

达格列净合成工艺的改进

马力¹, 张梦晗², 许志伟², 孙英爱², 朱静², 黄英博², 张大永^{1*}

(中国药科大学¹新药研究中心;²药学院, 南京 210009)

摘要 对 SGLT2 抑制剂达格列净的合成工艺进行改进。以 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯和 2,3,4,6-四乙酰氧基- α -D-溴代吡喃葡萄糖为原料, 经格式交换, 催化偶联以及乙酰基脱除反应, 到达格列净, 总收率 50%。本工艺反应步骤少, 产生废料少, 反应条件温和。

关键词 SGLT2 抑制剂; 达格列净; 合成; 工艺改进; 抗糖尿病药物

中图分类号 O629.11 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)01-0042-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170106

引用本文 马力, 张梦晗, 许志伟, 等. 达格列净合成工艺的改进[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 42–45.

Cite this article as: MA Li, ZHANG Menghan, XU Zhiwei, et al. A new synthetic process of dapagliflozin[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(1): 42–45.

A new synthetic process of dapagliflozin

MA Li¹, ZHANG Menghan², XU Zhiwei², SUN Ying'ai², ZHU Jing², HUANG Yingbo², ZHANG Dayong^{1*}

¹Centre of Drug Discovery; ²School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract This paper describes a practical process for a SGLT2 inhibitor dapagliflozin. The target product was synthesized from 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide by iodine-magnesium exchange, and coupling and acetyl removing reactions with the total yield of 50%. This practical process highlights fewer reaction steps, less waste and mild reaction conditions.

Key words SGLT2 inhibitors; dapagliflozin; synthesis; process improvement; antidiabetic agents

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81172934)

糖尿病已成为危害人类健康的重要疾病之一, 2015 年糖尿病患病人数已经达到 4.15 亿^[1]。肾脏是调节血糖平衡的重要器官之一, 其中的钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)中的 SGLT2 起到主导葡萄糖重吸收的功能^[2], 抑制 SGLT2 的活性, 使多余的葡萄糖由尿液排除即可达到降血糖的作用。由于这种独特的降血糖机制不依赖于胰岛素, 因此体重增加和低血糖的风险也比较低。

达格列净是第 1 个成熟的 C-糖苷类 SGLT2 抑制剂, 相比于早期的 O-糖苷类 SGLT2 抑制剂, 其化学稳定性和代谢稳定性都有显著改善^[3]。它的出现引发了国际制药界的研发热潮, 目前已上市的 6

个 SGLT2 抑制剂均属 C-糖苷类, 国内大型制药企业也多有跟进。

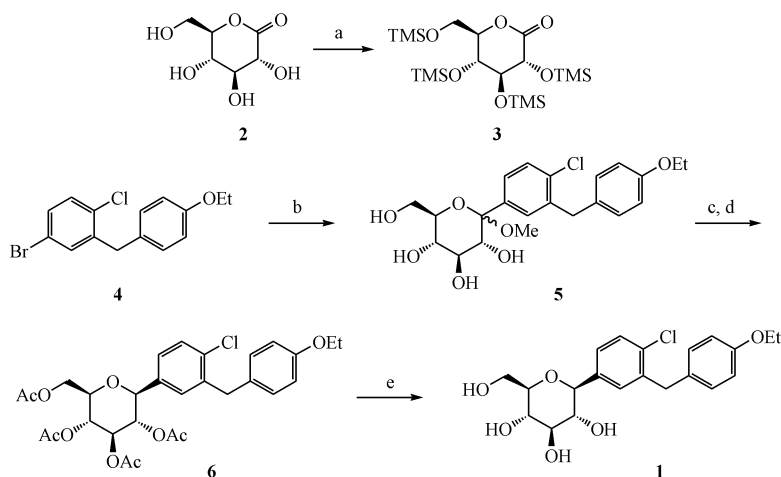
该类药物结构相对特殊, 目前的合成路线普遍存在反应条件苛刻, 步骤较多, 产生废料多等问题。达格列净成药性好, 结构典型, 药理研究也最为成熟, 及时开展其合成新工艺研究, 对 SGLT2 抑制剂领域的已上市药物仿制和新药创制均有助益。本文在现有达格列净的合成研究基础上, 探索了一条更适应工业化生产的合成路线。

