



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110054657 B

(45) 授权公告日 2021.06.29

(21) 申请号 201810052483.8

C07H 1/00 (2006.01)

(22) 申请日 2018.01.18

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110054657 A

CN 1688597 A, 2005.10.26

CN 105705509 A, 2016.06.22

CN 105008379 A, 2015.10.28

(43) 申请公布日 2019.07.26

CN 103596944 A, 2014.02.19

(73) 专利权人 亚宝药业集团股份有限公司
地址 044600 山西省运城市芮城县富民路
43号

CN 102675378 A, 2012.09.19

WO 2007/129668 A1, 2007.11.15

CN 1950389 A, 2007.04.18

专利权人 苏州亚宝药物研发有限公司

审查员 杜姣

(72) 发明人 张斐 王鹏 孙丽丽 朱琳

(74) 专利代理机构 北京励诚知识产权代理有限公司 11647

代理人 李志东

(51) Int. Cl.

C07H 17/02 (2006.01)

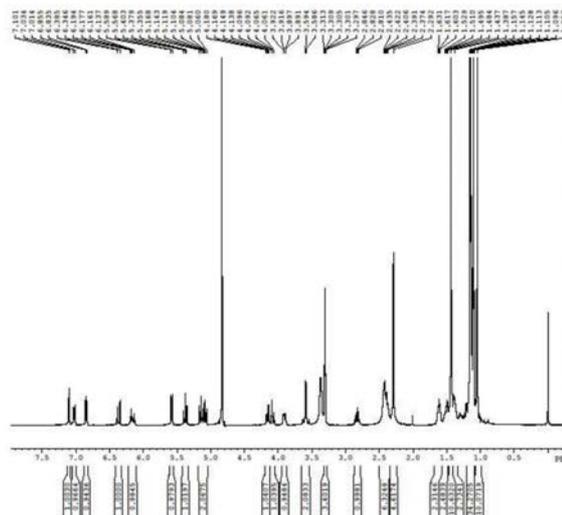
权利要求书4页 说明书8页 附图3页

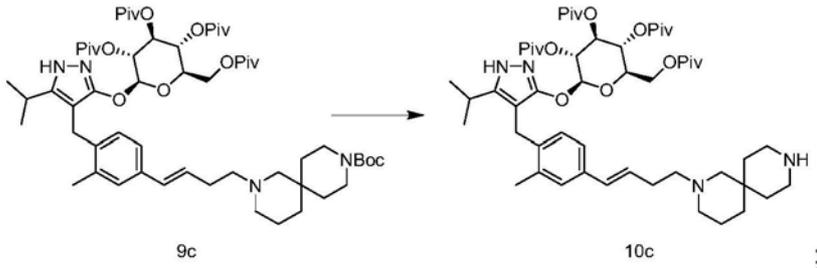
(54) 发明名称

吡喃葡萄糖取代的吡唑化合物及其制备方法

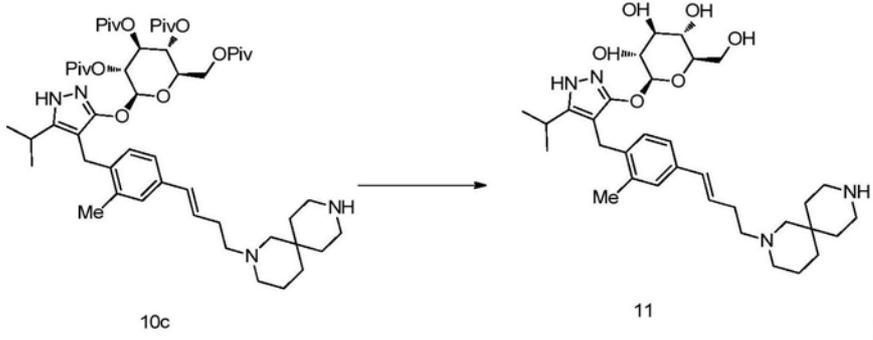
(57) 摘要

本发明涉及一种用作药物中间体的吡喃葡萄糖取代的吡唑化合物及其制备方法和用途。具体地,本发明涉及用于制备治疗糖尿病的新型SGLTs抑制剂的化合物的关键中间体及其制备方法和用途。

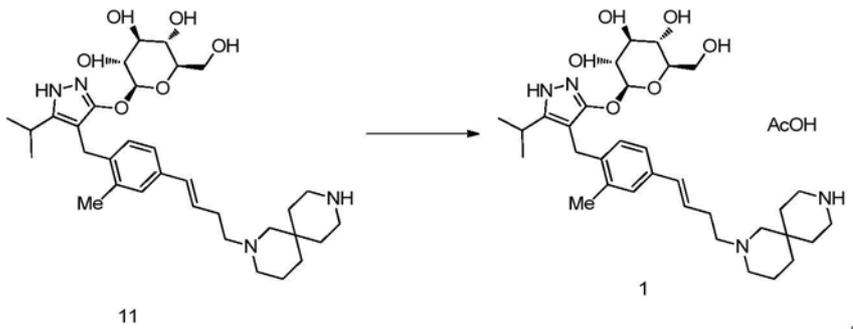




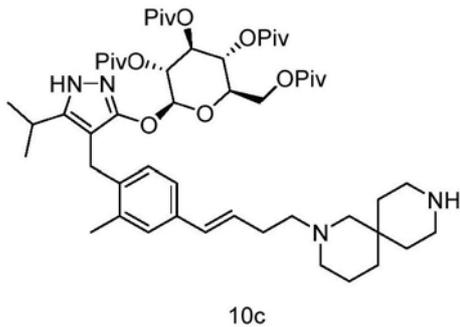
(2) 将式 (10c) 化合物在碱性条件下水解或者醇解获得式 (11) 化合物



(3) 将式 (11) 化合物与乙酸反应获得式 (1) 化合物:



8. 一种中间体式 (10c) 化合物, 或其盐,

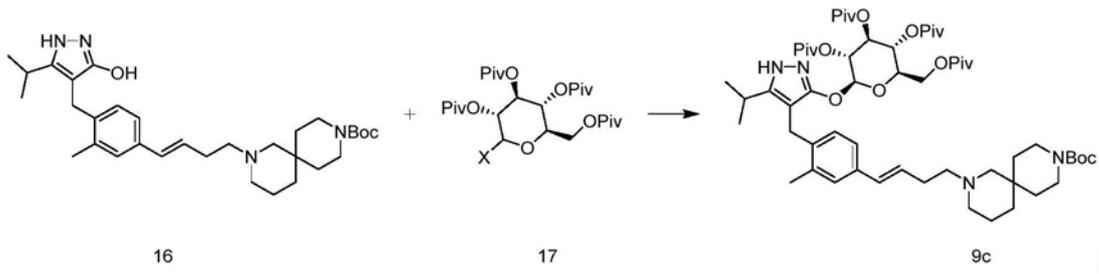


其中所述Piv是特戊酰基。

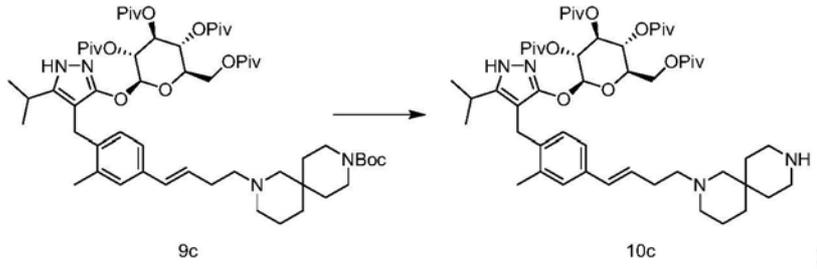
9. 权利要求8的中间体式 (10c) 化合物的盐, 其为甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

10. 一种式 (1) 化合物的制备方法, 包括:

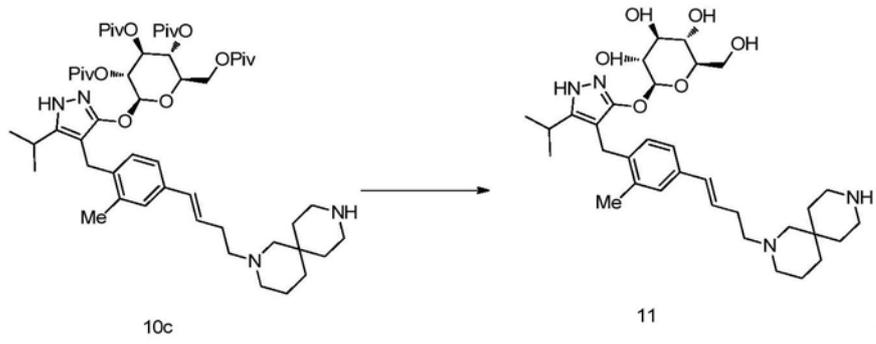
(1) 将式 (16) 化合物或其盐, 和式 (17) 化合物反应获得式 (9c) 化合物, 其中所述X是溴, 所述Piv是特戊酰基,



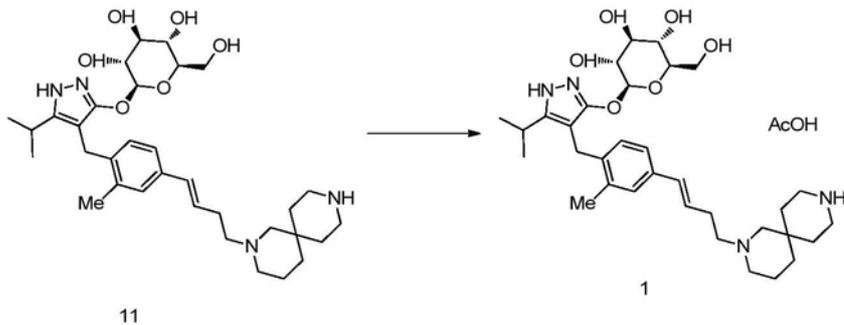
(2) 将式 (9c) 化合物与酸反应获得式 (10c) 化合物或其盐, 其中所述Piv是特戊酰基,



(3) 将式 (10c) 化合物在碱性条件下水解或者醇解获得式 (11) 化合物



(4) 将式 (11) 化合物与乙酸反应获得式 (1) 化合物:



11. 根据权利要求10的制备方法, 其特征为:

步骤 (1) 中:

将式 (16) 化合物或其盐, 和式 (17) 化合物在碱性条件下在反应溶剂中反应4-5h获得式 (9c) 化合物, 反应在40-45℃温度下进行, 其中所述化合物 (17) 的离去基团X为溴; 所述式 (16) 化合物的盐选自盐酸盐, 乙酸盐, 马来酸盐, 琥珀酸盐; 所述碱性条件使用的碱选自碳酸盐, 磷酸盐, 碳酸氢盐, 磷酸氢盐; 所述反应溶剂选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃和乙酸乙酯; 反应结束降温后过滤、使用有机溶剂和水溶解除去无机盐, 加不良溶剂析出、过滤后真空干燥得式 (9c) 化合物;

步骤 (2) 中:

(a) 将式 (9c) 化合物在反应溶剂中分批加入酸反应2-3h, 反应在15-20℃温度下进行, 所述反应溶剂选自选自乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯甲烷; 所述酸为甲磺酸或对甲苯磺酸或对甲苯磺酸一水合物;

(b) 反应结束后使用碱中和过量酸, 加入不良溶剂析出固体、过滤后真空干燥得式 (10c) 化合物;

步骤 (3) 中:

将式 (10c) 化合物在碱性条件下水解或者醇解, 反应在45-50℃温度下进行, 所述水解或醇解使用无水乙醇、甲醇; 所述碱性条件使用的碱可以选自氢氧化钾、氢氧化钠、DBU、甲醇钠、乙醇钠; 反应结束降温后过滤得式 (11) 化合物的滤液;

步骤 (4) 中:

将所得式 (11) 化合物的滤液加入乙酸, 搅拌后, 滴加适量的乙酸乙酯和水, 继续搅拌3-4小时; 反应结束后过滤、淋洗、真空干燥得式 (1) 化合物。

12. 权利要求11的制备方法, 其中在步骤 (1) 中, 所述有机溶剂为乙酸乙酯; 步骤 (2) (b) 中, 所述碱为氢氧化钾, 所述不良溶剂为正庚烷。

吡喃葡萄糖取代的吡唑化合物及其制备方法

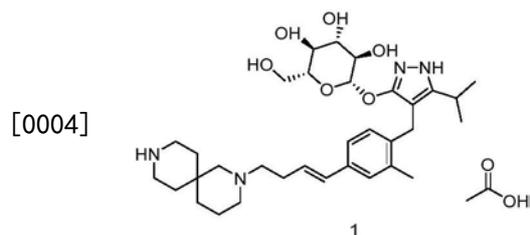
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一种用作药物中间体的吡喃葡萄糖取代的吡唑化合物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 糖尿病是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病。长期血糖增高会引起大血管、微血管受损并危及心、脑、肾、周围神经、眼睛、足等。据世界卫生组织统计,糖尿病并发症高达100多种,是目前已知并发症最多的一种疾病,且发病率亦呈上升趋势。肾脏在机体糖代谢方面发挥着非常重要的作用,葡萄糖在生物体内不能自由通过细胞膜的脂质双分子层,必须借助于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白。钠偶联的葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)是已知负责碳水化合物如葡萄糖的吸收的转运蛋白之一。更具体地,SGLT1负责转运葡萄糖跨过小肠的刷状缘膜。对SGLT1的抑制可导致小肠中葡萄糖吸收的减少,因此提供治疗糖尿病的有用方法。

[0003] 伊莱莱利公司针对糖尿病的替代药物和治疗研究了一种新型SGLT's抑制剂,CN105705509公开了该SGLT's抑制剂-吡唑化合物,其结构式(1)如下:



[0005] 众所周知,对于药品的生产工艺有着严格要求,药品活性成分的纯度将直接影响药品质量和安全有效性。优化简化合成路线,严格控制中间体的纯度,对改善药物生产、优化质量控制和剂型开发等具有非常重要的作用。CN105705509公开了式(1)化合物的合成方法,其中流程4中通过步骤B得到中间体化合物2-{(3E)-4-[3-甲基4-({5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基]丁-3-烯-1-基}-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯,其为黄色泡沫状物,收率68.6%,纯度94%,该步骤涉及通过硅胶柱纯化,生产效率低,成本高,且质量可控性差;通过流程4步骤C得到中间体2-{(3E)-4-[3-甲基4-({5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基]丁-3-烯-1-基}-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷得到的黄色固体纯度为95.0%。专利CN105705509公开的流程4步骤A、B、C以及该公开文本说明书0141和0142段所述方法制备式(1)化合物纯度为96.7%。所得最终化合物纯度不高,不利于后续药物制备过程。

[0006] 因此,针对上述工艺的缺陷,亟待开发一种新的中间体及合成路线,简化生产工艺流程、提高产品质量可控性,从而获得易于药品工业化生产的制备方法。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的不足,提供一种合成式(1)化合物的新的关键中间体,所述中间体的制备方法,以及式(1)化合物的新的合成路线。根据本发明的制备方法,所述关键中间体以盐的形式析出,且粗品纯度高,使式(1)化合物的合成工艺大大简化、成本低、收率高、易于工业化生产。利用本发明的关键中间体和合成路线可生产得到高纯度的式(1)化合物。

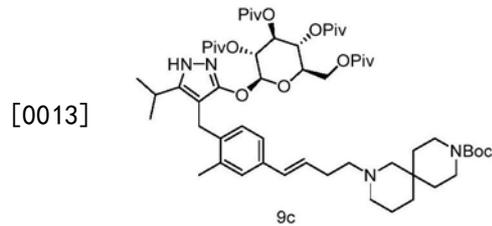
[0008] 本发明的目的之一在于提供一种合成SGLTs抑制剂式(1)化合物的关键中间体。

[0009] 本发明的另一目的在于提供一种所述关键性中间体的制备方法。

[0010] 本发明的另一目的在于提供所述关键性中间体在制备式(1)化合物中的用途。

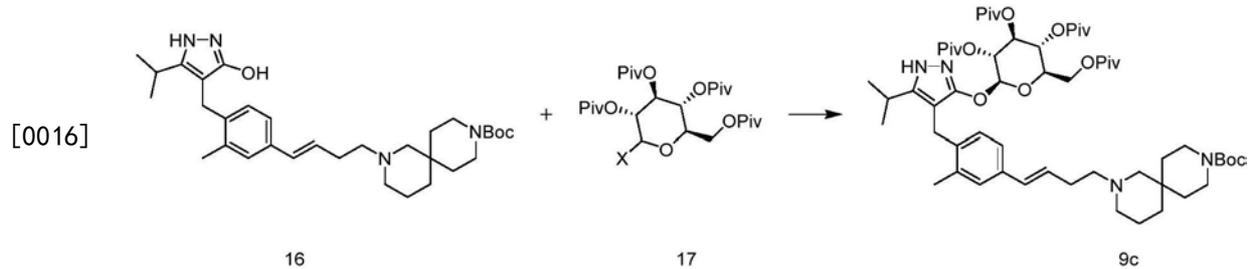
[0011] 本发明的另一目的在于提供一种式(1)化合物的制备方法。

[0012] 本发明的第一个方面涉及一种式(9c)化合物,



[0014] 其中Piv是特戊酰基。

[0015] 本发明的另一方面涉及一种式(9c)化合物的制备方法,包括将式(16)化合物或其盐,和式(17)化合物反应获得式(9c)化合物:



[0017] 其中,所述X为离去基团,所述Piv是特戊酰基。

[0018] 优选地,所述反应在碱性条件下在溶剂中进行。

[0019] 优选地,所述离去基团X可以为卤素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯中的一种,更优选为卤素。

[0020] 优选地,所述式(16)化合物的盐可以为盐酸盐,乙酸盐,马来酸盐,琥珀酸盐等。

[0021] 优选地,所述碱性条件使用的碱可以为碳酸盐,磷酸盐,碳酸氢盐,磷酸氢盐等。

[0022] 根据本发明,所述溶剂没有特别限制,优选可溶解式(16)和式(17)化合物的溶剂。

[0023] 作为实例,所述溶剂可以选自极性溶剂中的一种、两种或多种。

[0024] 例如,所述溶剂可以选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯。

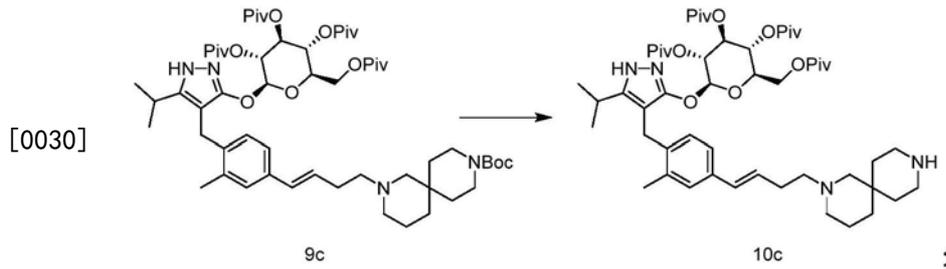
[0025] 在本发明的一个实施方案中,中间体式(9c)化合物的制备步骤如下:将式(16)化合物在碱性条件下,在溶剂中与化合物(17)反应4-5h,反应在40-45℃温度下进行;反应结束降温后过滤、使用有机溶剂和水溶解除去无机盐,加不良溶剂析出、过滤后真空干燥得式(9c)化合物。

