



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104860862 A

(43) 申请公布日 2015.08.26

(21) 申请号 201510165655.9

(22) 申请日 2015.04.09

(71) 申请人 浙江普洛得邦制药有限公司

地址 322118 浙江省金华市东阳市横店工业
区江南路 519 号

申请人 山东普洛得邦医药有限公司

(72) 发明人 祝方猛 赵胜贤 马向红 厉昆

陈亮 陈治 金龙

(74) 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限

公司 33224

代理人 张勋斌

(51) Int. Cl.

C07D 205/08(2006.01)

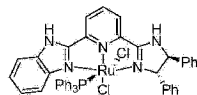
权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种依折麦布及其中间体的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种依折麦布及其中间体的合成方法,包括:在 Ru 催化剂的作用下,酮原料与氢供体进行不对称氢转移反应,反应完全后经过后处理得到所述的依折麦布及其中间体,所述的 Ru 催化剂的结构如式(III)所示。该合成方法采用了一种新的钌(II)-吡啶基 NNN 配合物作为催化剂,催化活性优异。本合成方法反应条件温和,安全环保,催化剂用量少,收率及产品的光学纯度高,适合大规模工业化生产。



(III)

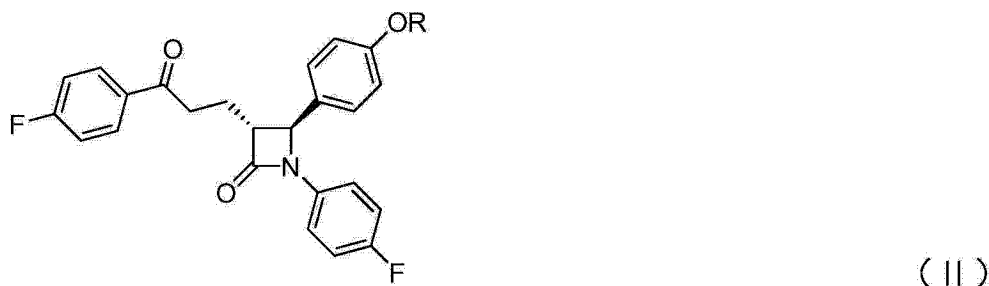
1. 一种依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,包括:

在 Ru 催化剂的作用下,酮原料与氢供体进行不对称氢转移反应,反应完全后经过后处理得到所述的依折麦布及其中间体;

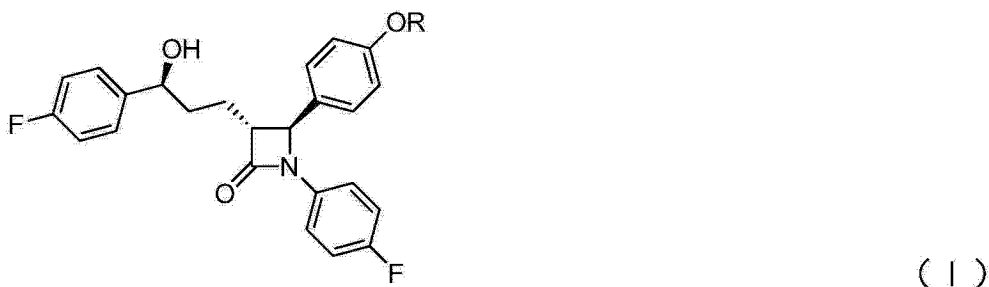
所述的 Ru 催化剂的结构如式 (III) 所示:



所述的酮原料的结构如式 (II) 所示:



所述的依折麦布及其中间体的结构如式 (I) 所示:



式 (I) 和 (II) 中, R 为 H、苄基、取代或者未取代的 $C_1 \sim C_5$ 烷基;

所述的 $C_1 \sim C_5$ 烷基上的取代基为卤素或者苯基。

2. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的 Ru 催化剂的用量为所述酮原料的 0.2 ~ 0.5mol%。

3. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的 R 为 H 或者 Bn。

4. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的氢供体为甲酸-有机胺体系或者甲酸盐-水体系。

5. 根据权利要求 4 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的氢供体为甲酸-三乙胺体系或甲酸钠-水体系。

6. 根据权利要求 5 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的氢供体为甲酸钠-水体系时,加入催化量的相转移催化剂。

7. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的不对称氢转移反应的温度为 10 ~ 60°C。

8. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的不对称氢转移反应在溶剂中进行,所述的溶剂选自二氯甲烷、乙腈、N, N- 二甲基甲酰胺和二甲亚砷中的至少一种。

