



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107488156 B

(45)授权公告日 2020.05.26

(21)申请号 201710784070.4

审查员 李亚

(22)申请日 2017.09.04

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107488156 A

(43)申请公布日 2017.12.19

(73)专利权人 上海现代制药股份有限公司

地址 200137 上海市浦东新区建陆路378号

(72)发明人 张广 沈钢 邹凌燕 傅民

吴渺渺

(74)专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限公司

公司 31234

代理人 卞孜真 周世亮

(51)Int.Cl.

C07D 309/10(2006.01)

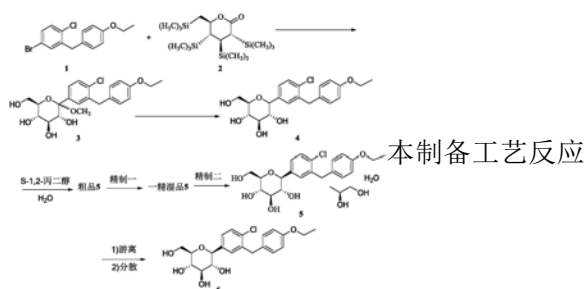
权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

一种无定型葡萄糖醇的合成方法

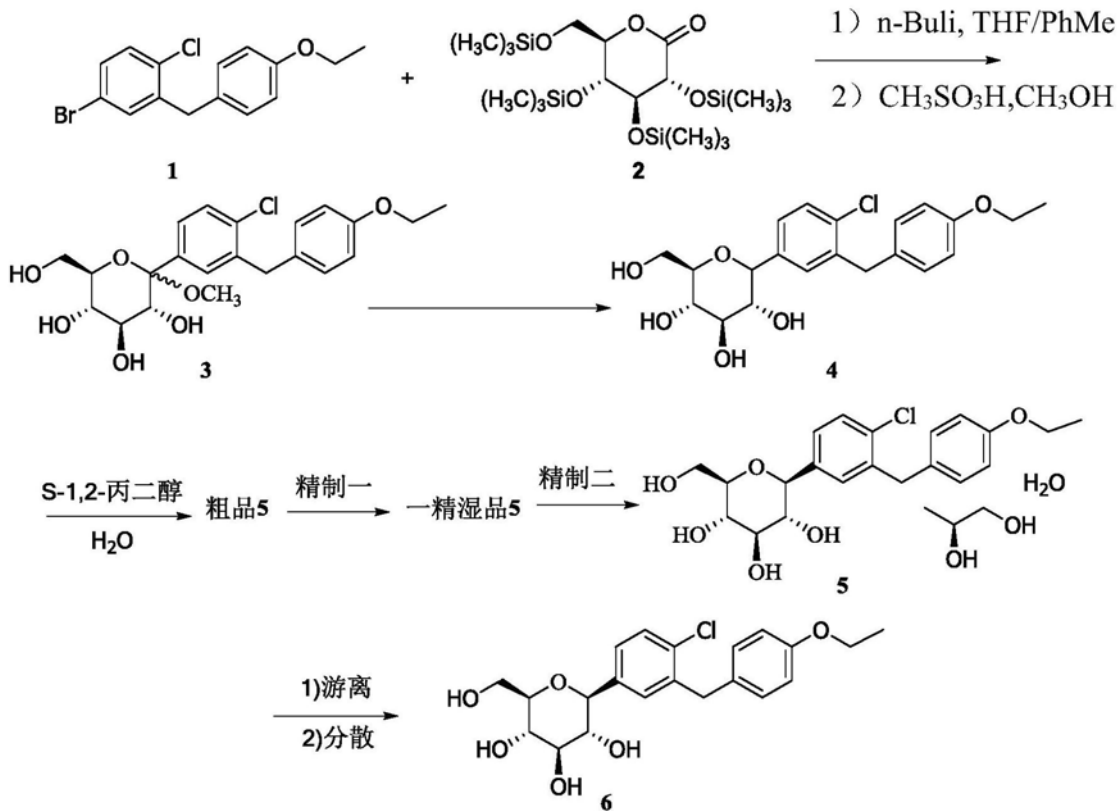
(57)摘要

本发明公开了一种一种无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇的合成方法,其反应式如下:



条件温和,操作简便,适合于工业化生产;产物总收率较高,43~53%,易得到药用级的无定型6。

1. 一种无定型达格列净的合成方法,其反应式如下:



包括如下步骤:

- 1) 化合物1与化合物2经缩合反应得到化合物3;
  - 2) 化合物3经还原反应得到化合物4;
  - 3) 向化合物4中加入S-1,2-丙二醇和水反应后得到粗品5;
  - 4) 粗品5经采用甲基叔丁基醚二次重结晶精制得到化合物5;
  - 5) 化合物5经甲苯和水进行游离,得到三相体系,其中,上层为甲苯相,中层为水相,下层为物料层,分层后得到下层物料;
  - 6) 下层物料经良性溶剂溶解后,再经洗涤和分散得到无定型化合物6;
- 其特征在于,

所述的化合物3还原反应时,将三氟化硼乙醚、三乙基硅烷及溶剂二氯甲烷一并加入到反应釜中,然后滴加化合物3的二氯甲烷溶液,滴完后保温搅拌,反应完成后使用饱和碳酸钠水溶液调节溶液pH值为中性;

步骤6)中,下层物料经良性溶剂溶解并水洗后,再经减压浓缩得到泡状物;

利用良性溶剂溶解泡状物,并在惰性气体保护下滴加至不良溶剂中,在惰性气体保护下过滤,滤饼经干燥后得到无定型化合物6;

