



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105541816 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201610037276. 6

(22) 申请日 2016. 01. 20

(71) 申请人 大连理工大学

地址 116024 辽宁省大连市甘井子区凌工路
2号

(72) 发明人 孟庆伟 陈帅 王雪颖 刘广志
王亚坤 武玉峰 卿海

(74) 专利代理机构 大连理工大学专利中心
21200

代理人 梅洪玉 潘迅

(51) Int. Cl.

C07D 409/10(2006. 01)

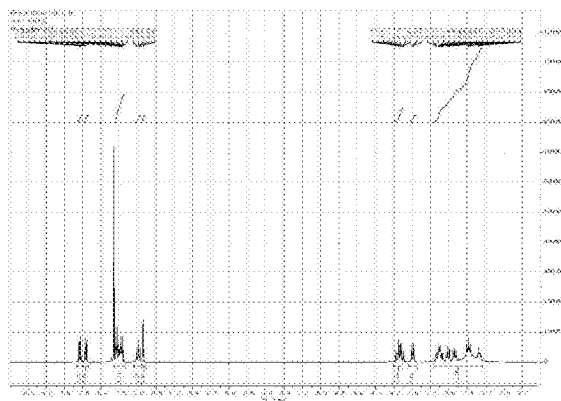
权利要求书3页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

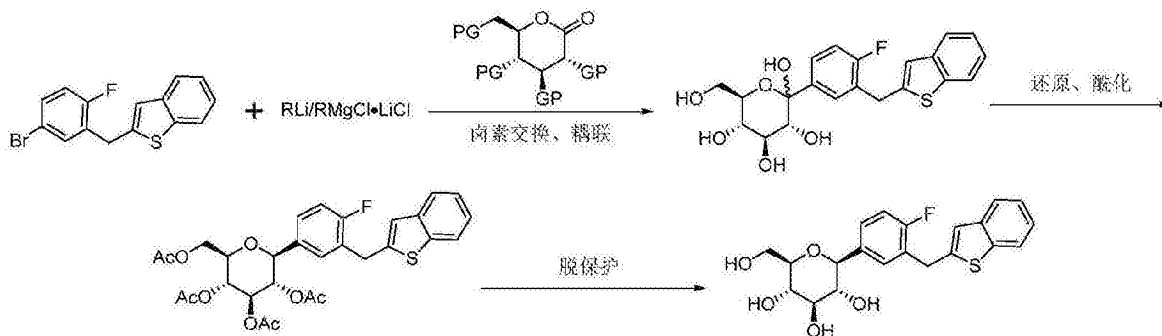
一种伊格列净的合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种伊格列净的合成方法,将制备的复合有机金属试剂与2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩卤素交换后得到芳基金属化合物中间体;芳基金属化合物中间体与葡萄糖酸内酯发生耦联反应,经脱羟基保护得到1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇;1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇还原后得到伊格列净粗品;伊格列净粗品经酰基化、重结晶和脱酰基反应得到伊格列净纯品。采用复合有机金属试剂,使反应温度提高,节约成本、适合工业化生产;采用酸的水溶液脱羟基保护,产物粗品为固体而非油状物,处理方便且缩短反应时间。



1. 一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,伊格列净的合成路线如下:



具体包括以下步骤:

第一步,制备1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品:

1) 惰性气体保护下,在有机溶剂A中依次加入卤化锂促进的格式试剂和有机锂试剂,-15~0°C下搅拌得到含有新型复合有机金属试剂的反应溶液;所述的卤化锂促进的格式试剂与有机锂试剂的摩尔比为1:0.5~5;

2) 将2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩溶解在有机溶剂B中,滴加到第一步反应溶液中,-15~0°C反应2~5h后得到含有芳基金属化合物中间体的反应溶液;所述的2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩与卤化锂促进的格式试剂的摩尔比为1:0.5~3;

3) 将羟基保护的葡萄糖酸内酯溶解在有机溶剂C中,滴加到第二步反应溶液中,-15~0°C下反应2~8h后得到含有1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-3,4,5,6三甲基硅氧基四氢吡喃葡萄糖醇的反应溶液,在反应溶液中加入酸的水溶液,对1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-3,4,5,6三甲基硅氧基四氢吡喃葡萄糖醇脱羟基保护得到含有1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇的反应溶液;将反应溶液萃取、干燥、旋蒸处理后得到固体1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品;所述的羟基保护的葡萄糖酸内酯与卤化锂促进的格式试剂的摩尔比为1:0.2~1;

