



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112375076 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(21) 申请号 202011322931.5

(22) 申请日 2020.11.23

(71) 申请人 黄冈鲁班药业股份有限公司

地址 435503 湖北省黄冈市黄州区火车站
经济开发区扬鹰岭大道26号

(72) 发明人 杨小龙 裴啤兵 杨铁波 陈潜

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 崔佳佳 马莉华

(51) Int. Cl.

C07D 409/10 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

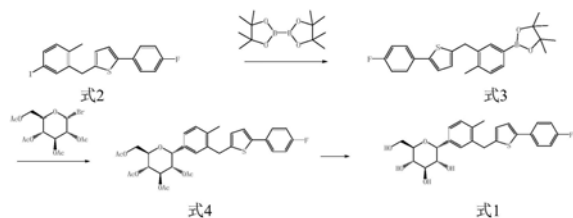
权利要求书2页 说明书15页 附图3页

(54) 发明名称

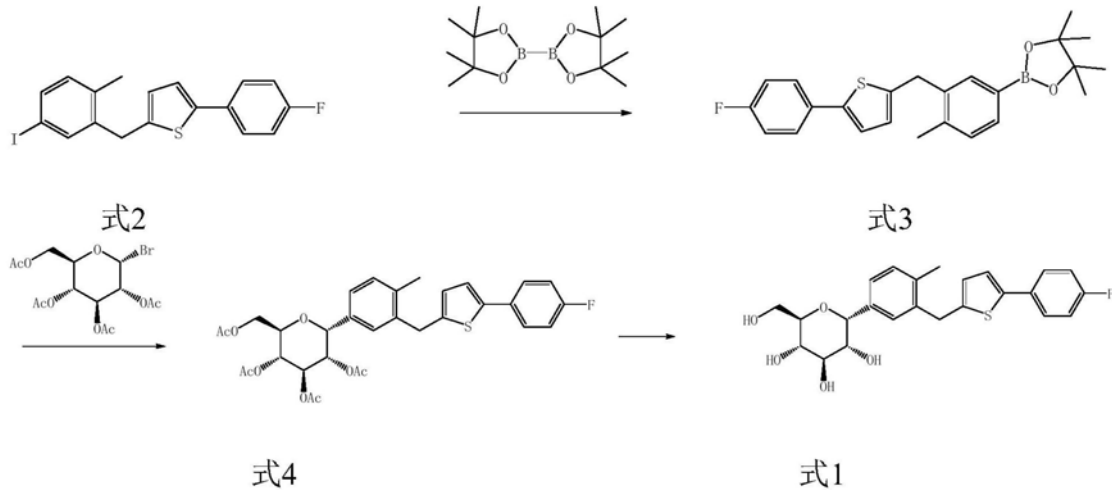
合成卡格列净的新方法

(57) 摘要

本发明公开了一种合成卡格列净的新路线。将2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2化合物)与硼酸频哪醇酯反应制得式3化合物;式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖偶联得到式4化合物;式4化合物在碱性条件下水解制得卡格列净(式1化合物)。本发明的制备方法简单,易于控制,产品的转化率高,反应条件温和,便于工业生产。



1. 一种合成卡格列净的方法,所述方法的反应式如下:



所述方法包括以下步骤:

1) 将式2化合物与联硼酸频哪醇酯反应得到式3化合物;
2) 将式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖化合物反应得式4化合物;和

3) 将式4化合物水解制得式1化合物,卡格列净。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,在步骤1)中,将2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]噻吩(式2化合物)与硼酸频哪醇酯在碱B1和催化剂C1的作用下于S1溶剂中,温度T1下发生反应得到式3化合物。

3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,所述溶剂S1选自甲苯、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、甲基吡咯烷酮(NMP);优选二氧六环;和/或

所述碱B1选自N,N-二异丙基乙胺(DIEPA)、叔丁醇钾、醋酸钾、磷酸钾;优选醋酸钾;和/或

所述碱B1的用量为:1eq-6eq;优选3eq-4eq;和/或

所述催化剂C1为钯金属化合物或镍金属化合物;优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(dppfPdCl₂);优选dppfPdCl₂;和/或

所述催化剂C1的用量为:0.5mol%-5mol%;优选1.5mol%-2.5mol%;和/或

所述温度T1为20-150°C;优选40-60°C。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,在步骤2)中,式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖在碱B2和和催化剂C2作用下于S2溶剂中,温度T2下反应得到式4化合物。

5. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,所述碱B2为三乙胺、碳酸钾、醋酸钾或磷酸钾;优选磷酸钾;和/或

所述碱B2的用量为:1eq-6eq;优选2eq-4eq;和/或

所述催化剂C2为钯金属化合物或镍金属化合物;优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(dppfPdCl₂);优选四三苯基膦钯;和/或

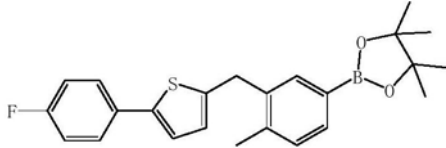
所述催化剂C2的用量为:0.05mol%-5mol%;优选2.5mol%-3.5mol%;和/或
所述溶剂S2选自四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF);优选DMF;和/或
所述温度T2为20-150°C;优选70-90°C。

6.如权利要求1所述的方法,其特征在于,在步骤3)中,式4化合物在碱B3和S3溶剂中脱保护得到产物式1化合物,卡格列净。

7.如权利要求6所述的方法,其特征在于,所述碱B3为氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾或叔丁醇钾;优选氢氧化钠;和/或

