



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105622609 B

(45)授权公告日 2017.08.25

(21)申请号 201610135936.4

(22)申请日 2016.03.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105622609 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(73)专利权人 上海万巷制药有限公司
地址 200540 上海市金山区华创路298号

(72)发明人 袁相富 赵铭 张崇东

(74)专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任
公司 31203

代理人 陆林辉

(51) Int. Cl.

C07D 473/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 102503781 A, 2012.06.20, 权利要求1-2.

WO 2013/098775 A1, 2013.07.04, 说明书第12-13页.

审查员 王欢

权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

一种利格列汀的制备方法

(57)摘要

本发明属于原料药制备技术领域,具体涉及利格列汀的制备方法改进。本发明提供了一种利格列汀的制备方法,在利格列汀两步缩合反应中将用到的缚酸剂无水碳酸钠控制粒径为微米级,反应无需使用碘化物催化剂,同样使反应温度降低,反应时间缩短,并且将两步反应改为“一锅法”制备得到纯度高、产率高的关键中间体E化合物。本发明的制备方法适合利格列汀的工业化大生产,并且最终得到高纯度、高得率的利格列汀。

1. 一种利格列汀的制备方法,所述的制备方法包括如下步骤:

以8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮、2-氯甲基-4-甲基喹唑啉、(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶为原料,在微米级碳酸钠作为缚酸剂、N-甲基-2-吡咯烷酮的条件下,反应温度为55~60℃,制备得到中间体化合物1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤;

中间体化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,再用三氟乙酸脱保护,无水乙醇和甲基叔丁基醚精制得到利格列汀;

所述的微米级碳酸钠的粒径为50~200μm;

原料中,8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮、2-氯甲基-4-甲基喹唑啉和(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶的投料比为摩尔比1.0:1.0-1.5:1.0-1.5。

2. 根据权利要求1所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,原料中,8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮、2-氯甲基-4-甲基喹唑啉和(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶的投料比为摩尔比为1.0:1.2:1.2。

3. 根据权利要求1或2所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,三种原料反应时,第一步先将8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮和2-氯甲基-4-甲基喹唑啉在微米级碳酸钠的N-甲基-2-吡咯烷酮溶液中反应;第二步再加入(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶和微米级碳酸钠反应。

4. 根据权利要求3所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,所述的微米级碳酸钠,第一步反应和8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮的投料比为摩尔比1.5:1.0。

5. 根据权利要求3所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,所述的微米级碳酸钠,第二步反应和8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮的投料比为摩尔比1.5:1.0。

6. 根据权利要求1或2所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,中间体化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,由膏状物变成了粉末固体;所述的精制方法为:中间体化合物用二氯甲烷溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,加入正己烷,析出固体,过滤,干燥。

7. 根据权利要求1或2所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,精制后的中间体化合物用二氯甲烷溶解,冷却至10℃以下,滴加三氟乙酸,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至pH=10~11,水洗有机层至pH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶得到利格列汀。

8. 根据权利要求1所述的一种利格列汀的制备方法,其特征在于,将33.7mmol 8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮加入到40.4mmol 2-氯甲基-4-甲基喹唑啉和50μm 50.55mmol碳酸钠的N-甲基-2-吡咯烷酮溶液中,在55~60℃下反应4小时,再加入50μm 50.55mmol碳酸钠,同时加入40.4mol (R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶,在55~60℃下反应6小时,制备得到中间体化合物1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤;

中间体化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,再用三氟乙酸脱保护,无水乙醇和甲基

叔丁基醚精制得到利格列汀。

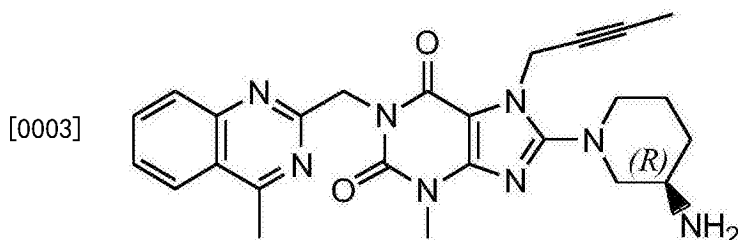
一种利格列汀的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于原料药制备技术领域,具体涉及利格列汀的制备方法改进。

