



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104370864 B

(45) 授权公告日 2016.04.13

(21) 申请号 201310354414.X

(22) 申请日 2013.08.14

(73) 专利权人 成都苑东生物制药股份有限公司
地址 611731 四川省成都市高新区西源大道
8号

(72) 发明人 王颖 向永哲 刘建 岑国栋

(51) Int. Cl.

C07D 307/79(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101616913 A, 2009.12.30,

CN 102757420 A, 2012.10.31,

WO 2012111849 A1, 2012.08.23,

Nobuyuki Negoro, 等. Discovery of
TAK-875: A Potent, Selective, and Orally
Bioavailable GPR40 Agonist. 《ACS Medicinal
Chemistry Letters》. 2010, 第1卷(第6
期), 290-294.

Nobuyuki Negoro, 等. Optimization
of (2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yl)
acetic Acids: Discovery of a Non-Free

Fatty Acid-Like, Highly Bioavailable G
Protein-Coupled Receptor 40/Free Fatty Acid
Receptor 1 Agonist as a Glucose-Dependent
Insulinotropic Agent. 《Journal of Medicinal
Chemistry》. 2012, 第55卷(第8期), 3960-3974.

郑玲容 等. G-蛋白偶联受体40激动剂和拮
抗剂的研究进展. 《福建医科大学学报》. 2012, 第
46卷(第5期), 371-374.

审查员 王伟

权利要求书3页 说明书14页

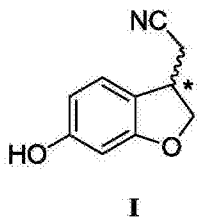
(54) 发明名称

一种2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)
乙腈化合物和以该化合物制备 TAK-875 药物的方
法

(57) 摘要

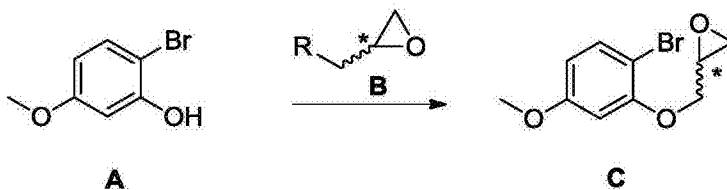
本发明具体涉及到手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈及其制备方法,以及以该化合物为中间体制备 TAK-875 药物的方法,采用本发明手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈制备的 TAK-875与对比文献报道的合成的 TAK-875相比,在单个最大杂质、含量、收率和光学纯度等方面均优于对比文献方法,更适合于工业化大规模生产。

1. 一种具有如下式I结构所示化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

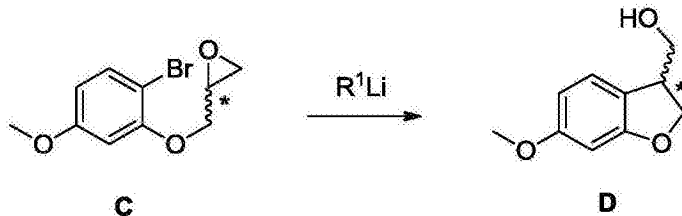


其中:手性碳原子可以为R或S构型;

1) 在非质子极性溶剂中,起始物料A、B在碱性条件下反应生成化合物C,其中物料B中的R为离去基团:

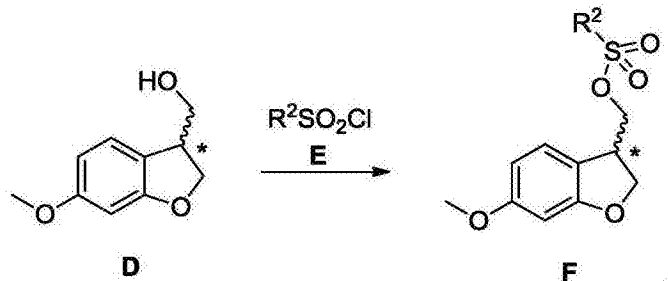


2) 在非质子性醚类溶剂中,氮气保护下,原料C与有机锂试剂反应生成化合物D:



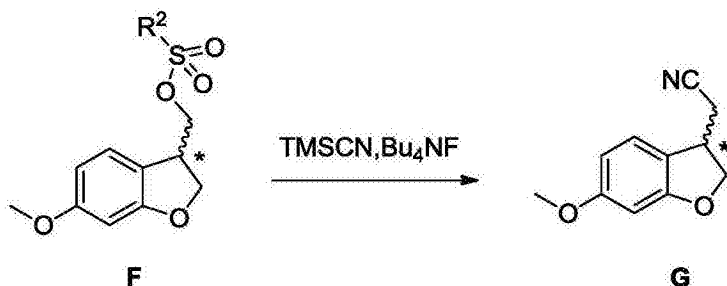
其中:R¹为甲基或丁基;

3) 在非质子极性溶剂中,原料D与原料E在碱性条件下反应生成化合物F:

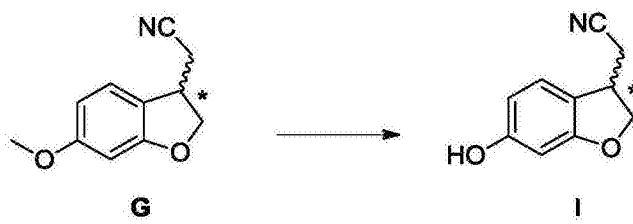


其中:R²为C₁-C₄烷基、芳基或C₁-C₃烷基取代的芳基;

4) 在非质子极性溶剂中,原料F与三甲基氰基硅烷在四丁基氟化铵的作用下,生成化合物G:



5) 在含氯或腈类溶剂中,原料G在脱甲基试剂的作用下生成化合物I:



2. 根据权利要求1所述式I化合物的制备方法,其特征在于,其中:

步骤1)中起始物料B选自(S)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯、(R)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯、(R)-对甲苯磺酸缩水甘油酯、(S)-对甲苯磺酸缩水甘油酯、(S)-环氧氯丙烷或(R)-环氧氯丙烷;非质子极性溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丙酮、丁酮、乙腈、乙醚、四氢呋喃或1,4-二氧六环;碱选自碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。

3. 根据权利要求1所述式I化合物的制备方法,其特征在于,其中:

步骤2)中有机锂试剂选自甲基锂、正丁基锂、异丁基锂或叔丁基锂;非质子性醚类溶剂选自乙醚、四氢呋喃或1,4-二氧六环;反应温度为 $-78^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ 。

4. 根据权利要求1所述式I化合物的制备方法,其特征在于,其中:

步骤3)中起始原料E选自甲烷磺酰氯或对甲苯磺酰氯;非质子极性溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或乙腈;碱选自三乙胺、吡啶或二异丙基乙基胺;反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 。

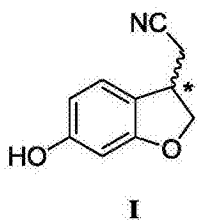
5. 根据权利要求1所述式I化合物的制备方法,其特征在于,其中:

步骤4)中非质子极性溶剂选自四氢呋喃、乙醚或乙腈;反应温度在 $35^{\circ}\text{C}\sim 85^{\circ}\text{C}$ 。

6. 根据权利要求1所述式I化合物的制备方法,其特征在于,其中:

