



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103044305 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 17

(21) 申请号 201310027710. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 01. 24

C07D 205/08 (2006. 01)

(71) 申请人 上海现代制药股份有限公司

地址 200137 上海市浦东新区建陆路 378 号

申请人 上海现代制药海门有限公司

(72) 发明人 于振鹏 魏宝康 王国平 刘石
侯建

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理
有限公司 31242

代理人 解文霞

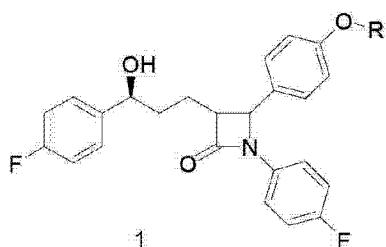
权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

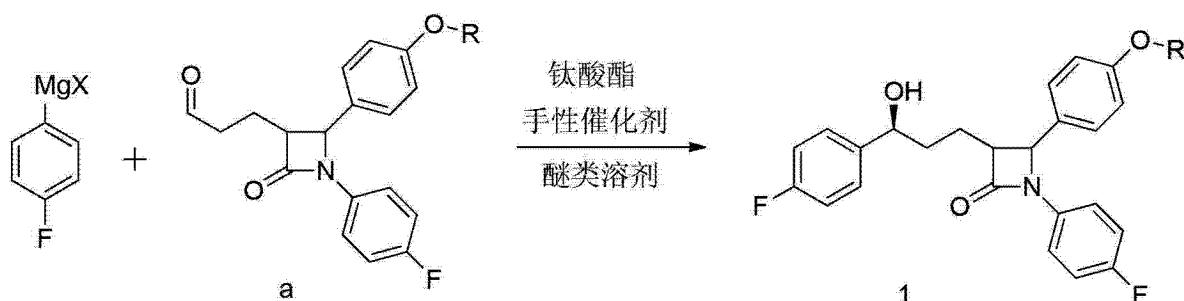
一种依折麦布中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及依折麦布关键中间体化合物的制备方法技术领域。本发明化合物 1 的制备方法是：将手性催化剂、钛酸酯和对氟苯基溴化镁一起制成三元络合体系，然后与下式的化合物 a 反应即可得到目标化合物 1。本发明的依折麦布关键中间体制备方法操作简单，消耗少，节约成本，且后处理简便易行，可以制备出高 de 值产品，适用于工业化生产。使用的原料化合物 a，用现有技术中相同的方法合成化合物 C，然后通过还原反应得到化合物 b，再经过氧化反应得到化合物 a，最后不对称格氏反应简便的合成了依折麦布关键中间体化合物 1，化合物 1 通过脱保护制备依折麦布，整条路线环保经济，操作易行，de 值可达 99% 以

