

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 233/63 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610129587.1

[43] 公开日 2008年6月4日

[11] 公开号 CN 101190887A

[22] 申请日 2006.11.24

[21] 申请号 200610129587.1

[71] 申请人 天津药业研究院有限公司

地址 300161 天津市河东区成林道 91 号

[72] 发明人 李建发 罗洋 李金禄

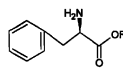
权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种药物的合成

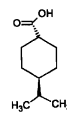
[57] 摘要

本发明涉及那格列奈的合成方法，尤其是涉及到一锅法合成那格列奈。该方法以起始物 D-苯丙氨酸为原料，通过酯化反应得到 D-苯丙氨酸酯化物(II)，然后和对异丙基环己甲酸(III)通过酰化反应得到化合物(IV)，然后化合物(IV)经过酯水解反应得到那格列奈该方法工艺过程简捷，后处理简单易行；操作性强，易工业化，同时节约了成本。

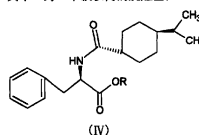


(II)

其中 R 为 6 个碳以内的烷基基；

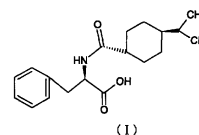


(III)



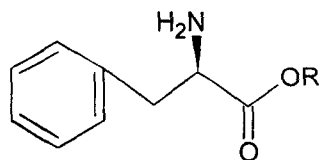
(IV)

其中 R 为 6 个碳以内的烷基基。

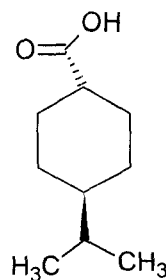


(I)

1. 一种制备那格列奈的一锅法，其特征是以起始物 D-苯丙氨酸为原料，通过酯化反应得到 D-苯丙氨酸酯化物 (II)，然后和对异丙基环己甲酸(III)通过酰化反应得到化合物(IV)，然后化合物(IV)经过酯水解反应得到那格列奈(I)。

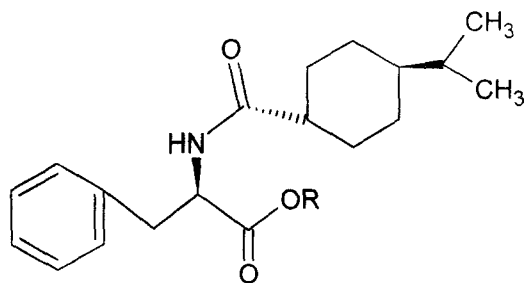


(II)

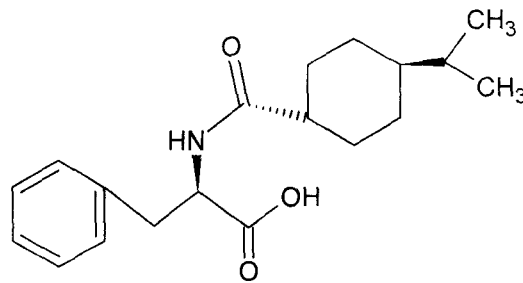


(III)

其中 R 为 6 个碳以内的烷基基；



(IV)



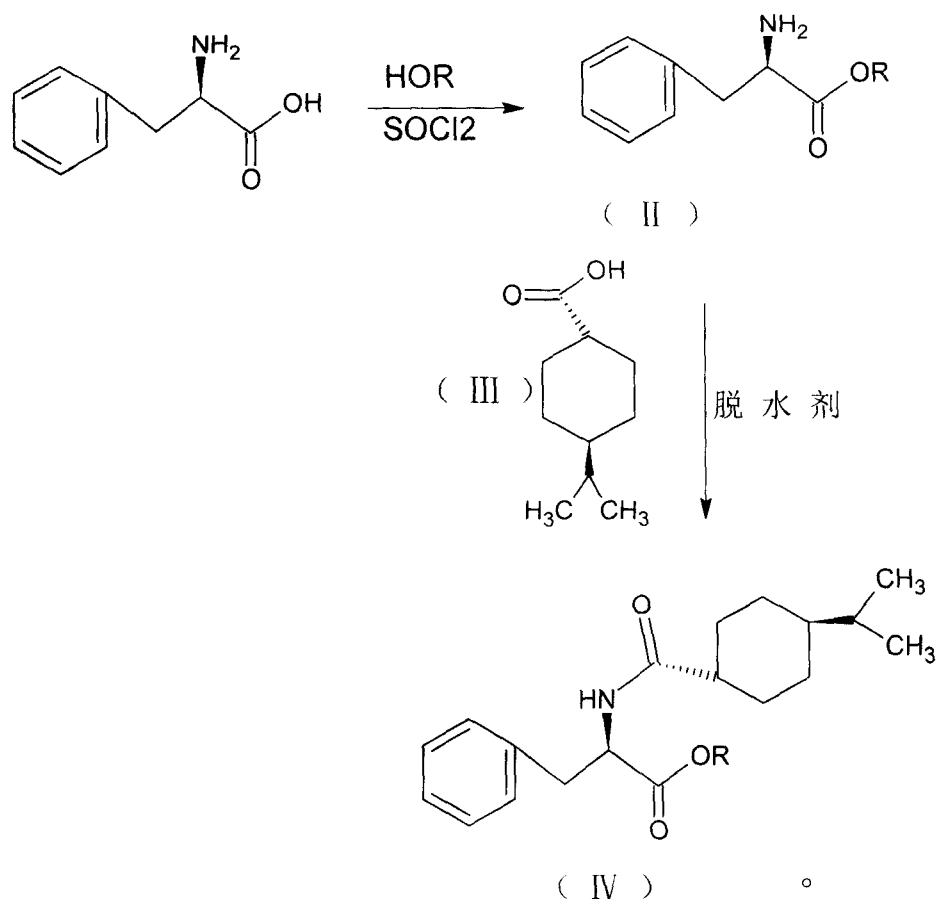
(I)

