



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105330706 B

(45)授权公告日 2019.04.16

(21)申请号 201410247909.7

(22)申请日 2014.06.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105330706 A

(43)申请公布日 2016.02.17

(73)专利权人 江苏豪森药业集团有限公司
地址 222047 江苏省连云港经济技术开发区

(72)发明人 于海州 田辉 余俊 杨宝海

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

C07H 15/04(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101573368 A,2009.11.04,

CN 102264714 A,2011.11.30,

CN 102648196 A,2012.08.22,

CN 102985075 A,2013.03.20,

审查员 沈芳

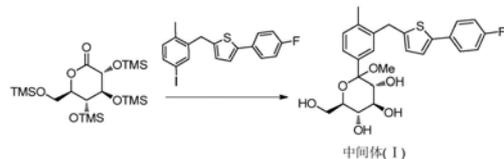
权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

卡格列净中间体的制备方法

(57)摘要

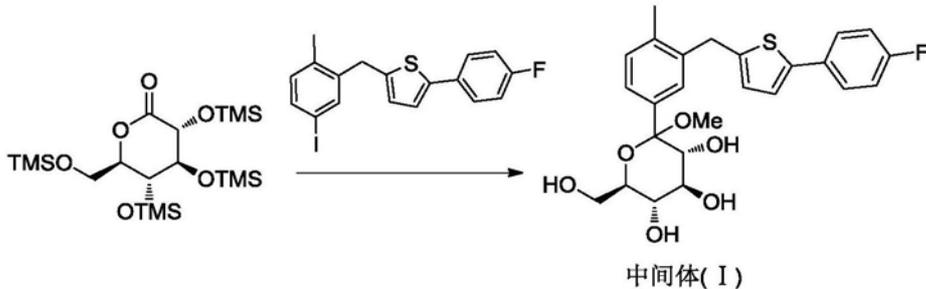
本发明提供一种卡格列净中间体的制备方法,所述方法包括以下步骤:将2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸-δ-内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩加入有机溶剂A中,在低温条件下加入碱性试剂,反应完全后加入酸性醇溶液脱保护并酸处理,加入碱性溶液调pH值至7~8,静置分出有机层,水层用有机溶剂B提取,合并有机层,洗涤、干燥、过滤、浓缩得油状物,油状物析晶、过滤,得到卡格列净中间体。本发明反应操作简单、适合工业化生产,且产率高,纯度好。



CN 105330706 B

1. 一种卡格列净中间体的制备方法,包括以下步骤:

将2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩加入有机溶剂A中,在低温条件下加入碱性试剂,反应完全后加入酸性醇溶液脱保护并酸化处理,加入碱性溶液调pH值至7~8,静置分出有机层,水层用有机溶剂B提取,合并有机层,洗涤、干燥、过滤、浓缩得油状物,油状物析晶、过滤,得到卡格列净中间体(I):



其中,有机溶剂A选自四氢呋喃,苯,甲苯和乙醚中的一种或多种,有机溶剂B选自乙酸乙酯,乙醚和二氯甲烷中的一种或多种,低温条件为0~-85℃。

2. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于所述2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为1.1:1~2.5:1。

3. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于所述2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为1.8:1。

4. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂A选自四氢呋喃和甲苯的混合溶剂;所述有机溶剂B选自乙酸乙酯。

5. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述碱性试剂选自甲基锂、正己基锂、正丁基锂或叔丁基锂。

6. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述碱性试剂选自正丁基锂。

7. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,将碱性试剂加入2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的混合有机溶剂中。

8. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述酸选自甲磺酸,三氟乙酸或对甲苯磺酸。

9. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述酸选自甲磺酸。

10. 根据权利要求6所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述正丁基锂与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为1.5:1~3:1。

11. 根据权利要求6所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述正丁基锂与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为2.2:1。

12. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述低温条件的反应温度为-65~-75℃。

13. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,析晶步骤的溶剂选自甲苯,四氢呋喃,乙酸乙酯,二氯甲烷和正庚烷中的一种或多种。

14. 根据权利要求1所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,析晶步骤的溶剂选自甲苯和正庚烷混合溶剂。

15. 根据权利要求14所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述甲苯和正庚烷的体积比为1:2~1:10。

16. 根据权利要求14所述的卡格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述甲苯和正庚烷的体积比为1:5。