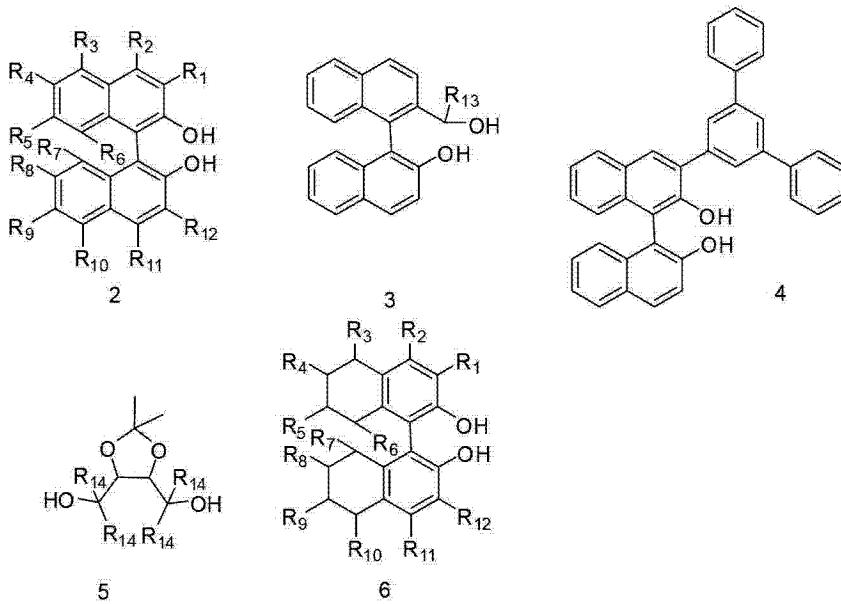


1. 下式化合物 1 的制备方法,该方法是:将手性催化剂、钛酸酯和对氟苯基卤化镁一起制成三元络合体系,然后与下式的化合物 a 反应即可得到目标化合物 1:



R为氢原子、苄基、单取代或多取代的芳基甲基、取代的硅烷基或四氢-2H-吡喃基，X为卤素。

2. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :R 为苄基。
 3. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :X 为溴。
 4. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :所述的芳基甲基为苄基或三苯甲基。
 5. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :单取代或多取代芳基甲基中所述的取代基为卤素、硝基、含 C1-C6 的烷基取代基、含 C1-C6 的烷氧基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基。
 6. 如权利要求 5 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :单取代或多取代芳基甲基中所述的取代基为氯原子、氟原子、硝基、甲氧基或苯基。
 7. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :取代的硅烷基中所述的取代基为含 C1-C6 的烷基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基。
 8. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 :手性催化剂选自 R-(+)-1,1'-联-2-萘酚、下式 2、3、4、5 或 6 所示二醇类手性化合物, 其中, R₁-R₁₂ 为氢或 C1-C6 的烷基取代基; R₁₃ 为苯基或 C6-C10 的取代苯基; R₁₄ 为苯基或 C6-C10 的取代基苯基。



9. 如权利要求 8 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于: R_1 - R_{12} 为氢, R_{14} 为苯基。

10. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : 醚类溶剂为乙醚, 四氢呋喃或甲基叔丁基醚。

11. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : 反应加入二甲氨基乙基醚、吗啉, 三乙胺或吡咯。

12. 如权利要求 11 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : 反应加入二甲氨基乙基醚。

13. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : 钛酸四异丙酯与 R-(+)-1,1'-联-2-萘酚的摩尔比为 1 ~ 10 : 1。

14. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : 化合物 a 与对氟苯基溴化镁的摩尔比为 1 : 1 ~ 20。

15. 如权利要求 1 所述化合物 1 的制备方法, 其特征在于 : R-(+)-1,1'-联-2-萘酚和钛酸四异丙酯混合时, 温度为 -30 ~ 50°C。

一种依折麦布中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种依折麦布关键中间体化合物的制备方法技术领域。

背景技术

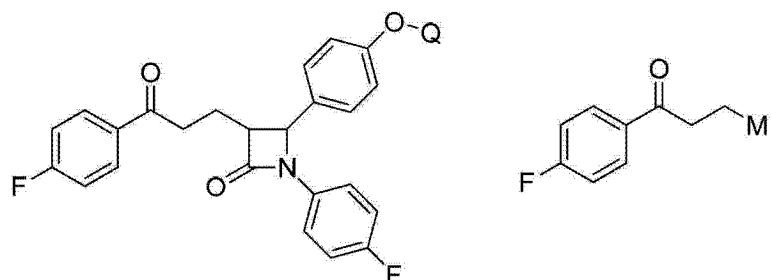
[0002] 心脑血管疾病是当前危害人类生命和健康最严重的病症，是中老年人的常见病和多发病。在许多国家是发病率和死亡率的首位。动脉粥样硬化是许多心脑血管疾病的基础，大量的实验和临床资料证明动脉粥样硬化和血脂代谢的异常密切相关。因此，调血脂药物成为当前新药研究的重要领域。