[0026] 优选地,所述有机溶剂为乙酸乙酯。

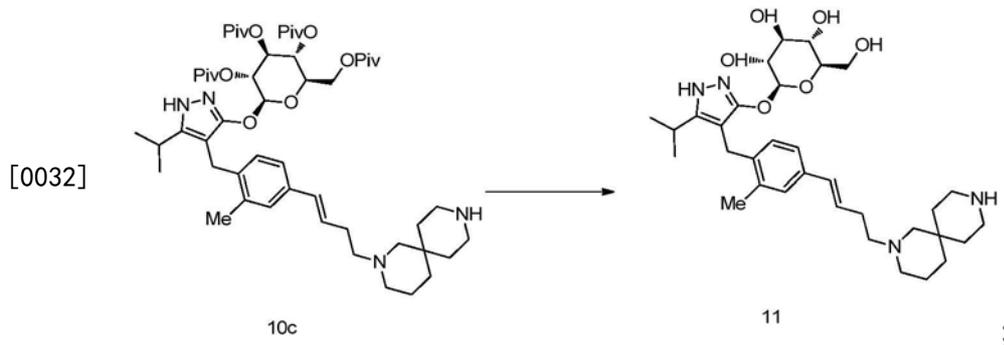
[0027] 本发明的另一方面涉及式 (9c) 化合物在制备式 (1) 化合物中的用途。

[0028] 所述制备包括以下步骤：

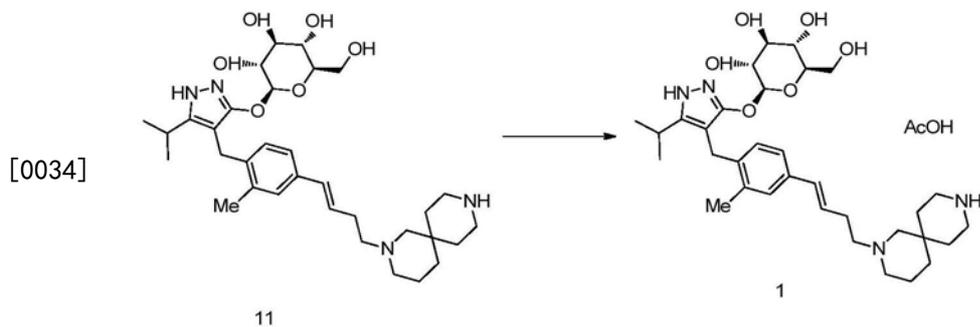
[0029] (1) 将式 (9c) 化合物与酸反应获得式 (10c) 化合物或其盐，其中所述Piv是特戊酰基，



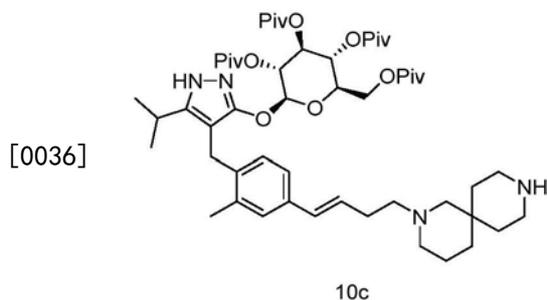
[0031] (2) 将式 (10c) 化合物在碱性条件下水解或者醇解获得式 (11) 化合物



[0033] (3) 将式 (11) 化合物与乙酸反应获得式 (1) 化合物：



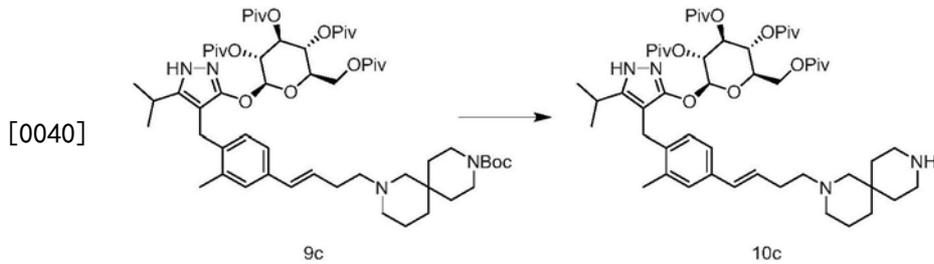
[0035] 本发明的另一方面涉及一种式 (10c) 化合物，或其盐，



[0037] 其中所述Piv是特戊酰基。

[0038] 优选地，所述式 (10c) 化合物的盐为甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0039] 本发明的另一方面涉及一种式 (10c) 化合物或其盐的制备方法，其通过式 (9c) 化合物在反应溶剂中与酸反应获得：