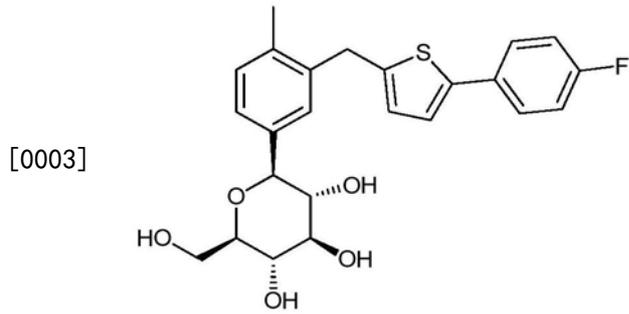
卡格列净中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,尤其涉及一种卡格列净中间体的制备方法。

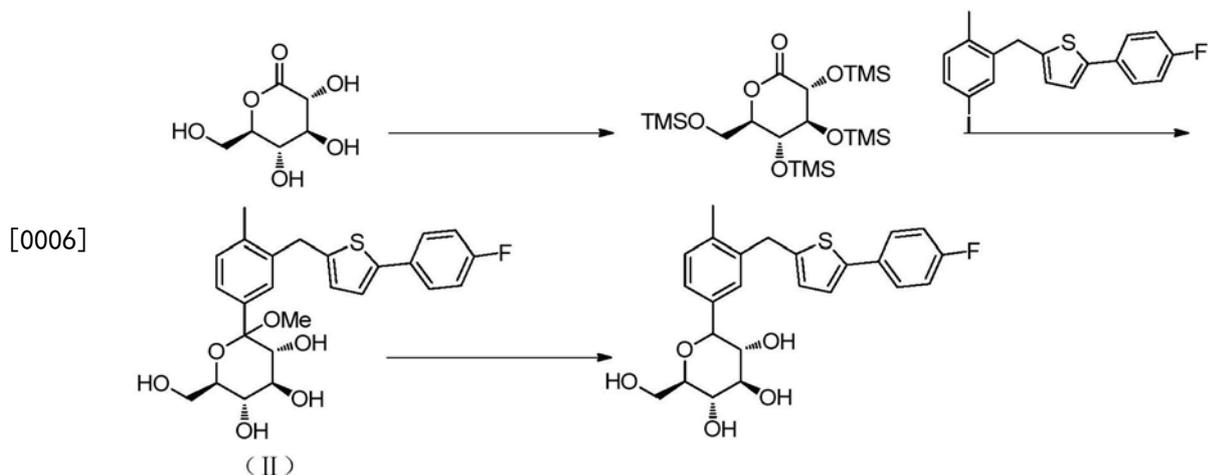
背景技术

[0002] 卡格列净,化学名:(1S)-1,5-脱氢-1-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇,CAS:842133-18-0,结构:

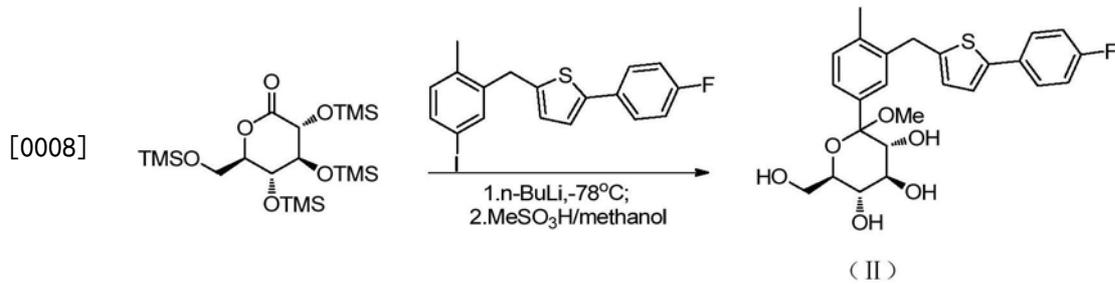


[0004] 卡格列净属于SGLT2抑制剂,SGLT2抑制剂能增加糖尿病患者尿糖的排出以降低患者血糖,降低患者体质量,部分SGLT2抑制剂尚能够改善胰岛 β 细胞的分泌功能。2型糖尿病患者使用SGLT2抑制剂治疗高血糖的同时可能伴随高血压的改善。由于治疗靶点只限于肾脏,潜在的对靶点以外的不良反应很小。目前临床研究的数据表明SGLT2抑制剂具有良好的药效、安全性和耐受性,增加尿液中葡萄糖的排出成为一种新的治疗2型糖尿病的方法。卡格列净由Tanabe Seiyaku Co Ltd(由Mitsubishi Chemical(三菱田边制药)控股)开发,现由杨森公司提交上市申请(Janssen Research&Development提交NDA申请,Janssen-Cilag提交MAA申请)。