所述的良性溶剂为甲基叔丁基醚;不良溶剂为正庚烷。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,

所述的甲基叔丁基醚用量为1~5ml每克化合物5。

3. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述甲基叔丁基醚用量为2~4ml每克化合物5。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述正庚烷用量为8~15ml每克化合物5。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述的还原反应中,反应温度为-20℃~20℃,反应物的摩尔比为:化合物3:三氟化硼乙醚:三乙基硅烷=1:(2~7):(1~3)。

6. 根据权利要求5所述的合成方法,其特征在于,所述的还原反应中,反应温度为-15℃~10℃;反应物的摩尔比为:化合物3:三氟化硼乙醚:三乙基硅烷=1:(4~6.5):(1.5~2.5)。

7. 根据权利要求1-2任一项所述的合成方法,其特征在于,化合物5经甲苯及水体系游离分层后,所得下层物料层使用甲基叔丁基醚溶解,再水洗2次,所得有机相浓缩除去溶剂,甲苯带蒸1次,得泡状物,再用甲基叔丁基醚溶解,然后滴加到正庚烷中。

8. 根据权利要求7所述的合成方法,其特征在于,所述的甲苯及甲基叔丁基醚用量为10~20ml每克化合物5,每次水用量为所用甲苯或甲基叔丁基醚的0.3~1倍。

9. 根据权利要求7所述的合成方法,其特征在于,  
利用甲苯和水将化合物5进行游离的温度为5℃~60℃,游离搅拌时间为0.5~1h;  
转入分液漏斗分层,分三层,上层为甲苯相,中层为水相,下层为料液层;在惰性气体的保护下,使用甲基叔丁基醚溶解料液,滴加至正庚烷中,滴完后搅拌0.5~1h,惰性气体保护下过滤,抽干,于30~50℃真空干燥。

10. 根据权利要求8所述的合成方法,其特征在于,利用甲苯和水将化合物5进行游离的温度为10℃~45℃;所述的甲苯及水用量分别为10~20ml每克化合物5和10~20ml每克化合物5。

## 一种无定型葡萄糖醇的合成方法

### 技术领域

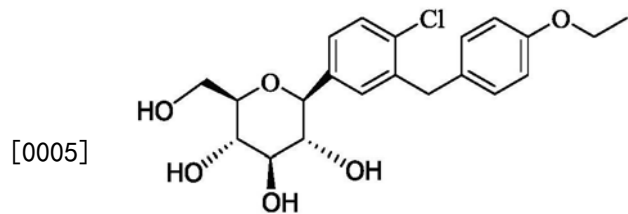
[0001] 本发明涉及一种药用级化合物的合成方法,具体涉及一种无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇(达格列净)的合成方法。

### 背景技术

[0002] 在美国糖尿病是致死排名前十的疾病之一。约2500万人患有糖尿病,并且这一数字由于老龄化及肥胖症的影响在逐渐增大。目前全球约有3.82亿人患有糖尿病,有数据表明,到2035年,这一数字将有望变为5.92亿人,约占全世界总人口的10%。

[0003] 2型钠-葡萄糖协同运转蛋白2(SGLT2)是治疗糖尿病的一个新靶点,其由672个氨基酸组成的。SGLT2分布在肾脏,是控制吸收原尿中的葡萄糖的主要蛋白,并将其返回到血液中。因此,抑制SGLT2的活性就能够增加尿中葡萄糖的排泄从而降低血糖浓度。

[0004] 达格列净(Dapagliflozin, DGZ),化学名为(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇, CAS号为461432-26-8,化学结构式见式1。目前,其药用晶型为达格列净S-1,2-丙二醇一水合物,是由百时美施贵宝公司(BMS)和阿斯利康公司(AstraZeneca)联合开发,2012年11月获欧洲药品管理局(EMA)批准上市,是首个获准上市用于治疗2型糖尿病的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂。通过抑制在肾脏的SGLT2通道,减少肾小管血糖重吸收,使葡萄糖经尿液排出,达到降低血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)的目的。SGLT2抑制剂不依赖于胰岛素,因此可以应用于糖尿病的任何阶段,在新发生糖尿病患者和使用胰岛素的患者中都有相同的降糖效果。美国FDA于2014年1月批准将其用于2型糖尿病的治疗,商品名为Farxiga。

