



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0051303

(51)^{2022.01} C07D 307/79

(13) B

(21) 1-2023-01470

(22) 10/09/2020

(86) PCT/CN2020/114471 10/09/2020

(87) WO 2022/051980 17/03/2022

(45) 25/09/2025 450

(43) 26/06/2023 423A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea

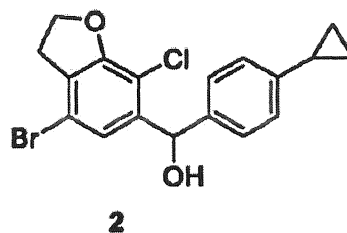
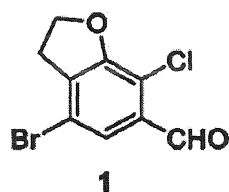
(72) HUANG, Zhining (CN); YE, Weiping (CN); ZHOU, Zhangtao (CN); WANG,
Junjing (CN); YOON, Heekyoon (KR); CHOI, Ji-Soo (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP ĐỂ ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TRUNG GIAN ỨC CHẾ
CHẤT ĐỒNG VẬN CHUYỂN NATRI-GLUCOZA (SGLT)

(21) 1-2021-01470

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất 1 và hợp chất 2 có cấu tạo như được thể hiện dưới đây,



phương pháp bao gồm các bước sau:

1) đưa 2,3-dihydrobenzofuran-7-amin làm nguyên liệu thô qua bước dibrom hóa chọn lọc bằng chất phản ứng brom hóa để thu được 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin;

2) đưa 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin thu được ở bước 1) qua phản ứng Sandmeyer để clo hóa để thu được 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran;

3-1) khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran thu được ở bước 2) sử dụng bazơ mạnh, và sau đó bổ sung chất phản ứng formyl hóa để thu được hợp chất 1;

3-2) khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran thu được ở bước 2) sử dụng bazơ mạnh, và sau đó cho phản ứng với 4-xyclopropyl benzaldehyt để thu được hợp chất 2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

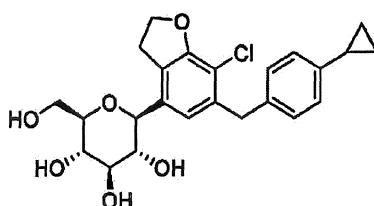
Sáng chế thuộc lĩnh vực tổng hợp hóa hữu cơ dược chất trung gian, cụ thể là sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp chất ức chế SGLT bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian tự thiết kế và sáng tạo.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tiểu đường là một trong số các bệnh chính thách thức sức khỏe của con người trong thế kỷ 21. Năm 2019, ước tính có 116 triệu người trưởng thành ở Trung Quốc mắc bệnh tiểu đường và các bệnh nhân này cũng có thể có nguy cơ phát triển các biến chứng đe dọa cuộc sống. Trong số 116 triệu người được ước tính, hơn 65 triệu người không được chẩn đoán và do đó có nguy cơ cực cao. Ước tính rằng có 463 triệu người trưởng thành mắc tiểu đường trên toàn thế giới, và trong số đó có 163 triệu người chỉ ở khu vực Tây Thái Bình Dương.

Các chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucoza (SGLT) là nhóm thuốc uống mới để điều trị bệnh tiểu đường mà gây ra các tác dụng giảm glucoza huyết bởi việc tăng tiết glucoza vào nước tiểu.