[0005] 目前,文献公开的卡格列净的制备方法及类似方法包括下列文献报道:W02008069327A1;W02011047113A1;可总结为以下路线:



[0007] 在该路线中,通常使用正丁基锂先来活化2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩得到活性中间体,再与2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯缩合,再经脱保护、酸处理后柱层析得到中间体(II):



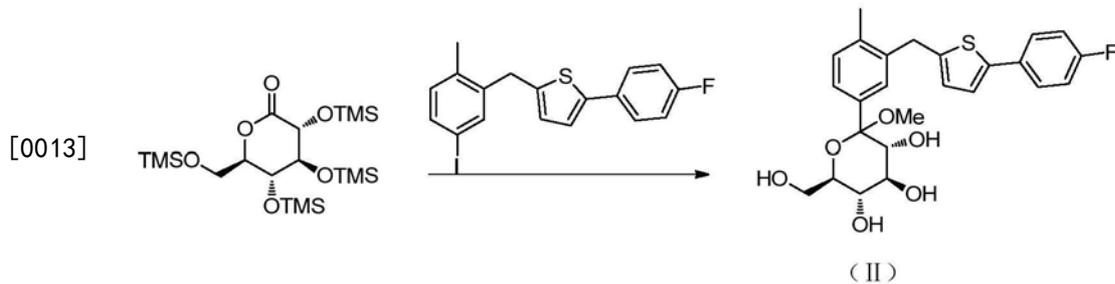
[0009] 该步缩合反应的加料方式易产生杂质,整体收率低,成本高,后处理繁琐,不易放大生产。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于解决上述技术问题,提供一种纯度高、收率高的卡格列净中间体的制备方法,该方法操作简单、适合工业生产。

[0011] 本发明的制备方法包括以下步骤:

[0012] 将2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩加入有机溶剂A中,在低温条件下加入碱性试剂,反应完全后加入酸性醇溶液脱保护并酸处理,加入碱性溶液调pH值至7~8,静置分出有机层,水层用有机溶剂B提取,合并有机层,洗涤、干燥、过滤、浓缩得油状物,油状物析晶、过滤,得到卡格列净中间体(II):



[0014] 所述2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为1:1~2:1,优选1.8:1。

[0015] 优选的,所述有机溶剂A选自四氢呋喃,苯,甲苯或乙醚的一种或多种,优选四氢呋喃和甲苯的混合溶剂;所述有机溶剂B选自乙酸乙酯,乙醚和二氯甲烷中的一种或多种,优选乙酸乙酯。

[0016] 优选的,所述碱性试剂选自甲基锂,正己基锂,正丁基锂或叔丁基锂,优选正丁基锂。

[0017] 优选的,将碱性试剂加入2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的混合有机溶剂中,即两种反应原料在有机溶剂中混合之后再加入碱性试剂。

[0018] 优选的,所述酸选自甲磺酸,三氟乙酸或对甲苯磺酸,优选甲磺酸。

[0019] 优选的,所述正丁基锂与2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩的摩尔比为2:1~3:1,优选2.2:1。

[0020] 优选的,所述低温条件的反应温度为-65~-75℃。

[0021] 优选的,所述析晶溶剂选自甲苯,四氢呋喃,乙酸乙酯,二氯甲烷,正庚烷,优选甲苯/正庚烷。

[0022] 优选的,所述甲苯和正庚烷体积比为1:2-1:10,优选1:5。

[0023] 特别优选的反应方案是将2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯与2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基]噻吩加入到甲苯和四氢呋喃的混合溶剂中,在-65 $^{\circ}$ C-75 $^{\circ}$ C下加入正丁基锂,-65 $^{\circ}$ C-75 $^{\circ}$ C下反应1~3小时,加入甲磺酸甲醇溶液,室温搅拌12~18小时,加入饱和碳酸氢钠溶液调pH值至7~8,静置分出有机层,水层用乙酸乙酯提取,合并有机层,水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩得油状物,油状物用甲苯加热溶清后滴加到快速搅拌的正庚烷溶液中析晶,过滤,得到卡格列净中间体(II)。

