



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112500267 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(21) 申请号 202011400070.8

(22) 申请日 2020.12.04

(71) 申请人 江苏慧聚药业有限公司

地址 226123 江苏省南通市海门区三厂街
道青化路18号

(72) 发明人 胡林 徐涛 邱小龙 李小跃
左智伟 刘文博 储玲玲 袁希萌
邹平

(51) Int. Cl.

C07C 41/30 (2006.01)

C07C 43/225 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

B01J 31/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

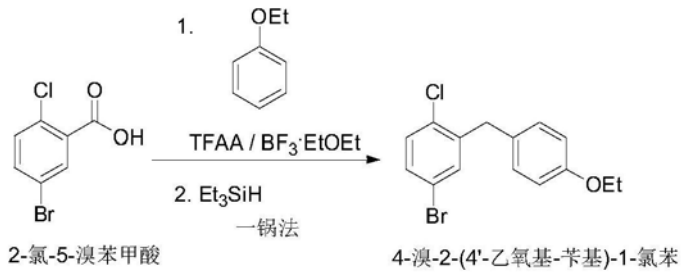
(54) 发明名称

4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的制备

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种步骤更短、更绿色的合成4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的方法,为达格列净、索格列净和埃格列净等SGLT-2抑制剂药物的关键中间体生产提供更有效的合成策略。选择2-氯-5-溴苯甲酸与苯乙醚,在三氟乙酸酐存在下,以三氟化硼乙醚为催化剂,完成直接酰基化反应,不经处理,加入三乙基硅烷一锅反应得到目标化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯。

1. 一种一锅合成4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的方法,反应式如下:



其特征在于:2-氯-5-溴苯甲酸与苯乙醚在三氟乙酸酐(TFAA)和催化量三氟化硼乙醚(BF₃·EtOEt)存在下反应后,不经处理,直接加入三乙基硅烷一锅反应得到目标化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯。

4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的制备

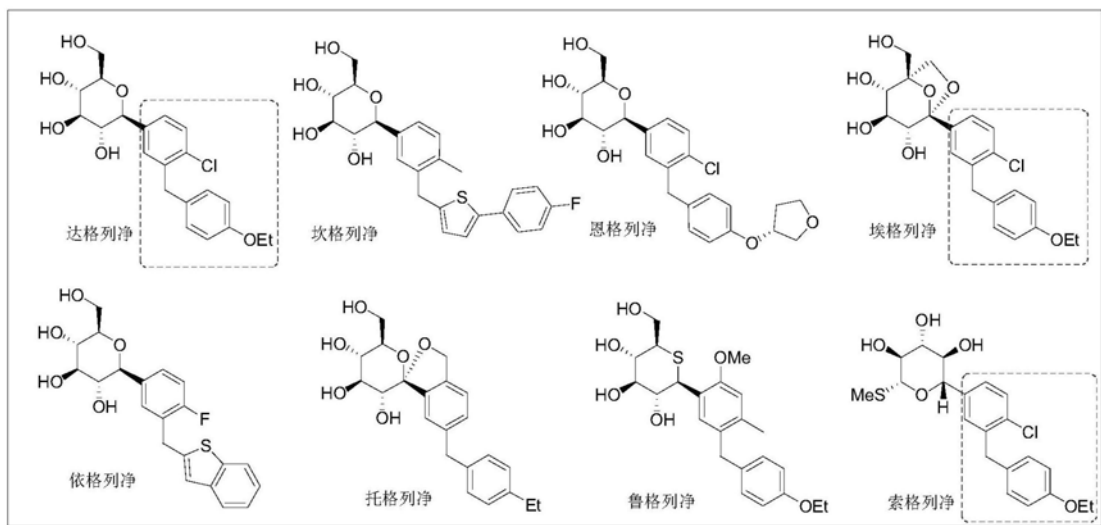
技术领域

[0001] 本发明属于化合物合成方法领域,具体涉及化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的合成。