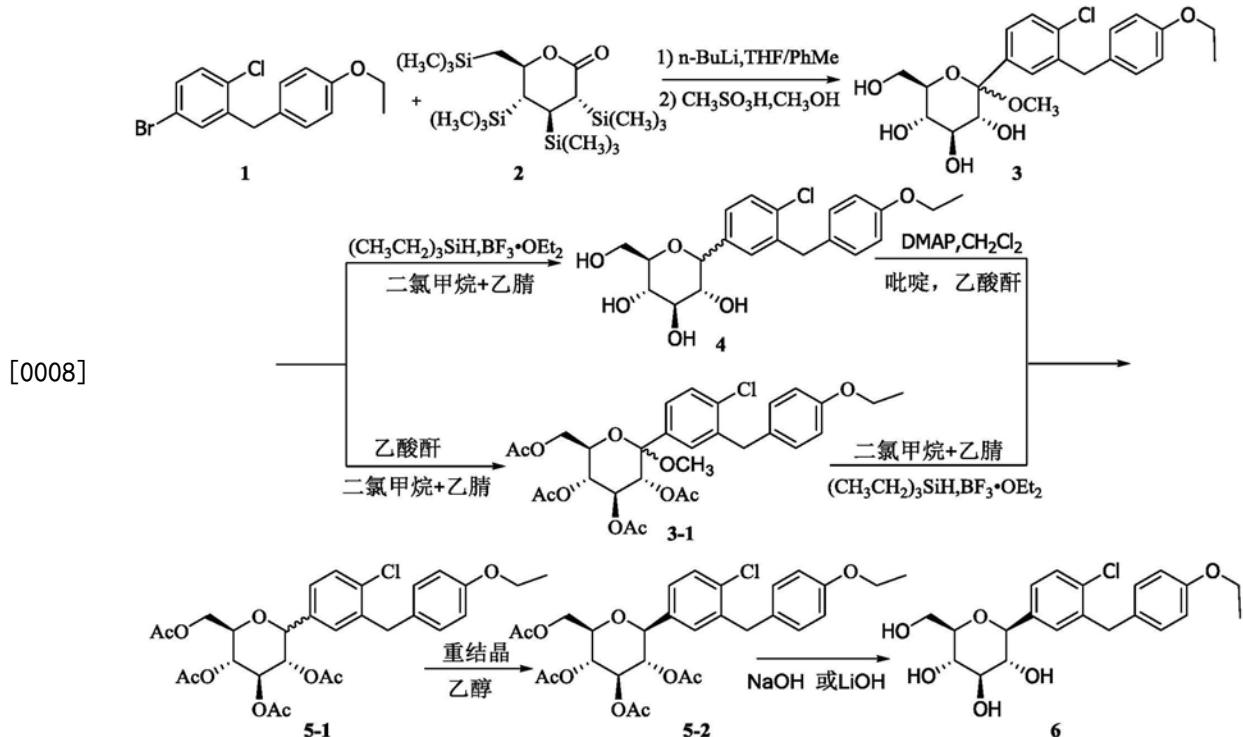


式1

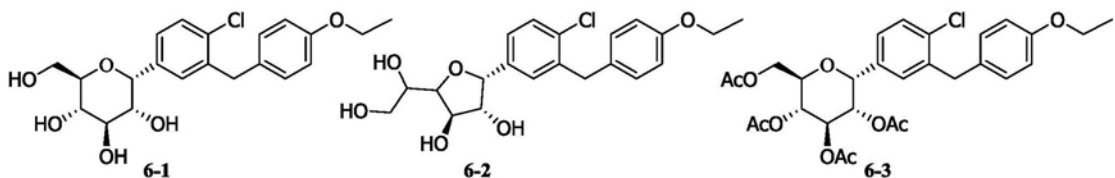
[0006] DGZ具有稳定、可逆、高度选择性的特点。相对于小肠中葡萄糖重吸收的转运蛋白SGLT1, DGZ对SGLT2的选择性远高于DGZ对SGLT1的选择性,前者是后者的1000~3000倍。基于SGLT2主要在肾脏中发挥作用,在其它器官中并未有发现葡萄糖或其它碳水化合物发生转运或重吸收,因此DGZ降低了对其它器官的副作用。DGZ还可以改善体内血红蛋白(HbA1c)的含量。尿中的葡萄糖排泄量主要取决于在肾脏中被滤过的葡萄糖量。被滤过的葡萄糖量取决于是由血浆中的葡萄糖量和肾小球的滤过效应。因此, DGZ的降糖效果取决于患者的基础血糖和肾脏功能,不依赖于患者的β细胞功能和对胰岛素的敏感性,从而,降低了患者产生低血糖的风险。此外, DGZ对钠葡萄糖在近曲小管中的转运产生抑制,因此, DGZ具有轻度利尿作用,更适用于2型糖尿病的治疗。

[0007] 对于达格列净6的合成工艺,在现有技术中,如下反应式1所示,可由不同的起始原

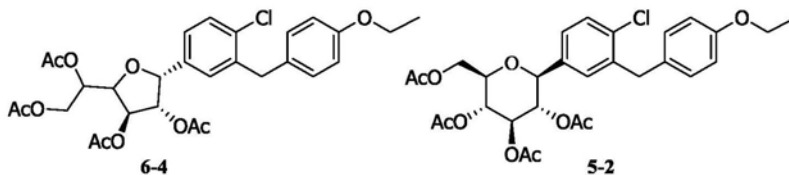
料经过缩合反应得到化合物3,化合物3经还原反应得到4,再将化合物4进行羟基保护,经乙醇重结晶后得到化合物5-2,化合物5-2碱水解后,经游离分散得到目标化合物6。由于在其工艺中会产生如化学式2所示的杂质5-2、6-1、6-2、6-3及6-4,这些杂质又很难完全去除,加之目前的药用晶型为达格列净S-1,2-丙二醇一水合物。因此,在现有技术中获得的达格列净6,通常是作为一种中间体使用,其质量很难达到药用标准。



[0009] 反应式1



[0010]



[0011] 化学式2

[0012] 2003年,专利US6515117B2报道的合成方法就是采用此工艺合成目标化合物6,其方法是:1)化合物3的合成;氩气保护下,向溶有1的干燥四氢呋喃/甲苯(体积比1:2)混合液中,于-78℃滴加2.5M的正丁基锂正己烷溶液,滴完后继续搅拌30min,然后通过导管将其加入到已冷却至-78℃的2的甲苯溶液中,控制加料速度,使反应液温度保持在-70℃以下,加完后在-78℃保温搅拌30min,然后加入甲磺酸(1-1.88当量)的甲醇溶液以淬灭反应。反应液升至室温后,搅拌过夜。反应完成后,碳酸氢钠水溶液淬灭反应,加入的碳酸氢钠水溶液应使反应液呈现弱碱性。后加水稀释,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,盐水洗后,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,浓缩残液使用热甲苯溶解后,加入到正己烷溶液中,固体析出,过

