



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105061373 B

(45)授权公告日 2017.10.20

(21)申请号 201510561357.1

(22)申请日 2015.09.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105061373 A

(43)申请公布日 2015.11.18

(73)专利权人 合肥华方医药科技有限公司

地址 230088 安徽省合肥市高新区香樟大道168号科技实业园D-5栋

(72)发明人 秦延涛 杨岭 何勇 吴宗好

(74)专利代理机构 安徽信拓律师事务所 34117

代理人 张加宽

(51)Int.Cl.

C07D 309/10(2006.01)

审查员 张智禹

权利要求书1页 说明书5页

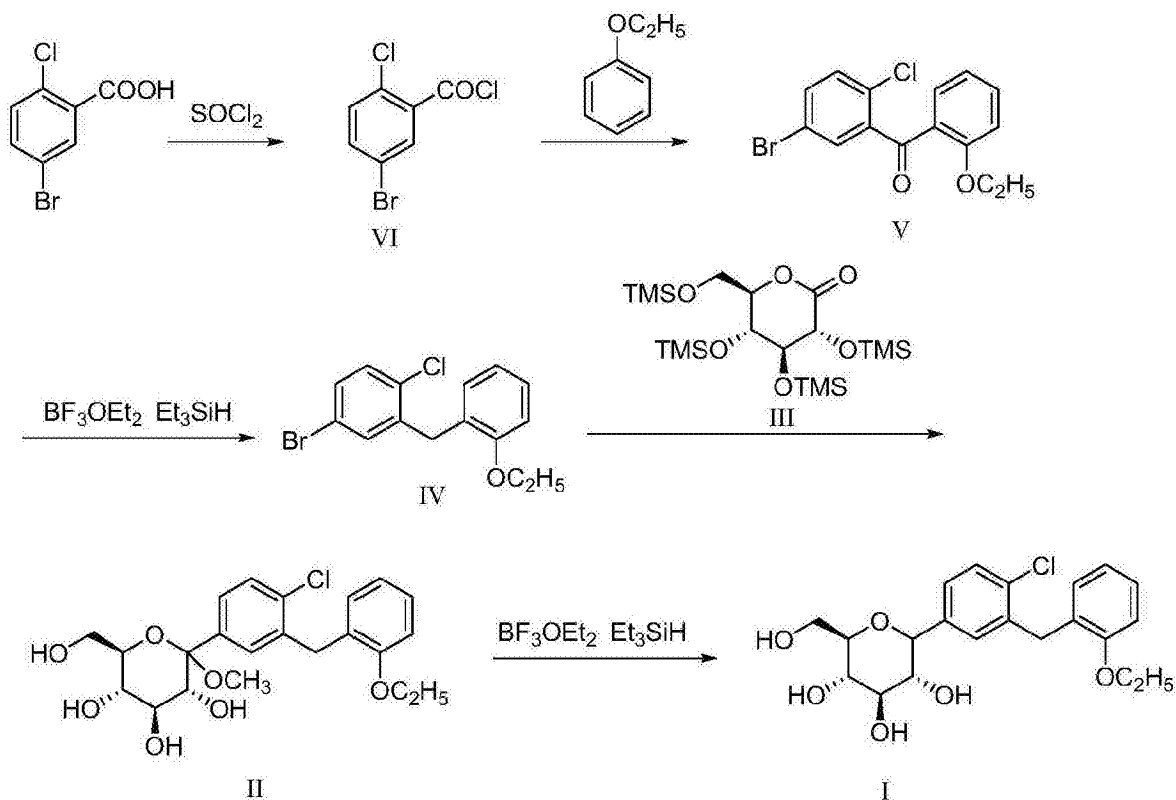
(54)发明名称

一种达格列净异构体杂质的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种达格列净异构体杂质的合成方法,以2-氯-5-溴苯甲酸为原料,经酰化、付克-烷基化、羰基还原、缩合、脱甲氧基等反应得到达格列净异构体杂质,为达格列净有关物质的研究提供依据。

1. 一种达格列净异构体杂质的合成方法,其特征在于:以2-氯-5-溴苯甲酸为原料与二氯亚砷反应合成式VI化合物,然后经付克-酰基化得到式V化合物,式V化合物与三乙基硅烷和三氟化硼乙醚反应得到式IV化合物,式IV化合物与式III化合物反应得到式II化合物,式II化合物在三乙基硅烷和三氟化硼乙醚作用下脱甲氧基得到式I化合物,其反应路线为:



