



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106928040 A

(43) 申请公布日 2017. 07. 07

(21) 申请号 201511026825. 1

C07C 49/813(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 12. 31

(71) 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路 1320 号

申请人 中国医药工业研究总院

(72) 发明人 马帅 周伟澄

(74) 专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限公司 31234

代理人 卞孜真 王先恒

(51) Int. Cl.

C07C 45/64(2006. 01)

C07C 49/84(2006. 01)

C07C 45/45(2006. 01)

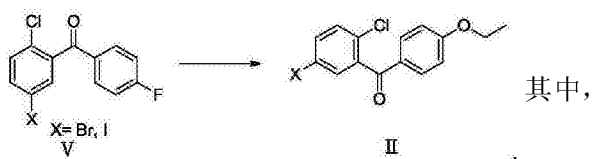
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

SGLT2 抑制剂中间体的制备方法

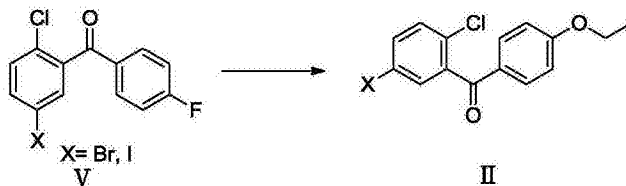
(57) 摘要

本发明提供了一种 SGLT2 抑制剂中间体 II 的制备方法, 包括如下步骤: 化合物 V 与乙氧基金属试剂在适当溶剂中进行亲核取代反应制得化合物 II; 合成式如下:



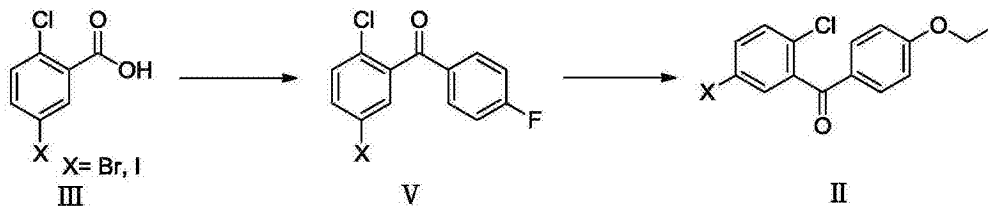
所述的化合物 V 结构中的 X 选自 Br 或 I。该条合成路线较好解决了文献报道合成路线中异构体较多难以纯化的问题。反应操作简便, 所用试剂廉价易得, 且制得产物中没有异构体。该条路线更适合工业化生产。

1. SGLT2抑制剂中间体II的制备方法,包括如下步骤:b)、化合物V与乙氧基金属试剂在适当溶剂中进行亲核取代反应制得化合物II;合成式如下:



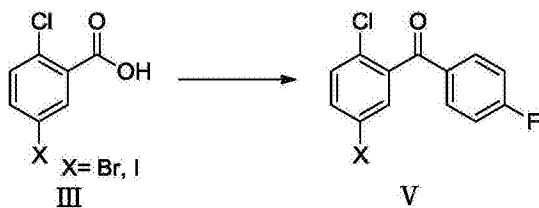
其中,所述的化合物V结构中的X选自Br或I。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)之前还包括步骤:a)、化合物III与氟苯进行酰化反应得到化合物V;合成式如下:



其中,所述的化合物III结构中的X选自Br或I。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述化合物V通过以下步骤a)化合物III与氟苯进行酰化反应制备得到;合成式如下:



其中,所述的化合物III结构中的X相应选自Br或I。

4. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)中,所用乙氧基金属试剂可以是乙醇钠、乙醇钾、乙醇锂、乙醇镁,优选乙醇钠、乙醇钾、乙醇锂。

5. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)中,所述适当溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、硝基甲烷、乙腈、DMF、DMSO,优选DMF和DMSO。

6. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)中,化合物V与乙氧基金属试剂的投料摩尔比为0.9:1~1:8,优选1:1~1:3。

7. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)中,反应温度为-10℃~80℃,优选0℃~40℃。

8. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述步骤b)中反应时间为0.5h~10h。

SGLT2抑制剂中间体的制备方法

技术领域

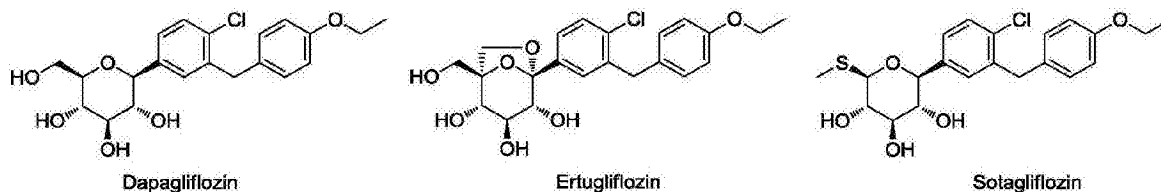
[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体涉及降糖类药物-SGLT2抑制剂中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 世界卫生组织(WHO)数据显示,2014年全球18周岁及以上成人中糖尿病的患病率估计值为9%,2012年估计有150万人直接由糖尿病导致死亡,超过80%的糖尿病致死病例发生在低收入和中等收入国家。糖尿病相关治疗药物的研发一直是药物研发的热点。

[0003] 2012年11月14日,欧盟委员会批准百时美施贵宝和阿斯利康联合开发的Forxiga (dapagliflozin,达格列净)用于治疗2型糖尿病,该药是以钠-葡萄糖协同转运蛋白(Sodium glucose co-transporters,简称为SGLT-2)为作用靶点的第一个药物,达格列净及其与二甲双胍组成的复方制剂也先后在美国和欧盟批准上市。此外,作为SGLT-2抑制剂药物,辉瑞公司研发的Ertugliflozin和Lexicon制药公司研发的Sotagliflozin都处于临床III期阶段。

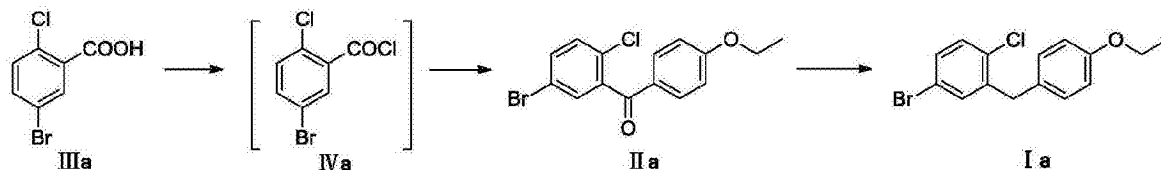
[0004]



[0005] 这三个化合物均为糖基与芳基侧链通过 β -C-芳基糖苷键连接,且包含有相同的芳基侧链。目前文献报道该侧链的合成方法有如下两种,此两种方法均涉及傅克酰化反应和羰基还原反应。

[0006] 路线一:专利W003099836报道的中间体1合成路线如下所示:

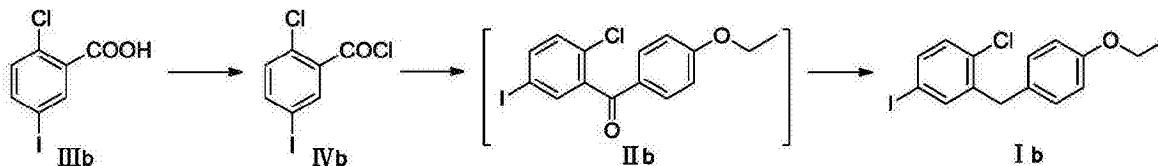
[0007]



