



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104109157 B

(45) 授权公告日 2016.05.25

(21) 申请号 201410377806.2

1-146 页.

(22) 申请日 2014.08.04

Jun Yi et al.. Alkylboronic Esters from Palladium- and Nickel-Catalyzed Borylation of Primary and Secondary Alkyl Bromides. 《Advanced Synthesis & Catalysis》. 2012, 第 354 卷 1685-1691.

(73) 专利权人 山东康美乐医药科技有限公司  
地址 250101 山东省济南市高新区颖秀路  
2766 号生产楼 1-101-501

(72) 发明人 耿凤姿 李光勇 刘晓君 范明伟

审查员 万玥

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所  
37218

代理人 刘丽

(51) Int. Cl.

C07D 409/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 103596944 A, 2014.02.19, 说明书  
43, 51-52 页.

WO 2005/012326 A, 2005.02.10, 说明书  
47, 53-55, 70 页, 75 页倒数第 1 段, 84 页.

CN 102459185 A, 2012.05.16, 摘要, 说明书

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

卡格列净的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及卡格列净制备技术领域, 特别涉及一种卡格列净的制备方法: 以四特戊酰基- $\alpha$ -D- 溴代吡喃葡萄糖为原料与联硼酸频那醇酯发生亲电取代反应生成化合物 IV; 以 2-(4- 氟苯基)-5-[(5- 碘-2- 甲基苯基) 甲基] 噻吩为原料在催化剂作用下与化合物 IV 反应生成化合物 VI; 化合物 VI 经碱性条件下水解, 脱保护基得到卡格列净。本发明的制备卡格列净的方法, 合成路线大为缩短, 仅有三步, 简化了操作工艺, 反应条件较为温和, 后处理简便易行, 更适合工业化生产要求, 不仅节省生产时间和劳动成本, 而且降低了生产成本, 大幅度提高了反应的收率, 本路线总收率达到 60% 以上。

1. 一种卡格列净的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1)四特戊酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖硼酸频那醇酯的制备

氮气保护下,在50ml反应瓶中,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼0.22g即0.3mmol,醋酸钾 3.0g即30mmol及联硼酸频那醇酯2.8g即10mmol溶于12ml DMSO中,另加入四特戊酰基- $\alpha$ -D-溴代吡喃葡萄糖5.8g即10mmol,控温于80°C,反应8小时,反应完毕,无需后处理,直接进行下一步反应;

(2)三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯的制备

在步骤(1)反应的反应液中,加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩4.9g即12mmol,控温于15°C,反应4小时,反应完毕,以乙酸乙酯与水V/V=1:1萃取,水层以乙酸乙酯洗涤两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩得到三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯7.7g,总收率:85%;

(3)(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇的制备

在50ml反应瓶中,加入三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯4.0g即5mmol及20ml甲醇,室温搅拌,溶解,加入甲醇钠28%的甲醇溶液,控温于60°C,反应16小时,冷却至室温,得到的淡黄色溶液加入7ml水及晶种,于-5°C搅拌1小时,过滤得到目标化合物卡格列净1.8g,收率88%,纯度94%。

2. 一种卡格列净的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1)四特戊酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖硼酸频那醇酯的制备

氮气保护下,在50ml反应瓶中,将双(三苯基膦)二茂铁合氯化钼0.21g即0.3mmol,碳酸钾 4.1g即30mmol及联硼酸频那醇酯2.8g即10mmol溶于12ml DMF中,另加入四特戊酰基- $\alpha$ -D-溴代吡喃葡萄糖5.8g即10mmol,控温于80°C,反应10小时,反应完毕,无需后处理,直接进行下一步反应;

(2)三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯的制备

在步骤(1)反应的反应液中,加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]噻吩4.9g即12mmol,控温于20°C,反应8小时,反应完毕,以二氯甲烷与水V/V=1:1萃取,水层以二氯甲烷洗涤两次,合并有机层,无水硫酸镁干燥,浓缩得到三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯7.0g,总收率:75%;

(3)(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇的制备

在50ml反应瓶中,加入三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯4.0g即5mmol及20ml甲醇中,室温搅拌使之溶解,加入甲醇钠28%的甲醇溶液,控温于60°C,反应16小时,冷却至室温,得到的淡黄色溶液加入7ml水及晶种,于-5°C搅拌1小时,过滤得