所述5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮(式V化合物)的具体合成步骤为:在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml二氯甲烷、20g(0.15mol)三氯化铝以及18.3g(0.15mol)苯乙醚,加完后搅拌15min,用冰水降温至0-5℃,再滴加38.1g(0.15mol)2-氯-5-溴苯甲酰氯(式VI化合物)的二氯甲烷溶液,加完后室温2h以进行反应,反应结束后,向反应液中滴加2mol/L盐酸,分层,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,有机层用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色油状物,用乙醇重结晶得到5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮45g。

2. 根据权利要求1所述的达格列净异构体杂质的合成方法,其特征在于:以2-氯-5-溴苯甲酸为起始原料,与二氯亚砷进行酰化反应,得到式VI化合物;2-氯-5-溴苯甲酸与二氯亚砷摩尔比1:1.1-1:1.5;反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳。

## 一种达格列净异构体杂质的合成方法

## 技术领域

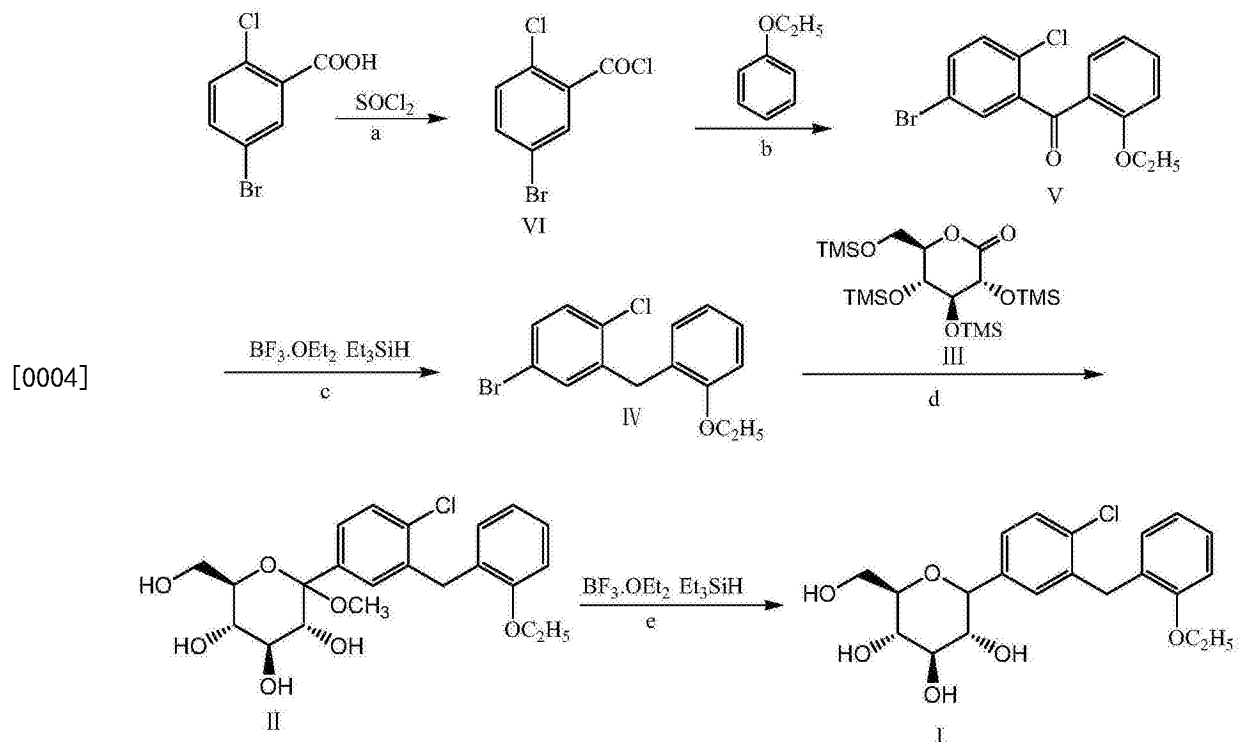
[0001] 本发明属于有机化学合成技术领域,涉及医药及医药中间体的制备方法,具体的说是一种达格列净异构体杂质的合成研究。