[0024] 本发明制备方法并非先活化原料2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基]噻吩,而是将两种原料先混合后再加入碱性试剂,通过这一反应步骤的改变,发明人惊奇地发现最终所得的中间体纯度高、收率好,而且,进一步的,该方法不需要柱层析过程,方法操作简单、适合工业生产。

具体实施方式

[0025] 以下将结合实施例来具体说明本发明,但本发明的内容并非局限于具体实施例。

[0026] 实施例1:1-(1-甲氧基吡喃葡糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的制备

[0027] 将5-碘-1-[-5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]-2-甲基苯(100g,0.245mol)、四氢呋喃(600ml)、甲苯(1.1L)、2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯(247g)加入反应瓶中,搅拌至溶清,开启冷冻降温至-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C,滴加正丁基锂溶液(200ml),滴加过程控制温度在-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C,滴毕后-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C搅拌反应2h,TLC检测原料反应完全。

[0028] 将甲磺酸甲醇溶液(65g/800ml)滴加到反应液中,加毕后升至室温反应16h。滴加饱和碳酸氢钠的水溶液至pH为7~8,静置分层,水层用乙酸乙酯(1.5L \times 2)提取两次,合并有机层,用水溶液(3L \times 2)洗涤两次,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到黄色油状物。

[0029] 将油状物用500ml甲苯加热溶清,滴加到2.8L正庚烷中,滴毕后过滤,真空干燥过夜,得到90g白色固体,摩尔收率77.5%。

[0030] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO) : δ = 2.27 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.40-3.42 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.51 (t, 1H, J = 6.0Hz), 4.64 (d, 1H, J = 7.6Hz), 4.71 (d, 1H, J = 5.2Hz), 4.94 (d, 1H, J = 5.6Hz), 6.78 (d, 1H, J = 3.6Hz), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J = 3.6Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8.0Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.2Hz), 7.56-7.61 (m, 2H)

[0031] MS (m/z) : 497.3 [M+Na] $^+$

[0032] 实施例2:

[0033] 将5-碘-1-[-5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]-2-甲基苯(100g,0.245mol)、四氢呋喃(600ml)、甲苯(1.1L)、2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸- δ -内酯(247g)加入反应瓶中,搅拌至溶清,开启冷冻降温至-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C,滴加正丁基锂溶液(200ml),滴加过程控制温度在-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C,滴毕后-65 $^{\circ}$ C-85 $^{\circ}$ C搅拌反应2h,TLC检测原料反应完全。

[0034] 将对甲苯磺酸甲醇溶液 (116g/800ml) 滴加到反应液中, 加毕后升至室温反应16h。滴加饱和碳酸氢钠的水溶液至pH为7~8, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (1.5L×2) 提取两次, 合并有机层, 用水溶液 (3L×2) 洗涤两次, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状物。

[0035] 将油状物用500ml甲苯加热溶清, 滴加到2.8L正庚烷中, 滴毕后过滤, 真空干燥过夜, 得到84g白色固体, 摩尔收率72.4%。

[0036] 经结构解析确证所得白色固体与实施例1产物相同。

[0037] 实施例3:

[0038] 将5-碘-1-[-5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]-2-甲基苯 (100g, 0.245mol)、四氢呋喃 (600mL)、甲苯 (600ml) 加入反应瓶中, 开启冷冻降温至-65℃-85℃, 滴加正丁基锂溶液 (200ml), 滴加过程控制温度在-65℃-85℃, 滴毕后-65℃-85℃搅拌反应0.5h, 滴加2,3,4,6-四-O-(三甲基硅)-D-葡萄糖酸-δ-内酯 (247g) 的甲苯 (500ml) 溶液, 滴加过程控制温度在-65℃-85℃, 滴毕后-65℃-85℃搅拌反应2h, TLC检测原料反应完全。

[0039] 将甲磺酸甲醇溶液 (65g/800ml) 滴加到反应液中, 加毕后升至室温反应16h。滴加饱和碳酸氢钠的水溶液至pH为7~8, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (1.5L×2) 提取两次, 合并有机层, 用水溶液 (3L×2) 洗涤两次, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状物。

[0040] 将油状物用500ml甲苯加热溶清, 滴加到2.8L正庚烷中, 滴毕后过滤, 真空干燥过夜, 得到61.1g白色固体, 摩尔收率52.6%。

[0041] 经结构解析确证所得白色固体与实施例1产物相同。