

说明书

用于制备 SGLT 抑制剂中间体的合成方法

技术领域

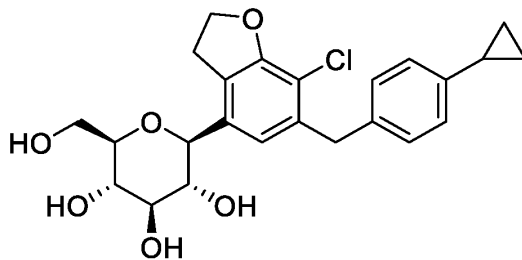
本发明属于医药中间体有机化学合成领域，具体涉及一种使用自主设计的、创新的中间体，合成 SGLT 抑制剂的方法。

背景技术

糖尿病是 21 世纪挑战人类健康的主要疾病之一。2019 年，中国预估有 1.16 亿名成年人患有糖尿病——患者亦面临罹患危及生命的并发症的风险。在预估的 1.16 亿人群中，有超过 6500 万人尚未确诊，面临极高风险。全球范围内，预估有 4.63 亿名成年人患有糖尿病，且仅西太平洋地区就有 1.63 亿人。

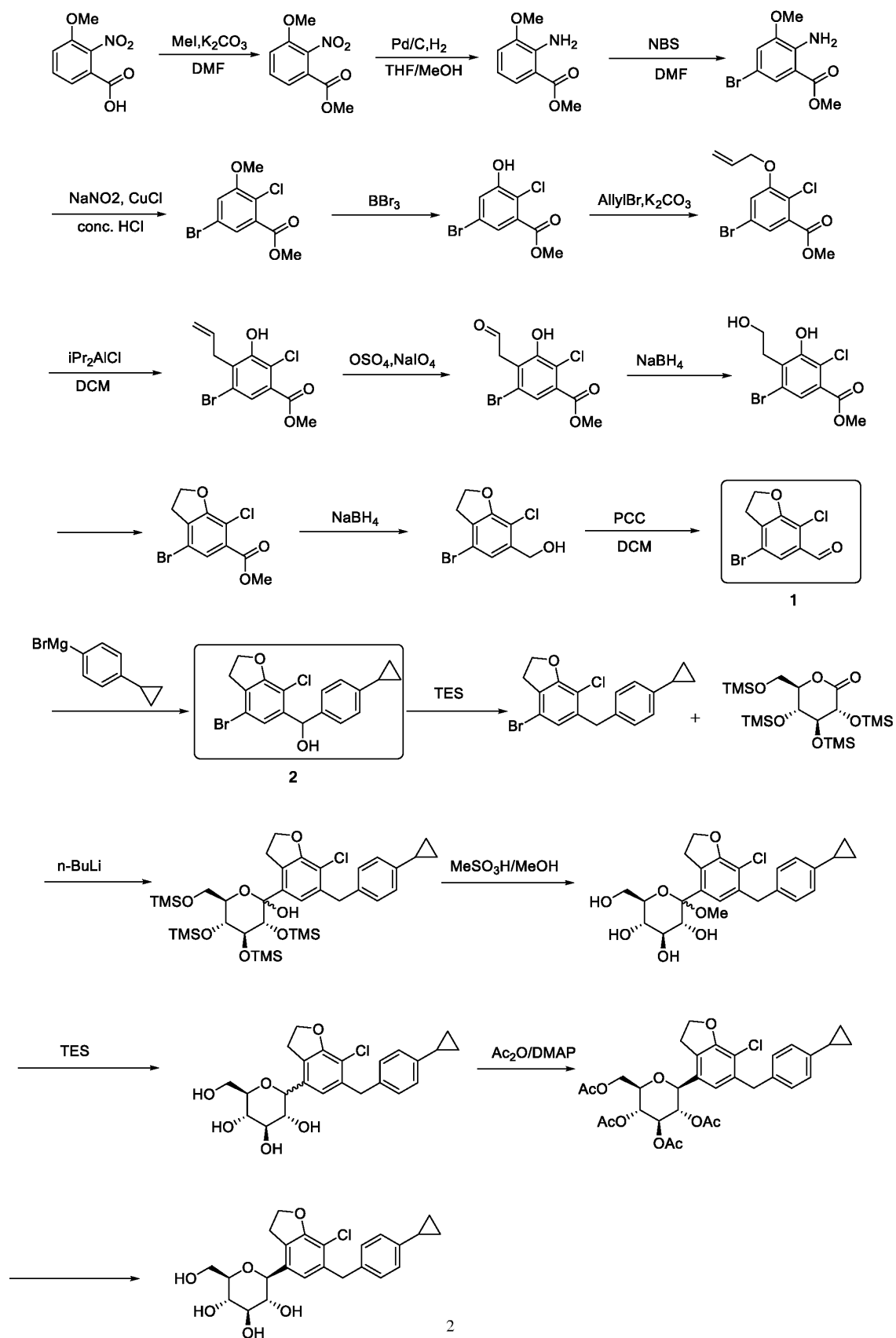
钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂是一类新的口服糖尿病治疗药物,其通过增加葡萄糖在尿液中的排泄发挥降糖作用。