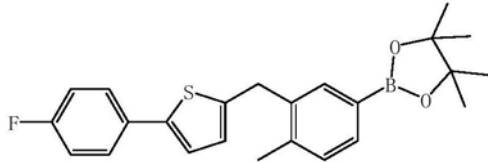
所述溶剂S3为甲醇、乙醇或异丙醇;优选甲醇。

8.式3所示化合物



式3。

9.式3化合物在制备卡格列净中的用途



式3。

合成卡格列净的新方法

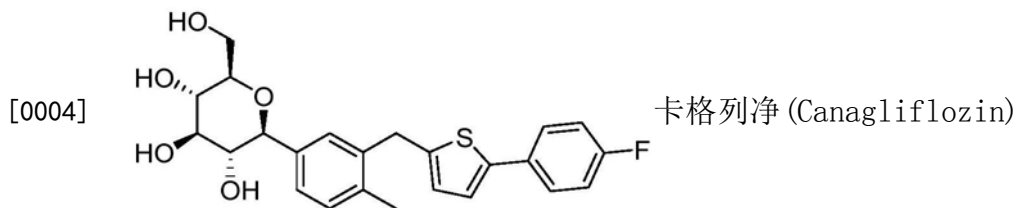
技术领域

[0001] 本发明属于医药和精细化工领域。具体地说,本发明涉及卡格列净的新合成方法。

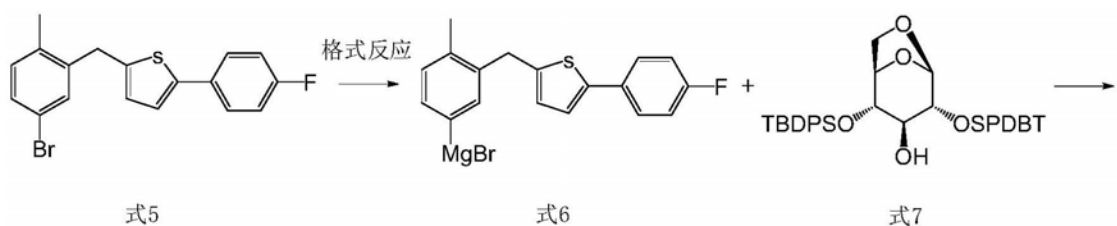
背景技术

[0002] 全球约有2亿因肥胖引起的2型糖尿病患者,糖尿病是威胁人们生命的第三大杀手。目前,临床上糖尿病的治疗药物主要为胰岛素和口服降糖药两大类。近年来口服降糖药的迅猛发展使2型糖尿病的治疗取得了较大进展。临床上应用的口服降糖药可分为胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、葡萄糖摄取利用促进剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂和钠-葡萄糖协同运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂等。SGLT2抑制剂因其独特的作用机制、良好的临床疗效以及广阔的市场前景而备受商业界、医药界乃至学术界的关注。

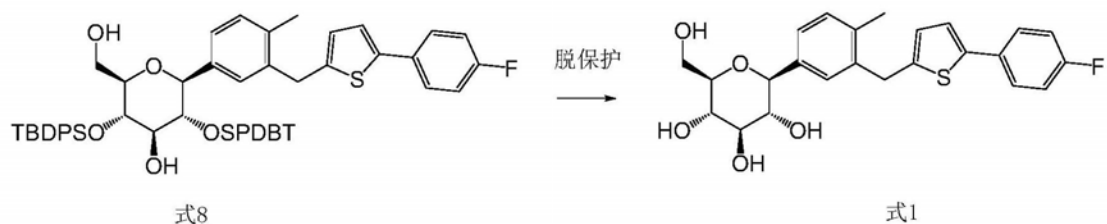
[0003] 卡格列净 (Canagliflozin), 商品名: Invokana, 由强生旗下杨森制药公司研制, 于2013年3月29日获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于用于2型糖尿病成人患者的治疗, 以改善血糖控制。Invokana (Canagliflozin) 是一种新类型的钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂药物, 也是在美国获批的首个SGLT2类型糖尿病药物。该药于2013年11月15日也获得了欧盟委员会的批准。结构如下:



[0005] 专利文献W02013068850中描述了一种卡格列净的合成方法, 其合成路线如下所示:



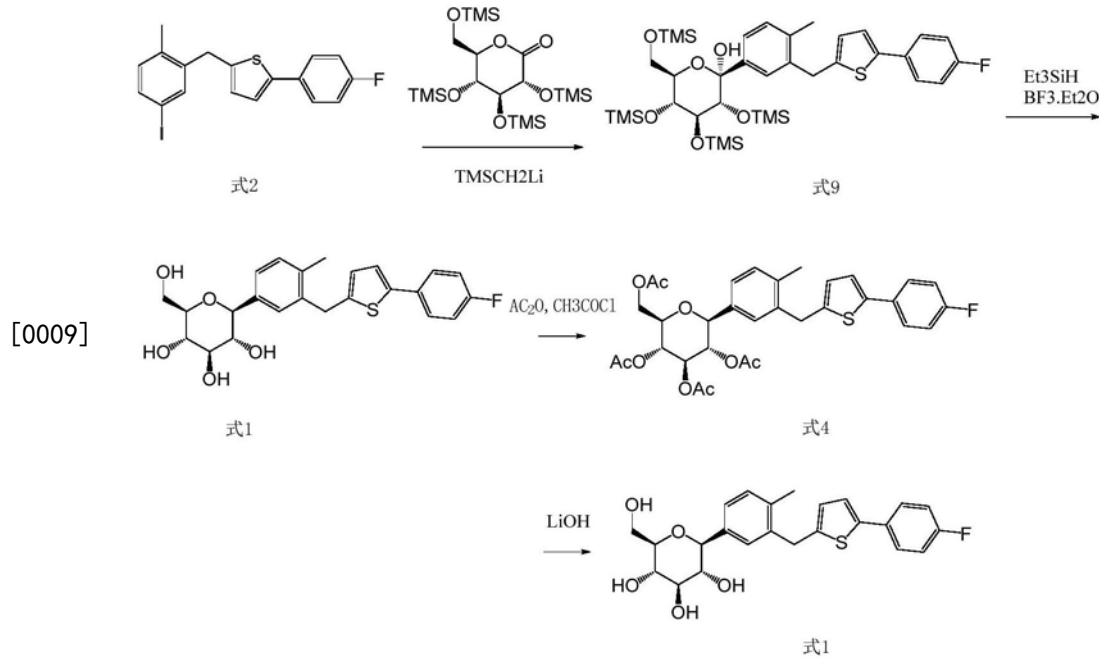
[0006]



[0007] 该路线以2-(4-氟苯基)-5-[(5-溴-2-甲基苯基)甲基]噻吩式5为起始原材料, 首先

制备式5化合物格氏试剂,然后与式5化合物反应制备化合物式8,得到的式8化合物在四丁基氟化铵条件下脱除叔丁基二苯基硅基保护得到产品卡格列净。该路线使用了基锂,需要-78°C低温操作,对操作要求苛刻,反应危险系数大。

[0008] 专利文献CN200880106239.X中描述了另一种合成方法,其具体合成路线如下所示:



[0010] 该路线也是以2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基噻吩式2为原料和三甲基硅基保护的葡萄糖酸内酯在三甲基硅基甲基锂作用下反应得到式9;式9在三乙基硅烷三氟化硼乙醚络合物作用下还原脱除羟基得到式1(卡格列净粗品);该化合物再经过羟基的乙酰基保护去保护步骤得到纯的产品卡格列净。

