



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106938998 B

(45)授权公告日 2018.07.03

(21)申请号 201710224890.8

(22)申请日 2017.04.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106938998 A

(43)申请公布日 2017.07.11

(73)专利权人 四川智强医药科技开发有限公司
地址 610072 四川省成都市青羊区同诚路8号12栋1单元4层1号

(72)发明人 毛兴荣 张中宝 范时根 杜宗涛
许晓明 徐进 毛智远 黄婷慧

(74)专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通合伙) 51124

代理人 高芸

(51)Int. Cl.

C07D 409/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 103694230 A,2014.04.02,说明书第0066、0069段.

CN 101193903 A,2008.06.04,全文.

CN 101260130 A,2008.09.10,全文.

CN 101801371 A,2010.08.11,全文.

CN 102264714 A,2011.11.30,全文.

陈洁 等.卡格列净合成路线图解.《中国药物化学杂志》.2015,第25卷(第3期),第241-243页.

宋波 等.一种坎格列净工艺杂质的制备分离与结构鉴定.《中国医药工业杂志》.2015,第46卷(第2期),第139-141页.

审查员 张旋

权利要求书5页 说明书11页

(54)发明名称

卡格列净有关物质的合成方法

(57)摘要

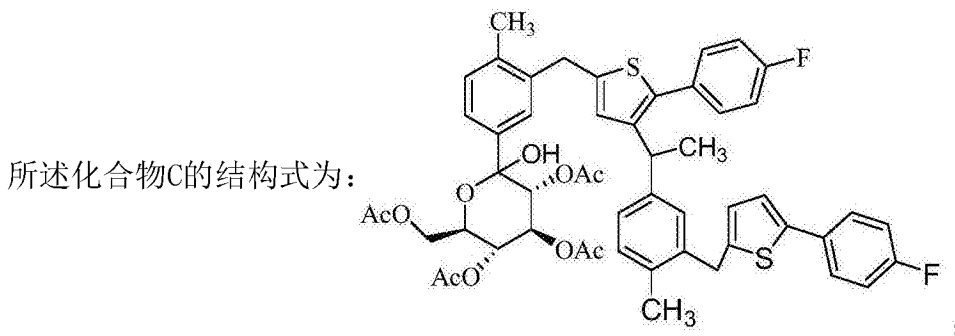
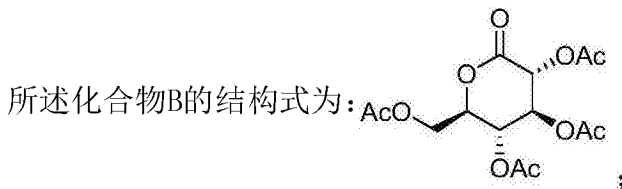
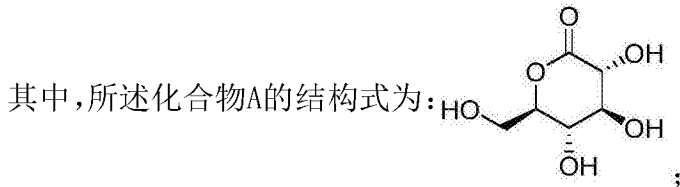
本发明涉及到卡格列净有关物质的合成方法,属于药物有关物质合成领域。本发明目的是提供一种卡格列净有关物质的合成方法,该有关物质为卡格列净杂质I和卡格列净杂质II,本发明有关物质卡格列净杂质I和卡格列净杂质II的合成方法,是先通过原料A制备得到卡格列净杂质I,然后再采用卡格列净杂质I进一步制备得到卡格列净杂质II。通过核磁和质谱确定为卡格列净杂质I和卡格列净杂质II,可用于卡格列净原料药制备的质量控制和研究的标准品,为定性定量检测卡格列净提供了一种新的选择。

1. 卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:包括如下步骤:

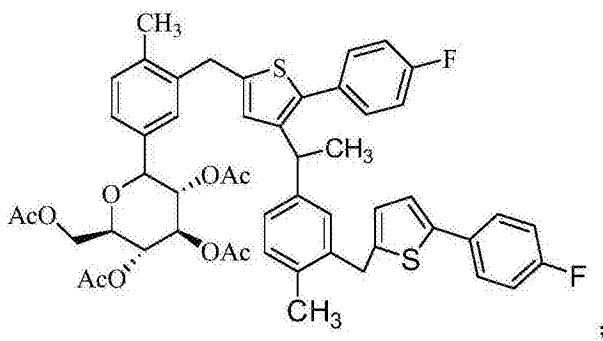
步骤一:化合物A溶于溶剂中,加入催化剂,常温搅拌反应至反应完成得到化合物B;

步骤二:碘代物或溴代物溶于反应溶剂,低温下加入格氏试剂或者锂试剂,反应1-3小时,将反应液加入化合物B的溶液中反应,反应完成后乙酸溶液淬灭反应,直接蒸干得到粗品化合物C直接用于下一步反应;

步骤三:将粗品化合物C溶于溶剂,低温下加入还原剂硅烷试剂、路易斯酸,常温反应至反应完成,加入碳酸氢钠溶液淬灭反应,萃取分离,有机相直接蒸干,得到粗品卡格列净杂质I,柱层析纯化,洗脱剂为乙酸乙酯、石油醚,其体积比为1:1,得到纯品卡格列净杂质I;



所述卡格列净杂质I的结构式为:



步骤一所述催化剂为三氟乙酸;

步骤一所述溶剂为乙酸酐;

步骤一所述常温的温度为15-35℃;

步骤二所述低温下加入格氏试剂或者锂试剂的条件为-10~10℃;

步骤三所述低温下加入还原剂硅烷试剂、路易斯酸的条件为0℃;

步骤三所述常温反应的反应温度为10~20℃。

2. 根据权利要求1所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:至少满足以下任意

一项：

步骤一化合物A与催化剂的摩尔比为1:1~5；

步骤一化合物A与乙酸酐的质量比为1:5~1:9；

步骤一所述的反应时间为2-10h。

3. 根据权利要求2所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤一化合物A与催化剂的摩尔比为1:2~3。

4. 根据权利要求2所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤一化合物A与乙酸酐的质量比为1:5~1:6。

5. 根据权利要求2所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤一所述的反应时间为2-3h。

6. 根据权利要求1所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：至少满足以下任意一项：

步骤二加入格氏试剂或者锂试剂反应的反应时间为2小时；

步骤二所述反应溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙醚、正己烷、1,4-二氧六环；

步骤二所述反应溶剂的溶剂用量为碘代物与溶剂的质量比为1:1~5；

步骤二所述反应溶剂的含水量低于千分之五；

步骤二所述格氏试剂或者锂试剂采用三甲基硅基锂、正丁基锂、异丙基氯化镁氯化锂、仲丁基氯化镁氯化锂；

步骤二所述碘代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~5；所述碘代物为2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩；

步骤二所述的起始物料溴代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~5；所述溴代物：2-(4-氟苯基)-5-[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]噻吩；