其中 R 为 6 个碳以内的烷基基。

2. 如权利要求 1 所述的 D-苯丙氨酸酯化物 (II)，其特征在于 D-苯丙氨酸酯化物 (II) 中的 R 优选为 3 个碳以内的烷基基，最优选甲基。

3. 如权利要求 1 所述的是一锅法制备化合物(IV)，其特征在于具体步骤如下：

在一个反应瓶中，加入醇溶剂、D-苯丙氨酸和二氯亚砷，反应得到 D-苯丙氨酸酯化物(II)，然后蒸馏除尽剩余的醇溶剂，加入有机溶剂和脱水剂，调节温度，加入对异丙基环己甲酸(III)，酰化反应得到化合物(IV)。

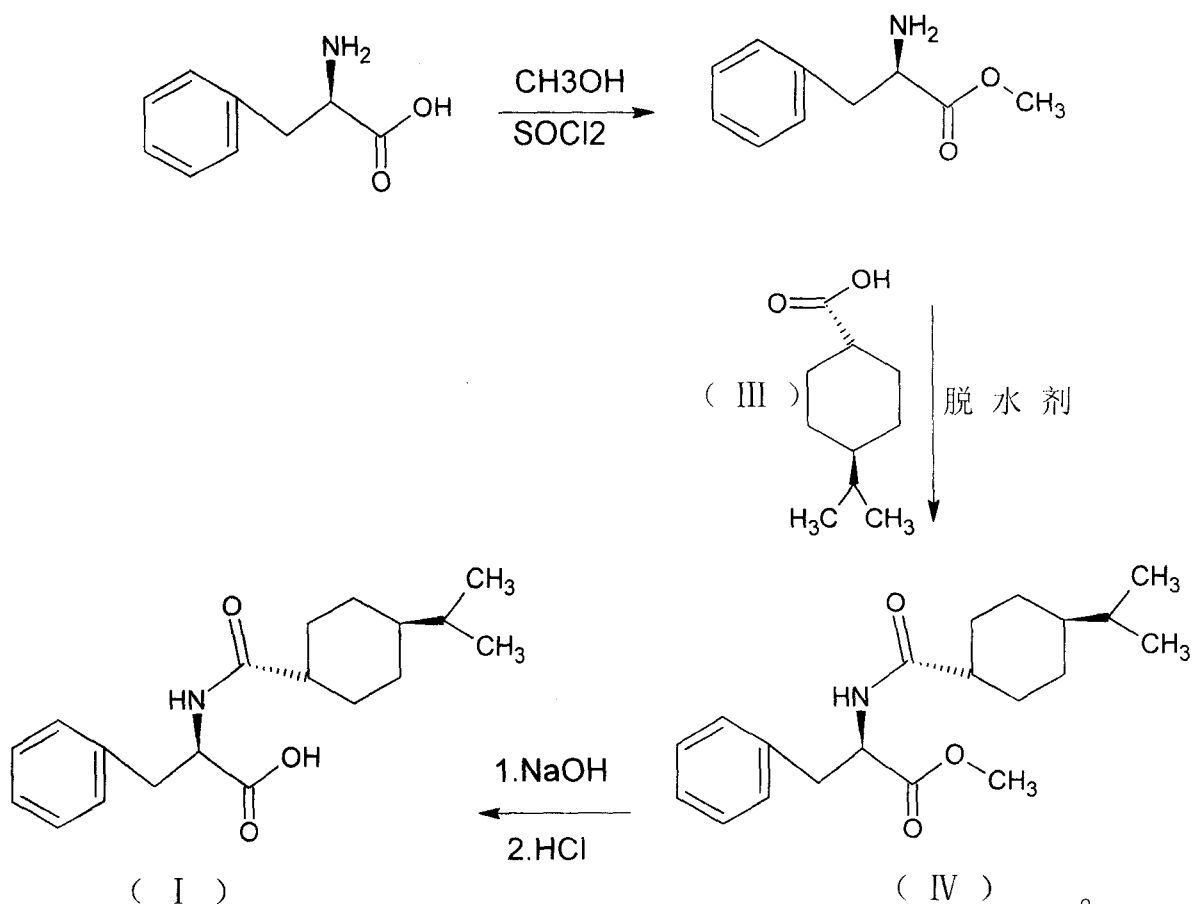


4. 如权利要求3所述, 其特征在于酯化得到D-苯丙氨酸酯化物(II)的过程醇溶剂指6个碳以下的烷烃醇醇。反应的温度为30~80℃。D-苯丙氨酸酯化物(II)和化合物(III)的酰化反应, 其中有机溶剂可选用卤代烃、醚类。脱水剂可选N, N'-二环己基碳二亚胺和1-羟基苯并三唑。

5. 如权利要求3所述, 其特征在于酯化得到D-苯丙氨酸酯化物(II)的过程醇溶剂优选3个碳以下的烷烃醇, 最优选甲醇。反应的温度优选40-60℃。D-苯丙氨酸酯化物(II)和化合物(III)的酰化反应, 其中有机溶剂优选二氯甲烷、氯仿和四氢呋喃。脱水剂可选N, N'-二环己基碳二亚胺和1-羟基苯并三唑。

6. 如权利要求3所述, 其特征在于酯化得到D-苯丙氨酸酯化物(II)的过程醇溶剂优选甲醇。

7. 一种的那格列奈合成方法: 在一个反应瓶中, 加入甲醇、D-苯丙氨酸和二氯亚砷, 反应得到D-苯丙氨酸甲酯, 然后蒸馏除尽甲醇, 加入有机溶剂和脱水剂, 调节温度, 加入对异丙基环己甲酸(III), 酰化反应得到化合物(IV)。



8.如权利要求7所述,其特征在于酯化得到D-苯丙氨酸甲酯的过程,反应的温度为40-60℃。D-苯丙氨酸酯化物(II)和化合物(III)的酰化反应,其中有机溶剂可选用二氯甲烷、氯仿和四氢呋喃。脱水剂可选N,N'-二环己基碳二亚胺和1-羟基苯并三唑。

