



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102167715 B

(45) 授权公告日 2013.04.24

(21) 申请号 201110053817.1

(22) 申请日 2011.03.07

(73) 专利权人 上海惠斯生物科技有限公司
地址 201206 上海市浦东新区金穗路 1501
号 A-301

(72) 发明人 卓碧钦 邢溪娟

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限
责任公司 31113
代理人 张劲风

(56) 对比文件

WO 02083066 A2, 2002.10.24, 全文.

US 6515117 B2, 2003.02.04, 全文.

CN 1756759 A, 2006.04.05, 全文.

王剑波. 手性有机化合物与不对称合成.《大
学化学》. 2008, 第 15 卷 (第 4 期), 第 6-12 页.

审查员 贾丹

(51) Int. Cl.

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 209/20 (2006.01)

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 227/42 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种钠-葡萄糖协同运转蛋白-2 原料药的共
晶制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗 II 型糖尿病原料药的
制备方法, 特别涉及一种钠-葡萄糖协同运转
蛋白-2 原料药的共晶制备方法。主要解决现
有制备方法反应步骤多、脱甲氧基条件高、得到
贝塔构型主产物收率低的技术问题。本发明的
技术方案为: 一种钠-葡萄糖协同运转蛋白-2
原料药的共晶制备方法, 包括以下步骤: 由 N-3
((3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)
苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡
喃-3, 4, 5-三醇) 加入手性组分(X) 经选择性络合
与还原剂脱去甲氧基, 然后降温共晶, 一锅法得到
达格列净-X。本发明主要用于钠-葡萄糖协同运
转蛋白-2 原料药的制备。

1. 一种钠 - 葡萄糖协同运转蛋白 -2 原料药的共晶制备方法,其特征是包括以下步骤:由 (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基) 苯基)-6-(羟甲基)-2- 甲氧基四氢 -2H- 吡喃 -3, 4, 5- 三醇加入疏水性手性氨基酸经选择性络合与还原剂脱去甲氧基,然后降温共晶,一锅法得到最终产品达格列净 - 手性组分共晶体;所述还原剂选自氰基硼氢化钠或醋酸硼氢化钠。

2. 根据权利要求 1 所述的一种钠 - 葡萄糖协同运转蛋白 -2 原料药的共晶制备方法,其特征是所述疏水性手性氨基酸选自脯氨酸、色氨酸或苯丙氨酸中的一种。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种钠 - 葡萄糖协同运转蛋白 -2 原料药的共晶制备方法,其特征是所述疏水性手性氨基酸的手性构型选 L 型。

一种钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 -2 原料药的共晶制备方法

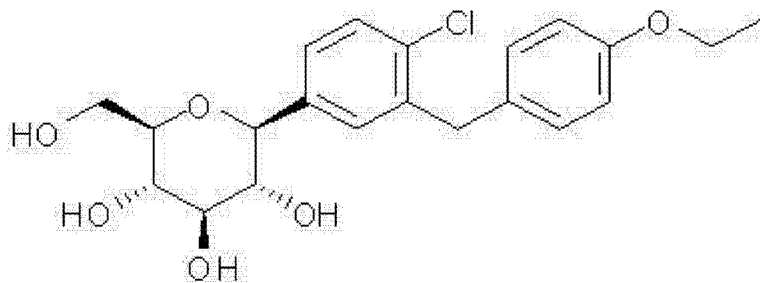
技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗 II 型糖尿病原料药的制备方法,特别涉及一种钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 -2 原料药的共晶制备方法。

背景技术

[0002] II 型糖尿病是一种慢性渐进性疾病,其特征是胰腺 beta 细胞出现功能紊乱,由此减少了胰岛素分泌,并导致葡萄糖含量升高。随着时间的流逝,这种持续性的多糖症就引发胰岛素抵抗恶化以及进一步的 beta 细胞功能紊乱。许多 II 型糖尿病患者都有并发症,如肥胖和高血压。大约半数的接受治疗的患者目前降糖疗法的控制效果不理想,而多参数已经得到控制的患者甚至更少,市场需求巨大且尚未得到满足。在过去,II 型糖尿病的治疗主要侧重于胰岛素依赖型机制。而 SGLT2 抑制剂(钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2),独立于胰岛素的治疗方法可能为 II 型糖尿病患者控制葡萄糖含量方面提供一个选择。百时美施贵宝和阿斯利康于 2007 年达成合作,共同开发 II 型糖尿病的选择性试验药物 Dapagliflozin (达格列净)。该药通过对 SGLT2 的抑制可促进尿液里的葡萄糖和相关热量的排泄,从而降低血液里的葡萄糖含量。达格列净对于用二甲双胍单独治疗不能有效控制血糖的糖尿病患者,或单独用饮食控制和运动不能有效控制血糖的糖尿病患者具有良好的临床效果。目前,在非胰岛素依赖型药品中,达格列净的治疗效果是临床最好的。