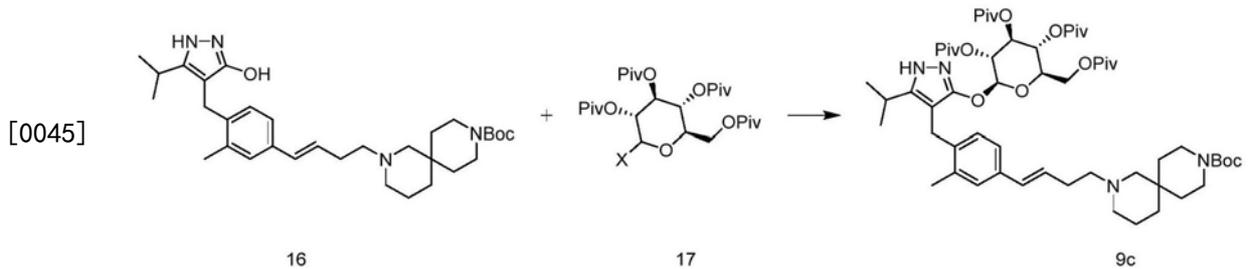


[0041] 其中所述Piv是特戊酰基。

[0042] 优选地,所述酸为甲磺酸或对甲苯磺酸或对甲苯磺酸一水合物。

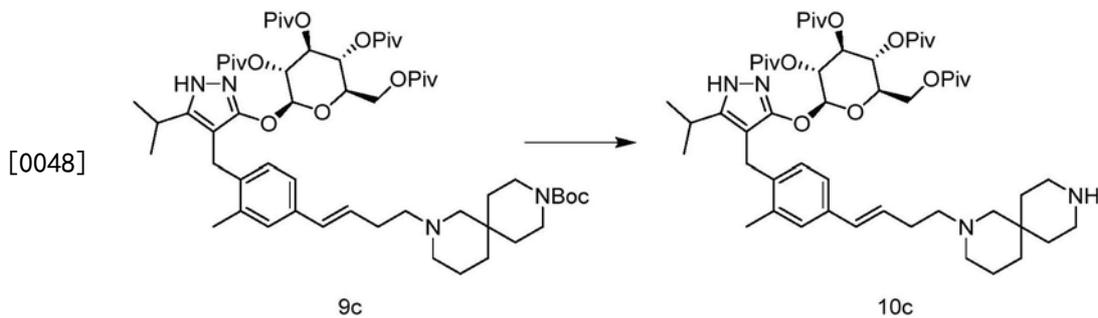
[0043] 本发明的另一方面涉及一种式(1)化合物的制备方法,包括:

[0044] (1) 将式(16)化合物或其盐,和式(17)化合物在碱性条件下在溶剂中反应获得式(9c)化合物,其中所述X是离去基团,

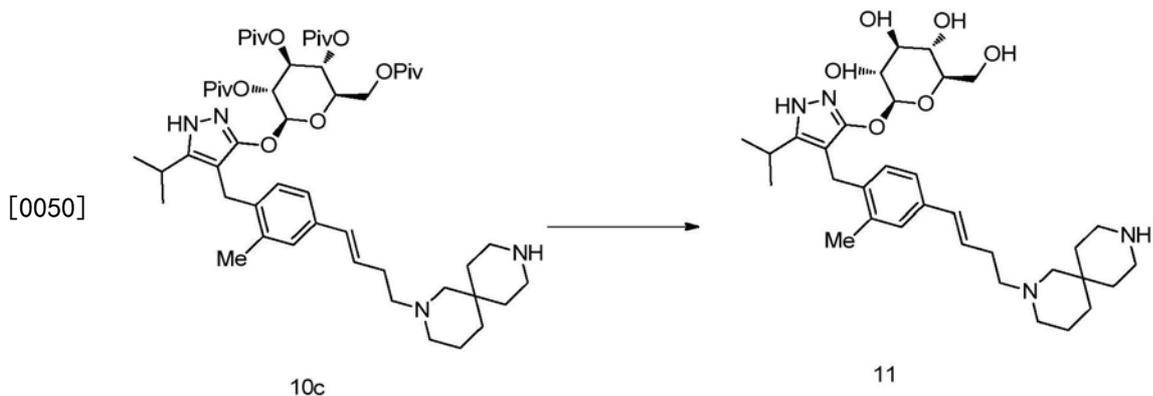


[0046] 所述Piv是特戊酰基;

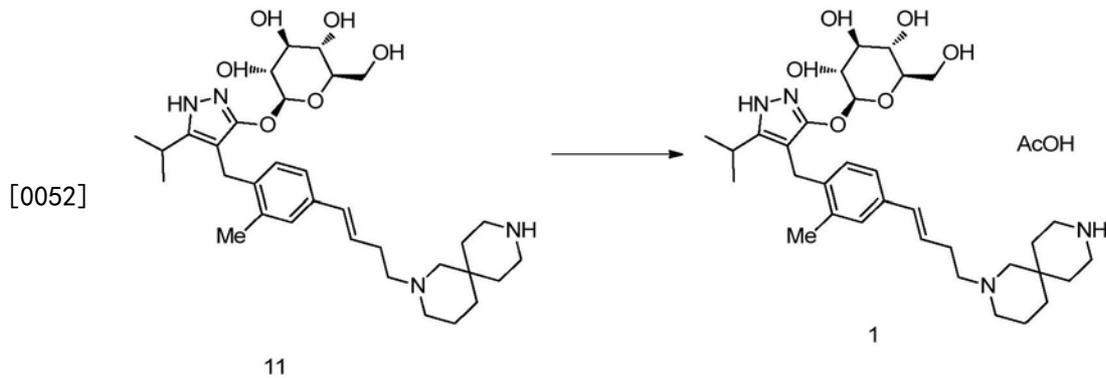
[0047] (2) 将式(9c)化合物与酸反应获得式(10c)化合物或其盐,其中所述Piv是特戊酰基;



[0049] (3) 将式(10c)化合物在碱性条件下水解或者醇解获得式(11)化合物;



[0051] (4) 将式(11)化合物与乙酸成盐获得式(1)化合物



[0053] 本发明的一种式(1)化合物的制备方法,步骤为:

[0054] (1) 将式(16)化合物或其盐,和式(17)化合物在碱性条件下在反应溶剂中反应获得式(9c)化合物,其中所述化合物(17)的离去基团X选自卤素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯;所述式(16)化合物的盐选自盐酸盐,乙酸盐,马来酸盐,琥珀酸盐;所述碱性条件使用的碱选自碳酸盐,磷酸盐,碳酸氢盐,磷酸氢盐;所述反应溶剂选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃和乙酸乙酯;反应结束降温后过滤、使用有机溶剂和水溶解除去无机盐,加不良溶剂析出、过滤后真空干燥得式(9c)化合物;优选地,所述有机溶剂为乙酸乙酯。

[0055] (2) 将式(9c)化合物在反应溶剂中分批加入酸反应2-3h,反应在15-20℃温度下进行,所述反应溶剂选自乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、三氯甲烷;所述酸可以为甲磺酸或对甲苯磺酸或对甲苯磺酸一水合物;反应结束后使用碱中和过量酸,加入不良溶剂析出固体、过滤后真空干燥得式(10c)化合物;

[0056] (3) 将式(10c)化合物在碱性条件下水解或者醇解,反应在45-50℃温度下进行,所述水解或醇解可以使用无水乙醇、甲醇;所述碱性条件使用的碱可以选自氢氧化钾、氢氧化钠、DBU、甲醇钠、乙醇钠;反应结束降温后过滤得式(11)化合物的滤液;

