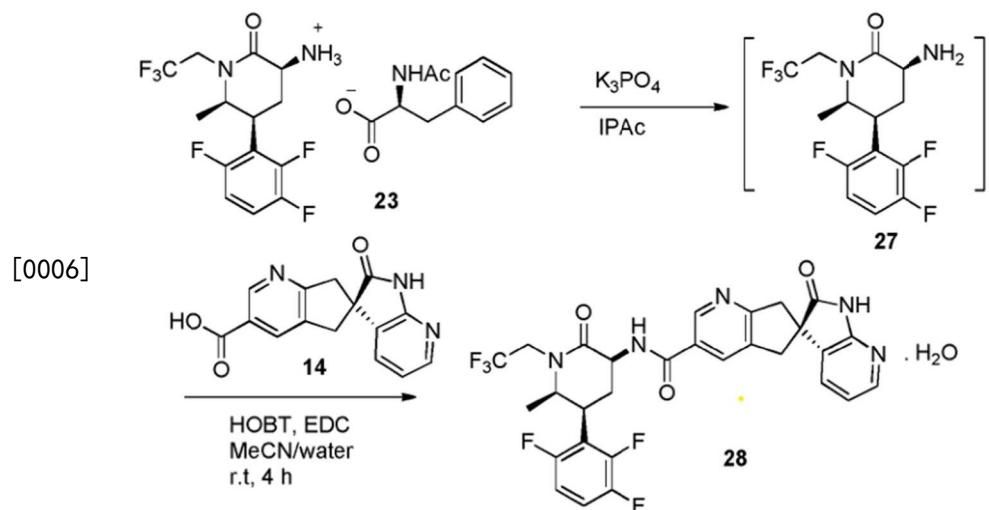
### 背景技术

[0002] 2021年10月11日,生物谷BI00N/艾伯维(Abbvie)宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准Qulipta(atogepant),用于成人预防性治疗发作性偏头痛(EM)。偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病,特征为反复发作的剧烈头痛,多为偏侧。目前,尚没有药物能够治愈偏头痛。世界卫生组织(WHO)已将偏头痛列为10大最致残疾病之一,与其他人群相比,偏头痛患者更可能发生抑郁、焦虑、睡眠障碍、其他疼痛及疲劳。

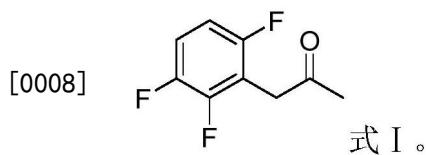
[0003] Qulipta的活性药物成分为atogepant,其结构如下式III。这是一种口服CGRP受体拮抗剂,专门开发用于偏头痛的预防性治疗。CGRP及其受体表达于与偏头痛病理生理相关的神经系统区域。研究表明,CGRP水平在偏头痛发作期间升高,选择性CGRP受体拮抗剂对偏头痛有临床疗效。Qulipta是第一个也是唯一一个专门为偏头痛预防性治疗而开发的CGRP受体拮抗剂。



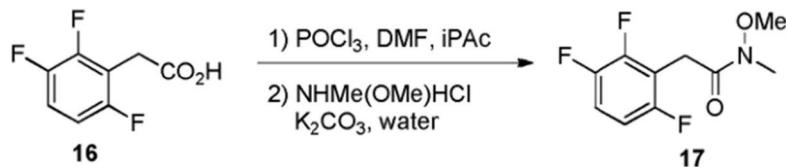
[0005] 专利EP2849568B1中公开了式III化合物的制备方法:



[0007] 该方法中制备化合物23时需用到关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮,其结构如下式I:



[0009] 该专利中记载了式I化合物的制备方法:



[0010]



[0011] 用2,3,6-三氟苯乙酸作为原料,经酰胺化、甲基化反应得到1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮,该专利用到三氯氧磷、格式试剂甲基氯化镁、以及昂贵金属氯化铈,同时反应需要低温-15~ -10℃,存在成本高,后处理复杂,反应条件较苛刻等不适合工业放大因素。