步骤二所述反应在惰性气氛条件下进行；

步骤二所述碘代物或溴代物溶于反应溶剂，低温下加入格氏试剂或者锂试剂的低温反应条件为：反应温度为0~10℃；

步骤二所述将化合物B加入反应液的反应条件为：反应温度为-20~-78℃；

步骤二所述用乙酸溶液淬灭反应，所述乙酸溶液的浓度为5%-10%；乙酸溶液用量以控制反应液的pH值为6~7即可；

步骤二反应的反应时间为3-8h。

7. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤二所述反应溶剂的溶剂用量为碘代物与溶剂的质量比为1:2~3。

8. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤二所述反应溶剂为甲苯。

9. 根据权利要求8所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：甲苯用量为碘代物与甲苯的质量比为1:1~5。

10. 根据权利要求9所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：甲苯用量为碘代物与甲苯的质量比为1:2~3。

11. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法，其特征在于：步骤二所述碘代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~2。

12. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤二所述的起始物料溴代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~2。

13. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:所述惰性气氛为氮气或氩气。

14. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤二所述将化合物B加入反应液的反应条件为:反应温度为-40~-50℃。

15. 根据权利要求6所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤二反应的反应时间为2-3h。

16. 根据权利要求1所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:至少满足以下任意一项:

步骤三所述的溶剂为卤代烃类试剂;

步骤三所述还原剂硅烷试剂采用三异丙基硅烷、三乙基硅烷、三甲基硅烷;

化合物C与还原剂硅烷试剂的摩尔比为1:1~10;

步骤三所述路易斯酸采用三氟化硼乙醚、三氟化硼四氢呋喃、氯化锌、氯化铝、氯化铁;

化合物C与路易斯酸的摩尔比为1:1~10;

化合物C与三氟化硼乙醚的摩尔比为1:1~10;

步骤三所述的反应时间为3-12h;

步骤三所述碳酸氢钠溶液的浓度为10%;

步骤三采用碳酸氢钠淬灭反应,碳酸氢钠溶液的用量保证反应液pH值为7-8即可。

17. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤三所述的卤代烃类试剂采用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯或乙腈;粗品化合物C与溶剂的质量比为1:1~10。

18. 根据权利要求17所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:溶剂采用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯;粗品化合物C与溶剂的质量比为1:6~10。

19. 根据权利要求17所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:溶剂采用乙腈;粗品化合物C与溶剂的质量比为1:3~5。

20. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤三所述还原剂采用三异丙基硅烷。

21. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:化合物C与还原剂硅烷试剂的摩尔比为1:2~3。

22. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:化合物C与路易斯酸的摩尔比为1:1~2。

23. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤三所述路易斯酸采用三氟化硼乙醚。

24. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:化合物C与三氟化硼乙醚的摩尔比为1:1~2。

25. 根据权利要求16所述的卡格列净杂质I的合成方法,其特征在于:步骤三所述的反应时间为4-6h。

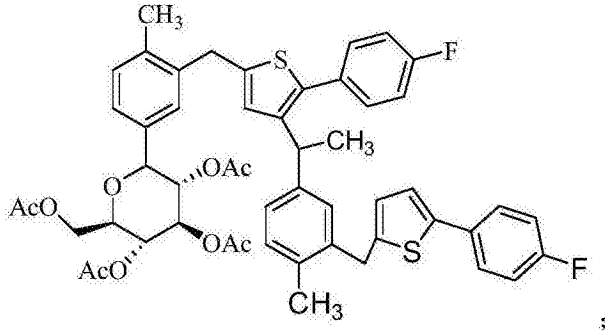
26. 卡格列净杂质II的合成方法,其特征在于:包括如下步骤:

步骤一至三同卡格列净杂质I的合成方法；

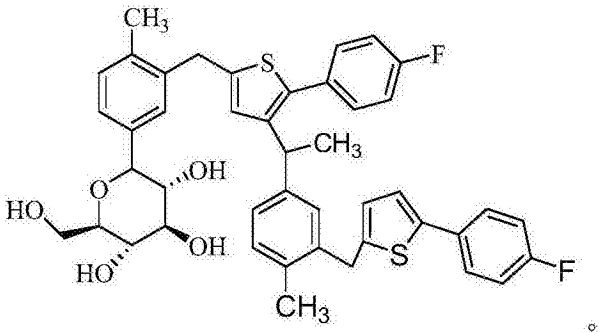
步骤四：卡格列净杂质I溶于反应溶剂，加入碱进行脱保护，常温反应至反应完成；加入乙酸淬灭反应，然后将反应液加入水中，析出固体，过滤，得到卡格列净杂质II；

其中，步骤四所述常温反应的反应温度为15~35℃；

所述卡格列净杂质I的结构式为：



所述卡格列净杂质II的结构式为：



27. 根据权利要求26所述的卡格列净杂质II的合成方法，其特征在于：至少满足以下任意一项：

步骤四所述反应溶剂采用醇类溶剂；

卡格列净杂质I与反应溶剂的质量比为1:3~10；

步骤四所述常温反应的反应温度为20~25℃；

步骤四所述加入碱进行脱保护，所述的碱选用甲醇钠、乙醇钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾；

卡格列净杂质I与碱的摩尔比为1:0.5~5；

卡格列净杂质I与甲醇钠的摩尔比为1:0.5~5；

步骤四所述采用乙酸淬灭反应；

乙酸的用量保证反应液pH值为6-7即可。

28. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质II的合成方法，其特征在于：步骤四所述醇类溶剂采用甲醇、乙醇、四氢呋喃。

29. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质II的合成方法，其特征在于：卡格列净杂质I与反应溶剂的质量比为1:5~7。

30. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质II的合成方法，其特征在于：卡格列净杂质I与碱的摩尔比为1:1~2。

31. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质II的合成方法，其特征在于：步骤四所述碱为

甲醇钠。

32. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质 II 的合成方法, 其特征在于: 卡格列净杂质 I 与甲醇钠的摩尔比为1:1~2。

