



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113248464 B

(45) 授权公告日 2021.10.26

(21) 申请号 202110603308.5

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2021.05.31

C07D 309/10 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 207/16 (2006.01)

申请公布号 CN 113248464 A

审查员 王超

(43) 申请公布日 2021.08.13

(73) 专利权人 北京惠之衡生物科技有限公司

地址 100025 北京市朝阳区八里庄西里97
号14层1703

专利权人 吉林惠升生物制药有限公司

(72) 发明人 曹海燕 顾志强 张洪强 王田园

安丰伟 张世野

(74) 专利代理机构 北京开阳星知识产权代理有限公司 11710

代理人 王璐

权利要求书2页 说明书6页 附图1页

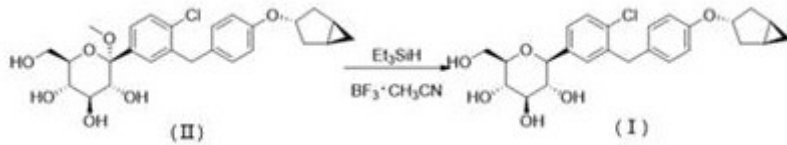
(54) 发明名称

一种C-糖苷类衍生物的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及药物化学技术领域,具体公开了一种C-糖苷类衍生物的合成方法。将式(II)化合物、三乙基硅烷加入二氯甲烷中,氮气保护,干冰乙腈浴降温-35℃~-45℃,滴加20%三氟化硼乙腈络合物,在-35℃~-45℃下保温进行式(I)所示化C-糖苷类衍生物的合成反应;之后,将反应体系滴加至碳酸氢钠水溶液中淬灭反应。本发明通过对现有合成工艺中淬灭反应的方式进行改进,可对反应进行快速地淬灭,淬灭时间短,易于操作,可有效避免反应体系升温导致的杂质Ⅲ增长的问题。

1. 一种式(I)所示C-糖苷类衍生物的合成方法,其特征在于,所述合成方法包含如下步骤:



将式(II)所示化合物与三乙基硅烷加入到二氯甲烷中,在氮气保护下,降温至 $-35^{\circ}\text{C}\sim-45^{\circ}\text{C}$,控温滴加三氟化硼乙腈络合物,在 $-35^{\circ}\text{C}\sim-45^{\circ}\text{C}$ 下保温进行式(I)所示化合物的合成反应;之后,将处于合成反应温度下的反应液直接滴加至碳酸氢钠水溶液中淬灭反应。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述三氟化硼乙腈络合物为20%的三氟化硼乙腈络合物,所述碳酸氢钠水溶液中碳酸氢钠的质量分数为5wt%~9wt%。

3. 根据权利要求2所述的合成方法,其特征在于,反应液与碳酸氢钠水溶液的体积用量比为100:10~100:15。

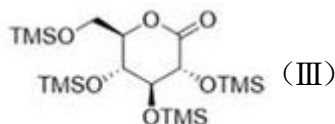
4. 根据权利要求3所述的合成方法,其特征在于,反应液向碳酸氢钠水溶液中滴加的速度为5kg/min~12kg/min。

5. 根据权利要求4所述的合成方法,其特征在于,所述碳酸氢钠水溶液的温度为 $5\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

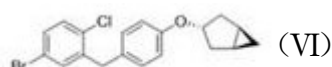
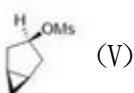
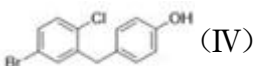
6. 根据权利要求5所述的合成方法,其特征在于,所述碳酸氢钠水溶液的温度为 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求1-6任意一项所述的合成方法,其中,式(II)所示化合物的制备方法包括如下步骤:

(1) 将D-(+)-葡萄糖酸-1,5-内酯悬浮于四氢呋喃中,加入N-甲基吗啉,控温 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 滴加三甲基氯硅烷,滴毕,升温至 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ 反应;反应结束后降温至 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$,加甲苯稀释,滴加水淬灭反应;萃取,过滤减压蒸馏,甲苯置换得式(III)所示化合物的甲苯溶液;