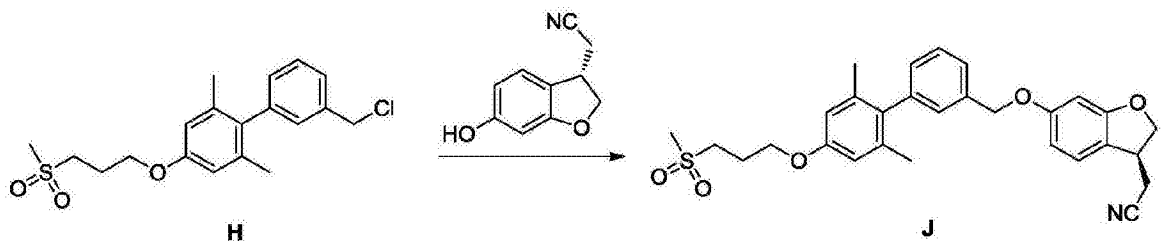
步骤5)含氯或腈类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷或乙腈;脱甲基试剂选自三溴化硼、三氯化铝或三溴化铝;反应温度在 $-20^{\circ}\text{C}\sim 85^{\circ}\text{C}$ 。

7. 一种以权利要求1所定义的式I化合物为中间体合成化合物TAK-875的工艺,其特征在于,包括以下步骤:

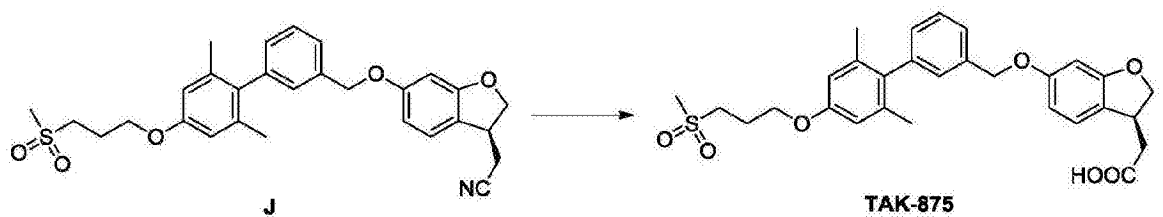


其中:手性碳原子可以为R或S构型;

1)在非质子极性溶剂中,将式I化合物的S构型与原料H在碱性条件下反应生成化合物J:



2)在质子极性溶剂中,原料J在碱性条件下水解生成化合物TAK-875:



8. 根据权利要求7所述的合成化合物TAK-875的工艺,其特征在于,其中:

步骤1)中非质子极性溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丙酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-二氧六环;碱选自碳酸钾、碳酸铯或磷酸钾;反应温度为50℃~90℃。

9. 根据权利要求7所述的合成化合物TAK-875的工艺,其特征在于,其中:

步骤2)中质子极性溶剂选自甲醇、乙醇,正丙醇和水中的一种或几种;碱选自氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;反应温度为60℃~100℃。

一种2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈化合物和以该化合物制备TAK-875药物的方法

技术领域

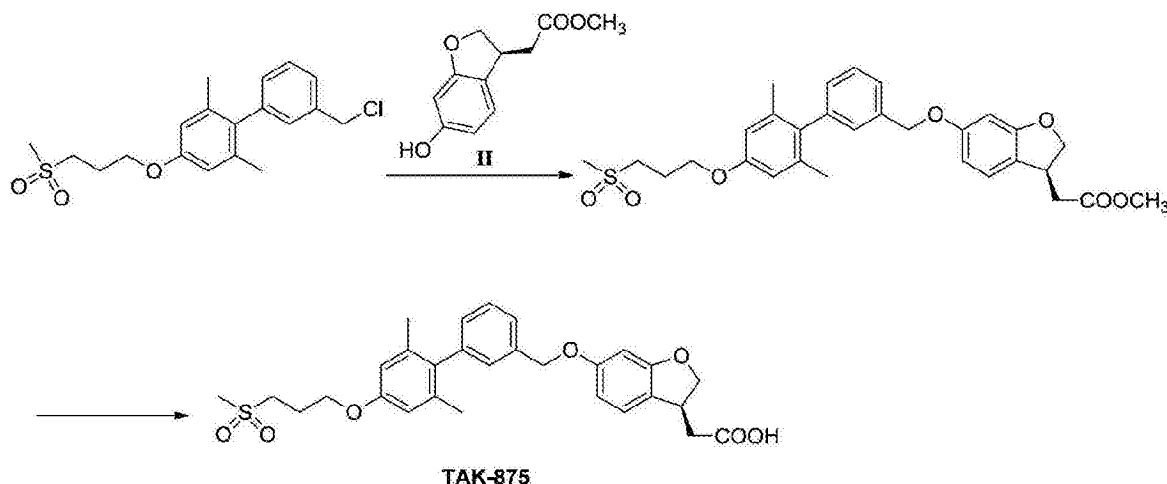
[0001] 本发明属于药物化学制备领域,具体涉及到手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈及其制备方法,以及以该化合物为中间体制备TAK-875药物的的方法。

背景技术

[0002] 随着合理药物设计思想的日益深入,化合物结构趋于复杂,手性药物出现的可能性越来越大。1985~2004年上市的550个新化学合成药物中,有313个药物具有手性中心,其中以单一异构体上市的手性药物为167个。不同的立体异构体在体内的药效学、药代动力学和毒理学性质不同,并表现出不同的治疗作用与不良反应。用单一异构体代替临床应用的混旋体药物,实现手性转换,也是开发新药的途径之一。研究与开发手性药物是当今药物化学的发展趋势。通过化学合成法引入手性中心是合成手性药物的常用方法之一。

[0003] TAK-875是以GPR40为靶点的候选药物,在糖尿病治疗方面具有显著的疗效目前处于临床三期。现有技术中合成TAK-875采用以下合成路线:

[0004]



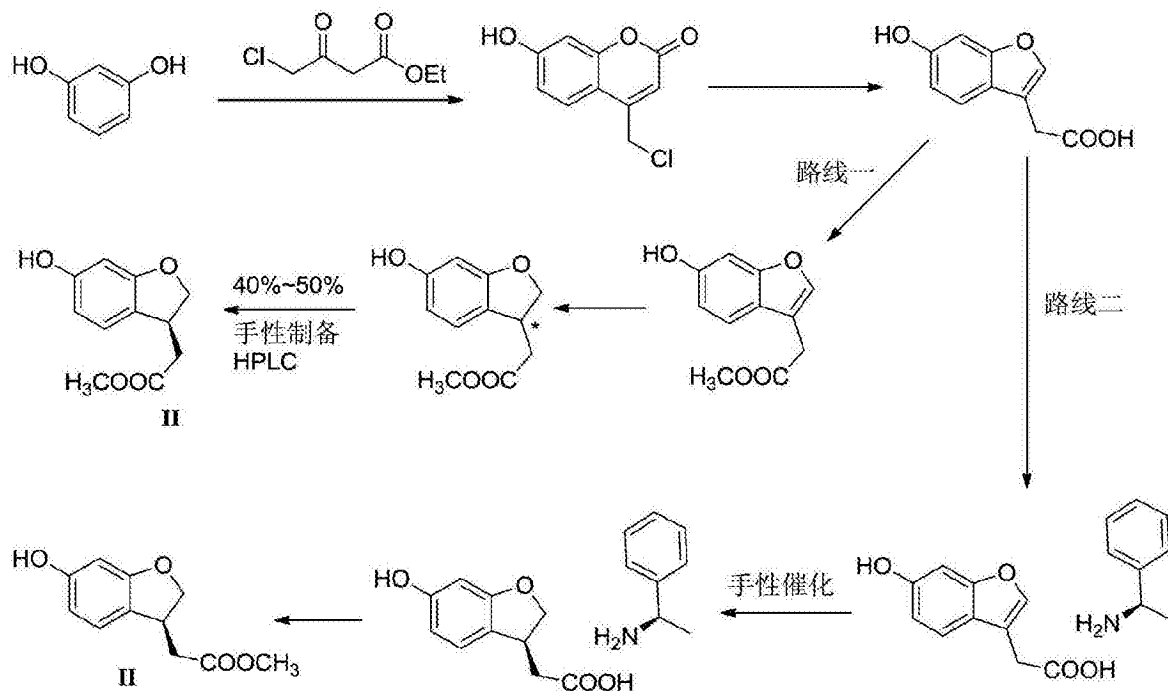
[0005] 从上述路线可以看出,合成TAK-875的关键技术难题是获得手性片段(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(结构如式II所示)。而目前文献报道可通过2种方式获得(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,均有5步反应,其合成路线如下式所示:

[0006] 路线一:文献Optimization of (2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yl)acetic Acids:Discovery of a Non-Free Fatty Acid-Like,Highly Bioavailable G Protein-Coupled Receptor40/Free Fatty Acid Receptor1Agonist as a Glucose-Dependent Insulinotropic Agent(J.Med.Chem.2012,55,3960-3974)报道了一种采用手性制备HPLC分离消旋的2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯以得到(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,进而用来制备TAK-875的方法。该方法虽然可以获得高光学纯度的TAK-875,但众所周知,手性制备HPLC分离消旋2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙

酸甲酯仅能实现少量样品的制备、且收率低(40%~50%)、难以实现工业化大规模生产。

[0007] 路线二:W02012/111849A1中公开了对外消旋2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,用一系列的手性胺在不同溶剂中进行拆分,但得到的产率和光学纯度(e.e.值)都偏低。此外,该专利采用原料2-(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸,通过金属钨和磷配体来合成手性催化剂,在手性胺的存在下进行催化氢化,虽然得到了较高产率和高光学纯度的(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,但是该方法由于需使用金属钨和磷配体导致成本昂贵,同时需使用可燃性气体氢气,安全系数低,不适合工业化大规模生产。

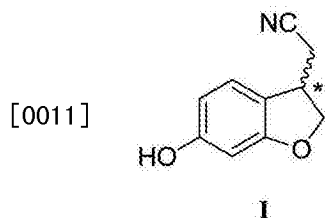
[0008]



[0009] 因此,本领域需要寻找一种原料廉价易得、工艺简单、具有较高收率和高立体选择性的方法制备以GPR40为靶点的候选药物TAK-875,本发明符合这种需求。

发明内容

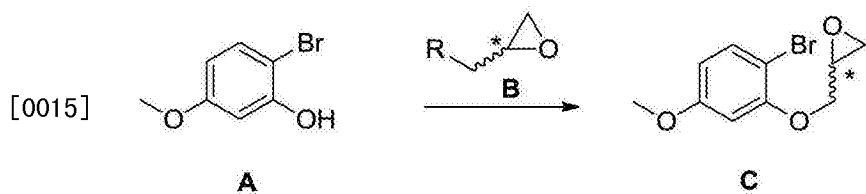
[0010] 本发明的一个目的在于公开了如结构式I结构所示的化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈:



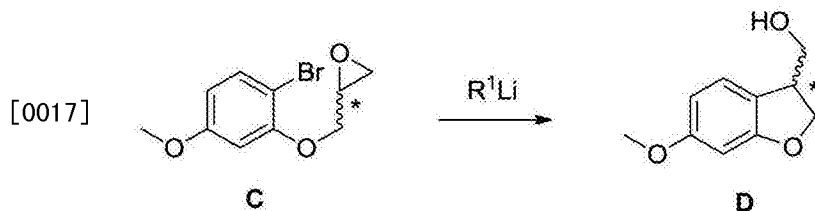
[0012] 其中:手性碳原子可以为R或S构型。

[0013] 本发明进一步公开了式I结构所示的化合物的制备方法,该法包括以下步骤:\

[0014] 1)在非质子极性溶剂中,起始物料A、B在碱性条件下反应生成化合物C,其中物料B中R为离去基团:

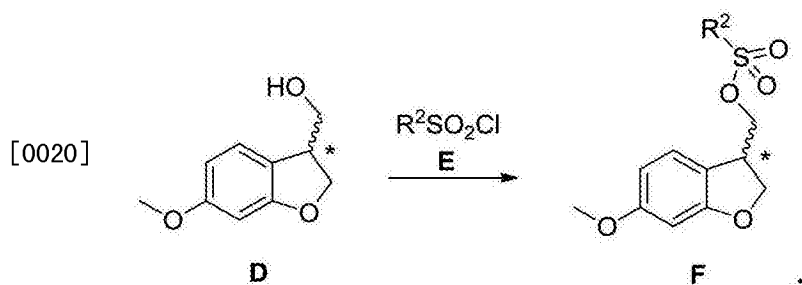


[0016] 2)在非质子性醚类溶剂中,氮气保护下,原料C与有机锂试剂反应生成化合物D:



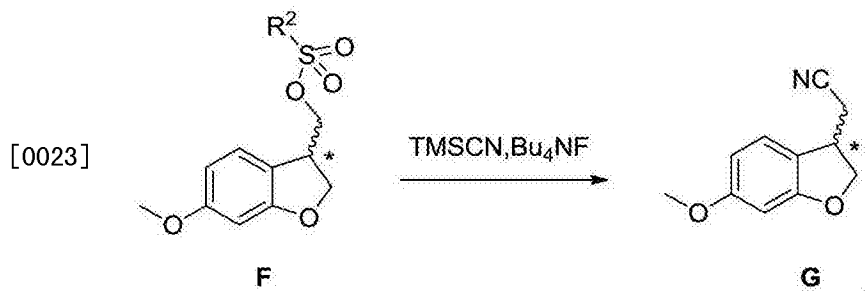
[0018] 其中: R^1 为甲基或丁基;

[0019] 3)在非质子极性溶剂中,原料D与原料E在碱性条件下反应生成化合物F,其中 R^2 为烷基、芳基或烷基取代的芳基:

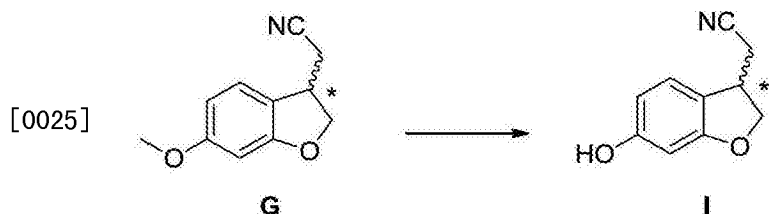


[0021] 其中: R^2 为 C_1-C_4 烷基、芳基或 C_1-C_3 烷基取代的芳基;

[0022] 4)在非质子极性溶剂中,原料F与三甲基氰基硅烷在四丁基氟化铵的作用下,得到化合物G:



[0024] 5)在含氯或腈类溶剂中,原料G在脱甲基试剂的作用下生成化合物I:



[0026] 进一步的,上述结构式I所示的化合物的制备方法中,其中:

[0027] 步骤1)中起始物料B选自(S)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯、(R)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯、(R)-对甲苯磺酸缩水甘油酯、(S)-对甲苯磺酸缩水甘油酯、(S)-环氧氯丙烷或(R)-

环氧氯丙烷等；所述非质子极性溶剂优选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺，二甲亚砜、丙酮、丁酮、乙腈、乙醚、四氢呋喃或1,4-二氧六环；所述碱选用如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯；