33. 根据权利要求27所述的卡格列净杂质 II 的合成方法, 其特征在于: 所述乙酸采用纯冰醋酸。

卡格列净有关物质的合成方法

技术领域

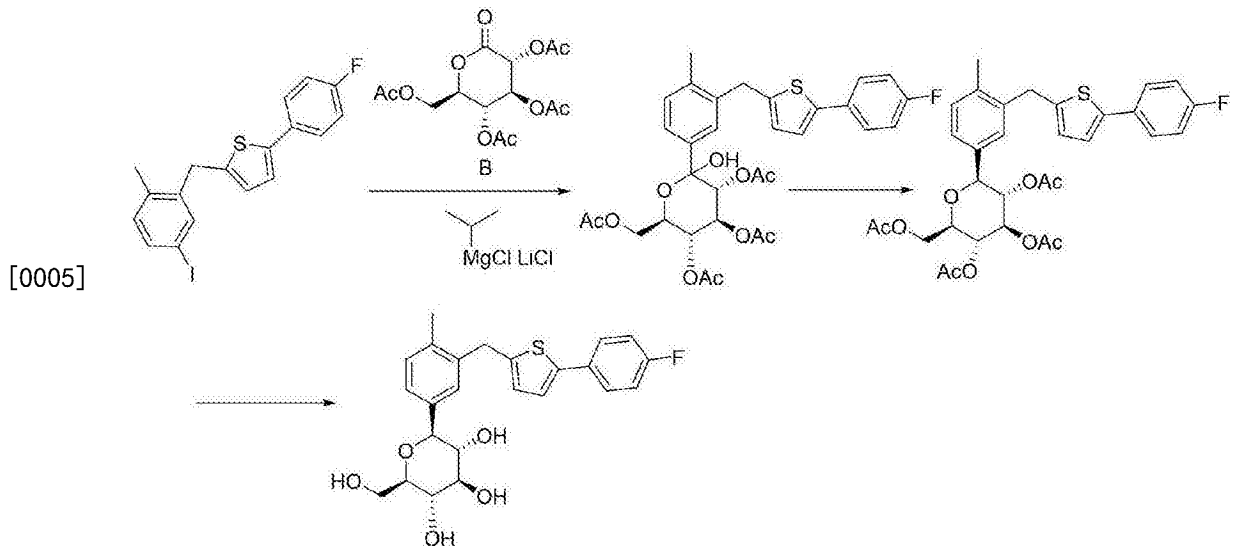
[0001] 本发明涉及到卡格列净有关物质的合成方法,属于药物有关物质合成领域。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种严重困扰全球的慢性疾病,据不完全统计,全世界已存在21.3亿糖尿病患者。预计到2025年,全球将会有31.5亿糖尿病患者。1999年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)将糖尿病定义为:糖尿病是由多种病因引起的代谢紊乱,其特点是慢性高血糖,伴有胰岛素分泌不足和/或胰岛素作用障碍,导致碳水化合物、脂肪和蛋白质的代谢紊乱,最终造成多种器官的慢性损伤和功能障碍。目前国际对糖尿病的分型主要是基于糖尿病的病因学,WHO咨询报告(WHO/NCD/NCS/99.2)和国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation,IDF)西太区委员会于1999年将糖尿病分为四型,即1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病和其它特殊类型的糖尿病。因此,对糖尿病药物的相关研究和开发具有重要的理论意义和实用价值。

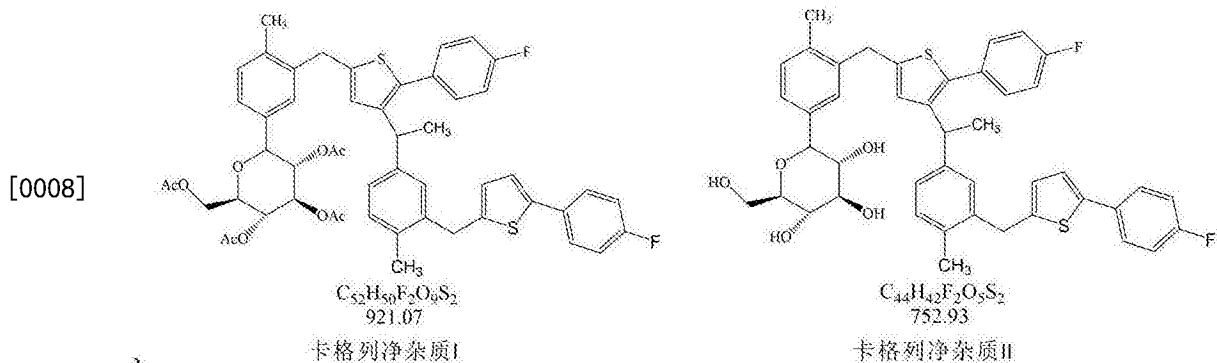
[0003] 卡格列净,英文名:Canagliflozin,化学名:(1S)-1,5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇半水合物。卡格列净为由田边三菱制药公司和强生公司联合开发的首个获得美国FDA批准的SGLT2抑制剂类药物,以2型钠葡萄糖共转运蛋白(SGLT2)为靶标的口服降血糖药。SGLT-2的作用靶位和机制与现有的口服降糖药和抗糖尿病药有所不同,创造性开辟了降糖新路径。其作用机制不依赖胰岛β细胞,故药效不受胰岛β细胞功能的影响。并且因其作用机制不依赖于胰岛素,在2型糖尿病的任何阶段均可能被应用。因此,SGLT-2抑制剂用于2型糖尿病的治疗具有良好的前景。通过已有的临床试验证实了该药的有效性和安全性。其单用或与二甲双胍、磺脲类药物联合使用,可以显著降低2型糖尿病患者的HbA1c和空腹血糖,不良反应发生率与安慰剂相似,低血糖风险较低,可显著减轻体重。为了提高原料药的质量,研究合成过程中的有关物质具有重大意义。

[0004] 卡格列净的原研公司为武田,其在国内专利CN102264714对卡格列净的合成路线有过报道,目前其方法为目前国内卡格列净合成的主要方法如下:



[0006] 其在合成过程中,由于化合物B质量可控性不高且步骤一格氏反应,反应条件比较苛刻需要低温无水无氧的环境中进行,所以反应过程中,容易引入特殊的有关物质。

[0007] 现有技术中,由于杂质未知,无法有效控制合成成品的质量,本发明的发明人通过富集杂质、破坏性试验、柱层析纯化等方法将其制备,并通过结构确证手段,对其结构进行了验证与解析,从而确定了卡格列净的两个主要杂质分别为卡格列净杂质I、卡格列净杂质II。卡格列净杂质I分子式为 $C_{52}H_{50}F_2O_9S_2$,分子量921.07。卡格列净杂质II分子式为 $C_{44}H_{42}F_2O_5S_2$,分子量752.93。结构式为:



[0009] 本发明的发明人通过制备合成卡格列净的有关杂质的标准品,进一步应用于卡格列净原料药制备的质量控制和研究,为提高原料药提供了新的方向。

发明内容

[0010] 本发明所解决的技术问题是提供一种卡格列净有关物质的合成方法,本发明合成方法制备得到的有关物质为卡格列净杂质I和卡格列净杂质II,是主反应路线下的副产物,所以此方法仍然以卡格列净的合成反应路线为基础,调整一定的反应条件,并通过富集以及柱层析的方法对有关物质进行纯化,得到目标化合物卡格列净杂质I和卡格列净杂质II。

[0011] 本发明中:

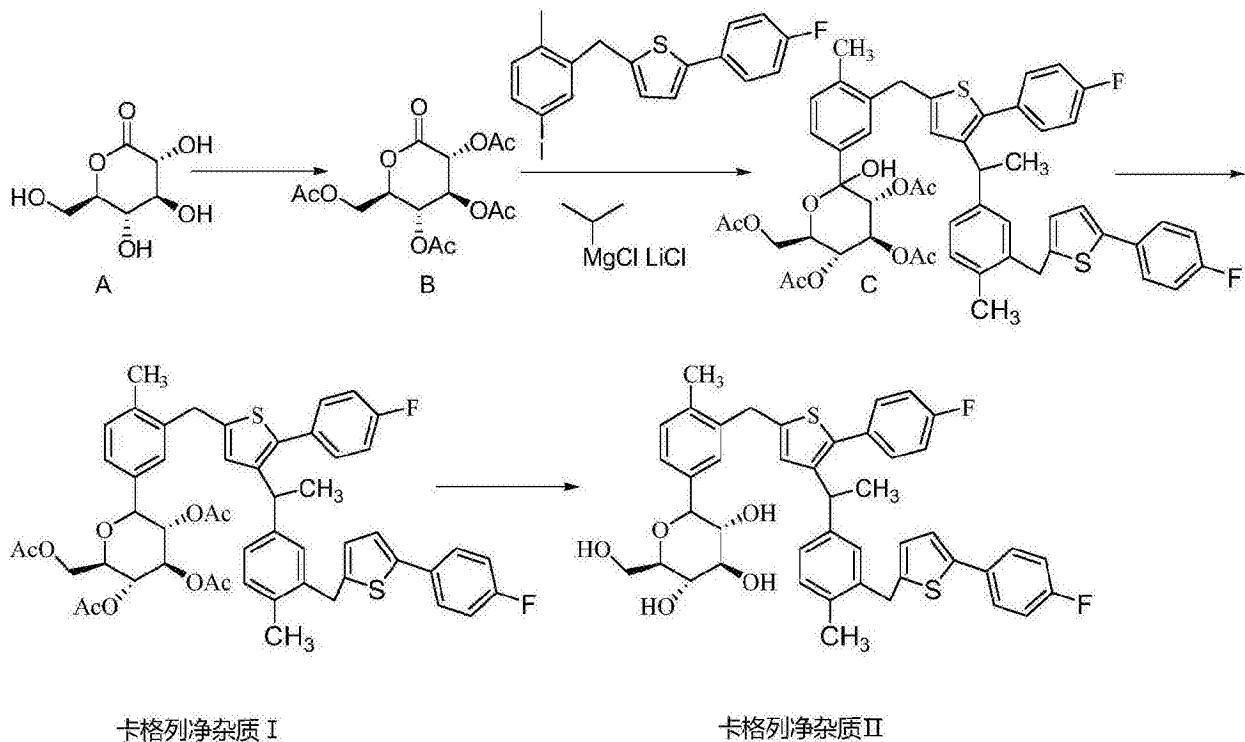
[0012] 化合物A:D-葡萄糖酸内酯,分子式为 $C_6H_{10}O_6$,分子量为178.14。

[0013] 化合物B:2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-葡萄糖酸内酯,分子式为 $C_{14}H_{18}O_{10}$,分子量为346.29。

[0014] 化合物C:卡格列净杂质I前体,分子式为 $C_{52}H_{50}F_2O_{10}S_2$,分子量为937.07。

[0015] 本发明有关物质卡格列净杂质I和卡格列净杂质II的合成线路如下:

[0016]



[0017] 本发明有关物质卡格列净杂质I和卡格列净杂质II的合成方法,是先通过原料A制备得到卡格列净杂质I,然后再采用卡格列净杂质I进一步制备得到卡格列净杂质II。

[0018] 卡格列净杂质I的合成方法包括如下步骤:

[0019] 步骤一:化合物A溶于溶剂中,加入催化剂,常温搅拌反应至反应完成得到化合物B。

[0020] 步骤二:碘代物或溴代物溶于反应溶剂,低温下加入格氏试剂或者锂试剂,反应1-3小时(优选2小时)将反应液加入化合物B的溶液中反应,反应完成后乙酸溶液淬灭反应,直接蒸干得到粗品化合物C直接用于下一步反应。

[0021] 步骤三:将粗品化合物C溶于溶剂,低温下加入还原剂硅烷试剂、路易斯酸,常温反应至反应完成,加入碳酸氢钠溶液淬灭反应,萃取分离,有机相直接蒸干,得到粗品卡格列净杂质I,柱层析纯化,洗脱剂为乙酸乙酯、石油醚,其体积比为1:1,得到纯品卡格列净杂质I。

[0022] 卡格列净杂质II的合成方法是采用卡格列净杂质I制备卡格列净杂质II:步骤一至三同卡格列净杂质I的合成方法,区别在于:

[0023] 步骤四:卡格列净杂质I溶于反应溶剂,加入碱进行脱保护,常温反应至反应完成。加入乙酸淬灭反应,然后将反应液加入水中,析出固体,过滤,得到卡格列净杂质II。

[0024] 上述技术方案中,步骤一所述催化剂为三氟乙酸,化合物A与催化剂的摩尔比为1:1~5;优选1:2~3当量。

[0025] 上述技术方案中,步骤一所述溶剂为乙酸酐,化合物A与乙酸酐的质量比为1:5~1:9;优选1:5~1:6当量。

[0026] 上述技术方案中,步骤一所述常温的温度为15-35℃。

[0027] 上述技术方案中,步骤一所述的反应时间为2-10h,优选2-3h。反应终点一般是根据TLC跟踪监测判断达到反应终点。

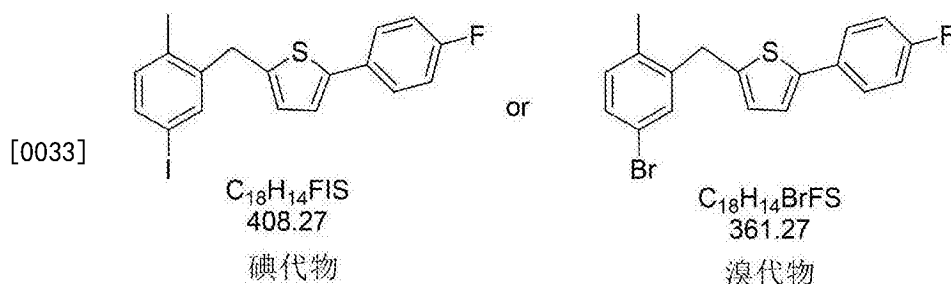
[0028] 上述技术方案中,步骤二所述反应溶剂为甲苯、四氢呋喃、乙醚、正己烷、1,4-二氧六环;溶剂用量为碘代物与溶剂的质量比为1:1~5;优选1:2~3。步骤二所述反应溶剂优选甲苯;甲苯用量为碘代物与甲苯的质量比为1:1~5;优选1:2~3。

[0029] 上述技术方案中,步骤二所述反应溶剂的含水量低于千分之五。

[0030] 上述技术方案中,步骤二所述格氏试剂或者锂试剂采用三甲基硅基锂、正丁基锂、异丙基氯化镁氯化锂、仲丁基氯化镁氯化锂等试剂。

[0031] 上述技术方案中,步骤二所述碘代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~5;优选1:1~2。

[0032] 上述技术方案中,步骤二所述的起始物料碘代物也可用溴代物替换,则溴代物与锂试剂或格氏试剂的摩尔比为1:1~5;优选1:1~2。



[0034] 碘代物:2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基噻吩

[0035] 溴代物:2-(4-氟苯基)-5-[5-溴-2-甲基苯基]甲基噻吩

[0036] 上述技术方案中,步骤二所述反应在惰性气氛条件下进行。优选的,所述惰性气氛为氮气或氩气。

[0037] 上述技术方案中,步骤二所述碘代物或溴代物溶于反应溶剂,低温下加入格氏试剂或者锂试剂的低温反应条件为:反应温度为-10~10℃,优选0~10℃。

[0038] 上述技术方案中,步骤二所述将化合物B加入反应液的反应条件为:反应温度为-20~-78℃,优选-40~-50℃。

[0039] 上述技术方案中,步骤二所述用乙酸溶液淬灭反应,所述乙酸溶液的浓度为5%-10%,乙酸溶液用量以控制反应液的pH值为6~7即可。

[0040] 上述技术方案中,步骤二反应的反应时间为3-8h,优选为2-3h。由于这步反应无法用薄层等手段鉴别反应终点,所以用时间范围规定,3-8小时完全能够保证各种剂量的反应完全。