1 化学部分

原研厂商百时美施贵宝公司报道的合成路

线^[3](路线1)是目前达格列净的主流合成工艺,即4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯(**4**)在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温下与正丁基锂发生锂-卤交换生成苯基锂衍生物,再与三甲基硅基(TMS)保护的葡萄糖内酯(**3**)反应生成糖苷键,反应液直接用甲醇和甲磺酸溶液淬灭,再用三乙基硅烷和三氟化硼乙醚还原脱除甲氧基得到两种构型的达格列净粗品,粗品在4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化下与乙酸酐反应后重结晶

纯化得到单一的 β 型四乙酰达格列净异构体(**6**),最后在THF-甲醇-水混合溶剂中用氢氧化锂水溶液脱除乙酰基得到达格列净纯品(**1**)。该路线的缺点在于步骤多,糖环上的羟基被两次衍生化,产生废料多;正丁基锂性质活泼易燃,生产安全性较差; $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的低温反应条件也较为苛刻,对设备要求高。

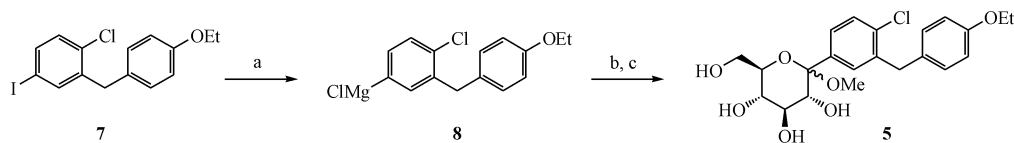


Scheme 1 Synthetic route of dapagliflozin by Bristol-Myers Squibb

Reagents and conditions: (a) TMSCl, NMM, THF, $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 99%; (b) $n\text{-BuLi}$, THF, PhMe, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then **3** followed by MeOH, MsOH, 85%; (c) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, DCM, MeCN, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) Ac_2O , pyr, DCM, DMAP, 55%; (e) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF, H_2O , MeOH, 100%

Xu 等^[4]在专利 WO2013152476 中报道的合成路线(路线2),避免了正丁基锂的使用和超低温反应条件。1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯(**7**)在 $-20\sim-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下与异丙基氯化镁-氯化锂复合物

发生格式交换反应生成格氏试剂**8**,再滴加化合物**3**的溶液反应生成糖苷键,反应完成后滴入HCl-甲醇溶液得到中间体**5**。



Scheme 2 Part of the synthetic route of dapagliflozin^[4]

Reagents and conditions: (a) $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, THF, $-20\sim-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) **3**, $-20\sim-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) HCl-MeOH, $0\sim10\text{ }^{\circ}\text{C}$

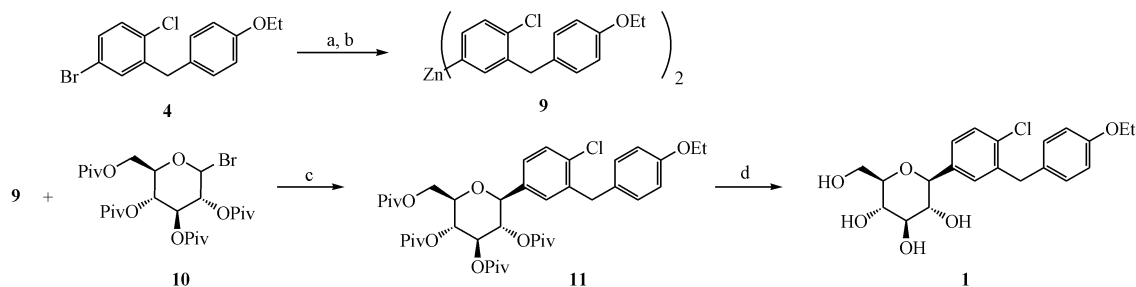
Lemaire 等^[5]报道了一种一步偶联法(路线3)。溴代苯衍生物先后与 $n\text{-Hex}(n\text{-Bu})_2\text{MgLi}$ 和溴化锌氯化锂复合物反应,得到苯基锌衍生物(**9**),再与特戊酰基保护的溴代葡萄糖(**10**)偶联,最后脱除保护基即得到达格列净纯品。此法不再使用葡萄糖内酯;偶联反应是高立体选择性的,不需要拆分异构体,反应步骤得以缩短;且反应不需要低温条件。但此法尚处于方法学研究阶段,实验