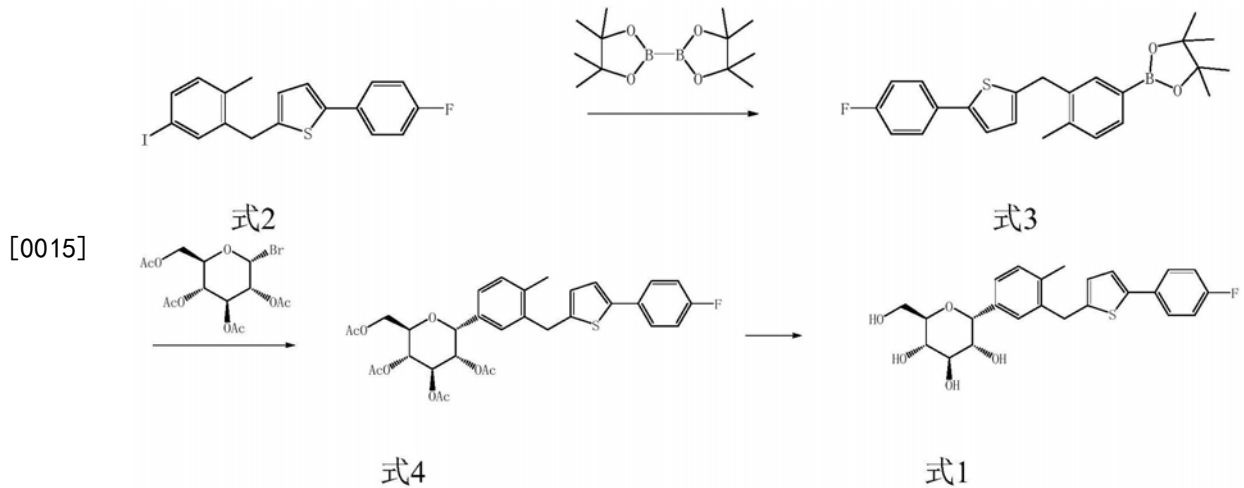
[0011] 然而,该路线的实验条件仍需要低温,操作比较苛刻。另外反应仍需大量烷基锂试剂,从而具有较大的危险性。此外,该方法得到的式1粗品需经乙酰基保护再脱保护,并纯化得到式1所示化合物,从而增加了反应步骤。

[0012] 因此,本领域急需成本低、操作简便、安全、对人员和环境友好的合成卡格列净的新合成方法。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种新的卡格列净合成方法。该方法应能具备操作简便、成本低、收率高等优点;同时还要具备对人员和环境安全、友好等优点。

[0014] 在第一方面,本发明提供一种合成卡格列净的方法,所述方法的反应式如下:



[0016] 所述方法包括以下步骤：

[0017] 1) 将式2化合物与联硼酸频哪醇酯反应得到式3化合物；

[0018] 2) 将式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖化合物反应得式4化合物；和

[0019] 3) 将式4化合物水解制得式1化合物，卡格列净。

[0020] 在具体的实施方式中，在步骤1)中，将2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基噻吩(式2化合物)与硼酸频哪醇酯在碱B1和催化剂C1的作用下于S1溶剂中，温度T1下发生反应得到式3化合物。

[0021] 在具体的实施方式中，所述溶剂S1选自甲苯、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、甲基吡咯烷酮(NMP)；优选二氧六环；和/或

[0022] 所述碱B1选自N,N-二异丙基乙胺(DIEPA)、叔丁醇钾、醋酸钾、磷酸钾；优选醋酸钾；和/或

[0023] 所述碱B1的用量为：1eq-6eq；优选3eq-4eq；和/或

[0024] 所述催化剂C1为钯金属化合物或镍金属化合物；优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化钯(dppfPdCl₂)；优选dppfPdCl₂；和/或

[0025] 所述催化剂C1的用量为：0.5mol%-5mol%；优选1.5mol%-2.5mol%；和/或

[0026] 所述温度T1为20-150℃；优选40-60℃。

[0027] 在具体的实施方式中，在步骤2)中，式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖在碱B2和和催化剂C2作用下于S2溶剂中，温度T2下反应得到式4化合物。

[0028] 在具体的实施方式中，所述碱B2为三乙胺、碳酸钾、醋酸钾或磷酸钾；优选磷酸钾；和/或

[0029] 所述碱B2的用量为：1eq-6eq；优选2eq-4eq；和/或

[0030] 所述催化剂C2为钯金属化合物或镍金属化合物；优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化钯(dppfPdCl₂)；优选四三苯基膦钯；和/或

[0031] 所述催化剂C2的用量为：0.05mol%-5mol%；优选2.5mol%-3.5mol%；和/或

[0032] 所述溶剂S2选自四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)；优选DMF；和/或

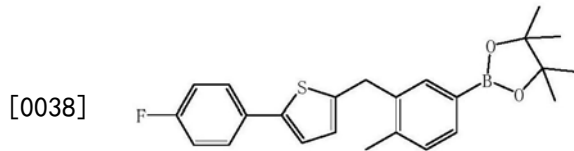
[0033] 所述温度T2为20-150℃；优选70-90℃。

[0034] 在具体的实施方式中，在步骤3)中，式4化合物在碱B3和S3溶剂中脱保护得到产物式1化合物，卡格列净。

[0035] 在具体的实施方式中，所述碱B3为氢氧化锂，氢氧化钠，氢氧化钾或叔丁醇钾；优选氢氧化钠；和/或

[0036] 所述溶剂S3为甲醇、乙醇或异丙醇；优选甲醇。

[0037] 在第二方面，本发明提供式3所示化合物



式3。

[0039] 在优选的实施方式中，式3化合物通过以下方法制得：将2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2化合物)与硼酸频哪醇酯在碱B1和催化剂C1的作用下于S1溶剂中，温度T1下发生反应得到式3化合物。

[0040] 在优选的实施方式中，所述溶剂S1选自甲苯、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、甲基吡咯烷酮(NMP)；优选二氧六环；和/或

[0041] 所述碱B1选自N,N-二异丙基乙胺(DIEPA)、叔丁醇钾、醋酸钾、磷酸钾；优选醋酸钾；和/或

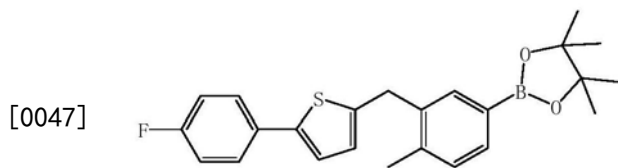
[0042] 所述碱B1的用量为：1eq-6eq；优选3eq-4eq；和/或

[0043] 所述催化剂C1为钯金属化合物或镍金属化合物；优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化钯(dppfPdCl₂)；优选dppfPdCl₂；和/或