背景技术

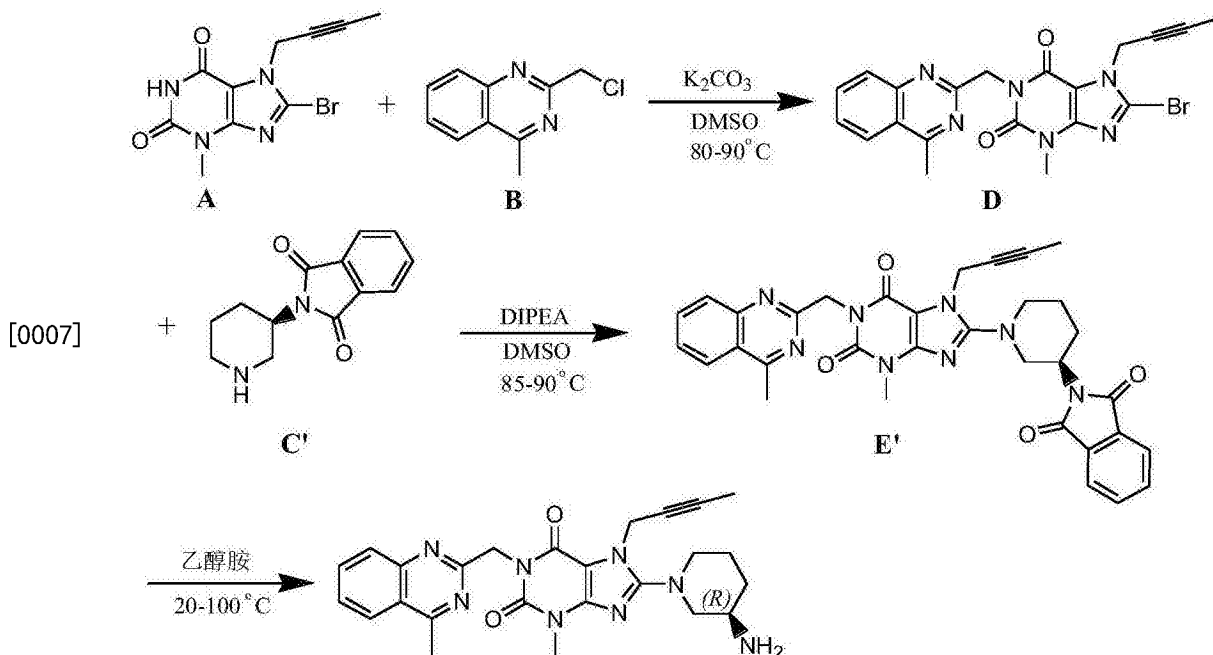
[0002] 利格列汀 (Linagliptin), 8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, CAS:668270-12-0, 化学结构式如下:



[0004] 利格列汀是由勃林格殷格翰-礼来糖尿病联盟研发而成,它是一种具有新型作用机制的2型糖尿病 (T2DM) 治疗药物,2011年5月获美国FDA批准上市,2011年6月,在欧洲获准上市。2012年1月,美国FDA批准利格列汀/盐酸二甲双胍上市,用于治疗成人T2DM患者。2010年10月,欧洲批准利格列汀作为胰岛素的联合治疗药物应用于T2DM患者。2013年4月,利格列汀获得中国国家食品药品监督管理总局 (SFDA) 颁发的进口药品注册证,获准在中国上市销售,该新药的获批将为广大中国的糖尿病患者提供全新的治疗选择,满足糖尿病长期风险管理的治疗需求。

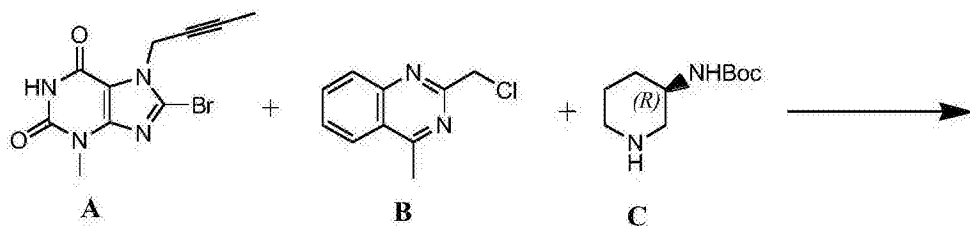
[0005] 经检索国内外专利文献和科技文献,利格列汀的现行工业合成工艺主要涉及:

[0006] 1、中国专利申请CN104496989A,公开了一种利格列汀工业化制备工艺,该工艺是在反应釜中投入反应物B (2-氯甲基-4-甲基噻唑啉)、等摩尔量的反应物A (8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)、缚酸剂、加入适量溶剂,于0-140℃反应3-8小时,TLC检测反应完全后,不处理反应母液直接加入反应物C' ((R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶酒石酸),缚酸剂N,N-二异丙基乙胺于0-125℃反应3-10小时,TLC检测反应完全后,不处理反应母液加入乙醇胺反应,反应2-10小时,TLC检测反应完全后滴加纯化水,抽滤得利格列汀粗品,再精制得利格列汀精品。合成路线如下:

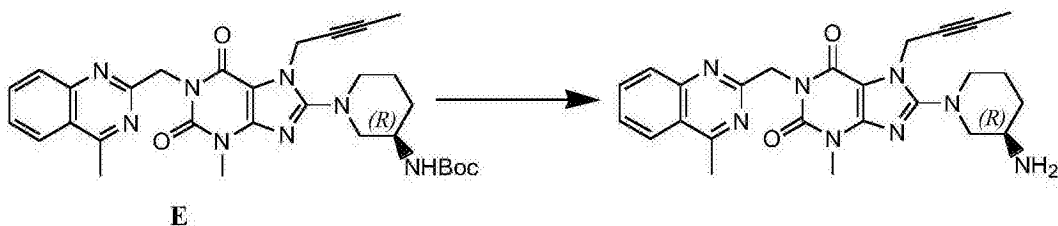


[0008] 该工艺虽然每步反应完后不处理直接反应下去，简化了操作步骤，但是其第二步缚酸剂使用到有机碱N,N-二异丙基乙胺，这无疑增加了生产成本，并且第三步脱保护时温度达到100°C，这势必导致副产物的增加，并且对设备要求苛刻，而且原料(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶酒石酸具有较高的生产成本，并且国内暂无大规模生产，因此不利于工业化大生产。