[0028] 步骤2)中所述有机锂试剂优选自甲基锂、正丁基锂、异丁基锂、叔丁基锂；非质子性醚类溶剂优选自乙醚四氢呋喃或1,4-二氧六环；反应温度为 $-78^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ ；

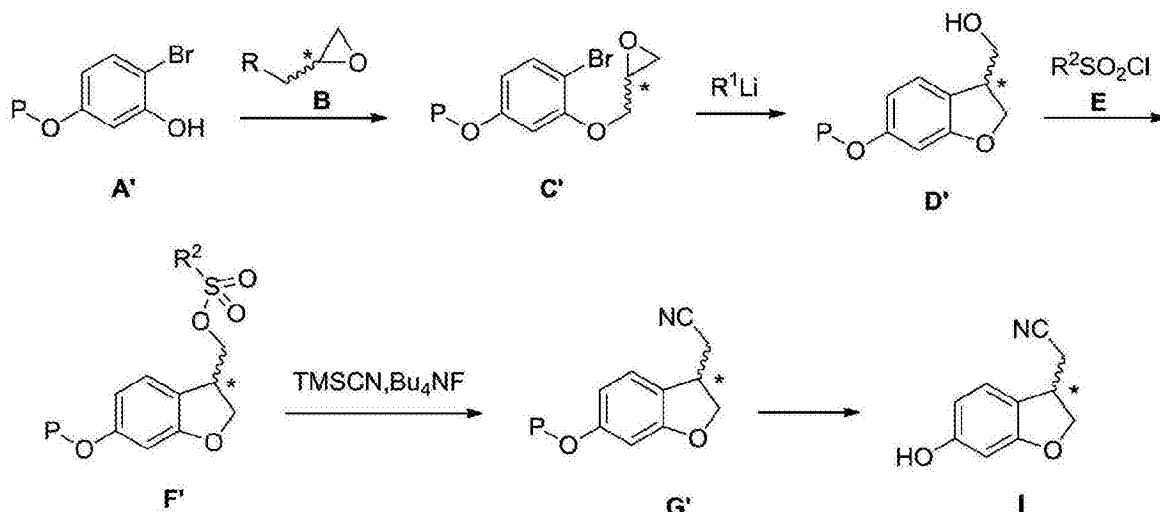
[0029] 步骤3)中所述起始原料E优选自甲烷磺酰氯或对甲苯磺酰氯；非质子极性溶剂优选自二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或乙腈；所述碱优选自三乙胺、吡啶或二异丙基乙基胺；反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ ；

[0030] 步骤4)中非质子极性溶剂优选自四氢呋喃、乙醚或乙腈；反应温度在 $35^{\circ}\text{C}\sim 85^{\circ}\text{C}$ ；

[0031] 步骤5)所述含氯或腈类溶剂优选自二氯甲烷、三氯甲烷或乙腈；所述脱甲基试剂优选自三溴化硼、三氯化铝或三溴化铝；反应温度在 $-20^{\circ}\text{C}\sim 85^{\circ}\text{C}$ 。

[0032] 此外，本发明中合成结构式I所示的化合物的制备方法中，起始物料A2-溴-5-甲氧基苯酚也可由如下结构式A'所示化合物代替，其中P选自羟基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烷基、甲氧甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷羰基、苄基、取代的苄基、三甲硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、烯丙基等。其合成路线如下：

[0033]

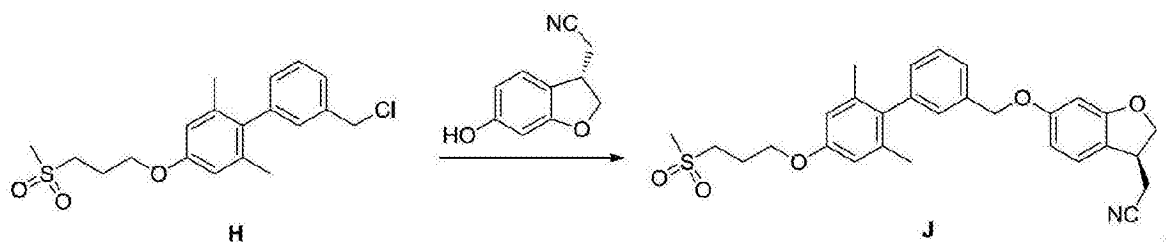


[0034] 本发明公开了式I结构所示化合物作为中间体合成手性化合物的用途，尤其是合成GPR40为靶点的候选药物TAK-875中的用途。

[0035] 进一步的，本发明公开了以结构式I所示化合物为中间体合成，化合物TAK-875中的工艺，具体包括以下步骤：

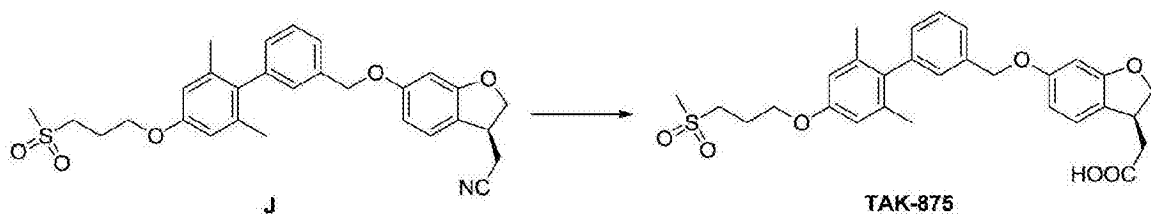
[0036] 1)在非质子极性溶剂中，式I化合物的S构型即(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈与原料H在碱性条件下反应生成化合物J：

[0037]



[0038] 2)在质子极性溶剂中,原料J在碱性条件下水解生成化合物TAK-875:

[0039]

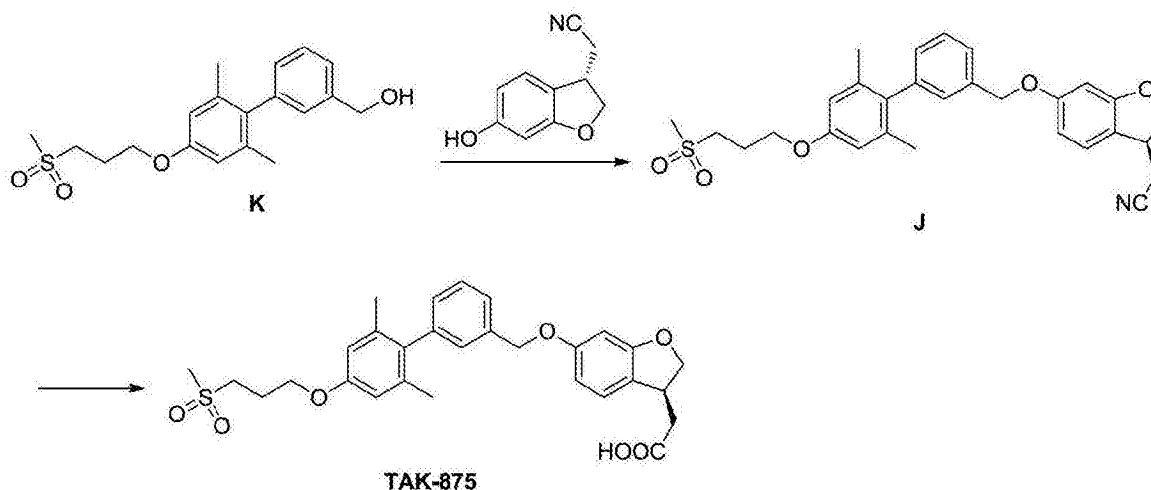


[0040] 其中:步骤1)中非质子极性溶剂优选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丙酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-二氧六环;碱为碳酸钾、碳酸铯或磷酸钾;反应温度为50°C~90°C;