[0044] 所述催化剂C1的用量为：0.5mol%-5mol%；优选1.5mol%-2.5mol%；和/或

[0045] 所述温度T1为20-150℃；优选40-60℃。

[0046] 在第三方面，本发明提供式3化合物在制备卡格列净中的用途



式3。

[0048] 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

[0049] 图1显示了式3化合物的质谱图；

[0050] 图2显示了式3化合物的HNMR图谱；

[0051] 图3显示了卡格列净式1的质谱图；和

[0052] 图4显示了卡格列净式1的HNMR图谱。

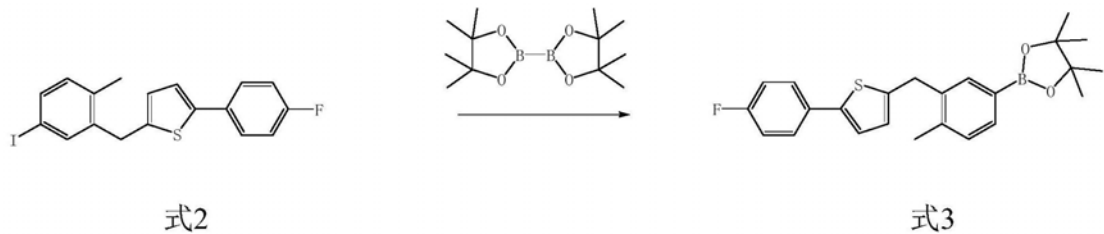
具体实施方式

[0053] 发明人经过广泛而深入的研究,出乎意料地发现了一种利用结构全新的中间体来合成卡格列净的全新工艺。采用该工艺合成卡格列净不仅能够减少副反应的发生,提高了反应收率,而且反应条件温和和有利于工业化生产。在此基础上完成了本发明。

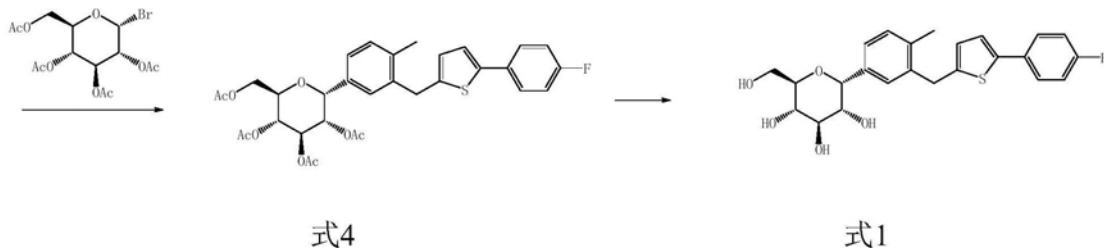
[0054] 本发明的卡格列净合成方法

[0055] 本发明人发现,现有技术中的合成卡格列净的方法存在很多不利于工业化生产的很多缺陷,例如操作条件苛刻,需要在极低的温度下进行,需要利用在空气中有自燃危险的液体试剂,例如正丁基锂等烷基锂试剂,并且反应步骤多。对此,本发明人提供了一种全新的卡格列净合成路线,该路线利用结构全新的中间体,从而能够避免使用危险的反应试剂,反应能够在温和的条件下进行,并且反应步骤少,从而非常有利于卡格列净的工业化生产。

[0056] 在具体的实施方式中,本发明的卡格列净合成方法如下所示:



[0057]



[0058] 在该方法中,式2化合物与联硼酸频哪醇酯反应得式3化合物,式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖化合物发生偶联反应得式4化合物,式4化合物在碱性条件下水解制得卡格列净(式1化合物)。

[0059] 基于上述合成卡格列净的新方法,本发明人进一步优化了相关反应的工艺条件,不仅减少了副反应的发生,提高了反应收率,而且反应条件更加温和,从而有利于工业化生产。

[0060] 在本发明的卡格列净合成方法中,式3化合物是结构全新的化合物,其化学名为2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷。

[0061] 在具体的实施方式中,将式2化合物与硼酸频哪醇酯在碱B1和催化剂C1的作用下于S1溶剂中,温度T1下发生反应得到式3化合物。

[0062] 在式3化合物的合成中,所述溶剂S1选自甲苯、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、甲基吡咯烷酮(NMP);优选二氧六环;和/或

[0063] 所述碱B1选自N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、叔丁醇钾、醋酸钾、磷酸钾;优选醋酸钾;和/或

- [0064] 所述碱B1的用量为:1eq-6eq;优选3eq-4eq;和/或
- [0065] 所述催化剂C1为钯金属化合物或镍金属化合物;优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(dppfPdCl₂);优选dppfPdCl₂;和/或
- [0066] 所述催化剂C1的用量为:0.5mol%-5mol%;优选1.5mol%-2.5mol%;和/或
- [0067] 所述温度T1为20-150℃;优选40-60℃。
- [0068] 在本发明的卡格列净合成方法中,将式3化合物与2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖在碱B2和和催化剂C2作用下于S2溶剂中,温度T2下反应得到式4化合物。
- [0069] 在式4化合物的合成中,所述碱B2为三乙胺、碳酸钾、醋酸钾或磷酸钾;优选磷酸钾;和/或
- [0070] 所述碱B2的用量为:1eq-6eq;优选2eq-4eq;和/或
- [0071] 所述催化剂C2为钯金属化合物或镍金属化合物;优选氯化镍、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化镍(dppfNiCl₂)、四三苯基膦镍、氯化钯、四三苯基膦钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(dppfPdCl₂);优选四三苯基膦钯;和/或
- [0072] 所述催化剂C2的用量为:0.05mol%-5mol%;优选2.5mol%-3.5mol%;和/或
- [0073] 所述溶剂S2选自四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF);优选DMF;和/或
- [0074] 所述温度T2为20-150℃;优选70-90℃。
- [0075] 在本发明的卡格列净合成方法中,将式4化合物在碱B3和S3溶剂中脱保护,从而得到最终产物卡格列净。
- [0076] 在该步骤中,所述碱B3可以为氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾或叔丁醇钾;优选氢氧化钠;和/或
- [0077] 所述溶剂S3可以为甲醇、乙醇或异丙醇;优选甲醇。
- [0078] 本发明的主要优点包括:
- [0079] 1. 本发明的卡格列净合成方法无需利用危险的反应试剂;
- [0080] 2. 本发明的卡格列净合成方法的反应条件温和;
- [0081] 3. 本发明的卡格列净合成方法的工艺简便,合成步骤少;
- [0082] 4. 本发明的卡格列净合成方法的副反应少,反应收率高,从而有利于工业化放大生产;和
- [0083] 5. 本发明的卡格列净合成方法对操作人员和环境友好。
- [0084] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。
- [0085] 实施例1:式3化合物的合成
- [0086] 氮气保护下反应器中依次加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2)40.8g,联硼酸频那醇酯38.2g,叔丁醇钾50g。催化剂四三苯基膦钯2g,DMF400ml,加完后待反应内温升到70℃开始反应8小时。反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)25.1g,收率61.5%,HPLC纯度:93.4%。

[0087] ESI-MS: 431.16 [M+Na]⁺, 409.19 [M+H]⁺。

[0088] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22~1.43 (m, 12H), 2.36 (s, 3H), 3.91-4.20 (m, 2H), 6.65~7.75 (m, 9H)。