[0009] 2、中国专利申请CN104387390A，公开了一种嘌呤衍生物的制备方法，该工艺是通过化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹啉)在有机溶剂中，在碱和相转移催化剂存在下，在50°C-70°C反应至反应完全，得到第一反应混合物，然后向第一反应混合物中加入化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)，在70°C-90°C反应至反应完全，然后分离得到化合物E(1-[4-甲基-喹啉-2-基]甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤)，化合物E经脱保护后得到利格列汀。合成路线如下：



[0010]

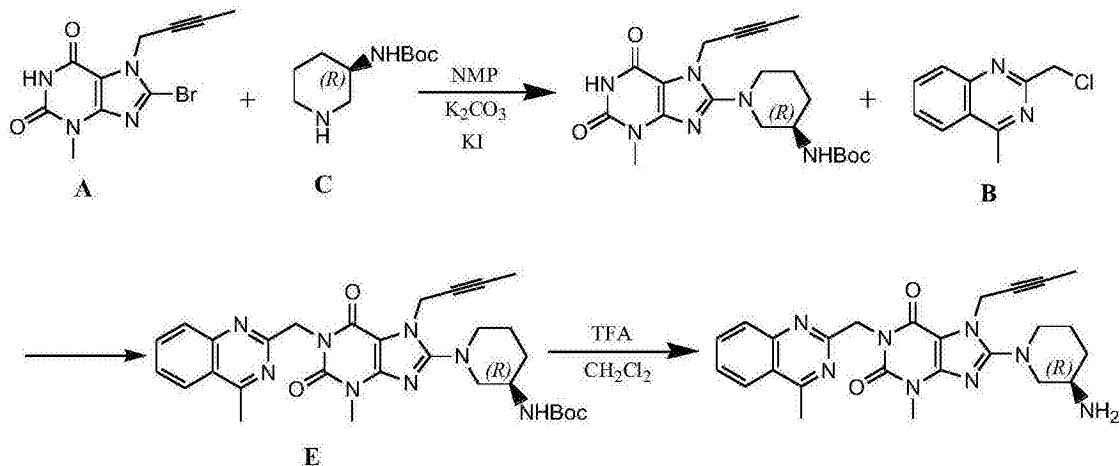


[0011] 该工艺虽然化合物E通过“一锅法”的方法制备得到，但第一步使用到了相转移催化剂，并且制备得到的化合物E的纯度不高，为后续精制带来困难，很难制备得到符合药用

级的原料药。

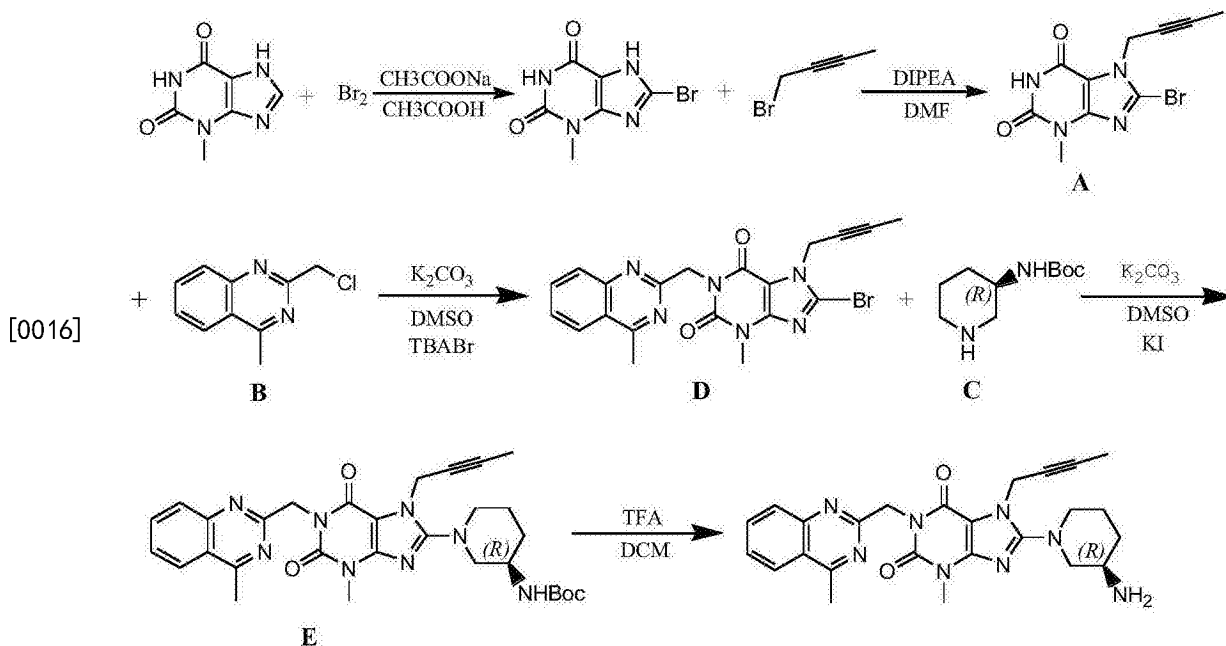
[0012] 3、中国专利申请CN104844602A,公开了一种利格列汀的制备方法,该工艺是在碳酸钾盐或者碳酸钠存在下,以含碘无机盐为催化剂,以N-甲基-2-吡咯烷酮或N,N-二甲基甲酰胺为溶剂,30-80℃条件下,化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)与化合物C((R)-3-氨基哌啶类化合物)反应,反应结束不经分离直接加入化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉),生成化合物E(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤),化合物E脱保护得利格列汀。合成路线如下:

[0013]



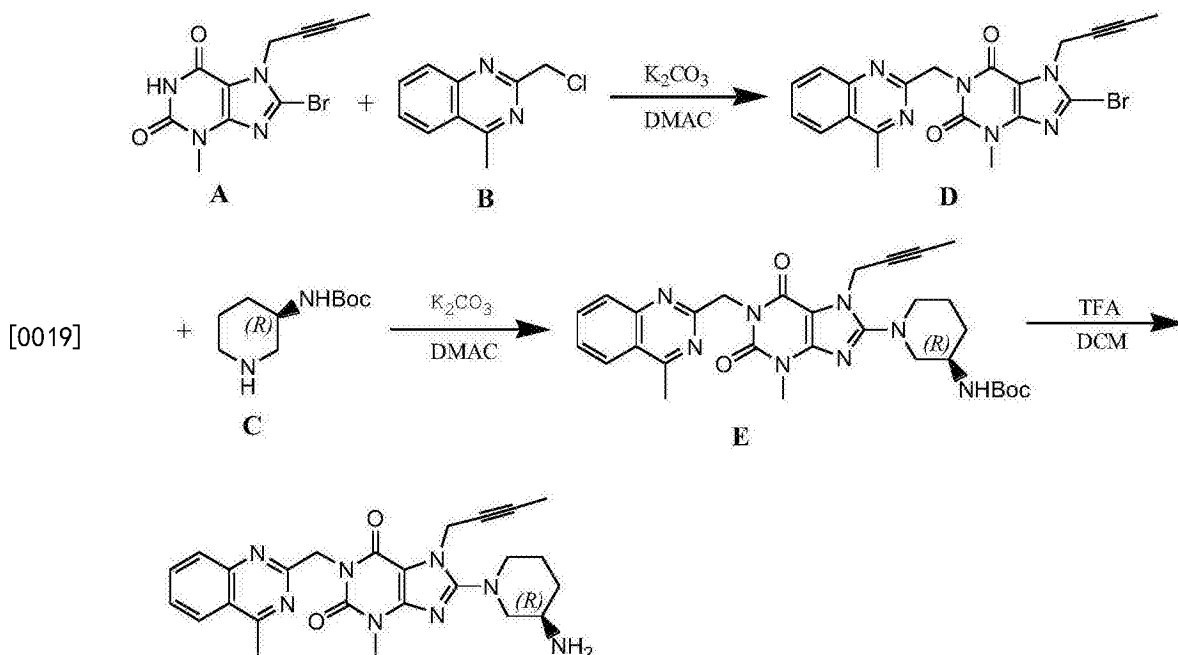
[0014] 该工艺通过改变反应顺序和“一锅法”的实施,使产率得到了提高,但是该工艺为了提高利格列汀的纯度,使用到了催化剂—含碘类无机盐,这无疑增加了生产成本。

[0015] 4、PCT专利申请W02014/097314A1,该工艺是以3-甲基黄嘌呤为起始原料,通过溴化生成8-溴-3-甲基黄嘌呤,再和1-溴-2-丁炔在缚酸剂N,N-二异丙基乙胺存在下反应生成化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤),化合物A和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉)在DMSO溶液中,碳酸钾作缚酸剂,四丁基溴化铵做相转移催化剂,反应制备得到中间体D(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),接着以碳酸钾作缚酸剂,碘化钾做催化剂,和化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)反应制备得到中间体E(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤),最后以三氟乙酸脱保护即得利格列汀。合成路线如下:



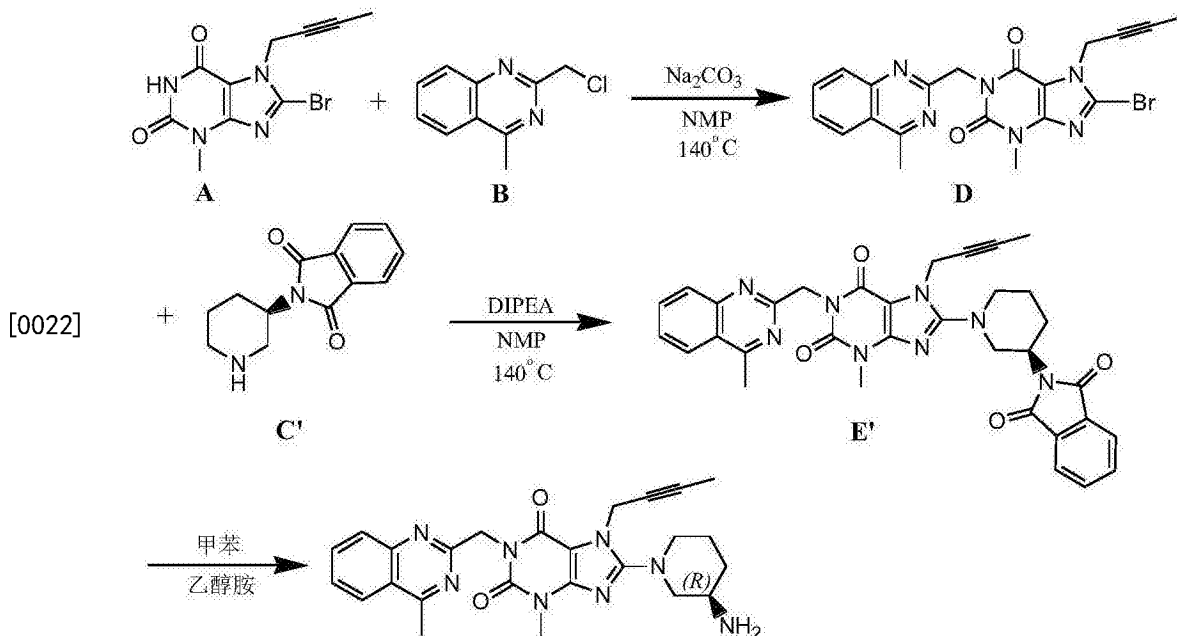
[0017] 该工艺繁琐,操作复杂,并且使用到相转移催化剂四丁基溴化铵和催化剂碘化钾,增加了生产成本,限制了工业化大生产。

[0018] 5、PCT专利申请W02015/004599A1,该工艺是通过化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹啉)在N,N-二异丙基乙酰胺溶液中,以碳酸钾作缚酸剂,反应制备得到化合物D(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),接着和化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)在N,N-二异丙基乙酰胺溶液中,以碳酸钾作缚酸剂,反应制备得到化合物E(1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤),最后脱保护制备得到利格列汀。合成路线如下:



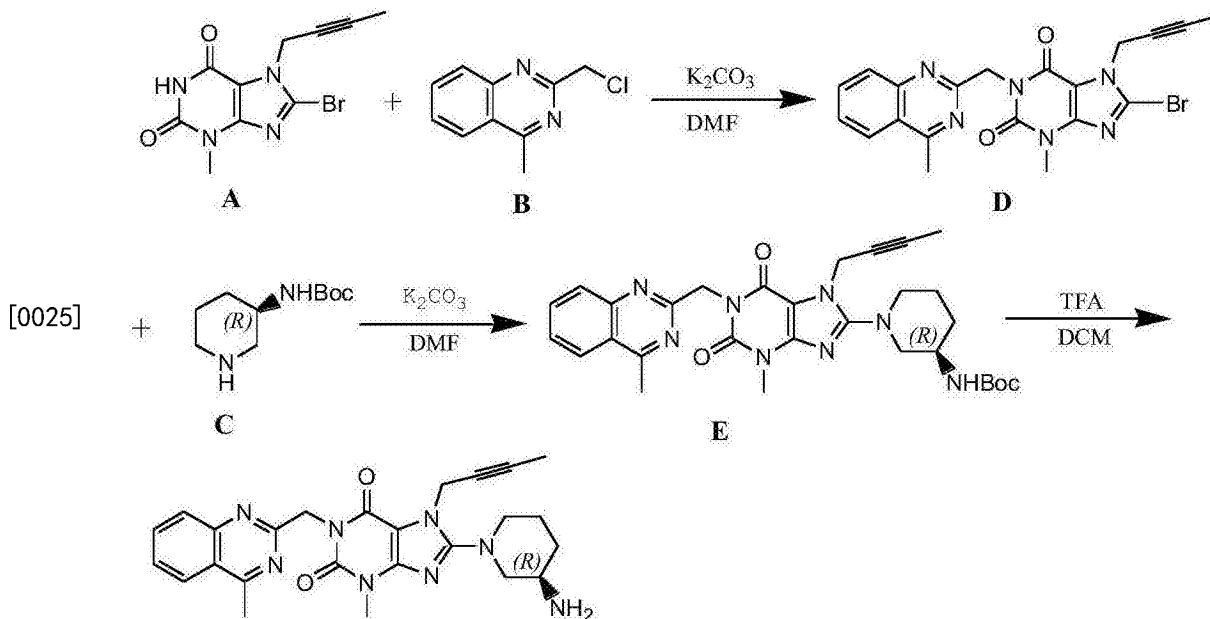
[0020] 该工艺反应周期长,操作繁琐,其每步中间体都经过提纯然后投入下一步,导致产品收率低,溶剂用量大及能源的浪费,不适合工业化大生产。

[0021] 6、加拿大专利申请CA2586938A1,该工艺是通过化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉)在N-甲基-2-吡咯烷酮中,碳酸钠作缚酸剂,反应制备得到中间体D(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),接着在N,N-二异丙基乙胺碱性条件下和化合物C'(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶)反应制备得到中间体E'(1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤),最后在乙醇胺中脱去邻苯二甲酰基即得利格列汀。合成路线如下:



[0023] 此工艺路线和前述1、CN104496989A的工艺路线相似,只是反应温度不同,第一、二步反应都是高温反应,对设备要求比较苛刻,而且原料(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶具有较高的生产成本,并且国内暂无大规模生产,因此不利于工业化大生产。

[0024] 7、Matthias Eckhardt et al.,8-(3-(R)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a Highly Potent, Selective, Long-Acting, and Orally Bioavailable DPP-4 Inhibitor for the treatment of Type 2 Diabetes, J. Med. Chem. 2007, 50, 6450-6453, 该文献描述的工艺是化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉)在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中,碳酸钾作缚酸剂,制备得到中间体D(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),接着在碳酸钾碱性条件下和化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)反应,脱保护后制备得到利格列汀。合成路线如下:



[0026] 此条路线最后提纯用到柱层析纯化,不利于工业化大生产。

[0027] 综上所述,利格列汀的现行工业合成工艺,主要是通过化合物A (8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤)和化合物B (2-氯甲基-4-甲基喹啉)反应生成中间体D (8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),然后和(R)-3-氨基哌啶类化合物(化合物C,C')反应得到对应的中间体E类化合物,而中间体E类化合物通常为膏状化合物,一是纯化困难,二是为后续反应投料配比带来困难,不利于工业化大生产。另外,大部分工艺中还使用了相转移催化剂四丁基溴化铵、含碘类无机盐催化剂,也增加了生产成本,限制了工业化大生产。

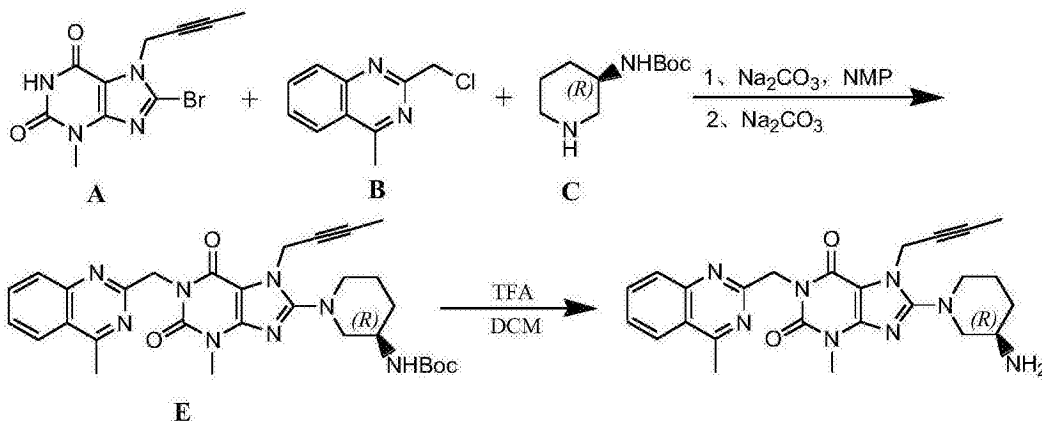
[0028] 因此寻找一条适合利格列汀工业化大生产的工艺方法势在必行。

发明内容

[0029] 本发明的目的在于提供一种提高关键中间体E化合物产率和纯度的方法,最终使利格列汀反应周期缩短,操作简便,适合工业化大生产的方法。

[0030] 为提高中间体E化合物(1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤)的产率和纯度,本发明在利格列汀两步缩合反应中将用到的缚酸剂无水碳酸钠控制粒径在50~200 μm —即微米级,而反应温度为55~60 $^{\circ}\text{C}$,并且将两步反应采用“一锅法”的方法制备得到中间体E化合物;中间体E化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,用三氟乙酸脱保护,无水乙醇和甲基叔丁基醚精制得到目标产物利格列汀。

[0031] 本发明提供了一种利格列汀的制备方法,其合成路线如下:



[0032]

[0033] 其反应步骤如下：

[0034] 以化合物A (8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)、化合物B (2-氯甲基-4-甲基喹啉)、化合物C ((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶) 为原料,在微米级碳酸钠(作为缚酸剂)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)条件下,反应温度为55~60℃,制备得到中间体化合物E (1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤)；

[0035] 中间体化合物E (1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤)通过二氯甲烷(DCM)和正己烷精制后,再用三氟乙酸(TFA)脱保护,无水乙醇和甲基叔丁基醚精制得到目标产物利格列汀。

[0036] 优选的,所述的微米级缚酸剂碳酸钠,粒径为50~200μm。

[0037] 所述的微米级缚酸剂碳酸钠,可通过将市售碳酸钠用粉碎机粉碎后,再用相应目数的筛网过筛。

[0038] 原料中,化合物A、化合物B、化合物C投料比为摩尔比1.0:1.0-1.5:1.0-1.5,优选为1.0:1.20:1.20。

[0039] 优选的,三种原料反应时,第1步为:化合物A和化合物B先在微米级碳酸钠的N-甲基-2-吡咯烷酮溶液中,55~60℃下反应4小时;第2步为:再加入化合物C,和微米级碳酸钠,55~60℃下反应6小时。