[0041] 上述技术方案中,步骤三所述的溶剂为卤代烃类试剂,所述卤代烃类试剂采用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯或乙腈等,粗品化合物C与溶剂的质量比为1:1~10;溶剂采用二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯优选1:6~10;溶剂采用乙腈优选1:3~5。

[0042] 上述技术方案中,步骤三所述还原剂硅烷试剂采用三异丙基硅烷、三乙基硅烷、三甲基硅烷等,优选采用三异丙基硅烷;化合物C与硅烷试剂的摩尔比为1:1~10;优选1:2~3。

[0043] 上述技术方案中,步骤三所述路易斯酸采用三氟化硼乙醚、三氟化硼四氢呋喃、氯

化锌、氯化铝、氯化铁等,优选三氟化硼乙醚;化合物C与路易斯酸的摩尔比为1:1~10;优选1:1~2。

[0044] 上述技术方案中,步骤三所述常温反应的反应温度为10~20℃。

[0045] 上述技术方案中,步骤三所述的反应时间为3-12h,优选4-6h。反应终点一般是根据TLC跟踪监测判断达到反应终点。

[0046] 上述技术方案中,步骤三所述碳酸氢钠溶液的浓度为10%,采用碳酸氢钠淬灭反应,碳酸氢钠溶液的用量保证反应液pH值为7-8即可。

[0047] 上述技术方案中,步骤四所述反应溶剂采用醇类溶剂,醇类溶剂优选采用甲醇、乙醇、四氢呋喃等,卡格列净杂质I与反应溶剂的质量比为1:3~10;优选1:5~7。

[0048] 上述技术方案中,步骤四所述常温反应的反应温度为15~35℃,优选反应温度为20~25℃。

[0049] 上述技术方案中,步骤四所述反应完成以TLC跟踪监测判断达到反应终点。

[0050] 上述技术方案中,步骤四所述加入碱进行脱保护,所述的碱选用甲醇钠、乙醇钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等,优选甲醇钠。卡格列净杂质I与碱的摩尔比为1:0.5~5;优选为1:1~2。卡格列净杂质I与甲醇钠的摩尔比为1:0.5~5;优选为1:1~2。

[0051] 上述技术方案中,步骤四所述采用乙酸淬灭反应,乙酸采用纯冰醋酸,乙酸的用量保证反应液pH值为6-7即可。

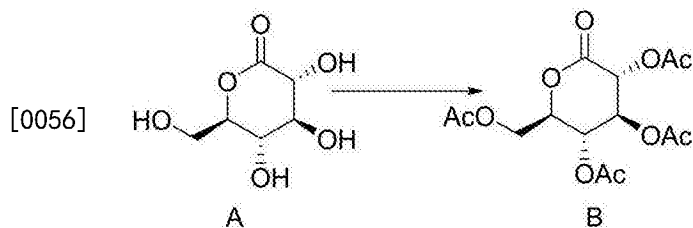
[0052] 通过上述方法能够制备得到卡格列净的有关杂质,通过核磁和质谱确定为卡格列净杂质I和卡格列净杂质II,可用于卡格列净原料药制备的质量控制和研究的标准品,为定性定量检测卡格列净提供了一种新的选择。

具体实施方式

[0053] 下面将结合实施例对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0054] 实施例1

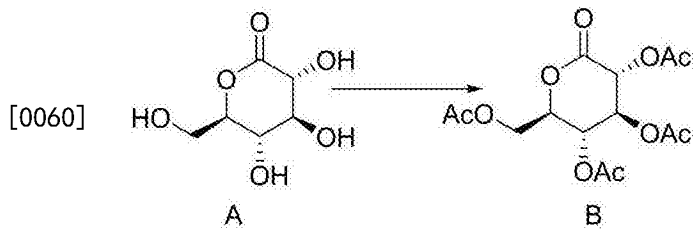
[0055] 式



[0057] 葡萄糖酸内酯10g,加入100mL干燥三颈瓶中,搅拌下加入乙酸酐90g,降温至0℃~10℃,加入三氟乙酸29.3g(三氟乙酸加入时放热),加入过程控制体系温度在15℃~35℃。加入完毕后25℃~30℃保温反应3~4h,至反应溶液基本澄清,TLC监控至反应液基本无葡萄糖酸内酯,反应完成。上述反应液,70℃~80℃减压浓缩,至无液体流出,得到棕色透明的油状粘稠液体化合物B约25g(收率:约117%)。

[0058] 实施例2

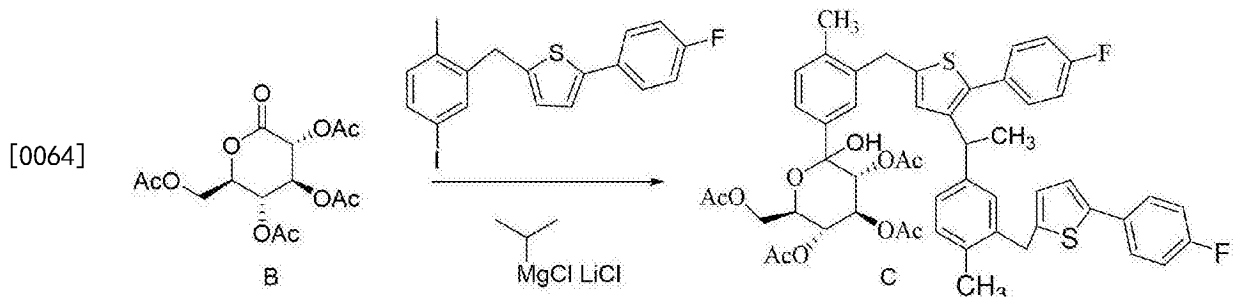
[0059] 式



[0061] 葡萄糖酸内酯150g,加入1000mL干燥三颈瓶中,搅拌下加入乙酸酐900g,降温至0℃~10℃,加入三氟乙酸29.3g(三氟乙酸加入时放热),加入过程控制体系温度在15℃~25℃。加入完毕后25℃~30℃保温反应6h,至反应溶液基本澄清,TLC监控至反应液基本无葡萄糖酸内酯,反应完成。上述反应液,70℃~80℃减压浓缩,至无液体流出,得到棕色透明的油状粘稠液体化合物B约360g(收率:约113%)。