一种药物的合成

技术领域

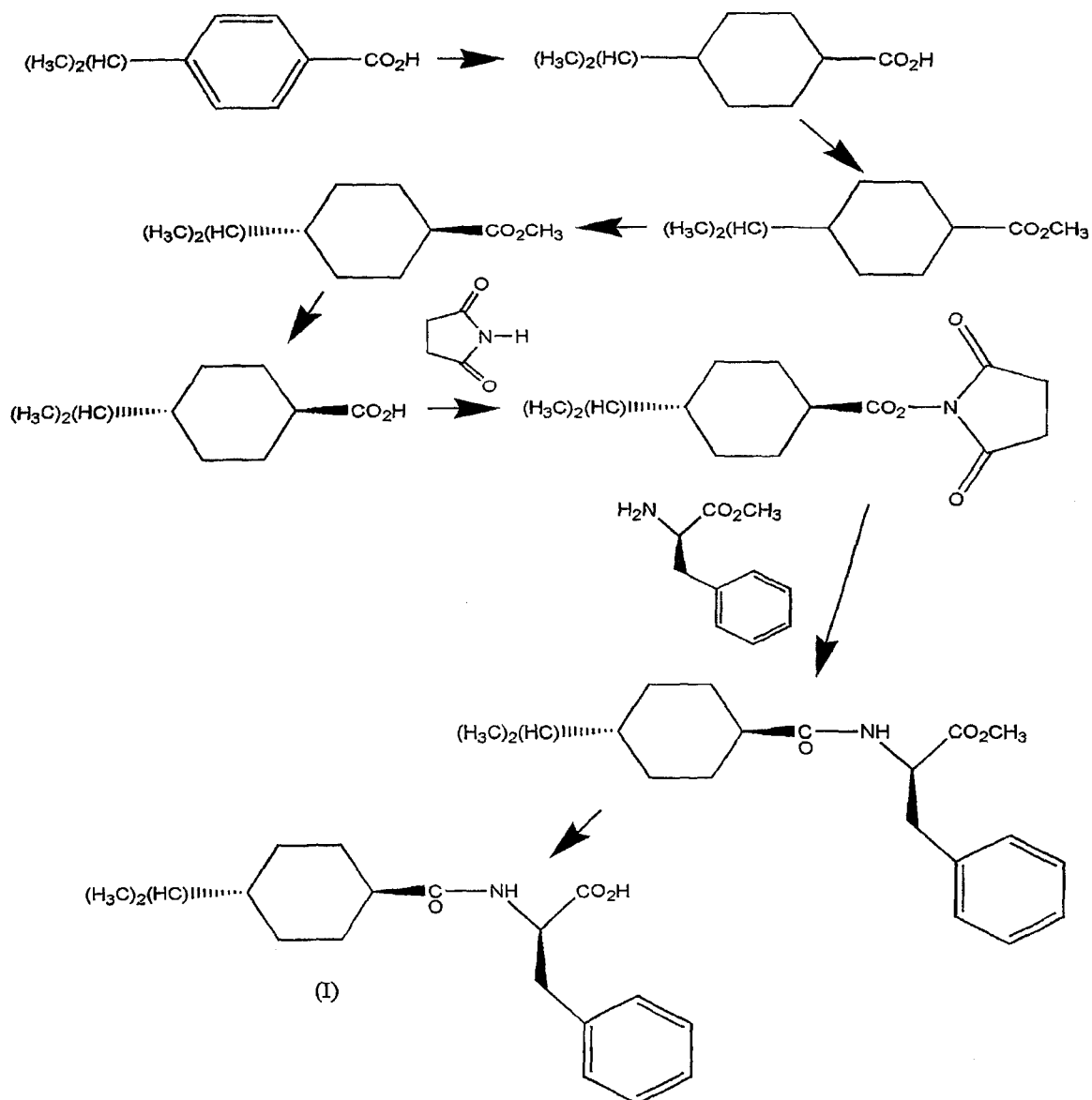
本发明涉及那格列奈的合成方法，尤其是涉及到一锅法合成那格列奈。

背景技术

那格列奈 (nateglinide) 最初由日本味之素公司开发，于 1999 年在日本上市。后由诺华公司于 2000 年在美国推出。它属于 D-苯丙氨酸衍生物，是强力而快速的胰岛素促分泌剂。其药理作用是通过刺激胰岛素从胰腺中的分泌来降低血液葡萄糖水平。胰岛素释放的程度是葡萄糖依赖的，在低葡萄糖水平时作用消失。它特点是：用于餐时血糖调节剂，用药灵活；早期及轻度糖尿病患者的一线治疗药物；起效快，作用持续时间短，安全性好；与二甲双胍或噻唑烷酮类药物合用有协同效应。

那格列奈合成开发较早，合成方法文献报道较多。美国专利 US4816484 中提到，反式对异丙基环己甲酸与丁二酰亚胺反应生成一活性酯，此活性酯与 D-苯丙氨酸烷基酯反应生成那格列奈烷基酯，再通过酯水解得到最终产物。此路线中，D-苯丙氨酸做成酯是为了将羧基保护起来避免副反应发生。此方法缺点在于那格列奈烷基酯水解反应不完全，后处理在无水甲醇中重结晶的时候目标产物进一步酯化，造成了目标产物收率较低。

专利 US4816484 提到的合成那格列奈的工艺路线图如下：



中国药物化学杂志，第 12 卷 94 页中指出，在 N, N'-二环己基碳二亚胺作用下，对异丙基苯甲酸与 N-羟基邻苯二甲酰亚胺反应生成对异丙基环己甲酸的活性酯，此活性酯与 D-苯丙氨酸乙酯反应生成那格列奈乙酯，最后通过水解得到最终产物。

药物化学杂志，1989 年 32 卷第 7 册 1437 页指出：制备对异丙基环己甲酸活性酯的方法同中国药物化学杂志第 12 卷 94 页，只是将活性酯与 D-苯丙氨酸甲酯反应生成那格列奈甲酯，最后通过水解得到最终产物。

世界专利 WO2004/018408 指出，对异丙基环己甲酸与氯化甲酰烷烃酯 ClCO_2R (R 为烷基)，反应生成对异丙基环己基混合酸酐。此混合酸酐与 D-苯丙氨酸在强碱盐水溶液反应得到含有那格列奈的混合物。