第二步,制备伊格列净粗品;

将1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品溶解在有机溶剂D中,在-20~0°C下,依次加入还原剂和路易斯酸,再将反应温度升至0~25°C,反应1~5h后,反应溶液中加入饱和碳酸氢钠,最后将反应溶液萃取、干燥、旋蒸处理后得到伊格列净粗品;所述的1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇、还原剂和路易斯酸的摩尔比为1:1:1~1:6:6;

第三步,制备(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯;

将伊格列净粗品溶解在有机溶剂E中,在有机溶剂E中依次加入酰化试剂、缚酸剂和催化剂,在0~50°C下反应1~5h后,酰化得到含有(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯的反应溶液;将反应溶液萃取、干燥、旋蒸、重结晶处理后得到(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山

梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯;

第四步,制备伊格列净纯品;

将(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯溶解在有机溶剂F中,加入碱,在0-50°C下反应1~5h后得到含有伊格列净的反应溶液,将反应溶液萃取、干燥、旋蒸处理后得到伊格列净纯品;所述的伊格列净(Ipragliflozin)含量不低于99.5%, β 构型不低于99%,所述的(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯与碱的摩尔比为1:1~5。

2.根据权利要求1所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第一步步骤1)中所述的有机锂试剂为正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂中的一种或两种以上混合;所述卤化锂促进的格式试剂为异丙基氯化镁氯化锂、正丁基氯化镁氯化锂、仲丁基氯化镁氯化锂、叔丁基氯化镁氯化锂、异丙基溴化镁溴化锂、正丁基溴化镁溴化锂、仲丁基溴化镁溴化锂、叔丁基溴化镁溴化锂中一种或两种以上的混合;所述的惰性气体为氦气、氖气或氩气。

3.根据权利要求1或2所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第一步步骤3)中所述的羟基保护的葡萄糖酸内酯为三甲基硅基保护葡萄糖酸内酯、乙酰基保护葡萄糖酸内酯或苄基保护葡萄糖酸内酯中的一种;所述的酸为甲磺酸、盐酸、硫酸中的一种或两种以上的混合;第一步中所述的有机溶剂A、B、C均为为四氢呋喃、甲苯一种或两种混合。

4.根据权利要求1或2所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第二步中所述的有机溶剂D为二氯甲烷、乙腈、丙酮中的一种或两种溶剂的混合;所述的还原剂为三乙基硅烷、三丁基锡烷中的一种或两种以上混合;所述的路易斯酸为氯化锌、氯化锂、三氯化铝、三氟化硼乙醚、三氟甲磺酸中的一种或两种以上混合。

5.根据权利要求3所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第二步中所述的有机溶剂D为二氯甲烷、乙腈、丙酮中的一种或两种溶剂的混合;所述的还原剂为三乙基硅烷、三丁基锡烷中的一种或两种以上混合;所述的路易斯酸为氯化锌、氯化锂、三氯化铝、三氟化硼乙醚、三氟甲磺酸中的一种或两种以上混合。

6.根据权利要求1或2或5所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第三步中所述有机溶剂E为二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈中的一种或两种混合;所述的酰化试剂选自乙酸酐、乙酰氯、乙酸中的一种或两种以上混合;所述的缚酸剂为4-二甲氨基吡啶DMAP、三乙烯二胺DABCO、乙二胺、吡啶、三乙胺、碳酸钾中的一种或两种以上混合。

7.根据权利要求3所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,第三步中所述有机溶剂E为二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈中的一种或两种混合;所述的酰化试剂选自乙酸酐、乙酰氯、乙酸中的一种或两种以上混合;所述的缚酸剂为4-二甲氨基吡啶DMAP、三乙烯二胺DABCO、乙二胺、吡啶、三乙胺、碳酸钾中的一种或两种以上混合。

8.根据权利要求1或2或5或7所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,所述的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上混合;所述的有机溶剂F为四氢呋喃、甲醇、水中的一种或两种以上混合。

9.根据权利要求3所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,所

述的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上混合；所述的有机溶剂F为四氢呋喃、甲醇、水中的一种或两种以上混合。

10. 根据权利要求6所述的一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法,其特征在于,所述的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上混合；所述的有机溶剂F为四氢呋喃、甲醇、水中的一种或两种以上混合。