---

到目标化合物卡格列净1.7g，收率85%，纯度90%。

## 卡格列净的制备方法

### 技术领域

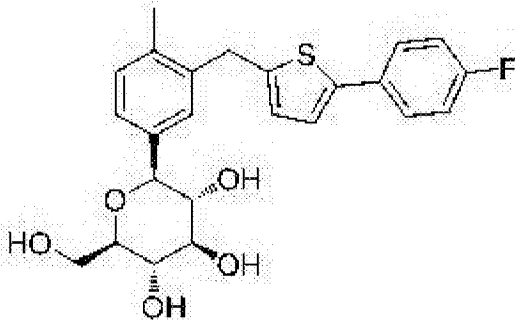
[0001] 本发明涉及卡格列净制备技术领域,特别涉及一种卡格列净的制备方法。

### 背景技术

[0002] 卡格列净(canagliflozin),商品名为Invokana,由强生公司研发的新型SGLT2抑制剂,用于治疗 II 型糖尿病,2013年3月29日,美国FDA批准了强生Invokana片(canagliflozin)用于治疗2型糖尿病成人患者;2013年9月,卡格列净获得了欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗成人2型糖尿病。此外,卡格列净还获得了澳大利亚的批准。卡格列净是强生公司最有前途的药物候选者之一。强生公司旗下杨森部门具有该药在北美、南美、欧洲、中东、非洲、澳大利亚、新西兰及一些亚洲国家的销售权。

[0003] 卡格列净的化学名称为(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇,CAS号为842133-18-0,结构式如I所示。

[0004]



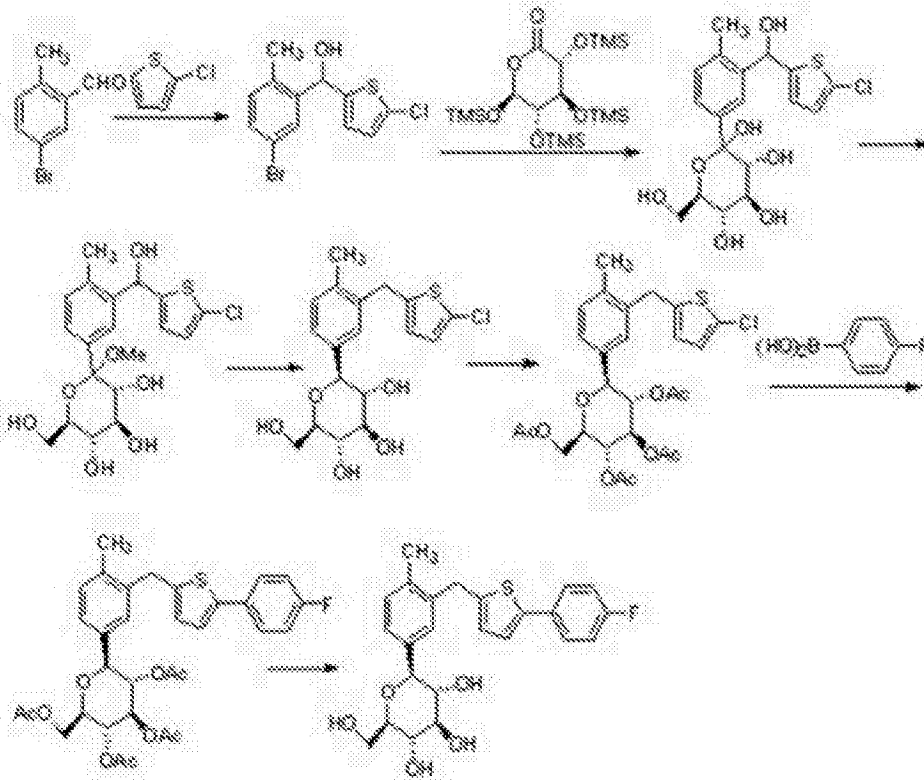
[0005] (I)