## 背景技术

[0002] 达格列净(Dapagliflozin)是由百时美施贵宝和阿斯利康公司联合开发的一种口服、每日一次的钠依赖性葡萄糖蛋白(SGLT)抑制剂。其作用机制是阻断葡萄糖在肾脏的重吸收、从而将体内过多的葡萄糖经由尿液排出,达到降低血糖的同时可以进一步减轻患者的体重。达格列净化学名为(1S)-1,5-脱水-1-C-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇,CAS:461432-26-8。达格列净是白色粉末,易溶于甲醇和乙醇,难溶于水,化学式为: $C_{21}H_{25}ClO_6$ ,分子量为408.87。由于达格列净在合成过程中能够产生位置异构体,为了提高达格列净的质量,降低临床用药的风险,本发明提供了一种达格列净异构体杂质的制备方法,快速,简便,高效的得到杂质对照品,并对其进行有效地检测和控制具有重要的理论和实际应用价值。

## 发明内容

[0003] 本发明涉及一种达格列净异构体杂质的合成方法,以2-氯-5-溴苯甲酸为原料,经酰化、付克-烷基化、羰基还原、缩合、脱甲氧基等反应得到达格列净异构体杂质,为达格列净有关物质的研究提供依据。



[0005] 本发明中的各步反应详细如下:

[0006] a、以2-氯-5-溴苯甲酸为起始原料,与二氯亚砷进行酰化反应,得到式VI化合物。2-氯-5-溴苯甲酸与二氯亚砷摩尔比1:1.1-1:1.5;反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳。

[0007] 一种更优选的反应过程为:将1倍量2-氯-5-溴苯甲酸(物质的量为单位)以及1.1-1.5倍量的二氯亚砷(物质的量为单位)溶于有机溶剂,在40-45℃反应2-4个小时,最后经分离提纯得到式VI化合物。反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳,优选:二氯甲烷。

[0008] b、式VI化合物在催化剂的作用下与苯乙醚进行付克-烷基化反应生成式V化合物;其中VI化合物、三氯化铝与苯乙醚的摩尔比为1:1-1:1.2;1:1-1:1.05;催化剂选自:三氯化铝、氯化锌、三氯化铁、三氟乙酸酐、三氟乙酸优选:三氯化铝;反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳。

[0009] 一种更优选的反应过程为:将1-1.05倍苯乙醚(物质的量为单位)与1-1.2倍催化剂(物质的量为单位)溶于有机溶剂,在0-5℃滴加1倍量的化合物VI(物质的量为单位)反应3-5个小时,最后经分离提纯得到式V化合物。催化剂选自:三氯化铝、氯化锌、三氯化铁,优选:三氯化铝;反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳,优选:二氯甲烷。

[0010] c、式V化合物溶于有机溶剂中,在-5℃-0℃下加入三氟化硼乙醚以及三乙基硅烷,反应得到式IV化合物。其中V化合物、三氟化硼乙醚及三乙基硅烷摩尔比分别为:1:2-1:4;1:2-1:5;反应溶剂为乙腈、四氢呋喃、甲苯。

[0011] 一种更优选的反应过程为:将1倍量的V化合物(物质的量为单位)和2-4倍量的三乙基硅烷(物质的量为单位)溶于有机溶剂中,降温至10℃以下,然后滴加2-4倍量的三氟化硼乙醚于室温反应3-5个小时,最后经分离提纯得到式IV化合物。反应溶剂为乙腈、四氢呋喃、甲苯,优选乙腈。

[0012] d、式IV化合物和式III化合物在正丁基锂作用下反应得到式II化合物,IV化合物和式III化合物摩尔比为1:1-1:1.2;IV化合物与正丁基锂摩尔比为1:1-1:1.5;反应溶剂为四氢呋喃和甲苯混合溶液。

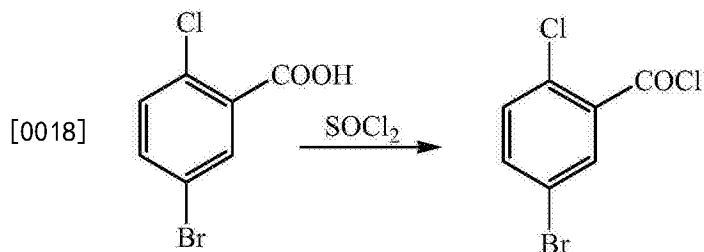
[0013] 一种更优选的反应过程为:将1倍当量的IV化合物(物质的量为单位)溶于有机溶剂中,降温至-78℃加入1-1.5倍当量的正丁基锂(物质的量为单位)反应1-2个小时,然后再加入1-1.2倍当量的III化合物(物质的量为单位)于-70℃反应2-3个小时,最后经分离提纯得到式II化合物。反应溶剂为四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷优选:四氢呋喃。