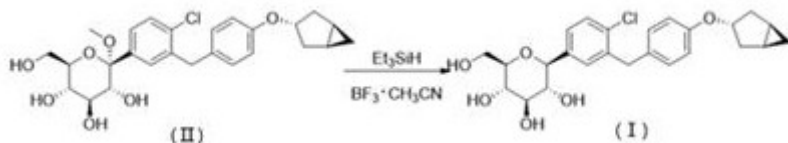
(2) 将式(IV)所示化合物、式(V)所示化合物、苄基三乙基氯化铵和 Cs_2CO_3 悬浮于N-甲基吡咯烷酮中, $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 反应,反应结束后降温至 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$,加甲基叔丁基醚萃取两次,有机相减压蒸馏、无水乙醇置换,补加N-甲基吡咯烷酮后降温析晶,过滤,滤饼用无水乙醇重结晶,过滤,干燥得类白色式(VI)所示化合物;



(3) 将式(VI)所示化合物、甲苯和四氢呋喃加入反应器A中,氮气保护,降温至 $-80^{\circ}\text{C}\sim-$

70℃,滴加正丁基锂/正己烷溶液;滴毕,保温反应2~5小时;将式(III)所示化合物的甲苯溶液加入反应器B中,氮气保护,降温至-80℃~-70℃;将反应器A中料液滴加至反应器B中,控温-80℃~-70℃;滴毕,保温反应1~4小时;控温滴加甲磺酸/甲醇溶液,滴毕升温至20~30℃反应;向反应体系中加入碳酸氢钠水溶液淬灭反应,加乙酸乙酯萃取两次,有机相减压蒸馏、甲苯置换;甲苯溶液滴加至正庚烷中析晶,离心,干燥得黄色粉末状式(II)所示化合物。

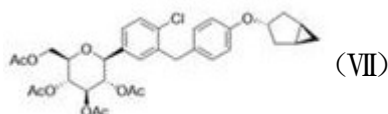
8. 一种式(I)所示化合物与L-脯氨酸共晶体的合成方法,其特征在于,步骤如下:



将式(II)所示化合物与三乙基硅烷加入到二氯甲烷中,在氮气保护下,降温至-35℃~-45℃,控温滴加三氟化硼乙腈络合物,在-35℃~-45℃下保温进行式(I)所示化合物的合成反应;之后,将处于合成反应温度下的反应液直接滴加至碳酸氢钠水溶液中淬灭反应;

将淬灭后的式(I)所示化合物溶液搅拌,静置,分液;水相用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,用纯化水洗涤;有机相控温35-50℃减压蒸馏,加入乙酸乙酯,即得式(I)所示化合物的乙酸乙酯溶液;

将式(I)所示化合物的乙酸乙酯溶液、N-甲基吗啉、DMAP加入反应器中,降温至0-10℃,滴加乙酸酐,滴加完毕后于25-35℃反应;反应后加乙酸乙酯和水进行萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换、析晶并过滤,滤饼用乙醇/乙腈体系重结晶,过滤,干燥得式(VII)所示化合物;



将式(VII)所示化合物、氢氧化锂一水合物溶于甲醇、水和四氢呋喃中,30~40℃反应,旋干溶剂,用稀盐酸调节pH为6.0~7.0,加乙酸乙酯萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换,获得式(I)所示化合物游离体乙醇溶液;

将式(I)所示化合物游离体乙醇溶液和水加入反应瓶中,加入L-脯氨酸,结晶制备式(I)所示化合物与L-脯氨酸共晶体。

一种C-糖苷类衍生物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学技术领域,尤其涉及一种C-糖苷类衍生物的合成方法。

背景技术

[0002] 高血糖被认为是形成糖尿病并发症的主要危险因素,并且可能与晚期II型糖尿病的胰岛素分泌受损直接相关。因此可以预计胰岛素的正常化可以改善II型糖尿病患者的血糖。目前已有的糖尿病药物大多数为促胰岛素分泌药或胰岛素增敏剂,如磺酰脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类、和二甲双胍等,具有潜在的副作用,如易引起体重增加、低血糖、乳酸酸中毒等,因此,亟需开发作用机制新颖、安全、有效的抗糖尿病药物。