美国专利公开号 2015/0152075 公开了一种对 SGLT 具有抑制活性的二苯基甲烷衍生物化合物，该化合物对治疗糖尿病的效果，与明星药物达格列净相比，能够显著降低动物的尿糖排泄。



文献中公开的二苯基甲烷衍生物结构式

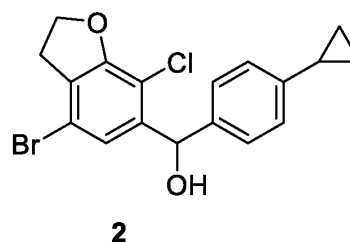
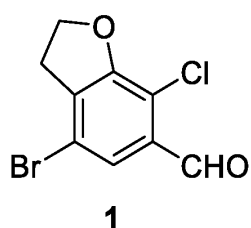
中国专利 CN109311861A 公开了上述化合物及其关键中间体的制备方法，具体路线如下所示：



根据上述路线,由起始物料到二苯基甲烷衍生物需要 22 步反应,到关键中间体化合物 1 和化合物 2 分别需要 14 和 15 步反应,整体操作复杂,生产成本低,难以满足制药工业的需求。

发明内容

针对现有的二苯基甲烷衍生物合成路线冗长,操作复杂,生产成本低的特点,本发明提供了用于制备化合物 1 和化合物 2 的改进方法。



本发明提供的制备化合物 1 和化合物 2 的方法,包括以下步骤:

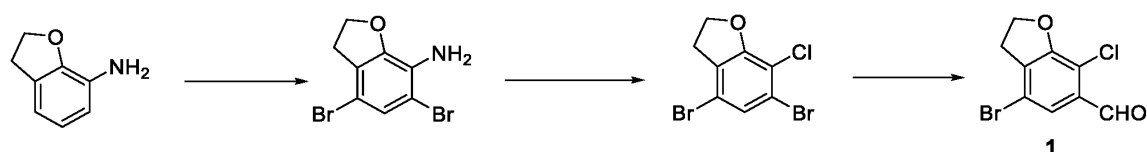
化合物 1:

1-1、以 2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺为原料,用溴代试剂进行选择性双溴代,得到 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺;

1-2、4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺发生桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction)进行氯代,得到 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃;

1-3、4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃选择性使用强碱选择性拔溴,然后加入甲酰化试剂,得到化合物 1;