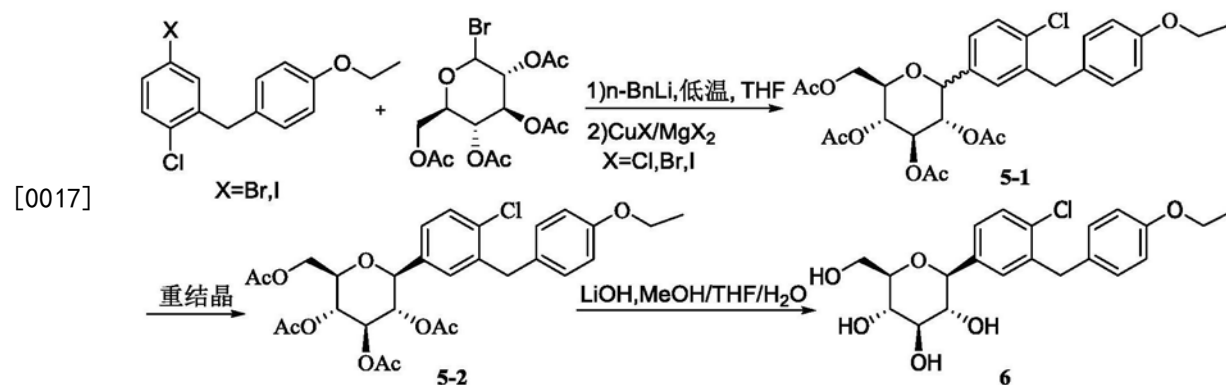
滤,滤饼正己烷洗涤2次,干燥得到化合物3。2) 化合物5-2的合成在-10℃条件下,向溶有1当量3的二氯甲烷/乙腈(体积比1:1)溶液中,加入2当量的三乙基硅烷,然后滴加1.5当量的三氟化硼乙醚,保持反应温度-10~-5℃。滴完后于0℃以下反应5h。反应完成后,使用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。所得溶液直接旋蒸,除去易挥发溶剂,残余物中加入乙酸乙酯及水,分层后,水相使用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,再水洗、盐水洗涤,干燥,过滤浓缩得到黄色泡状物4,其溶解在二氯甲烷溶液中,使用吡啶/乙酸酐及催化剂DMAP(4-二甲基氨基吡啶)的作用下乙酰化,反应完成后,使用水进行淬灭反应。分层后,水相使用二氯甲烷萃取2次,合并有机相,使用稀盐酸水溶液洗涤2次,再用盐水洗涤1次,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,无水乙醇重结晶后得到目标化合物5-2。3) 化合物6的合成向溶有5-2的四氢呋喃/甲醇/水(体积比2:3:1)溶液中加入1.16当量的氢氧化锂一水合物,于室温20℃搅拌过夜。反应完成后,旋蒸除去溶剂,残余物使用乙酸乙酯溶解后,盐水洗涤一次,随后用含有5%硫酸氢钾水溶液洗涤一次,再用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸,除去溶剂后得到的油状物使用最少量的二氯甲烷溶解,并于真空下干燥,最后得到含有化合物6的泡状物,纯度94%。

[0013] 专利US6515117B2中还报道了另外一种工艺路线:在得到化合物3后,先乙酰化保护羟基,再使用三乙基硅烷/三氟化硼乙醚进行还原,经后处理得到油状物,其再于70℃的乙酸乙酯/己烷溶液中溶解,经冷却析晶得到化合物5-2,化合物5-2再经氢氧化锂水解得到化合物6。

[0014] 专利US6515117B2中得到的化合物6,由于其只是作为一种中间体使用,且其合成过程中的杂质又很难被完全去除,因此,其产品质量很难达到药品质量标准。此外,工艺路线要经过羟基的保护及去保护反应,路线较长,收率较低(发明人按其工艺经多次实验,其总收率为7.57%~16.8%),不利于工业化生产。

[0015] 2012年,专利CN102627676B报道的合成方法与专利US6515117B2报道的方法类似,工艺路线也需要经过羟基的保护及去保护反应,路线较长,收率较低,不利于工业化生产,且化合物6也是作为一种中间体使用,产品质量很难达到药用标准。

[0016] 2015年,专利CN104496952A报道的合成方法是:在低温-78℃下,使用正丁基锂正己烷溶液,将卤代苯衍生物制备成铜锂试剂或格氏试剂,然后其再与2,3,4,6-四乙酰氧基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖溴化物发生缩合反应得到化合物5-1,其经重结晶得到化合物5-2,最后,再经氢氧化锂碱水解得到化合物6。该工艺避免了一般文献中使用的三乙基硅烷/三氟化硼催化的还原反应及羟基的乙酰化反应,缩短了反应步骤,但该工艺最后得到的化合物6只是一个中间产物,其质量远达不到药用标准。工艺路线见如下反应式3



[0018] 反应式3

[0019] 综上所述,现有技术获得的6基本上都是由乙酰化物5-2经过碱性水解的方法获得,总收率较低,不利于工业化生产,且最后获得的6的质量很难达到药用标准。因此,迫切需要提供一种易工业化生产,且易获得药用标准的无定型6的合成工艺,即需要提供一种低成本、环保、产率高且符合药用标准的无定型6的生产工艺。

### 发明内容

[0020] 本发明旨在提供一种无定型葡萄糖醇的合成方法,特别是无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇(达格列净)的合成方法。