[0062] 实施例3

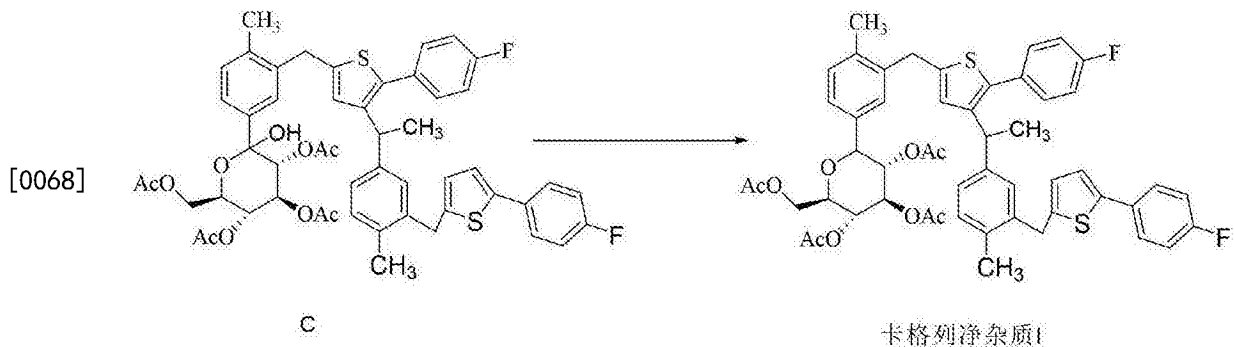
[0063] 式



[0065] 100mL干燥三颈瓶中,加入甲苯15g,搅拌下加入碘代物15g,在氮气保护下降温至0℃~-10℃,搅拌下加入三甲基硅基锂的四氢呋喃溶液50mL,控制温度在0℃~-5℃加完,在-5℃~0℃保温反应2-3h。得到制备好的格式试剂。将制备好的格氏试剂加入装有甲苯30g和化合物B25g的250mL三颈瓶中。在氮气保护下降温至-20℃以下,保温反应4h。反应完成后,保持温度在-20℃以下,搅拌下缓慢加入10%乙酸溶液,测体系pH值为5~6。加入完成后,搅拌30min,升温至20~30℃搅拌15min,静置30~40min,弃去水相(下层),有机相用纯化水洗2次,每次搅拌30min,弃去水相(下层)。有机相加入无水硫酸镁,过滤,50℃~60℃减压蒸干溶剂至无液体流出,得到中间体化合物C,直接用于下一步反应。

[0066] 实施例4

[0067] 式



[0069] 将乙腈100g和上一步得到的中间体化合物C加入250mL三颈瓶中,加入三乙基硅烷28g,搅拌使溶解,氮气保护下,降温至0℃,加入三氟化硼乙醚,10.4g,加入过程控温至0℃,

加入完毕后,在10℃~20℃反应约4h,TLC监控至反应完成。反应完成后,加入10%的碳酸钠溶液,使溶液pH为7~8(加入过程控温-5℃~0℃,搅拌30min,分离水相,有机相用饱和食盐水洗2次,弃去水相。有机相加入无水硫酸镁干燥,过滤,蒸干溶剂得到粗品卡格列净杂质I,柱层析纯化,洗脱剂比例为(乙酸乙酯:石油醚=1:1),收集组分,浓缩干燥,得到淡黄色的固体纯品卡格列净杂质I 2.2g(两步收率为10.2%)

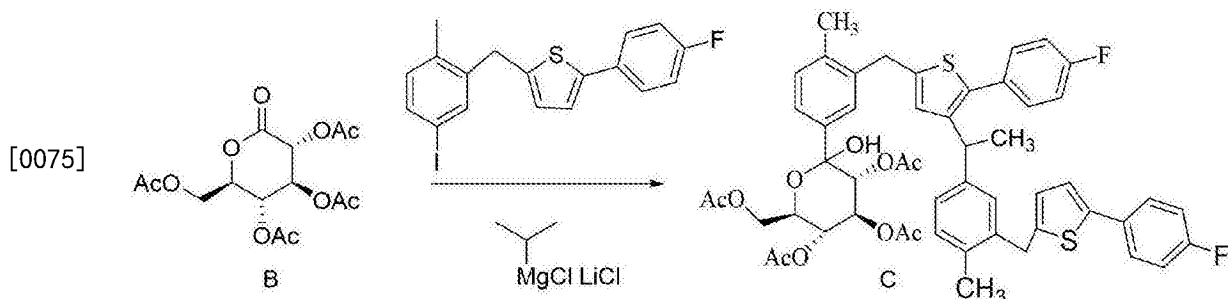
[0070] ES-MS (m/z) :943.2760 [M+Na]⁺;

[0071] ¹H-NMR (DMSO-d₆, Bruker AV-400MHz);

[0072] 1.46 (d, J=5.6Hz, 3H); 1.62 (d, J=4.4Hz, 3H); 1.90 (s, 3H); 1.94 (d, 3H); 2.00 (s, 3H); 2.21, 2.19 (dd, J=2Hz, 3.6Hz, 6H); 3.99-4.13 (m, 8H); 4.605, 4.585 (dd, J=1.6Hz, 2Hz, 1H); 4.93-4.97 (m, 1H); 5.01-5.04 (m, 1H); 5.33 (t, J=7.6Hz, 1H); 6.74-6.76 (m, 1H); 6.817 (d, J=5.6Hz, 1H); 6.94-6.97 (m, 2H); 7.06-7.07 (m, 1H); 7.11-7.18 (m, 7H); 7.18-7.27 (m, 3H); 7.55-7.58 (m, 2H)。

[0073] 实施例5

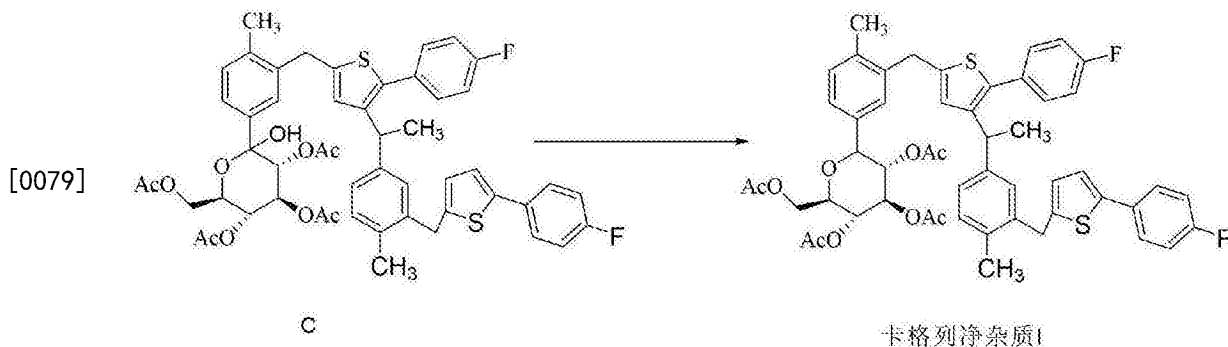
[0074] 式



[0076] 500mL干燥三颈瓶中,加入甲苯75g,搅拌下加入碘代物75g,在氮气保护下降温至0℃~-10℃,搅拌下加入异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液250mL(1.3mol/L),控制温度在0℃~-5℃加完,在-5℃~0℃保温反应2-3h。得到制备好的格式试剂。将制备好的格氏试剂加入装有甲苯150g和化合物B125g的2000mL三颈瓶中。在氮气保护下降温至-20℃以下,保温反应4h。反应完成后,保持温度在-20℃以下,搅拌下缓慢加入10%乙酸溶液,测体系pH值为5~6。加入完成后,搅拌30min,升温至20~30℃搅拌15min,静置30~40min,弃去水相(下层),有机相用纯化水洗2次,每次搅拌30min,弃去水相(下层)。有机相加入无水硫酸镁,过滤,50℃~60℃减压蒸干溶剂至无液体流出,得到中间体化合物C,直接用于下一步反应。