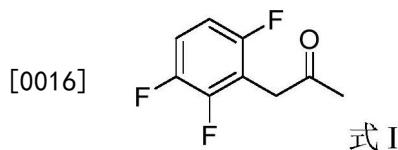
[0012] 有鉴于此,开发工艺简单、适合工业化生产的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法对atogepant的推广应用具有重要意义。

## 发明内容

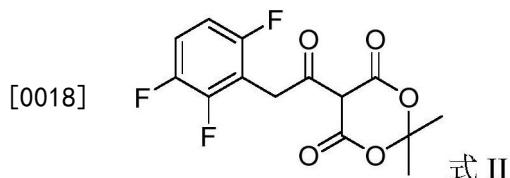
[0013] 本发明的目的是提供Qulipta (atogepant) 的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法,所述方法反应路线短、工艺简便、原料廉价易得、生产成本低、反应过程对环境污染小,适于工业化生产。

[0014] 为了实现上述目的,本发明提供了以下技术方案:

[0015] 一种如下式I所示的口服CGRP受体拮抗剂Qulipta (atogepant) 的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法,包括如下步骤:



[0017] 将式II所示结构的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮在酸性条件下反应,得到具有式I所示结构的1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮。



[0019] 在本发明的一些实施方式中,上述反应在溶剂中进行,所述溶剂为甲苯、氯仿、二

甲苯、四氢呋喃、二氧六环、DMF、DMSO、水和乙腈中的一种或几种；

[0020] 优选地，所述溶剂为乙腈和水的混合溶液，式II化合物和乙腈和水的质量比为1:4-6:1-1.5，优选1:5:1。

[0021] 在本发明的一些实施方式中，所述在酸性条件下反应的温度为60~90℃，优选80℃；反应时间为4-10小时，优选5~6小时。

[0022] 在本发明的一些实施方式中，提供酸性条件所采用的酸选自盐酸、硫酸、三氟乙酸、磷酸、醋酸中的一种或多种；优选三氟乙酸。

[0023] 在本发明的一些实施方式中，式II化合物和酸的摩尔比为1:0.4-0.8，优选1:0.55。

[0024] 在本发明的一些实施方式中，上述反应完成后还包括后处理步骤；所述后处理包括蒸馏回收溶剂、加有机溶剂溶解、碱中和、萃取分层、浓缩有机溶剂得到式I所示结构化合物。

[0025] 进一步地，所述后处理的有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、醋酸异丙脂、甲苯中的一种，优选二氯甲烷。

[0026] 进一步地，所述后处理的碱选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、吡啶、三乙胺、叔丁胺、乙二胺、N,N-二异丙基乙胺或N-甲基吗啉中的一种或多种，优选碳酸钠。

[0027] 在本发明的一些实施方式中，所述方法还包括式II所示的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮的制备方法：

[0028] 将2,3,6-三氟苯乙酸、丙二酸环(亚)异丙酯、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺加入到溶剂中，搅拌溶解；溶清后氮气保护，控温45℃以下，滴加特戊酰氯；滴加完毕后，控制温度35-45℃，保温反应1-5h；反应液降温至0-10℃，滴加盐酸水溶液，保温10-60min，经后处理得式II所示的2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮。

[0029] 在本发明的一些实施方式中，2,3,6-三氟苯乙酸、丙二酸环(亚)异丙酯、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、特戊酰氯的摩尔比为1:1-1.3:0.06-0.1:2-2.5:1-1.5；

[0030] 在本发明的一些实施方式中，所述溶剂为甲苯、氯仿、二甲苯、四氢呋喃、二氧六环、DMF、DMSO、水和乙腈中的一种或几种；

[0031] 在本发明的一些实施方式中，制备式II化合物过程中的后处理包括将反应液抽滤、滤饼打浆、干燥等步骤。

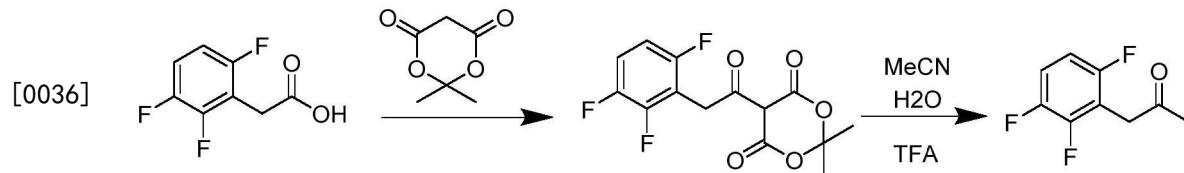
[0032] 与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