[0003] 通过前瞻性、随即和对照的临床研究，已经证明一些他汀类药物可以减少动脉粥样硬化和冠心病的发生，降低了冠心病所致的死亡率，降低了心肌梗死的发生率。而且进一步证明降至药物的治疗可以减少粥样硬化斑块内脂质的含量。加固纤维脂而稳定斑块，减少斑块破裂而引发的心肌梗死和脑梗死等等严重事件。此外，调血脂药还可恢复受损血管内皮细胞的功能，加强纤溶性和防止血栓形成，并且延缓人的动脉粥样硬化的进展和消退已形成的斑块。因此，积极使用调血脂药物治疗是减轻动脉粥样硬化和减少冠心病发生的重要措施。

[0004] 目前临床和常用的调节血脂的药物品种较多，例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂类，苯氧芳酸类，离子交换树脂或胆酸螯合剂，烟酸类以及其他调血脂类药物。其中依折麦布作为选择性抑制胆固醇吸收的新型调节血脂药物，表现出良好的效果。

[0005] 合成依折麦布的方法有很多，但是难点在于分子中手性 S- 羟基的构建。目前使用最广泛的方法就是先构建潜手性中间体芳酮(CN1131416, WO2006137080W02007119106, WO2007120824, WO2009067960 等)或芳酮衍生物(WO0034240, WO2005049592, WO200506120 等)，通过不对称氢化还原构建 s- 羟基。

[0006]



[0007] 现存不对称氢化的方法及不足：1. 用含有过渡金属 Ru 等的均相催化剂，存在的问题是催化剂回收困难，造成成本增加，并且会导致重金属污染(EP1953140, WO2007144780, WO2007/120824 等等)。2. 用 (-)- 二异松蒎基氯硼烷(WO2005049592, WO2005066120) 或 R-2- 甲基 -CBS- 恶唑硼烷(WO2008/032338, WO2009067960 等) 为手性催化剂，虽然还原的 de 值非常理想，但是伴随着催化剂不稳定，价格昂贵，反应条件苛刻，反应操作繁琐等不足。

[0008] 依折麦布的原研公司先灵公司 CN94193466.7 公开了一条制备依折麦布的路线，如下，

[0009] 联萘酚 / 钛酸酯体系是近年来不对称格氏反应领域出现的新方法, 以联萘酚和钛酸酯络合体系不对称催化格氏反应, 经济高效生成高手性选择性的醇类化合物, 且联萘酚可以通过碱化水洗, 酸化过滤的方法回收, 简便易行。

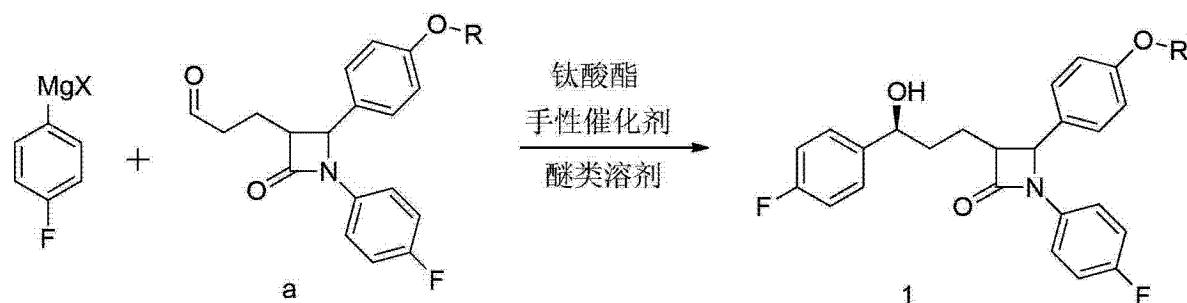
发明内容

[0010] 本发明的目的就在于解决上述现有技术问题, 提供一种与现有技术完全不同的依折麦布重要中间体化合物 1 的制备方法。本发明的制备方法操作简单, 消耗少, 节约成本, 且后处理简便易行, 可以制备出高 de 值产品, 适用于工业化生产。