[0006] 卡格列净为FDA批准的第一个SGLT2抑制剂,属于选择性钠-葡萄糖共转运体2(SGLT2)抑制剂的一类新药,钠-葡萄糖共转运体是一种葡萄糖转运蛋白有两种亚型,SGLT2为其中一个亚型,在近肾小管表达,参与大部分的管腔中滤过的葡萄糖的重吸收,卡格列净能抑制SGLT2,使肾小管中的葡萄糖不能顺利冲吸收,降低肾葡萄糖阈(RTG),从而降低血糖浓度。临床用于 II 型糖尿病。卡格列净是上市的第一个SGLT2抑制剂,日服一次,即可达到降血糖效果具有良好的耐受性,药物相互作用低,具有广阔的临床应用前景。目前已在多个国家上市。

[0007] 目前,对卡格列净的制备方法国内外已有文献报道,W02005012326公开了,以5-溴-2-甲基苯甲醛为起始原料,经与2-氯噻吩反应,与2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯反应,再与甲基磺酸的甲醇溶液发生反应得到粗甲醚化合物,再与三甲基硅烷及三氟化硼乙醚溶液反应得到目标产物I,

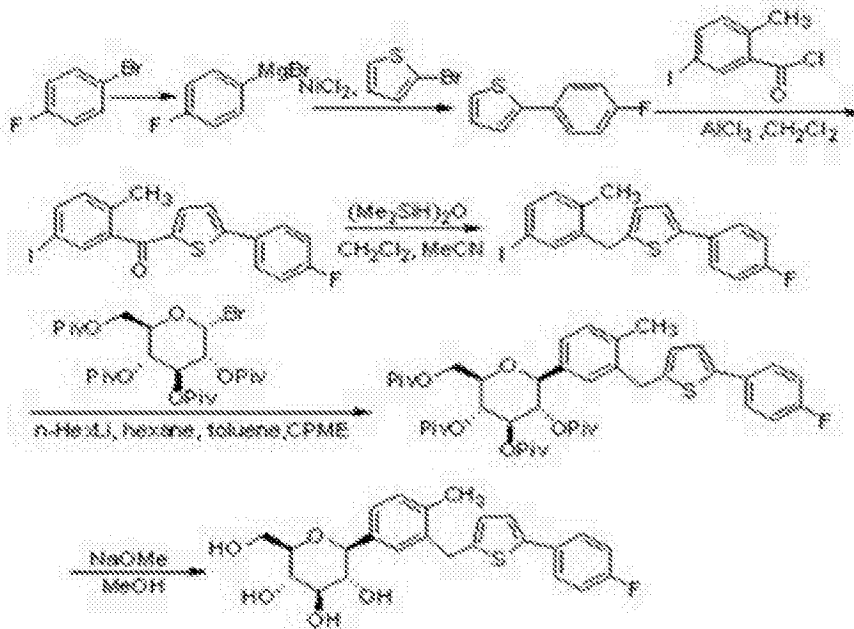
[0008] 具体合成路线如下:

[0009]



[0010] W02009035969及W02012140120公开了,以对氟溴苯为起始原料,与镁粉形成格式试剂,再与2-溴噻吩反应得到2-(4-氟苯基)-噻吩,后者与5-碘-2-甲基苯甲酰氯反应,得到的产物,经还原去羰基,与2,3,4,6-O-四特戊酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖溴化物反应,水解脱保护基得到目标产物I,具体合成路线如下:

[0011]



[0012] 以上现有技术公开的制备卡格列净的合成方法均比较复杂,步骤较长,延长了生产周期,反应条件较为苛刻,后处理较为繁琐,路线总收率不高。

发明内容

[0013] 为了解决以上现有技术中制备卡格列净存在反应步骤较长、工艺繁琐、反应条件苛刻、后处理复杂、路线总收率不高的问题,本发明提供了一种反应步骤更短,收率高的制备卡格列净的新方法。

[0014] 本发明是通过以下措施实现的:

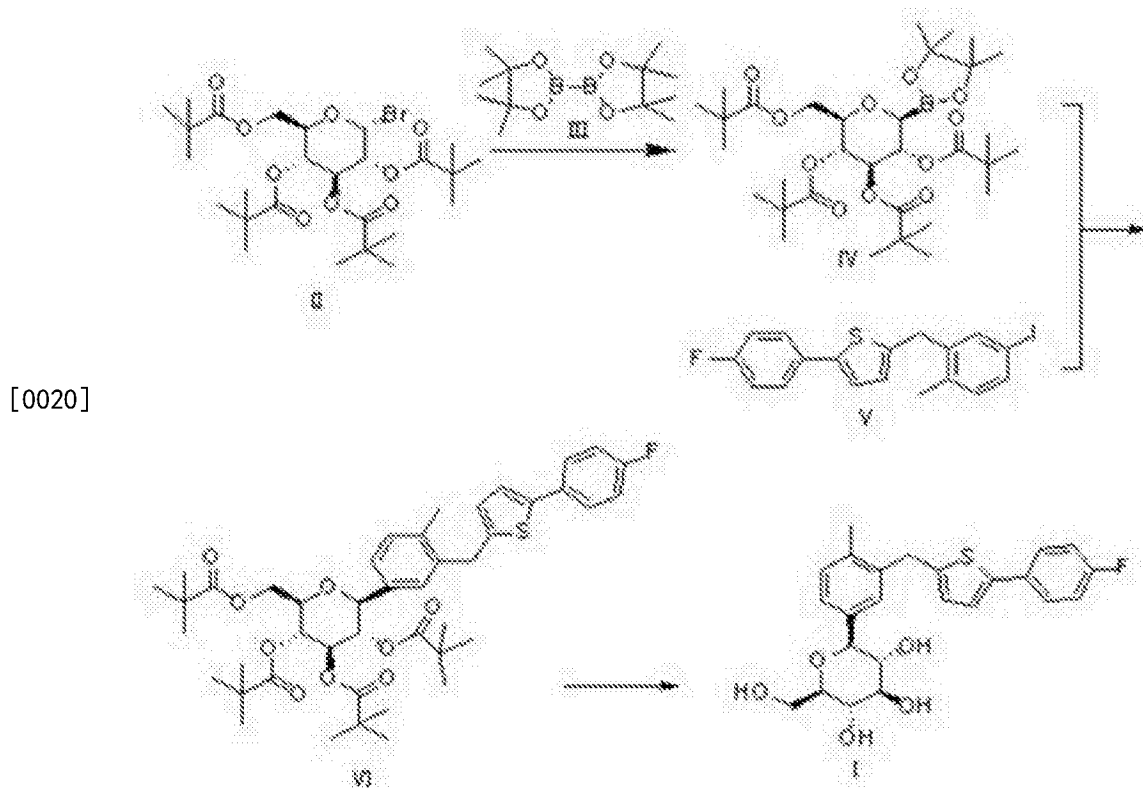
[0015] 一种卡格列净的制备方法,包括以下步骤

[0016] (1)以四特戊酰基- $\alpha$ 1pha-D-溴代吡喃葡萄糖(II)为原料与联硼酸频那醇酯(III)发生亲电取代反应生成化合物(IV);

[0017] (2)以2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(V)为原料在催化剂作用下与步骤(1)得到的化合物(IV)反应生成化合物(VI);

[0018] (3)取步骤(2)得到的化合物(VI)经碱性条件下水解,脱保护基得到化合物(I)即卡格列净。

[0019] 整个反应过程如下式:



[0021] 本发明提供的制备卡格列净的新方法,其中步骤(1)中所使用到的钯催化剂可以为下列试剂之一:氯化钯、氢氧化钯、醋酸钯、硝酸钯、烯丙基氯化钯二聚体、双(苯甲腈)氯化钯、双(二亚苄基丙酮)合钯、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合氯化钯、双(三苯基膦)二茂铁合氯化钯、四(三苯基膦)钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(1,2-双(二苯基膦)乙烷)钯、二氯二(三环己基膦)钯、反-二氯双(三-O-甲苯膦)钯、(1,5-环辛二烯)二氯化钯、氯钯酸钠、三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物、三苯基膦醋酸钯、双(乙腈)氯化钯、[1,3-双二苯基膦丙烷]氯化钯、四(三苯基膦)钯等。优选1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合氯化钯(PdCl<sub>2</sub>(dppf))。其中卤代芳烃、联硼频那酸酯的用量摩尔比为1:1-1:2,卤代芳烃与钯催化剂的用量摩尔比为20:1-100:1。

