



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113461659 B

(45) 授权公告日 2022. 11. 11

(21) 申请号 202110810817.5

(22) 申请日 2021.07.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113461659 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(73) 专利权人 上海应用技术大学
地址 201418 上海市奉贤区海泉路100号

(72) 发明人 吴岳林 杨可莉 汤文敏 董莲
吴晨

(74) 专利代理机构 上海科盛知识产权代理有限公司 31225

专利代理师 蒋亮珠

(51) Int. Cl.
C07D 339/08 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1756759 A, 2006.04.05

CN 105218329 A, 2016.01.06

Vincent Mascitti, et

al..Stereoselective Synthesis of a Dioxabicyclo[3.2.1]octane SGLT2 Inhibitor. 《ORGANIC LETTERS》.2010, 第12卷(第13期), 2940-2943.

Shanmugam Sakthivel, et al..The directing group wins over acidity: kinetically controlled regioselective lithiation for functionalization of 2-(2,4-dihalophenyl)-1,3-dithiane derivatives. 《Org. Biomol. Chem.》.2015, 第14卷1670-1679.

审查员 沈芳

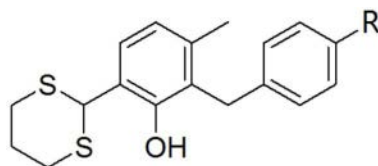
权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

一种C-螺环列净类似物中间体及其制备方法

(57) 摘要

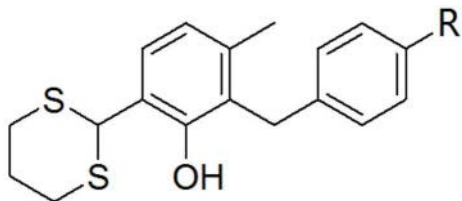
本发明涉及一种C-螺环列净类似物中间体及其制备方法,其结构式如下所示:



其制备方法为:

以(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲烷为原料,经丁基锂化后与DMF反应生成醛,然后通过三溴化硼脱甲基生成酚,再在三氟化硼乙醚催化下与1,3-丙二硫醇反应生成醛基保护产物。本发明设计了一条简短方便的合成C-螺环列净类似物中间体的路线,高效合成了C-螺环列净类似物中间体。

1. 一种C-螺环列净类似物中间体,其特征在于,其结构式如下所示:



其中,R基团为乙基。

2. 一种如权利要求1所述C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

(1) 3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛的制备:将原料(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苄基)甲烷溶解在溶剂中,在氩气保护下,冷却,然后滴加正丁基锂,滴加完毕后,反应,再滴加干燥的N,N-二甲基甲酰胺,滴加完毕后,继续反应,然后淬灭反应,然后萃取,合并有机相,并洗涤,干燥,浓缩后,得到3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛;

(2) 3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛的制备:将上步所得产品3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛溶解在溶剂中,在氩气保护下,冷却,然后滴加三溴化硼,滴加完毕后,搅拌反应,TLC显示反应进行完全,淬灭反应,萃取,洗涤,干燥,浓缩可得3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛;

(3) 2-(4-乙基苄基)-6-(1,3-二噻烷-2-基)-3-甲基苯酚的制备:将原料3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛溶解在溶剂中,然后加入1,3-二巯基丙烷,在水浴下,滴加三氟化硼乙醚,然后搅拌反应,萃取,洗涤,干燥,浓缩,纯化可得C-螺环列净类似物中间体。

3. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,所述的(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苄基)甲烷、正丁基锂和N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为1:(1.0-1.5):(1.0-5.0);所述的3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛与三溴化硼的摩尔比为1.0mmol:(1.0-3.0)mol;所述的3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛、1,3-二巯基丙烷和三氟化硼乙醚的摩尔比为1:(1-4.0):(1-5.0)。

4. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的溶剂为干燥的四氢呋喃;所述冷却的温度为-65~-78℃,所述反应的时间为0.5-2h,所述继续反应的时间为1-3h。

5. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,采用饱和的氯化铵淬灭反应,采用二氯甲烷萃取,采用饱和食盐水洗涤,采用无水硫酸钠干燥。

6. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的溶剂为干燥的二氯甲烷;所述冷却的温度为-65~-78℃,所述反应的时间为1-5h。

7. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,采用水淬灭反应,采用二氯甲烷萃取。

8. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,所述的溶剂为甲苯和乙酸混合溶剂。

9. 根据权利要求2所述的C-螺环列净类似物中间体的制备方法,其特征在于,步骤(3)

中,采用二氯甲烷萃取,采用无水硫酸钠干燥,采用硅胶柱纯化。

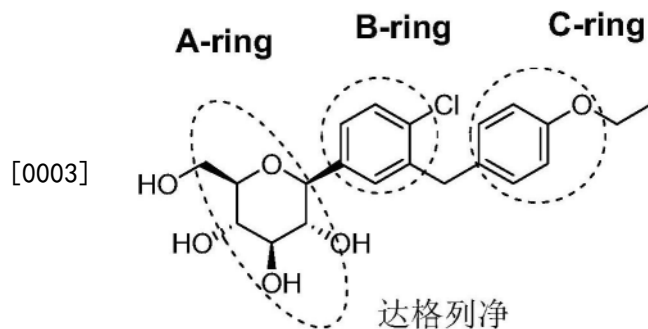
一种C-螺环列净类似物中间体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种C-螺环列净类似物中间体及其制备方法。

背景技术

[0002] 近年来,钠葡萄糖转运体2(sodium/glucose cotransporter 2,SGLT2)抑制剂被誉为糖尿病治疗的新希望,SGLT2抑制剂主要作用肾脏近端小管钠葡萄糖转运体2,通过抑制转运体,防止已滤过的葡萄糖在肾脏内重吸收,葡萄糖能经过肾单位、Bellini管和输尿管,最后经尿液排出,从而清除尿液中过量的葡萄糖,达到控制高血糖的目的。目前,SGLT2抑制剂上市的药物有坎格列净(Canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin,如下式)和empagliflozin。



[0004] 这些药物都是在达格列净结构的基础上进行修饰的,尤其是对C环改造比较大,但对B环上带多个官能团的BC环中间体比较难合成,限制了该类药物结构的多样性。

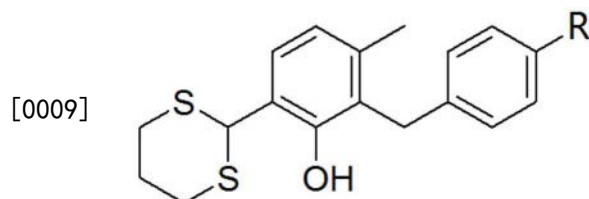
[0005] 目前,列净类药物的BC环大多是通过F-C酰基化反应得到BC环的酮类化合物,经三乙基硅烷、三氟化硼乙醚体系还原得到BC环,优点是操作简单,路线短,但F-C酰基化反应中形成邻对位异构体,较难纯化,收率也只有65%左右。因此有必要研究B环上带多个官能团的BC环中间体新的制备方法。

发明内容

[0006] 本发明的目的就是为了解决上述现有技术存在的缺陷而提供一种路线简短方便、高效,产品收率高、纯化容易的C-螺环列净类似物中间体及其制备方法。

[0007] 本发明的目的可以通过以下技术方案来实现:

[0008] 一种C-螺环列净类似物中间体,其结构式如下所示:



[0010] 其中,R基团为氢、卤素、氰基、1-6个碳的低级烷基、3-10个碳的烷氧基环烷基、1-6

个碳的卤代烷基、或者1-6个碳的链烯基,优选1-6个碳的低级烷基,更优选乙基。

[0011] 进一步地,所述的R基团为氟、3-10个碳的双氟代烷基烷氧基、或者3-10个碳的三氟代烷基烷氧基。

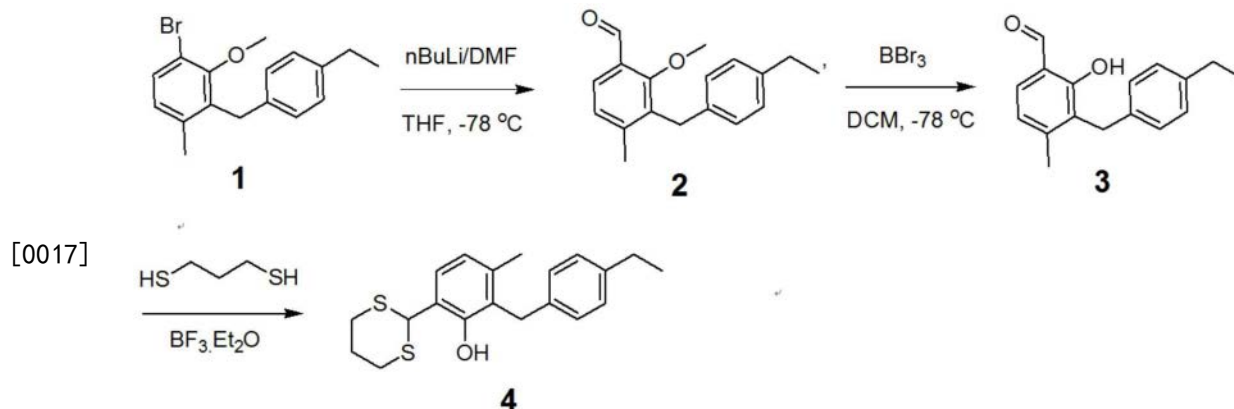
[0012] 一种如上所述C-螺环列净类似物中间体的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0013] (1) 3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛的制备:将原料(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苄基)(4'-乙基苄基)甲烷溶解在溶剂中,在氩气保护下,冷却,然后滴加正丁基锂,滴加完毕后,在此温度下反应,再滴加干燥的N,N-二甲基甲酰胺,滴加完毕后,在此温度下继续反应,然后淬灭反应,然后萃取,合并有机相,并洗涤,干燥,浓缩后,得到3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛;

[0014] (2) 3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛的制备:将上步所得产品3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛溶解在溶剂中,在氩气保护下,冷却,然后滴加三溴化硼,滴加完毕后,在此温度下搅拌反应,TLC显示反应进行完全,淬灭反应,萃取,洗涤,干燥,浓缩可得3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛;

[0015] (3) 2-(4-乙基苄基)-6-(1,3-二噻烷-2-基)-3-甲基苯酚的制备:将原料3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛溶解在溶剂中,然后加入1,3-二巯基丙烷,在水浴下,滴加三氟化硼乙醚,然后室温下搅拌反应过夜,萃取,洗涤,干燥,浓缩,纯化可得C-螺环列净类似物中间体。

[0016] 本发明通过,以(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苄基)(4'-取代基苄基)甲烷为原料,经丁基锂化后与DMF反应生成醛,然后通过三溴化硼脱甲基生成酚,再在三氟化硼乙醚催化下与1,3-丙二硫醇反应生成醛基保护产物。本发明设计了一条简短方便的合成C-螺环列净类似物中间体的路线,高效合成了C-螺环列净类似物中间体,具体反应式如下:



[0017]

列净C-螺环类似物BC环中间体的合成路线

[0018] 进一步地,所述的(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苄基)(4'-乙基苄基)甲烷、正丁基锂和N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为1:(1.0-1.5):(1.0-5.0);所述的3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛与三溴化硼的摩尔比为1.0mmol:(1.0-3.0)mol;所述的3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛、1,3-二巯基丙烷和三氟化硼乙醚的摩尔比为1:(1-4.0):(1-5.0)。

[0019] 进一步地,步骤(1)中,所述的溶剂为干燥的四氢呋喃;所述冷却的温度为-65~-78°C,所述反应的时间为0.5-2h,所述继续反应的时间为1-3h。

[0020] 进一步地,步骤(1)中,采用饱和的氯化铵淬灭反应,采用二氯甲烷萃取,采用饱和

食盐水洗涤,采用无水硫酸钠干燥。

[0021] 进一步地,步骤(2)中,所述的溶剂为干燥的二氯甲烷;所述冷却的温度为 $-65\sim-78^{\circ}\text{C}$,所述反应的时间为1-5h。