[0041] 步骤2)中质子极性溶剂优选自甲醇、乙醇、正丙醇和水中的一种或几种;碱优选自氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;反应温度为60°C~100°C。

[0042] 本发明同时也公开了式I所示的化合物的S构型即(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈直接与原料K反应合成J,得到的中间体J在碱性条件下水解TAK-875的合成路线。

[0043]



[0044] 本发明所述化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈和以该化合物制备TAK-875药物的方法具有以下优点:

[0045] 1、本发明通过化学合成法获得手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,所使用的原料廉价易得,反应条件常规温和、工艺简单,工艺操作和设备要求简单,与现有技术中采用手性制备HPLC分离消旋2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯获得(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(收率:40%~50%)相比,收率和光学纯度(ee值 $\geq 99.6\%$)明显提高,且更适用于工业化大生产。

[0046] 2、本发明通过化学合成法获得手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,与现有技术中通过使用手性催化剂催化2-(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸来获得手性化合物相比,避免了昂贵的金属钨、磷配体和可燃性氢气的使用,在节省成本的同时,安全性更高也更环保,更具有经济效益。

[0047] 3、采用本发明手性化合物2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈制备的TAK-875与对比文献报道的合成的TAK-875相比,本发明制备的TAK-875单个最大杂质 $\leq 0.21\%$,

且在含量、收率和光学纯度($\geq 99.6\%$)方面均优于对比文献方法(J. Med. Chem. 2012, 55, 3960-3974)制备的TAK-875,更适合于工业化大规模生产。

具体实施方式

[0048] 以下结合实施例对本发明作进一步的详细描述,但并非对本发明的保护范围加以限制,凡依照本发明公开内容所作的任何本领域的等同替换,均属于本发明的保护范围。

[0049] 化合物的结构是通过质谱(MS)或核磁共振($^1\text{H NMR}$)来确定的。核磁共振($^1\text{H NMR}$)位移(δ)以百万分之一(ppm)为单位给出;核磁共振($^1\text{H NMR}$)的测定是用BrukerAVANCE-400核磁仪进行,测定溶剂为六氘代二甲基亚砷(CDCl_3),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0050] 质谱(MS)的测定用FINNIGAN LCQAd(ESI)质谱仪(生产商:Therm,型号:Finnigan LCQ advantage MAX)进行。

[0051] 薄层硅胶使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板。

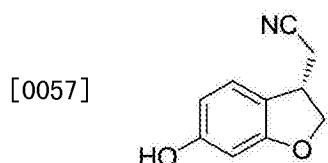
[0052] 在本发明未给出特殊说明的情况下,本发明中所提及的反应均在氮气氛下进行。

[0053] 本发明中的术语“氮气氛”是指例如将反应瓶连接1个1L容积的氮气气球。

[0054] 在本发明未给出特殊说明的情况下,本发明反应中提及的溶液是指水溶液;

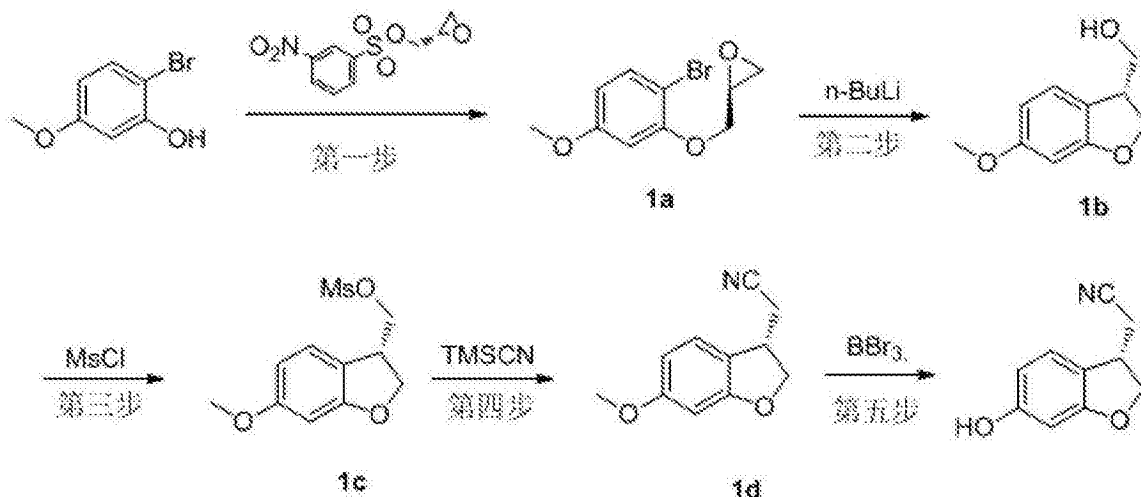
[0055] 本发明中的术语“室温”是指温度处于 10°C 至 25°C 之间。

[0056] 实施例1:(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备



[0058] 制备方案如下式所示:

[0059]



[0060] 第一步:(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷1a的制备

[0061] 向100ml反应瓶中加入2-溴-5-甲氧基苯酚(10g, 49.3mmol)、(S)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯(12.8g, 49.4mmol)、碳酸铯(24g, 73.7mmol)和DMF(50ml)。混合物在室温搅拌4小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)得12.3g油状产物(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环

氧乙烷1a,收率:96%。

[0062] MS m/z(ES):259,261[M+1]

[0063] 第二步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b的制备

[0064] 向500ml的三口反应瓶中加入(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷1a(12g,46.3mmol)和THF(120ml),搅拌溶清,氮气置换。然后将反应液冷冻到-78°C,慢慢滴加n-BuLi(1.6M in THF,36ml),滴加过程控制反应温度在-78°C--60°C间。滴加完毕后再在-78°C--60°C温度下搅拌1小时,薄层色谱监控反应完毕。回温至室温后,加入1N HCl水溶液,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=6:1)得产物6.4g油状产物(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b,收率:77%。

[0065] MS m/z(ES):181[M+1]

[0066] 第三步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯1c的制备

[0067] 向250ml反应瓶中加入(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b(6.3g,35.0mmol),三乙胺(5.5g,54.4mmol)和DCM(75ml),-20°C~0°C冰浴冷却下滴加MsCl(4.81g,42.0mmol)。滴加完毕,混合物自然回温到室温并搅拌2小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液倒入水里,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相再用1N HCl水溶液洗涤、干燥、浓缩得粗品8.65g略黄的白色固体(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯1c,收率:96%。

[0068] MS m/z(ES):259[M+1]

[0069] 第四步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1d的制备

[0070] 向250ml反应瓶中加入(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯1c(8.65g,33.5mmol)、TMSCN(6.65g,67.0mmol)、四丁基氟化铵(17.5g,67.0mmol)和乙腈(150ml),将反应液加热到85°C搅拌5小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=15:1)得4.56g白色固体(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1d,收率:72%。

[0071] MS m/z(ES):190[M+1]

[0072] 第五步:(S)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

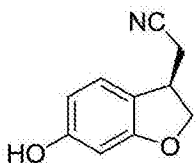
[0073] 向250ml的反应瓶中加入(S)-2-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1c(1.4g,7.4mmol)和DCM(100ml),搅拌溶清,然后冰盐浴冷却下(-20°C--0°C)慢慢滴加BBR₃(7.55g,30.1mmol)。滴加完毕后再在该温度下搅拌并自然升温到室温后,薄层色谱监控反应完毕,在冰浴下慢慢滴加入水,搅拌1小时,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=4:1)得895mg白色固体(S)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,收率:69%,ee99.6%[retention time25.9min,column,CHIRALPAK AD-H,4.6mm i.d.×250mm;mobile phase,hexane/IPA(84/16)(v/v)by isocratic elution;flow rate,0.5ml/min; detection,UV220nm;temperature,30°C].

