



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104478839 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201410681668. 7

(22) 申请日 2014. 11. 24

(71) 申请人 苏州乔纳森新材料科技有限公司  
地址 215400 江苏省苏州市高新区向阳路  
198号5栋5层

(72) 发明人 李卓才 李苏杨

(51) Int. Cl.  
C07D 309/10(2006. 01)

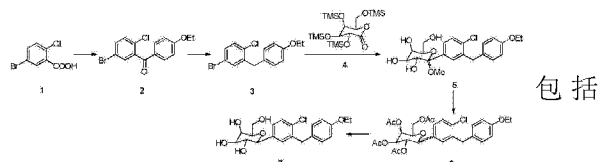
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种达格列净的合成方法

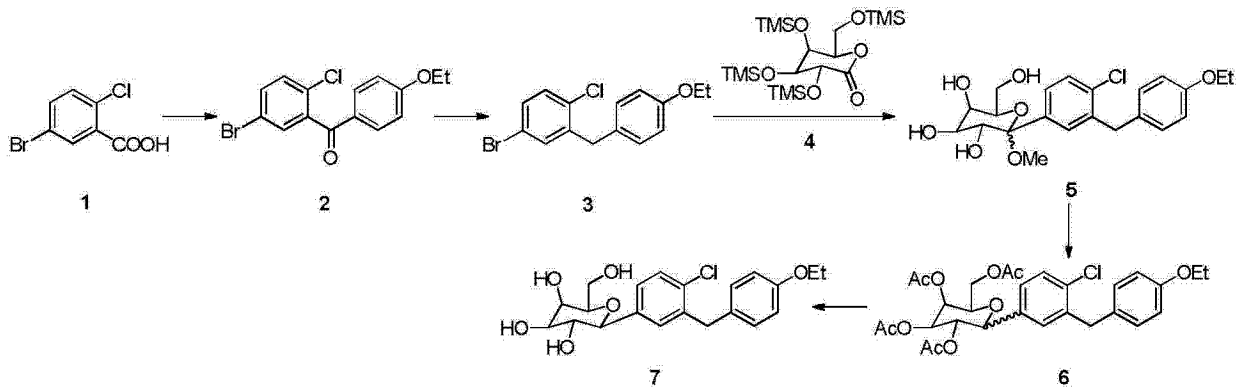
(57) 摘要

本发明提一种达格列净的合成方法, 合成路线如下:



以下步骤:(1) 原料1经傅克酰基化反应生成化合物2;(2) 化合物2经还原反应生成化合物3;(3) 化合物3与化合物4经缩合反应生成化合物5;(4) 化合物5脱甲氧基生成化合物6;(5) 化合物6脱保护生成化合物7。本发明提供的达格列净的合成方法至少具有以下有益效果:操作步骤简单,反应条件温和,产品易于提取分离,收率高,大幅降低了生产成本,有利于产业化生产。

1. 一种达格列净的合成方法,其特征在于,合成路线如下:



包括以下步骤:

- (1) 原料 1 经傅克酰基化反应生成化合物 2;
- (2) 化合物 2 经还原反应生成化合物 3;
- (3) 化合物 3 与化合物 4 经缩合反应生成化合物 5;
- (4) 化合物 5 脱甲氧基生成化合物 6;
- (5) 化合物 6 脱保护生成化合物 7。