[0011] 为达上述目的, 本发明采取的技术方案如下:

[0012] 下式化合物 1 的制备方法, 该方法是: 将手性催化剂、钛酸酯和对氟苯基卤化镁一起制成三元络合体系, 然后与下式的化合物 a 反应即可得到目标化合物 1:

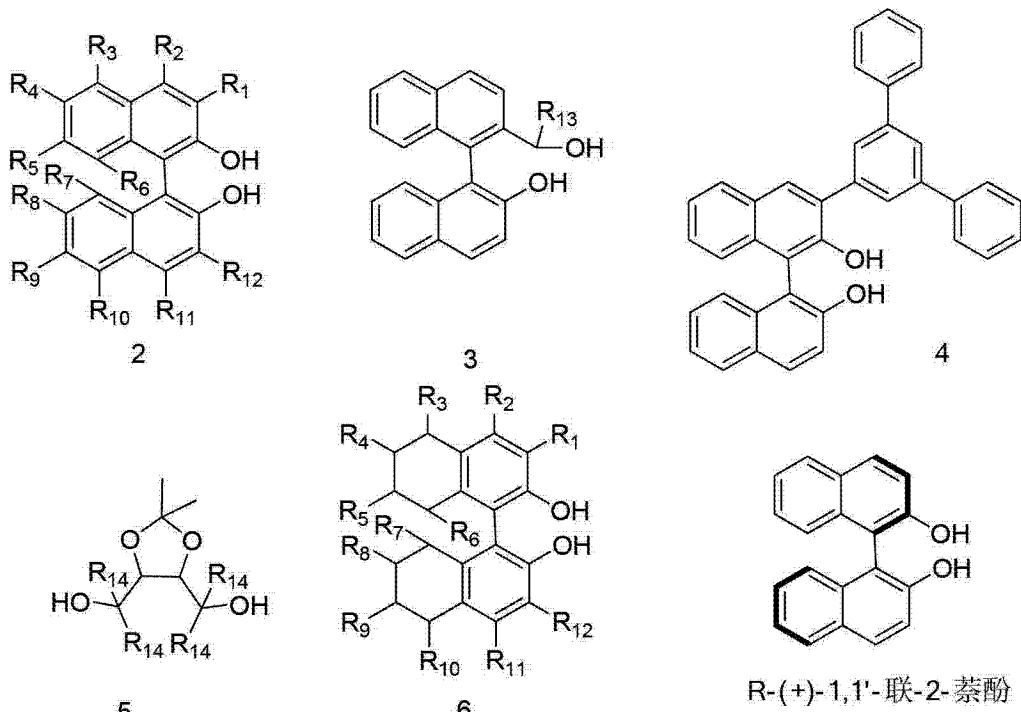
[0013]



[0014] R 为氢原子、苄基、单取代或多取代的芳基甲基、取代的硅烷基或四氢-2H-吡喃基。优选苄基。其中, 芳基甲基优选苄基或三苯甲基; 单取代或多取代芳基甲基中所述的取代基为卤素、硝基、含 C1-C6 的烷基取代基、含 C1-C6 的烷氧基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基, 优选氯原子、氟原子、硝基、甲氧基或苯基; 取代的硅烷基中所述的取代基为含 C1-C6 的烷基取代基或含 c6-c10 的芳基取代基; X 为卤素, 优选溴。

[0015] 上述化合物 1 的制备方法, 手性催化剂可选自如下 R-(+)-1,1' - 联-2-萘酚、式 2、3、4、5、6 所示二醇类手性化合物, 其中, R₁-R₁₂ 为氢或 C1-C6 的烷基取代基, 优选氢原子; R₁₃ 为苯基或 C6-C10 的取代苯基; R₁₄ 为苯基或 C6-C10 的取代基苯基, 优选苯基; 最优选 R-(+)-1,1' - 联-2-萘酚。钛酸酯优选钛酸四异丙酯。