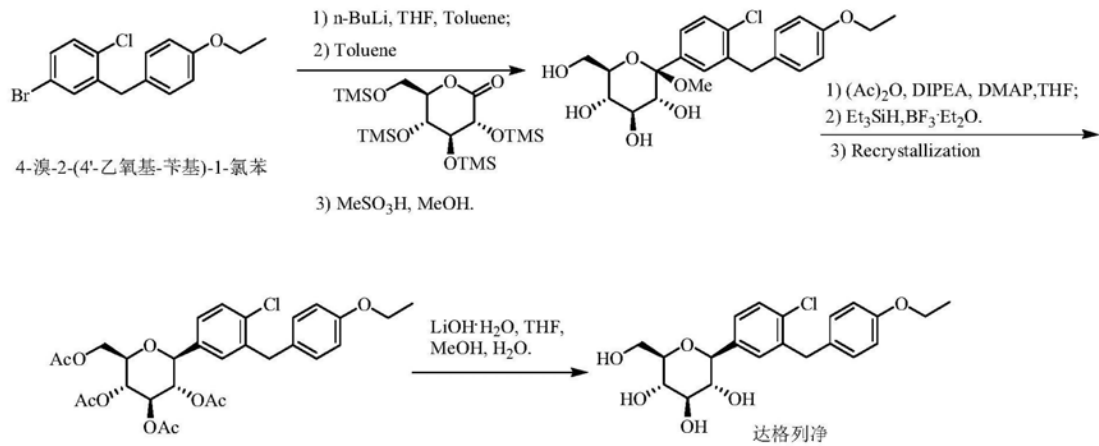
背景技术

[0002] SGLT-2蛋白存在于人体肾小球上皮细胞管腔内,在其作用下,经由肾小管滤过的葡萄糖被重新吸收的比率高达90%,抑制了SGLT-2蛋白的生物作用即可实现降低血糖的目的。作为新型降糖药物,SGLT-2抑制剂独特的降糖机制与胰岛素无关,是不依赖胰岛素的降糖药物新靶点,引起低血糖的风险很低。与其它降糖药物相比较,其作用机制新颖,为排出血液中多余的葡萄糖开启了一条新途径。SGLT-2抑制剂在降低血糖、心血管保护、肾脏保护等方面都有不俗的表现,甚至还可能与抗坏血酸、醌类物质联合用于癌症的治疗。

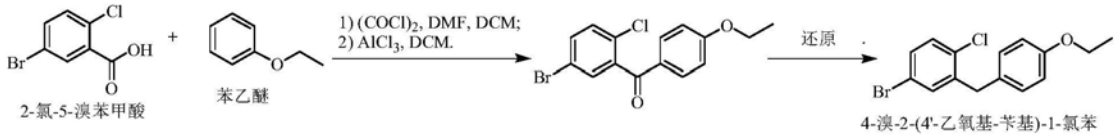
[0003] 目前,国内有多款SGLT-2抑制剂药物处于在研阶段,如恒瑞医药的恒格列净、广东东阳光的荣格列净、山东轩竹医药的加格列净等。全球已经上市的主要有达格列净(Dapagliflozin)、坎格列净(Canagliflozin)、恩格列净(Empagliflozin)、埃格列净(Ertugliflozin)鲁格列净(Luseogliflozin)、依格列净(Ipragliflozin)、托格列净(Tofogliflozin)和索格列净(Sotagliflozin)等。它们的化学结构式如下所示:



[0004] 如上可以看出,这些SGLT-2抑制剂在化学结构上有着相似之处,都包含相似的糖基基团(六元杂环,主要是四氢吡喃环)与芳基基团相连。其中,达格列净、埃格列净和索格列净具有相同的芳基基团,化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯是合成它们的共同关键中间体,例如US2004138439中由该化合物出发,合成达格列净的方法如下:

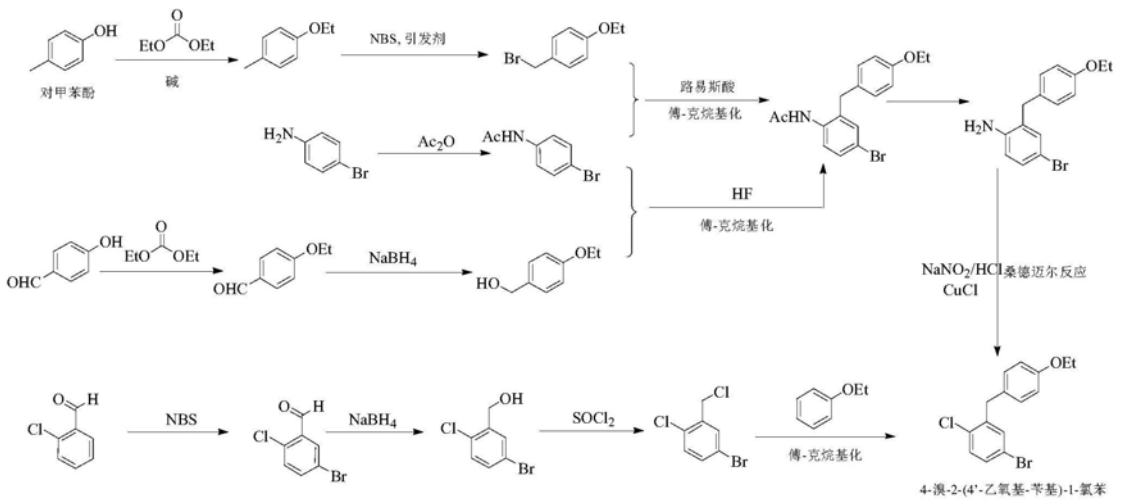


[0005] 已报道化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的合成主要有以下方法，US2004138439、W02010/22313A2和W02015/132803A2中均选用以2-氯-5-溴苯甲酸为起始物，起始物经酰氯化后在三氯化铝催化下，与苯乙醚发生傅-克酰基化反应，纯化分离得到二芳基酮化合物，再还原芳基酮化合物即得到4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯。