9. 根据权利要求 1 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的后处理包括在醇 - 水体系中进行重结晶。

10. 根据权利要求 9 所述的依折麦布及其中间体的合成方法,其特征在于,所述的醇为甲醇、乙醇或异丙醇。

一种依折麦布及其中间体的合成方法

技术领域

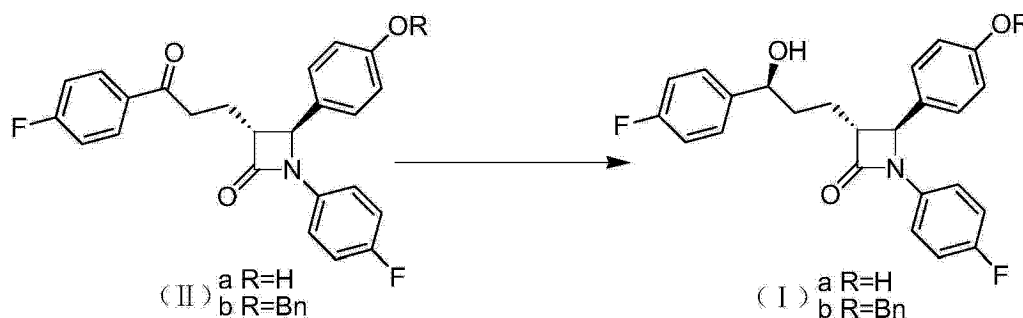
[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一种新的依折麦布及其中间体的手性合成方法,更具体地讲,通过一种新的手性钨配合物催化的不对称氢转移反应合成依折麦布及其中间体。

背景技术

[0002] 依折麦布是由先灵葆雅和默克公司联合开发的第一个选择性胆固醇吸收抑制剂类降脂药,2002年11月在德国首次上市,同期在美国上市,商品名益适纯(Ezetrol),与辛伐他汀的复方制剂葆至能(Vytorin)也于2004年7月经FDA批准上市。依折麦布相关药物市场前景广阔,开发依折麦布有显著的社会及经济效益。

[0003] 迄今为止,文献中报道了多条依折麦布的合成路线,这些合成路线中共同的关键步骤是 α -取代的对氟苯乙酮中间体的不对称还原反应。其中最常见的手性还原反应如下式所示:

[0004]



[0005] 先灵葆雅公司在期刊文献(“A Novel One-step Diastereo- and Enantioselective Formation of trans-Azetidinones and Its Application to the Total Synthesis of Cholesterol Absorption Inhibitors”, Guangzhong Wu 等, J. Org. Chem. 1999, 64, 3714-3718)及专利 W09745406 中描述了式(II)依折麦布中间体通过 Corey-Bakshi-Shibata 还原反应(简称 CBS 还原)制备式(I)目标产物,即在手性恶唑硼烷催化剂的催化下,用硼烷二甲硫醚还原相应的酮。CBS 还原法是依折麦布合成中广泛使用的制备方法,但这条工艺路线最大的缺点是安全环保问题。硼烷二甲硫醚是易燃易爆试剂,存在严重的安全隐患,不利于工业化生产。反应同时产生化学计量的硼酸盐废盐,环境污染严重。

[0006] 中国专利申请 CN101423515 涉及的是用(-)-二异松蒎基氯硼烷(缩写(-)-DIP-Cl)还原式(II)依折麦布中间体。此类制备方法的缺点是二异松蒎基氯硼烷和 CBS 还原使用的硼烷二甲硫醚存在相同的安全环保问题,而且成本高。

[0007] 国际专利申请 W02008151324 公开了式(II)依折麦布中间体在酮醛还原酶 Kred 的催化下还原到式(I)目标产物,还原剂是辅酶 NADH 或 NADPH。酶催化还原法绿色环保,但成本较高。

[0008] 国际专利申请 WO2008089984 描述了式 (II) 依折麦布中间体在手性钌催化剂的催化下通过不对称氢转移反应还原到式 (I) 目标产物。采用的催化剂是 Noyori 的手性单磺酰二胺配体 (缩写 TsDPEN) 配位的钌 (II) 配合物, 使用的氢供体是甲酸衍生物。该技术方案中催化剂的使用量较大, 一般为底物的 0.96 ~ 2.4mol%, 由于所用的催化剂和配体的价格较为昂贵, 不适合大规模应用。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种可供大规模工业化生产的依折麦布及其中间体的制备方法。