[0089] 实施例2: 合成式3化合物

[0090] 不同催化剂C1对比

[0091] 氮气保护下在平行反应器中的六个反应瓶反应瓶中分别加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 20.42g, 二氧六环250毫升, 联硼酸频那醇酯19.1g, 磷酸钾32g。然后在1号反应瓶中加入氯化钯0.18g, 2号反应瓶中加入氯化镍0.18g, 3号反应瓶中加入四三苯基膦镍0.5g, 4号反应瓶中加入四三苯基膦钯0.5g, 5号反应瓶中加入dppfPdCl₂ 0.18g, 6号反应瓶中加入dppfNiCl₂ 0.35g。加完后六个反应瓶在平行加热模块下升温至内温60℃反应10小时, 反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入乙酸乙酯后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0092] 表1

| 实验组 | 催化剂C1 | 式3化合物反应液数据 | | 式3收率(%) |
|--------|-----------------------|--------------|--------------|---------|
| | | 原料式2 (Area%) | 产品式3 (Area%) | |
| [0093] | 氯化钯 | 1.7 | 79.9 | 83.2 |
| | 氯化镍 | 2.2 | 79.6 | 79.5 |
| | 四三苯基膦镍 | 1.9 | 81.2 | 80.8 |
| | 四三苯基膦钯 | 1.3 | 82.7 | 89.3 |
| | dppfPdCl ₂ | 0.5 | 92.1 | 97.4 |
| | dppfNiCl ₂ | 0.8 | 88.3 | 84.7 |

[0094] 实施例3: 合成式3化合物

[0095] 催化剂用量对比研究

[0096] 氮气保护下在平行反应器中的三个反应瓶反应瓶中分别加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 20.42g, 二氧六环250毫升, 联硼酸频那醇酯19.1g, 磷酸钾32g。然后在1号反应瓶中加入dppfPdCl₂ 1.5mol% (0.13g), 2号反应瓶中加入dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g), 3号反应瓶中加入催化剂dppfPdCl₂ 5mol% (0.44g)。加完后3个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温60℃反应10小时, 反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0097] 表2

| 实验组 | 催化剂量 (mol%) | 式3化合物反应液数据 | | 式3收率 (%) |
|----------|-------------|--------------|--------------|----------|
| | | 原料式2 (Area%) | 原料式2 (Area%) | |
| [0098] 1 | 1.5 | 0.6 | 91.8 | 96.8 |
| 2 | 2.5 | 0.4 | 92.5 | 98.1 |
| 3 | 5 | 0.1 | 90.5 | 94.9 |

[0099] 实施例4:合成式3化合物

[0100] 不同溶剂S1对比研究

[0101] 氮气保护下在平行反应器中的1号反应瓶中加入二氧六环250毫升,2号反应瓶中加入NMP 250毫升,3号反应瓶中加入DMSO 250毫升,4号反应瓶中加入DMF250毫升,加完后搅拌下四个反应瓶中分别都加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 20.42g,催化剂dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g),联硼酸频那醇酯19.1g,磷酸钾32g。加完后4个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温60℃反应10小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0102] 表3

| 实验组 | S1溶剂 | 式3化合物反应液数据 | | 式3收率 (%) |
|----------|------|--------------|--------------|----------|
| | | 原料式2 (Area%) | 原料式2 (Area%) | |
| [0103] 1 | 二氧六环 | 0.5 | 92.6 | 97.7 |
| 2 | NMP | 0.9 | 88.9 | 95.2 |
| 3 | DMSO | 0.7 | 90.6 | 94.8 |
| 4 | DMF | 0.5 | 92.1 | 96.3 |
| 5 | 甲苯 | 1.2 | 85.3 | 87.5 |

[0104] 实施例5:合成式3化合物

[0105] 不同碱B1对比研究

[0106] 氮气保护下在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 20.42g,二氧六环250毫升,联硼酸频那醇酯19.1g,催化剂dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g)。然后在1号反应瓶中加入醋酸钾32g,2号反应瓶中加入磷酸钾32g,3号反应瓶中加入DIEPA 32g,4号反应瓶中加叔丁醇钾32g。加完后四个反应瓶在平行加热模块下升温至内温60℃后反应10小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0107] 表4

| 实验组 | B1碱种类 | 式3化合物反应液数据 | | 式3收率 (%) |
|--------|---------|--------------|--------------|----------|
| | | 原料式2 (Area%) | 原料式2 (Area%) | |
| [0108] | 1 醋酸钾 | 0.3 | 93.7 | 98.8 |
| | 2 磷酸钾 | 0.6 | 92.5 | 97.5 |
| | 3 DIEPA | 1.4 | 80.1 | 90.1 |
| | 4 叔丁醇钾 | 0.1 | 83.8 | 79.2 |

[0109] 实施例6:合成式3化合物

[0110] 碱用量对比研究

[0111] 氮气保护下在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基]噻吩(式2) 20.42g, 二氧六环250毫升, 联硼酸频那醇酯19.1g, 催化剂dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g)。然后在1号反应瓶中加入醋酸钾4.9g (1eq), 2号反应瓶中加入醋酸钾9.8g (2eq), 3号反应瓶中加入醋酸钾19.6g (4eq), 4号反应瓶中加入醋酸钾29.4g (6eq)。加完后四个反应瓶在平行加热模块下升温至内温60℃反应10小时, 反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0112] 表5

| 实验组 | B1碱用量 (eq) | 式3化合物反应液数据 | | 式3收率 (%) |
|--------|------------|--------------|--------------|----------|
| | | 原料式2 (Area%) | 原料式2 (Area%) | |
| [0113] | 1 | 2.6 | 87.9 | 82.5 |
| | 2 | 0.7 | 90.7 | 89.6 |
| | 4 | 0.4 | 92.5 | 98.1 |
| | 6 | 0.2 | 91.4 | 94.9 |

[0114] 实施例7:合成式3化合物

[0115] 溶剂用量对比研究

[0116] 氮气保护下在平行反应器中的1号反应瓶中加入二氧六环102.1毫升, 2号反应瓶中加入二氧六环204.2毫升, 3号反应瓶中加入二氧六环306.3毫升。加完后搅拌下3个反应瓶中分别都加入2-(4-氟苯基)-5-[5-碘-2-甲基苯基]甲基]噻吩(式2) 20.42g, 催化剂dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g), 联硼酸频那醇酯(式5) 19.1g, 醋酸钾19.6g。加完后3个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温60℃反应10小时, 反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0117] 表6

| 实验组 | 溶剂量 溶剂体积: 式2 质量 (V/W) | 式3化合物反应液数据 | | 式3 收率 (%) |
|--------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 原料式2 (Area%) | 原料式2 (Area%) | |
| [0118] | | | | |
| 1 | 5:1 | 1.3 | 89.4 | 93.9 |
| 2 | 10:1 | 0.5 | 92.9 | 98.6 |
| 3 | 15:1 | 0.4 | 92.2 | 98.1 |