[0040] 优选的,所述的微米级缚酸剂碳酸钠,第一步反应和化合物A投料比为摩尔比1.5:1.0,第二步反应和化合物A投料比为摩尔比1.5:1.0。

[0041] 中间体E化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,其性状由膏状物变成了粉末固体。优选的,精制方法为:中间体E用二氯甲烷溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,加入正己烷,析出固体,过滤,干燥。

[0042] 精制后的中间体化合物E得到目标产物利格列汀,优选的方法为:将中间体E用二氯甲烷溶解,冷却至10℃以下,滴加三氟乙酸,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至pH=10~11,水洗有机层至pH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶即得利格列汀。

[0043] 本发明的有益效果是:

[0044] 本发明的制备方法,通过将缚酸剂碳酸钠的粒径控制在50~200μm,无需使用碘化物催化剂,同样使反应温度降低,反应时间缩短,最终使中间体E化合物的纯度得到了提高;

中间体E化合物通过“一锅法”的实施,使产率得到提高,缩短了反应周期,降低了生产成本;中间体E化合物通过二氯甲烷和正己烷精制后,惊喜的发现,其性状由膏状物变成了粉末固体,一方面纯度提高,另一方面为后续反应投料配比带来便捷,适合工业化大生产,并且其纯度也得到了提高,为最终得到高纯度利格列汀提供了保证。

[0045] 在本发明的制备方法中,中间体E化合物的收率均为90%以上,纯度均为99.5%以上。

[0046] 在本发明的制备方法中,利格列汀的收率均为86%以上,纯度均为99.7%以上。

[0047] 本发明的方法特别适合利格列汀的工业化大生产。

具体实施方式

[0048] 为了更好地理解本发明,下面结合实施例进一步阐明本发明的内容。但本发明的内容不仅仅限于下面的实施例。

[0049] 实施例1

[0050] 将化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)(10g, 33.7mmol)加入到化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉、2-(chloromethyl)-4-methylquinazoline)(7.8g,40.4mmol)和50 μ m碳酸钠(5.4g,50.55mmol)的N-甲基-2-吡咯烷酮30ml溶液中,在55~60 $^{\circ}$ C下反应4小时,再加入50 μ m碳酸钠(5.4g,50.55mmol),同时加入化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)(8.1g,40.4mmol),在55~60 $^{\circ}$ C下反应6h,反应结束后加入60ml纯水,析出固体,过滤,湿滤饼用二氯甲烷80ml溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至20ml,加入正己烷80ml,析出固体,过滤,干燥即得利格列汀中间体E(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤)17.7g,收率为91.8%,纯度为99.6%。

[0051] 将中间体E(15g,26.2mmol)用150ml二氯甲烷溶解,冷却至10 $^{\circ}$ C以下,滴加37.5ml三氟乙酸,滴毕,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至pH=10~11,水洗有机层至pH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶即得利格列汀10.8g,收率87.2%,纯度99.9%。

[0052] 实施例2

[0053] 将化合物A(10g,33.7mmol)加入到化合物B(7.8g,40.4mmol)和100 μ m碳酸钠(5.4g,50.55mmol)的N-甲基-2-吡咯烷酮30ml溶液中,在55~60 $^{\circ}$ C下反应4小时,再加入100 μ m碳酸钠(5.4g,50.55mmol),同时加入化合物C(8.1g,40.4mmol),在55~60 $^{\circ}$ C下反应6h,反应结束后加入60ml纯水,析出固体,过滤,湿滤饼用二氯甲烷80ml溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至20ml,加入正己烷80ml,析出固体,过滤,干燥即得利格列汀中间体E 17.6g,收率为91.3%,纯度为99.5%。

[0054] 将中间体E(15g,26.2mmol)用150ml二氯甲烷溶解,冷却至10 $^{\circ}$ C以下,滴加37.5ml三氟乙酸,滴毕,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至pH=10~11,水洗有机层至pH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶即得利格列汀10.6g,收率86.1%,纯度99.8%。

[0055] 实施例3

[0056] 将化合物A(10g,33.7mmol)加入到化合物B(7.8g,40.4mmol)和200 μ m碳酸钠

(5.4g, 50.55mmol)的N-甲基-2-吡咯烷酮30ml溶液中,在55~60℃下反应4小时,再加入200 μ m碳酸钠(5.4g, 50.55mmol),同时加入化合物C(8.1g, 40.4mmol),在55~60℃下反应6h,反应结束后加入60ml纯水,析出固体,过滤,湿滤饼用二氯甲烷80ml溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至20ml,加入正己烷80ml,析出固体,过滤,干燥即得利格列汀中间体E 17.5g,收率为90.8%,纯度为99.5%。

[0057] 将中间体E(15g, 26.2mmol)用150ml二氯甲烷溶解,冷却至10℃以下,滴加37.5ml三氟乙酸,滴毕,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至pH=10~11,水洗有机层至pH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶即得利格列汀10.7g,收率86.4%,纯度99.7%。

[0058] 实施例4

[0059] 将化合物A(10g, 33.7mmol)加入到化合物B(7.8g, 40.4mmol)和300 μ m碳酸钠(5.4g, 50.55mmol)的N-甲基-2-吡咯烷酮30ml溶液中,在55~60℃下反应7小时,再加入300 μ m碳酸钠(5.4g, 50.55mmol),同时加入化合物C(8.1g, 40.4mmol),在55~60℃下反应8h,反应结束后加入60ml纯水,析出固体,过滤,湿滤饼用二氯甲烷80ml溶解,水洗后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至20ml,加入正己烷80ml,析出固体,过滤,干燥即得利格列汀中间体E 17.4g,收率为90.2%,纯度为99.5%。