[0003]



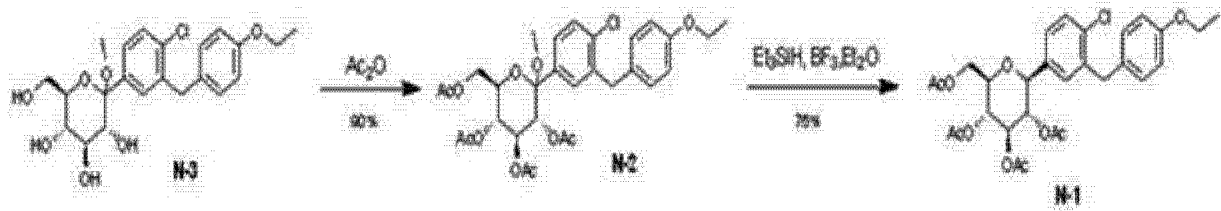
Dapagliflozin

[0004] 达格列净的结构式中,由于糖环结构含有四个羟基,自由分子状态易吸潮变质,因此在达格列净原料药的生产中,为了解决这一问题,BMS (百时美施贵宝)原厂使用了共晶的方式,使达格列净与共晶分子(X) 结合共晶成为一种相对稳定的固体,便于稳定存放,品质可控,以及制剂产品的生产。

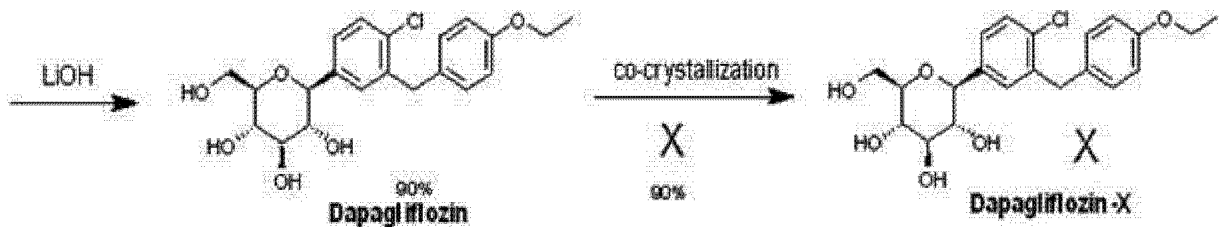
[0005] 药物共晶是一种新的药物固体形态,它可以改善药物的理化性质、增加稳定性、提高生物利用度,是目前国际晶体工程学研究的前沿和焦点。

[0006] 因此,在 BMS 原厂的达格列净生产工艺中,达格列净共晶成为最后一步工艺并成为 BMS 申请 DMF 的标准。其中,最后四步的工艺路线如下反应式所示:

[0007]