[0016]



[0017] 上述化合物 1 的制备方法,操作步骤具体可按照两种方法 :1、溶剂中,将手性催化剂和钛酸酯混合,加入对氟苯基溴化镁制备三元络合体系,最后加入化合物 a,得到化合物 1 即可;2、也可先将化合物 a 溶于溶剂中,滴加上述三元络合体系。方法 1,优选的操作方法是,在醚类溶剂中,-5~5℃加入钛酸四异丙酯和 R-(+)-1,1'- 联 -2- 萘酚,搅拌,降温至-10℃或以下加入对氟苯基溴化镁搅拌 1 小时,最后加入化合物 a, TLC 监测反应终点。

[0018] 上述化合物 1 的制备方法,醚类溶剂为 C₄~C₁₀ 醚类溶剂,优选乙醚,四氢呋喃,甲基叔丁基醚。

[0019] 上述化合物 1 的制备方法,钛酸四异丙酯 :R-(+)-1,1'- 联 -2- 萘酚 =1~10 : 1。

[0020] 上述化合物 1 的制备方法,化合物 a :对氟苯基溴化镁 =1 : 1~20。

[0021] 上述化合物 1 的制备方法,R-(+)-1,1'- 联 -2- 萘酚和钛酸四异丙酯混合时,温度为-30~50℃。

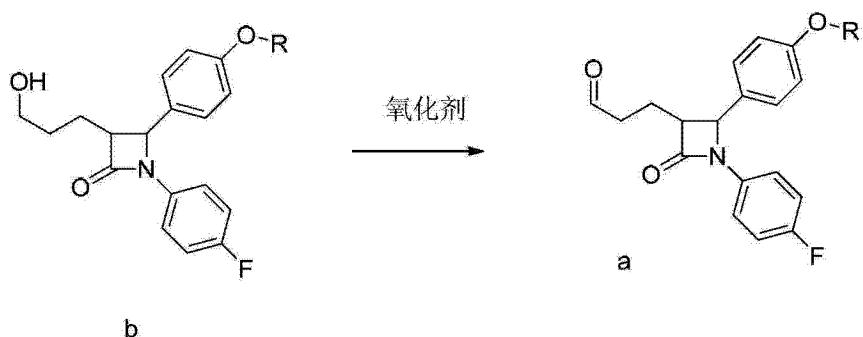
[0022] 上述化合物 1 的制备方法,加入格氏试剂时,温度为-30℃~50。

[0023] 上述化合物 1 的制备方法,格氏试剂与化合物 a 反应时,温度为-78~50℃。

[0024] 上述化合物 1 的制备方法,还可加入含氮类化合物为催化剂,如二甲氨基乙基醚(BDMAEE),吗啉,三乙胺,吡咯等,优选二甲氨基乙基醚。

[0025] 上述化合物 1 的制备使用的原料化合物 a,可用下面的方法制备:溶剂中,将化合物 b 与氧化剂作用生成化合物 a 即可:

[0026]



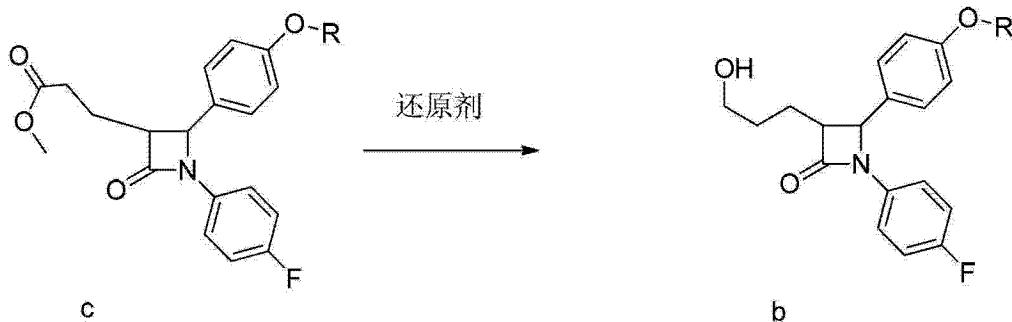
[0027] R 为氢原子、苄基、单取代或多取代的芳基甲基、取代的硅烷基或四氢-2H-吡喃基。优选苄基。其中，芳基甲基优选苄基或三苯甲基；单取代或多取代芳基甲基中所述的取代基为卤素、硝基、含 C1-C6 的烷基取代基、含 C1-C6 的烷氧基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基，优选氯原子、氟原子、硝基、甲氧基或苯基；取代的硅烷基中所述的取代基为含 C1-C6 的烷基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基。