[0074] MS m/z(ES):176[M+1]

[0075] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.38(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),6.35(d,J=2.1Hz,1H),4.69(t,J=9.1Hz,1H),4.35(dd,J=9.5,4.6Hz,1H),3.73-3.66(m,1H),2.60(dd,J=7.1,1.4Hz,2H).

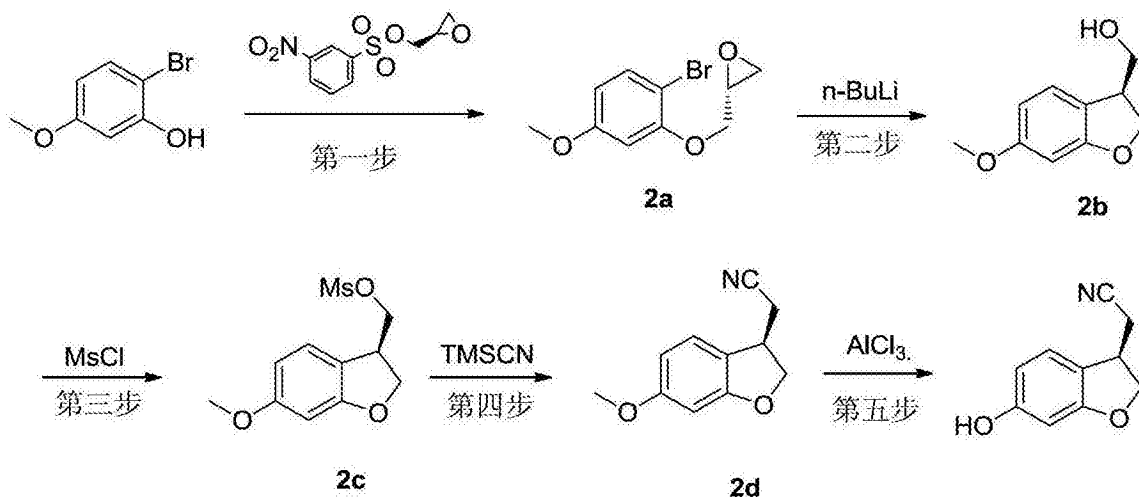
[0076] 实施例2:(R)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

[0077]



[0078] 制备方案如下式所示:

[0079]



[0080] 第一步:(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a的制备

[0081] 向100ml反应瓶中加入2-溴-5-甲氧基苯酚(10g, 49.3mmol)、(R)-缩水甘油间硝基苯磺酸酯(12.8g, 49.4mmol)、碳酸铯(24g, 73.7mmol)和DMF(50ml)。混合物在室温搅拌4小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)得12.1g油状产物(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a,收率:95%。

[0082] MS m/z(ES):259,261[M+1]

[0083] 第二步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b的制备

[0084] 向500ml的三口反应瓶中加入(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a(12g, 46.3mmol)和THF(120ml),搅拌溶清,氮气置换。然后将反应液冷冻到 -78°C ,慢慢滴加n-BuLi(1.6M in THF, 36ml),控制滴加过程温度在 -78°C -- -60°C 间。滴加完毕后再在 -78°C -- -60°C 温度下搅拌1小时,薄层色谱监控反应完毕。回温至室温后,加入1N HCl水溶液,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=6:1)得6.1g油状产物(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b,收率:73%。

[0085] MS m/z(ES):181[M+1]

[0086] 第三步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯2c的制备

[0087] 向250ml反应瓶中加入(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b(6.1g, 33.9mmol),三乙胺(5.3g, 52.4mmol)和三氯甲烷(73ml),冰浴冷却下滴加MsCl(4.66g, 40.7mmol),混合物在室温搅拌2小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液倒入水里,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相再用1N HCl水溶液洗涤、干燥、浓缩得粗品8.41g略黄的白色固体(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯2c,收率:96%。

[0088] MS m/z(ES):259[M+1]

[0089] 第四步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d的制备

[0090] 向250ml反应瓶中加入(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基甲磺酸酯2c (8.41g, 32.6mmol)、TMSCN(6.47g, 65.2mmol)、四丁基氟化铵(17g, 65.0mmol)和乙腈(145ml.),将反应液加热到83°C搅拌5小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=15:1)得4.62g白色固体(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d,收率:75%。

[0091] MS m/z(ES):190[M+1]

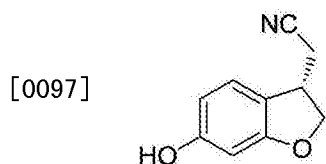
[0092] 第五步:(R)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

[0093] 向250ml的反应瓶中加入(R)-2-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d (1.4g, 7.4mmol)、AlCl₃(2.96g, 22.2mmol)、NaI(1.11g, 7.4mmol)和乙腈(100ml),氮气保护下,回流(83°C)反应过夜。薄层色谱监控反应完毕,用1N的盐酸调节pH=2,,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=4:1)得908mg白色固体(R)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,收率:70%,ee99.7%[retention time29.5min,column, CHIRALPAK AD-H, 4.6mm i.d.×250mm;mobile phase,hexane/IPA(84/16)(v/v)by isocratic elution;flow rate,0.5ml/min;detection,UV220nm;temperature:30°C]。

[0094] MS m/z(ES):176[M+1]

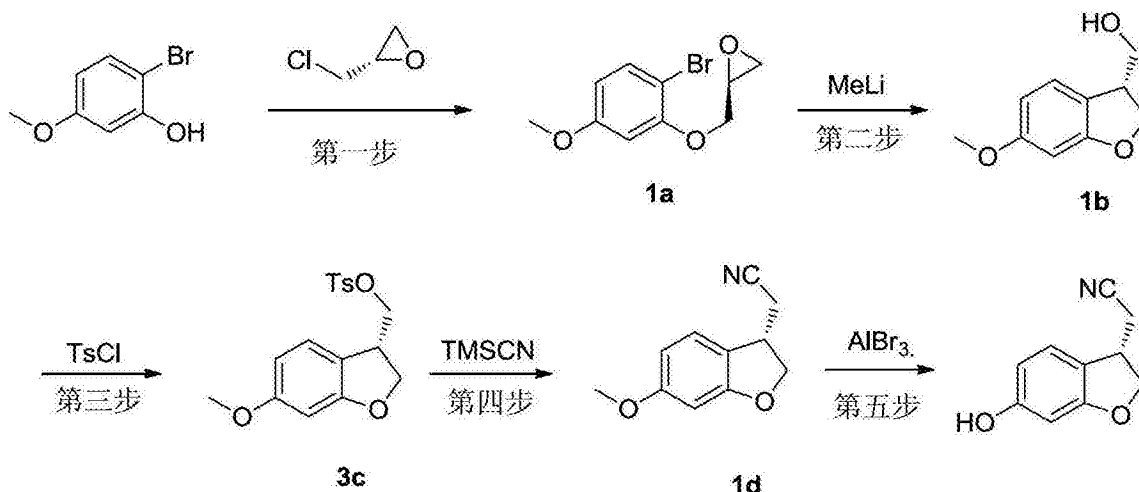
[0095] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 6.38(dd, J=8.0, 2.2Hz, 1H), 6.35(d, J=2.1Hz, 1H), 4.69(t, J=9.1Hz, 1H), 4.35(dd, J=9.5, 4.6Hz, 1H), 3.73-3.66(m, 1H), 2.61(dd, J=7.1, 1.2Hz, 2H)。