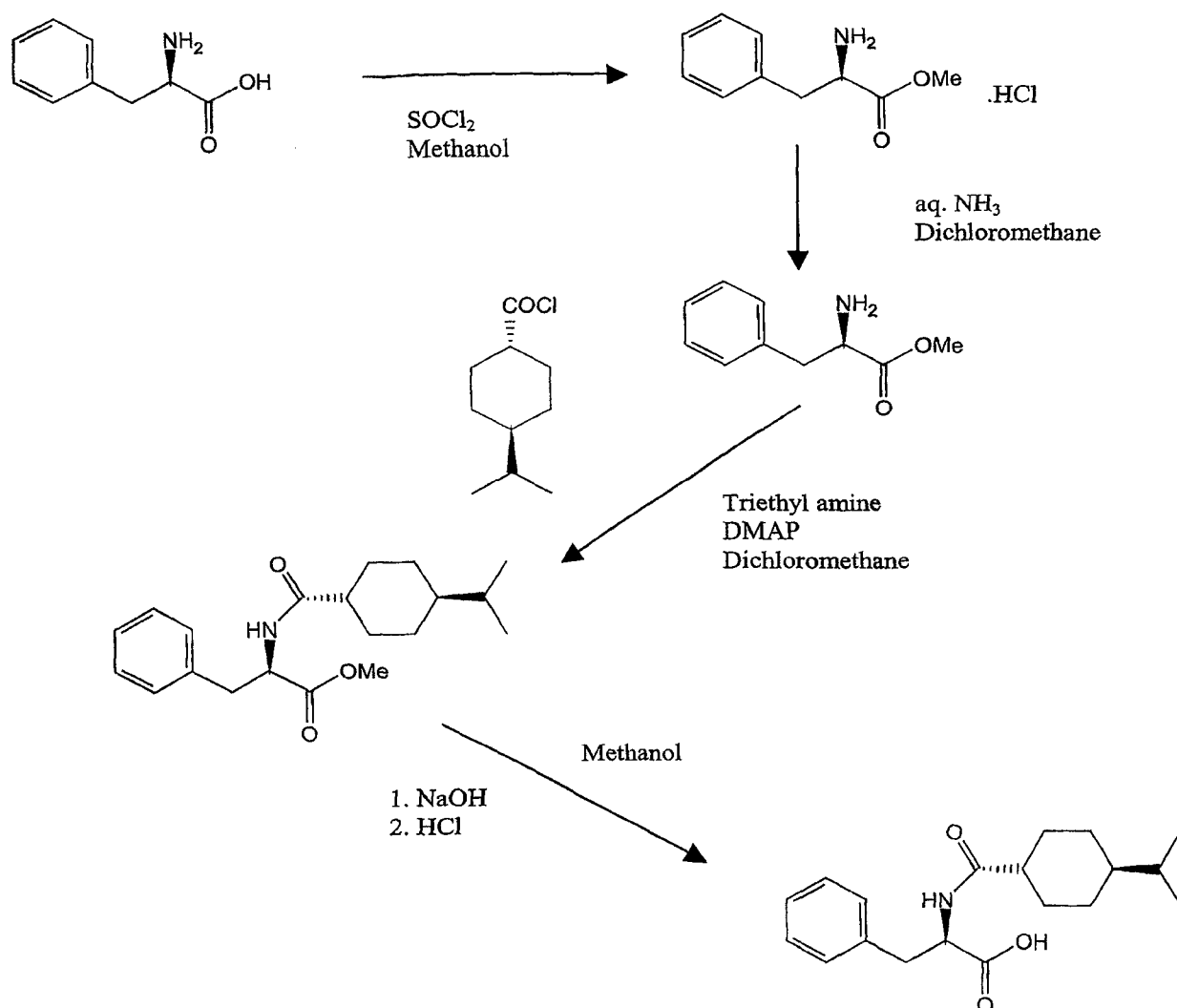
欧洲专利 EP133496A 介绍了从含有那格列奈的混合物将那格列奈结晶出来的办法。对异丙基环己甲酸盐与 D-苯丙氨酸在碱性酮和水的混合溶液中反应，随后用酸中和此反应液，

所后控制反应温度浓缩，直到那格列奈结晶析出。酮溶剂（如丙酮）对反应过程很重要，但大量的酮会使副产物比例增加。

世界专利 W02004/005240 中指出：对异丙基环己甲酸盐与 D-苯丙氨酸的盐在一定量的有机胺中反应，可得到那格列奈。

欧洲专利 EP133496A 和世界专利 W02004/005240 中，D-苯丙氨酸没有进行羧基保护，使为保护的羧基参与反应导致副产物增加。

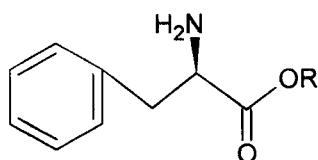
世界专利 W02005/121071A1 提供了一锅法制备那格列奈的方法，该方法是在改进美国专利 US4816484 的基础上，将 D-苯丙氨酸先酯化得到 D-苯丙氨酸酯的盐酸盐，加入碱中和，然后加入异丙基环己甲酸生成活性酯，然后酯水解得到那格列奈。整个过程在一锅中进行。然而该一锅法反应过程处理比较复杂，第一步产物 D-苯丙氨酸酯的盐酸盐后处理比较麻烦，需要碱中和处理，使用大量三乙胺或者氨水，其中使用氨水后需要使用溶酶分层提取的办法，极其麻烦。而且该步反应时间很长，24 小时以上。这些因素使该产品的工业化难度大大加大。工艺路线如下：



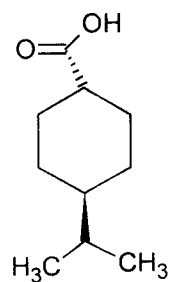
发明内容

本发明提供的一锅法制备那格列奈相比 W02005/121071A1 的一锅法有了很大的进步，该制备工艺路线更加简洁，中间步骤的一些后处理更加简单，特别是反应时间减短，工业化更加容易。