[0057] (4) 将所得式(11)化合物的滤液加入乙酸,搅拌后,滴加适量的乙酸乙酯和水,继续搅拌3-4小时;反应结束后过滤、淋洗、真空干燥得式(1)化合物。

[0058] 优选地,上述步骤2中,可以包括具体步骤如下:(a) 将式(9c)化合物在溶剂中分批加入酸反应2-3h,反应在15-20℃温度下进行;(b) 反应结束后使用碱中和过量酸,加入不良溶剂析出固体、过滤后真空干燥得式(10c)化合物;优选地,所述碱为氢氧化钾;所述不良溶剂为正庚烷。

[0059] 本发明的有益效果在于:

[0060] 1) 本发明提供了新的式(9c)化合物和式(10c)化合物及其制备方法。发明人通过大量的实验筛选和验证后意外的发现,式(9c)化合物和式(10c)化合物均容易以盐的形式析出,更易分离纯化。

[0061] 2) 本发明提供了一种新的式(1)化合物的制备方法,新的制备方法与原有工艺相比,简化了生产工艺,降低了生产成本,产品质量得到了较大提升(粗品纯度可达99%以上),更易于工业化生产。

[0062] 3) 本发明提供了一种式(9c)化合物、式(10c)化合物在制备式(1)化合物的方面的用途。通过本发明的方法,可更有利的保证药品质量可控。

附图说明

[0063] 图1式 (9c) 化合物的核磁谱图。

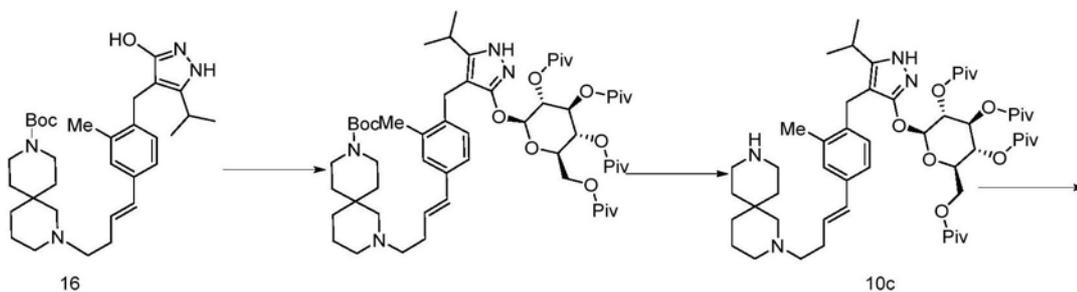
[0064] 图2式 (10c) 化合物的核磁谱图

[0065] 图3化合物 (1) 的核磁谱图

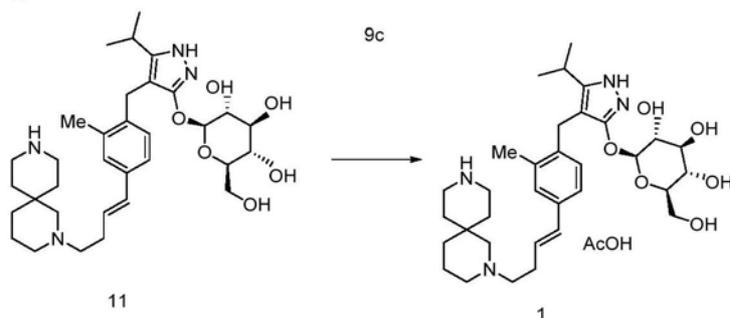
具体实施方式

[0066] 为了使本发明所解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合具体实施例,对本发明作进一步的说明。下述实施例中,除非另有说明,所述的试验方法具体条件通常按照常规条件或制造厂商建议的条件实施;所述原料、试剂均通过市售获得或者使用公开信息制备;所述的百分比、比例或份数等按照重量计算。

[0067] 在本发明的一个优选实施方式中,制备式 (1) 化合物的完整反应路线如下所示:



[0068]



[0069] 上述路线只是针对本发明的发明目的提出的反应路线中的一条,并不对本发明构成限制。

[0070] 可以如专利CN105705509公开的流程4步骤A所述制备化合物16,但不限于此。

[0071] 实施例1

[0072] 将626g化合物(16)、6L乙腈、840g碳酸铯和1770g2,3,4,6-四-O-特戊酰基- α -D-葡萄糖基溴(化合物(17))依次加至反应釜中,加热至40 $^{\circ}$ C~45 $^{\circ}$ C,反应4~5h后降温至20~25 $^{\circ}$ C,过滤,固体用乙腈淋洗一次;滤饼用8L乙酸乙酯和10L水溶解后分液,有机相浓缩至约3L,加入10L乙腈,搅拌12h,析出固体,过滤,滤饼用乙腈淋洗,60 $^{\circ}$ C真空干燥24h,得类白色固体化合物(9c)652g,收率61%,HPLC纯度98.52%。¹HNMR(400MHz,MeOD)(图1): δ 7.10(s,1H),7.03(d,J=8.0Hz,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),6.39(d,J=15.6,1H),6.19-6.12(m,1H),5.59(d,J=8.4Hz,1H),5.40-5.35(t,J=9.6Hz,1H),5.17-5.06(m,2H),4.18-4.14(dd,J=12.4Hz,4.4Hz,1H),4.10-4.06(dd,J=12.4Hz,1.6Hz,1H),3.92-3.89(dd,J=10Hz,2.4Hz,1H),3.64-3.54(dd,J=20Hz,16.8Hz,2H),3.31-3.30(m,4H),2.86-2.79(m,1H),2.37-2.29(m,11H),1.63-1.38(m,17H),1.15-1.05(m,42H)。MS(m/z):1035.7(M+H),1057.6(M+Na)。