[0028] 化合物 a 的制备中, 所述的溶剂为的 C1-C6 的卤代烃类溶剂, 优选二氯甲烷; 氧化剂为次氯酸钠 /2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 或氯铬酸吡啶𬭩盐 (PCC) 或活性二氧化锰等等, 优选次氯酸钠 /2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶氧化物 (TEMPO); 反应温度为 -20-40℃;

[0029] 上述氧化反应选用氧化剂为次氯酸钠 /2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) , 还可包括如下步骤 : 将次氯酸钠水溶液用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=9-10 备用 ; 化合物 b 溶解于二氯甲烷 : 水 =100 : 1 的混合溶剂中, 加入 1mol% 溴化钠, 冰水浴中, 将上述待用溶液缓慢滴入, 滴毕, TLC 监测反应终点。

[0030] 上述化合物 b 的制备中可采用如下方法,该方法是:溶剂中,化合物 c 在还原剂的作用下生成化合物 b:

[0031]



[0032] R 为氢原子、苄基、单取代或多取代的芳基甲基、取代的硅烷基或四氢-2H-吡喃基。优选苄基。其中，芳基甲基优选苄基或三苯甲基；单取代或多取代芳基甲基中所述的取代基为卤素、硝基、含 C1-C6 的烷基取代基、含 C1-C6 的烷氧基取代基或含 C6-C10 的芳基取代基，优选氯原子、氟原子、硝基、甲氧基或苯基；取代的硅烷基中所述的取代基为含 C1-C6 的烷基取代基或含 c6-c10 的芳基取代基。

[0033] 上述化合物 b 的制备过程中, 所述还原剂可选用红铝, 硼氢化碱金属盐, 二异丁基氯化铝等等。

[0034] 上述化合物 b 的制备过程中, 溶剂为 C4-C10 的醚类, 芳香烃; 温度 -78-40°C。

[0035] 本发明的有益效果：

[0036] 本发明的依折麦布关键中间体化合物1的制备方法操作简单，消耗少，节约成本，

且后处理简便易行,可以制备出高 de 值产品,适用于工业化生产。

[0037] 本发明方法使用的原料化合物 a,可用用现有技术中相同的方法合成化合物 C,然后通过还原反应得到化合物 b,再经过氧化反应得到化合物 a,最后不对称格氏反应简便的合成了依折麦布关键中间体 - 化合物 1,化合物 1 通过脱保护制备依折麦布,整条路线环保经济,操作易行,de 值可达 99%以上。

具体实施方式

[0038] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0039] 使用仪器 :Varian Inova 型核磁共振仪 (内标 TMS,溶剂 CDCl₃) ;Finnigan-MAT212 型质谱仪。

[0040] 实施例 1-12 中取代基 R 均采用苯甲基。

[0041] 实施例 1 化合物 b 的制备

[0042] 100mL 三颈瓶中加入 5g (11.5mmol) 化合物 c,甲苯 50mL,磁力搅拌,-20℃下加入红铝甲苯溶液 3.32g (70%W/W),TLC 判断反应结束,加入 1mol/L 盐酸水溶液 50ml,有机层水洗,干燥,过滤,蒸干,乙醇重结晶,得到化合物 b3.72g,收率 80%。