2. 根据权利要求 1 所述的达格列净的合成方法,其特征在于,步骤 (1) 中进行傅克酰基化反应时,原料 1 与草酰氯或二氯亚砷形成酰氯。

3. 根据权利要求 1 所述的达格列净的合成方法,其特征在于,步骤 (2) 中还原反应中还原剂为四氢铝锂、硼氢化钠或乙酰基硼氢化钠。

4. 根据权利要求 1 所述的达格列净的合成方法,其特征在于,步骤 (3) 中缩合反应时,化合物 3 与丁基锂反应后,与化合物 4 反应生成化合物 5。

5. 根据权利要求 1 所述的达格列净的合成方法,其特征在于,步骤 (4) 中脱甲氧基试剂为三乙基硅烷和三氟化硼乙醚。

6. 根据权利要求 1 所述的达格列净的合成方法,其特征在于,步骤 (5) 中脱保护试剂为氢氧化锂。

## 一种达格列净的合成方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种原料药的合成方法,具体地说涉及一种达格列净的合成方法。

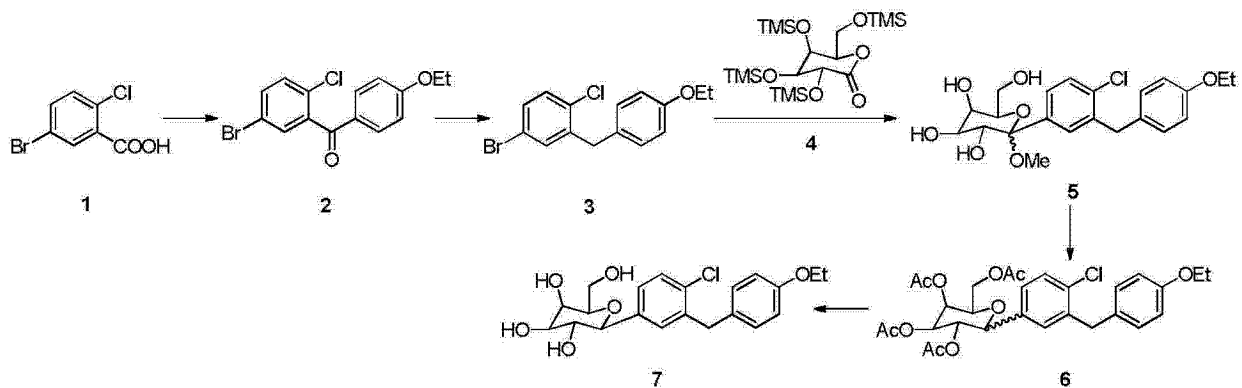
## 背景技术

[0002] 全世界大约有 1 亿人患有 II 型糖尿病 (NIDDM- 非胰岛素依赖型糖尿病),其特征 在于因肝葡萄糖过量产生和外周胰岛素抵抗所致的高血糖症,但其根本原因尚不清楚。高血糖被认为是形成糖尿病并发症的主要风险因素,并且可能与晚 NIDDM 出现的胰岛素分泌受损直接相关。可以预料, NIDDM 患者中的血糖的正常化将改善胰岛素的作用,并抵 销糖尿病并发症的发展。期望在肾中的钠-依赖性葡萄糖转运蛋白 SGLT2 抑制剂有助于 通过增加葡萄糖的排泄而使血浆葡萄糖水平正常化,或许还有体重的正常化。达格列净 (dapagliflozin) 是用于治疗 2 型糖尿病的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,可 作为糖尿病药物治疗中的重要选择

## 发明内容

[0003] 本发明提一种达格列净的合成方法,合成路线如下:

[0004]



[0005] 包括以下步骤:

[0006] (1) 原料 1 经傅克酰基化反应生成化合物 2;

[0007] (2) 化合物 2 经还原反应生成化合物 3;

[0008] (3) 化合物 3 与化合物 4 经缩合反应生成化合物 5;

[0009] (4) 化合物 5 脱甲氧基生成化合物 6;

[0010] (5) 化合物 6 脱保护生成化合物 7。

[0011] 进一步地,步骤 (1) 中进行傅克酰基化反应时,原料 1 与草酰氯或二氯亚砷形成酰氯。

[0012] 进一步地,步骤 (2) 中还原反应中还原剂为四氢铝锂、硼氢化钠或乙酰基硼氢化钠。

[0013] 进一步地,步骤 (3) 中缩合反应时,化合物 3 与丁基锂反应后,与化合物 4 反应生成化合物 5。

[0014] 进一步地,步骤(4)中脱甲氧基试剂为三乙基硅烷和三氟化硼乙醚。

[0015] 进一步地,步骤(5)中脱保护试剂为氢氧化铝。

[0016] 与现有技术相比,本发明提供的达格列净的合成方法至少具有以下有益效果:操作步骤简单,反应条件温和,产品易于提取分离,收率高,大幅降低了生产成本,有利于产业化生产。