[0119] 实施例8:合成式3化合物

[0120] 不同温度T1对比研究

[0121] 氮气保护下在平行反应器中的4个反应瓶反应瓶中分别加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 20.42g, 二氧六环205毫升, 联硼酸频那醇酯19.1g, 醋酸钾19.6g。催化剂dppfPdCl₂ 2.5mol% (0.22g), 然后在1号反应瓶温度设置20℃, 2号反应瓶温度设置40℃, 3号反应瓶温度设置60℃, 3号反应瓶温度设置80℃。设置完后待4个反应瓶内温达到要求后计时开始反应10小时, 反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3)。

[0122] 表7

| 实验组 | T1反应温度 (℃) | 式3化合物反应液数据 | | 式3 收率 (%) |
|--------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 原料式2 (Area%) | 产品式3 (Area%) | |
| [0123] | | | | |
| 1 | 20 | 4.6 | 80.4 | 90.7 |
| 2 | 40 | 0.9 | 89.8 | 97.2 |
| 3 | 60 | 0.5 | 92.7 | 99.1 |
| [0124] | | | | |
| 4 | 80 | 0.1 | 92.3 | 94.6 |

[0125] 实施例9:合成式3化合物(筛选后的最佳条件)

[0126] 氮气保护下反应器中依次加入2-(4-氟苯基)-5-[(5-碘-2-甲基苯基)甲基]噻吩(式2) 408.4g, 联硼酸频那醇酯382g, 醋酸钾392g。催化剂dppfPdCl₂ 4.4g, 二氧六环4084ml, 加完后待反应内温升到60℃开始反应10小时。反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到残余物(式3) 406.7g, 收率99.6%, HPLC纯度:93.8%。

[0127] 实施例10:合成式4化合物

[0128] 不同催化剂C2对比

[0129] 氮气保护下在平行反应器中的六个反应瓶反应瓶中分别加入式3化合物20.42g, 二氧六环250毫升, 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖20.55g, 磷酸钾32g, 然后在1号反应瓶中加入氯化钬0.18g, 2号反应瓶中加入氯化镍0.18g, 3号反应瓶中加入四三苯基磷镍0.5g, 4号反应瓶中加入四三苯基磷钬0.6g, 5号反应瓶中加入dppfNiCl₂ 0.35g, 6号反

应瓶中加入dppfPdCl₂ 0.22g。加完后六个反应瓶在平行加热模块下升温至内温70℃反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0130] 表8

| 实验组 | 催化剂C2 | 式4化合物反应液数据 | | 式4收率(%) |
|--------|-----------------------|--------------|--------------|---------|
| | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| [0131] | 氯化钯 | 1.2 | 83.4 | 82.6 |
| | 氯化镍 | 1.9 | 80.2 | 79.6 |
| | 四三苯基膦镍 | 0.9 | 82.5 | 86.7 |
| | 四三苯基膦钯 | 0.4 | 90.5 | 93.5 |
| | dppfPdCl ₂ | 0.7 | 87.9 | 91.4 |
| | dppfNiCl ₂ | 1.4 | 85.6 | 87.2 |

[0132] 实施例11:合成式4化合物

[0133] 催化剂C2用量对比研究

[0134] 氮气保护下在平行反应器中的三个反应瓶反应瓶中分别加入式3化合物20.42g, 二氧六环250毫升, 2,3,4,6-四-0-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖20.55g, 磷酸钾32g。然后在1号反应瓶中加入四三苯基膦钯1.5mol% (0.867g), 2号反应瓶中加入四三苯基膦钯2.5mol% (1.445g), 3号反应瓶中加入四三苯基膦钯3.5mol% (2.023g)。加完后3个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温70℃反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0135] 表9

| 实验组 | 催化剂量 (mol%) | 式4化合物反应液数据 | | 式4收率(%) |
|--------|-------------|--------------|--------------|---------|
| | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| [0136] | 1.5 | 1.0 | 87.1 | 84.6 |
| | 2.5 | 0.5 | 90.8 | 93.1 |
| | 3.5 | 0.2 | 91.0 | 92.8 |

[0137] 实施例12:合成式4化合物

[0138] 不同溶剂S2对比研究

[0139] 氮气保护下在平行反应器中的1号反应瓶中加入二氧六环250毫升, 2号反应瓶中加入四氢呋喃250毫升, 3号反应瓶中加入DMSO 250毫升, 4号反应瓶中加入DMF250毫升, 加完后搅拌下四个反应瓶中分别都加入加入式3化合物20.42g, 四三苯基膦钯1.445g, 2,3,4,6-四-0-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖20.55g, 磷酸钾32g。加完后4个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温70反反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱

和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0140] 表10

| 实验组 | S2溶剂 | 式4化合物反应液数据 | | 式4收率(%) |
|----------|------|--------------|--------------|---------|
| | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| [0141] 1 | 二氧六环 | 0.6 | 90.6 | 92.6 |
| 2 | 四氢呋喃 | 1.2 | 84.6 | 85.3 |
| 3 | DMSO | 0.7 | 90.1 | 90.1 |
| 4 | DMF | 0.2 | 92.9 | 95.6 |

[0142] 实施例13:合成式4化合物

[0143] 碱B2对比研究

[0144] 氮气保护下在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入式3化合物20.42g, DMF 250毫升,四三苯基膦钼1.445g,2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖20.55g。然后在1号反应瓶中加入碳酸钾21g (3eq),2号反应瓶中加入磷酸钾32g (3eq),3号反应瓶中加入三乙胺15.2g (3eq),4号反应瓶中加入醋酸钾15g (3eq)。加完后4个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温70反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0145] 表11

| 实验组 | B2碱种类 | 式4化合物反应液数据 | | 式4收率(%) |
|----------|-------|--------------|--------------|---------|
| | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| [0146] 1 | 碳酸钾 | 0.8 | 90.1 | 91.4 |
| 2 | 磷酸钾 | 0.3 | 92.6 | 95.2 |
| 3 | 三乙胺 | 1.2 | 87.8 | 85.2 |
| 4 | 醋酸钾 | 0.8 | 91.0 | 92.6 |

[0147] 实施例14:合成式4化合物

[0148] 碱B2用量对比研究

[0149] 氮气保护下在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入式3化合物20.42g, DMF 250毫升,四三苯基膦钼1.445g,2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖20.55g。然后在1号反应瓶中加入磷酸钾5g (1eq),2号反应瓶中加入磷酸钾10.7g (1eq),2号反应瓶中加入磷酸钾21.4g (2eq),3号反应瓶中加入磷酸钾42.8g (4eq),4号反应瓶中加入磷酸钾64.2g (6eq)。加完后4个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温70反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0150] 表12

| [0151] | 实验组 | B2碱用量 (eq) | 式4化合物反应液数据 | | 式4 收率 (%) |
|--------|-----|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| | 1 | 1 | 2.5 | 90.1 | 89.8 |
| | 2 | 2 | 0.3 | 91.6 | 91.7 |
| [0152] | 3 | 4 | 0.2 | 92.5 | 92.4 |
| | 4 | 6 | 0.1 | 90.9 | 90.6 |