[0022] 进一步地,步骤(2)中,采用水淬灭反应,采用二氯甲烷萃取。

[0023] 进一步地,步骤(3)中,所述的溶剂为甲苯和乙酸混合溶剂。

[0024] 进一步地,步骤(3)中,采用二氯甲烷萃取,采用无水硫酸钠干燥,采用硅胶柱纯化。

[0025] 与现有技术相比,本发明设计了一条合成C-螺环全新的列净类似物的工艺,对合成具备SGLT2抑制剂的C-螺环全新的列净类似物,具有重要意义。

具体实施方式

[0026] 下面对本发明的实施例作详细说明,本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0027] 一种C-螺环列净类似物中间体的制备方法,包括如下步骤:

[0028] (1) 制备3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛的步骤:将原料(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苄基)甲烷溶解在20毫升的干燥的四氢呋喃中,在氩气保护下。冷却到 $-65\sim-78^{\circ}\text{C}$,然后滴加正丁基锂,滴加完毕后,在 $-65\sim-78^{\circ}\text{C}$ 下反应0.5-2小时,然后再滴加干燥的N,N-二甲基甲酰胺,滴加完毕后,在此温度下继续反应1-3小时,然后滴加饱和的氯化铵淬灭反应,然后用二氯甲烷萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩干,得到油状物,直接用于下步反应。其中,(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苄基)甲烷与正丁基锂、N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为 $1\text{mmol}:1.0\sim 1.5\text{mmol}:1.0\sim 5.0\text{mmol}$;

[0029] (2) 制备3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛的步骤:将上步所得产品3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛溶解在干燥的二氯甲烷中,在氩气保护下,冷却到 $-65\sim-78^{\circ}\text{C}$,然后滴加三溴化硼,滴加完毕后,在此温度下搅拌反应1-5小时,TLC显示反应进行完全,加入水淬灭反应,用二氯甲烷萃取,水洗,盐洗后干燥,浓缩可得油状物,直接用于下步反应。

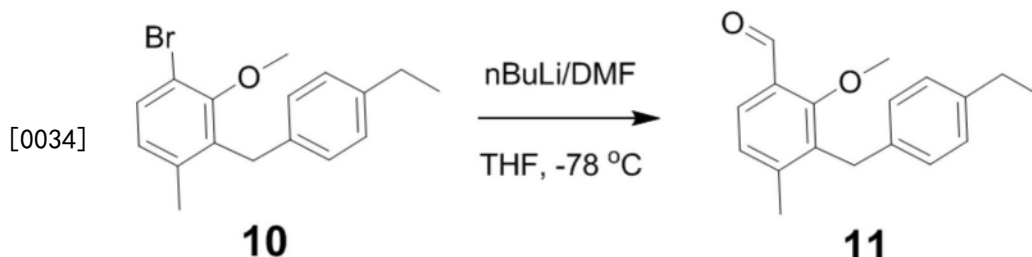
[0030] 其中3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛与三溴化硼的摩尔比为 $1.0\text{mmol}:1.0\sim 3.0\text{mol}$;

[0031] (3) 制备2-(4-乙基苄基)-6-(1,3-二噻烷-2-基)-3-甲基苯酚的步骤:将原料3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛溶解在甲苯和乙酸混合溶剂中,然后加入1,3-二巯基丙烷,在水浴下,滴加三氟化硼乙醚,然后室温下搅拌过夜反应,用二氯甲烷萃取,水洗,盐洗,无水硫酸钠干燥,浓缩后剩余物经硅胶柱纯化可得白色固体目标产物;其中,3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛、1,3-二巯基丙烷、三氟化硼乙醚的摩尔比为 $1\text{mol}:1\sim 4\text{mol}:1\sim 5.0\text{mol}$ 。