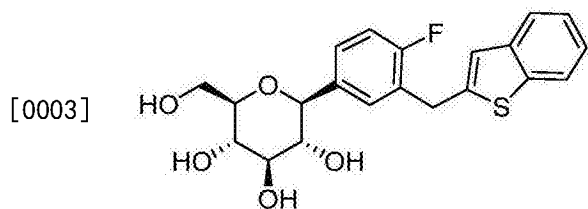
一种伊格列净的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,涉及一种伊格列净的合成方法。

背景技术

[0002] 伊格列净(Ipragliflozin, 1), 化学名为(1S)-1,5-脱水-1-{3-[(1-苯并噻吩-2-基)甲基]-4-氟苯基}-D-葡萄糖醇, 是由日本Astellas和Kotobuki公司研发的治疗2型糖尿病的药物, 可单独使用或与其他降糖药联合应用。2014年1月在日本获得新药批准, 是日本首个获批的SGLT2抑制剂类药物。其作用机制是通过选择性地抑制肾小球SGLT-2(钠-葡萄糖协同转运2)蛋白, 减少糖尿病患者肾小管对葡萄糖的重吸收作用, 进而增加尿糖排出, 起到改善血糖的效果。其化学结构如下所示:



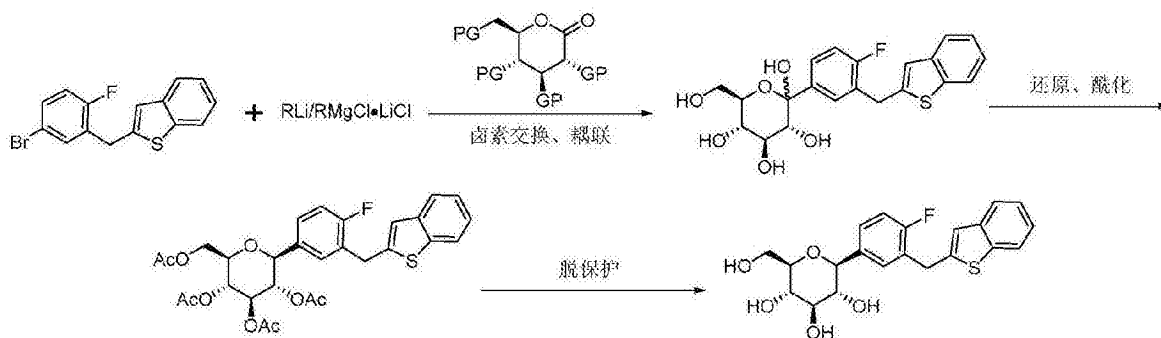
[0004] 伊格列净合成工艺中最关键的步骤是2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩和羟基保护的葡萄糖酸内酯衍生物的偶联反应, 该反应涉及到卤素金属交换反应和C-C键的形成反应。专利W02004080990A1、W02008075736A1、W02007114475A1等都涉及到了该偶联反应C-C键的合成方法, 但这些方法都使用活性较强的单一正丁基锂试剂, 因此需要在低于-70°C的条件下反应, 条件苛刻, 不利于工业化生产。

发明内容

[0005] 为克服背景技术的不足, 本发明的目的在于提供一种伊格列净的合成新方法。

[0006] 一种伊格列净(Ipragliflozin)的制备方法, 伊格列净的合成路线如下:

[0007]



[0008] 该制备方法包括如下步骤:

[0009] 第一步, 制备1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品;

[0010] (1) 在惰性气体保护下, 卤化锂促进的格式试剂和有机锂试剂依次加入到有机溶

剂A中, $-15\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌10~30min, 得到含有一种新型复合有机金属试剂的反应溶液; 所述的卤化锂促进的格式试剂与有机锂试剂的摩尔比为1:0.5~5; 所述的惰性气体为氦气、氖气或氩气中的一种; 所述有机锂试剂选自正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂中的一种或两种以上混合; 所述卤化锂促进的格式试剂选自异丙基氯化镁氯化锂、正丁基氯化镁氯化锂、仲丁基氯化镁氯化锂、叔丁基氯化镁氯化锂、异丙基溴化镁溴化锂、正丁基溴化镁溴化锂、仲丁基溴化镁溴化锂、叔丁基溴化镁溴化锂中一种或两种以上的混合; 所述的有机溶剂A为四氢呋喃、甲苯一种或两种的混合。