[0077] 实施例6

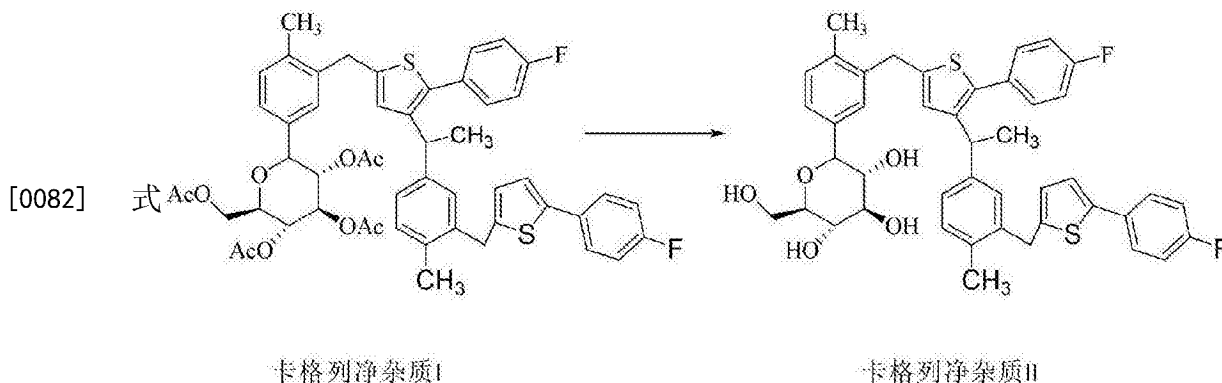
[0078] 式



[0080] 将二氯甲烷133g和上一步得到的中间体化合物C加入250mL三颈瓶中,加入三乙基

硅烷20g,搅拌使溶解,氮气保护下,降温至0℃,加入三氟化硼乙醚,6.7g,加入过程控温至0℃,加入完毕后,在10℃~20℃反应约4h,TLC监控至反应完成。反应完成后,加入10%的碳酸钠溶液,使溶液pH为7~8(加入过程控温-5℃~0℃,搅拌30min,分离水相,有机相用饱和食盐水洗2次,弃去水相。有机相加入无水硫酸镁干燥,过滤,蒸干溶剂得到粗品卡格列净杂质I,柱层析纯化,洗脱剂比例为(乙酸乙酯:石油醚=1:1),收集组分,浓缩干燥,得到淡黄色的固体纯品卡格列净杂质I3.2g(两步收率为14.8%)。

[0081] 实施例7



[0083] 50mL干燥三颈瓶中,加入甲醇10g,搅拌下加入卡格列净杂质I0.8g,缓慢加入甲醇钠0.18g,加入过程控温20℃~30℃,控温25℃~30℃搅拌下反应1~3h,TLC监测反应完全(直至混合物完全溶清)。反应完成后,降温至0~5℃加入冰乙酸,测体系pH值为6-7。向其中缓慢加入纯化水30g,20℃~25℃搅拌2h,过滤,干燥,得到类白色卡格列净杂质II450mg(收率为70%)。

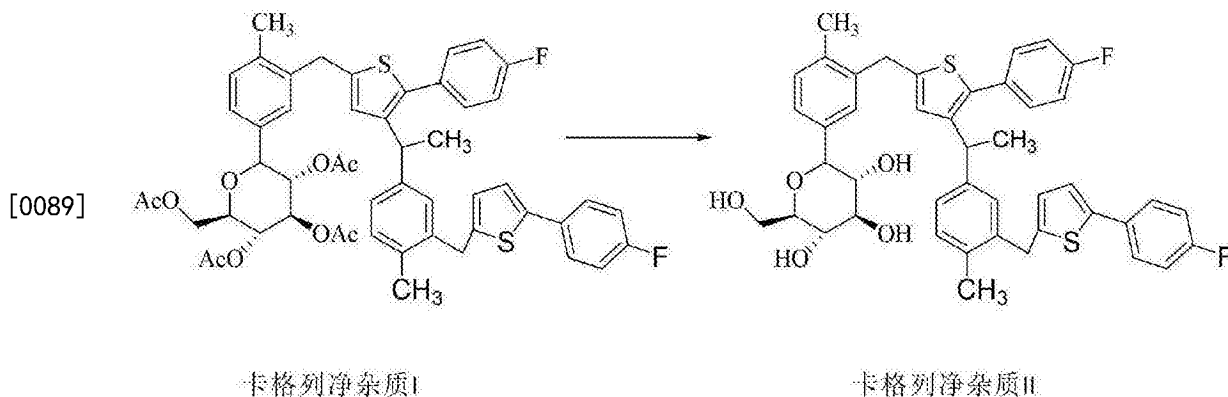
[0084] ES-MS (m/z) : 775.2344 [M+Na]⁺;

[0085] ¹H-NMR (DMSO-d₆, BrukerAV-400MHz);

[0086] 1.46 (d, J=5.6Hz, 3H); 2.21 (s, 3H); 3.12-3.16 (m, 3H); 3.19-3.22 (m, 1H); 3.69 (d, J=8.4Hz, 1H); 3.95 (d, J=7.6Hz, 1H); 4.00-4.09 (m, 5H); 6.74-6.75 (m, 1H); 6.86 (d, J=2.8Hz, 1H); 6.95-6.96 (m, 2H); 7.06-7.07 (m, 2H); 7.10-7.20 (m, 6H); 7.25-7.28 (m, 3H); 7.55-7.58 (m, 2H)

[0087] 实施例8

[0088] 式

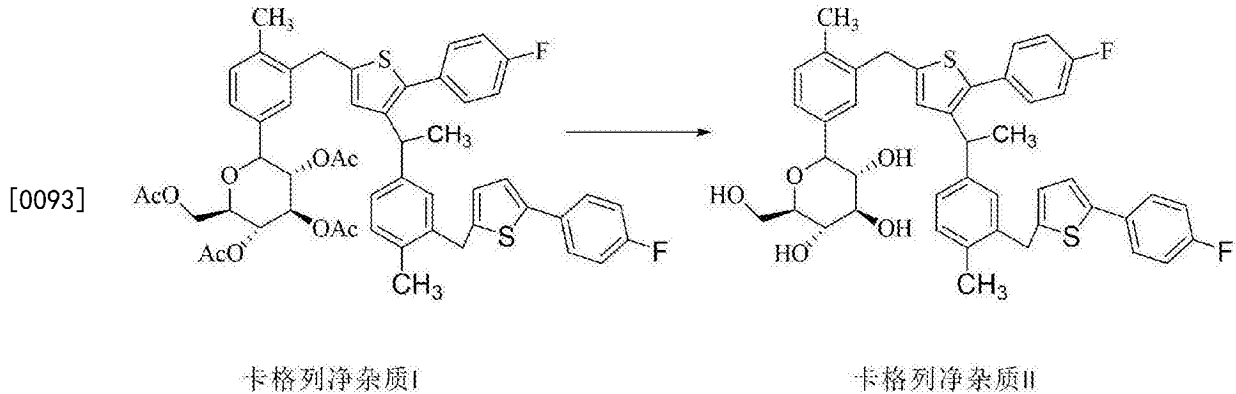


[0090] 50mL干燥三颈瓶中,加入甲醇10g,搅拌下加入卡格列净杂质II1.6g,缓慢加入氢氧化锂0.078g,加入过程控温20℃~30℃,控温25℃~30℃搅拌下反应1~3h,TLC监测反应完