[0010] 一种依折麦布及其中间体的合成方法, 包括:

[0011] 在 Ru 催化剂的作用下, 酮原料与氢供体进行不对称氢转移反应, 反应完全后经过后处理得到所述的依折麦布及其中间体;

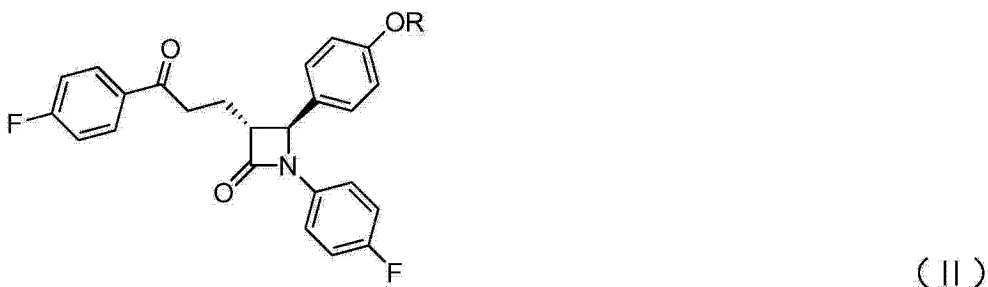
[0012] 所述的 Ru 催化剂的结构如式 (III) 所示:

[0013]



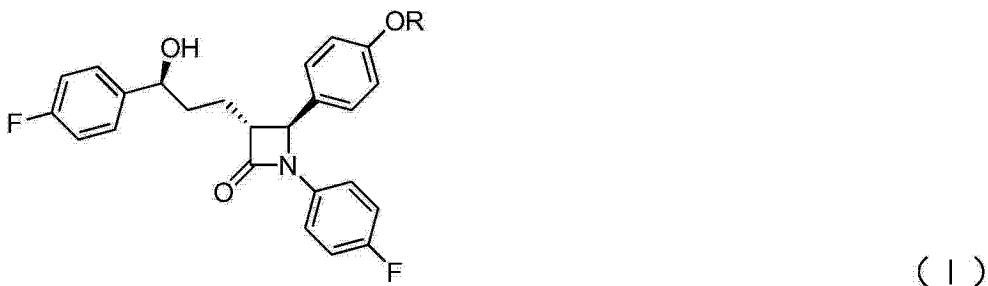
[0014] 所述的酮原料的结构如式 (II) 所示:

[0015]



[0016] 所述的依折麦布及其中间体的结构如式 (I) 所示:

[0017]

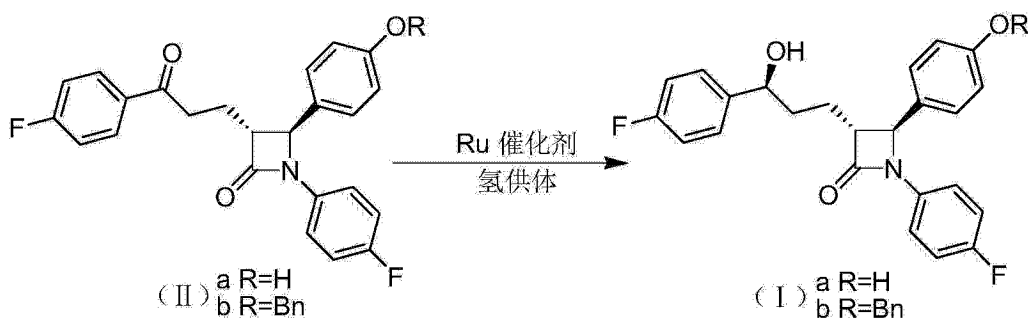


[0018] 式 (I) 和 (II) 中, R 为 H、苄基、取代或者未取代的 C₁~C₅烷基;

[0019] 所述的 C₁~C₅烷基上的取代基为卤素或者苯基。

[0020] 本发明采用的工艺是 Noyori 的不对称氢转移反应, 如下式所示:

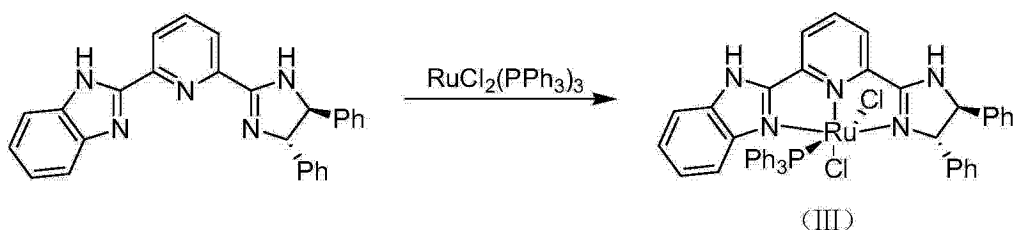
[0021]