[0011] (2) 将2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩溶解在有机溶剂B中, 滴加到第一步得到的反应溶液中, $-15\sim 0^{\circ}\text{C}$ 反应2~5h, 反应溶液A中的复合有机金属试剂与2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩发生卤素交换反应, 得到含有芳基金属化合物中间体的反应溶液; 所述的2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩与卤化锂促进的格式试剂的摩尔比为1:0.5~3; 所述的有机溶剂B为四氢呋喃、甲苯一种或两种的混合。

[0012] (3) 将羟基保护的葡萄糖酸内酯溶解在有机溶剂C中, 滴加到第二步得到的反应溶液中, 芳基金属化合物中间体与羟基保护的葡萄糖酸内酯发生耦联反应, $-15\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下反应2~8h后得到含有1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-3,4,5,6三甲基硅氧基四氢吡喃葡萄糖醇的反应溶液, 在反应溶液中加入酸的水溶液, 对1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-3,4,5,6三甲基硅氧基四氢吡喃葡萄糖醇脱羟基保护直接得到含有1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇的反应溶液; 将反应溶液萃取得到有机相, 有机相干燥除水后旋蒸去除溶剂得到淡黄色固体, 淡黄色固体为1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品。所述的羟基保护的葡萄糖酸内酯与卤化锂促进的格式试剂的摩尔比为1:0.2~1; 所述的羟基保护的葡萄糖酸内酯为三甲基硅基保护葡萄糖酸内酯、乙酰基保护葡萄糖酸内酯或苄基保护葡萄糖酸内酯中的一种; 所述酸为甲磺酸、盐酸、硫酸中的一种或两种以上的混合; 所述的有机溶剂C为四氢呋喃、甲苯一种或两种的混合。

[0013] 第二步, 制备伊格列净粗品;

[0014] 将1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品溶解在有机溶剂D中, 在 $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ 条件下, 依次加入还原剂和路易斯酸, 加完后, 将反应温度升至 $0\sim 25^{\circ}\text{C}$, 反应1~5h后, 在反应溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液。将反应溶液萃取得到有机相, 有机相干燥除水后旋蒸去除溶剂得到淡黄色固体伊格列净粗品。所述的1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇、还原剂和路易斯酸的摩尔比为1:1:1~1:6:6。所述的有机溶剂D为二氯甲烷、乙腈、丙酮中的一种或两种溶剂的混合; 所述的还原剂为三乙基硅烷、三丁基锡烷中的一种或两种以上混合; 所述的路易斯酸为氯化锌、氯化锂、三氯化铝、三氟化硼乙醚、三氟甲磺酸中的一种或两种以上混合。

[0015] 第三步, 制备(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯;

[0016] 将伊格列净粗品溶解在有机溶剂E中, 在有机溶剂E中依次加入酰化试剂、缚酸剂和催化剂, 在 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下反应1~5h, 酰化得到含有(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯的反应溶液。将反应溶液萃取得到有机相, 有机相干燥除水后旋蒸去除溶剂得到淡黄色固体, 淡黄色固体进行重结晶处理得到

(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯。所述有机溶剂E为二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈中的一种或两种混合；所述的酰化试剂选自乙酸酐、乙酰氯、乙酸中的一种或两种以上混合；所述的缚酸剂为4-二甲氨基吡啶DMAP、三乙烯二胺DABCO、乙二胺、吡啶、三乙胺、碳酸钾中的一种或两种以上混合。

[0017] 第四步,制备伊格列净纯品;

[0018] 将(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯溶解在有机溶剂F中,加入碱,在0-50°C下反应1~5h,脱酰基保护得到含有伊格列净的反应溶液,将反应溶液萃取得到有机相,有机相干燥除水后旋蒸去除溶剂得到白色固体伊格列净纯品;所述的伊格列净(Ipragliflozin)含量不低于99.5%, β 构型不低于99%,所述的(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯与碱的摩尔比为1:1~5;所述的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上混合;所述的有机溶剂F为四氢呋喃、甲醇、水中的一种或两种以上混合。

[0019] 与现有的合成方法相比,本发明在形成C-C键的关键耦联反应中,采用一种新型的复合有机金属试剂,使得反应温度大幅提高,具有节约成本、适合工业化生产等优点;此外,对耦联反应后的脱羟基保护步骤进行了改进。与现有工艺通常采用酸的甲醇溶液脱羟基保护不同,本方法采用的是酸的水溶液脱羟基保护,所得产物粗品为固体而非油状物,处理方便,简化了操作且大大缩短了反应时间。