[0021] 一种无定型葡萄糖醇的合成方法,其反应式如下:

[0022] 包括如下步骤:

[0023] 1) 化合物1与化合物2经缩合反应得到化合物3;

[0024] 2) 化合物3经还原反应得到化合物4;

[0025] 3) 向化合物4中加入S-1,2-丙二醇和水反应后得到粗品5;

[0026] 4) 粗品5经2次精制得到化合物5;

[0027] 5) 化合物5经甲苯和水进行游离,得到三相体系(上层为甲苯相,中层为水相,下层为物料层),分层后得到下层物料;

[0028] 6) 下层物料经良性溶剂溶解后,再经洗涤及分散得到无定型化合物6;

[0029] 其特征在于,

[0030] 步骤5)中,所述的化合物5经甲苯和水体系进行游离,分层得到下层物料;

[0031] 步骤6)中,下层物料经良性溶剂溶解并水洗后,再经减压浓缩得到泡状物;

[0032] 利用良性溶剂溶解泡状物,并在惰性气体保护下滴加至不良溶剂中;在惰性气体保护下过滤,滤饼经干燥后得到无定型化合物6。

[0033] 优选地,所述的良性溶剂为醚类、酯类或氯代烃类,优选地,所述的良性溶剂为甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷或氯仿;

[0034] 优选地,所述的良性溶剂用量为1~5ml每克化合物5,优选2~4ml每克化合物5。

[0035] 优选地,所述不良溶剂为正庚烷、正己烷、正戊烷;所述不良溶剂用量为8~15ml每克化合物5。

[0036] 优选地,所述的化合物3还原反应时,将三氟化硼乙醚、三乙基硅烷及溶剂二氯甲烷一并加入到反应釜中,然后滴加化合物3的二氯甲烷溶液,滴完后保温搅拌,反应完成后使用饱和碳酸钠水溶液调节溶液pH值为中性。

[0037] 优选地,所述的还原反应中,反应温度为-20℃~20℃,优选-15℃~10℃,更优选-10℃~-5℃;反应物的摩尔比为:化合物3:三氟化硼乙醚:三乙基硅烷=1:(2~7):(1~3),优选地,化合物3:三氟化硼乙醚:三乙基硅烷=1:(4~6.5):(1.5~2.5)。

[0038] 优选地,步骤3),向化合物4中加入S-1,2-丙二醇及水,加热,溶清后,缓慢冷却,析晶后得到粗品5,经甲基叔丁基醚2次重结晶后得到化合物5。

[0039] 化合物5经甲苯及水体系游离分层后,所得下层物料层使用良性溶剂溶解,再水洗2次,所得有机相浓缩除去溶剂,甲苯带蒸1次,得泡状物,再用良性溶剂溶解,然后滴加到不良溶剂中。

[0040] 利用甲苯和水将化合物5进行游离的温度为5℃~60℃,优选10℃~45℃,更优选

15℃~35℃,游离搅拌时间为0.5~1h;

[0041] 转入分液漏斗分层,分三层,上层为甲苯,中层为水,下层为料液;在惰性气体的保护下,使用良性溶剂溶解料液,滴加至不良溶剂中,滴完后搅拌0.5~1h,惰性气体保护下过滤,抽干,于30~50℃真空干燥;

[0042] 优选地,所述的甲苯及水用量分别为10~20ml每克化合物5和10~20ml每克化合物5。

[0043] 其中,该方法具体包括如下步骤:

[0044] 1) 化合物3的合成;在四氢呋喃/甲苯混合液中,于-70℃以下,起始原料1先与正丁基锂反应,然后再与起始原料2进行缩合反应,缩合反应完成后,滴加预先配制的甲磺酸甲醇溶液,滴完后于20~30℃下反应,反应完成后,经后处理得到油状物粗品3,无需固化处理,直接用于下步反应;

[0045] 2) 化合物4的合成;在二氯甲烷溶液中,使用三乙基硅烷/三氟化硼乙醚将粗品3还原,反应完毕,使用饱和碳酸钠水溶液淬灭反应,所得溶液直接减压浓缩,除去低沸点溶剂后,再加入水及乙酸乙酯溶解,并使用饱和碳酸钠水溶液将反应液的pH值调至7,分液后,水相使用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤3次,所得有机相减压浓缩,得黄色泡状固体4;

[0046] 3) 二精品5的制备;向黄色泡状固体4中加入(S)-(+)-1,2-丙二醇及纯水,加热,溶清后再冷却即可得到粗品5;粗品5经甲基叔丁基醚两次精制后得到二精品5;所得二精品5纯度大于99.8%,单杂小于0.1%,总杂小于0.2%,灼烧残渣小于0.1%;

[0047] 4) 二精品5的游离;向二精品5中加入甲苯及水,于5℃~60℃下搅拌0.5~1h,转入分液漏斗中,静置分层(上层为甲苯相,中层为水相,下层为6的粘状液),分层后,中层水层及上层甲苯层弃去;下层粘状物料使用良性溶剂(甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷和氯仿等)溶解后,饮用纯净水洗涤3次,所得有机相经减压浓缩除去溶剂后,再加入适量甲苯带蒸1次,最后得泡状物6;

[0048] 5) 无定型6的制备;使用良性溶剂(甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷和氯仿等)将泡状物6溶解。在惰性气体保护并搅拌的条件下,于-15~15℃下滴加到不良溶剂(正庚烷、正己烷、正戊烷等)中,滴完后继续保温搅拌20~30min,然后,在惰性气体保护下过滤,抽干后,将滤饼放置于40~50℃的真空干燥箱中减压干燥24~48h,得到无定型6,纯度99.8%以上,单杂小于0.1%,总杂小于0.2%,灼烧残渣小于0.1%,符合药品质量标准。