规模很小(1 g 级别);使用试剂价格较贵;溴化锌为等当量使用,产生废料多;溴化锌吸湿性很强,不利于大量生产时使用。

格氏试剂与卤代烃偶联是生成C-C键的重要方法,但早期存在副产物多、底物结构限制大、选择性较差的缺陷。几十年来人们对该反应进行了广泛而深入的研究,开发出多种催化剂和配体以克服上述缺陷,使其逐渐走向实用化^[6]。本文将该反

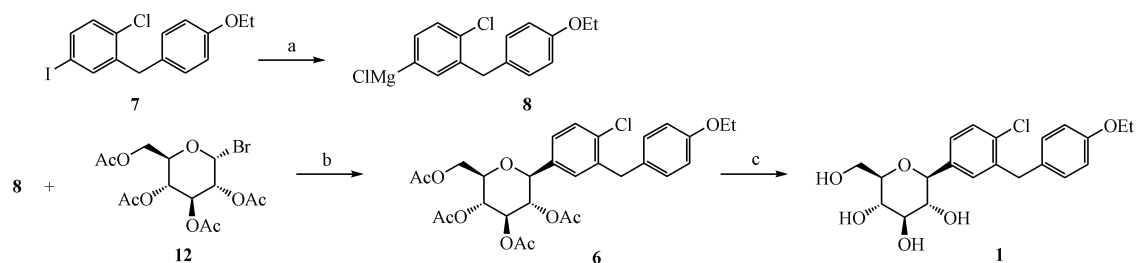
应引入到达格列净糖苷键的合成中,以 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯(7)为原料制备格氏试剂 8,与价格便宜,易于制备的 2,3,4,6-四乙酰氧基- α -D-溴代吡喃葡萄糖(12)在催化剂乙酰丙酮钯(II)

和配体 N,N,N',N' -四甲基乙二胺(TMEDA)存在下,一步偶联为中间体 6,显著减少了反应步骤,且反应条件较为温和(路线 4)。



Scheme 3 Synthetic route of dapagliflozin^[5]

Reagents and conditions: (a) n -Hex(n -Bu)₂MgLi, PhMe, O(n -Bu)₂, 0 °C, 48 h; (b) ZnBr₂·LiCl, 1 h; (c) 100 °C; (d) MeONa, MeOH, 40 °C, 2 d



Scheme 4 New synthetic route of dapagliflozin

Reagents and conditions: (a) i PrMgCl·LiCl, THF, -20- -10 °C; (b) Pd(acac)₂, TMEDA, THF, 0 °C; (c) LiOH, H₂O, MeOH, THF, 0-10 °C

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

所用试剂均为市售分析纯;四氢呋喃以二苯甲酮为指示剂,在金属钠存在下蒸馏作干燥处理;结构鉴定使用仪器为 X-4 型数字显微熔点测定仪(温度计未校正,上海精密科学仪器有限公司)。AV500 型核磁共振谱仪(CDCl₃ 和 CD₃OD 为溶剂, TMS 内标,德国 Bruker 公司)和 Q-TOF 6510 型高分辨质谱仪(美国 Agilent 公司)。

2.2 合成

2.2.1 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖(6)的合成

取一 50 mL 的三颈反应瓶,磁力搅拌,加入 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯(3.73 g, 10 mmol)和无水四氢呋喃 20 mL,氮气保护,温度降至 -20 °C,缓慢加入异丙基氯化镁(6 mL, 2 mol/L 四氢呋喃溶液), -10 °C 下反应 2 h。取另一 100 mL 三颈瓶,