[0043] 实施例 2 化合物 b 的制备

[0044] 100mL 三颈瓶中加入 5g (11.5mmol) 化合物 c,四氢呋喃 50mL,磁力搅拌,-20℃下加入四氢铝锂 500mg,TLC 判断反应结束,加入 1mol/L 盐酸水溶液 50ml,有机层水洗,干燥,过滤,蒸干,乙醇重结晶,得到化合物 b3.49g,收率 75%。

[0045] 实施例 3 化合物 a 的制备

[0046] 100ml 三颈瓶中,加入二氯甲烷 30ml,化合物 b2g (4.96mmol),加入 PCC1.6g, TLC 监测反应终点,过滤,蒸干,石油醚打浆,得到化合物 a1.9g,收率 95%。

[0047] 实施例 4 化合物 a 的制备

[0048] 100ml 三颈瓶中,加入二氯甲烷 50ml,水 5ml,化合物 b2g(4.96mmol),溴化钠 5mg,次氯酸钠水溶液加入饱和碳酸氢钠水溶,调 pH=9-10,缓慢滴入, TLC 监测反应终点,加入水 50ml,有机层干燥,浓缩,石油醚打浆,得到化合物 a1.92g,收率 96%。

[0049] 实施例 5 化合物 1 的制备

[0050] 25ml 三颈瓶中,0℃下,加入 R-(+)-1,1'-联-2-萘酚 141mg,乙醚 5ml,钛酸四异丙酯 858mg,搅拌 30 分钟,-10℃下,加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液 (1mol/L) 3ml,搅拌 1 小时,缓慢滴入化合物 a 的四氢呋喃溶液 0.5ml (1mol/L),TCL 监测反应终点,加入 1mol/L 盐酸 5ml,有机层水洗,干燥,浓缩,乙醇打浆,得到化合物 a0.21g,收率 85%,de 值 88.5%。

[0051] 实施例 6 化合物 1 的制备

[0052] 25ml 三颈瓶中,0℃下,加入 R-(+)-1,1'-联-2-萘酚 141mg,四氢呋喃 5ml,钛酸四异丙酯 858mg,搅拌 30 分钟,-10℃下,加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液 (1mol/L) 2.5ml,搅拌 1 小时,缓慢滴入化合物 a 的四氢呋喃溶液 0.5ml (1mol/L),TCL 监测反应终点,加入 1mol/L 盐酸 5ml,有机层水洗,干燥,浓缩,乙醇打浆,得到化合物 a0.22g,收率 89%,de 值 88.7%。

[0053] 实施例 7 化合物 1 的制备

[0054] 5ml 单口瓶中, 0℃下, 加入 R-(+)-1,1'-联-2-萘酚 282mg, 甲基叔丁基醚 5ml, 钛酸四异丙酯 715mg, 搅拌 30 分钟, -10℃下, 加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液(1mol/L) 3.5ml, 搅拌 1 小时, 备用。25ml 三颈瓶中, 化合物 a0.2g 溶解于 1ml 四氢呋喃中, 滴入上述备用溶液, TCL 监测反应终点, 加入 1mol/L 盐酸 5ml, 有机层水洗, 干燥, 浓缩, 乙醇打浆, 得到化合物 a0.206g, 收率 83%, de 值 89%。

[0055] 实施例 8 化合物 1 的制备

[0056] 5ml 单口瓶中, 0℃下, 加入化合物 3 (R_{13} 为苯基) 376mg, 甲基叔丁基醚 5ml, 钛酸四异丙酯 715mg, 搅拌 30 分钟, -10℃下, 加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液(1mol/L) 3.5ml, 搅拌 1 小时, 备用。25ml 三颈瓶中, 化合物 a0.2g 溶解于 1ml 四氢呋喃中, 滴入上述备用溶液, TCL 监测反应终点, 加入 1mol/L 盐酸 5ml, 有机层水洗, 干燥, 浓缩, 乙醇打浆, 得到化合物 a0.19g, 收率 76.6%, de 值 82%。