### 具体实施方式

[0017] 以下将对本发明进行详细描述。但这些实施方式并不限制本发明,本领域的普通技术人员根据这些实施方式所做出的方法上的变换均包含在本发明的保护范围内。

[0018] 实施例1:制备化合物2

[0019] 向三口瓶中加入50g原料4、0.5ml无水DMF和250mlDCM,滴加30ml草酰氯(或25ml二氯亚砷),5h滴毕,反应3h,浓缩,剩余物加100mlDCM,冷却至 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,加入20g苯乙醚和30g无水三氯化铝,加毕, $0^{\circ}\text{C}$ 反应3h,将反应液加入冰水中,分液萃取,有机相酸洗、碱洗、水洗,干燥,浓缩得62.2g化合物2,收率:86.2%,纯度97.9%。

[0020] 实施例2:制备化合物3

[0021] 向三口瓶中加入50g化合物2、300ml乙醇和10g硼氢化钠,反应1h后降温至 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,加入50g无水三氯化铝,升至 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 反应5h,然后回流12h,冷却,浓缩,加入冰水中,加EA萃取,有机相酸洗、水洗,干燥,浓缩得45.1g化合物3,收率:94.1%,纯度:95.2%。

[0022] 实施例3:制备化合物5

[0023] 向三口瓶中加入50g化合物3和300mlTHF,降温至 $-78^{\circ}\text{C}$ ,滴加120ml2mol/L的丁基锂,搅拌1h,将上述反应液滴加至110g化合物4的甲苯(260ml)溶液中,反应温度为 $-78^{\circ}\text{C}$ ,反应3h,滴加200ml1mol/L的甲磺酸甲醇溶液,升至室温反应,加碳酸钠调节pH值至7~8,分液萃取,有机相水洗,干燥浓缩得68.1g化合物5,粗品收率101%,纯度92.1%。

[0024] 实施例4:制备化合物6

[0025] 向三口瓶中加入50g化合物5、300ml乙腈,冷却至 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,加入45ml三乙基硅烷,滴加30ml三氟化硼乙醚溶液,滴毕, $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 反应8h,加入碳酸钠溶液,浓缩,加EA分液萃取,有机相水洗,干燥浓缩,加入250mlDCM中,加入65ml吡啶、110ml乙酸酐和1.1gDMAP, $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应3h,加入,有机相酸洗,水洗,干燥,浓缩,异丙醇重结晶,得43.3g化合物6,收率:65.8%,纯度:94.4%。

[0026] 实施例5:制备化合物7

[0027] 向三口瓶中加入30g化合物6、2.5g氢氧化锂、120ml乙醇和120ml水, $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应24h,浓缩,加EA分液萃取,有机相水洗,干燥,浓缩,重结晶得20.7g化合物7,收率:97.8%,纯度:99.6%。 $^1\text{H}$ NMR(DMSO,400Hz)  $\delta$ :7.38-7.31(m,2H),7.22(dd,1H),7.06(d,2H),6.80(d,2H),3.95-4.01(m,6H),3.71(d,1H),3.41-3.46(m,2H),3.19-3.22(m,1H),3.09-3.11(m,1H),1.25(t,3H)。

[0028] 应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当说

说明书作为一个整体,各实施方式中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。

[0029] 上文所列出的一系列的详细说明仅仅是针对本发明的可行性实施方式的具体说明,它们并非用以限制本发明的保护范围,凡未脱离本发明技艺精神所作的等效实施方式或变更均应包含在本发明的保护范围之内。