[0049] 本发明的积极进步效果在于:与现有制备无定型6的技术相比,本发明缩短了反应步骤,无需经过羟基的保护及去保护反应,直接由粗品5经过2次重结晶得到二精品5(HPLC含量在99.8%以上,单杂小于0.1%,总杂小于0.2%),二精品5再经过游离、分散即可制得高纯度的无定型6。本制备工艺反应条件温和,操作简便,适合于工业化生产;产物总收率较高,43~53%,易得到药用级的无定型6(HPLC含量在99.8%以上,单杂小于0.1%,总杂小于0.2%,其灼烧残渣、溶残、水份等均符合药用标准)。

### 具体实施方式

[0050] 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。在下述制备实施例中,核磁共振由Varian Inova-400型核磁共振仪测定,TMS为内标,化学位移单位为ppm;HPLC由Waters1525高效液相色谱仪测定。

[0051] 其中合成方法中,具体的步骤如下,

[0052] 实施例1.制备无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇

[0053] 1)、化合物3的合成

[0054] 氮气保护下,依次将甲苯(500.0ml)、四氢呋喃(400.0ml)及化合物1(200.00g,614.19mmol)加入到反应瓶中,液氮冷却至 $-70^{\circ}\text{C}$ 以下,滴加2.5M的正丁基锂正己烷溶液(270.25ml,675.61mmol),滴完后,保温搅拌10min,滴加化合物2(344.10g,737.03mmol)的甲苯溶液(500.0ml),滴完后继续保温搅拌30-60min,TLC监测反应。反应完成后,滴加预先配制的甲磺酸(80.0ml,1.23mol)的甲醇(500.0ml)溶液,滴完后于 $20-30^{\circ}\text{C}$ 下反应。TLC监测反应,反应完成后,使用饱和碳酸钠水溶液或碳酸氢钠水溶液调节反应液 $\text{pH}\geq 7$ 。分层后,水相使用乙酸乙酯萃取3次,萃取液与有机相合并,减压浓缩。浓缩残液使用乙酸乙酯溶解,饱和氯化钠水溶液洗涤2次,所得有机相直接减压浓缩,得到油状物粗品3(283.00g,536.92mmol),HPLC含量83.27% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250 $\times$ 4.6mm 5 $\mu\text{m}$ );流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0 $\rightarrow$ 20min:A 100% $\rightarrow$ 70%,20 $\rightarrow$ 40min:A 70% $\rightarrow$ 10%,40 $\rightarrow$ 50min:A 10%,50 $\rightarrow$ 50.1min:A 100%,50.1 $\rightarrow$ 60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温 $30^{\circ}\text{C}$ ;流速,1.0ml/min],收率87.42%。无需固化处理,直接用于下步反应。

[0055] 2)、化合物4的合成

[0056] 氮气保护下,依次将二氯甲烷(730ml)、三乙基硅烷(210.9ml,1.32mol)及三氟化硼乙醚(412.7ml,1.58mol)加入到反应瓶中,冷却至 $-10$ 至 $-0^{\circ}\text{C}$ ,滴加3(282.50g,535.97mmol)的二氯甲烷溶液(340ml),滴完后,保温搅拌1.5h,使用饱和碳酸钠水溶液(282.5ml)淬灭反应,所得溶液直接减压浓缩,除去低沸点溶剂后,加入水(250.0ml)及乙酸乙酯(500.0ml)搅拌溶解,再使用饱和碳酸钠水溶液将反应液的pH值调至7,分液后,水相使用乙酸乙酯萃取2次,使用乙酸乙酯150ml/次,萃取液与有机相合并,使用饱和食盐水洗涤3次,100ml/次,所得有机相减压浓缩,得黄色泡状固体4(220.00g,435.83mmol),HPLC含量80.23% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250 $\times$ 4.6mm 5 $\mu\text{m}$ );流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0 $\rightarrow$ 20min:A 100% $\rightarrow$ 70%,20 $\rightarrow$ 40min:A 70% $\rightarrow$ 10%,40 $\rightarrow$ 50min:A 10%,50 $\rightarrow$ 50.1min:A 100%,50.1 $\rightarrow$ 60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温 $30^{\circ}\text{C}$ ;流速,1.0ml/min],收率80.54%。

[0057] 3)、二精品5的制备

[0058] 向黄色泡状固体4(219.50g,434.84mmol)中加入(S)-(+)-1,2-丙二醇(399.2ml)及纯水(1170.0ml),加热搅拌,溶清后缓慢冷却,搅拌析晶,过滤后抽干得到粗品5(284.0g);粗品5不经干燥,直接使用甲基叔丁基醚(1600ml)重结晶,过滤后抽干得到一精品5(240.0g);不经干燥,再次使用甲基叔丁基醚(1600ml)二次重结晶,过滤,滤饼使用适量甲基叔丁基醚淋洗2次,抽干后于 $45-50^{\circ}\text{C}$ 的鼓风干燥箱中干燥,得二精品5(160.00g,318.04mmol),HPLC纯度99.98% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250 $\times$ 4.6mm 5 $\mu\text{m}$ ]

m);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率73.14%。

[0059] 4)、二精品5的游离

[0060] 将二精品5(70.50g,140.14mmol)加入到盛有甲苯(500.0ml)及水(500.0ml)的反应瓶中,于25℃下搅拌30min,然后,将其转入分液漏斗中静置分层(上层为甲苯相,中层为水相,下层为6的粘状液),分层后,中层水层及上层甲苯层弃去;下层粘状物料使用甲基叔丁基醚(500ml)溶解后,饮用纯净水洗涤3次,所得有机相经减压浓缩除去溶剂后,再加入适量甲苯带蒸1次,最后得泡状物6。