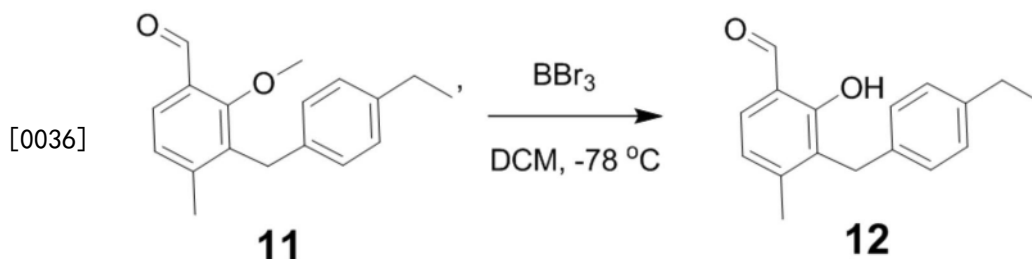
[0032] 实施例1,2-(4-乙基苄基)-6-(1,3-二噻烷-2-基)-3-甲基苯酚的制备

[0033] 首先,是3-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲醛的制备,将原料10(1.6g, 5mmol)溶解在20毫升的干燥的四氢呋喃中,在氩气保护下。冷却到 -78°C ,然后滴加正丁基

锂 (1.6M, 3.8mL, 6.08mmol), 滴加完毕后, 在 -78°C 下反应 0.5 小时, 然后再滴加干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL), 滴加完毕后, 在此温度下继续反应 1.5 小时, 然后滴加饱和的氯化铵淬灭反应, 然后用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干, 得到 1.3 克油状物, 直接用于下步反应, 反应式如下:

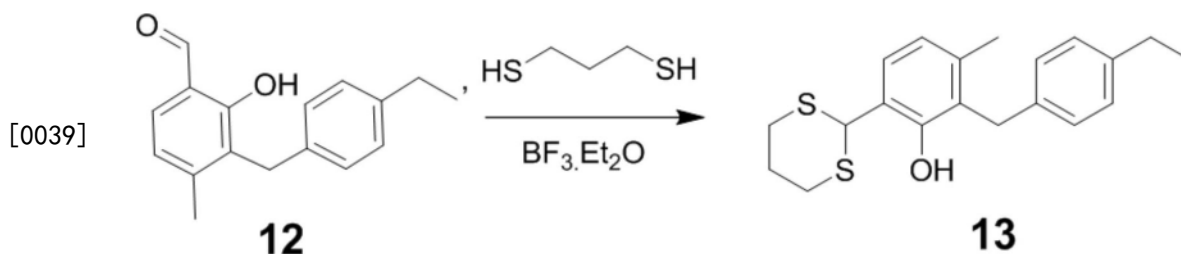


[0035] 接下来, 是 3-(4-乙基苄基)-2-羟基-4-甲基苯甲醛的制备, 将上步所得粗品 11 (0.54g, 0.2mmol) 溶解在 10 毫升干燥的二氯甲烷中, 在氩气保护下, 冷却到 -78°C , 然后滴加三溴化硼 0.55 克, 滴加完毕后, 在此温度下搅拌反应 3 小时, TLC 显示反应进行完全, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 水洗, 盐洗后干燥, 浓缩可得油状物 0.49 克, 直接用于下步反应, 反应式如下:



[0037] 最后, 是 2-(4-乙基苄基)-6-(1,3-二噻烷-2-基)-3-甲基苯酚的制备, 将原料 12 (0.35g, 1.4mmol) 溶解在 7 毫升甲苯和 3.5 毫升的乙酸中, 然后加入 1,3-二巯基丙烷 (0.15mL), 在水浴下, 滴加三氟化硼乙醚 (0.2mL), 然后室温下搅拌过夜反应, 用二氯甲烷萃取, 水洗, 盐洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后剩余物经硅胶柱纯化 (PE:EA=30:1, $R_f=0.3$), 可得白色固体 0.45 克 (收率 95.0%), $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) δ : 7.11-7.13 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.60-2.63 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.90-2.19 (m, 2H), 1.23 (t, 3H),

[0038] 反应式如下:



[0040] 以上所述, 仅是本发明的较佳实施例而已, 并非是对本发明作其它形式的限制, 任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本发明技术方案内容, 依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型, 仍属于本发明技术方案的保护范围。