[0096] 实施例3:(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备



[0098] 制备方案如下式所示:

[0099]



[0100] 第一步:(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷1a的制备

[0101] 向100ml反应瓶中加入2-溴-5-甲氧基苯酚(10g, 49.3mmol)、(S)-环氧氯丙烷(6.85g, 74.0mmol)、碳酸钠(10.45g, 98.6mmol)和二甲亚砜(50ml)。混合物在室温搅拌3小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩

后柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)得8.6g油状产物(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷1a,收率:67%。

[0102] MS m/z(ES):259,261[M+1]

[0103] 第二步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b的制备

[0104] 向500ml的三口反应瓶中加入(S)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷1a(8g,30.9mmol)和乙醚(80ml),搅拌溶清,氮气置换。然后将反应液冷冻到-78°C,慢慢滴加MeLi(1.0M in THF,46mL),滴加过程控制反应温度在-78°C--60°C间。滴加完后再在-78°C--60°C温度下搅拌2小时,薄层色谱监控反应完毕。回温至室温后,,加入1N HCl水溶液,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=6:1)得产物4.4g油状产物(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b,收率:79%。

[0105] MS m/z(ES):181[M+1]

[0106] 第三步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯3c的制备

[0107] 向250ml反应瓶中加入(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇1b(4.4g,24.4mmol),吡啶(3.54g,48.8mmol)和THF(75ml),冰浴冷却下滴加对甲苯磺酰氯(6.98g,36.6mmol),混合物在室温搅拌2小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液倒入水里,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相再用1N HCl水溶液洗涤、干燥、浓缩得粗品7.76g略黄的白色固体(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯3c,收率:95%。

[0108] MS m/z(ES):259[M+1]

[0109] 第四步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1d的制备

[0110] 向250ml反应瓶中加入(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯3c(7.76g,23.2mmol)、TMSCN(6.91g,69.6mmol)、四丁基氟化铵(18.2g,69.6mmol)和THF(150ml),将反应液加热到65°C搅拌8小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=15:1)得3.29g白色固体(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1d,收率:75%。

[0111] MS m/z(ES):190[M+1]

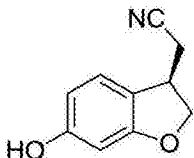
[0112] 第五步:(S)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

[0113] 向250ml的反应瓶中加入(S)-2-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈1c(1.4g,7.4mmol)、AlBr₃(9.87g,37mmol)和三氯甲烷(100ml),氮气保护下,回流(63°C)反应过夜。薄层色谱监控反应完毕,用1N的盐酸调节pH=2,,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=4:1)得959mg白色固体(S)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,收率:74%,ee99.7%。

[0114] 质谱和核磁数据与实施例1保持一致。

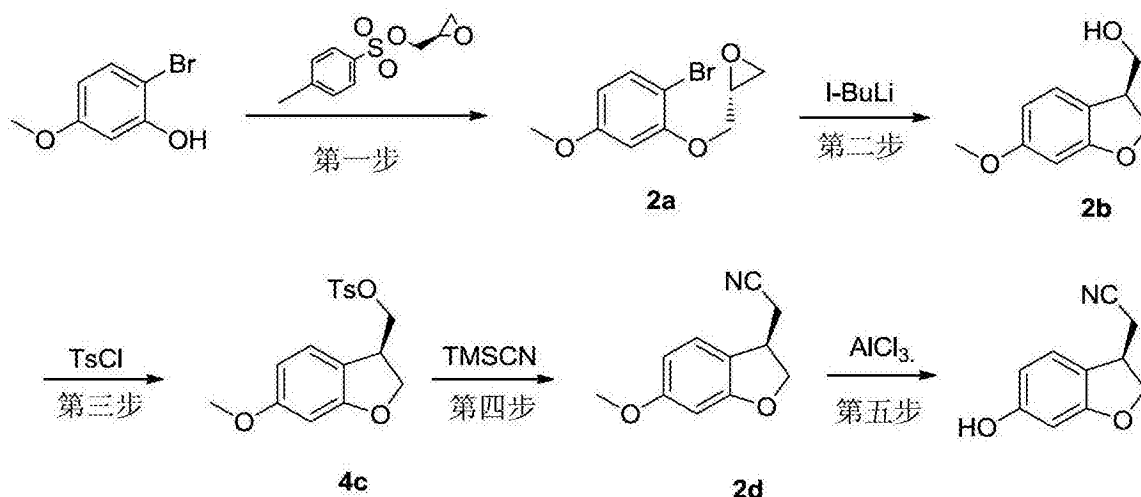
[0115] 实施例4:(R)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

[0116]



[0117] 制备方案如下式所示:

[0118]



[0119] 第一步:(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a的制备

[0120] 向100ml反应瓶中加入2-溴-5-甲氧基苯酚(10g, 49.3mmol)、(R)-对甲苯磺酸缩水甘油酯(20.26g, 88.7mmol)、碳酸钾(14.5g, 108.5mmol)和乙腈(50ml)。混合物在室温搅拌4小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)得12.2g油状产物(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a,收率:94%。

[0121] MS m/z(ES):259,261[M+1]

[0122] 第二步:(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b的制备

[0123] 向500ml的三口反应瓶中加入(R)-2-((2-溴-5-甲氧基苯氧基)甲基)环氧乙烷2a(12g, 46.3mmol)和1,4-二氧六环(120ml),搅拌溶清,氮气置换。然后将反应液冷冻到-78℃,慢慢滴加异丁基锂(1.0M in THF, 83ml),滴加过程控制反应温度在-78℃--60℃间。滴加完毕后再在-78℃--60℃温度下搅拌1小时,薄层色谱监控反应完毕。回温至室温后,,加入1N HCl水溶液,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=6:1)得6.3g油状产物(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b,收率:75%。

[0124] MS m/z(ES):181[M+1]

[0125] 第三步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯4c的制备

[0126] 向250ml反应瓶中加入(S)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲醇2b(6.3g, 35.0mmol),二异丙基乙基胺(13.56g, 105mmol)和乙腈(73ml),冰浴冷却下滴加对甲苯磺酰氯(13.3g, 70.0mmol),混合物在室温搅拌2小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液倒入水里,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相再用1N HCl水溶液洗涤、干燥、浓缩得粗品10.99g略黄的白色固体(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯4c,收率:94%。

[0127] MS m/z(ES):259[M+1]

[0128] 第四步:(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d的制备

[0129] 向250ml反应瓶中加入(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)甲基对甲苯磺酸酯4c(10.99g, 32.9mmol)、TMSCN(13g, 131.5mmol)、四丁基氟化铵(34.4g, 131.5mmol)和乙醚(180ml),将反应液加热到35℃搅拌12小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=15:1)得4.60g白

色固体(R)-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d,收率:74%。

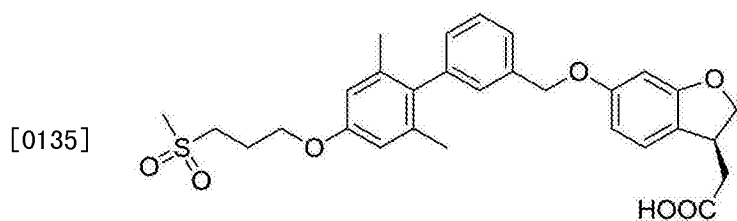
[0130] MS m/z(ES):190[M+1]

