



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109988161 A

(43)申请公布日 2019.07.09

(21)申请号 201711465483.2

(22)申请日 2017.12.29

(71)申请人 徐州万邦金桥制药有限公司

地址 221004 江苏省徐州市金山桥开发区
综合区洞山南侧

申请人 江苏万邦生化医药集团有限责任公司

(72)发明人 袁威 乔德水 董长青 高雪芹

(51)Int.Cl.

C07D 407/12(2006.01)

权利要求书3页 说明书7页

(54)发明名称

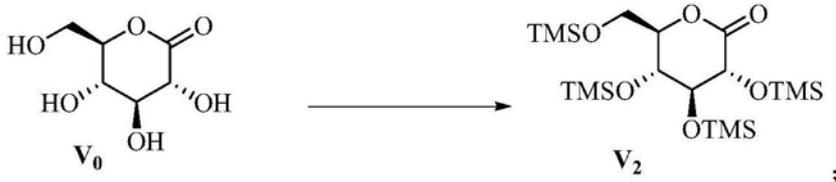
一种适合工业化生产恩格列净的制备方法

(57)摘要

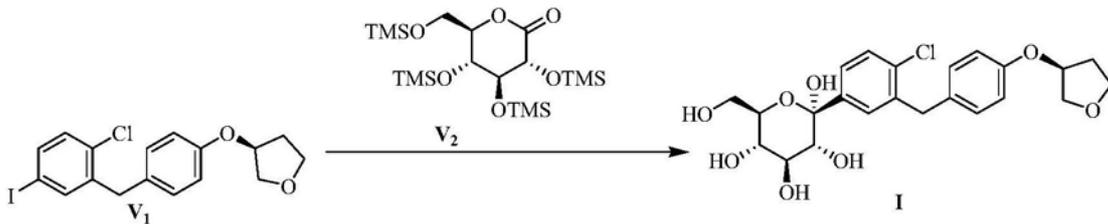
本发明属于有机合成路线设计及医药、化工技术领域,具体涉及一种钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂的合成方法,更为具体的说是涉及一种恩格列净的制备方法。以(3S)-3-[4-[(2-氯-5-碘苯基)甲基]苯氧基]四氢呋喃和葡萄糖酸- δ -内酯为起始原料,通过保护、加成、取代、脱保护、还原等一系列分步反应合成恩格列净。本发明公开的合成步骤中,各分步反应后,无需分离、纯化阶段性目的产物,利用高纯度的反应中间体直接进入后续步骤,最终得到目标产物。该制备方法工艺简洁,操作简便,工业化前景良好。

1. 一种适合工业化生产恩格列净的制备方法,其特征包括如下步骤:

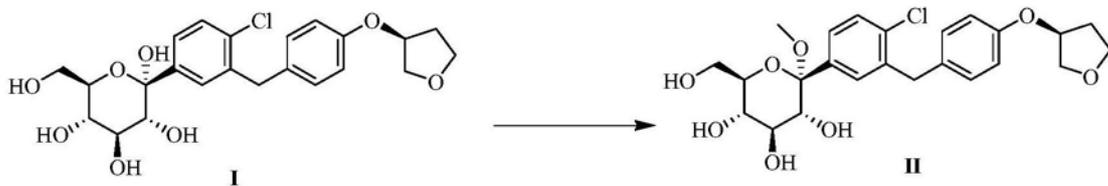
1) 化合物葡萄糖酸- δ -内酯 (V_0) 在有机剂中,加入碱,低温条件下与三甲基氯硅烷反应生成化合物 V_2 :



2) (3S)-3-[4-[(2-氯-5-碘苯基)甲基]苯氧基]四氢呋喃 (V_1) 与3,4,5-三-三甲基硅烷氧基-6-三甲基硅烷基氧基甲基-四氢-吡喃-酮 (V_2) 在有机溶剂中,加入亲核试剂,低温条件下加成反应得 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((S)-四氢呋喃-3-基)氧)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2,3,4,5-四醇 (I):



3) 化合物I在甲醇中,加入酸,反应得到化合物II:

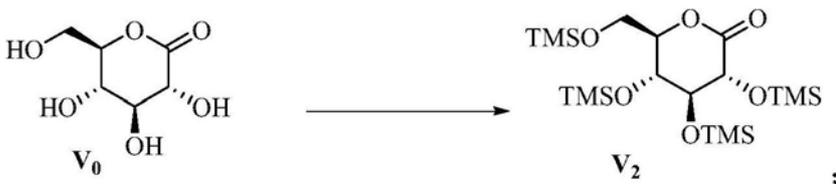


4) 化合物II在溶剂中,加入还原剂,还原得到化合物Y:

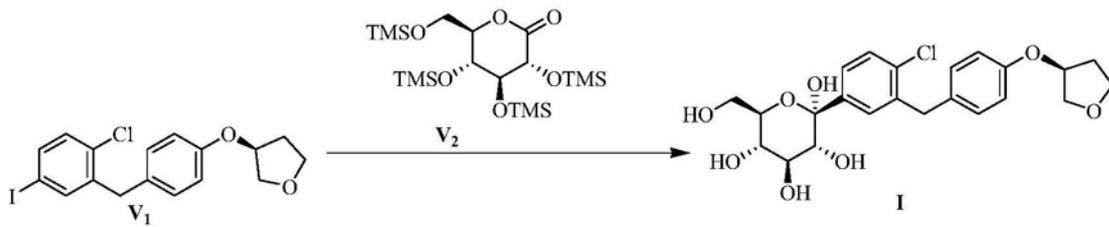


2. 一种适合工业化生产恩格列净的制备方法,其特征包括如下步骤:

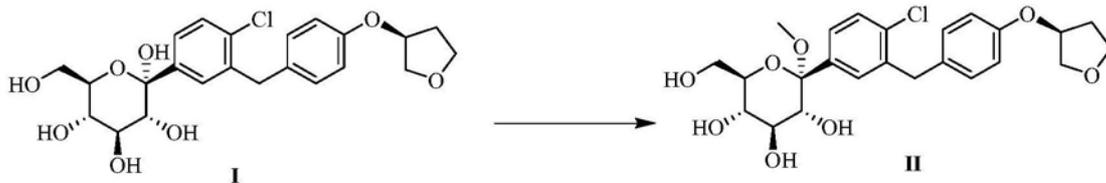
1) 氮气保护下,化合物 V_0 和碱加入溶剂中,降温搅拌8-12分钟使溶解,慢慢滴加三甲基氯硅烷,恢复室温搅拌6-8小时;加入冰水淬灭反应,真空下25-35 $^{\circ}$ C蒸除溶剂,加入甲基叔丁基醚和水,萃取分层,有机层用1M磷酸二氢钠水溶液洗,再用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液真空浓缩干燥得无色透明油状化合物 V_2



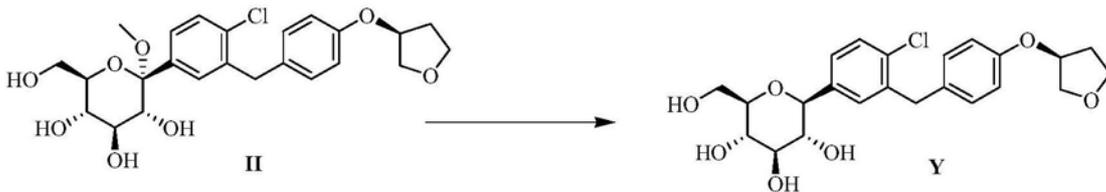
2) 将化合物 V_1 、亲核试剂加入到溶剂中,低温条件下滴加格式试剂,保温搅拌0.5-1.5小时;滴加化合物 V_2 低温搅拌反应7-9小时;滴加饱和柠檬酸水溶液淬灭反应,加二氯甲烷和水萃取分层,分出有机层,浓缩后得油状化合物I粗品



3) 将化合物I溶在甲醇中,加入酸,室温反应4-6小时;真空旋除甲醇,加水,用饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 6~7,加二氯甲烷,萃取分层,有机层用无水硫酸镁干燥9-11小时,抽滤,滤液浓缩后得到浅黄色固体为化合物II



4) 冰盐浴中,溶剂中依次加入还原剂和化合物II,室温反应4-6小时;减压浓缩除去溶剂,将残留反应液倒入冷水中,加入二氯甲烷,萃取分层,收集有机层,水相用二氯甲烷萃取1-3次,合并有机相,减压浓缩除去1/2~2/3体积溶剂后,加入乙酸乙酯搅拌打浆4-6小时,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,收集滤饼,烘干得化合物Y。



3. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤1)中所述的溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、甲苯或THF中的一种或者几种,优选为二氯甲烷。

4. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤1)中所述的碱为吡啶、N-甲基吗啡啉、DIPEA或三乙胺,优选为吡啶。

5. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤1)中葡萄糖酸- δ -内酯与三甲基氯硅烷的摩尔比为1:2-4,优选摩尔比为1:3;所述的低温条件为-40℃~30℃,优选-20℃~25℃。

6. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤2)中所述的溶剂为二氯甲烷、甲苯或乙腈中的一种或者几种,优选为乙腈。

7. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤2)中所述的亲核试剂为异丙基氯化镁溶液、氯化锂-THF溶液、异丙基氯化镁-THF溶液加氯化锂固体、正丁基锂中的一种或几种,优选为异丙基氯化镁-THF溶液加氯化锂固体;摩尔加入量优选为化合物V₁摩尔量的1-2倍。

8. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤2)中化合物V₁和化合物V₂的摩尔比为1:2-3;所述的低温条件为-78℃~20℃,优选-20℃~0℃。

9. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤3)中所述的酸为三氟乙酸溶液或甲磺酸中一种或者几种,优选为三氟乙酸溶液。

10. 根据权利要求1或2所述的生产恩格列净的制备方法,其特征在于步骤4)中所述的

溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈或二氯甲烷中的一种或者几种,优选乙腈;所述的还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂、氟硼酸、三氯化铁或三乙基硅烷中的一种或者几种,优选等摩尔比三氯化铁与三乙基硅烷的混合物;还原剂加入的摩尔量为化合物II的3-4倍。

一种适合工业化生产恩格列净的制备方法

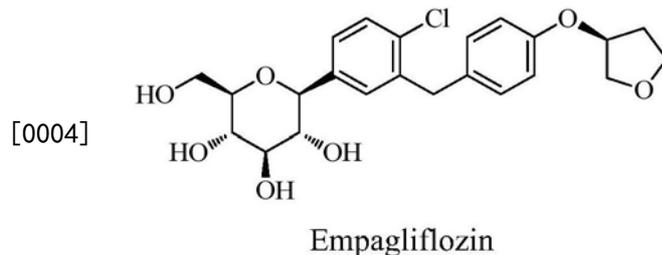
技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成路线设计及医药、化工技术领域,具体涉及一种钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂的合成方法,更为具体的说是恩格列净的工业化制备方法。

背景技术

[0002] 恩格列净 (empagliflozin, 亦称依帕列净), 是由勃林格殷格翰公司和礼来公司共同研发。该药是一种钠糖共转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂, 可阻断肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加葡萄糖排泄, 降低血糖水平。结合饮食及运动用于2型糖尿病成人患者的治疗, 以改善血糖控制。该药不适用于1型糖尿病患者, 也不适用于伴有糖尿病酮症酸中毒 (血液或尿液中酮体升高) 的患者。

[0003] 恩格列净属于吡喃葡萄糖基取代的苯基衍生物类化合物, 化学名为化学名: (1S)-1,5-脱水-1-C-(4-氯-3-((4-((3S)-四氢-3-咪喃基) 氧基) 苯基) 甲基) 苯基)-D-葡萄糖醇。CAS号864070-44-0, 相对分子质量: 450.91, 分子式: $C_{23}H_{27}ClO_7$, 结构式如下:

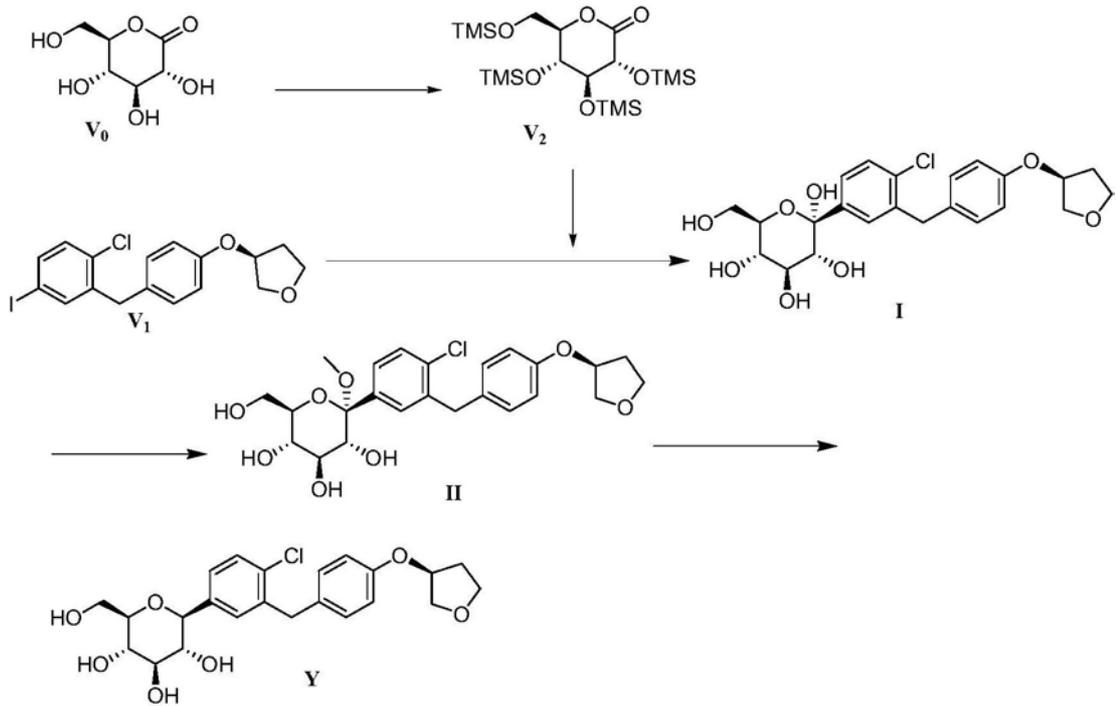


[0005] 恩格列净的合成路线和制备方法已有报道: W02005092877A、W02006117359A、W02007093610A、W02011039107A、W02012109996A、W02013068850A、W02013139777A、US8697849、US2007249544A、US2011237526A、US2011237789A、US20130252908、CN201210515100.9、CN201310368328.4、CN201310414119.9等专利中均使用不同的合成路线研究了恩格列净的制备方法。

发明内容

[0006] 本发明利用合成恩格列净 ((1S)-1,5-脱水-1-C-(4-氯-3-((4-((3S)-四氢-3-咪喃基) 氧基) 苯基) 甲基) 苯基)-D-葡萄糖醇) 过程中的关键中间体, 提供一种工业上容易实现的、改进的恩格列净的制备方法。该制备方法简便、经济、环保; 同时, 该路线的实施可以有效减少反应过程中的副反应, 提高中间体的纯度, 简化中间体的纯化方式, 使反应的产率得到大幅的提升、反应的工艺流程得到大幅的简化, 极大地降低了生产成本。

[0007] 本发明提供一种适合工业化生产恩格列净的制备方法, 其合成路线如下:

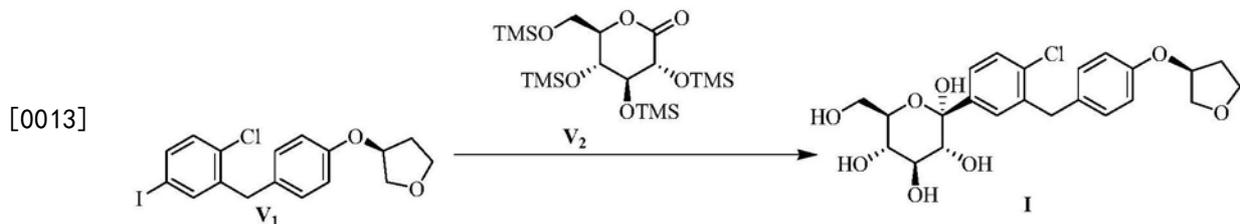


[0009] 具体的,本发明所述方法包括如下步骤:

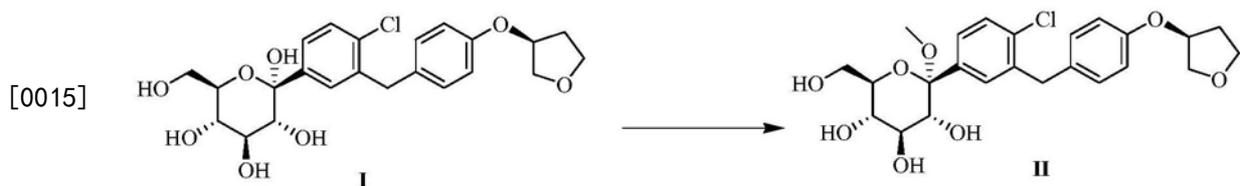
[0010] 1) 化合物葡萄糖酸- δ -内酯 (V_0) 在有机剂中,加入碱,低温条件下与三甲基氯硅烷反应生成化合物 V_2 :



[0012] 2) (3S)-3-[4-[(2-氯-5-碘苯基)甲基]苯氧基]四氢呋喃 (V_1) 与3,4,5-三-三甲基硅烷氧基-6-三甲基硅烷基氧基甲基-四氢-吡喃-酮 (V_2) 在有机溶剂中,加入亲核试剂,低温条件下加成反应得(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2,3,4,5-四醇 (I):

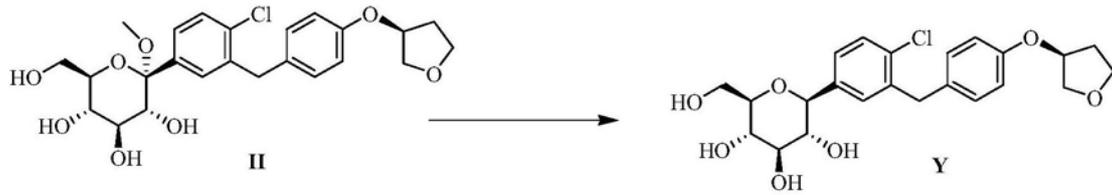


[0014] 3) 化合物I在甲醇中,加入酸,反应得到化合物II:



[0016] 4) 化合物II在溶剂中,加入还原剂,还原得到化合物Y:

[0026]



[0027] 进一步地,步骤1)中所述的溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、甲苯或THF中的一种或者几种,优选为二氯甲烷。

[0028] 进一步地,步骤1)中所述的碱为吡啶、N-甲基吗啡啉、DIPEA或三乙胺,优选为吡啶。

[0029] 进一步地,步骤1)中葡萄糖酸- δ -内酯与三甲基氯硅烷的摩尔比为1:2-4,优选摩尔比为1:3。

[0030] 进一步地,步骤1)中所述的低温条件为 $-40^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$,优选 $-20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 。

[0031] 进一步地,步骤2)中所述的溶剂为二氯甲烷、甲苯或乙腈中的一种或者几种,优选为乙腈。

[0032] 进一步地,步骤2)中所述的亲核试剂为异丙基氯化镁溶液、氯化锂-THF溶液、异丙基氯化镁-THF溶液加氯化锂固体、正丁基锂中的一种或几种,优选为异丙基氯化镁-THF溶液加氯化锂固体;摩尔加入量优选为化合物 V_1 摩尔量的1-2倍。

[0033] 进一步地,步骤2)中化合物 V_1 和化合物 V_2 的摩尔比为1:2-3。

[0034] 进一步地,步骤2)中所述的低温条件为 $-78^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$,优选 $-20^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

[0035] 进一步地,步骤3)中所述的酸为三氟乙酸溶液或甲磺酸中一种或者几种,优选为三氟乙酸溶液。

[0036] 进一步地,步骤4)中所述的溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈或二氯甲烷中的一种或者几种,优选乙腈。

[0037] 进一步地,步骤4)中所述的还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂、氟硼酸、三氯化铁或三乙基硅烷中的一种或者几种,优选等摩尔比三氯化铁与三乙基硅烷的混合物。还原剂加入的摩尔量为化合物II的3-4倍。

[0038] 通过本发明所公开的反应路径,从化合物 V_1 直至最终目标产品化合物Y不需要纯化、分离步骤,这样可以极大地简化工艺步骤、降低生产成本,更加适合于工业化的生产需求。同时,利用本发明公开的反应路径,在简化工艺流程的基础上,目标产物收率高,生产效果好,工业前景良好。

具体实施方式

[0039] 以下提供本发明的具体实施例,以展示可能的实施过程,但并不限制本发明。

[0040] 实施例1:

[0041] 化合物 V_2 的制备:



[0043] 氮气保护下,将化合物的V₀(10kg,56mol)和50L吡啶加入到80L二氯甲烷中,降温至-20℃,搅拌10分钟使溶解。慢慢滴加三甲基氯硅烷(50L,168mol),保持内温不超过10℃,恢复室温搅拌7小时。加入5L冰水淬灭反应,真空下30℃蒸除溶剂,加入甲基叔丁基醚50L和水45L,萃取分层,有机层用1M磷酸二氢钠水溶液洗两次,再用无水硫酸镁干燥2小时,过滤,滤液真空浓缩干燥得24kg无色透明油状化合物V₂,收率约92%。