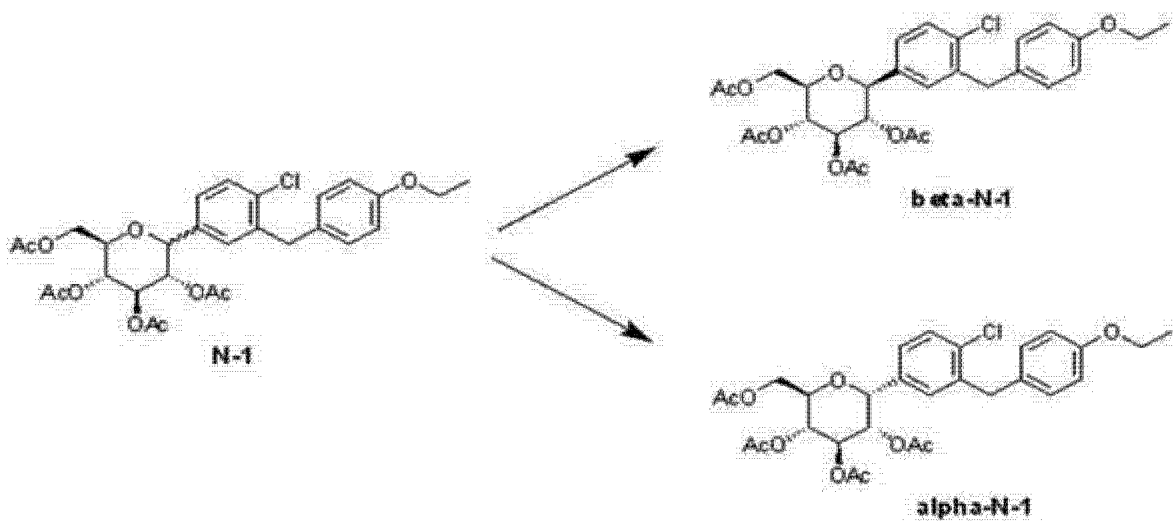


[0008]



[0009] 先由 N-3 ((3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇) 通过上乙酰基保护基得到 N-2, 然后用路易斯酸三乙基硅氢(Et_3SiH) 脱甲氧基得到 N-1. N-1 步骤包括阿尔法(a) 和贝塔(b) 构型的拆分。

[0010]



[0011] Beta-N-1 在氢氧化锂(LiOH) 水解作用下得到自由态的 Dapagliflozin (达格列净), 最后与共晶组分结合形成达格列净-X 稳定的共晶产品。

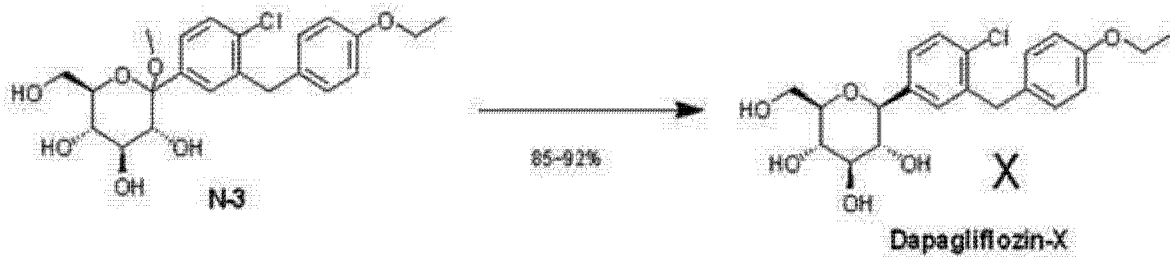
发明内容

[0012] 本发明的目的是提高一种钠-葡萄糖协同运转蛋白-2 原料药的共晶制备方法, 主要解决现有制备方法反应步骤多、脱甲氧基条件高、得到贝塔构型主产物收率低的技术问题。

[0013] 本发明的技术方案为: 一种钠-葡萄糖协同运转蛋白-2 原料药的共晶制备方法, 包括以下步骤: 由 N-3 ((3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇) 加入手性组分(X) 经选择性络合与还原剂脱去甲氧基, 然后降温共晶, 一锅法得到最终产品达格列净-X 共晶体。

[0014] 反应式如下：

[0015]



[0016] 反应条件：1) MeOH/H₂O, 2) 手性分子 X, 3) 还原消除, 4) 共晶。

[0017] 所述还原剂选自氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠或硼氢化钠中的一种；所述手性组分是疏水性手性氨基酸，手性氨基酸既参与立体选择性脱去甲氧基，还参与形成共晶，手性氨基酸选自脯氨酸、色氨酸或苯丙氨酸中的一种，手性构型优选 L 型。

[0018] 本发明的有益技术效果是：反应步骤大大缩短，脱甲氧基条件和试剂变的更加简便和经济。由于预先手性氨基酸作为辅助手段，使得脱甲氧基反应比 BMS 专利条件有更高的选择性。