[0014] e、式II化合物在三氟化硼乙醚和三乙基硅烷作用下,脱甲氧基得到式I化合物。II化合物、三氟化硼乙醚与三乙基硅烷摩尔比为:1:2-1:4;1:2-1:5;反应溶剂为二氯甲烷和乙腈混合溶剂,优选1:1二氯甲烷和乙腈。

[0015] 一种更优选的反应过程为:将1倍当量的II化合物(物质的量为单位)和2-4倍当量的三乙基硅烷(物质的量为单位)溶于有机溶剂,然后滴加2-4倍当量的三氟化硼乙醚在0-5℃反应6-8个小时,最后经分离提纯得到式I化合物。

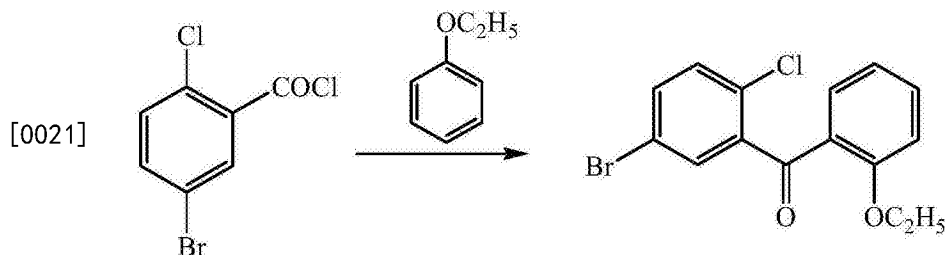
[0016] 以下实施示例举例说明本发明,但并非限制本发明

[0017] 实施示例1:2-氯-5-溴苯甲酰氯的合成



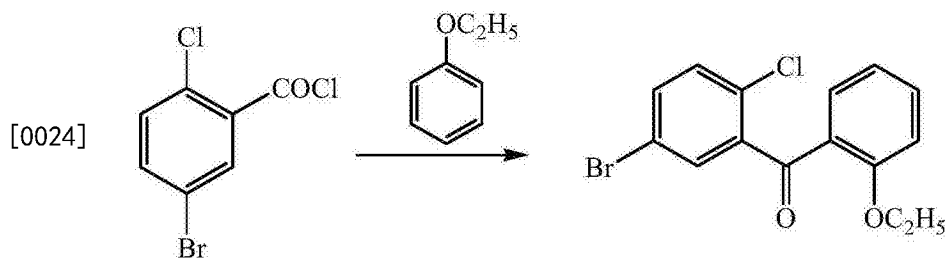
[0019] 在配备有搅拌器、温度计和回流冷凝管的玻璃烧瓶中加入47.1g (0.2mol) 2-氯-5-溴苯甲酸、26.2 (0.22mol) 二氯亚砷以及300ml二氯甲烷。将烧瓶中物质的在回流和搅拌下加热到40-45℃4个小时以进行反应，反应结束后，冷却，浓缩二氯甲烷得到50.2g浅黄色固体2-氯-5-溴苯甲酰氯，收率：98.8%，熔点：32.5-33℃。

[0020] 实施示例2:5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮的合成



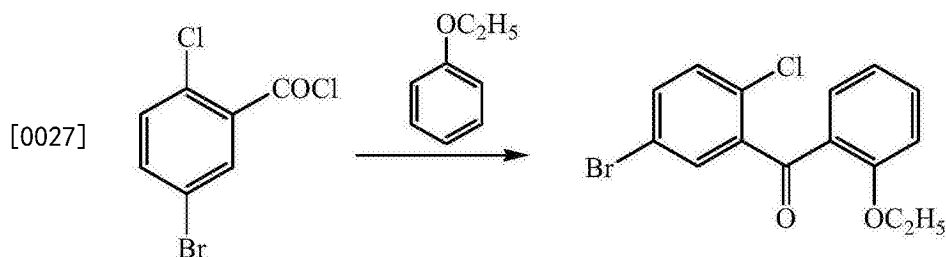
[0022] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml二氯甲烷、20g (0.15mol) 三氯化铝以及18.3g (0.15mol) 苯乙醚加完后搅拌15分钟，用冰水降温至0-5℃，再滴加38.1g (0.15mol) 2-氯-5-溴苯甲酰氯的二氯甲烷溶液，加完后室温2个小时以进行反应，反应结束后，向反应液中滴加2mol/L盐酸，分层，水层用二氯甲烷萃取，合并有机层，有机层用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到黄色油状物，用乙醇重结晶得到5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮45g，收率：88%，熔点：68.8-70℃。