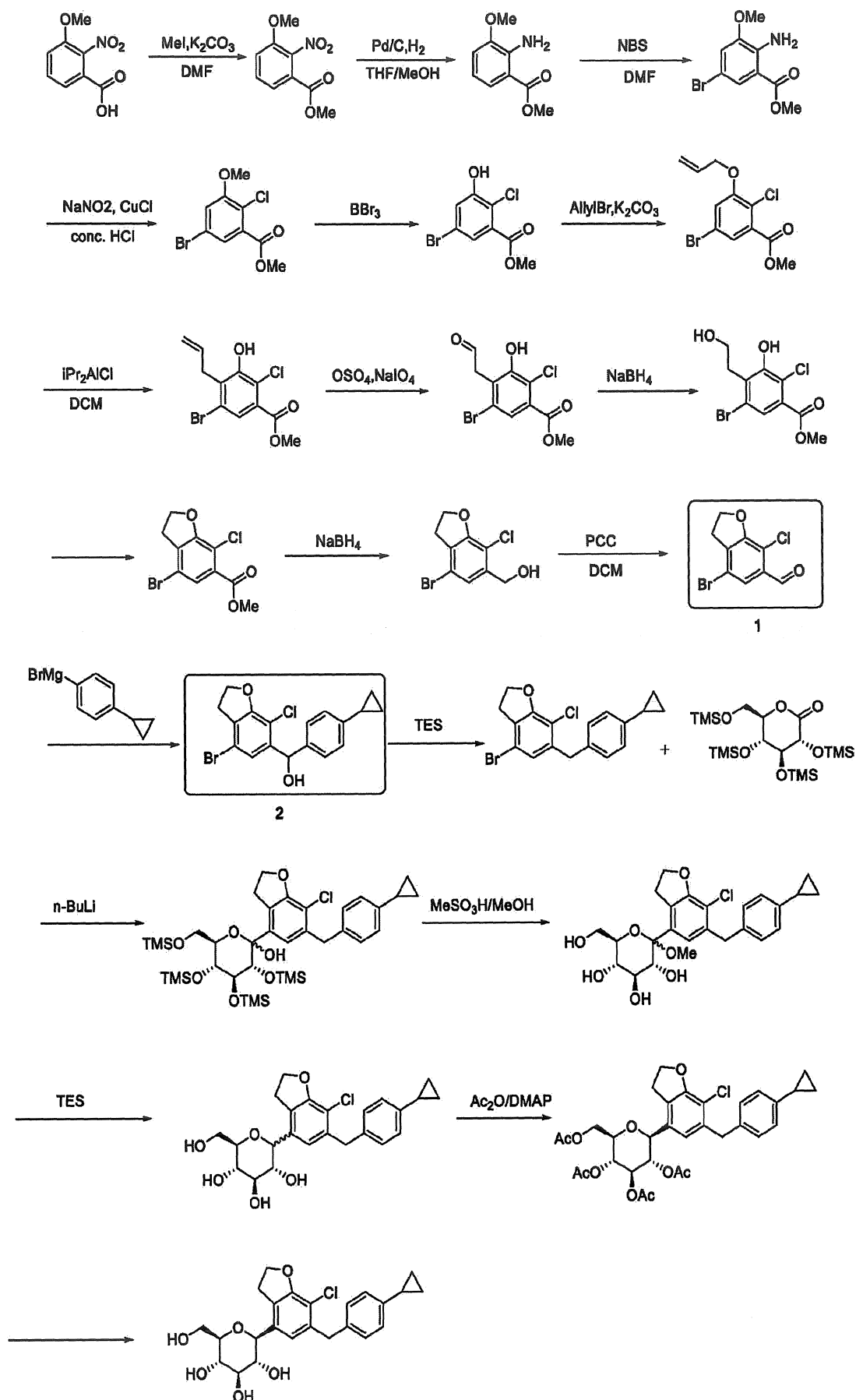
Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2015/0152075 bộc lộ hợp chất dẫn xuất diphenylmetan có hoạt tính ức chế chống lại SGLT, mà có hiệu quả trong việc điều trị tiểu đường và làm giảm đáng kể sự tiết glucoza vào nước tiểu ở động vật so với thuốc ngôi sao Dapagliflozin.



Công thức cấu tạo của dẫn xuất diphenylmetan được bộc lộ trong tài liệu trước đây.

Patent Trung Quốc số CN109311861A bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất nêu trên và các hợp chất trung gian quan trọng của nó bằng con đường được thể hiện dưới

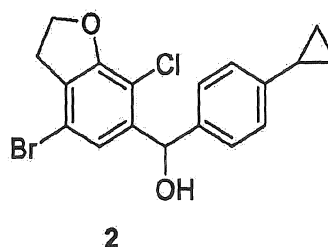
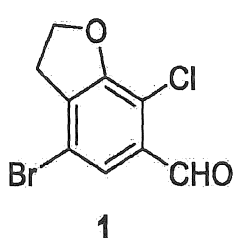
đây.



Theo con đường trên, phản ứng 22 bước được yêu cầu từ nguyên liệu ban đầu đến dẫn xuất diphenylmetan, và 14 bước và 15 bước được yêu cầu lần lượt từ nguyên liệu ban đầu đến các hợp chất trung gian quan trọng 1 và 2, với các thao tác chung phức tạp và chi phí sản xuất cao, do đó con đường này khó có thể đáp ứng nhu cầu của ngành công nghiệp dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Liên quan đến các đặc điểm của con đường tổng hợp dài, các thao tác phức tạp và chi phí sản xuất cao đối với các dẫn xuất diphenylmetan hiện nay, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất 1 và hợp chất 2 được cải thiện.



Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất 1 và hợp chất 2, bao gồm các bước sau.

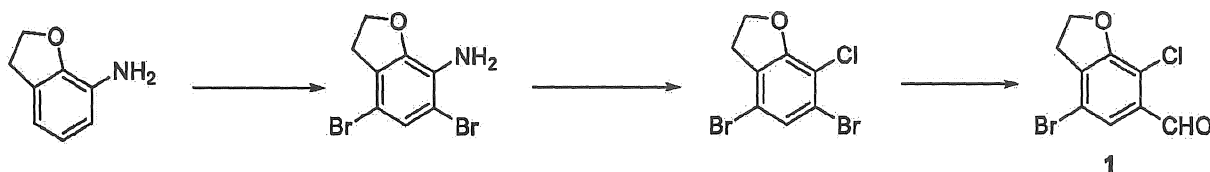
Hợp chất 1:

bước 1-1. Lấy 2,3-dihydrobenzofuran-7-amin làm nguyên liệu thô, và tiến hành dibrom hóa chọn lọc bằng cách sử dụng chất phản ứng brom hóa để thu được 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin;

bước 1-2. đưa 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin qua phản ứng Sandmeyer để clo hóa để thu được 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran;

bước 1-3. khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran bằng các sử dụng chọn lọc bazơ mạnh, sau đó bổ sung chất phản ứng formyl hóa để thu được hợp chất 1.

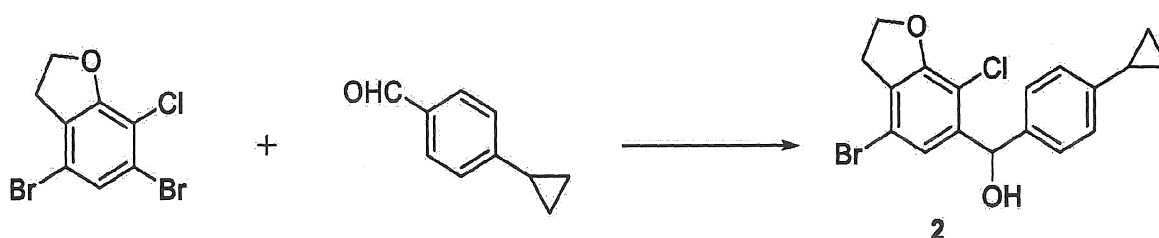
Con đường tổng hợp là như sau.



Hợp chất 2:

bước 2-1. khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran bằng cách sử dụng bazơ mạnh, sau đó cho phản ứng với 4-xyclopropyl benzaldehyt để thu được hợp chất 2.

Con đường tổng hợp là như sau.



Trong đó, ở bước 1-1, chất phản ứng brom hóa gồm một trong số brom, N-bromosuxinimit (NBS), dibromohydantoin, tốt hơn nếu là N-bromosuxinimit.

Ngoài ra, ở bước 1-2, chất phản ứng được sử dụng trong phản ứng Sandmeyer gồm một trong số hệ gồm axit clohydric, natri nitrit và đồng (I) clorua, hệ gồm isoamyl nitrit và đồng (II) clorua, và hệ gồm tert-butyl nitrit và đồng (II) clorua.

Ngoài ra, ở bước 1-3, bazơ mạnh gồm một hoặc hai trong số n-butyl lithi, tert-butyl lithi và isopropyl magie clorua, tốt hơn là isopropyl magie clorua. Isopropyl magie clorua được ưu tiên do nó có độ an toàn cao.

Ngoài ra, ở bước 1-3, chất phản ứng formyl hóa gồm một trong số N, N-dimetylformamit, N-formylmorpholin, etyl format, tốt hơn là N, N-dimetylformamit.

Ngoài ra, ở bước 2-1, bazơ mạnh gồm một hoặc hai trong số n-butyl lithi, tert-butyl lithi, isopropyl magie clorua, tốt hơn là isopropyl magie clorua.