[0153] 实施例15:合成式4化合物

[0154] 溶剂用量对比研究

[0155] 氮气保护下在平行反应器中的1号反应瓶中加入DMF 102.1毫升,2号反应瓶中加入DMF 204.2毫升,3号反应瓶中加入DMF 306.3毫升。加完后搅拌下四个反应瓶中分别都加入式3化合物20.42g,四三苯基膦钾1.445g,2,3,4,6-四-0-乙酰基-a-D-溴代吡喃葡萄糖20.55g,磷酸钾32g。加完后3个反应瓶在平行设置加热模块下升温至内温70应反应15小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0156] 表13

| [0157] | 实验组 | 溶剂量 溶剂体积: 式3 质量 (V/W) | 式4化合物反应液数据 | | 式4 收率 (%) |
|--------|-----|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| | 1 | 5:1 | 0.7 | 87.5 | 89.6 |
| | 2 | 10:1 | 0.3 | 91.8 | 93.1 |
| | 3 | 15:1 | 0.3 | 91.6 | 92.5 |

[0158] 实施例16:合成式4化合物

[0159] 不同温度T2对比研究

[0160] 氮气保护下在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入式3化合物20.42g, DMF 204.2毫升,四三苯基膦钾1.445g,2,3,4,6-四-0-乙酰基-a-D-溴代吡喃葡萄糖20.55g,磷酸钾32g。然后在1号反应瓶中设置加热温度至内温50℃,2号反应瓶中设置加热温度至内温70℃,3号反应瓶中设置加热温度至内温90℃,4号反应瓶中设置加热温度至内温110℃。待四个反应瓶内温到达后计时反应12小时,反应完后降至室温,过滤,滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层,有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4)。

[0161] 表14

| 实验组 | T2反应温度 (°C) | 式4化合物反应液数据 | | 式4 收率 (%) |
|----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 原料式3 (Area%) | 产品式4 (Area%) | |
| [0162] 1 | 50 | 1.1 | 88.6 | 90.5 |
| 2 | 70 | 0.3 | 91.7 | 92.7 |
| 3 | 90 | 0.1 | 90.9 | 92.3 |
| 4 | 110 | nd | 87.6 | 89.5 |

[0163] 实施例17:合成式4化合物(筛选后的最佳条件)

[0164] 氮气保护下反应瓶加入(式3) 408.3g, DMF 4000ml, 四三苯基磷钾28.9g, 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖410g, 磷酸钾640g。然后反应瓶加热温度至内温70°C后计时反应12小时。反应完后降至室温, 过滤, 滤液加入二氯甲烷后用饱和食盐水洗后分层, 有机层干燥后浓缩得到淡黄色固体(式4) 573.5g, 收率93.6%。HPLC纯度:96.5%。

[0165] 实施例18:合成卡格列净

[0166] 不同碱B3对比研究

[0167] 在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入式4化合物12.3g, 甲醇15毫升溶解, 然后在1号反应瓶中加入20%的氢氧化锂溶液10g, 2号反应瓶中加入20%的氢氧化钠溶液20g, 3号反应瓶中加入20%的氢氧化钾溶液28g, 4号反应瓶中加入20%的叔丁醇钾的甲醇溶液56g。加完后四个反应瓶25°C反应一小时TLC/HPLC至原料式4反应完, 随后四个反应用稀盐酸调反应液PH中性, 反应液蒸馏除去甲醇, 残余物用乙酸乙酯溶解, 然后饱和盐水洗, 有机层经过硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到固体用乙酸乙酯正己烷混合物重结晶(乙酸乙酯:正己烷=1:3)得到固体卡格列净。

[0168] 表15

| 实验组 | B3碱的种类 | 卡格列净检测数据 | | 卡格列 净收率 (%) |
|----------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | | 原料式4 (Area%) | 卡格列净 (Area%) | |
| [0169] 1 | 氢氧化锂 | 0.2 | 96.4 | 79.8 |
| 2 | 氢氧化钠 | nd | 98.2 | 87.1 |
| 3 | 氢氧化钾 | nd | 97.9 | 86.5 |
| 4 | 叔丁醇钾 | 0.1 | 97.5 | 81.2 |

[0170] 实施例19:合成卡格列净

[0171] 不同反应溶剂S3对比研究

[0172] 在平行反应器中的四个反应瓶反应瓶中分别加入式4化合物12.3g, 然后在1号反应瓶中加入甲醇150ml溶解, 2号反应瓶中加入乙醇150ml溶解, 3号反应瓶中加入异丙醇150ml溶解, 溶解后三个反应瓶加入20%的氢氧化钠溶液后25°C反应一小时TLC/HPLC至原料式4反应完, 随后三个反应用稀盐酸调反应液PH中性, 反应液蒸馏除去甲醇, 残余物用乙

酸乙酯溶解,然后饱和盐水洗,有机层经过硫酸钠干燥,过滤浓缩得到固体用乙酸乙酯正己烷混合物重结晶(乙酸乙酯:正己烷=1:3)得到固体卡格列净。

[0173] 表15

| 实验组 | S3溶剂 | 卡格列净检测数据 | | 卡格列净收率 (%) |
|----------|------|--------------|--------------|------------|
| | | 原料式4 (Area%) | 卡格列净 (Area%) | |
| [0174] 1 | 甲醇 | nd | 98.3 | 87.4 |
| 2 | 乙醇 | 0.4 | 95.8 | 79.5 |
| 3 | 异丙醇 | 0.2 | 97.7 | 84.9 |

[0175] 实施例20:合成式卡格列净(式1)

[0176] 取实施例24中合成得到的式4化合物61.3g加入反应瓶中,然后加入65ml甲醇溶解,待溶解后加入20%的氢氧化钠溶液100g。加完后25℃反应1小时TLC/HPLC至原料式4反应完,随后用稀盐酸调反应液PH中性,反应液蒸馏除去甲醇,残余物用乙酸乙酯溶解,然后饱和盐水洗,有机层经过硫酸钠干燥,过滤浓缩得到固体用乙酸乙酯正己烷混合物重结晶(乙酸乙酯:正己烷=1:3)得到固体40.2g,收率90.4%,HPLC纯度:98.1%。

[0177] MS:467.1292[M+Na]⁺,455.1452[M+H]⁺。

[0178] ¹H NMR (600MHz, Methanol-d₄) δ7.52 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H), 7.32 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.70 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 4.12 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.89 (dd, J=12.0, 2.0Hz, 1H), 3.71 (dd, J=12.0, 5.3Hz, 1H), 3.49 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[0179] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