[0003] 在肾脏,葡萄糖可以自由地从肾小球滤过(约180g/天),但几乎在近曲小管主动转运而重吸收。其中两个钠-葡萄糖转运体对葡萄糖的重吸收发挥了重要作用,即SGLT-1和SGLT-2,而SGLT-2的作用尤为突出。已有证据表明SGLT-2抑制剂的一个重要的临床优势是不易引起低血糖症。而抑制SGLT-1会引起糖-半乳糖吸收不良综合征,可导致脱水,且已有证据表明SGLT-1抑制剂将延缓碳水化合物的吸收,会引起个体难以耐受的胃肠道症状,而选择高的SGLT-2抑制剂不会阻断SGLT-1在肠道转运吸收葡萄糖的作用,因此不易引起胃肠道症状。另外,SGLT-1同样高度表达于人体心肌组织,对其阻断后将可能会引起心脏功能性或器质性病变。因此,开发对SGLT-2具有高选择性的化合物对研究治疗糖尿病的药物具有重要意义。

[0004] 本发明式(I)所示化合物为一种C-糖苷类衍生物,是一种SGLT-2(钠-葡萄糖共转运蛋白2)抑制剂,是目前国际上极受推荐的治疗2型糖尿病的新型口服降糖药物。其选择性抑制肾脏近曲小管的SGLT-2受体,减少葡萄糖的重吸收而促进尿糖排泄,进而降低血糖浓度。

[0005] 专利ZL201410004395.2公开了式(I)所示化合物及其合成工艺,但其工艺中需要用到三氟化硼乙醚,三氟化硼乙醚易燃易爆、不易储存、存在严重安全隐患。且该专利所涉及的条件会导致制备工艺产生难以去除的异构体杂质和副产物杂质,需要额外步骤对杂质做进一步控制,导致其工艺复杂,成本高昂,不利于大规模工业化生产的应用。

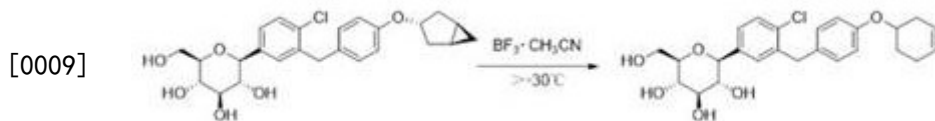
[0006] 因此,需要研究开发一种可有效控制并减少杂质产生的合成工艺,降低合成产物的后续处理难度,保证式(I)化合物及其衍生物的产品质量。

发明内容

[0007] 在对式(I)所示化合物进行工业化生产的研究过程中,本申请发明人发现,该生产过程会产生一种新的杂质,杂质结构如式(X)所示,且该杂质不易通过后续结晶手段清除。

[0008] 通过深入研究,申请人发现,上述杂质产生的原因在于:在工业化生产过程中,由于反应体系远大于反应淬灭试剂,因此,均采用将淬灭试剂添加至反应体系的淬灭方式;而在式(I)所示化合物的合成工艺中,需在合成反应结束后将反应体系温度由-78℃升至室温,并滴加碳酸氢钠水溶液进行淬灭,而在升温过程中,所合成的式(I)化合物在反应体系

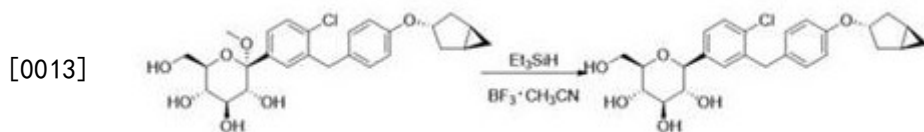
中存在的三氟化硼的催化下,其结构中的二环[3.1.0]己烷桥环片段易发生开环,从而产生式(X)所示的杂质,反应如下:



[0010] (I) (X)

[0011] 对此,申请人尝试在反应温度下直接进行淬灭,但滴加至反应体系中的碳酸氢钠水溶液在低温下会迅速结冰,并不能有效淬灭反应且存在安全问题。

[0012] 为了解决现有技术中存在的问题,本发明提供一种式(I)所示C-糖苷类衍生物的合成方法,所述合成方法包含如下步骤:



[0014] (II) (I)

[0015] 将式(II)所示化合物与三乙基硅烷加入到二氯甲烷中,在氮气保护下,降温至-35℃~-45℃,控温滴加三氟化硼乙腈络合物,在-35℃~-45℃下保温进行式(I)所示化合物的合成反应;反应结束后,直接将-35℃~-45℃的反应液滴加至碳酸氢钠水溶液中淬灭反应。

[0016] 为实现上述发明,本发明首选使用三氟化硼乙腈络合物替代原工艺中的三氟化硼乙醚,将反应温度由-78℃提升至-35℃~-45℃;反应体系温度的升高,使得不经过升温程序而直接以一定速度将反应体系滴加至淬灭试剂成为可能。

[0017] 进一步地,所述三氟化硼乙腈络合物为20%的三氟化硼乙腈络合物(20%是指该络合物与乙腈的质量比,为市售标准规格),所述碳酸氢钠水溶液中碳酸氢钠的质量分数为5wt%~9wt%,优选为5wt%。

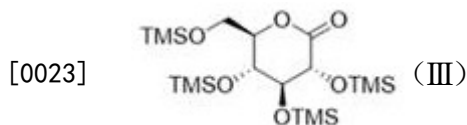
[0018] 作为优选,反应液与碳酸氢钠水溶液的体积用量比为100:10~100:15。

[0019] 进一步优选,将反应液向碳酸氢钠水溶液中滴加的速度控制在5kg/min~12kg/min。

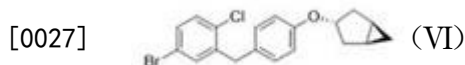
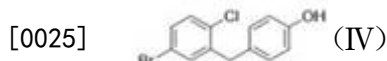
[0020] 进一步地,所述碳酸氢钠水溶液的温度为5~30℃,优选为20~30℃。

[0021] 在前述合成方法中,式(II)所示化合物的制备方法包括如下步骤:

[0022] (1)将D-(+)-葡萄糖酸-1,5-内酯悬浮于四氢呋喃中,加入N-甲基吗啉,控温0~10℃滴加三甲基氯硅烷,滴毕,升温至30~35℃反应;反应结束后降温至10~20℃,加甲苯稀释,滴加水淬灭反应;萃取,过滤减压蒸馏,甲苯置换得式(III)所示化合物的甲苯溶液;



[0024] (2)将式(IV)所示化合物、式(V)所示化合物、苄基三乙基氯化铵和Cs2CO3悬浮于N-甲基吡咯烷酮中,60~70℃反应,反应结束后降温至20~30℃,加甲基叔丁基醚萃取两次,有机相减压蒸馏、无水乙醇置换,补加N-甲基吡咯烷酮后降温析晶,过滤,滤饼用无水乙醇重结晶,过滤,干燥得类白色式(VI)所示化合物;

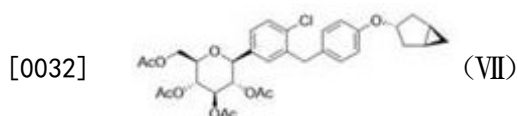


[0028] (3) 将式(VI)所示化合物、甲苯和四氢呋喃加入反应器A中,氮气保护,降温至-80℃~-70℃,滴加正丁基锂/正己烷溶液;滴毕,保温反应2~5小时;将式(III)所示化合物和甲苯加入反应器B中,氮气保护,降温至-80℃~-70℃;将反应器A中料液滴加至反应器B中,控温-80℃~-70℃;滴毕,保温反应1~4小时;控温滴加甲磺酸/甲醇溶液,滴毕升温至20~30℃反应;向反应体系中加入碳酸氢钠水溶液淬灭反应,加乙酸乙酯萃取两次,有机相减压蒸馏、甲苯置换;甲苯溶液滴加至正庚烷中析晶,离心,干燥得黄色粉末状式(II)所示化合物。

[0029] 作为优选,在利用前述合成方法合成获得式(I)所示化合物后,还进一步对其进行纯化,步骤如下:

[0030] (1) 将淬灭后的式(I)所示化合物溶液搅拌,静置,分液;水相用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,用纯化水洗涤;有机相控温35-50℃减压蒸馏,加入乙酸乙酯,即得式(I)所示化合物的乙酸乙酯溶液;

[0031] (2) 将式(I)所示化合物的乙酸乙酯溶液、N-甲基吗啉、DMAP加入反应器中,降温至0-10℃,滴加乙酸酐,滴加完毕后于25-35℃反应;反应后加乙酸乙酯和水进行萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换、析晶并过滤,滤饼用乙醇/乙腈体系重结晶,过滤,干燥得式(VII)所示化合物;



[0033] 将式(VII)所示化合物、氢氧化锂一水合物溶于甲醇、水和四氢呋喃中,30~40℃反应,旋干溶剂,用稀盐酸调节pH为6.0~7.0,加乙酸乙酯萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换,获得式(I)所示化合物游离体乙醇溶液;

[0034] 将式(I)所示化合物游离体乙醇溶液和水加入反应瓶中,加入L-脯氨酸,结晶制备式(I)所示化合物与L-脯氨酸共结晶体。

[0035] 本发明所合成的式(I)所示化合物,经检测式(X)所示杂质的含量<0.05%,相对于现有技术有效降低了杂质的含量,且本发明合成方法的重复性良好。

[0036] 本发明所合成的式(I)所示化合物,可作为原料进一步制备其衍生物,如与L-脯氨酸的共晶复合物等。

[0037] 本发明的有益效果在于:

[0038] 本发明在对式(I)所示化合物的工业化放大研究中,经过反复的研究,发现替换关键反应步骤中的试剂并对关键反应条件进行调整优化能够有效去除异构体杂质和副产物杂质的产生,保证产品质量,降低后续处理难度,提高生产效率。尤其是通过对合成工艺中淬灭反应的方式进行改进,可对反应进行快速地淬灭,淬灭时间短,易于操作,可有效避免

反应体系升温导致的杂质增长的问题。

附图说明

[0039] 此处的附图被并入说明书中并构成本说明书的一部分,示出了符合本发明的实施例,并与说明书一起用于解释本发明的原理。

[0040] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,对于本领域普通技术人员而言,在不付出创造性劳动性的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0041] 图1为利用高效液相色谱法测定的实施例1制备的式(I)化合物L-脯氨酸共晶复合物中杂质(X)含量的结果。

[0042] 图2为利用高效液相色谱法测定的对比例1制备的式(I)化合物L-脯氨酸共晶复合物中杂质(X)含量的结果。

具体实施方式

[0043] 为了能够更清楚地理解本发明的上述目的、特征和优点,下面将对本发明的方案进行进一步描述。需要说明的是,在不冲突的情况下,本发明的实施例及实施例中的特征可以相互组合。

[0044] 在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明,但本发明还可以采用其他不同于在此描述的方式来实施;显然,说明书中的实施例只是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。

[0045] 下面将结合实施例对本发明的优选实施方式进行详细说明。需要理解的是以下实施例的给出仅是为了起到说明的目的,并不是用于对本发明的范围进行限制。本领域的技术人员在不背离本发明的宗旨和精神的情况下,可以对本发明进行各种修改和替换。

[0046] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0047] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0048] 实施例1

[0049] 本实施例用于说明由式(II)化合物出发,合成式(I)化合物并纯化,以及进一步合成式(I)化合物L-脯氨酸共晶复合物的方法。

[0050] 1、在氮气保护下,向500 L深冷反应釜内加入二氯甲烷(364.1 kg),开启搅拌,加入三乙基硅烷(20.3 kg)和式(II)化合物(28.1 kg)。降温至-40℃。控温滴加20%三氟化硼乙腈络合物(69.1 kg),滴加约2小时。滴毕,保温反应3小时,合成式(I)化合物。

[0051] 2、向1000 L深冷反应釜内加入5%碳酸氢钠水溶液(313.73kg)。将500 L深冷反应釜内保温-40℃的料液直接滴加至1000 L深冷反应釜内淬灭反应(滴加约1小时),1000 L深冷反应釜内控温20℃。淬灭后的体系控温在25~30℃,搅拌,静置,分液。