[0033] 本发明提供了一种口服CGRP受体拮抗剂Qu1ipta(atogepant)的关键中间体1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备方法，相对于现有技术，本发明的方法反应路线更短，工艺更简便，原料廉价易得，不需要昂贵的金属催化剂，生产成本低，反应条件温和，反应过程安全性高、对环境污染小，适于工业化生产。本发明进一步通过对反应原料、原料配比、溶剂等条件的优化，获得高纯度、高收率的1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮，对atogepant药物的发展具有重要意义。

## 具体实施方式

[0034] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。另外,值得说明的是,本发明所涉及的原料如无特殊说明均为普通市售产品。

### [0035] 实施例1



[0037] S1:2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮的制备:

[0038] 在3L四口瓶中投入(226.8g,1.193mol)2,3,6-三氟苯乙酸,(180.9g,1.25mol)丙二酸环(亚)异丙酯,(11.7g,0.095mol)4-二甲氨基吡啶,546g甲苯;加入(340.2g,2.63mol)N,N-二异丙基乙胺,搅拌溶解。溶清后氮气保护,控温45℃以下,滴加(159g,1.318mol)特戊酰氯;滴加完毕后,升温至35-45℃,保温反应2小时。

[0039] 反应液降温至0-10℃,缓慢滴加10%的盐酸水溶液,调节pH=1~3,滴加完毕后,保温搅拌0.5h,抽滤,滤饼投入四口瓶中加入400g水打浆0.5h,抽滤,滤饼于40-50℃以下干燥12h。得到2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮,重量345g,收率91.7%。

### [0040] S2:1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备:

[0041] 在3L四口瓶中投入(300g,0.949mol)2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮,1500g乙腈,300g水,(60g,0.526mol)三氟乙酸,搅拌升温至80℃,保温反应5~6小时。降温至50~60℃,减压蒸馏至无馏分,加入1800g二氯甲烷,用20%碳酸钠水溶液调节pH至6~8,分层,有机层用600g水洗涤一次,浓缩有机层得到172.4g1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮,HPLC纯度99.5%,收率96.6%。

### [0042] 实施例2

[0043] S1:2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮的制备:

[0044] 按实施例1中2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮制备方法制备。

### [0045] S2:1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备:

[0046] 在3L四口瓶中投入(300g,0.949mol)2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮,1500g甲苯,(75g,0.664mol)三氟乙酸,搅拌升温至80℃,保温反应5~6小时。降温至50~60℃,减压蒸馏至无馏分,加入1800g二氯甲烷,用20%碳酸钠水溶液调节pH至6~8,分层,有机层用600g水洗涤一次,浓缩有机层得到171g1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮,HPLC纯度98.9%,收率95.8%。

### [0047] 实施例3

[0048] S1:2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮的制

备：

[0049] 按实施例1中2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮制备方法制备。

[0050] S2:1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮的制备：

[0051] 在3L四口瓶中投入(300g, 0.949mol)2,2-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)-1,3-二氧六环-4,6-二酮, 1500g二氧六环, (38.73g, 0.645mol)醋酸, 搅拌升温至80℃, 保温反应5~6小时。降温至50~60℃, 减压蒸馏至无馏分, 加入1800g二氯甲烷, 用20%碳酸钠水溶液调节pH至6~8, 分层, 有机层用600g水洗涤一次, 浓缩有机层得到158.3g 1-(2,3,6-三氟苯基)丙烷-2-酮, HPLC纯度98.9%, 收率88.7%。

[0052] 上述详细说明是针对本发明其中之一可行实施例的具体说明, 该实施例并非用以限制本发明的专利范围, 凡未脱离本发明所为的等效实施或变更, 均应包含于本发明技术方案的范围内。