[0022] 其中步骤(1)反应溶剂为DMF、二氧六环、四氢呋喃、DMSO、二氯甲烷、三氯甲烷

(氯仿)、甲苯、丙酮的一种或两种及多种上述试剂的混合溶剂。反应温度可以在 $0^{\circ}\text{C}$ - $160^{\circ}\text{C}$ ，作为优选反应温度为 $20^{\circ}\text{C}$ - $60^{\circ}\text{C}$ ，反应时间以反应完全为准，可以为30分钟至24小时。其中步骤(1)的使用的碱性试剂为下列试剂之一：有机碱，如甲醇钠、乙醇钠、醋酸钠、醋酸钾、氨基钠、三苯甲基钠、叔丁醇钾、吡啶、哌啶、三甲胺、三乙胺、三丙胺或二异丙基乙基胺等；无机碱，如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾，优选碱性试剂为醋酸钾，卤代芳烃与醋酸钾的用量摩尔比为1:1-1: 3。

[0023] 本发明提供的制备卡格列净的方法，其中步骤(2)所用到的原料化合物(V)可以为下列之一：2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩、2-(4-氟苯基)-5-[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]噻吩。

[0024] 其中步骤(2)的使用的碱性试剂为下列试剂之一：有机碱，如甲醇钠、乙醇钠、醋酸钠、醋酸钾、氨基钠、三苯甲基钠、叔丁醇钾、吡啶、哌啶、三甲胺、三乙胺、三丙胺或二异丙基乙基胺等；无机碱，如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾，化合物(V)与碱的用量摩尔比为1:1-1: 3。

[0025] 其中步骤(2)的反应溶剂为DMF、二氧六环、四氢呋喃、DMSO、二氯甲烷、三氯甲烷(氯仿)、甲苯、丙酮的一种或两种及多种上述试剂的混合溶剂。反应温度可以在 $0^{\circ}\text{C}$ - $200^{\circ}\text{C}$ ，作为优选反应温度为 $0^{\circ}\text{C}$ - $60^{\circ}\text{C}$ ，反应时间以反应完全为准，可以为30分钟至24小时。

[0026] 本发明提供的一种卡格列净的制备方法，其中步骤(3)所用到的碱性试剂为下列之一：有机碱，如甲醇钠、乙醇钠、醋酸钠、醋酸钾、氨基钠、三苯甲基钠、叔丁醇钾、吡啶、哌啶、三甲胺、三乙胺、三丙胺或二异丙基乙基胺等；无机碱，如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾，优选碱性试剂为甲醇钠。

[0027] 其中步骤(3)的反应溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙醚、甲基叔丁基醚、异丙醚、三氯甲烷(氯仿)、丙酮等的一种或两种及多种上述试剂的混合溶剂。反应温度可以在 $0^{\circ}\text{C}$ - $200^{\circ}\text{C}$ ，作为优选反应温度为 $20^{\circ}\text{C}$ - $80^{\circ}\text{C}$ ，反应时间以反应完全为准，可以为30分钟至24小时。

[0028] 本发明的优点：

[0029] (1)本发明的制备卡格列净的方法，采用钯催化剂催化合成技术，合成路线大为缩短，仅有三步，简化了操作工艺，反应条件较为温和，后处理简便易行，更适合工业化生产要求，不仅节省生产时间和劳动成本，而且降低了生产成本，大幅度提高了反应的收率，本路线总收率达到60%以上；

[0030] (2)在制备化合物(VI)时，本路线采取先将化合物(II)四特戊酰基- $\alpha$ -D-溴代吡喃葡萄糖与联硼酸频那醇酯发生取代反应，得到的化合物(IV)中的硼酸频那醇酯基更易离去，提高了反应收率；

[0031] (3)在由化合物(II)得到化合物(VI)的过程中，本路线采用同一反应体系中进行两步反应的方法，在化合物(II)经与联硼酸频那醇酯反应得到化合物IV后，无需后处理，直接在原反应体系中加入化合物(V)进行反应得到化合物(VI)，简化了操作工艺，缩短了生产周期，后处理简便易行，提高了反应的收率，降低了生产成本，路线中使用的催化剂反应完毕后易于除去，更适合工业化大生产。

[0032] 具体实施方式：

[0033] 以下实施例是对本发明的进一步说明，包括但不限于以下实施例。下面参照实施

例详细阐述本发明,但是本领域技术人员应当理解,本发明并不限于这些实施例以及使用的制备方法。而且,本领域技术人员根据本发明的描述可以对本发明进行等同替换、组合、改良或修饰,但这些都包括在本发明的范围内。