[0023] 实施示例3:5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮的合成



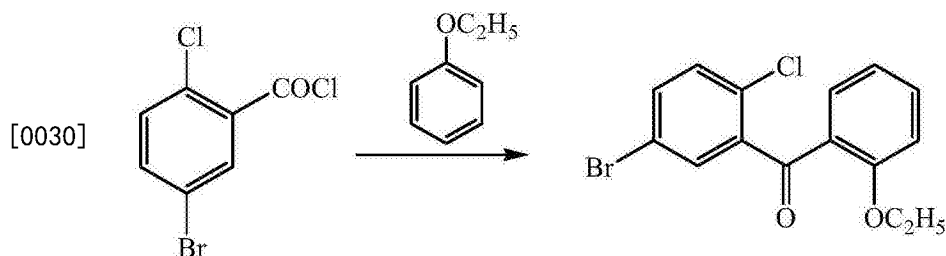
[0025] 配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml二氯甲烷、24.3g (0.17mol) 三氟乙酸以及19.4g (0.15mol) 苯乙醚加完后搅拌15分钟，用冰水降温至0-5℃，再滴加38.1g (0.15mol) 2-氯-5-溴苯甲酰氯的二氯甲烷溶液，加完后室温2个小时以进行反应，反应结束后，向反应液中加入水，静止分层，水层用二氯甲烷萃取，合并有机层，有机层用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩 得到黄色油状物，用乙醇重结晶得到5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮37.8g，收率：74.1%，熔点：68.8-70℃。

[0026] 实施示例4:5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮的合成



[0028] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml二氯甲烷、33.6g (0.16mol) 三氟乙酸酐以及19.5g (0.16mol) 苯乙醚加完后搅拌15分钟,用冰水降温至0-5℃,再滴加38.1g (0.15mol) 2-氯-5-溴苯甲酰氯的二氯甲烷溶液,加完后室温3个小时以进行反应,反应结束后,向反应液中加入水,静止分层,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,有机层用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色油状物,用乙醇重结晶得到5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮38.5g,收率:75.1%

[0029] 实施示例5:5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮的合成



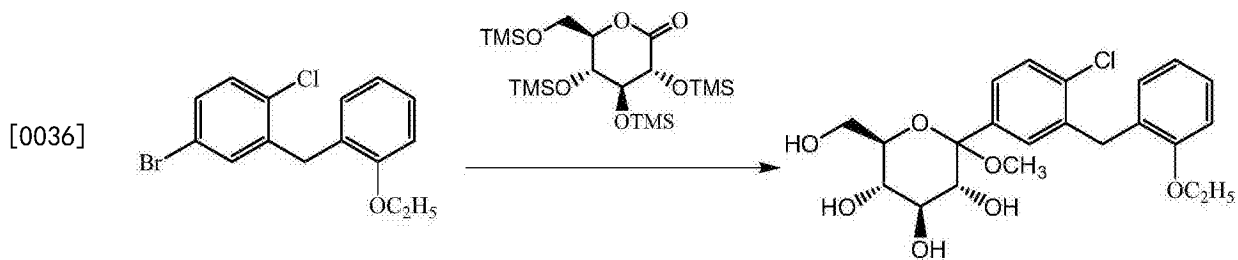
[0031] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml二氯甲烷、21.8g (0.16mol) 氯化锌以及18.3g (0.15mol) 苯乙醚加完后搅拌15分钟,用冰水降温至0-5℃,再滴加38.1g (0.15mol) 2-氯-5-溴苯甲酰氯的二氯甲烷溶液,加完后室温2个小时以进行反应,反应结束后,向反应液中滴加2mol/L盐酸,分层,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,有机层用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色油状物,用乙醇重结晶得到5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮40g,收率:78%,熔点:68.8-70℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm 7.83-7.85 (dd, 1H, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.50 (dd, 1H, Ar-H), 7.27-7.29 (d, 1H, Ar-H), 7.06-7.08 (t, 1H, Ar-H), 6.88-6.91 (d, 1H, Ar-H), 3.84-3.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.97 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