[0006] 该方法步骤短，选择性好，收率也高，不足之处在于酰氯化反应大量酸性酰氯化试剂的使用和酸性废弃物的产生，以及傅-克反应中三氯化铝的使用和酸性废水问题，不符合绿色生产需求，也大大增加生产设备的耐腐蚀要求和维护成本。

[0007] CN107382679A、CN107573311A、CN107540648A和CN108084130A等专利报道的另一类方法则以傅-克烷基化反应为基础。这类方法步骤较长，以苄醇或苄卤参与的傅-克烷基化反应完成二芳基甲烷的构建，且存在卤代、桑德迈尔反应等反应步骤，存在烷基化反应的选择性问题和一些安全问题，不及酰基化反应的高效、便捷。

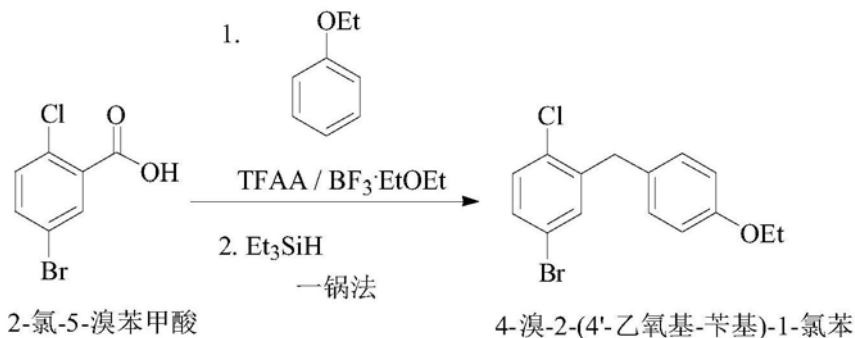


[0008] 因此，已有合成4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的酰基化方法存在酸性物料的使用以及酸性废气(氯化氢等)、酸性废水(三氯化铝等)的产生问题；烷基化的方法则存在步骤长，选择性差及反应安全方面的问题，这些问题对于工业化放大生产来说，都是很大的麻烦。

[0009] 如前所述, SGLT-2抑制剂降糖药物具有广阔的市场前景, 恩格列净、达格列净等已经成为年销售超过10亿美元的重磅品种, 4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯作为达格列净、埃格列净和索格列净的共同关键中间体, 很有必要进一步开发其高效、绿色的合成方法。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于提供一种步骤更短、更有效的合成4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的方法, 用于一些SGLT-2抑制剂降糖药物的工业化生产。本发明的合成路线如下:



[0012] 以2-氯-5-溴苯甲酸为起始物, 与苯乙醚在三氟乙酸酐 (TFAA) 和催化量三氟化硼乙醚 ($\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$) 存在下反应后, 不经处理, 直接加入三乙基硅烷一锅反应得到目标化合物4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯。该方法条件温和, 简单、高效, 不涉及酰氯化试剂和三氯化铝的使用, 仅使用催化量的三氟化硼乙醚与反应伴生的三氟乙酸作为酸催化剂, 一锅完成酰基化和羰基的还原。相较于传统的合成方法, 后处理容易, 经过简单的洗涤, 浓缩、结晶即可得到目标物, 同时不涉及大量酸性气体、三氯化铝酸性废水等难处理废弃物的处置, 绿色环保, 具有很好的实用性, 适合工业化放大生产使用。

具体实施方式

[0013] 通过下面的实施例可以更具体的理解本发明, 但其是举例说明而不是限制本发明的范围, 本领域内的技术人员对本发明所做的简单替换和改进等均包含在本发明所保护的技术方案之内。

实施例一: 4-溴-2-(4'-乙氧基-苄基)-1-氯苯的合成

[0014] 250mL四颈瓶先后加入三氟乙酸酐 (84.0g, 400mmol)、苯乙醚 (14.7g, 120mmol)、三氟化硼乙醚络合物 (1.42g, 10mmol), 分次投入2-氯-5-溴-苯甲酸 (23.5g, 100mmol), 搅拌下升温至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应6小时, 得到深褐色溶液。降温至室温, 加入三乙基硅烷 (34.9g, 300mmol), 重新升温至 $55-60^\circ\text{C}$ 保温反应18h。降温后减压浓缩除去低沸点溶剂, 残余物加入二氯甲烷 (150mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (60mL) 洗涤分层, 收集有机层水洗 (60mL \times 2) 两次后浓缩。残余物加入乙醇重结晶, 过滤、 40°C 鼓风干燥后得白色标题化合物 (24.3g, 收率 74.5%)。