#### [0034] 实施例1

[0035] (1)四特戊酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖硼酸频那醇酯(IV)的制备

[0036] 氮气保护下,在50ml反应瓶中,将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) (0.22g,0.3mmol),醋酸钾(3.0g,30mmol)及联硼酸频那醇酯(2.8g,10mmol)溶于12ml DMSO中,另加入四特戊酰基- $\alpha$ -D-溴代吡喃葡萄糖(5.8g,10mmol),控温于80°C,反应8小时,反应完毕,无需后处理,直接进行下一步反应;

[0037] (2)三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(VI)的制备

[0038] 在上述反应的反应液中,加入化合物(V)2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(4.9g,12mmol),控温于15°C,反应4小时,反应完毕,以乙酸乙酯/水萃取(V/V=1:1),水层以乙酸乙酯洗涤两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩得到化合物(VI)(7.7g)总收率:85%;

[0039] (3)(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇(卡格列净)的制备

[0040] 在50ml反应瓶中,加入化合物VI(4.0g,5mmol)及20ml甲醇,室温搅拌,溶解,加入甲醇钠(28%的甲醇溶液),控温于60°C,反应16小时,冷却至室温,得到的淡黄色溶液加入7ml水及晶种,于-5°C搅拌1小时,过滤得到目标化合物卡格列净(1.8g),收率88%,纯度94%。m.p:105-107°C;ESI-MS:445( $\text{MH}^+$ )。 $^1\text{H}$ NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.5(m,2H),7.3(m,1H),7.25(d,1H, $J=7.8\text{Hz}$ ),7.15(d,1H, $J=7.8\text{Hz}$ ),7.0(m,3H),6.7(m,1H),4.9(s,4H),4.2(s,2H),4.1(m,1H),3.9(d,1H, $J=12.0\text{Hz}$ ),3.7(d,1H, $J=12.0\text{Hz}$ ),3.45(m,4H),2.3(s,3H)。

#### [0041] 实施例2

[0042] (1)四特戊酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖硼酸频那醇酯(IV)的制备

[0043] 氮气保护下,在50ml反应瓶中,将双(三苯基膦)二茂铁合氯化钯(0.21g,0.3mmol),碳酸钾(4.1g,30mmol)及联硼酸频那醇酯(2.8g,10mmol)溶于12ml DMF中,另加入四特戊酰基- $\alpha$ -D-溴代吡喃葡萄糖(5.8g,10mmol),控温于80°C,反应10小时,反应完毕,无需后处理,直接进行下一步反应;

[0044] (2)三(2,2-二甲基丙酸)-(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(新戊酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(VI)的制备

[0045] 在上述反应的反应液中,加入化合物(V)2-(4-氟苯基)-5-[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]噻吩(4.9g,12mmol),控温于20°C,反应8小时,反应完毕,以二氯甲烷/水萃取(V/V=1:1),水层以二氯甲烷洗涤两次,合并有机层,无水硫酸镁干燥,浓缩得到化合物(VI)(7.0g),总收率:75%;

[0046] (3)(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇(卡格列净)的制备

[0047] 在50ml反应瓶中,加入化合物VI(4.0g,5mmol)及20ml甲醇中,室温搅拌使之溶解,加入甲醇钠(28%的甲醇溶液),控温于60°C,反应16小时,冷却至室温,得到的淡黄色溶液加



入7ml水及晶种,于-5℃搅拌1小时,过滤得到目标化合物卡格列净(1.7g),收率85%,纯度90%。m.p:105-107℃;ESI-MS:445(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD) δ7.5(m,2H),7.3(m,1H),7.25(d,1H,J=7.8Hz),7.15(d,1H,J=7.8Hz),7.0(m,3H),6.7(m,1H),4.9(s,4H),4.2(s,2H),4.1(m,1H),3.9(d,1H,J=12.0Hz),3.7(d,1H,J=12.0Hz),3.45(m,4H),2.3(s,3H)。

[0048] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受实施例的限制,其它任何未背离本发明的精神实质与原理下所做的改变、修饰、组合、替代、简化均应为等效替换方式,都包含在本发明的保护范围之内。