[0057] 实施例 9 化合物 1 的制备

[0058] 5ml 单口瓶中, 0℃下, 加入化合物 4490mg, 甲基叔丁基醚 5ml, 钛酸四异丙酯 715mg, 搅拌 30 分钟, -10℃下, 加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液(1mol/L) 3.5ml, 搅拌 1 小时, 备用。25ml 三颈瓶中, 化合物 a0.2g 溶解于 1ml 四氢呋喃中, 滴入上述备用溶液, TCL 监测反应终点, 加入 1mol/L 盐酸 5ml, 有机层水洗, 干燥, 浓缩, 乙醇打浆, 得到化合物 a0.2g, 收率 81%, de 值 83.4%。

[0059] 实施例 10 化合物 1 的制备

[0060] 5ml 单口瓶中, 0℃下, 加入化合物 5 (R_{14} 为苯基) 400mg, 甲基叔丁基醚 5ml, 钛酸四异丙酯 715mg, 搅拌 30 分钟, -10℃下, 加入对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液(1mol/L) 3.5ml, 搅拌 1 小时, 缓慢滴入化合物 a 的四氢呋喃溶液 0.5ml (1mol/L) TCL 监测反应终点, 加入 1mol/L 盐酸 5ml, 有机层水洗, 干燥, 浓缩, 乙醇打浆, 得到化合物 a0.193g, 收率 78%, de 值 79%。

[0061] 实施例 11 化合物 1 的制备

[0062] 5ml 单口瓶中, 0℃下, 加入化合物 6298mg ($R_1-R_{12}=H$), 甲基叔丁基醚 5ml, 钛酸四异丙酯 715mg, 搅拌 30 分钟, 备用。5ml 单口瓶中, BDMAEE 0.56g 加入到对氟苯基溴化镁四氢呋喃溶液(1mol/L) 3.5ml, 搅拌 1 小时, 将前面备用的溶液滴入, 搅拌 1 小时。25ml 三颈瓶中, 缓慢滴入化合物 a 的四氢呋喃溶液 0.5ml (1mol/L), TCL 监测反应终点, 加入 1mol/L 盐酸 5ml, 有机层水洗, 干燥, 浓缩, 乙醇打浆, 得到化合物 a0.209g, 收率 84%, de 值 87%。

[0063] 实施例 12 依折麦布的制备

[0064] 250ml 氢化釜中, 乙醇 15ml, 化合物 1150mg, (含水 68.3%) 10% 湿钯碳 60mg, 氢压 7atm, 反应 4 小时, 过滤, 蒸干, 异丙醇 - 水体系析晶, 得到依折麦布 109mg, 收率 89%, de 值 99.2%。

[0065] 实施例 13 依折麦布的制备

[0066] 与实施例 1、实施例 5 的操作方法同, 起始原料采用化合物 c (R 为二甲基叔丁基硅烷基) 制备得到化合物 1 (R 为二甲基叔丁基硅烷基)

[0067] 50ml 四口瓶中, THF 15ml, 化合物 1 (R 为二甲基叔丁基硅烷基) 150mg, 四正丁基氟化铵 75mg, 反应 1 小时, 蒸干, 异丙醇 - 水体系析晶, 得到依折麦布 103mg, 收率 88%, de 值

99.1%。

[0068] 实施例 14 依折麦布的制备

[0069] 与实施例 1、实施例 5 的操作方法同,起始原料采用化合物 c (R 为四氢 -2H- 吡喃基) 制备得到化合物 1 (R 为四氢 -2H- 吡喃基)

[0070] 50ml 四口瓶中,丙酮 15ml,浓盐酸调 pH=1-2,加入化合物 1(R 为四氢 -2H- 吡喃基) 150mg,反应 1 小时,蒸干,异丙醇 - 水体系析晶,得到依折麦布 113mg,收率 97%, de 值 99%。