[0022] 本发明通过采用特殊的催化剂,大大降低了催化剂的用量,同时提高了产品的收率和光学纯度,适合大规模的工业化生产。该催化剂的制备方法可以参考(“钌-吡啶基NNN配合物催化酮的室温不对称氢转移反应”,余正坤等,《催化学报》2013,34,1373-1377)

[0023] 催化剂的合成如下式所示:

[0024]

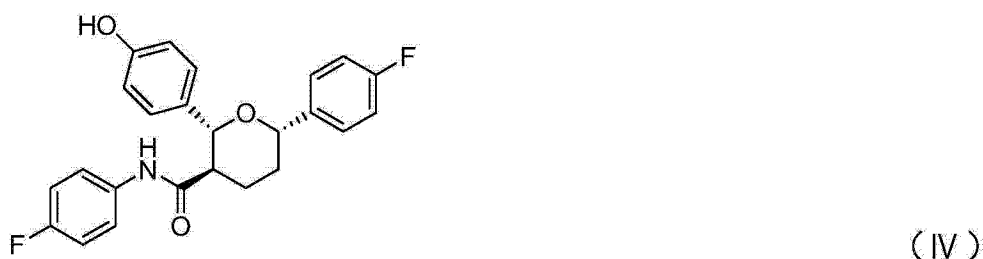


[0025] 作为优选,所述的 Ru 催化剂的用量为所述酮原料的 0.2 ~ 0.5mol%。经过精制析晶,产品收率最高可达 90% 以上,光学纯度最高可超过 99%。所谓的光学纯度是指,式 (I) 目标产物在式 (I) 目标产物和其非对映异构体中的百分率。

[0026] 作为优选,所述的 R 为 H 或者 Bn。当式 (II) 中 R = H,合成的目标产物即依折麦布;当式 (II) 中 R = Bn,合成的目标产物即依折麦布中间体-苄基保护的依折麦布,经催化氢化脱苄基后可得依折麦布。

[0027] 本发明中,氢供体的选择会对反应效果产生很大的影响,例如,选用异丙醇-碱(如异丙醇钾等)体系时,反应效果较差,容易产生多个降解杂质,这些杂质在采用其它氢供体时未曾检测到,其中酮 II a 反应后产生的最大杂质相对保留时间(RRT)为 0.62,结构式如式 (IV) 所示;作为优选,所述的氢供体为甲酸-有机胺体系或者甲酸盐-水体系;作为进一步的优选,所述的氢供体为甲酸-三乙胺体系或者甲酸钠-水体系。

[0028]



[0029] 所述的甲酸-三乙胺体系中的甲酸与三乙胺的摩尔比为 5:1 ~ 5,最优选为 5:2;所述的甲酸钠-水体系对环境友好,污染少,水的用量为过量,但反应多为两相反应,有时需添加相转移催化剂,如十六烷基三甲基溴化铵(CTMAB)。

[0030] 本发明的不对称氢转移反应条件温和,适宜的反应温度范围在 10 ~ 60℃ 之间,优

选为 20 ~ 40℃。

[0031] 所述的不对称氢转移反应在溶剂中进行,所述的溶剂选自二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和二甲亚砷中的至少一种。

[0032] 当所述的氢供体为甲酸-三乙胺体系时,所述的溶剂最优选为二氯甲烷,此时,反应收率为 90%以上,反应的光学纯度在 99%以上。

[0033] 所述的后处理包括在醇-水体系中进行重结晶,作为优选,所述的醇为甲醇、乙醇或异丙醇。

[0034] 同现有技术相比,本发明采用了一种新的钌(II)-吡啶基 NNN 配合物作为催化剂,不同于 TsDPEN 是一种双齿氮配体,这种新催化剂配位的是一种三齿氮配体,催化活性优异,合成方法反应条件温和,安全环保,催化剂用量少,收率及产品的光学纯度高,适合依折麦布的大规模工业化生产。