[0008] 该路线以5-溴-2-氯苯甲酸(化合物IIIa)为原料,与草酰氯反应制得中间体IVa,再与苯乙醚经傅克酰化反应制得中间体IIa,随后用三乙基硅烷和三氟化硼乙醚还原制得中间体Ia。该方法的缺点在于制备中间体IIa时,由中间体IVa与苯乙醚发生傅克酰化反应发生在苯乙醚的邻位得到的邻位异构体副产物含量高达12%以上,后处理去除该邻位异构体杂质非常困难;专利报道该步反应收率为64%,制得中间体IIa的纯度没有报道。

[0009] 路线二:专利W02013152476报道的中间体5合成方法与上述路线一类似,如下所示:

[0010]



[0011] 该路线以5-碘-2-氯苯甲酸(化合物IIIb)为原料,与草酰氯反应制得中间体IVb,与苯乙醚经傅克酰化反应制得中间体IIb,再用聚甲基氢硅氧烷和三氯化铝还原中间体IIb制得中间体Ib。中间体Ib与中间体Ia结构类似,此路线二的合成方法与上述路线一类似,合成过程中也经过中间体IVb与苯乙醚发生傅克酰化反应,同样也产生大量由傅克酰化反应发生在苯乙醚的邻基位而得到的邻位异构体,后处理纯化也非常困难。此外,该专利中制得中间体IIb的纯度也没有报道。

[0012] 本领域技术人员知悉,用上述合成方法制备化合物IIa和化合物IIb,产生大量邻位异构体不可避免,并且邻位异构体和目标化合物极性非常接近,通过重结晶等手段很难除去,该类异构体引入后续反应又能参与反应产生新的杂质。因此,需要寻找新的位置选择性高的合成方法制备化合物IIa和化合物IIb,并使之能工业化生产。

发明内容

[0013] 本发明所解决的技术问题在于解决有关制备4-氯-3-(4-乙氧基苯基)甲基苯基卤代物的现有技术中存在合成过程产生较多异构体和后处理纯化比较繁琐的问题,提供了一种新的4-氯-3-(4-乙氧基苯基)甲基苯基卤代物II的制备方法。

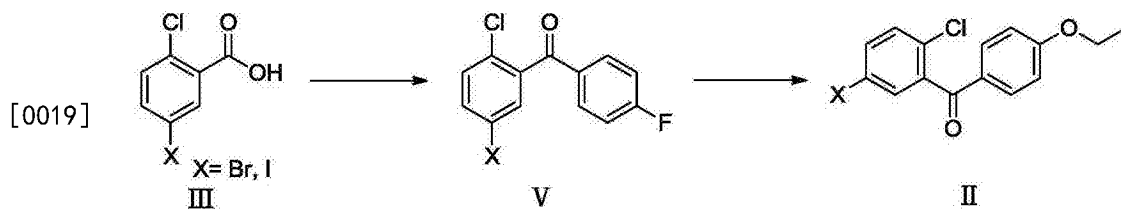
[0014] 本发明的构思是这样的:以4-氯-3-羧基苯基卤代物(化合物III)为原料制备化合物V,随后在适当的溶剂中与乙氧基金属试剂进行亲核取代反应制得化合物II,从而避免邻位异构体的产生。

[0015] 本发明提供了一种SGLT2抑制剂中间体II的合成工艺或者制备方法,包括如下步骤:

[0016] a)、5-卤代-2-氯-苯甲酸(化合物III)与氟苯进行酰化反应得到化合物V;

[0017] b)、化合物V与乙氧基金属试剂在适当溶剂中进行亲核取代反应制得化合物II;

[0018] 合成路线如下:



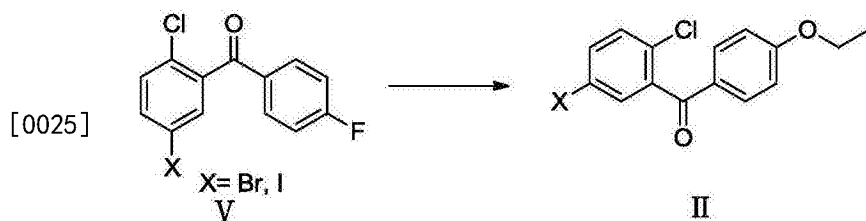
[0020] 其中,所述的化合物III结构中的X选自Br或I。

[0021] 至于步骤1),可参考专利W02011039107报道的实施方法得到。

[0022] 本发明提供了一种SGLT2抑制剂中间体I的制备方法,包括如下步骤:

[0023] b)、化合物V与乙氧基金属试剂在适当溶剂中进行亲核取代反应制得化合物II;

[0024] 合成路线如下:



[0026] 其中,所述的化合物V结构中的X选自Br或I。

[0027] 一种优选的实施方式中,所述步骤b)中,所用乙氧基金属试剂可以是乙醇钠、乙醇钾、乙醇锂、乙醇镁,优选乙醇钠、乙醇钾、乙醇锂。

[0028] 在一种优选的实施方式中,所述步骤b)中,反应溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、硝基甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(缩写为DMF)、二甲亚砜(缩写为DMSO),优选DMF和DMSO。

[0029] 一种优选的实施方式中,所述步骤b)中,化合物V与乙氧基金属试剂的投料摩尔比为0.9:1~1:8,优选1:1~1:3。

[0030] 一种优选的实施方式中,所述步骤b)的反应温度为 -10°C ~ 80°C ,优选 0°C ~ 40°C 。

[0031] 一种优选的实施方式中,所述步骤b)的反应时间为0.5小时(缩写为h)~10h。

[0032] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可以任意组合,即得本发明更优选实例。

[0033] 除特殊说明外,本发明所用的试剂和原料均为市售可得。

[0034] 本发明的优点在于:参考文献W02011039107报道的方法制得化合物V,该步反应收率高达94%以上,反应选择性也非常高,生成的相应邻位异构体非常少,通过析晶后处理便可除去。随后化合物V与乙氧基金属试剂经亲核取代反应即可制得化合物II,后处理比较简单,反应收率高达82%以上,产品纯度大于99%。

[0035] 该条合成路线较好解决了文献报道合成路线中异构体较多难以纯化的问题。反应操作简便,所用试剂廉价易得,且制得产物中没有异构体。该条路线更适合工业化生产。

具体实施方式

[0036] 以下将通过具体实施例进一步阐述本发明,但并不用于限制本发明的保护范围。在不脱离本发明构思的前提下,本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

[0037] 下述实施例中,除非另有说明,所述的试验方法通常按照常规条件或制造厂商建议的条件实施;所示的原料、试剂均可通过市售购买的方式获得。

[0038] 实施例1、(5-碘-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物Vb)的制备

[0039] 5-碘-2-氯苯甲酸(33.895g,120mmol)中加入DCM(100mL)、DMF(0.175g,0.02eq),搅拌,缓慢滴加草酰氯(12.3mL,1.2eq),滴加完毕后室温下反应2h,减压浓缩除去溶剂,再加入DCM(100mL),加入氟苯(17.298g,1.5eq),冰浴下加入 AlCl_3 (17.6g,1.1eq),加完后室温下反应3h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(100mL),搅拌后萃取,有机相用10% NaCl(50mL)洗涤,有机相减压浓缩得淡黄色油状物,加异丙醇(100mL),加水(100mL),冰浴

下搅拌析晶2h,抽滤,滤饼用异丙醇/水(1:1)混合溶液(20mL)洗涤,干燥得化合物Vb的类白色固体42.1g,收率:97.31%,纯度:99.17%。熔点:69.2~70.4℃。ESI-MS(m/z):358.99[M-H]⁻。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ7.84~7.82(m,2H),7.76~7.74(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),7.67(d,J=1.8Hz,1H),7.21~7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.17~7.14(t,J=8.4Hz,2H)。