[0060] 将中间体E(15g, 26.2mmol)用150ml二氯甲烷溶解,冷却至10℃以下,滴加37.5ml三氟乙酸,滴毕,室温反应5小时,滴加质量百分数为20%的碳酸钾水溶液至PH=10~11,水洗有机层至PH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇和甲基叔丁基醚结晶即得利格列汀10.6g,收率86.1%,纯度99.7%。

[0061] 对比例1(专利CN104496989A)

[0062] 将化合物A(297g, 1mol)、化合物B(192g, 1mol),碳酸钾(276g, 1mol)及1000ml二甲亚砜混合反应,加热升温至80℃反应4小时,反应完毕,直接在反应液中加入化合物C(R)-3-苯二甲酰亚胺哌啶酒石酸(230g, 1mol),N,N-二异丙基乙胺(202g, 2mol),加热升温至85℃反应4小时,反应完全,直接向反应液中加入乙醇胺(240g, 4mol),加热升温至100℃,反应10小时,反应完毕,向反应液中滴加入纯化水,过滤,干燥得到430g利格列汀粗品,用无水乙醇和甲基叔丁基醚精制即得利格列汀342g,收率72.4%,纯度98.7%。

[0063] 对比例2(专利CN104844602A)

[0064] 将化合物A(54g, 0.182mol),化合物C(40g, 0.2mol),碳酸钾(50g, 0.364mol),碘化钾0.6g(0.04mol)及270ml N-甲基-2-吡咯烷酮混合,搅拌升温至50℃,反应4小时,反应完毕,加入化合物B(36.5g, 0.192mol),继续反应4小时,反应完毕,停止加热,降温至室温。反应液中加入二氯甲烷500ml,水1000ml,搅拌静止分层,水层用二氯甲烷250ml萃取2次,合并有机相,有机相中加入质量百分数为1%醋酸水溶液500ml洗涤1次,饱和氯化钠水溶液洗涤1次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干的淡黄色固体,然后加入无水乙醇300ml,加热至回流溶解,缓慢滴加水300ml,降温至20~30℃,搅拌2小时,过滤,干燥得中间体E 90.4g,产率86.8%,纯度98.9%。

[0065] 将中间体E(90g, 0.157mol)用900ml二氯甲烷溶解,冷却至10℃以下,滴加225ml三氟乙酸,滴毕,室温反应12小时,滴加质量百分数为25~28%的氨水至PH=8,水洗有机层至PH=6~7,无水硫酸钠干燥,过滤,有机层蒸干,用无水乙醇搅拌打浆2小时,得利格列汀

62.5g,收率84.1%,纯度98.5%。

[0066] 表1:实施例1~4、对比例1、对比例2的主要反应条件、产品含量和收率的对比

[0067]

	缚酸剂	催化剂	反应温度	反应时间	中间体 E 类化合物纯度	利格列汀	
						总收率	纯度
实施例 1	50 μ m 碳酸钠	/	55~60 $^{\circ}$ C	10h	99.6%	80.0%	99.9%
实施例 2	100 μ m 碳酸钠	/	55~60 $^{\circ}$ C	10h	99.5%	78.6%	99.8%
实施例 3	200 μ m 碳酸钠	/	55~60 $^{\circ}$ C	10h	99.5%	78.5%	99.7%
实施例 4	300 μ m 碳酸钠	/	55~60 $^{\circ}$ C	15h	99.5%	77.7%	99.7%

[0068]

对比例 1	碳酸钾 DIPEA	/	80~100 $^{\circ}$ C	18h	/	72.4%	98.7%
对比例 2	碳酸钾	碘化钾	50 $^{\circ}$ C	10h	98.9%	73.0%	98.5%

[0069] (注:表格中的利格列汀的总收率,除了对比例1以外,其余为中间体E收率 \times 利格列汀收率。)

[0070] 通过上述实施例对比可以看出:

[0071] 1、通过将缚酸剂碳酸钠的粒径控制在50~200 μ m,降低了反应温度,提高了中间体E化合物的纯度,最终使得利格列汀的纯度得到了提高。

[0072] 2、通过将中间体E化合物用二氯甲烷和正己烷精制后,中间体E的性状由膏状物变成了粉末状,一是提高了纯度,二是适合工业化大生产。

[0073] 3、通过将两步缩合反应进行“一锅法”操作,缩短了反应周期,简化了操作,降低了生产成本,便于工业化大生产。

[0074] 4、对比例1温度高,周期长,并且使用到(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶酒石酸,该原料价格高且无工业化大生产,并且使用到有机缚酸剂N,N-二异丙基乙胺,增加了生产成本。

[0075] 5、对比例2,采用了碘化钾作为催化剂,虽然缩短了反应时间,降低了反应温度,但最终制备得到的利格列汀纯度小于99%,很难制备得到高纯度的药用级原料药。

[0076] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明,但本发明创造并不限于所述实施例,熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可作出种种等同的变型或替换,这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。