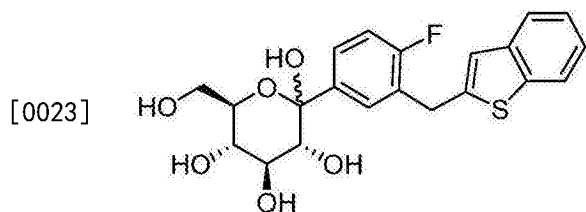
附图说明

[0020] 附图是伊格列净的核磁共振氢谱图(^1H NMR)。

具体实施方式

[0021] 实施例1

[0022] 1)1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇的合成



[0024] 氮气保护下,向三口圆底烧瓶中加入干燥THF(20ml),搅拌降温至-10°C,加入仲丁基氯化镁氯化锂的THF溶液(3.1ml,3.1mmol)和n-BuLi的正己烷溶液(2.0ml,4.96mmol),搅拌10min.-10°C条件下,把2-(5-溴-2-氟苯基)苯并噻吩(1.0g,3.1mmol)溶于干燥THF(10ml)中,缓慢滴加到圆底烧瓶内,反应3h.-10°C条件下,加入三甲基硅基保护葡萄糖酸内酯(1.45g,3.1mmol)的THF(10ml)溶液,反应3h.加入6N HCl(2ml)的水(10ml)溶液。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml),用乙酸乙酯(100ml \times 2)萃取,合并有机相,依次用水(100ml)和饱和氯化钠溶液(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液旋蒸除去溶剂,得淡黄色固体1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇(收率70%)

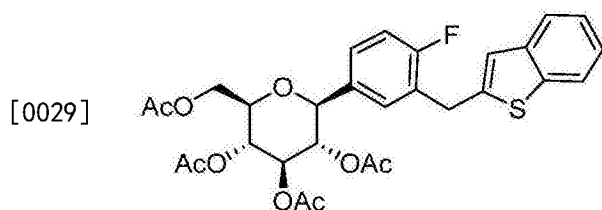
[0025] 核磁数据: ^1H NMR(500MHz,Methanol- d_4) δ 7.53(d,J=2.2Hz,1H),7.44(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.8Hz,2H),6.78(d,J=8.8Hz,2H),

4.08(d, J=15.0Hz, 1H), 4.02-3.94(m, 3H), 3.91(dd, J=12.1, 2.3Hz, 1H), 3.80(dd, J=12.1, 5.5Hz, 1H), 3.74(t, J=9.2Hz, 1H), 3.57(ddt, J=10.0, 5.5, 2.3Hz, 1H), 3.40(dd, J=10.1, 9.0Hz, 1H), 3.07(d, J=9.4Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0026] 2)得到伊格列净粗品

[0027] 氮气保护,将1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品(1.27g, 3.02mmol)溶于乙腈:二氯甲烷(1:1, 20ml)中,冷却至-10°C。加入三乙基硅烷(1.45ml, 9.06mmol),然后滴加三氟化硼乙醚(1.14ml, 9.06mmol),升温至0°C搅拌4h。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)淬灭反应,加水(50ml),用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,依次用去水(50ml)与饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除溶剂,得淡黄色固体伊格列净粗品(1.07g)。

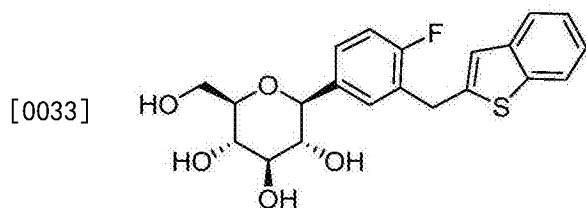
[0028] 3)(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯的合成



[0030] 将泡沫状固体(1.07g)溶于二氯甲烷(10ml)中,依次加入吡啶(2.2ml)与DMAP(3.32mg)。缓慢滴加乙酸酐(2.7ml)。25°C反应2h后,加水(10ml)淬灭反应。用二氯甲烷(30ml)萃取,合并有机相,依次用1mol/L盐酸(30ml)和饱和氯化钠溶液(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得淡黄色固体(1.34g)。用无水乙醇重结晶,得白色针状晶体四乙酰基伊格列净(0.58g,含量不低于99.5%)。