So với các con đường tổng hợp hiện nay, sáng chế có các ưu điểm sau đây:

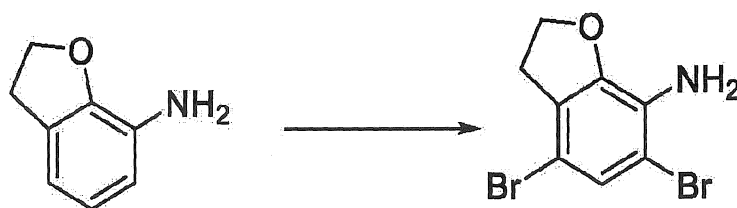
1. Con đường điều chế hợp chất 1 và hợp chất 2 theo sáng chế thu được tổng hiệu suất lớn hơn 50% và có các đặc tính là ngắn, điều kiện phản ứng tương đối êm dịu hoặc tương tự.

2. Con đường tổng hợp theo sáng chế sử dụng nguyên liệu thô có sẵn dễ dàng và có chi phí thấp, không cần thao tác đặc biệt nào và yêu cầu đối với thiết bị thấp, và do đó thích hợp để sản xuất công nghiệp quy mô lớn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án ưu tiên của sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây để giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu được các ưu điểm và dấu hiệu của sáng chế dễ dàng hơn và do đó xác định phạm vi bảo hộ của sáng chế rõ ràng hơn.

Ví dụ 1: Tổng hợp 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin



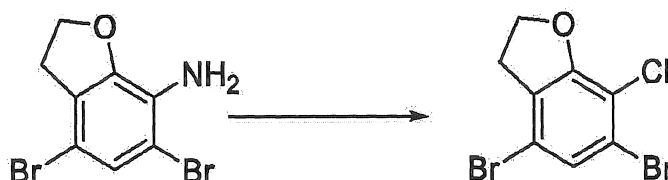
Cho 8,7 g 2,3-dihydrobenzofuran-7-amin và 200 mL etyl axetat vào bình phản ứng 1000 mL, và sau đó thêm nhỏ giọt 41,4 g brom ở nhiệt độ được kiểm soát trong khoảng từ 10°C đến 20°C, trong đó lượng brom bổ sung được tối ưu hóa qua các thử nghiệm. Nếu quá ít brom được bổ sung, phản ứng sẽ không hoàn toàn; và nếu quá nhiều brom được bổ sung, hệ thống sẽ trở nên phức tạp và tạo ra các sản phẩm phụ tăng. Nhiệt độ phản ứng được kiểm soát chủ yếu để ngăn sự tăng sản phẩm phụ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này được lọc. Bã lọc được cho vào dung môi hỗn hợp gồm 100 mL nước và 100 mL etyl axetat, sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch natri hydroxit 10% để điều chỉnh pH đến giá trị nằm trong khoảng từ 8 đến 10. Trong đó, hệ có tính axit sau khi phản ứng và một số sản phẩm tạo thành muối. Độ pH được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 8 đến 10 để giải phóng muối. Nếu độ pH quá thấp, việc giải phóng muối xảy ra không hoàn toàn; và nếu độ pH quá cao, nhiều kiềm hơn sẽ được tiêu thụ. Sau đó, lớp hữu cơ được tách, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin (15,73 g, hiệu suất 83,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2: Tổng hợp 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin

Cho 5 g 2,3-dihydrobenzofuran-7-amin và 100 mL N, N-dimetylformamit vào bình

phản ứng 100 mL, và làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 0°C , sau đó thêm nhỏ giọt 13,17 g N-bromosuxinimit theo mẻ và phản ứng được khuấy trong 30 phút, trong đó N-bromosuxinimit dưới dạng chất rắn có các ưu điểm là được tính toán và kiểm soát dễ dàng, trong khi brom là chất lỏng ăn mòn, gây kích ứng và bất tiện khi cân và sử dụng. Sau đó, thêm dung dịch phản ứng vào 200 mL nước, và chiết bằng etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 10%, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin (8,47 g, hiệu suất 78,2%).

Ví dụ 3: Tổng hợp 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran



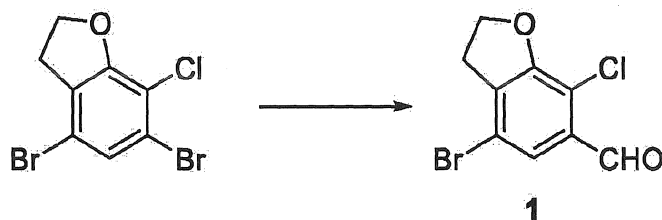
Cho 10 g 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin và 50 mL axit clohydric đậm đặc vào bình phản ứng 250 mL, làm lạnh đến nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 5°C , và dung dịch chứa 2,47 g natri nitrit trong 8 mL nước được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ được giữ không đổi. Sau khi hoàn tất việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này được cho phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ được giữ không đổi, và sau đó 6,76 g đồng (I) clorua được bổ sung theo mẻ, được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 2 giờ. Sau đó, etyl axetat được bổ sung để chiết, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 5%, và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được đưa qua sắc ký cột silica gel để tạo ra 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran (9,01 g, hiệu suất 84,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 4: Tổng hợp 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran

Cho 10 g 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin, 100 mL axetonitril và 9,18 g đồng (II) clorua vào bình phản ứng 250 mL, gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C , và bổ sung nhỏ giọt 8,0 g isoamyl nitrit. Sau khi hoàn tất việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này được cho phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ giữ không đổi. Sau đó, hệ được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô để loại bỏ dung môi, sau đó thêm etyl axetat và lọc. Dung dịch được lọc được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 5% và được cô để thu được sản phẩm

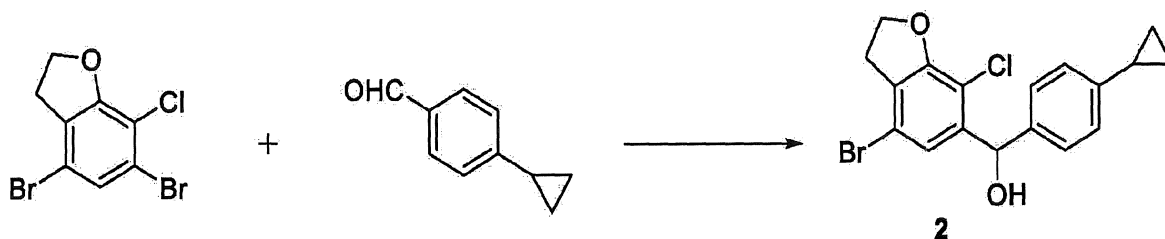
thô, mà sau đó được đưa qua sắc ký cột silica gel để tạo ra 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran (8,78 g, hiệu suất 82,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 1



Cho 3,5 g 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran và 35 mL tetrahydrofuran vào bình phản ứng 100 mL. 18 mL dung dịch isopropyl magie clorua 2,5 M trong tetrahydrofuran được thêm nhỏ giọt trong môi trường bảo vệ nitơ. Sau khi hoàn tất việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này được khuấy trong 1 giờ ở điều kiện nhiệt độ giữ không đổi. 5 mL N, N-dimetylformamit được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ giữ không đổi, và sau đó giữ ở nhiệt độ không đổi để phản ứng trong 30 phút. Sau đó, dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric 3 M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan, được cô và đưa qua sắc ký cột để tạo ra hợp chất 1 (2,73 g, hiệu suất 93,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 2

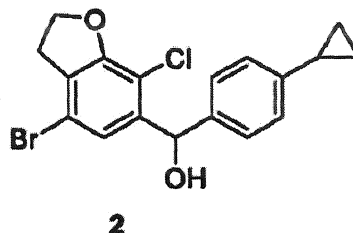
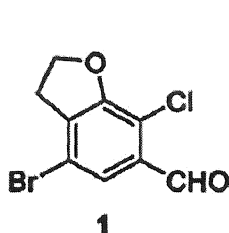


Cho 3,5 g 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran và 35 mL tetrahydrofuran vào bình phản ứng 100 mL, làm lạnh đến -30°C trong môi trường bảo vệ nitơ. 2,25 mL dung dịch isopropyl magie clorua 2,5 M trong tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt, sau đó thêm nhỏ giọt 4,6 mL dung dịch n-butyllithi 2,5 M trong n-hexan. Sau khi hoàn tất việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này được khuấy trong 30 phút ở điều kiện nhiệt độ giữ không đổi, và sau đó 10 mL dung dịch chứa 1,96 g 4-xyclopropyl benzaldehyt trong tetrahydrofuran được bổ sung ở nhiệt độ giữ không đổi. Sau khi hoàn tất việc bổ sung nhỏ giọt, hệ này

được cho phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ giữ không đổi. Dung dịch phản ứng sau đó được bổ sung vào axit clohydric 3 M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô với natri sulfat khan, được cô và đưa qua sắc ký cột để tạo ra hợp chất 2 (3,70 g, hiệu suất 86,9%).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất 1 và hợp chất 2 có cấu tạo như được thể hiện dưới đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:



1) đưa 2,3-dihydrobenzofuran-7-amin dưới dạng nguyên liệu thô qua bước dibrom hóa chọn lọc bằng chất phản ứng brom hóa để thu được 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin;

2) đưa 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin thu được ở bước 1) qua phản ứng Sandmeyer để clo hóa để thu được 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran;

3-1) khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran thu được ở bước 2) sử dụng bazơ mạnh, và sau đó thêm chất phản ứng formyl hóa để thu được hợp chất 1;

3-2) khử brom chọn lọc từ 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran thu được ở bước 2) sử dụng bazơ mạnh, và sau đó cho phản ứng với 4-xyclopropyl benzaldehyt để thu được hợp chất 2.

2. Phương pháp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, ở bước 1), chất phản ứng brom hóa là ít nhất một trong số brom, N-bromosuxinimit (NBS), và dibromohydantoin.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước dibrom hóa chọn lọc được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 10°C đến 20°C.

4. Phương pháp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, ở bước 2), chất phản ứng được sử dụng trong phản ứng Sandmeyer là ít nhất một trong số hệ axit clohydric/natri nitrit/ đồng (I) clorua, hệ isoamyl nitrit este/đồng (II) clorua và hệ t-butyl nitrit/đồng (II) clorua.

5. Phương pháp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, ở bước 3-1), bazơ mạnh là ít nhất một trong số n-butyllithi, tert-butyllithi, và isopropylmagie clorua.
6. Phương pháp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, ở bước 3-1), chất phản ứng formyl hóa là một trong số N,N -dimetylformamit, N- formylmorpholin , và etyl format.
7. Phương pháp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, ở bước 3-2), bazơ mạnh là ít nhất một bazơ được chọn từ n-butyllithi, tert-butyllithi, hoặc isopropylmagie clorua.
8. Phương pháp theo điểm 2, đặc trưng ở chỗ, bước 1) gồm: lọc sau khi dibrom hóa, thêm bã lọc vào dung môi hỗn hợp gồm nước và etyl axetat, sau đó dung dịch natri hydroxit nhỏ giọt để điều chỉnh pH trong khoảng từ 8 đến 10, tách và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và cô phần còn lại dưới áp suất giảm để thu được 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin.
9. Phương pháp theo điểm 4, đặc trưng ở chỗ, bước 2) gồm: bổ sung 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amin và axit clohydric đậm đặc vào bình phản ứng và làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C; bổ sung nhỏ giọt dung dịch natri nitrit trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; sau khi bổ sung nhỏ giọt, cho phản ứng trong 20-60 phút trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; sau đó bổ sung đồng (I) clorua theo mẻ và cho phản ứng trong 1-3 giờ ở nhiệt độ phòng; chiết bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri hydroxit và cô để thu được sản phẩm thô; và tách và tinh sạch sản phẩm thô để thu được 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran.
10. Phương pháp theo điểm 4, đặc trưng ở chỗ, bước 3-1) gồm: bổ sung 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran và tetrahydrofuran vào bình phản ứng, sau đó thêm nhỏ giọt isopropylmagie clorua trong tetrahydrofuran trong môi trường bảo vệ nitơ; sau khi bổ sung nhỏ giọt, khuấy trong 0,5-1,5 giờ trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; sau đó bổ sung nhỏ giọt N,N-dimetylformamit trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi, và tiếp tục cho phản ứng trong 20-60 phút trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; rót dung dịch phản ứng vào axit clohydric, chiết bằng etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan; và cô và tách để thu được hợp chất 1.
11. Phương pháp theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ, bước 3-2) gồm: bổ sung 4,6-dibromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran và tetrahydrofuran vào bình phản ứng, làm lạnh đến -30°C

trong môi trường bảo vệ nitơ; bổ sung isopropyl nhỏ giọt magie clorua trong tetrahydrofuran, sau đó thêm nhỏ giọt n-butyllithi trong n-hexan; sau khi bổ sung nhỏ giọt, khuấy trong 20-60 phút trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; sau đó bổ sung nhỏ giọt 4-cyclopropylbenzaldehyt trong tetrahydrofuran trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; sau khi bổ sung nhỏ giọt, tiếp tục cho phản ứng trong 20-60 phút trong khi giữ ở nhiệt độ không đổi; rót dung dịch phản ứng vào axit clohydric, chiết bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan; và cô, tách và tinh sạch để thu được hợp chất 2.