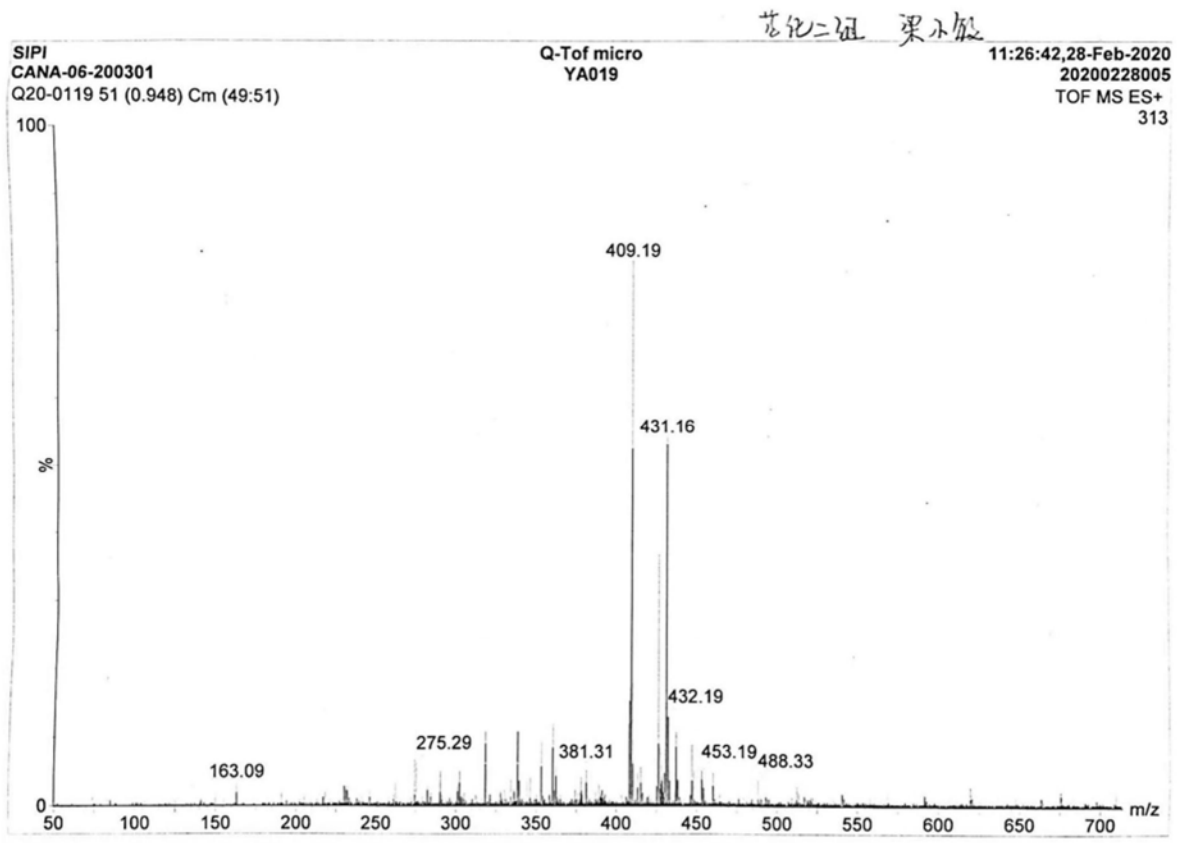


图1

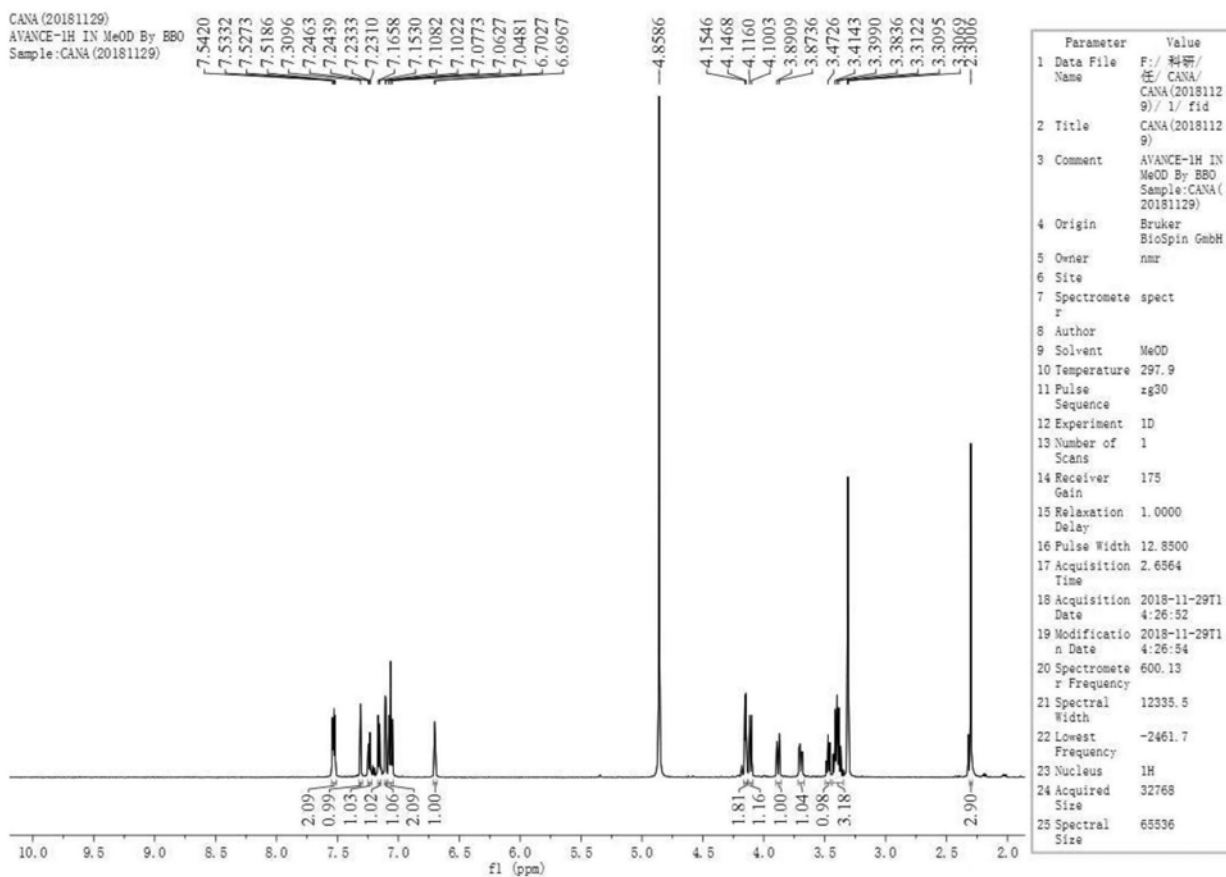


图4