[0073] 将640g化合物(9c)和6.4L乙酸乙酯依次加至反应釜中,降温至15℃~20℃。分批加入 1176g一水合对甲苯磺酸,反应2~3h;加入3.5L 9%的氢氧化钾水溶液,搅拌10min,分液,弃去水相。有机相用依次用3.5L 9%和3.5L 3%的氢氧化钾水溶液洗涤后浓缩至2.5L。残留物中加入21L正庚烷,加毕,继续搅拌12h;过滤,滤饼用正庚烷淋洗;滤饼60℃真空干燥24h,得白色固体化合物(10c) 550g,收率84%,纯度97.59%。¹HNMR (400MHz, MeOD) (图2): δ7.72 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.39 (d, J=15.6, 1H), 6.19-6.12 (m, 1H), 5.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.41-5.37 (t, J=9.6Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.18-4.14 (dd, J=12.4Hz, 4.0Hz, 1H), 4.10-4.07 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.94-3.91 (dd, J=7.2Hz, 2.8Hz, 1H), 3.64-3.54 (dd, J=20.0Hz, 16.8Hz, 2H), 3.31-3.30 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.49-2.29 (m, 14H), 1.78-1.44 (m, 8H), 1.15-1.05 (m, 42H)。MS (m/z): 935.7 (M+H)

[0074] 将82.6g氢氧化钾,5.5L无水乙醇和550g式(10c)化合物依次加至反应釜中,45~50℃下搅拌约4h。降温至20~25℃,过滤,固体用乙醇淋洗,合并滤液和淋洗液,在其中加入65g 乙酸,搅拌15min。反应液减压浓缩至约1.5L,再加入52g乙酸。搅拌20min后,滴加4.5L含3%水的乙酸乙酯和160mL纯化水。滴毕,继续搅拌3~4h。过滤,滤饼用含3%水的乙酸乙酯淋洗。固体转移至反应釜中,加入500mL水,搅拌18h。过滤,滤饼依次用水和乙醇/乙酸乙酯混合溶剂淋洗。滤饼35~40℃真空干燥4h,得白色固体化合物(1) 245g,收率64%,纯度99.55%。¹HNMR (400MHz, MeOD) (图3): δ7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.0, 1H), 6.20-6.13 (dt, J=15.6Hz, 6.8Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 3.83 (d, J=11.2, 1H), 3.71-3.59 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.09-3.06 (t, J=6Hz, 4H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), MS (m/z): 599.5 (M+H)

[0075] 实施例2

[0076] 将5.00kg化合物(16)的马来酸盐、40L四氢呋喃、5.47kg磷酸钾和11.67kg2,3,4,6-四-O-特戊酰基- α -D-葡萄糖基溴(化合物(17))依次加至反应釜中,加热至40~45℃,反应4~5h后降温至15~25℃,过滤,固体用四氢呋喃淋洗一次。滤饼用36L乙酸乙酯和20L水溶解后分液。有机相浓缩至约18L,加入64L乙腈,搅拌15h。过滤,滤饼用乙腈淋洗,60℃真空干燥24h,得类白色固体化合物(9c) 4.50kg,收率57%,HPLC纯度99.19%。

[0077] 将4.45kg化合物(9c)和45L乙酸丁酯依次加至反应釜中,降温至15℃~20℃。分批加入 4.13kg甲磺酸,反应2~3h。加入22L 9%的氢氧化钾水溶液,搅拌10min,分液,弃去水相。有机相用依次用10L 9%,4.5L 10%和2L 2.5%的氢氧化钾水溶液洗涤后浓缩至15L。残留物中加入68L正庚烷,加毕,继续搅拌12h。过滤,滤饼用正庚烷淋洗一次。固体60℃真空干燥24h,得白色固体化合物(10c) 4.37kg,收率89%,纯度97.94%。

[0078] 将0.73kg氢氧化钾,43L甲醇和4.30kg式(10c)化合物依次加至反应釜中,45~50℃下搅拌4h。降温至20~25℃,过滤,滤液中加入0.56kg乙酸,搅拌15min。反应液减压浓缩至约15L,加入0.40g乙酸。搅拌10min后,滴加39L含3%水的乙酸乙酯和1.3L纯化水。滴毕,继续搅拌约2h。过滤,滤饼用含3%水的乙酸乙酯淋洗一次。固体转移至反应釜中,加入3.5L水,搅拌18h。过滤,滤饼依次用水和乙醇/乙酸乙酯混合溶剂淋洗。滤饼35~40℃真空干燥,

得白色固体化合物(1) 1.84kg,收率66%,纯度99.65%。

[0079] 综上可知,本发明通过新的关键中间体(9c)和(10c),大大简化了制备工艺。同时,由于中间体(9c)和(10c)可以盐的形式析出,易于纯化,使化合物(1)的纯度较原制备路线相比大大提高(粗品纯度可达99%以上),有效实现产品的质量可控。同时本发明的制备方法还缩短了生产周期、降低了生产成本,有效提高了生产效率,更利于工业化生产。

[0080] 上述实施例的作用在于说明本发明的实质性内容,但并不以此限定本发明的保护范围。本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的实质和保护范围。

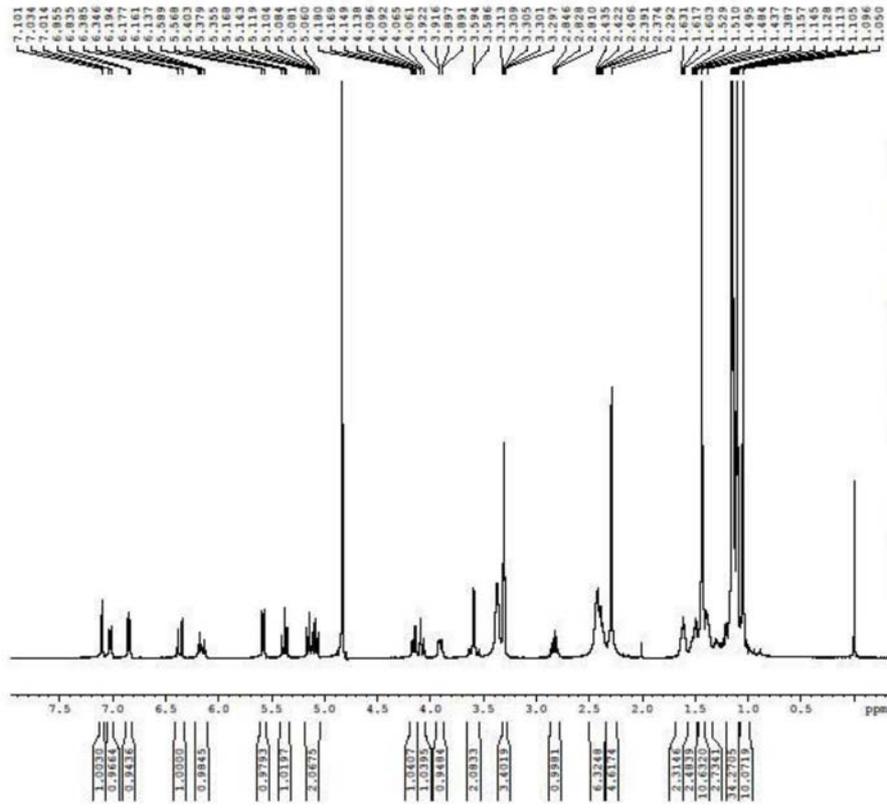


图1

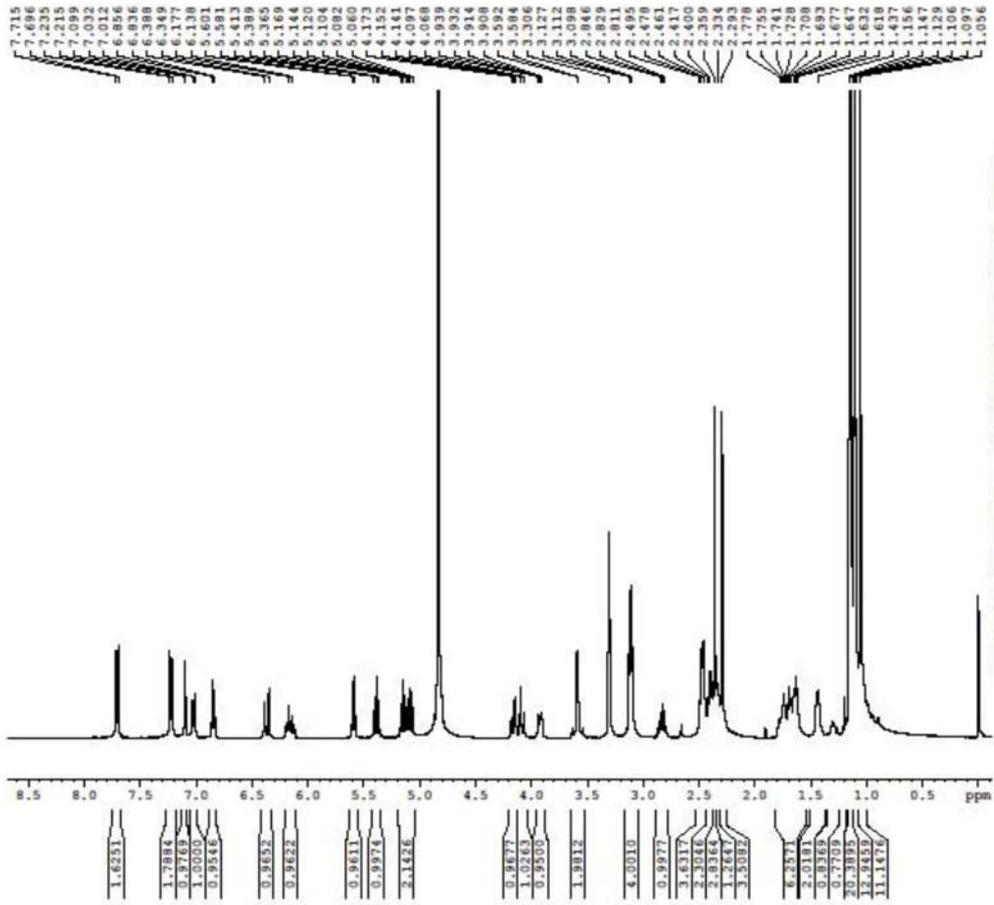


图2

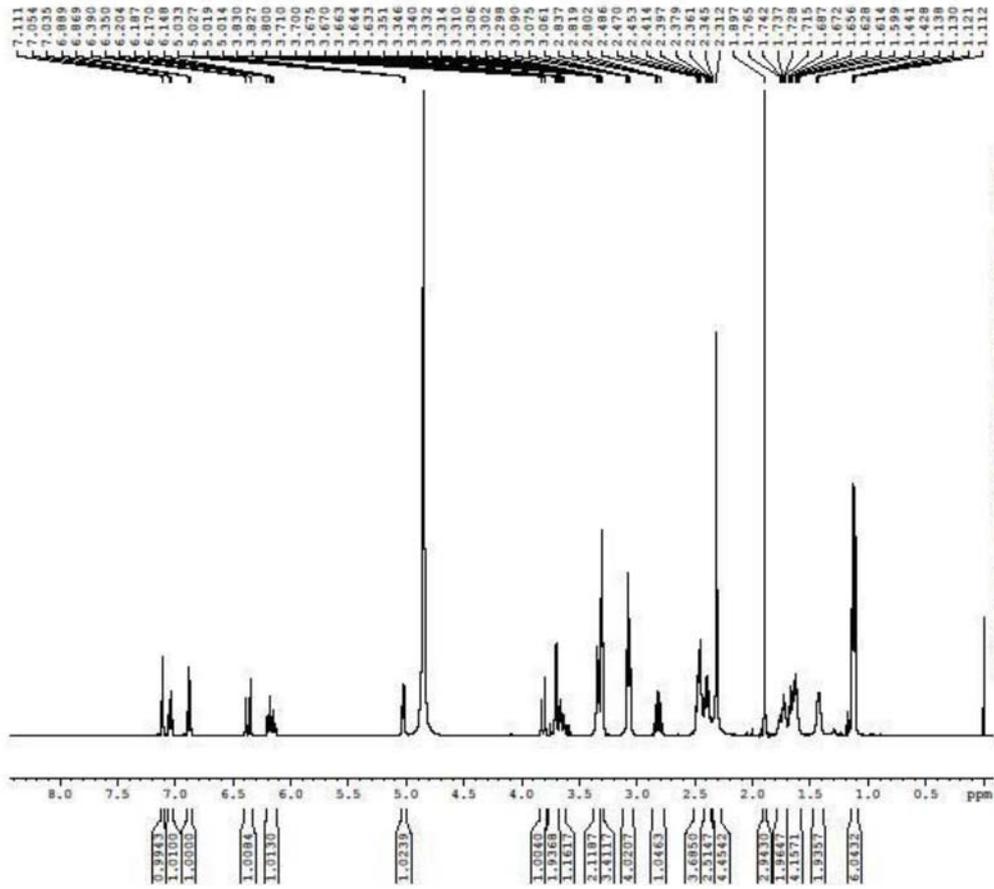


图3