加入 2,3,4,6-四乙酰氧基- α -D-溴代吡喃葡萄糖(3.3 g, 8 mmol), Pd(acac)₂(0.15 g, 0.5 mmol), TMEDA 0.87 g(7.5 mmol)和无水四氢呋喃 20 mL,氮气保护,温度降至 -5 °C,缓慢加入 500 mL 瓶内制得的格氏试剂 8,1 h 内加完,保温 0 ~ 5 °C 反应 2 h,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应,有机相经乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,浓缩除去溶剂,用无水乙醇 15 mL 重结晶得到白色固体 2.44 g(产率 53%)。HR-MS(m/z): Calcd. for C₂₉H₃₃ClNaO₁₀[M+Na]⁺ 599.166 0, Found 599.164 7; mp: 120 ~ 122 °C; ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 7.34(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12(2H, m), 7.04(2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81(2H, d, J = 8.8 Hz), 5.26(1H, t, J = 9.2 Hz), 5.17(1H, t, J = 9.2 Hz), 5.04(1H, t, J = 9.2 Hz), 4.26(2H, m), 4.11(1H, dd, J = 2.2, 12.4 Hz), 3.92 ~ 4.05(4H, m), 3.78(1H, m), 2.06(3H, s), 2.01(3H, s), 1.96(3H, s), 1.68(3H, s), 1.36(3H, t, J = 7.0 Hz)。

2.2.2 1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖(**1**,达格列净)的合成 取一100 mL三颈瓶,加入化合物**6**晶体(5.8 g,10 mmol),甲醇30 mL和四氢呋喃20 mL,磁力搅拌,保持反应液温度0~5℃,滴加氢氧化锂水溶液10 mL(含0.24 g氢氧化锂,20 mmol)。滴完后升至室温反应过夜。反应结束后减压浓缩除去大部分溶剂,用乙酸乙酯萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,减压浓缩得白色玻璃状固体3.8 g(产率94%)。HR-MS(m/z): Calcd. for $C_{21}H_{25}ClNaO_6[M+Na]^+$ 431.1237, Found 431.1228; mp: 75~77℃; 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ : 7.34~7.25(3H, m), 7.08(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.78(2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.10(1H, d, $J=9.2$ Hz), 4.06~3.95(4H, m), 3.88~3.85(1H, m), 3.72~3.68(1H, m), 3.47~3.37(3H, m), 3.27(1H, m), 1.32(3H, t, $J=7.0$ Hz); IR(KBr, ν): 3853.83, 3415.11, 2977.87, 2925.13, 1718.84, 1637.72, 1615.82, 1583.63, 1511.04, 1478.13, 1439.60, 1394.76 cm^{-1} 。

3 结论

本研究对目前已报道的多条达格列净合成路线进行了考察,将研究重点放在了改进糖苷键生成这一最为关键的步骤上,创新性地采用苯基格氏试剂与乙酰化溴代葡萄糖在过渡金属催化剂和配体存在下一步偶联生成糖苷键,经重结晶提纯和脱除

乙酰基即得到达格列净纯品。与百时美施贵宝公司报道的工艺相比,反应路线大大缩短,产生废料更少,且不用性质活泼的正丁基锂和苛刻的超低温反应条件;与文献[4]报道的工艺相比,同样省去了甲氧基脱除和糖环乙酰化的步骤;与文献[5]报道的合成路线相比,所用试剂价格低廉很多,产生废料也更少。总之,本工艺合成路线短,反应条件温和,绿色环保,具备一定的工业化生产潜力。

参考文献

- [1] Tang Q, Li X, Song P, *et al.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future[J]. *Drug Discov Ther*, 2015, **9**(6): 380~384.
- [2] Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney[J]. *Kidney Int Suppl*, 2011, **79**(2): S1~S6.
- [3] Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, *et al.* Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(5): 1145~1149.
- [4] Xu BH, Lv BH, Xu G, *et al.* Process for preparation of benzylbenzene sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: WO, 2013152476[P]. 2013-10-17.
- [5] Lemaire S, Houpis IN, Xiao T, *et al.* Stereoselective C-glycosylation reactions with arylzinc reagents[J]. *Org Lett*, 2012, **14**(6): 1480~1483.
- [6] Zhang WW, Dai ZQ, Zhang ZY, *et al.* Progress in transition-metal-catalyzed cross-coupling reaction of grignard reagent with halides[J]. *Chem World* (化学世界), 2001, **52**(3): 314~316.