[0040] 实施例2、(5-溴-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物Va)的制备

[0041] 5-溴-2-氯苯甲酸(14.128g,60mmol)中加入DCM(70mL)、DMF(0.132g,0.03eq),搅拌,缓慢滴加草酰氯(5.6mL,1.1eq),滴加完毕后室温下反应3h,减压浓缩得淡黄色油状物,加入DCM(70mL),加入氟苯(5.766g,1eq),冰浴下加入AlCl₃(8g,1eq),加完后室温下反应5h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(70mL),搅拌后萃取,有机相用10%NaCl(50mL)洗涤,有机相减压浓缩得淡黄色油状物,加入异丙醇(70mL),加水(70mL),冰浴下搅拌析晶2h,抽滤,滤饼用异丙醇/水(1:1)混合溶液(20mL)洗涤,干燥得化合物Va的淡黄色固体17.817g,收率:94.7%,纯度:99.12%。熔点:89.3~91℃。EI-MS(m/z):312[M]⁺。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ7.85~7.82(m,2H),7.57~7.55(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),7.50(d,J=2.4Hz,1H),7.34~7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.17~7.14(t,J=8.4Hz,2H)。

[0042] 实施例3、(5-碘-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(化合物IIb)的制备

[0043] (5-碘-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(18.03g,50mmol)中加入DMF(90mL),冰浴下缓慢加入乙醇钠(3.74g,1.1eq),加完后室温下搅拌反应1.5h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(180mL),搅拌析晶1h,抽滤,滤饼用水(200mL)洗涤,用乙醇(50mL)打浆,抽滤,干燥得化合物IIb的淡黄色固体16.72g,收率:86.5%,纯度:99.53%。熔点:100.8~101.9℃。EI-MS(m/z):386[M]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.77~7.75(d,J=9.6Hz,2H),7.73~7.70(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.66~7.65(d,J=2Hz,1H),7.19~7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.94~6.92(d,J=9.2Hz,2H),4.14~4.09(q,J=7.2Hz,2H),1.46~1.43(t,J=6.8Hz,3H)。

[0044] 实施例4、(5-碘-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(化合物IIb)的制备

[0045] (5-碘-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(18.03g,50mmol)中加入DMF(90mL),冰浴下缓慢加入乙醇钾(5.47g,1.3eq),加完后40℃下搅拌反应1h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(180mL),搅拌析晶1h,抽滤,滤饼用水(200mL)洗涤,用乙醇(50mL)打浆,抽滤,干燥得化合物IIb的淡黄色固体16.86g,收率:87.2%,纯度:99.27%。

[0046] 实施例5、(5-碘-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(化合物IIb)的制备

[0047] (5-碘-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(18.03g,50mmol)中加入DMSO(80mL),冰浴下缓慢加入乙醇锂(3.12g,1.2eq),加完后0℃下搅拌反应3h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(240mL),搅拌析晶1h,抽滤,滤饼用水(200mL)洗涤,用乙醇(50mL)打浆,抽滤,干燥得化合物IIb的淡黄色固体15.99g,收率:82.7%,纯度:99.44%。

[0048] 实施例6、(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(化合物IIa)的制备

[0049] (5-溴-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(18.03g,50mmol)中加入DMF(90mL),冰浴下缓慢加入乙醇钠(3.74g,1.1eq),加完后室温下搅拌反应1h,TLC检测反应完毕后,冰浴下缓慢加水(180mL),冰浴下搅拌析晶1h,抽滤,滤饼用水(200mL)洗涤,用乙醇(50mL)打浆,抽滤,干燥得化合物IIa的淡黄色固体14.47g,收率:85.2%,纯度:99.38%。熔点:72~73℃。EI-MS(m/z):338[M]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.77~7.75(d,J=9.2Hz,2H),7.54~7.52(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.48(d,J=2.4Hz,1H),7.33~7.31(d,J=8.4Hz,1H),6.95~6.91(d,J

=9.2Hz, 2H), 4.14~4.09(q, J=6.8Hz, 2H), 1.47~1.43(t, J=6.8Hz, 3H)。