[0031] 核磁数据:¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δ7.73(d, J=7.9Hz, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.2-7.35(m, 4H), 7.07(t, J=9.0Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 5.29(t, J=9.4Hz, 1H), 5.21(t, J=9.7Hz, 1H), 5.07(t, J=9.6Hz, 1H), 4.35(d, J=9.8Hz, 1H), 4.31-4.10(m, 4H), 3.80(ddd, J=10.0, 4.8, 2.2Hz, 1H), 2.05(d, J=3.1Hz, 6H), 1.99(s, 3H), 1.70(s, 3H)。

[0032] 4)伊格列净的合成



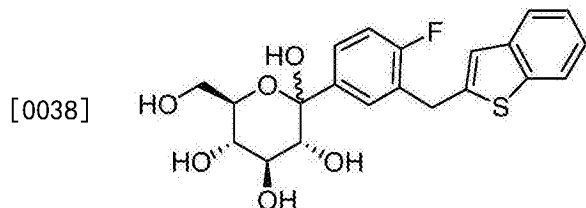
[0034] 将(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯(0.58g, 1.01mmol)溶于THF:MeOH:H₂O(2:3:118ml)中,加入一水合氢氧化钾(0.050g, 1.19mmol),15°C搅拌4h。用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得白色固体伊格列净0.39g(含量>99.5%,β构型含量不低于99%)。

[0035] 核磁数据:¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δ7.63(d, J=7.9Hz, 1H), 7.57(d, J=7.8Hz, 1H), 7.20(m, 4H), 6.99(t, J=8.8Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 4.24-4.06(m, 2H), 3.99(d, J=9.3Hz,

1H), 3.77-3.23(m, 10H)。

[0036] 实施例2

[0037] 1) 1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇的合成

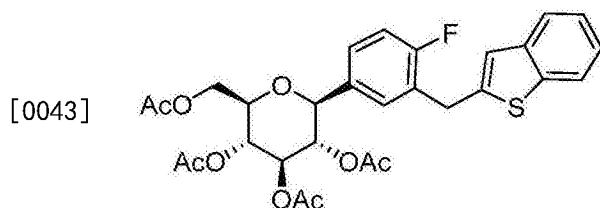


[0039] 氩气保护下,向三口圆底烧瓶中加入干燥THF和甲苯1:1混合溶剂(20ml),搅拌降温至-15℃,加入异丙基氯化镁氯化锂的THF溶液(3.1ml, 3.1mmol)和n-BuLi的正己烷溶液(1.3ml, 3.1mmol),搅拌25min。-15℃条件下,把2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩(1.0g, 3.1mmol)溶于干燥THF(10ml)中,缓慢滴加到圆底烧瓶内,反应4h。-15℃条件下,加入三甲基硅基保护的葡萄糖酸内酯(2.2g, 4.6mmol)的THF(10ml)溶液,反应5h。加入甲磺酸(2ml)的水(10ml)溶液。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml),用乙酸乙酯(100ml×2)萃取,合并有机相,依次用水(100ml)和饱和氯化钠溶液(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液旋蒸除去溶剂,得淡黄色泡沫状1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇固体。(收率68%)

[0040] 2) 得到伊格列净粗品

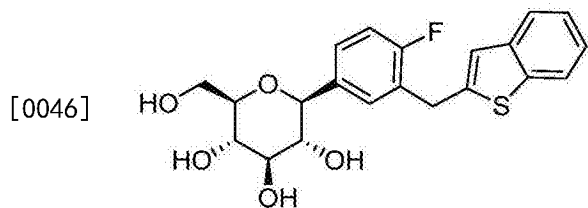
[0041] 氮气保护,将1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品(1.42g, 3.38mmol)溶于乙腈:二氯甲烷(1:1, 20ml)中,冷却至-15℃。加入三乙基硅烷(2.16ml, 13.51mmol),然后滴加三氟化硼乙醚(1.70ml, 13.51mmol),升温至15℃搅拌3h。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)淬灭反应,加水(50ml),用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,依次用去水(50ml)与饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除溶剂,得淡黄色固体伊格列净粗品(1.18g)。

[0042] 3) (1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苄基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯的合成



[0044] 将泡沫状固体(1.18g)溶于二氯甲烷(10ml)中,依次加入乙二胺(2.4ml)与DMAP(3.46mg)。缓慢滴加乙酸酐(3.0ml)。15℃反应4h后,加水(10ml)淬灭反应。用二氯甲烷(30ml)萃取,合并有机相,依次用1mol/L盐酸(30ml)和饱和氯化钠溶液(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得淡黄色固体(1.38g)。用无水乙醇重结晶,得白色针状晶体四乙酰基伊格列净(0.62g, 含量不低于99.5%)。