[0044] 实施例2:

[0045] 化合物V₂的制备:

[0046] 氮气保护下,将化合物的V₀(10kg,56mol)和DIPEA(50L)加入到80L二氯甲烷中,降温至-20℃,搅拌10分钟使溶解。慢慢滴加三甲基氯硅烷(50L,168mol),保持内温不超过10℃,恢复室温搅拌7小时。加入5L冰水淬灭反应,真空下30℃蒸除溶剂,加入甲基叔丁基醚50L和水45L,萃取分层,有机层用1M磷酸二氢钠水溶液洗两次,再用无水硫酸镁干燥2小时,过滤,滤液真空浓缩干燥得18kg无色透明油状化合物V₂,收率约70%。

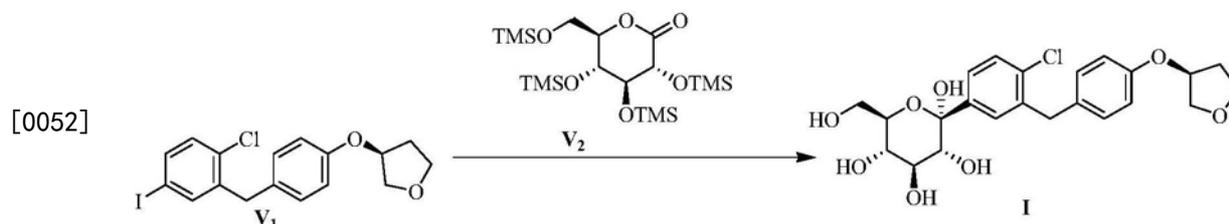
[0047] 实施例3:

[0048] 化合物V₂的制备:

[0049] 氮气保护下,将化合物的V₀(10kg,56mol)和吡啶(50L)加入到80L乙腈中,降温至-20℃,搅拌10分钟使溶解。慢慢滴加三甲基氯硅烷(50L,168mol),保持内温不超过10℃,恢复室温搅拌7小时。加入5L冰水淬灭反应,真空下30℃蒸除溶剂,加入甲基叔丁基醚50L和水45L,萃取分层,有机层用1M磷酸二氢钠水溶液洗两次,再用无水硫酸镁干燥2小时,过滤,滤液真空浓缩干燥得20kg无色透明油状化合物V₂,收率约87%。

[0050] 实施例4:

[0051] 化合物I的制备:



[0053] 将化合物V₁(10kg,24mol)、LiCl(1.28kg,30mol)加入到25L乙腈中,冷至-20℃,滴加1.3M格式试剂*i*PrMgCl溶液(25L,30mol),控温-20~-15℃,-20℃保温搅拌1小时。滴加V₂(24kg,50mol),控温-10~0℃,0℃保温搅拌反应8小时。滴加饱和柠檬酸水溶液10L淬灭反应。加50L二氯甲烷和40L水萃取分层,分出有机层,浓缩后得20kg油状物粗品直接用于下一步反应。

[0054] 实施例5:

[0055] 化合物I的制备:

[0056] 将化合物V₁(10kg,24mol)、LiCl(1.28kg,30mol)加入到25L二氯甲烷中,冷至-20℃,滴加1.3M格式试剂*i*PrMgCl溶液(25L,30mol),控温-20~-15℃,-20℃保温搅拌1小时。滴加V₂(24kg,50mol),控温-10~0℃,0℃保温搅拌反应8小时。滴加饱和柠檬酸水溶液10L淬灭反应。加50L二氯甲烷和40L水萃取分层,分出有机层,浓缩后得16kg油状物粗品直接用于下一步反应。

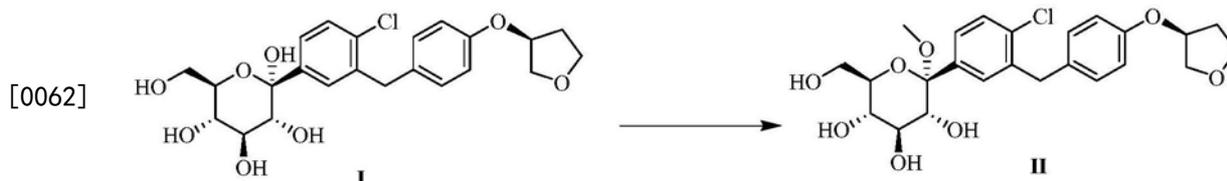
[0057] 实施例6:

[0058] 化合物I的制备:

[0059] 将化合物V₁ (10kg, 24mol)、LiCl (1.28kg, 30mol) 加入到25L乙腈中, 冷至0℃, 滴加1.3M格式试剂iPrMgCl溶液 (250L, 30mol), 控温0~10℃, 10℃保温搅拌1小时。滴加V₂ (24kg, 50mol), 控温10~15℃, 15℃保温搅拌反应8小时。滴加饱和柠檬酸水溶液10L淬灭反应。加50L二氯甲烷和40L水萃取分层, 分出有机层, 浓缩后得13kg油状物粗品直接用于下一步反应。

[0060] 实施例7:

[0061] 化合物II的制备:



[0063] 将化合物I (20kg, 40mol) 溶在100L甲醇, 加入三氟乙酸10L, 室温反应5小时。真空旋除甲醇, 加水50L, 用饱和NaHCO₃水溶液中中和至PH 6~7, 加50L二氯甲烷, 萃取分层, 有机层用无水硫酸镁干燥10小时, 抽滤, 滤液浓缩后得到浅黄色固体10kg, 直接用于下一步反应。

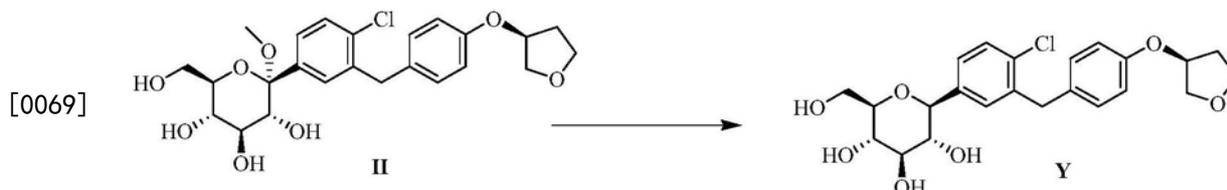
[0064] 实施例8:

[0065] 化合物II的制备:

[0066] 将化合物I (20kg, 40mol) 溶在1L甲醇, 加入甲磺酸10L, 室温反应5小时。真空旋除甲醇, 加水50L, 用饱和NaHCO₃水溶液中中和至PH 6~7, 加50L二氯甲烷, 萃取分层, 有机层用无水硫酸镁干燥10小时, 抽滤, 滤液浓缩后得到浅黄色固体7.5kg, 直接用于下一步反应。

[0067] 实施例9:

[0068] 化合物Y的制备:



[0070] 冰盐浴中, 将三氯化铁 (8.5kg, 62mol) 溶在20L乙腈溶剂中, 搅拌使溶解, 依次加入三乙基硅烷 (4.5kg, 62mol) 和中间体II (10kg, 21mol)。室温反应5小时。减压浓缩除去乙腈, 将残留反应液倒入100L冷水中, 加入50L二氯甲烷, 萃取分层, 收集有机层, 水相用50L二氯甲烷萃取1次, 合并有机相, 减压浓缩除去2/3体积溶剂后, 加入20L乙酸乙酯搅拌打浆5小时, 过滤, 滤饼用5L乙酸乙酯洗涤, 收集滤饼, 烘干得7.1kg化合物Y。

[0071] 实施例10:

[0072] 化合物Y的制备:

[0073] 冰盐浴中, 将三氯化铁 (8.5kg, 62mol) 溶在20L二氯甲烷溶剂中, 搅拌使溶解, 依次加入三乙基硅烷 (4.5kg, 62mol) 和中间体II (10kg, 21mol)。室温反应5小时。减压浓缩除去乙腈, 将残留反应液倒入100L冷水中, 加入50L二氯甲烷, 萃取分层, 收集有机层, 水相用50L二氯甲烷萃取1次, 合并有机相, 减压浓缩除去2/3体积溶剂后, 加入20L乙酸乙酯搅拌打浆5

小时,过滤,滤饼用5L乙酸乙酯洗涤,收集滤饼,烘干得6.5kg化合物Y。

[0074] 可以看出,通过本发明所公开的反应路径,从化合物V₁直至最终目标产品化合物Y不需要纯化、分离步骤,这样可以极大地简化工艺步骤、降低生产成本,更加适合于工业化的生产需求。

[0075] 同时,利用本发明公开的反应路径,在简化工艺流程的基础上,目标产物收率高,生产效果好,工业前景良好。

[0076] 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。