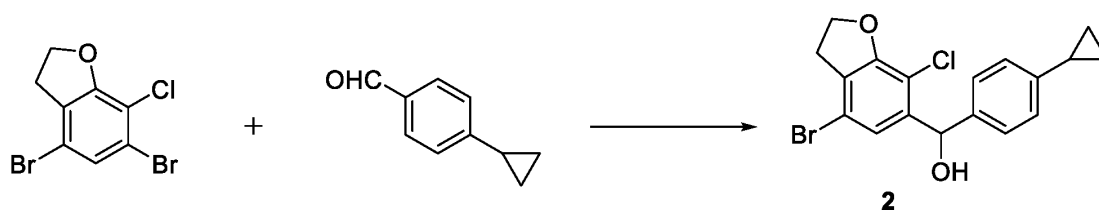
合成路线如下:



化合物 2:

2-1、4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃使用强碱选择性拔溴,然后和 4-环丙基苯甲醛反应,得到化合物 2;

合成路线如下所示:



其中，在 1-1 步骤中，所述的溴代试剂包括溴素、N-溴代丁二酰亚胺（NBS）、二溴海因中的一种，优选 N-溴代丁二酰亚胺；

进一步地，步骤 1-2 中，所述桑德迈尔反应（Sandmeyer reaction）使用的试剂包括盐酸/亚硝酸钠/氯化亚铜体系，亚硝酸异戊酯/氯化铜体系，亚硝酸叔丁酯/氯化铜体系的一种；

进一步地，步骤 1-3 中，所述强碱包括属正丁基锂，叔丁基锂，异丙基氯化镁中的一种或两种，优选异丙基氯化镁；优选异丙基氯化镁的理由是，异丙基氯化镁安全性较高。

进一步地，步骤 1-3 中，所述甲酰化试剂包括 N,N-二甲基甲酰胺，N-甲酰基吗啉，甲酸乙酯中的一种，优选 N,N-二甲基甲酰胺；

进一步地，步骤 2-1 中，所述强碱包括属正丁基锂，叔丁基锂，异丙基氯化镁中的一种或两种，异丙基氯化镁。

与已有的合成路线相比，本发明具有如下优点：

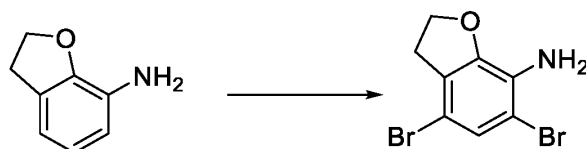
1. 本发明制备化合物 1 和化合物 2 的路线，总收率大于 50%，具有路线简短、反应条件相对温和等特点。

2. 本发明提出的合成路线，使用原料易得，成本较低，无特殊操作工艺，对设备要求不高，适合大规模工业化生产。

具体实施方式

下面对本发明的较佳实施例进行详细阐述，以使本发明的优点和特征更易被本领域技术人员理解，从而对本发明的保护范围作出更为清楚的界定。

实施例 1：4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺的合成



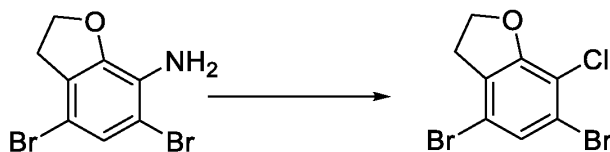
在 1000 mL 的反应瓶中，加入 8.7 g 2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺，200 mL 乙酸乙酯，然后控制温度在 10-20℃ 之间滴加 41.4 g 溴素（此处溴素的加入量是实验优化的结果，若溴素加入量太少，则反应不完全；加入量过多，则体系变复杂，副产物增加；控制反应温度，主要是

为了防止副产物增多)。滴加完毕,过滤。滤饼加入到 100 mL 水和 100 mL 的乙酸乙酯的混合溶剂中,滴加 10% 的氢氧化钠溶液,调节 pH 到 8-10 之间(反应后体系呈酸性,部分产品成盐,调节 pH=8-10 是为了游离。pH 过低,游离不完全;过高,则多消耗碱)。分出有机层,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到 15.73 g 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺,收率 83.4%,白色固体。