[0131] 第五步:(R)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈的制备

[0132] 向250ml的反应瓶中加入(R)-2-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈2d (1.4g,7.4mmol)、AlCl₃(5.92g,44.4mmol)、NaI(2.22g,14.8mmol)和乙腈(120ml),氮气保护下,回流(85°C)反应过夜。薄层色谱监控反应完毕,用1N的盐酸调节pH=2,,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=4:1)得918mg白色固体(R)-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈,收率:71%,ee99.6%。

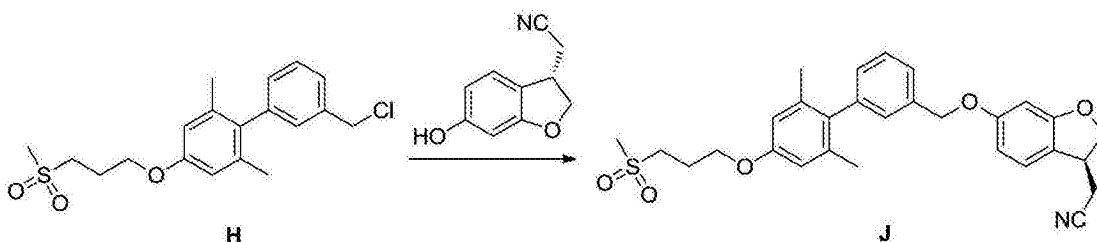
[0133] 质谱和核磁数据与实施例2保持一致。

[0134] 实施例5:化合物TAK-875的制备

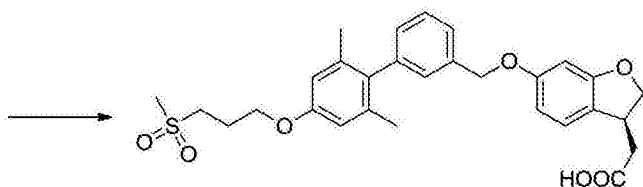


TAK-875

[0136] 制备方案如下式所示:



[0137]



TAK-875

[0138] 第一步:化合物J的制备

[0139] 向100ml的三口反应瓶中加入化合物H(1.03g,2.81mmol),(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈(542mg,3.09mmol),K₃PO₄(1.19g,5.61mmol)和DMF(36ml),然后将该混合物加热到90°C反应约5小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)得1.31g白色固体化合物J,收率92%。

[0140] MS m/z(ES):506[M+1]

[0141] 第二步:化合物TAK-875的制备

[0142] 向25ml反应瓶中加入化合物J(207mg,0.41mmol),NaOH(50mg,1.25mmol),EtOH(3ml)和H₂O(6ml),然后将该混合物加热到90°C约7小时,薄层色谱监控反应完毕。用2N盐酸水溶液调节pH=1~2,用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后pTLC(DCM:MeOH=20:1)

纯化得189mg白色固体TAK-875,收率88%,ee99.7%[column,CHRALPAK AD-3(NC002),4.6mm i.d.×250mm;mobile phase,hexane/2-propanol/TFA=500:500:1(v/v/v)by isocratic elution;flow rate,0.5ml/min;detection,UV220nm;column temperature,30°C]。

[0143] MS m/z(ES):525[M+1]

[0144] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ7.44-7.37(m,2H),7.16(s,1H),7.06(t,J=8.3Hz,2H),6.64(s,2H),6.51-6.46(m,2H),5.06(s,2H),4.76(t,J=9.2Hz,1H),4.29(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),4.13(t,J=5.7Hz,2H),3.85-3.77(m,1H),3.30-3.26(m,2H),2.97(s,3H),2.81(dd,J=17.2,5.6Hz,1H),2.62(dd,J=16.8,9.2Hz,1H),2.38-2.32(m,2H),1.99(s,6H)。

[0145] 实施例6:化合物TAK-875的制备

[0146] 第一步:化合物J的制备

[0147] 向100ml的三口反应瓶中加入化合物H(1.03g,2.81mmol),(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈(640mg,3.65mmol),碳酸钾(971g,7.03mmol)和二甲亚砜(36ml),然后将该混合物加热到80°C反应约6小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)得1.30g白色固体化合物J,收率91%。

[0148] MS m/z(ES):506[M+1]

[0149] 第二步:化合物TAK-875的制备

[0150] 向25ml反应瓶中加入化合物J(207mg,0.41mmol),KOH(46mg,0.82mmol),正丙醇(3ml)和H₂O(6ml)。然后将该混合物加热到60°C约6小时,薄层色谱监控反应完毕。用2N盐酸水溶液调节pH=1~2,用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后pTLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得191mg白色固体TAK-875,收率89%,ee99.8%。

[0151] 质谱和核磁数据与实施例5保持一致。

[0152] 实施例7:化合物TAK-875的制备

[0153] 第一步:化合物J的制备

[0154] 向100ml的三口反应瓶中加入化合物H(1.03g,2.81mmol),(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙腈(738mg,4.21mmol),碳酸铯(2.75g,8.4mmol)和THF(40ml),然后将该混合物加热到50°C反应约10小时,薄层色谱监控反应完毕。将反应液到入水里,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)得1.32g白色固体化合物J,收率93%。

[0155] MS m/z(ES):506[M+1]

[0156] 第二步:化合物TAK-875的制备

[0157] 向25ml反应瓶中加入化合物J(207mg,0.41mmol),LiOH(39mg,1.64mmol),EtOH(3ml)和H₂O(6ml),然后将该混合物加热到100°C约7小时,薄层色谱监控反应完毕。用2N盐酸水溶液调节pH=1~2,用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相、干燥、浓缩后pTLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得189mg白色固体TAK-875,收率88%,ee99.8%。

[0158] 质谱和核磁数据与实施例5一致。

[0159] 实施例8对比试验

[0160] 将本发明实施例5~7制备的TAK-875与按照文献Optimization of

[0161] (2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yl)acetic Acids:Discovery of a Non-Free

Fatty Acid-Like, Highly Bioavailable G Protein-Coupled Receptor40/Free Fatty Acid Receptor1 Agonist as a Glucose-Dependent Insulinotropic Agent (J. Med. Chem. 2012, 55, 3960-3974)公开的方法制备的TAK-875产品,通过HPLC自身对照法测定杂质,面积归一法和滴定法测定含量,对比收率、ee值,具体如下:

[0162]

指标	文献 (J. Med. Chem. 2012, 55, 3960-3974) 制备的样品	实施例 5	实施例 6	实施例 7
单个最大杂质	0.46%	0.12%	0.11%	0.08%
含量	98.55%	99.25%	99.34%	99.29%
收率	82%×85%	92%×88%	91%×89%	93%×88%
ee 值	99.6%	99.7%	99.8%	99.8%

[0163] 从上表中可以看出,与对比文献相比,本发明实施例5~7制备的TAK-875产品单个最大杂质明显低于对比文献制备的产品,而含量、收率、ee值均优于对比文献,说明采用本本发明制备的产品质量更优,且本发明的制备工艺简单,起始物料廉价易得,反应条件温和,无需使用手性制备HPLC进行手性拆分或手性催化剂进行催化氢化即可得到高收率和高光学纯度的产品,较现有技术更适合工业化大规模生产。