本发明提供的一锅法制备那格列奈，是以起始物 D-苯丙氨酸为原料，通过酯化反应得到 D-苯丙氨酸酯化物 (II)，然后和对异丙基环己甲酸 (III) 通过酰化反应得到化合物 (IV)，然后化合物 (IV) 经过酯水解反应得到那格列奈 (I)。

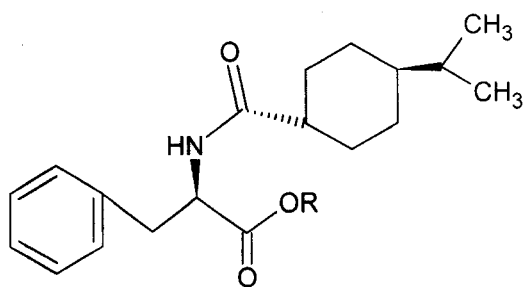


(II)

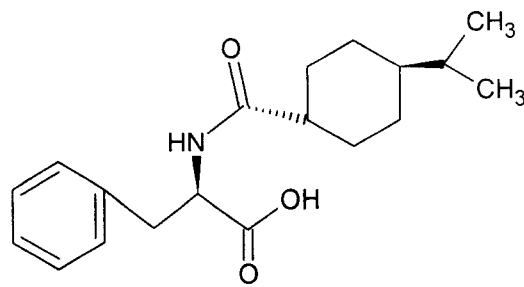


(III)

其中 R 为 6 个碳以内的烷烃基；



(IV)



(I)

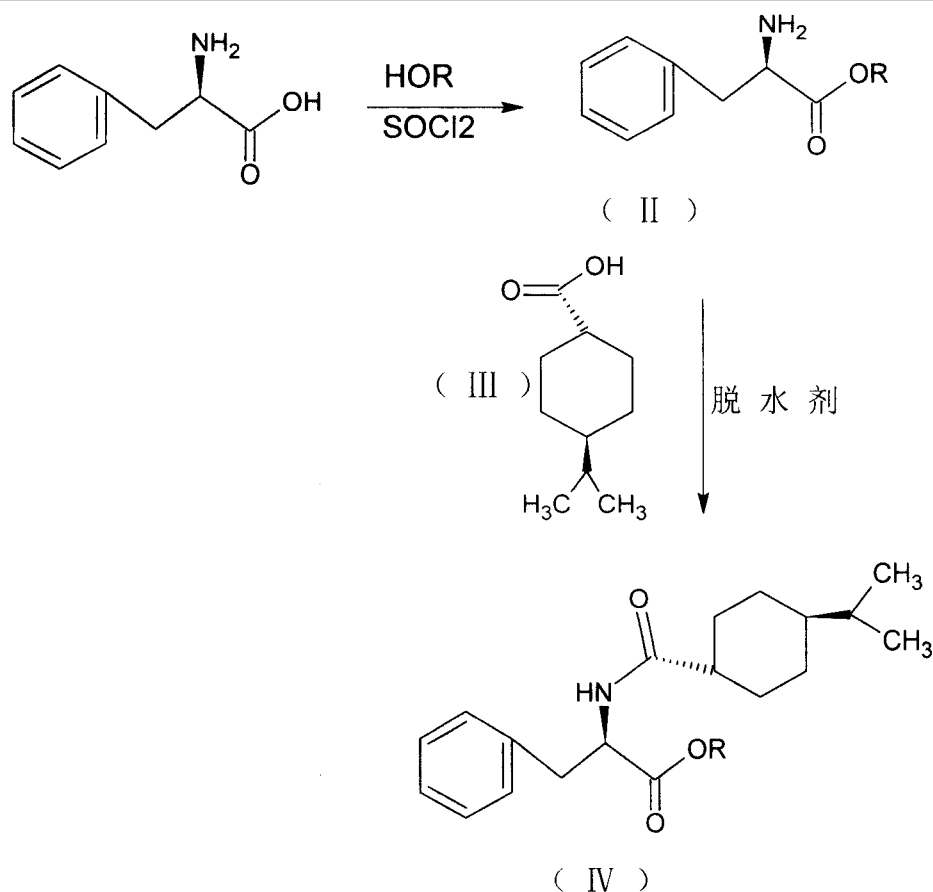
其中 R 为 6 个碳以内的烷烃基；

本发明提供的 D-苯丙氨酸酯化物 (II) 中的 R 优选为 3 个碳以内的烷烃基，最优选甲基。

本发明的一个重要发现是一锅法制备化合物 (IV) 的方法，在得到 D-苯丙氨酸酯化物 (II) 后，不用加入碱处理，直接加入脱水剂和有机溶剂，然后直接和对异丙基环己甲酸 (III) 通过酰化反应得到化合物 (IV)。具体步骤如下：

在一个反应瓶中，加入醇溶剂、D-苯丙氨酸和二氯亚砷，反应得到 D-苯丙氨酸酯化物 (II)，然后蒸馏除尽剩余的醇溶剂，加入有机溶剂和脱水剂，调节温度，加入对异丙基环己甲酸 (III)，酰化反应得到化合物 (IV)。

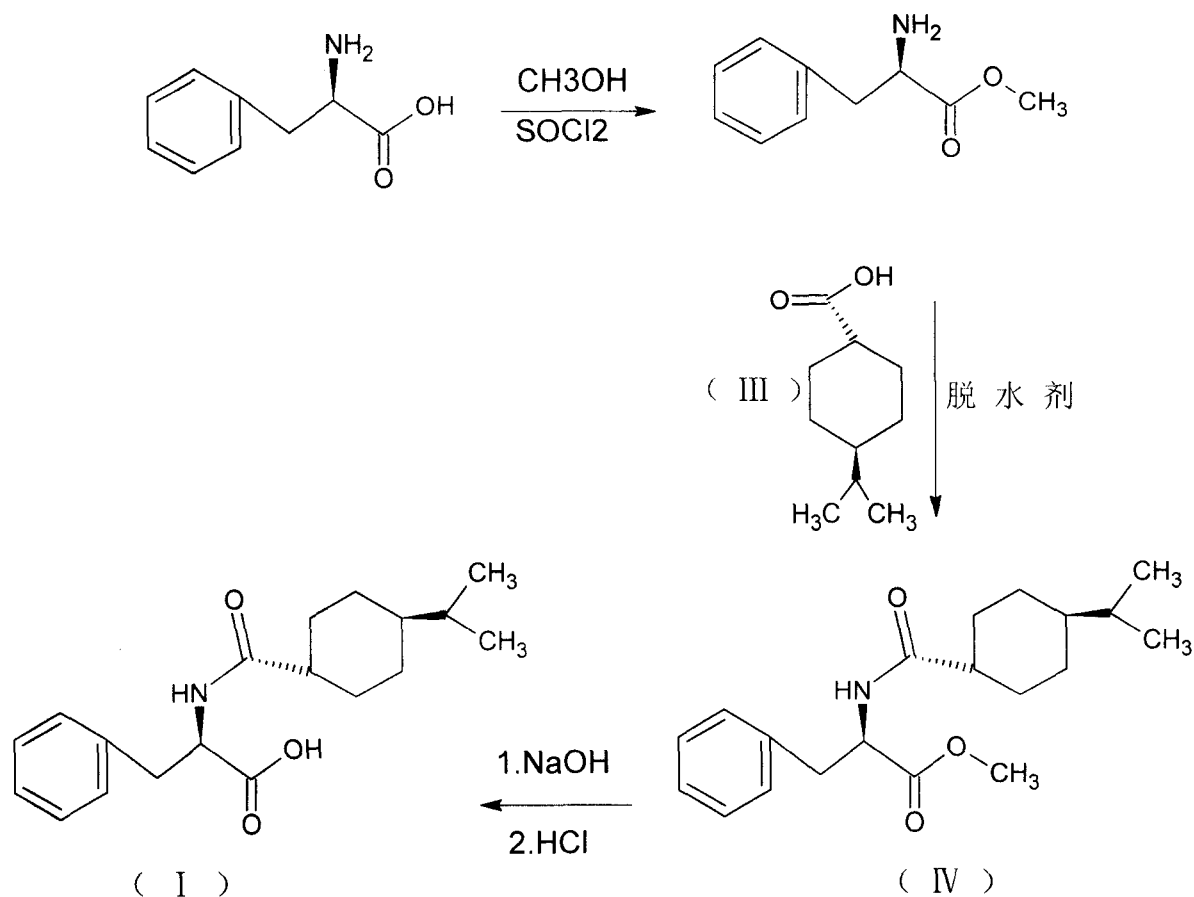
该过程工艺路线示意图如下：



本发明提供的酯化得到D-苯丙氨酸酯化物(II)的过程醇溶剂指6个碳以下的烷烃醇,优选3个碳以下的烷烃醇,最优选甲醇。反应的温度为30~80℃,优选40-60℃。

本发明提到的D-苯丙氨酸酯化物(II)和化合物(III)的酰化反应,其中有机溶剂可选用卤代烃、醚类,优选二氯甲烷、氯仿和四氢呋喃。脱水剂可选N,N'-二环己基碳二亚胺和1-羟基苯并三唑。脱水剂脱水的机理和专利US4816484提到的化合物(III)活性酯合成过程一样。

将得到化合物(IV)使用W02005/121071A1中的酯水解方法,即可得到目标产物那格列奈。本发明优选以下一条简洁的那格列奈合成路线:



本发明还提供的一锅法制备那格列奈(I)，以及一锅法制备化合物(IV)的方法，特别第一步产物 D-苯丙氨酸酯的后处理，不需要加入碱中和，直接可以用于下一步的反应，避免了 WO2005/121071A1 中后处理，使得一锅法显得尤其方便。总之该一锅法具有如下优点：

- (1) 工艺过程简捷，后处理简单易行。
- (2) 操作性强，易工业化。
- (3) 节约了成本。

具体实施方式

下面将通过实施例对本发明作进一步的描述，这些描述并不是对本发明内容作进一步的限定。本领域的技术人员应理解，对本发明的技术特征所作的等同替换，或相应的改进，仍属于本发明的保护范围之内。

实施例一

在反应瓶中加入 100ml 甲醇，冷却到 0~5℃，保持温度低于 10℃滴加 10ml 氯化亚砷，加入 10g D-苯丙氨酸，升温，保持在 40±2℃反应 15 小时，反应完后蒸除甲醇，析出固体，加入 25ml 的二氯甲烷，搅拌待固体完全溶解，加入 3.5g 1-羟基苯并三唑，降温到 0~5℃，加入 9.5g 对异丙基环己甲酸，保持温度低于 5℃将溶有 12.5g N,N'-二环己基碳二亚胺的

25ml 二氯甲烷，于 1 小时滴入反应液，滴加完毕，保持在 10~15℃ 反应 3 小时，反应完毕，使用铺有寅式盐的漏斗过滤，使用 25ml 5% NaOH 洗液洗两次反应液，再水洗到中性。蒸除二氯甲烷，使用 65ml 甲醇换相，降温到 20~25℃，保持温度低于 30℃ 于 30 分钟内滴加 23ml 10% NaOH 溶液，保温在 20~25℃ 反应 15 小时，得到澄清的反应液，加入 1L 水，浓缩蒸除甲醇。

后处理：15ml × 2 的二氯甲烷提取反应液两次，分层，分出的有机层使用 6NHCl 调节 PH=2~3，保持在 20~25℃ 静置 2 小时，得到结晶，即目标产物那格列奈 11.1g，mp: 127-130℃。

实施例二

在反应瓶中加入 100ml 乙醇，冷却到 0~5℃，保持温度低于 10℃ 滴加 10ml 氯化亚砷，加入 10g D-苯丙氨酸，升温，保持在 40±2℃ 反应 15 小时，反应完后蒸除乙醇，析出固体，加入 25ml 的氯仿，搅拌待固体完全溶解，加入 3.5g 1-羟基苯并三唑，降温到 0~5℃，加入 9.5g 对异丙基环己甲酸，保持温度低于 5℃ 将溶有 12.5g N,N'-二环己基碳二亚胺的 25ml 氯仿，于 1 小时滴入反应液，滴加完毕，保持在 10~15℃ 反应 3 小时，反应完毕，使用铺有寅式盐的漏斗过滤，使用 25ml 5% NaOH 洗液洗两次反应液，再水洗到中性。蒸除氯仿，使用 65ml 甲醇换相，降温到 20~25℃，保持温度低于 30℃ 于 30 分钟内滴加 23ml 10% NaOH 溶液，保温在 20~25℃ 反应 15 小时，得到澄清的反应液，加入 1L 水，浓缩蒸除甲醇。

后处理：15ml × 2 的氯仿提取反应液两次，分层，分出的有机层使用 6NHCl 调节 PH=2~3，保持在 20~25℃ 静置 2 小时，得到结晶，即目标产物那格列奈 11.2g，mp: 127-130℃。

实施例三

在反应瓶中加入 100ml 甲醇，冷却到 0~5℃，保持温度低于 10℃ 滴加 10ml 氯化亚砷，加入 10g D-苯丙氨酸，升温，保持在 40±2℃ 反应 15 小时，反应完后蒸除乙醇，析出固体，加入 25ml 的四氢呋喃，搅拌待固体完全溶解，加入 3.5g 1-羟基苯并三唑，降温到 0~5℃，加入 9.5g 对异丙基环己甲酸，保持温度低于 5℃ 将溶有 12.5g N,N'-二环己基碳二亚胺的 25ml 四氢呋喃，于 1 小时滴入反应液，滴加完毕，保持在 10~15℃ 反应 3 小时，反应完毕，蒸除四氢呋喃，使用 65ml 甲醇换相，降温到 20~25℃，保持温度低于 30℃ 于 30 分钟内滴加 23ml 10% NaOH 溶液，保温在 20~25℃ 反应 15 小时，得到澄清的反应液，加入 1L 水，浓缩蒸除甲醇。

后处理：15ml × 2 的二氯甲烷提取反应液两次，分层，分出的有机层使用 6NHCl 调节 PH=2~3，保持在 20~25℃ 静置 2 小时，得到结晶，即目标产物那格列奈 10.2g，mp: 125-129℃。