实施例 2: 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺的合成

在 100 mL 的反应瓶中,加入 5 g 2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺, 100 mL N,N-二甲基甲酰胺,冷却到 -5-0°C 之间,分批滴加 13.17 g N-溴代丁二酰亚胺(N-溴代丁二酰亚胺的优点在于: N-溴代丁二酰亚胺为固体,容易计算和控制;溴素为腐蚀性液体,有刺激性,称量和使用不方便),搅拌反应 30 分钟。反应液倒入到 200 mL 水中,乙酸乙酯萃取两次,合并后的有机相用 10% 氢氧化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到 8.47 g 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺,收率 78.2%。

实施例 3: 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃的合成

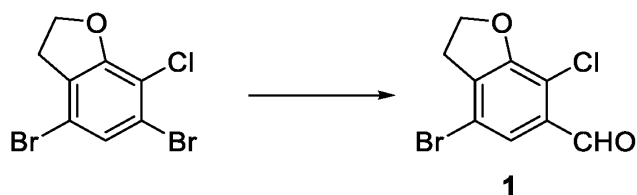


在 250 mL 的反应瓶中加入 10 g 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺, 50 mL 浓盐酸,降温到 0-5°C,保温滴加亚硝酸钠溶液(2.47 g 溶于 8 mL 水中)。滴加完毕,保温反应 30 分钟,然后分批加入 6.76 g 氯化亚铜,升到室温反应 2 小时。加入乙酸乙酯萃取,有机层用 5% 氢氧化钠溶液洗涤,浓缩后得到粗品,经硅胶柱层析得到 9.01g 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃,收率 84.5%,白色固体。

实施例 4: 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃的合成

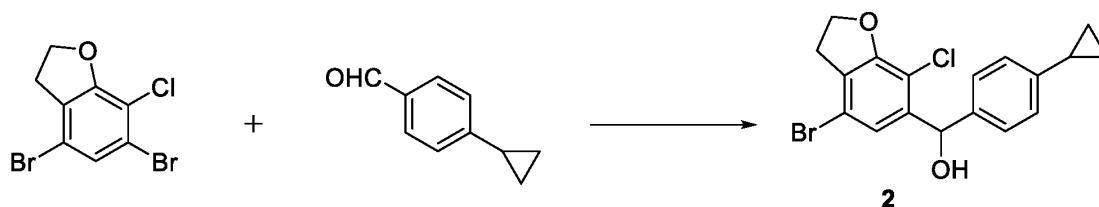
在 250 mL 的反应瓶中加入 10 g 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺, 100 mL 乙腈, 9.18 g 氯化铜,升温 50°C,滴加 8.0 g 亚硝酸异戊酯。滴加完毕,保温反应 30 分钟。降到室温,浓缩除去溶剂,加入乙酸乙酯,过滤,滤液用 5% 氢氧化钠溶液洗涤,浓缩后得到粗品,经硅胶柱层析得到 8.78 g 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃,收率 82.3%,白色固体。

实施例 5: 化合物 1 的合成



在 100 mL 的反应瓶中加入 3.5 g 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃, 35 mL 四氢呋喃, 氮气保护下, 滴加 18 mL 2.5M 异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液。滴加完毕, 保温搅拌 1 小时, 然后保温滴加 5 mL N,N-二甲基甲酰胺, 继续保温反应 30 分钟。将反应液倒入 3 M 盐酸中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到 2.73 g 化合物 1, 收率 93.2%, 白色固体。

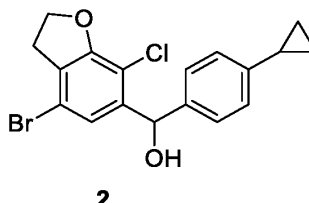
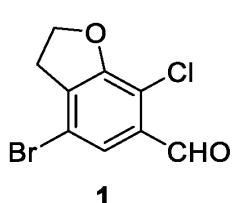
实施例 6: 化合物 2 的合成