[0061] 5)、制备无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇(6)

[0062] 使用甲基叔丁基醚(200.0ml)将泡状物6溶解后,在惰性气体保护并搅拌的条件下,于-15~15℃下滴加到正庚烷中,滴完后继续保温搅拌20-30min,然后,在惰性气体保护下过滤,抽干后,将滤饼放置于40~50℃的真空干燥箱中减压干燥24~48h,得到无定型6(53.94g,131.87mmol),HPLC含量99.96%[HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],ESI-MS(m/z):431.0[M+Na]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13)δ:7.22(d,J=8.2Hz,1H),7.16-7.04(m,2H),6.97(d,J=8.6Hz,2H),6.69(d,J=8.6Hz,2H),5.27(s,1H),5.03(s,1H),4.06(s,1H),3.90(t,J=8.3Hz,2H),3.85-3.78(m,2H),3.65(s,2H),3.58-3.39(m,2H),3.39-3.10(m,4H),1.28(t,J=7.0Hz,3H)。收率94.08%。

[0063] 实施例2.制备无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇(达格列净)

[0064] 1)、化合物3的合成

[0065] 氮气保护下,依次将甲苯(430.0ml)、四氢呋喃(400.0ml)及化合物1(200.00g,614.19mmol)加入到反应瓶中,液氮冷却至-70℃以下,滴加2.5M的正丁基锂正己烷溶液(294.81ml,737.03mmol),滴完后,保温搅拌10min,滴加化合物2(344.10g,737.03mmol)的甲苯溶液(370.0ml),滴完后继续保温搅拌30-60min,TLC监测反应。反应完成后,滴加预先配制的甲磺酸(80.0ml,1.23mol)的甲醇(600.0ml)溶液,滴完后于20-30℃下反应。TLC监测反应,反应完成后,使用饱和碳酸钠水溶液或碳酸氢钠水溶液调节反应液pH≥7。分层后,水相使用乙酸乙酯萃取3次,萃取液与有机相合并,减压浓缩。浓缩残液使用乙酸乙酯溶解,饱和氯化钠水溶液洗涤2次,所得有机相直接减压浓缩,得到油状物粗品3(307.22g,568.73mmol),HPLC含量81.25%[HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率92.60%。无需固化处理,直接用于下步反应。

[0066] 2)、化合物4的合成

[0067] 氮气保护下,依次将二氯甲烷(750.0ml)、三乙基硅烷(136.69ml,855.80mmol)及三氟化硼乙醚(267.51ml,997.07mmol)加入到反应瓶中,冷却至-10至-0℃,滴加3(189.46g,350.74mmol)的二氯甲烷溶液(340ml),滴完后,保温搅拌1.5h,使用饱和碳酸钠水溶液(200.0ml)淬灭反应,所得溶液直接减压浓缩,除去低沸点溶剂后,加入水(200.0ml)及乙酸乙酯(500.0ml)搅拌溶解,再使用饱和碳酸钠水溶液将反应液的pH值调至7,分液后,水相使用乙酸乙酯萃取2次,使用乙酸乙酯100ml/次,萃取液与有机相合并,使用饱和食盐水洗涤3次,100ml/次,所得有机相减压浓缩,得黄色泡状固体4(131.80g,295.17mmol),HPLC含量91.57% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率84.16%。

[0068] 3)、二精品5的制备

[0069] 向黄色泡状固体4(131.77g,295.11mmol)中加入(S)-(+)-1,2-丙二醇(296.0ml)及纯水(866.0ml),加热搅拌,溶清后缓慢冷却,搅拌析晶,过滤后抽干得到粗品5;粗品5不经干燥,直接使用甲基叔丁基醚(900ml)重结晶,过滤后抽干得到一精品5;不经干燥,再次使用甲基叔丁基醚(900ml)二次重结晶,过滤,滤饼使用适量甲基叔丁基醚淋洗2次,抽干后于45-50℃的鼓风干燥箱中干燥,得二精品5(116.37g,231.22mmol),HPLC纯度99.94% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率78.35%。

[0070] 4)、二精品5的游离

[0071] 将二精品5(70.50g,140.14mmol)加入到盛有甲苯(500.0ml)及水(500.0ml)的反应瓶中,于30℃下搅拌30min,然后趁热转入分液漏斗中静置分层(上层为甲苯相,中层为水相,下层为6的粘状液),分层后,中层水层及上层甲苯层弃去;下层粘状物料使用甲基叔丁基醚(500ml)溶解后,饮用纯净水洗涤3次,所得有机相经减压浓缩除去溶剂后,再加入适量甲苯带蒸1次,最后得泡状物6。

[0072] 5)、制备无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇(6)

[0073] 使用甲基叔丁基醚(150.0ml)将泡状物6溶解后,在惰性气体保护并搅拌的条件下,于-15~15℃下滴加到正庚烷中,滴完后继续保温搅拌20-30min,然后,在惰性气体保护下过滤,抽干后,将滤饼放置于40~50℃的真空干燥箱中减压干燥24~48h,得到无定型6(56.6g,138.35mmol),HPLC含量99.94% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;

柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率98.70%。

[0074] 实施例3.制备无定型(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇

[0075] 1)、化合物3的合成

[0076] 氮气保护下,依次将甲苯(500.0ml)、四氢呋喃(400.0ml)及化合物1(200.00g,614.19mmol)加入到反应瓶中,液氮冷却至-70℃以下,滴加2.5M的正丁基锂正己烷溶液(270.25ml,675.61mmol),滴完后,保温搅拌10min,滴加化合物2(344.10g,737.03mmol)的甲苯溶液(500.0ml),滴完后继续保温搅拌30-60min,TLC监测反应。反应完成后,滴加预先配制的甲磺酸(80.0ml,1.23mol)的甲醇(500.0ml)溶液,滴完后于20-30℃下反应。TLC监测反应,反应完成后,使用饱和碳酸钠水溶液或碳酸氢钠水溶液调节反应液pH≥7。分层后,水相使用乙酸乙酯萃取3次,萃取液与有机相合并,减压浓缩。浓缩残液使用乙酸乙酯溶解,饱和氯化钠水溶液洗涤2次,所得有机相直接减压浓缩,得到油状物粗品3(298.73g,597.05mmol),HPLC含量87.72% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率97.21%。无需固化处理,直接用于下步反应。

[0077] 2)、化合物4的合成

[0078] 氮气保护下,依次将二氯甲烷(750.0ml)、三乙基硅烷(250.0ml,1.57mmol)及三氟化硼乙醚(470.0ml,1.75mol)加入到反应瓶中,冷却至-10至-0℃,滴加3(298.50g,596.59mmol)的二氯甲烷溶液(340ml),滴完后,保温搅拌1.5h,使用饱和碳酸钠水溶液(200.0ml)淬灭反应,所得溶液直接减压浓缩,除去低沸点溶剂后,加入水(200.0ml)及乙酸乙酯(500.0ml)搅拌溶解,再使用饱和碳酸钠水溶液将反应液的pH值调至7,分液后,水相使用乙酸乙酯萃取2次,使用乙酸乙酯100ml/次,萃取液与有机相合并,使用饱和食盐水洗涤3次,100ml/次,所得有机相减压浓缩,得黄色泡状固体4(240.38g,539.99mmol),HPLC含量91.85% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A 100%,50.1→60min:A 100%,)检测波长220nm;柱温30℃;流速,1.0ml/min],收率90.51%。

[0079] 3)、二精品5的制备

[0080] 向黄色泡状固体4(240.10g,537.81mmol)中加入(S)-(+)-1,2-丙二醇(546.0ml)及纯水(1400.0ml),加热搅拌,溶清后缓慢冷却,搅拌析晶,过滤后抽干得到粗品5;粗品5不经干燥,直接使用甲基叔丁基醚(1050ml)重结晶,过滤后抽干得到一精品5;不经干燥,再次使用甲基叔丁基醚(1050ml)二次重结晶,过滤,滤饼使用适量甲基叔丁基醚淋洗2次,抽干后于45-50℃的鼓风干燥箱中干燥,得二精品5(174.21g,346.25mmol),HPLC纯度99.97% [HPLC归一化法:色谱柱Agilent SB-C18(250×4.6mm 5μm);流动相,以乙腈-水-三氟醋酸(30:70:0.025)为流动相A,以乙腈-水-三氟醋酸(90:10:0.025)为流动相B,梯度洗脱(0→20min:A 100%→70%,20→40min:A 70%→10%,40→50min:A 10%,50→50.1min:A

100%，50.1→60min:A 100%，) 检测波长220nm；柱温30℃；流速，1.0ml/min]，收率64.38%。

[0081] 4)、二精品5的游离

[0082] 将二精品5 (70.50g, 140.12mmol) 加入到盛有甲苯 (500.0ml) 及水 (500.0ml) 的反应瓶中，于35℃下搅拌30min，然后趁热转入分液漏斗中静置分层 (上层为甲苯相，中层为水相，下层为6的粘状液)，分层后，中层水层及上层甲苯层弃去；下层粘状物料使用甲基叔丁基醚 (500ml) 溶解后，饮用纯净水洗涤3次，所得有机相经减压浓缩除去溶剂后，再加入适量甲苯带蒸1次，最后得泡状物6。

[0083] 5)、制备无定型 (1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇 (6)

[0084] 使用甲基叔丁基醚 (150.0ml) 将泡状物6溶解后，在惰性气体保护并搅拌的条件下，于-15~15℃下滴加到正庚烷中，滴完后继续保温搅拌20-30min，然后，在惰性气体保护下过滤，抽干后，将滤饼放置于40~50℃的真空干燥箱中减压干燥24~48h，得到无定型6 (55.92g, 136.71mmol)，HPLC含量99.96% [HPLC归一化法：色谱柱Agilent SB-C18 (250×4.6mm 5μm)；流动相，以乙腈-水-三氟醋酸 (30:70:0.025) 为流动相A，以乙腈-水-三氟醋酸 (90:10:0.025) 为流动相B，梯度洗脱 (0→20min:A 100%→70%，20→40min:A 70%→10%，40→50min:A 10%，50→50.1min:A 100%，50.1→60min:A 100%，) 检测波长220nm；柱温30℃；流速，1.0ml/min]，收率97.57%。

[0085] 本发明虽然已以较佳实施例公开如上，但其并不是用来限定本发明，任何本领域技术人员在不脱离本发明的精神和范围内，都可以利用上述揭示的方法和技术内容对本发明技术方案做出可能的变动和修改，因此，凡是未脱离本发明技术方案的内容，依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化及修饰，均属于本发明技术方案的保护范围。