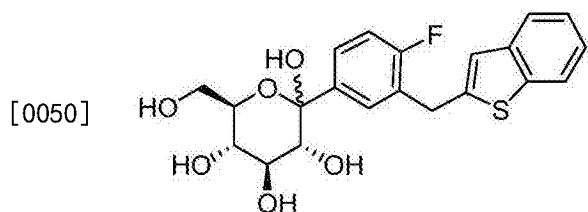
[0045] 4) 伊格列净的合成



[0047] 将(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯(0.62g,1.08mmol)溶于THF:MeOH:H₂O(2:3:118ml)中,加入氢氧化钠(0.13g,3.25mmol),35℃搅拌2h。用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得白色固体伊格列净0.42g。

[0048] 实施例3

[0049] 1)1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇的合成

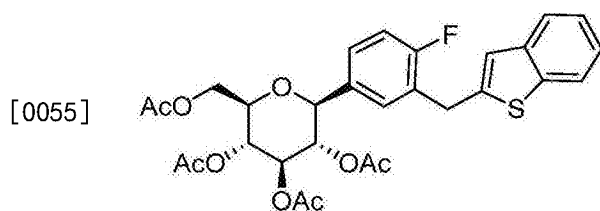


[0051] 氮气保护下,向三口圆底烧瓶中加入干燥THF和甲苯1:1混合溶剂(20ml),搅拌降温至-2℃,加入仲丁基溴化镁溴化锂的THF溶液(3.1ml,3.1mmol)和仲丁基锂的正己烷溶液(3.3ml,7.75mmol),搅拌30min。-2℃条件下,把2-(5-溴-2-氟苄基)苯并噻吩(1.0g,3.1mmol)溶于干燥THF(10ml)中,缓慢滴加到圆底烧瓶内,反应5h。-2℃条件下,加入三甲基硅基保护的葡萄糖酸内酯(1.45g,3.1mmol)的THF(10ml)溶液,反应4h。加入盐酸(2ml)的水(10ml)溶液。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml),用乙酸乙酯(100ml×2)萃取,合并有机相,依次用水(100ml)和饱和氯化钠溶液(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液旋蒸除去溶剂,得淡黄色泡沫状1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇固体。(收率65%)

[0052] 2)得到伊格列净粗品

[0053] 氮气保护,将1-C-[3-(苯并[B]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-ALPHA-D-吡喃葡萄糖醇粗品(1.38g,3.28mmol)溶于乙腈:二氯甲烷(1:1,20ml)中,冷却至0℃。加入三乙基硅烷(2.1ml,13.10mmol),然后滴加三氟化硼乙醚(1.65ml,13.10mmol),升温至25℃搅拌2h。加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)淬灭反应,加水(50ml),用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,依次用去水(50ml)与饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除溶剂,得淡黄色固体伊格列净粗品(1.06g)。

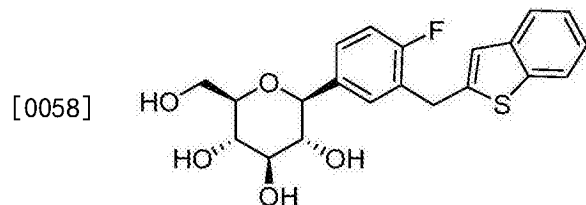
[0054] 3)(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯的合成



[0056] 将泡沫状固体(1.06g)溶于二氯甲烷(10ml)中,依次加入吡啶(2.1ml)与DMAP

(3.20mg)。缓慢滴加乙酸酐(2.6ml)。45°C反应1h后,加水(10ml)淬灭反应。用二氯甲烷(30ml)萃取,合并有机相,依次用1mol/L盐酸(30ml)和饱和氯化钠溶液(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得淡黄色固体(1.25g)。用无水乙醇重结晶,得白色针状晶体四乙酰基伊格列净(0.57g,含量不低于99.5%)。

[0057] 4)伊格列净的合成



[0059] 将(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨糖醇2,3,4,6-四乙酸酯(0.57g,0.99mmol)溶于THF:MeOH:H₂O(2:3:118ml)中,加入一水合氢氧化锂(0.167g,3.98mmol),50°C搅拌1h。用乙酸乙酯(50ml×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,旋蒸除去溶剂,得白色固体伊格列净0.38g。