[0052] 3、水相用乙酸乙酯(123.1 kg×2)萃取两次,合并有机相,用纯化水(136.8 kg)洗涤一次。

[0053] 有机相控温35~50℃减压蒸馏至114 L,加入乙酸乙酯(205.2 kg)。取样,水分检测合格。收料,得式(I)化合物乙酸乙酯溶液,286.5 kg。

[0054] 4、将式(I)化合物的乙酸乙酯溶液(286.5 kg)、N-甲基吗啉(34.96kg)、DMAP

(0.343 kg)加入反应器中,降温至0-10℃,滴加乙酸酐(29.38 kg),滴加完毕后于25-35℃反应;反应后加乙酸乙酯(231.66kg)和水(214.5 kg)进行萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换、析晶并过滤,滤饼用乙醇/乙腈体系重结晶,过滤,干燥得式(VII)化合物(27.7 kg);

[0055] 将式(VII)化合物(53.61 kg)、氢氧化锂一水合物(17.69kg)溶于甲醇(254.1 kg)、水(107.2kg)和四氢呋喃(190.8 kg)中,30~40℃反应,旋干溶剂,用稀盐酸调节pH为6.0~7.0,加乙酸乙酯(386 kg*2)萃取,有机相用水反洗,减压蒸馏,无水乙醇置换,获得式(I)化合物游离体乙醇溶液(74.05 kg,含式I所示化合物37.62kg)。

[0056] 5、式(I)化合物L-脯氨酸共晶复合物的制备

[0057] 将式(I)所示化合物游离体乙醇溶液74.05kg、乙醇46.7kg和水13.2kg加入反应瓶中,加入L-脯氨酸18.81kg,结晶制备式(I)所示化合物与L-脯氨酸共结晶体43.93kg。

[0058] 实施例2

[0059] 本实施例利用高效液相对实施例1制备的式(I)化合物L-脯氨酸共晶复合物中的杂质(X)含量进行检测。

[0060] 检测方法具体如下:

[0061] 试剂溶液:磷酸氢二铵、磷酸、甲醇、乙腈、超纯水。

[0062] 仪器设备:电子天平、高效液相色谱仪、pH计、离心机。

[0063] 色谱条件:照高效液相色谱法(中国药典2020年版四部通则0512)测定,用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱(Agilent Eclipse XDB-C18,150mm×4.6mm,5μm);流动相A为0.01mol/L磷酸氢二铵溶液(取磷酸氢二铵1.32g,加水1000mL超声使溶解,用磷酸调节pH值至5.00±0.05)-乙腈(90:10),流动相B为水-乙腈(10:90);流速为1.0mL/min;检测波长为225nm;进样体积为10μL;柱温为25℃;按下表进行线性梯度洗脱。

表1

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	70	30
10	60	40
20	60	40
25	30	70
50	0	100
55	0	100
60	70	30
65	70	30

[0064] [0065] 供试品溶液:取实施例1中制备得到的共晶复合物约5mg,置于10mL量瓶中,加甲醇溶解并定量稀释至刻度,摇匀。

[0066] 测定法:精密量取供试品溶液10μL,注入液相色谱仪,色谱图如图1所示,按面积归一化法计算,式X所示杂质的含量低于0.05%限量。

[0067] 实施例3

[0068] 本实施例按照实施例1所记载的合成方法,以不同起始物料量分别制备三批次样

品,并对样品进行高效液相检测,结果如下所示:

实验	批量	杂质X
1	37.17kg	<0.05%
2	42.0kg	<0.05%
3	37.9kg	<0.05%

[0070] 实验结果证明,本发明所提供的合成方法重复性良好。

[0071] 对比例1

[0072] 本对比例与实施例1的区别在于:将三氟化硼乙腈络合物替换为等摩尔量三氟化硼乙醚络合物,且反应温度改为-78℃,反应结束后,将反应体系升温至10℃,通过向反应体系中滴加5%碳酸氢钠水溶液的方式淬灭反应。其余步骤及各试剂用量与实施例1相同。

[0073] 高效液相色谱的检测结果如图2所示,存在较高的杂质峰,杂质(X)含量为0.38%。

[0074] 进一步将该杂质成分分离后,通过质谱、核磁共振波谱和元素分析等研究,证明杂质具有式(X)所示结构。

[0075] 由此可见,本发明所提供的合成方法,相较于现有技术中的常规合成方法,可有效控制并压缩杂质质量,提高产品收率和产品质量。

[0076] 对比例2

[0077] 按照对比例1方法,以不同起始物料量,选择使用三氟化硼乙腈络合物代替三氟化硼乙醚,反应温度改为-40℃,反应结束后,将反应体系升温至10℃,通过向反应体系中滴加5%碳酸氢钠水溶液的方式淬灭反应。并对样品进行高效液相检测,结果显示杂质X的含量为0.3%。

[0078] 以上所述仅是本发明的具体实施方式,使本领域技术人员能够理解或实现本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的技术人员来说将是显而易见的,本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下,在其它实施例中实现。因此,本发明将不会被限制于本文所述的这些实施例,而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

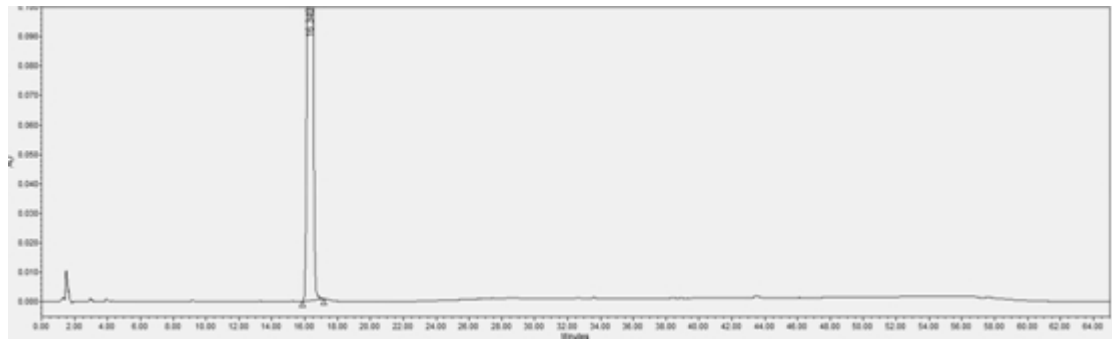


图1

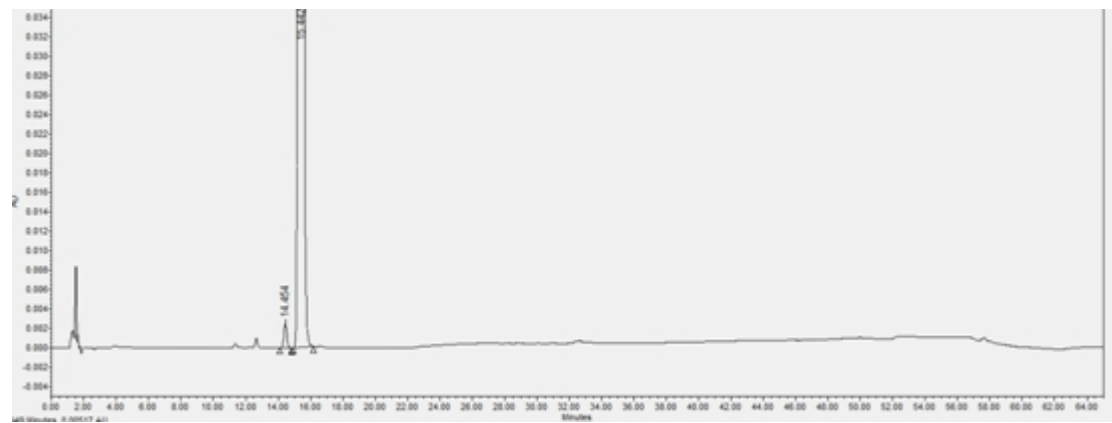


图2