[0019] BMS 在脱甲氧基时，a/b 比例是 1：6~10。也就是 9~14% 是阿尔法构型副产物。而本发明中预先加入手性助剂的策略，使得脱甲氧基可以非常高比例的得到贝塔构型主产物，根据实施例，贝塔构型比例达到 98% 以上，这远优于 BMS 专利中 86~91% 的结果。另外，手性辅助脱甲氧基氨基酸试剂(X)，在降温过程中，X 又充当了共晶试剂的角色，与达格列净形成共晶产物达格列净-X。达格列净-X 相对自由态达格列净具有更好的稳定性。本发明与 BMS 原厂对比数据见表 1。

[0020] 表 1 本发明与 BMS 原厂对比数据

[0021]

	步骤数	总收率	成本	a/b 比例
原工艺	4	55%	100% (四步)	1：6~10
本发明	1	85~92%	20%	1：99

具体实施方式

[0022] 实施例 1：

[0023] 在 250 毫升三口瓶加入 4 克 N-3, 50 毫升甲醇, 5 毫升水, 搅拌下升温到 70℃, 使得悬浊液逐渐透明。加入 L- 脯氨酸 5 克, 继续搅拌 2h。分批加入氰基硼氢化钠, 至 HPLC 检测 N-3 全部反应, 加入盐酸调 pH 值到 7。然后降温搅拌过夜, 析出沉淀。过滤, 用正己烷打浆, 固体真空干燥 24 小时, 得到白色固体最终产品 5g (纯度 99.62%, 收率 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO), δ 12.05 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, J=6Hz), 7.32 (m, 2H), 7.08 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.78 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.10-3.83 (m, 8H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.05 (b, 2H), 2.82 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 8H), 1.34 (t, 3H, J=7Hz)。

[0024] 实施例 2：

[0025] 在 250 毫升三口瓶中, 加入 4.4 克 N-3, 60 毫升乙醇, 6 毫升水, 搅拌下升温到 80℃, 使得悬浊液逐渐透明。加入 L- 脯氨酸 5.5 克, 继续搅拌 2h。分批加入醋酸硼氢化钠, 至 HPLC 检测 N-3 全部反应, 加入盐酸调 pH 值到 7。然后降温搅拌过夜, 析出沉淀。过滤后用正己烷

打浆,固体真空干燥 24 小时,得到白色固体最终产品 5.8 克(纯度 99.36%,收率 89%)。

[0026] 实施例 3:

[0027] 在 100 毫升三口瓶中,加入 2.2 克 N-3,30 毫升乙醇,3 毫升水,搅拌下升温到 80℃,使得悬浊液逐渐透明。加入 L-色氨酸 3.4 克,继续搅拌 2h。分批加入氰基硼氢化钠,至 HPLC 检测 N-3 全部反应,加入盐酸调 pH 值到 7。然后降温搅拌过夜,析出沉淀。过滤后用正己烷打浆,固体真空干燥 24 小时,得到白色固体最终产品 3.6 克(纯度 99.45%,收率 88%)。1H NMR (400MHz, DMSO), 12.45 (s, 2H), 10.53 (s, 2H), 8.33 (m, 4H), 7.60 (d, 2H, J=5.5Hz), 7.30-7.06 (m, 13H), 6.78 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.14-3.90 (m, 9H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.42-3.06 (m, 8H), 1.43 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[0028] 实施例 4:

[0029] 在 100 毫升三口瓶中,加入 2 克 N-3,30 毫升甲醇,3 毫升水,搅拌下升温到 70℃,使得悬浊液逐渐透明。加入 L-苯丙氨酸 2.2 克,继续搅拌 2h。分批加入氰基硼氢化钠,至 HPLC 检测 N-3 全部反应,加入盐酸调 pH 值到 7。然后降温搅拌过夜,析出沉淀。过滤后用正己烷打浆,固体真空干燥 24 小时,得到白色固体最终产品 3.1 克(纯度 99.54%,收率 92%)。1H NMR (400MHz, DMSO), 12.55 (s, 2H), 8.40 (s, 2H), 7.41-7.07 (m, 15H), 6.72 (d, 2H, J=8.2Hz), 4.18-3.90 (m, 9H), 3.80-3.69 (b, 2H), 3.43-3.25 (m, 8H), 1.36 (t, 3H, J=7Hz)。