具体实施方式

[0035] 参照下列实施例说明本发明的特定实施方案。这些实施例是用以阐明本发明,而非以任何方式限制本发明。

[0036] 实施例 1:以甲酸-三乙胺为氢供体的酮(II a)的氢转移反应

[0037] 称取 40.7g 酮 II a(R = H, 0.1mol) 在 1L 反应瓶中,抽真空充氮置换三次。加入 250mL 乙腈搅拌溶解,控制内温 10℃。再将 0.17g 钌催化剂 III (0.2mmol) 和 52g 甲酸-三乙胺(摩尔比 5:2) 加入反应体系, TLC 跟踪反应至原料点消失。旋蒸溶剂至干,残留物用体积比 1:2 异丙醇:水重结晶,抽滤,洗涤三次,湿品 40℃真空干燥过夜,得 37.6g 依折麦布 I a, 收率 92%, 纯度及光学纯度经 HPLC 检测分别为 99.1%、99.2%。检测纯度和光学纯度(非对映异构体)为同一液相方法,下同。

[0038] 实施例 2:以甲酸-三乙胺为氢供体的酮(II b)的氢转移反应

[0039] 称取 49.8g 酮 II b(R = Bn, 0.1mol) 在 1L 反应瓶中,抽真空充氮置换三次。加入 300mL 二氯甲烷搅拌溶解,控制内温 30℃。再将 0.17g 钌催化剂 III (0.2mmol) 和 52g 甲酸-三乙胺(摩尔比 5:2) 加入反应体系, TLC 跟踪反应至原料点消失。旋蒸溶剂至干,残留物用体积比 1:2 乙醇:水重结晶,抽滤,洗涤三次,湿品 40℃真空干燥过夜,得 43.5g 依折麦布中间体 I b, 收率 87%, 纯度及光学纯度经 HPLC 检测分别为 97.6%、97.9%。

[0040] 实施例 3:以甲酸钠-水为氢供体的酮(II a)的氢转移反应

[0041] 称取 40.7g 酮 II a(R = H, 0.1mol) 和 3g 十六烷基三甲基溴化铵(CTMAB), 加入 1L 反应瓶中,抽真空充氮置换三次。加入 200mL 二氯甲烷和 200mL 水搅拌溶解,控制内温 40℃。再将 0.42g 钌催化剂 III (0.5mmol) 和 41g 甲酸钠加入反应体系, TLC 跟踪反应至原料点消失。反应冷却至室温,分出有机层,再水洗三次,有机相旋蒸溶剂至干,残留物用体积比 1:3 甲醇:水重结晶,抽滤,洗涤三次,湿品 40℃真空干燥过夜,得 33.6g 依折麦布 I a, 收率 82%, 纯度及光学纯度经 HPLC 检测分别为 92.3%、92.4%。

[0042] 实施例 4:以甲酸钠-水为氢供体的酮(II b)的氢转移反应

[0043] 称取 49.8g 酮 II b(R = Bn, 0.1mol) 在 1L 反应瓶中,抽真空充氮置换三次。加入 250mL 二甲亚砷和 150mL 水搅拌溶解,控制内温 60℃。再将 0.42g 钌催化剂 III (0.5mmol)、41g 甲酸钠加入反应体系, TLC 跟踪反应至原料点消失。再加入 350mL 水,反应冷却至 0℃,

抽滤,用体积比 1:2 异丙醇:水洗涤三次,湿品 40℃真空干燥过夜,得 42.1g 依折麦布中间体 I b,收率 84%,纯度及光学纯度经 HPLC 检测分别为 95.3%、95.8%。

[0044] 实施例 5:以异丙醇钾/异丙醇为氢供体的酮(II a)的氢转移反应

[0045] 称取 40.7g 酮 II a(R = H, 0.1mol) 在 1L 反应瓶中,抽真空充氮置换三次。加入 250mL 异丙醇搅拌溶解,控制内温 20℃。再将 0.17g 钨催化剂 III (0.2mmol) 和 0.1M 的异丙醇钾/异丙醇溶液(20mL) 加入反应体系, TLC 跟踪反应至原料点消失。旋蒸溶剂至干,残留物用体积比 1:2 异丙醇:水重结晶,抽滤,洗涤三次,湿品 40℃真空干燥过夜,得 31.1g 依折麦布 I a,收率 76%,纯度及光学纯度经 HPLC 检测分别为 88.7%、98.4%。式(IV)降解杂质(RRT = 0.62) 为 4.6%,未知降解杂质(RRT = 0.26 和 1.92) 分别为 2.0%、2.3%。