在 100 mL 的反应瓶中加入 3.5 g 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃, 35 mL 四氢呋喃, 氮气保护下, 冷却到 -30°C , 滴加 2.25 mL 2.5M 异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液, 接着滴加 4.6 mL 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液。滴加完毕, 保温搅拌 30 分钟, 然后保温滴加 1.96 g 4-环丙基苯甲醛的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。滴加完毕, 继续保温反应 30 分钟。将反应液倒入 3 M 盐酸中, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到 3.70 g 化合物 2, 收率 86.9%。

权 利 要 求

1. 制备化合物 1 和化合物 2 的方法，所述化合物 1 和化合物 2 的结构如下所示，所述方法包括以下步骤：



1) 以 2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺为原料，用溴代试剂进行选择性的双溴代，得到 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺；

2) 步骤 1) 得到的所述 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺发生桑德迈尔反应 (Sandmeyer reaction) 进行氯代，得到 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃；

3-1) 步骤 2) 得到的所述 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃使用强碱选择性拔溴，然后加入甲酰化试剂，得到化合物 1；

3-2) 步骤 2) 得到的所述 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃使用强碱选择性拔溴，然后和 4-环丙基苯甲醛反应，得到化合物 2。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：在所述步骤 1) 中，所述溴代试剂包括溴素、N-溴代丁二酰亚胺 (NBS)、二溴海因中的至少一种，优选 N-溴代丁二酰亚胺；

优选的，所述选择性双溴代的反应温度控制在 10°C-20°C。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：在所述步骤 2) 中，所述桑德迈尔反应使用的试剂包括盐酸/亚硝酸钠/氯化亚铜体系，亚硝酸异戊酯/氯化铜体系，亚硝酸叔丁酯/氯化铜体系中的至少一种。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：

在所述步骤 3-1) 中，所述强碱包括正丁基锂、叔丁基锂、异丙基氯化镁中的至少一种，优选异丙基氯化镁。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于:

在所述步骤 3-1) 中, 所述甲酰化试剂包括 N,N-二甲基甲酰胺, N-甲酰基吗啉, 甲酸乙酯中的一种, 优选 N,N-二甲基甲酰胺。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于:

在所述步骤 3-2) 中, 所述强碱选自属正丁基锂, 叔丁基锂, 异丙基氯化镁中的至少一种。

7. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于: 在所述步骤 1) 中, 在所述双溴代反应后, 过滤, 滤饼加入到水和的乙酸乙酯的混合溶剂中, 滴加氢氧化钠溶液, 调节 pH 到 8-10 之间, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺; 进一步优选的, 在所述水和的乙酸乙酯的混合溶剂中, 水与乙酸乙酯的体积比为 1: 1, 所述氢氧化钠的质量浓度为 10%。

8. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述步骤 2) 包括: 在反应瓶中加入 4,6-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-苯胺以及浓盐酸, 降温到 0-5°C, 保温滴加亚硝酸钠溶液, 滴加完毕, 保温反应 20-60 分钟, 然后分批加入氯化亚铜, 升到室温反应 1-3 小时, 加入乙酸乙酯萃取, 有机层用氢氧化钠溶液洗涤, 浓缩后得到粗品, 分离提纯得到 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃。

9. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 所述步骤 3-1) 包括: 在反应瓶中加入 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃和四氢呋喃, 氮气保护下, 滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液, 滴加完毕, 保温搅拌 0.5-1.5 小时, 然后保温滴加 N,N-二甲基甲酰胺, 继续保温反应 20-60 分钟, 将反应液倒入盐酸中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩后分离得到化合物 1。

10. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于: 所述步骤 3-2) 包括: 在反应瓶中加入 4,6-二溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃和四氢呋喃, 氮气保护下, 冷却到 -30°C, 滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液, 接着滴加正丁基锂的正己烷溶液, 滴加完毕, 保温搅拌 20-60 分钟, 然后保温滴加 4-环丙基苯甲醛的四氢呋喃溶液, 滴加完毕, 继续保温反应 20-60 分钟, 将反应液倒入盐酸中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩后分离提纯得到化合物 2。