全(直至混合物完全溶清)。反应完成后,降温至0~5℃加入冰乙酸,测体系pH值为6-7。向其中缓慢加入纯化水30g,20℃~25℃搅拌2h,过滤,干燥,得到类白色卡格列净杂质II 750mg(收率为61%)。

[0091] 实施例9

[0092] 式



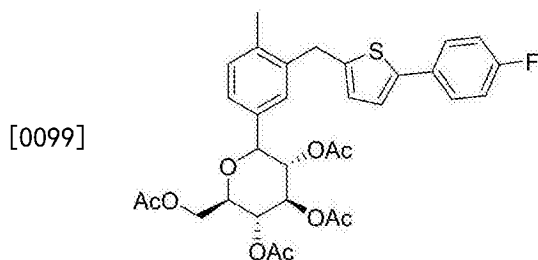
[0094] 50mL干燥三颈瓶中,加入甲醇10g,搅拌下加入卡格列净杂质I 1.5g,缓慢加入氢氧化钠0.098g,加入过程控温20℃~30℃,控温25℃~30℃搅拌下反应1~3h,TLC监测反应完全(直至混合物完全溶清)。反应完成后,降温至0~5℃加入冰乙酸,测体系pH值为6-7。向其中缓慢加入纯化水30g,20℃~25℃搅拌2h,过滤,干燥,得到类白色卡格列净杂质II 1.1g(收率为89.7%)。

[0095] 以下为采用本发明制备的卡格列净杂质I和卡格列净杂质II进行定性定量检测的方法。应用本发明发明人发现并制备的2种杂质能够使卡格列净制备过程中的中间体K3及卡格列净成品的质量检测更加准确、可控。若没有这2种杂质的情况:1)如没有卡格列净杂质I,卡格列净制备过程中中间体K3的质量控制则不能很好地规定该中间体的特定杂质的含量,这会降低卡格列净后续的制备过程的质量的可控性;2)如没有卡格列净杂质II,则卡格列净的有关物质控制只能规定一个总杂质的限度,这对于原料药有关物质的把控上显得不够精确和细致。近年来,化合物原料药有关物质的研究与控制是国内药品研发工作的重点。在我国,杂质控制理念的变化:“纯度控制”→“杂质控制”→“杂质谱控制”,其中“杂质谱控制”要做的即“杂质谱分析”——建立针对性控制特定杂质的分析方法。因此,相关特定杂质的定量分析控制是顺应药品研发要求的。

[0096] 以下采用本发明提供的杂质对中间体K3及卡格列净成品进行检测的方法。

[0097] 一、卡格列净中间体K3的检测方法

[0098] K3为卡格列净制备过程中的中间体,其化学式为:乙酸-3(R),4(R),5(S)-三乙酰氧基-6(S)-[3-[5-(4-氟苯基)-噻吩-2-苯甲基]-4-甲基-苯基]-四氢吡喃-2(R)-基甲酯。结构式如下:



[0100] K3: C₃₂H₃₃F₀₉S分子量612.66:

[0101] 【性状】K3为类白色至淡黄色粉末或颗粒。

[0102] 【检查】水分:取本品,照水分测定法(中国药典2015年版四部通则0832第一法A)测定,含水应不得过为0.5%。

[0103] 【纯度】色谱条件与系统适用性试验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent TC-C18, 4.6×250mm, 5μm),以乙腈为流动相A;水(磷酸调pH值至2.0)为流动相B,进行梯度洗脱,洗脱程序见下表。

[0104] 梯度洗脱程序表

[0105]

时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	45	55
10	45	55
30	80	20
35	100	0
60	100	0

[0106] 流速为每分钟1.0ml,检测波长为290nm,柱温35℃。

[0107] 测定法取卡格列净中间体K3样品约10mg,精密称定,置50ml量瓶中,加乙腈适量,振摇10分钟使溶解,稀释至刻度,摇匀,作为供试品液。另取卡格列净杂质I适量,加乙腈溶解并定量稀释制成每1ml中各约含10ug的溶液,作为杂质对照品溶液;照高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录VD)测定。精密量取空白溶剂、供试品溶液、卡格列净杂质I各20μl,注入液相色谱仪,记录色谱图。扣除空白溶剂干扰,按面积归一化法计算,纯度不得低于99.0%,卡格列净杂质I不得过0.3%。

[0108] 本发明“卡格列净杂质I”则是K3的专属杂质,利用卡格列净杂质I对K3的进行检测控制能有效提高生产质量。

[0109] 二、卡格列净成品的检测方法【有关物质】项

[0110] 【检查】有关物质取卡格列净样品适量,精密称定,加45%乙腈溶解并稀释制成每1ml约含0.5mg的溶液,作为供试品液。精密量取适量,加上述溶剂定量稀释制成每1ml中约含0.5ug的溶液,作为对照溶液。另取卡格列净杂质II对照品适量,加乙腈溶解并定量稀释制成每1ml中约含50ug的溶液,作为杂质对照品储备液;另取卡格列净对照品约50mg,并精密量取上述杂质对照品储备液1ml,置同一100ml量瓶中,加45%乙腈溶解并稀释至刻度,摇匀,作为系统适用性溶液。照高效液相色谱法试验,用十八烷基硅烷键合硅胶(Agilent TC-C18, 4.6×250mm, 5μm)为填充剂;以乙腈为流动相A;水(用磷酸调pH值至2.0)为流动相B,按下表进行梯度洗脱:

	时间 (分钟)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0	45	55
	10	45	55
[0111]	30	80	20
	35	100	0
	60	100	0

[0112] 检测波长为290nm;柱温为35℃,流速为1.0ml/min。

[0113] 精密量取系统适用性溶液20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图,出峰顺序依次为卡格列净、卡格列净杂质 II,。精密量取对照溶液、供试品溶液、空白溶剂各20 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至60分钟。除与空白溶剂相同位置的色谱峰外,供试品溶液色谱图中如有下表所列杂质峰,单个杂质峰面积按校正后的峰面积计算不得大于对照溶液主峰面积的1倍(0.1%),其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积1倍(0.1%),其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的5倍(0.5%)。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积0.2倍的峰忽略不计。

[0114]

化合物	类别	校正因子
卡格列净杂质 II	工艺杂质	1.4

[0115] 通过上述检测方法对卡格列净进行检测,可准确快速的定性定量检测原料中的有关杂质,有利于在生产过程中及时快速的确定成品质量,确保原料药的质量。