[0032] 实施示例6:5-溴-2-氯-4-乙氧基二苯甲酮的合成



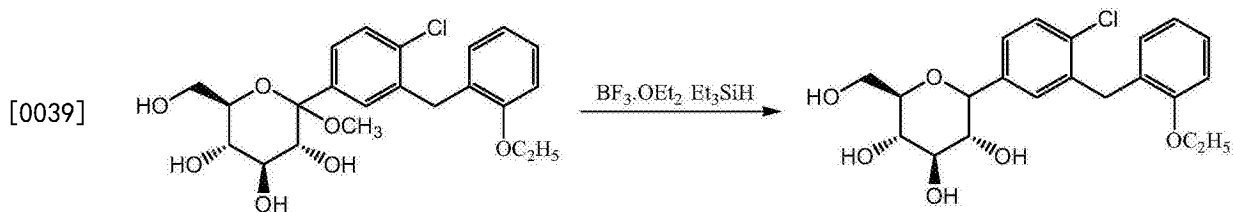
[0034] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入300ml乙腈、34g (0.1mol) 5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮以及26.2g (0.3mol) 三乙基硅烷,降温至10℃,再滴加32g (0.3mol) 三氟化硼乙醚,加完后室温3个小时以进行反应,反应结束后,向反应液中饱和碳酸钠溶液和甲基叔丁基醚,静止分层,水层用甲基叔丁基醚萃取,合并有机层,有机层用水洗涤、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到白色油状物,用乙醇重结晶得到白色固体5-溴-2-氯-2-乙氧基二苯甲酮31.5g,收率:96.9%,熔点:38.5-38.8℃。

[0035] 实施例7:2-氯-5-(1-甲氧基-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-乙氧基二苯甲烷的合成



[0037] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml四氢呋喃、26.1g (0.08mol) 5-溴-2-氯-4-乙氧基二苯甲烷,用干冰降温至 $-78^{\circ}\text{C}$ ,再滴加38.4ml 2.5mol/L正丁基锂的正己烷溶液,加完后 $-70^{\circ}\text{C}$ 1个小时以进行反应,再滴加2,3,4,6-四-O-三乙基硅烷基-D-葡萄糖内酯的四氢呋喃溶液,在 $-70^{\circ}\text{C}$ 2个小时以进行,然后在 $-70^{\circ}\text{C}$ 滴加15g甲磺酸的甲醇溶液分层,滴加结束后升温至室温反应24个小时,反应结束后向反应液中加入碳酸氢钠溶液合并有机层,有机层用水洗涤、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到淡黄色油状物,用正己烷重结晶得到淡黄色固体2-氯-5-(1-甲氧基-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-乙氧基二苯甲烷,收率:96.9%,熔点: $30-30.5^{\circ}\text{C}$ 。

[0038] 实施例8:2-氯-5-(D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-乙氧基二苯甲烷的合成



[0040] 在配备有搅拌器、温度计的玻璃烧瓶中加入200ml乙腈和200ml二氯甲烷、43.9g (0.1mol) 2-氯-5-(1-甲氧基-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-乙氧基二苯甲烷以及26.2g (0.3mol) 三乙基硅烷,降温至 $0-5^{\circ}\text{C}$ ,再滴加32g (0.3mol) 三氟化硼乙醚,加完后 $0-5^{\circ}\text{C}$ 7个小时以进行反应,反应结束后,向反应液中饱和碳酸钠溶液和乙酸乙酯,静止分层,水层用乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用水洗涤、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到白色油状物,用正庚烷重结晶得到白色固体2-氯-5-(D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-乙氧基二苯甲烷 39.5g,收率:96.6%,熔点: $72.5-73.5^{\circ}\text{C}$ , $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ ppm 7.56-7.48 (dd, 1H, Ar-H), 7.32-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, Ar-H), 7.12 (d, 1H, Ar-H), 6.98 (d, 1H, Ar-H), 6.86 (d, 1H, Ar-H), 3.94-4.04 (m, 6H), 3.69 (d, 1H, CH), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.08-3.27 (m, 1H), 1.29 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )。