



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102952055 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 06

(21) 申请号 201110234882. 4

(22) 申请日 2011. 08. 16

(71) 申请人 凯瑞斯德生化(苏州)有限公司
地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区东
平街 188 号

(72) 发明人 白君林 张晓娟 熊飞 李文革

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
31002
代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.
C07D 205/08 (2006. 01)

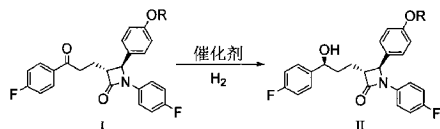
权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

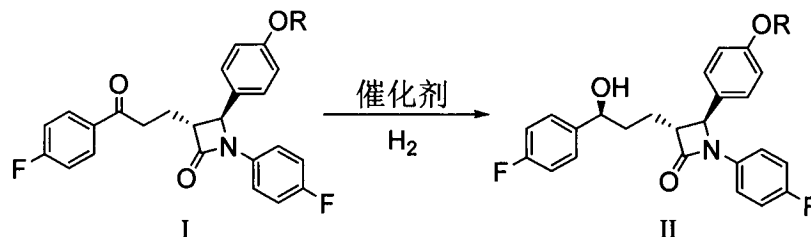
一种依泽替米贝和其中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种如式 II 所示的依泽替米贝的中间体化合物的制备方法,其包含下列步骤:有机溶剂中,无水无氧条件下,在不对称氢化催化剂和有机碱的作用下,将化合物 I 和氢气进行如下所示的不对称催化氢化反应,即可;其中,R 为本领域常规的可保护酚羟基且在碱性条件下稳定的保护基,所述的不对称氢化催化剂为诺贝尔奖得主日本科学家野依良治发明的一类钌-双膦-双胺催化剂。本发明的制备方法反应条件温和,产物的光学纯度、收率及纯度均很高,后处理操作方便,易实现工业化生产。



1. 一种如式 II 所示的依泽替米贝的中间体化合物的制备方法,其特征在于包含下列步骤:有机溶剂中,无水无氧条件下,在不对称氢化催化剂和有机碱的作用下,将化合物 I 和氢气进行如下所示的不对称催化氢化反应,即可;

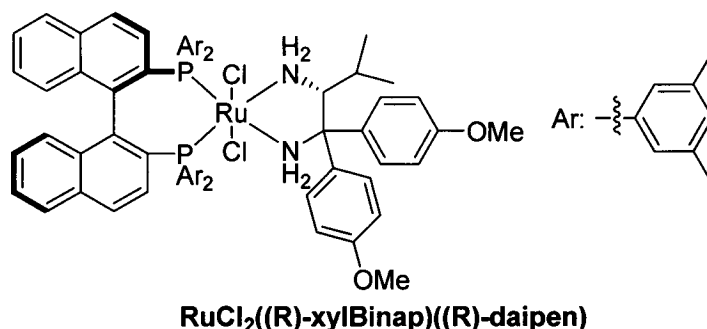


其中,R 为本领域常规的可保护酚羟基且在碱性条件下稳定的保护基,所述的不对称氢化催化剂为诺贝尔奖得主日本科学家野依良治发明的一类钌-双膦-双胺催化剂。

2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的钌-双膦-双胺催化剂中,所述的双膦配体为 BINAP, TangPhos, SEHGPHOS, DuPhos 或它们的衍生物;所述的双胺化合物为 1,2-二胺类化合物,其为手性或非手性。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于:所述的双胺化合物为 (R,R)-1,2-二苯基乙二胺或者 (S,S)-1,2-二苯基乙二胺。

4. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称氢化催化剂为 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}]((R)\text{-daipen})$,其结构如下所示:



其中,Ar 为 3,5-二甲基苯基。

5. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的 R 为保护酚羟基的硅基保护基、烷基保护基、芳烷基保护基或酰基保护基。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于:所述的硅基保护基为叔丁基二甲基硅基或三甲基硅基。

7. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于:所述的芳烷基保护基为苄基。

8. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于:所述的烷基保护基为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 烷基。

9. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于:所述的酰基保护基为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 烷基-酰基。

10. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇和四氢呋喃中的一种或多种。

11. 如权利要求 10 所述的制备方法,其特征在于:所述的有机溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种。

12. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的有机溶剂与化合物 I 的体积质量比为 5 毫升:1 克~20 毫升:1 克。

13. 如权利要求 12 所述的制备方法,其特征在于:所述的有机溶剂与化合物 I 的质量比为 10 毫升: 1 克~ 15 毫升: 1 克。

14. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的有机碱为甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾中的一种或多种。

15. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的有机碱与化合物 I 的摩尔比为 1 : 5 ~ 1 : 50。

16. 如权利要求 15 所述的制备方法,其特征在于:所述的有机碱与化合物 I 的摩尔比为 1 : 10 ~ 1 : 20。

17. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称氢化催化剂与化合物 I 的摩尔比为 1 : 100 ~ 1 : 10000。

18. 如权利要求 17 所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称氢化催化剂与化合物 I 的摩尔比为 1 : 500 ~ 1 : 3000。

19. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称催化氢化反应时的氢气的压力为 10 ~ 40atm。

20. 如权利要求 19 所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称催化氢化反应时的氢气的压力为 20 ~ 30atm。

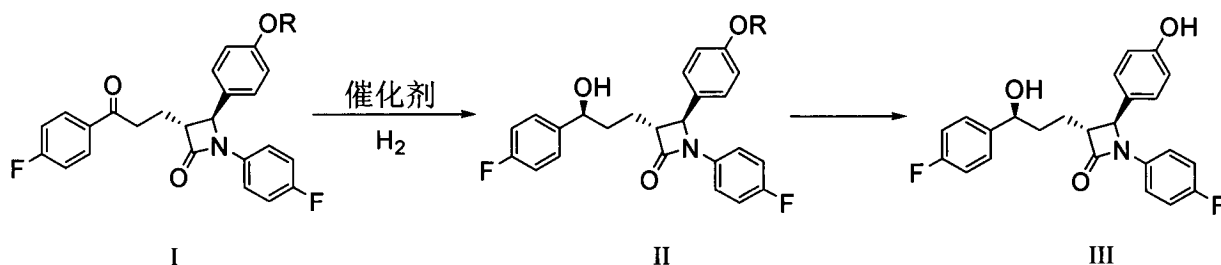
21. 如权利要求 1~3 任一项所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称催化氢化反应的温度为 20 ~ 50°C;所述的不对称催化氢化反应的反应时间以 HPLC 监测原料反应完为止。

22. 如权利要求 21 所述的制备方法,其特征在于:所述的不对称催化氢化反应的温度为 30 ~ 40°C。

23. 一种如式 III 所示的依泽替米贝的制备方法,其特征在于包含下列步骤:

(1) 按照权利要求 1~22 任一项所述的制备方法制备化合物 II;

(2) 将步骤 (I) 得到的化合物 II 进行脱去酚羟基的保护基 R 的反应,即可;



。

一种依泽替米贝和其中间体的制备方法

技术领域

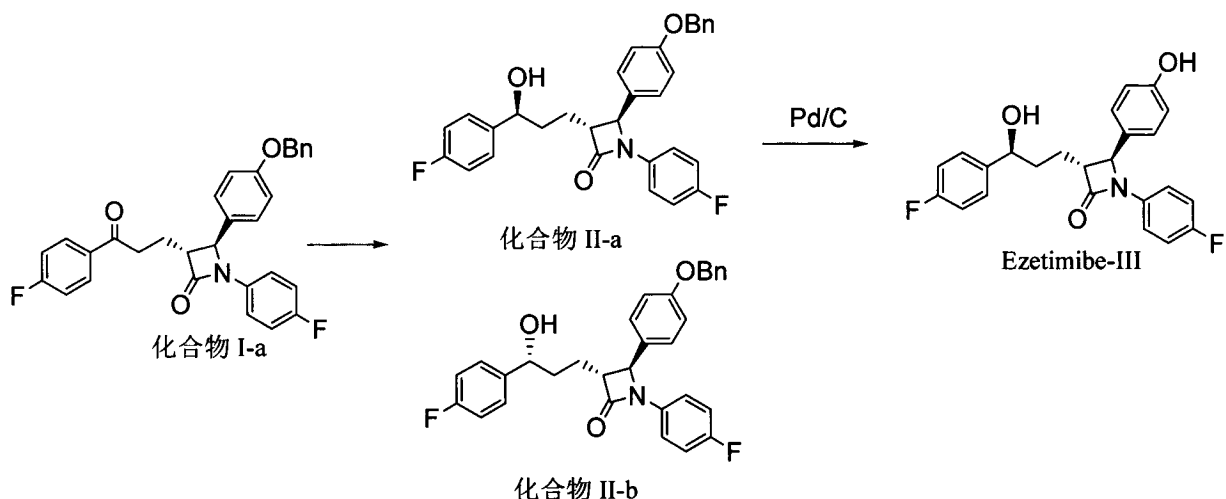
[0001] 本发明具体的涉及一种依泽替米贝和其中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 依泽替米贝 (Ezetimibe, 式 III), 化学名为 (3R,4S)-1-4-(4-氟苯基)-3-(3S)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羟苯基丙基]-4-(4-羟苯基)-2-氮杂环丁酮, 是先灵葆雅公司与默克公司合作, 共同研制开发的一种新型的降血脂药, 于 2002 年底经美国 FDA 批准上市, 商品名为 Zetia。

[0003] 专利 US5631365 和 US6627757 报道, 依泽替米贝可由化合物 I-a, 在催化量的 Corey 试剂存在下, 用硼烷还原后, 再经钯碳脱苄得到 (路线 1)。此方法中, 还原后得到的产物中含有 8-10% 的异构体如式 II-b 所示。其中, II-a 是需要的依泽替米贝中间体, 而 II-b 是不需要的中间体构型, 且这种构型的中间体很难除去。如果要得到纯度很高的依泽替米贝原料药, 后处理就很困难。

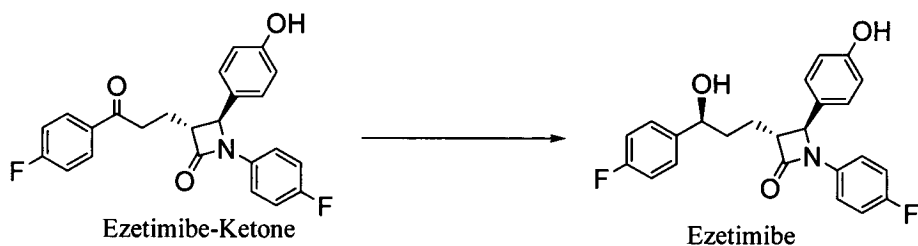
[0004]



[0005] 路线 1

[0006] 专利 US6133001 报道了利用微生物的立体选择性来直接还原依泽替米贝-酮为依泽替米贝。这种方法得到的依泽替米贝光学纯度很高, 但是收率不到 70% (路线 2)。

[0007]

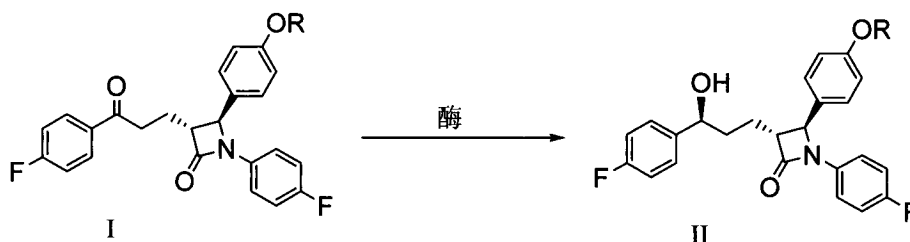


[0008] 路线 2

[0009] 专利 W0200815132A1 采用的是酶催化的方法, 由式 I 经酶催化得到依泽替米贝的中间体 II。该方法虽然可得到高光学纯度的 II, 但是由于此方法收率偏低, 以及酶本身生

产的限制,不适合工业放大生产(路线4)。

[0010]



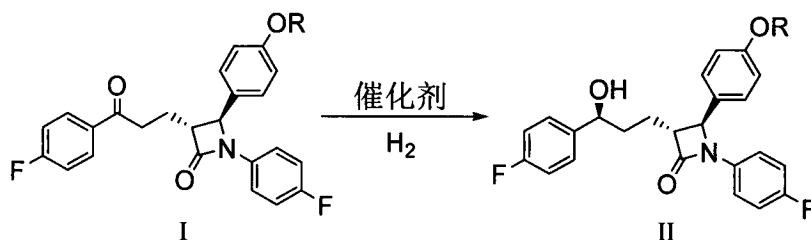
[0011] 路线3

发明内容

[0012] 本发明所要解决的技术问题是为了克服现有的依泽替米贝的中间体化合物 II 的制备方法中,反应条件苛刻,光学纯度低,产率低或不适合工业化生产等缺陷,而提供了一种依泽替米贝及其中间体化合物的制备方法。本发明的制备方法反应条件温和,产物的光学纯度、收率及纯度均很高,后处理操作方便,易实现工业化生产。

[0013] 因此,本发明涉及一种如式 II 所示的依泽替米贝的中间体化合物的制备方法,其包含下列步骤:有机溶剂中,无水无氧条件下,在不对称氢化催化剂和有机碱的作用下,将化合物 I 和氢气进行如下所示的不对称催化氢化反应,即可;

[0014]

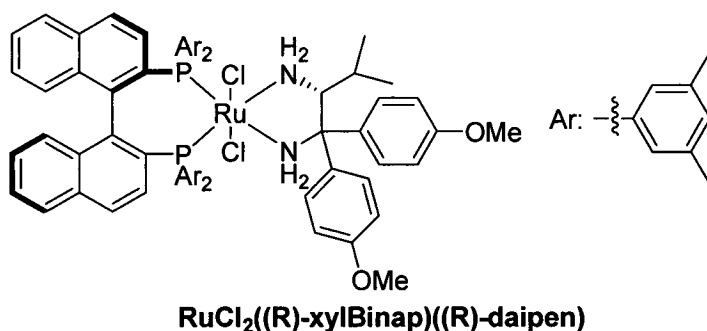


[0015] 其中,R为本领域常规的可保护酚羟基且在碱性条件下稳定的保护基,所述的不对称氢化催化剂为诺贝尔奖得主日本科学家野依良治发明的一类钌-双膦-双胺催化剂。

[0016] 其中双膦配体可为 BINAP, TangPhos, SEHGPHOS、DuPhos 或它们的衍生物;其中优选 BINAP 或其衍生物。双胺化合物以 1,2-二胺类化合物为主,其可为手性,亦可为非手性,如 (R,R)-1,2-二苯基乙二胺,(S,S)-1,2-二苯基乙二胺等。

[0017] 本发明中,所述的不对称氢化催化剂特别优选 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}]$ ((R)-daipen),其结构如下所示:

[0018]



[0019] 其中,Ar 为 3,5-二甲基苯基。

[0020] 本发明中,所述的 R 较佳的为常规的可用于保护酚羟基的硅基保护基、烷基保护基、芳烷基保护基或酰基保护基等。其中,所述的硅基保护基较佳的为叔丁基二甲基硅基或三甲基硅基。所述的芳烷基保护基较佳的为 C₆ ~ C₁₀ 芳基取代的 C₁ ~ C₃ 烷基(如苄基)。所述的烷基保护基较佳的为 C₁ ~ C₃ 烷基,如甲基。所述的酰基保护基较佳的为 C₁ ~ C₃ 烷基-酰基,如乙酰基。

[0021] 本发明中,所述的有机溶剂可为本领域常规的用于不对称催化反应的有机溶剂,如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇和四氢呋喃中的一种或多种,较佳的为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种,更佳的为乙醇。有机溶剂的用量可为常规反应所需用量,较佳的,其与化合物 I 的体积质量比较佳的为 5 毫升:1 克~20 毫升:1 克,更佳的为 10 毫升:1 克~15 毫升:1 克。

[0022] 本发明中,所述的有机碱可为本领域常用的有机碱,如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾等中的一种或多种,较佳的为叔丁醇钾。有机碱的用量可为常规不对称催化反应中所用的催化量,有机碱(如叔丁醇钾)与化合物 I 的摩尔比较佳的为 1:5~1:50,更佳的为 1:10~1:20。

[0023] 本发明中,所述的不对称氢化催化剂的用量可为不对称氢化反应中的常规用量,其与化合物 I 的摩尔比较佳的为 1:100~1:10000,更佳的为 1:500~1:3000。

[0024] 本发明中,所述的不对称催化氢化反应时的氢气的压力可为本领域催化氢化反应常规压力,较佳的为 10~40atm,更佳的为 20~30atm。

[0025] 本发明中,所述的不对称催化氢化反应的温度可为本领域催化氢化反应常规温度,较佳的为 20~50°C,更佳的为 30~40°C。

[0026] 本发明中,所述的不对称催化氢化反应的反应时间可通过本领域常规方法监控确定,较佳的是以 HPLC 监测原料反应完为止,一般为 5~12 小时,优选为 8~10 小时。

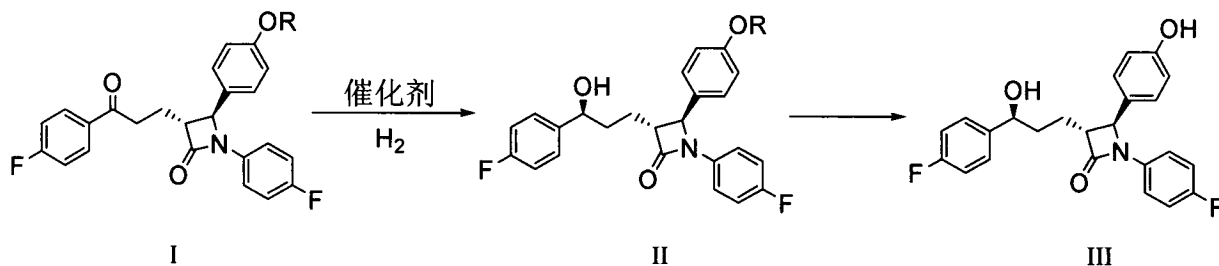
[0027] 本发明中,在所述的不对称催化氢化反应结束后,得到的氢化产物无需后处理,即可直接进行后续反应,如脱去化合物 II 中的 R 基团,进行常规的后处理,即可高产率,高纯度的得到依泽替米贝。

[0028] 因此,本发明还涉及一种如式 III 所示的依泽替米贝的制备方法,其包含下列步骤:

[0029] (1) 按照上述制备化合物 II 的制备方法制备化合物 II:

[0030] (2) 将步骤 (1) 得到的化合物 II 进行脱去酚羟基的保护基 R 的反应,即可。

[0031]



[0032] 步骤 (2) 中,所述的脱去酚羟基的保护基 R 的反应的方法和条件可为本领域此类反应的常规方法和条件,如专利 W02009150038A1 中的方法。本发明优选下述方法和条件:当 R 为苄基时,将步骤 (1) 得到的物质不经后处理,将化合物 II 在钨碳的作用下和氢气反

应脱苯即可。

[0033] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0034] 本发明中涉及到的催化剂可以从Aldrich或Strem公司购买。原料化合物I可以从南京欧信公司购买。

[0035] 除特殊说明外,本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0036] 本发明的积极进步效果在于:本发明中,在不对称催化氢化反应中,反应条件温和、催化剂的催化效率高、氢化产物的d.e.值和收率均较高,副产物少,是一条对环境友好的合成路线。因此,本发明的制备方法适于工业上大规模生产,具有广阔的应用前景。

具体实施方式

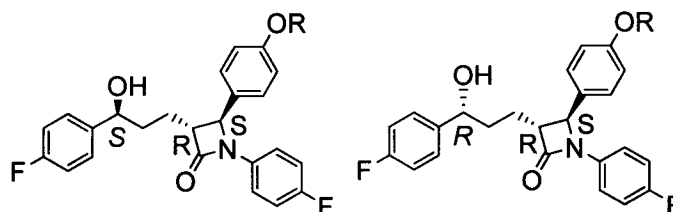
[0037] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0038] 由于依泽替米贝有三个手性中心,现对非对映体过量(d.e.)做如下定义:

[0039]

$$\text{d.e.}\% = \frac{\%S,R,S\text{-非对映异构体} - \%R,R,S\text{-非对映异构体}}{\%S,R,S\text{-非对映异构体} + \%R,R,S\text{-非对映异构体}}$$

[0040]



[0041] S, R, S- 非对映异构体 R, R, S- 非对映异构体

[0042] 实施例1式II化合物的合成(其中R = CH₂Ph)

[0043] 将0.5g(1×10⁻³mol)式I化合物,5mg(4.4×10⁻⁵mol)叔丁醇钾,13mg(1.1×10⁻⁵mol)RuCl₂[(R)-xylbinap]((R)-daipen)和10mL脱气异丙醇于手套箱中加至50mL的氢化反应釜中。然后加氢至30atm,加热至30℃,反应10小时。浓缩反应液得到产品0.47g,收率94%。用液相色谱分析反应液,d.e.值为99.3%。纯度为99.1%。

[0044] 其中,液相条件如下:

[0045] HPLC(ee及de测试条件):AD-H,65%正己烷+35%异丙醇;210nm,30℃,0.7毫升/分钟,样品用乙醇溶解。

[0046] HPLC(纯度测试条件):Max-Rp,乙腈/水(0.1%HC10₄):0分钟(40%:60%);10分钟(80%:20%);20分钟(90%:10%);30分钟(40%:60%),210nm,25℃,1.0毫升/分钟。

[0047] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.20(m, 11H), 7.02-6.89(m, 6H), 5.04(s, 2H), 4.72-4.69(m, 1H), 4.56(d, J = 4.0, 1H), 3.08-3.04(m, 1H), 2.0-1.85(m, 4H)。

[0048] 实施例2~9式II化合物(R为苄基)的合成

[0049] 考察不对称催化氢化反应的 S/C(底物与催化剂的摩尔比)值、催化剂、溶剂对产物式 II 的 ee 值的影响。

[0050] 按照实施例 1 的操作过程,反应条件除表 1 中所列条件外,其余反应条件和分析条件均同实施例 1。实验结果见表 1:

[0051] 表 1 溶剂、S/C 值、温度和压力对产物 ee 值的影响

实施例	2	3	4	5	6	7	8
底物(g)	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	5
溶剂	异丙醇/ 甲醇 (2:1)	异丙醇/ THF (2:1)	乙醇	甲醇	乙醇	异丙醇	乙醇
S/C	100	100	100	100	200	200	1000
t-BuOK (mg)	5	10	12	13	13	13	45
温度(°C)	30~35	30~35	35~40	35~40	40~45	40~45	40~45
压力 (atm)	20~30	20~30	20~30	20~30	20~30	20~30	20~30
时间(h)	10	15	15	18	15	16	17
转化率 (%)	95	82	100	99	99.5	96	99
d.e.(%)	98.8	98.6	99.6	98.2	99.6	99.5	99.3
HPLC 纯 度 (%)	99.1	98.3	98.5	98.4	99.2	99.0	98.8

[0054] 其中,转化率为化合物 I 转化为化合物 II 的比例。d. e. 值和 HPLC 纯度均为检测反应结束后的反应液的检测结果。

[0055] 表 1 的结果表明,从 S/C 值、反应时间、压力等方面综合考虑,实施例 6 的反应条件最优,在相对短的时间内可以得到较高 d. e. 值的产物,而且产物纯度很高。

[0056] 实施例 9~16 式 II 化合物(R 为苄基)的合成

[0057] 按照实施例 1 的操作过程,反应条件除表 2 中所列条件外,其余反应条件和分析条件均同实施例 1。实验结果见表 2:

[0058] 表 2

[0059]

实施例	9	10	11	12	13	14	15	16
底物(g)	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	5	1
溶剂	叔丁醇	四氢呋喃	乙醇	甲醇	乙醇	异丙醇 (5ml)	乙醇 (50ml)	乙醇 (15ml)
S/C	10000	500	3000	100	200	200	1000	5000
有机碱	甲醇钠 5mg	叔丁醇 钾 10mg	叔丁醇 钾 12mg	叔丁醇 钾 20mg	叔丁醇 钾 13mg	叔丁醇 钾 13mg	乙醇钠 45mg	叔丁醇 钾 13mg
温度(°C)	30~35	30~35	35~40	20~35	40~45	40~45	40~45	40~45
压力 (atm)	20~30	20~30	20~30	10~20	30~40	20~30	20~30	20~30
时间(h)	10	15	15	18	15	16	17	17
转化率 (%)	93	85	98	97	98	95	98	90
d.e.(%)	98.8	98.6	99.6	98.2	99.6	99.5	99.3	99.2
HPLC 纯 度 (%)	99.1	98.3	98.5	98.4	99.2	99.0	98.8	98.7

[0060]

[0061] 其中, 转化率为化合物 I 转化为化合物 II 的比例。d. e. 值和 HPLC 纯度均为检测反应结束后的反应液的检测结果。

[0062] 实施例 17 依泽替米贝的合成

[0063] 将实施例 8 得到的反应液加入钯炭 3g(10% Pd/C), 室温下加氢 5psi, 搅拌 5~8 小时, 然后过滤, 浓缩, 得到固体粗品, 再用叔丁醇及水重结晶, 即可得到纯的依泽替米贝 3.8g, 纯度 99%, 两步收率 92%。

[0064] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 9.82(s, 1H), 9.16(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.31-7.29(m, 2H), 7.14-7.10(m, 4H), 7.0-6.95(m, 2H), 6.66-6.63(m, 2H), 5.22(d, J = 4.4, 1H), 4.50-4.49(m, 1H), 2.80-2.75(m, 1H), 1.64-1.52(m, 4H)。