

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 16 日 (16.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/143653 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07H 9/04 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/070860
- (22) 国际申请日: 2020 年 1 月 8 日 (08.01.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201910014930.5 2019 年 1 月 8 日 (08.01.2019) CN
- (71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.**) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。
- (72) 发明人: 顾峥(**GU, Zheng**); 中国广东省东莞市安
镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong
523871 (CN)。 曲桐(**QU, Tong**); 中国广东省东
莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园,
Guangdong 523871 (CN)。 伍武勇(**WU, Wuyong**);
中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号
东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黄伟
明(**HUANG, Weiming**); 中国广东省东莞市长安
镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong
523871 (CN)。 张宗远(**ZHANG, Zongyuan**); 中国
广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光
科技园, Guangdong 523871 (CN)。 吴天云(**WU,**
Tianyun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路
368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

桑梓福(**SANG, Zifu**); 中国广东省东莞市长安
镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong
523871 (CN)。 张英俊(**ZHANG, Yingjun**); 中国
广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光
科技园, Guangdong 523871 (CN)。

- (74) 代理人: 北京辰权知识产权代理有
限公司 (**BEIJING CHEN QUAN INTELLECTUAL
PROPERTY LAW FIRM**); 中国北京市海淀区
中关村东路 66 号世纪科贸大厦 C 座 2601
室, Beijing 100190 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) **Title:** PREPARATION METHOD FOR GLUCOPYRANOSYL DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 吡喃葡萄糖基衍生物的制备方法及其中间体

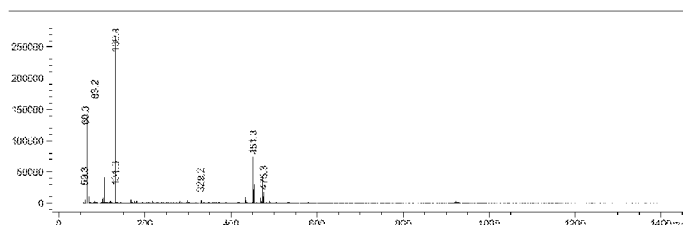


图 1

(57) **Abstract:** Provided are a preparation method for a glucopyranosyl derivative compound used as an inhibitor of a sodium-dependent glucose transporter (SGLT) and an important intermediate of the glucopyranosyl derivative compound. The preparation method is simple in operation, and the obtained products are high in optical purity, high in total yield, simple and convenient in post-treatment, and easy in purification; the method is safe and controllable in process and applicable to industrialized production.

(57) **摘要:** 提供了一种作为钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)抑制剂的吡喃葡萄糖基衍生物类化合物的制备方法及其重要中间体。所述制备方法操作简单, 所得产物光学纯度高, 总收率高, 后处理简便, 纯化容易, 过程安全可控, 适于工业化生产。

[见续页]



WO 2020/143653 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明：

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则
4.17(iii))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

吡喃葡萄糖基衍生物的制备方法及其中间体

发明领域

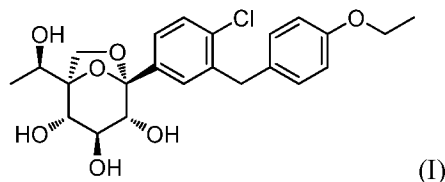
本发明属于药物化学领域，具体涉及一种作为钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT) 抑制剂的吡喃葡萄糖基衍生物类化合物的制备方法及其重要中间体。

发明背景

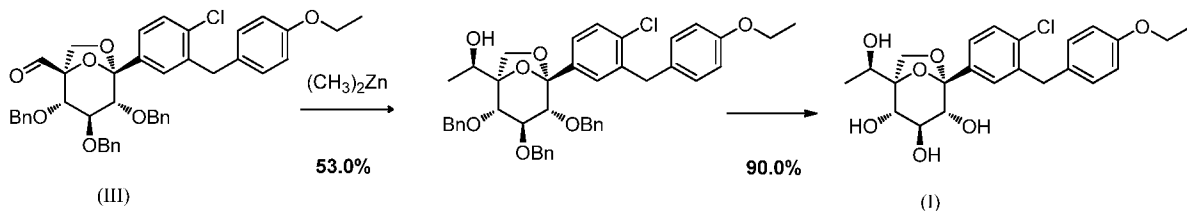
研究发现，葡萄糖转运蛋白是一类镶嵌在细胞膜上转运葡萄糖的载体蛋白质，葡萄糖必须借助葡萄糖转运蛋白才能通过细胞膜的脂质双层结构。葡萄糖转运蛋白分两大类，一类是钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (sodium-dependent glucose transporters, SGLTs)；另一类是葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs)。SGLTs 的两个主要家族成员为 SGLT-1 和 SGLT-2。SGLT-1 主要分布在小肠、肾脏、心脏和气管中，主要表达于小肠刷状缘和肾近曲小管的 S3 阶段中，少量表达于心脏和气管，以钠-葡萄糖 2:1 的比率转运葡萄糖和半乳糖。而 SGLT-2 主要分布在肾脏中，主要表达于肾近曲小管的 S1 阶段中，以钠-葡萄糖 1:1 的比率转运葡萄糖。在生物体里，SGLTs 以主动方式逆浓度梯度转运葡萄糖，同时消耗能量，而 GLUTs 以易化扩散的方式顺浓度梯度转运葡萄糖，其转运过程不消耗能量。研究表明，血浆葡萄糖通常在肾脏的肾小球中过滤并有 90% 的葡萄糖在肾小管近端 S1 段被 SGLT-2 主动转运至上皮细胞中，10% 的葡萄糖在肾小管远端 S3 段被 SGLT-1 主动转运至上皮细胞中，又被上皮细胞基底膜侧的 GLUT 转运至周围毛细血管网中，完成了肾小管对葡萄糖的重吸收。因此，SGLTs 是调控细胞糖代谢的第一道关卡，也是能有效治疗糖尿病的理想靶点。研究发现，SGLT-2 缺陷的病人有大量的尿糖排出，这为通过抑制 SGLT-2 活性减少葡萄糖的吸收进而治疗糖尿病提供事实依据。所以抑制 SGLTs 转运蛋白活性，可以阻断肾小管对葡萄糖的重吸收，增加葡萄糖在尿中排泄，从而使血浆中葡萄糖浓度正常化，进而控制糖尿病及糖尿病并发症的病情。抑制 SGLTs 不会影响正常葡萄糖反调节机制，造成低血糖风险；同时通过增加肾脏葡萄糖的排泄来降低血糖，能促使肥胖症患者的体重下降。研究还发现，SGLTs 抑制剂作用机制不依赖于胰岛 β -细胞功能异常或者胰岛素抵抗的程度，因此，其效果不会随着 β -细胞的功能衰竭或者严重胰岛素抵抗而下降。它可以单独使用，也可以和其他的降血糖药联合治疗。因此，SGLTs 抑制剂是理想的新型降血糖药。

此外，研究还发现 SGLTs 抑制剂可以用于糖尿病相关并发症的治疗。如视网膜病变、神经病、肾病，葡萄糖代谢紊乱造成的胰岛素耐受、高胰岛素血症、高血脂、肥胖等。同时 SGLTs 抑制剂亦可与现有的治疗药物联合使用，如磺酰胺、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素等，在不影响药效的情况下，降低用药剂量，从而避免或减轻了不良反应的发生，提高了患者对治疗的顺应性。

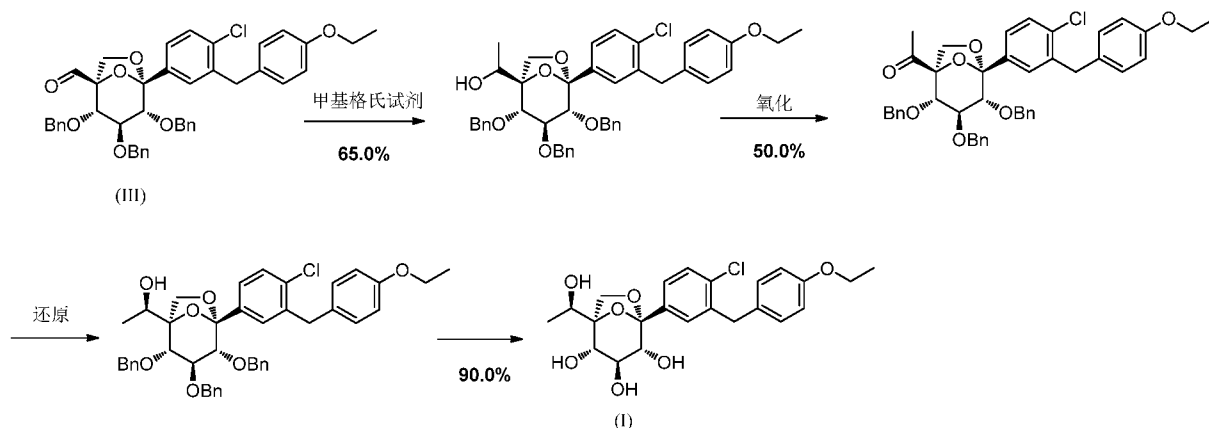
WO 2016173425 公开了如式 (I) 所示的化合物，并公开了 2 种式 (I) 所示化合物的制备方法，其合成路线如下所示：



合成路线1:

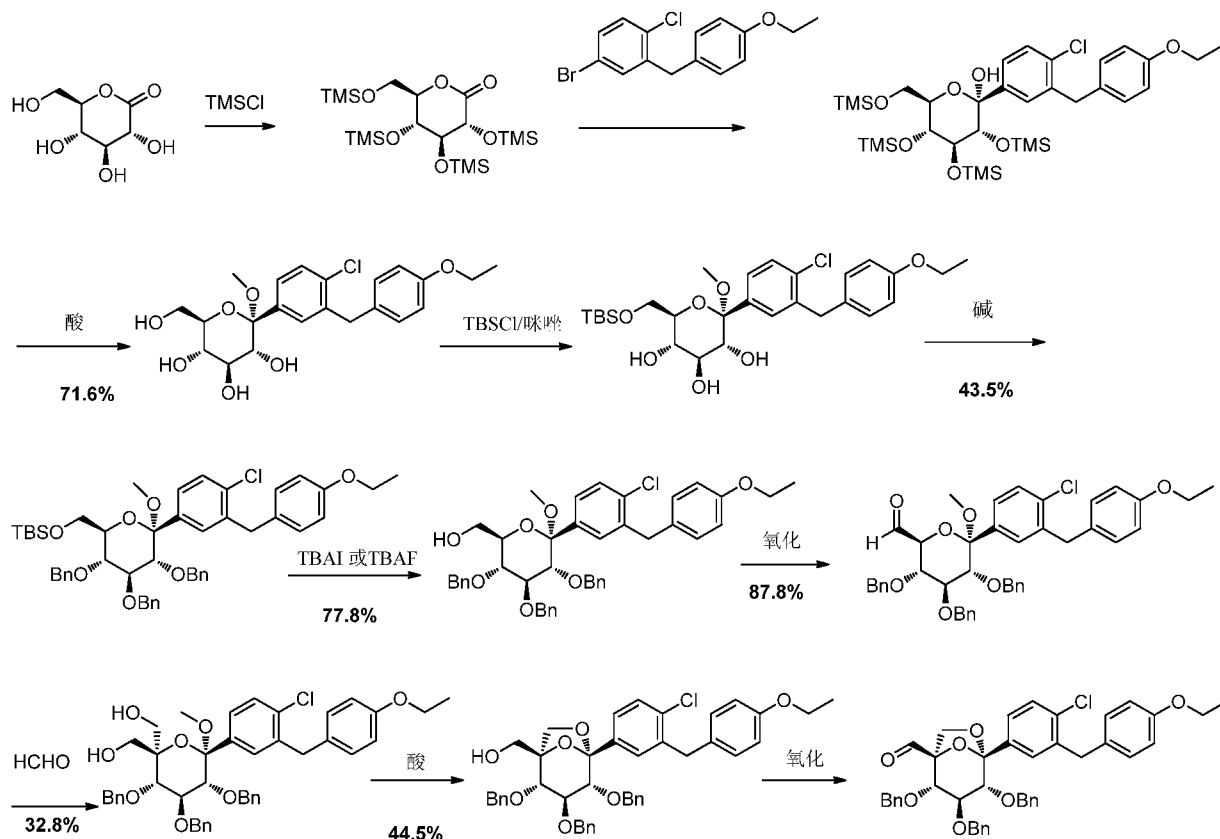


合成路线2:



其中，合成路线1以式 (III) 所示化合物为起始物料，经过与二甲基锌的加成及脱除羟基上的保护基得到式 (I) 所示化合物；合成路线2以式 (III) 所示化合物为起始物料，先与甲基格氏试剂加成，再经氧化、还原剂脱除羟基上的保护基得到式 (I) 所示化合物；

其中，式 (III) 所示化合物的合成路线如下所示：

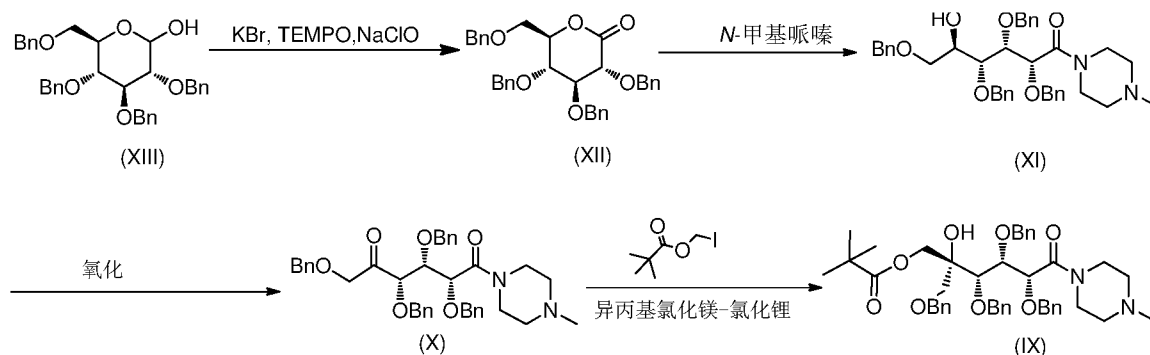


发明内容

本发明对式 (I) 所示化合物的合成路线进行了优化摸索，提供了一种更适用于工业化生产的制备方法。相比于 WO 2016173425 所公开的制备方法，本发明提供的制备方法，一方面，合成步骤较少、中间体收率较高，能有效去除杂质，使得总收率大大提高，总收率可达 20%，甚至可达到 30%，所得产物光学纯度高，大大降低了生产成本；另一方面，制备过程未使用硅胶柱层析纯化，后处理简便，纯化容易，对设备的要求低，过程更加安全可控，简便。

首先，申请人参考专利 WO 2014159151 的制备方法，制备得到式 (IX) 所示的中间体化合物。

具体方案如下：



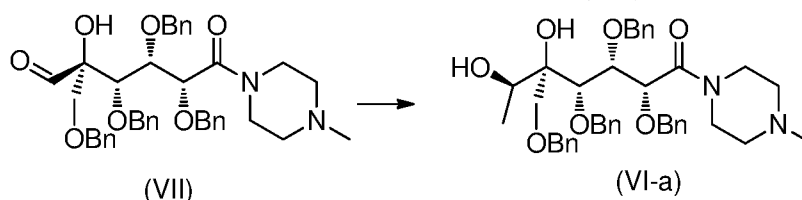
式 (IX) 所示的中间体的制备包含以下步骤: 首先, 化合物 (XIII) 在次氯酸钠、TEMPO、碳酸氢钠和溴化钾的氧化体系下, 经过氧化得到化合物 (XII); 然后, 化合物 (XII) 与 *N*-甲基哌嗪反应, 得到化合物 (XI); 接着, 化合物 (XI) 经氧化得到化合物 (X); 最后, 特戊酸碘甲酯先与异丙基氯化镁氯化锂或异丙基氯化镁反应, 再与化合物 (X) 发生格氏反应, 得到化合物 (IX)。

其他合成方法, 只要可以制备得到式 (IX) 所示的化合物, 均可以引入到本发明所述的制备方法中。

具体地, 本发明涉及式 (I) 所示化合物的制备方法及其中间体。

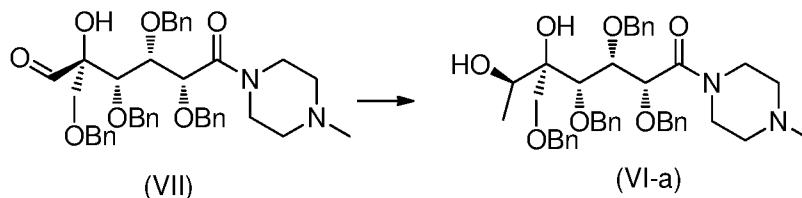
一方面, 本发明涉及式 (VI-a) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物, 与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



在一些实施方案中, 式 (VI-a) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物, 在手性配体 1 存在的条件下, 与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



在一些实施方案中, 所述的手性配体 1 为双羟基手性配体或金属配体。

在另一些实施方案中, 所述双羟基手性配体为 *R*-1,1'-联-2-萘酚 ((*R*)-BINOL)、(4*R*,5*R*)-2,2-二甲基-*a,a,a',a'*-四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇 (TADDOL)、(*S*)-(-)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-2-萘酚 ((*S*)-H₈-BINOL) 或 Salen 配体。

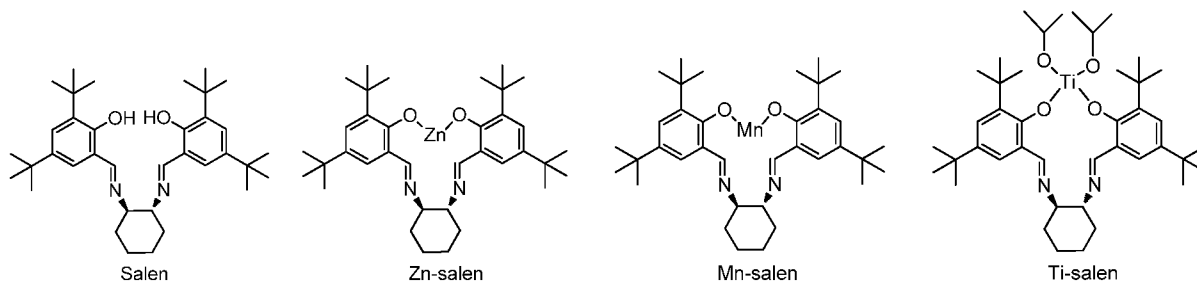
在另一些实施方案中, 所述金属配体为金属-Salen 配体、金属-BINOL 配体或(1*R*,2*R*)-(+)-*N,N'*-二对甲苯磺酰-1,2-环己二胺-金属配体。

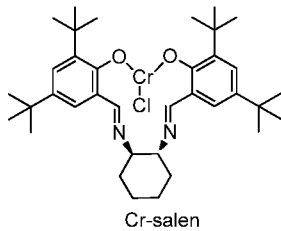
在又一些实施方案中, 所述金属-Salen 配体为 Zn-Salen 配体, Mn-Salen 配体, Ti-Salen 配体或 Cr-Salen 配体; 还在一些实施方案中, 所述金属-Salen 配体为 Ti-Salen 配体。

在又一些实施方案中, 所述金属-BINOL 配体为 Zn-BINOL 配体, Mn-BINOL 配体, Ti-BINOL 配体或 Cr-BINOL 配体。

在又一些实施方案中, 所述金属-BINOL 配体中 BINOL 为 *R* 构型或 *S* 构型。

在又一些实施方案中, 所述 Salen 配体、Zn-Salen 配体、Mn-Salen 配体、Ti-Salen 配体和 Cr-Salen 配体分别优选为以下结构:





在又一些实施方案中,所述金属-Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.1~1.0 倍。

在又一些实施方案中,所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0 倍以下。

在又一些实施方案中,所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.10~1.0 倍。

在又一些实施方案中,所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下;还在一些实施方案中,所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.1 倍或 0.2 倍。

在又一些实施方案中,所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01~0.9 倍;在一些实施方案中,所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05~0.2 倍;在一些实施方案中,所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05 倍、0.1 倍或 0.2 倍。

在又一些实施方案中,所述 Ti-BINOL 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01~0.20 倍;在一些实施方案中,所述 Ti-BINOL 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01~0.10 倍。

在一些实施方案中,步骤 (a) 进一步添加钛酸异丙酯、CrCl₂、ZnCl₂、MnCl₂ 或醋酸钴。

在另一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.5~5.0 倍;在另一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~4.0 倍;在一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.5~2.5 倍;在一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~2.0 倍;在一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍;在一些实施方案中,所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0 倍、1.4 倍、2.0 倍、3.0 倍或 4.0 倍。

在一些实施方案中,所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁、甲基氯化镁、甲基锂、三甲基铝或二甲基锌。

在一些实施方案中,所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍、5.0 倍或 6.0 倍。

在另一些实施方案中,所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍、5.0 倍或 6.0 倍。

在另一些实施方案中,所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍;在一些实施方案中,所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍;在一些实施方案中,所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍或 5.0 倍。

如本发明所述,二甲基锌的规格可以为 1 mol/L 的二甲基锌的甲苯溶液。

在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应温度为 10 °C~40 °C,在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应温度为 20 °C~30 °C。

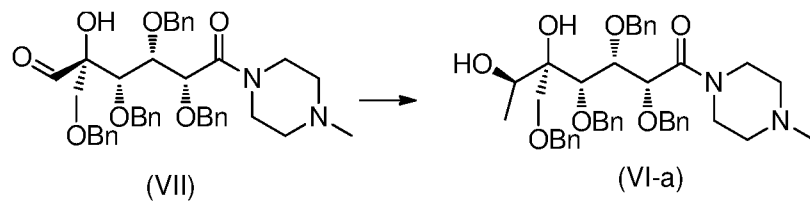
在一些实施方案中,步骤 (a) 中式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入,滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10 °C~25 °C;在一些实施方案中,步骤 (a) 滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10 °C~0 °C。

在一些实施方案中,步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为甲基溴化镁,反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合;或者,步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为二甲基锌,反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

如本发明所述,步骤 (a) 通过甲基化试剂 1 对醛基进行不对称加成反应,引入新的手性中心,此反应通过对手性配体的选择优化可以得到高 *ee* 值产物,且中间体式 (VI-a) 所示化合物的产率高。另外,甲基化试剂 1 的类型和用量对该反应的影响是不一样的。当甲基化试剂 1 为二甲基锌,且二甲基锌的用量为式 (VII) 所述化合物的 4.0~6.0 倍时,反应完全,且产物的 *ee* 值高;或者,当甲基化试剂 1 为甲基溴化镁,且甲基溴化镁的用量为式 (VII) 所述化合物的 4.0~5.0 倍时,反应完全,且产物的 *ee* 值高。

在一些实施方案中,本发明所述式 (VI-a) 的制备方法,包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物,与甲基化试剂 1 进行加成反应,得到式 (VI-a) 所示的化合物,



其中，

所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁，其中，所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍；

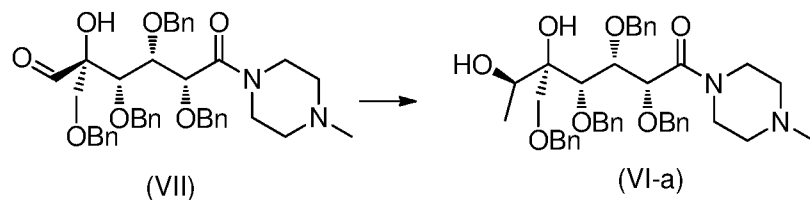
步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

步骤 (a) 式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10°C ~ 0°C。

在一些实施方案中，本发明所述式 (VI-a) 的制备方法，包含以下步骤：

步骤 (a)：式 (VII) 所示化合物，在手性配体 1 存在的条件下，与甲基化试剂 1 进行加成反应，得到式 (VI-a) 所示的化合物，



其中，

所述手性配体 1 为 *R*-1,1'-联-2-萘酚，其中，所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05~0.2 倍；或所述手性配体 1 为 Salen 配体，其中，所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下；

所述甲基化试剂 1 为二甲基锌，其中，所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~2.0 倍；

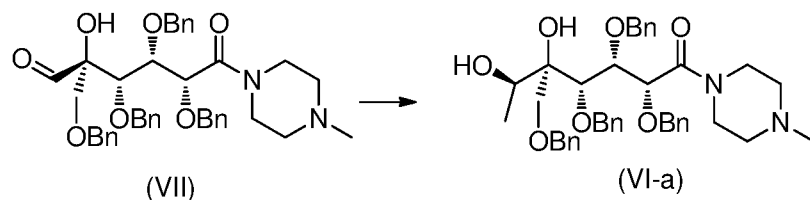
步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

步骤 (a) 中式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10°C ~ 0°C。

在一些实施方案中，本发明所述式 (VI-a) 的制备方法，包含以下步骤：

步骤 (a)：式 (VII) 所示化合物，在手性配体 1 存在的条件下，与甲基化试剂 1 进行加成反应，得到式 (VI-a) 所示的化合物，



其中，

所述手性配体 1 为 Salen 配体，其中，所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下；

所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁，其中，所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍；

步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

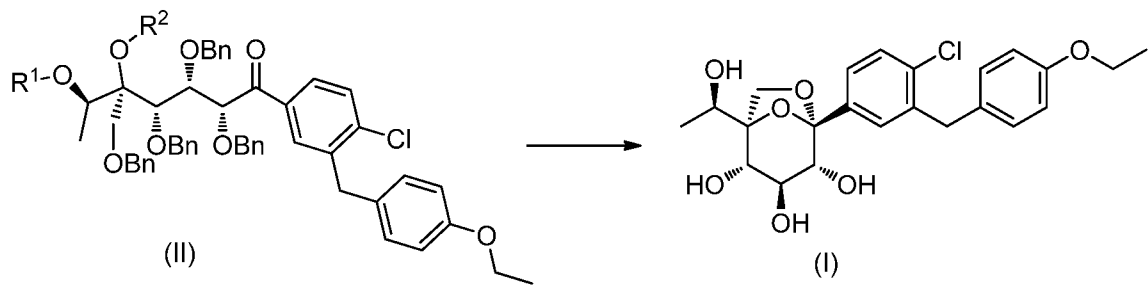
步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

步骤 (a) 式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10°C ~ 0°C。

另一方面，本发明涉及本发明所述式 (VI-a) 所述制备方法制备得到的式 (VI-a) 所示化合物。

另一方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物的制备方法，包含以下步骤：

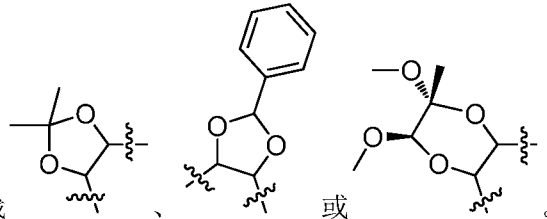
步骤 (d)：式 (II) 所示化合物在酸性条件下进行加氢还原并关环，得到式 (I) 所示的化合物，



其中,

R^1 和 R^2 各自独立地为苄基、三苯基甲基、对甲氧基苄基、叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、苄氧羰基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基,

或 R^1 、 R^2 和与它们相连的 $OCHCO$ 或氧原子一起, 形成



在一些实施方案中, 步骤 (d) 中所述的酸性条件是所述反应在酸存在的条件下反应, 所述酸为盐酸或乙酸。

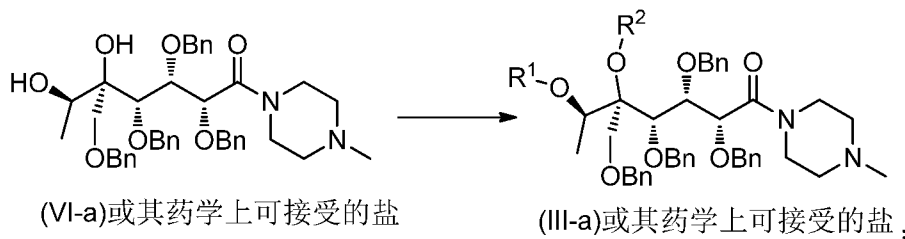
在一些实施方案中, 步骤 (d) 中所述加氢还原反应的氢源为氢气。

在一些实施方案中, 步骤 (d) 中所述加氢还原反应所用的催化剂为钨/碳、氢氧化钨/碳、氯化钨、铂/碳、雷尼镍或氯化钨。

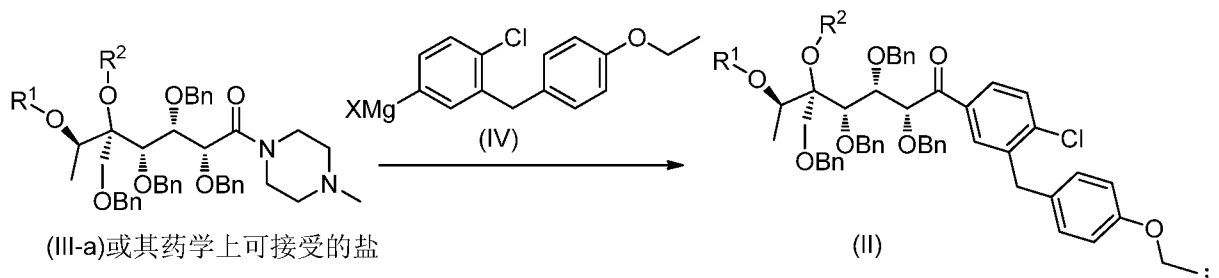
在又一些实施方案中, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为(0.02:1) ~ (0.8:1); 在一些实施方案中, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为(0.1:1)~(0.6~1); 在一些实施方案中, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为(0.05:1) ~ (0.2:1); 在一些实施方案中, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为 0.1:1、0.05:1 或 0.2:1。

在一些实施方案中, 本发明涉及所述式 (II) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (b): 式 (VI-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐与羟基保护试剂 1 反应, 得到式 (III-a) 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



步骤 (c): 式 (III-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐与式 (IV) 所示化合物发生偶联反应, 得到式 (II) 所示的化合物,



其中,

X 为 Cl、Br 或 I;

各 R^1 和 R^2 具有本发明所述定义。

在一些实施方案中, 本发明式 (II) 所示化合物制备方法中, 所述的药学上可接受的盐为甲基季铵盐、苄基季铵盐, 乙基季铵盐、草酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、磷酸盐或乙酸盐。

在一些实施方案中, 所述羟基保护试剂 1 为 2,2-二甲氧基丙烷、苯甲醛二甲缩醛、三甲基氯硅烷或叔丁基二甲基氯硅烷。

在一些实施方案中, 步骤 (b) 的反应溶剂为甲苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或其任意组合。

在一些实施方案中,步骤(b)的反应温度为0℃~40℃;在一些实施方案中,步骤(b)的反应温度为10℃~40℃;在一些实施方案中,步骤(b)的反应温度为10℃~30℃;在一些实施方案中,步骤(b)的反应温度为20℃~30℃;在一些实施方案中,所述反应温度为8℃、10℃、12℃、26℃、28℃、30℃或室温。

如本发明所述,不同的羟基保护剂1对反应的影响是不一样的,本发明经过了大量的筛选试验发现,当羟基保护试剂1为2,2-二甲氧基丙烷或苯甲醛二甲缩醛时,反应的产率较高,所得到的式(IV)所示化合物较为稳定,且纯度较高。

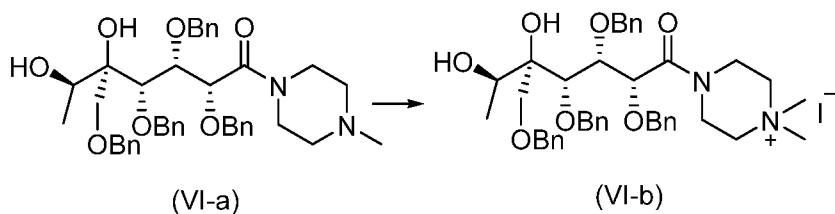
在一些实施方案中,步骤(c)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-a)所示化合物或其药学上可接受的盐的1.0~4.0倍;在一些实施方案中,步骤(c)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-a)所示化合物或其药学上可接受的盐的1.0~1.5倍;在一些实施方案中,步骤(c)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-a)所示化合物或其药学上可接受的盐的1.0~1.4倍;在一些实施方案中,步骤(c)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-a)所示化合物或其药学上可接受的盐的1.2~1.4倍;在一些实施方案中,步骤(c)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-a)所示化合物或其药学上可接受的盐的1.4倍、1.2倍或1.3倍。

在一些实施方案中,步骤(c)的反应温度为10℃~40℃;在一些实施方案中,所述步骤(c)的反应温度为20℃~30℃。

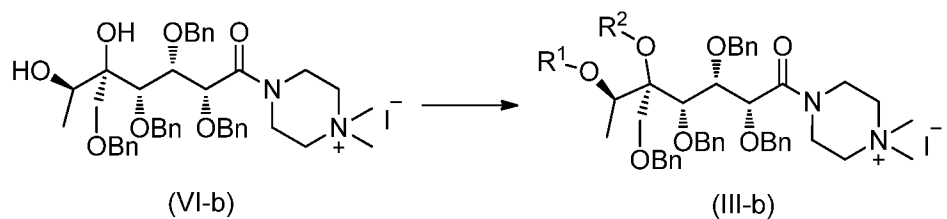
在一些实施方案中,步骤(c)的反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、二氯甲烷或其任意组合。

在一些实施方案中,本发明所述式(II)所示化合物的制备方法,包含以下步骤:

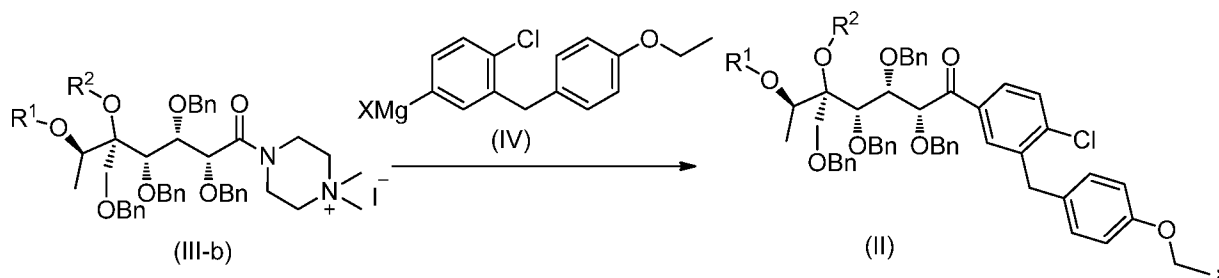
步骤(a¹):式(VI-a)所示化合物与碘甲烷反应,得到式(VI-b)所示化合物,



步骤(b¹):式(VI-b)所示化合物与羟基保护试剂1反应,得到式(III-b)所示的化合物,



步骤(c¹):式(III-b)所示化合物与式(IV)所示化合物发生偶联反应,得到式(II-a)所示的化合物,



其中,X为Cl、Br或I;

各R¹和R²具有本发明所述的定义。

在一些实施方案中,步骤(b¹)中,所述羟基保护试剂1为2,2-二甲氧基丙烷、苯甲醛二甲缩醛、三甲基氯硅烷或叔丁基二甲基氯硅烷。

在一些实施方案中,步骤(b¹)的反应溶剂为甲苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或其任意组合。

在一些实施方案中,步骤(b¹)的反应温度为0℃~40℃;在一些实施方案中,步骤(b¹)的反应温度为10℃~40℃;在一些实施方案中,步骤(b¹)的反应温度为20℃~30℃。

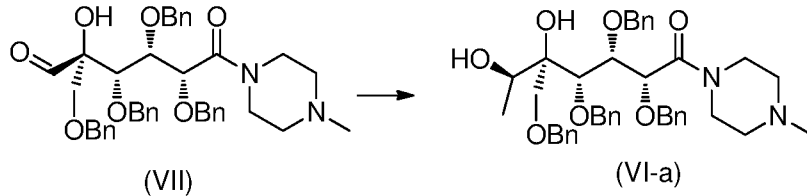
在一些实施方案中,步骤(c¹)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-b)所示化合物的1.0~1.4倍;在一些实施方案中,步骤(c¹)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-b)所示化合物的1.2~1.4倍;在一些实施方案中,步骤(c¹)中,所述式(IV)所示化合物的物质的量为式(III-b)所示化合物的1.2倍。

在一些实施方案中,步骤(c¹)的反应温度为10℃~40℃;在一些实施方案中,所述步骤(c¹)的反应温度为20℃~30℃。

在一些实施方案中,步骤(c¹)的反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、二氯甲烷或其任意组合。

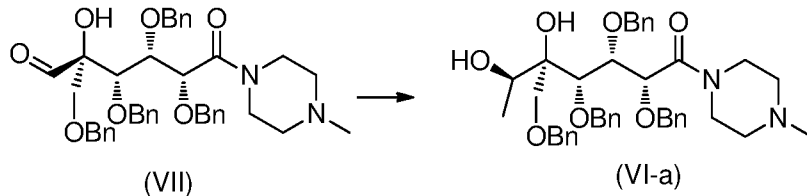
在一些实施方案中, 本发明所述式 (VI-a) 所述化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物, 与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



在一些实施方案中, 本发明所述式 (VI-a) 所述化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物, 在手性配体 1 存在的条件下, 与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



在一些实施方案中, 所述的手性配体 1 为双羟基手性配体或金属配体。

在另一些实施方案中, 所述双羟基手性配体为 *R*-1,1'-联-2-萘酚 (*(R)*-BINOL)、(4*R*,5*R*)-2,2-二甲基-*a,a,a',a'*-四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇 (TADDOL)、(*S*)-(-)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-2-萘酚 (*(S)*-H₈-BINOL) 或 Salen 配体。

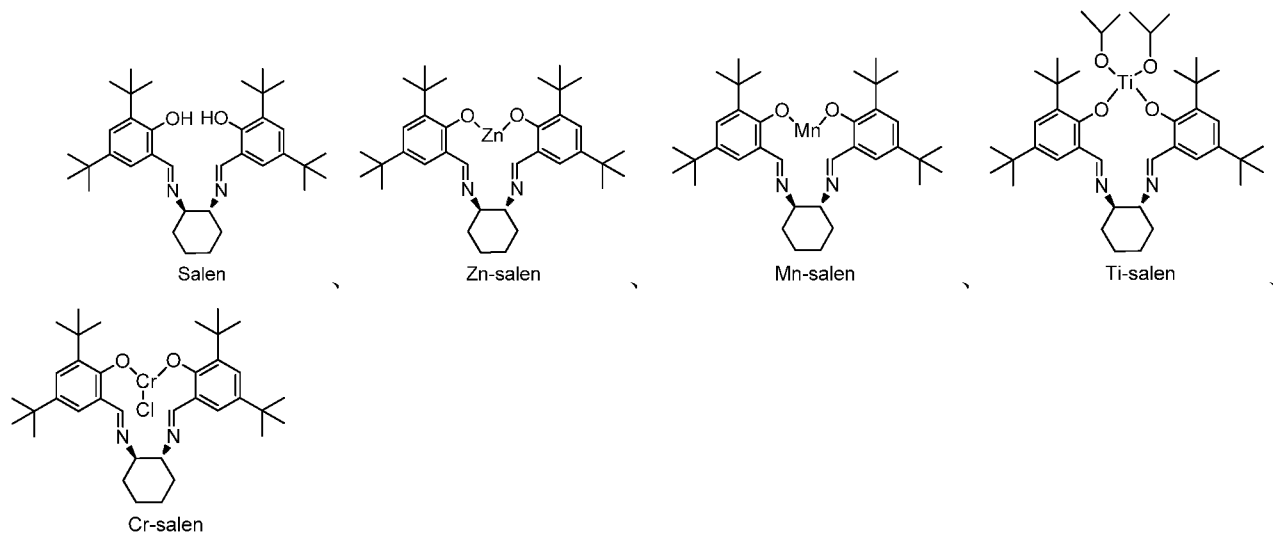
在另一些实施方案中, 所述金属配体为金属-Salen 配体、金属-BINOL 配体或(1*R*,2*R*)-(+)-*N,N'*-二对甲苯磺酰-1,2-环己二胺-金属配体。

在又一些实施方案中, 所述金属-Salen 配体为 Zn-Salen 配体, Mn-Salen 配体, Ti-Salen 配体或 Cr-Salen 配体; 在一些实施方案中, 所述金属-Salen 配体为 Ti-Salen 配体。

在又一些实施方案中, 所述金属-BINOL 配体为 Zn-BINOL 配体, Mn-BINOL 配体, Ti-BINOL 配体或 Cr-BINOL 配体。

在又一些实施方案中, 所述金属-BINOL 配体中 BINOL 为 *R* 构型或 *S* 构型。

在又一些实施方案中, 所述 Salen 配体、Zn-Salen 配体、Mn-Salen 配体、Ti-Salen 配体和 Cr-Salen 配体分别优选为以下结构:



在又一些实施方案中, 所述金属-Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.1~1.0 倍。

在又一些实施方案中, 所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0 倍以下。

在又一些实施方案中, 所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.10~1.0 倍。在又一些实施方案中, 所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下; 还在一些实施方案中, 所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.1 倍或 0.2 倍。

在又一些实施方案中, 所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01~0.9 倍; 在一些实施方案中, 所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05~0.2 倍; 在一些实施方案中, 所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05 倍、0.1 倍或 0.2 倍。

在又一些实施方案中, 所述 Ti-BINOL 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01~0.20 倍; 在一些实施方案中, 所述 Ti-BINOL 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05~0.20 倍。

在一些实施方案中, 步骤 (a) 进一步添加钛酸异丙酯、CrCl₂、ZnCl₂、MnCl₂ 或醋酸钴。

在另一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.5~5.0 倍; 在另一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~4.0 倍; 在一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.5~2.5 倍; 在一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~2.0 倍; 在一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍; 在一些实施方案中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0 倍、1.4 倍、2.0 倍、3.0 倍或 4.0 倍。

在一些实施方案中, 所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁、甲基氯化镁、甲基锂、三甲基铝或二甲基锌。

在一些实施方案中, 所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍、5.0 倍或 6.0 倍。

在另一些实施方案中, 所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍、5.0 倍或 6.0 倍。

在另一些实施方案中, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍; 在一些实施方案中, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍; 在一些实施方案中, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 倍或 5.0 倍。

如本发明所述, 二甲基锌的规格可以为 1 mol/L 的二甲基锌的甲苯溶液。

在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

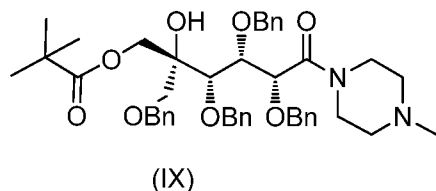
在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应温度为 10 °C ~ 40 °C, 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应温度为 20 °C ~ 30 °C。

在一些实施方案中, 步骤 (a) 中式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入, 滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10 °C ~ 25 °C; 在一些实施方案中, 步骤 (a) 滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10 °C ~ 0 °C。

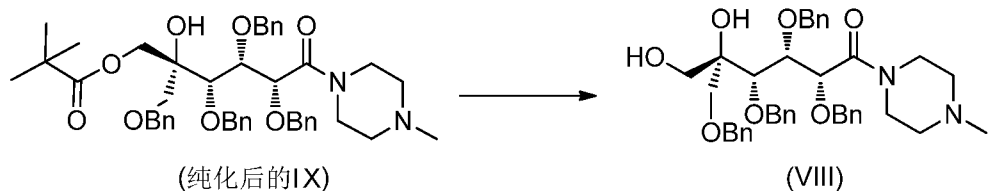
在一些实施方案中, 步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为甲基溴化镁, 反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合; 或者, 步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为二甲基锌, 反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

如本发明所述, 步骤 (a) 通过甲基化试剂 1 对醛基进行不对称加成反应, 引入新的手性中心, 此反应通过对手性配体的选择优化可以得到高 *ee* 值产物, 且中间体式 (VI-a) 所示化合物的产率高。另外, 甲基化试剂 1 的类型和用量对该反应的影响是不一样的。当甲基化试剂 1 为二甲基锌, 且二甲基锌的用量为式 (VII) 所述化合物的 4.0~6.0 倍时, 反应完全, 且产物的 *ee* 值高; 或者, 当甲基化试剂 1 为甲基溴化镁, 且甲基溴化镁的用量为式 (VII) 所述化合物的 4.0~5.0 倍时, 反应完全, 且产物的 *ee* 值高。在一些实施方案中, 本发明涉及所述式 (VII) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

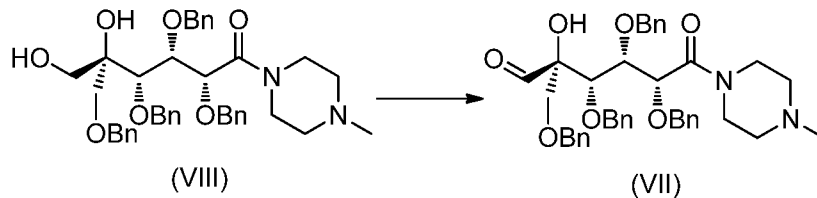
步骤 (1): 将含有式 (IX) 所示化合物的粗品溶解于溶剂 A 中, 然后向其中加入溶剂 B, 析出固体的式 (IX) 所示化合物,



步骤 (2): 式 (IX) 所示化合物在碱性试剂 1 作用下发生水解反应, 得到式 (VIII) 所示的化合物,



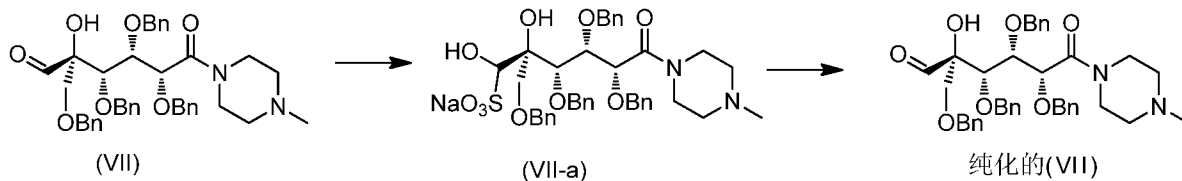
步骤 (3): 式 (VIII) 所示化合物在氧化剂 1 存在下经氧化反应, 得到式 (VII) 所示的化合物,



在一些实施方案中，所述式 (VII) 所示化合物任选地可以通过以下步骤进一步纯化：

步骤 (3-1)：式 (VII) 所示化合物与亚硫酸氢钠反应生成式 (VII-a) 所示化合物；

步骤 (3-2)：式 (VII-a) 所示化合物在碱性试剂的作用下反应得到纯化的式 (VII) 所示化合物；



在一些实施方案中，步骤 (3-1) 的反应溶剂为水。

在一些实施方案中，步骤 (3-2) 的反应溶剂为甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲醇、乙醇、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙醚或其任意组合。

在一些实施方案中，步骤 (3-2) 所述的碱性试剂为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠或碳酸铯。

在一些实施方案中，所述溶剂 A 为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、丙酮、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、异丙醚、苯甲醚或其任意组合；所述溶剂 B 为正庚烷、正己烷、环己烷、石油醚、水或其任意组合。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为甲苯，溶剂 B 为正庚烷。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为异丙醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为叔丁醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正庚烷。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正己烷。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为环己烷。

在又一些实施方案中，所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:3)~(1:10)；在一些实施方案中，所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:3)~(1:8)；在一些实施方案中，所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:8)、(1:5)、(1:3)或(1:4)。

在又一些实施方案中，所述乙醇和水的体积比为(1:0)~(3:1)；在一些实施方案中，所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(3:1)；在一些实施方案中，所述乙醇和水的体积比为(1:0)、(1:1)或(3:1)。

在又一些实施方案中，所述异丙醇和水的体积比为(1:0)~(3:1)；在一些实施方案中，所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(3:1)；在一些实施方案中，所述异丙醇和水的体积比为(3:1)。

在又一些实施方案中，所述乙醇和正庚烷的体积比为(3:1)~(1:3)；在一些实施方案中，所述乙醇和正庚烷的体积比为(1:1)~(3:1)；在一些实施方案中，所述乙醇和正庚烷的体积比为(1:1)。

在又一些实施方案中，所述乙醇和正己烷的体积比为(3:1)~(1:3)；在一些实施方案中，所述乙醇和正己烷的体积比为(1:1)~(3:1)；在一些实施方案中，所述乙醇和正己烷的体积比为(1:1)。

在又一些实施方案中，所述乙醇和环己烷的体积比为(3:1)~(1:3)；在一些实施方案中，所述乙醇和环己烷的体积比为(1:1)~(3:1)；在一些实施方案中，所述乙醇和环己烷的体积比为(1:1)。

在一些实施方案中，步骤 (1) 的析晶温度为 40°C ~ 10°C；在一些实施方案中，步骤 (1) 的析晶温度为 30°C ~ 10°C；在一些实施方案中，步骤 (1) 的析晶温度为 20°C ~ 30°C。

在一些实施方案中，步骤 (1) 溶解溶剂 A 的温度为 50°C ~ 70°C；在一些实施方案中，步骤 A 溶解溶剂 A 的温度为 50°C 或 70°C。

在一些实施方案中，步骤 (2) 中所述碱性试剂 1 为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

在一些实施方案中，步骤 (2) 所用的溶剂为二氯甲烷、甲苯、二氯乙烷、甲基叔丁基醚、二甲苯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其任意组合。

在一些实施方案中，步骤 (2) 的反应温度为 -10°C ~ 30°C；在一些实施方案中，步骤 (2) 的反应温度为 -10°C ~ 0°C。

在一些实施方案中，步骤 (3) 的氧化剂 1 为次氯酸钠、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO)、三氧化硫吡啶、氧气、臭氧、戴斯-马丁氧化剂、硝酸铁、2-碘酰基苯甲酸 (IBX) 或碘。

在一些实施方案中，步骤 (3) 所用的溶剂为甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二甲亚砆、二氯甲烷、二氯乙烷、*N,N*-二异丙基乙胺或其任意组合。

在一些实施方案中，步骤 (3) 的反应温度为 -10°C ~ 30°C ；在一些实施方案中，步骤 (3) 的反应温度为 0°C ~ 10°C ；在一些实施方案中，步骤 (3) 的反应温度为 0°C 或 10°C 。

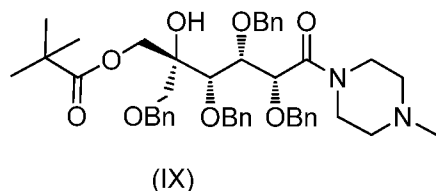
在一些实施方案中，步骤 (3) 所得式 (VII) 所示化合物需进一步干燥。

在一些实施方案中，步骤 (3) 需进一步经过洗涤并干燥。

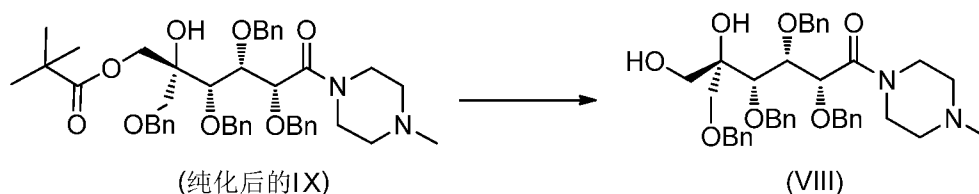
在一些实施方案中，步骤 (3) 中式 (VII) 所示化合物的含水量 $\leq 1\%$ ，在一些实施方案中，式 (VII) 所示化合物的含水量 $\leq 0.6\%$ 。

另一方面，本发明涉及一种式 (VII) 所示中间体的制备方法，包含以下步骤：

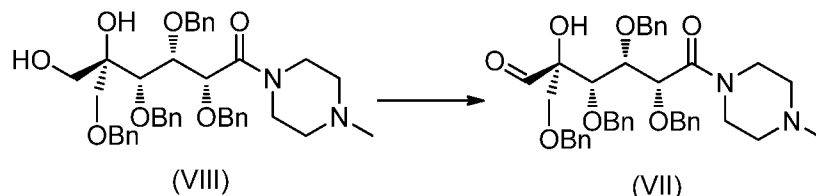
步骤 (1)：将含有式 (IX) 所示化合物的粗品溶解于溶剂 A 中，然后向其中加入溶剂 B，析出固体的式 (IX) 所示化合物，



步骤 (2)：式 (IX) 所示化合物在碱性试剂 1 作用下发生水解反应，得到式 (VIII) 所示的化合物，



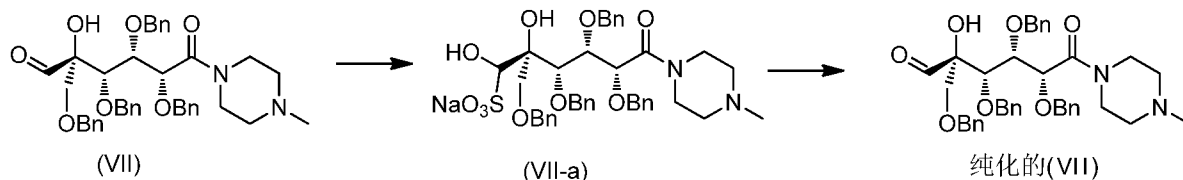
步骤 (3)：式 (VIII) 所示化合物在氧化剂 1 存在下经氧化反应，得到式 (VII) 所示的化合物，



在一些实施方案中，所述式 (VII) 所示化合物任选地可以通过以下步骤进一步纯化：

步骤 (3-1)：式 (VII) 所示化合物与亚硫酸氢钠反应生成式 (VII-a) 所示化合物；

步骤 (3-2)：式 (VII-a) 所示化合物在碱性试剂的作用下反应得到纯化的式 (VII) 所示化合物；



在一些实施方案中，步骤 (3-1) 的反应溶剂为水。

在一些实施方案中，步骤 (3-2) 的反应溶剂为甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲醇、乙醇、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙醚或其任意组合。

在一些实施方案中，步骤 (3-2) 所述的碱性试剂为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠或碳酸铯。

在一些实施方案中，所述溶剂 A 为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、丙酮、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、异丙醚、苯甲醚或其任意组合；所述溶剂 B 为正庚烷、正己烷、环己烷、石油醚、水或其任意组合。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为甲苯，溶剂 B 为正庚烷。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为异丙醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为叔丁醇，溶剂 B 为水。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正庚烷。

在另一些实施方案中，所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正己烷。

在另一些实施方案中,所述溶剂 A 为乙醇,溶剂 B 为环己烷。

在又一些实施方案中,所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:3)~(1:10);在一些实施方案中,所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:3)~(1:8);在一些实施方案中,所述甲苯和正庚烷的体积比为(1:8)、(1:5)、(1:3)或(1:4)。

在又一些实施方案中,所述乙醇和水的体积比为(1:0)~(3:1);在一些实施方案中,所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(3:1);在一些实施方案中,所述乙醇和水的体积比为(1:0)、(1:1)或(3:1)。

在又一些实施方案中,所述异丙醇和水的体积比为(1:0)~(3:1);在一些实施方案中,所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(3:1);在一些实施方案中,所述异丙醇和水的体积比为(3:1)。

在又一些实施方案中,所述乙醇和正庚烷的体积比为(3:1)~(1:3);在一些实施方案中,所述乙醇和正庚烷体积比为(1:1)~(3:1);在一些实施方案中,所述乙醇和正庚烷的体积比为(1:1)。

在又一些实施方案中,所述乙醇和正己烷的体积比为(3:1)~(1:3);在一些实施方案中,所述乙醇和正己烷体积比为(1:1)~(3:1);在一些实施方案中,所述乙醇和正己烷的体积比为(1:1)。

在又一些实施方案中,所述乙醇和环己烷的体积比为(3:1)~(1:3);在一些实施方案中,所述乙醇和环己烷体积比为(1:1)~(3:1);在一些实施方案中,所述乙醇和环己烷的体积比为(1:1)。

在一些实施方案中,步骤 (1) 的析晶温度为 40°C ~ 10°C;在一些实施方案中,所述,步骤 (1) 的析晶温度为 30°C ~ 10°C;在一些实施方案中,所述,步骤 (1) 的析晶温度为 20°C ~ 30°C。

在一些实施方案中,步骤 (1) 溶解溶剂 A 的温度为 50°C ~ 70°C;在一些实施方案中,步骤 A 溶解溶剂 A 的温度为 50°C 或 70°C。

在一些实施方案中,步骤 (2) 中所述碱性试剂 1 为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾。

在一些实施方案中,步骤 (2) 所用的溶剂为二氯甲烷、甲苯、二氯乙烷、甲基叔丁基醚、二甲苯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其任意组合。

在一些实施方案中,步骤 (2) 的反应温度为-10°C ~ 30°C;在一些实施方案中,步骤 (2) 的反应温度为-10°C ~ 0°C。

在一些实施方案中,步骤 (3) 的氧化剂 1 为次氯酸钠、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO)、三氧化硫吡啶、氧气、臭氧、戴斯-马丁氧化剂、硝酸铁、2-碘酰基苯甲酸 (IBX) 或碘。

在一些实施方案中,步骤 (3) 所用的溶剂为甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二甲亚砜、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二异丙基乙胺或其任意组合。

在一些实施方案中,步骤 (3) 的反应温度为-10°C ~ 30°C;在一些实施方案中,步骤 (3) 的反应温度为 0°C ~ 10°C;在一些实施方案中,步骤 (3) 的反应温度为 0°C 或 10°C。

在一些实施方案中,步骤 (3) 所得到式 (VII) 所示化合物需进一步干燥。

在一些实施方案中,步骤 (3) 需进一步经过洗涤并干燥。

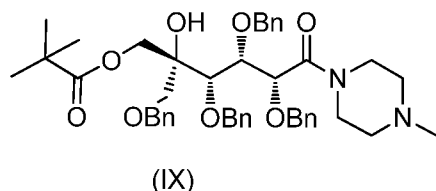
在一些实施方案中,步骤 (3) 中式 (VII) 所示化合物的含水量≤1%,在一些实施方案中,式 (VII) 所示化合物的含水量≤0.6%。

本发明式 (IX) 所示化合物经过了进一步纯化后再用于制备式 (VII) 所示化合物。经过对式 (IX) 所示化合物的重结晶,能有效去除上一步格氏反应后残留的杂质(如特戊酸碘甲酯),使反应过程中杂质追溯更容易;并且,该纯化方法简单,可控,并且有利于下一步反应的控制;同时经过纯化后处理得到的式 (IX) 所示化合物再经过水解及氧化反应,可以高产率、高纯度的得到式 (VII) 所示化合物。发明人经过大量的试验发现,当 (IX) 所示化合物未经纯化时,所得到的式 (I) 所示化合物的总产率小于 15%,同时,中间体式 (II) 所示化合物的后处理需要采用硅胶柱层析纯化,不利于工业化生产。

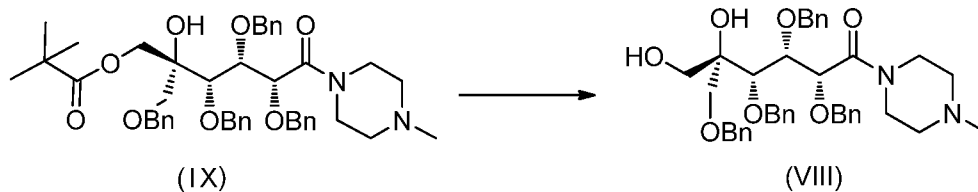
如本发明所述,步骤 (3) 中,不同的氧化剂 1 对反应的影响是不一样的,本发明经过了大量的筛选试验发现,当氧化剂 1 为三氧化硫吡啶时,反应的产率较高,所得到的式 (IV) 所述化合物纯度较高。后处理过程中要经过多次洗涤(如用水或食盐水多次洗涤),洗涤完成后需做干燥处理,含水量过高产物易变质。

在一些实施方案中,本发明所述式 (VII) 所示中间体的制备方法,包含以下步骤:

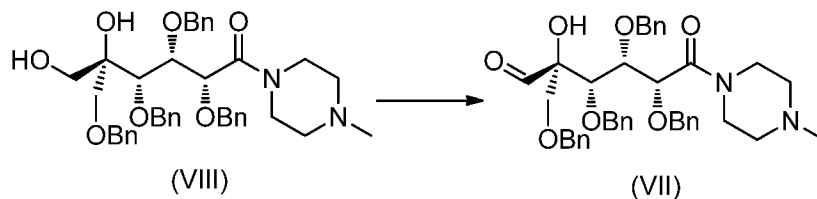
步骤 (1): 将含有式 (IX) 所示化合物的粗品溶解于溶剂 A 中,然后向其中加入溶剂 B,析出固体的式 (IX) 所示化合物,



步骤 (2): 式 (IX) 所示化合物在碱性试剂 1 作用下发生水解反应,得到式 (VIII) 所示的化合物,



步骤 (3): 式 (VIII) 所示化合物在氧化剂 1 作用下经氧化反应, 得到式 (VII) 所示的化合物,



其中, 所述溶剂 A 为甲苯, 溶剂 B 为正庚烷, 所述甲苯和正庚烷的体积比为 (1:3)~(1:8);

步骤 (1) 的析晶温度为 30°C~10°C;

步骤 (2) 中所述碱性试剂 1 为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾;

步骤 (2) 所用的溶剂为二氯甲烷、甲苯、二氯乙烷、甲基叔丁基醚、二甲苯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其任意组合;

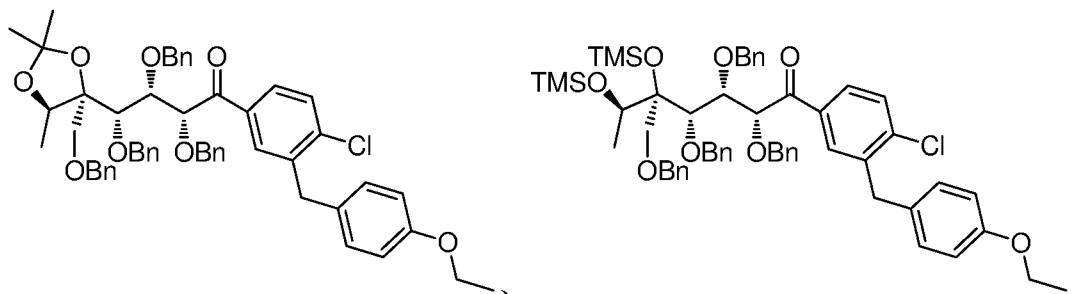
步骤 (2) 的反应温度为 -10°C~0°C;

步骤 (3) 的氧化剂 1 为次氯酸钠、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物、三氧化硫吡啶、氧气、臭氧、戴斯-马丁氧化剂、硝酸铁、2-碘酰基苯甲酸或碘;

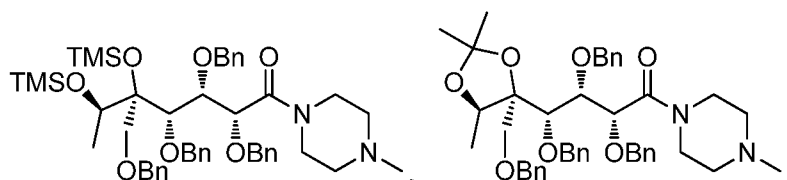
步骤 (3) 所用的溶剂为甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二甲亚砜、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二异丙基乙胺或其组合;

步骤 (3) 的反应温度为 0°C~10°C。

在一些实施方案中, 式 (II) 所示的化合物具有以下之一所示的结构:

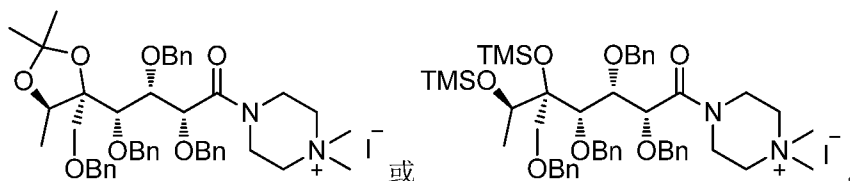


在一些实施方案中, 式 (III-a) 所示的化合物具有以下之一所示的结构:

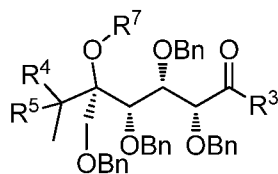


在一些实施方案中, 本发明还包含式 (III-a) 所示化合物的药学上可接受的盐, 其中所述药学上可接受的盐为甲基季铵盐、苄基季铵盐、乙基季铵盐、草酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、磷酸盐或乙酸盐。

在一些实施方案中, 式 (III-b) 所示的化合物具有以下之一所示的结构:



另一方面, 本发明涉及一种制备式 (II) 所示化合物的中间体, 所述中间体选自式 (ii) 所示结构的化合物或式 (ii) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化合物或其药学上可接受的盐,



(ii)

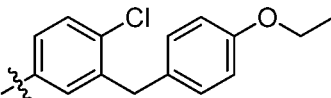
其中，

R⁴ 为 H、D 或 -O-R⁶；

R⁵ 为 H；

或 R⁴、R⁵ 和与它们相连的碳原子一起形成 -C(=O)-；

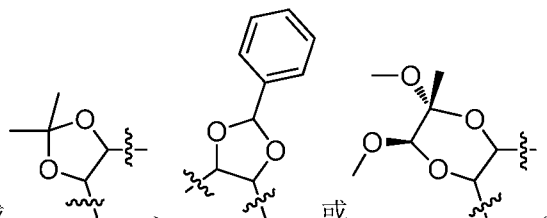
R³ 为哌嗪基、吗啉基、甲基哌嗪基或



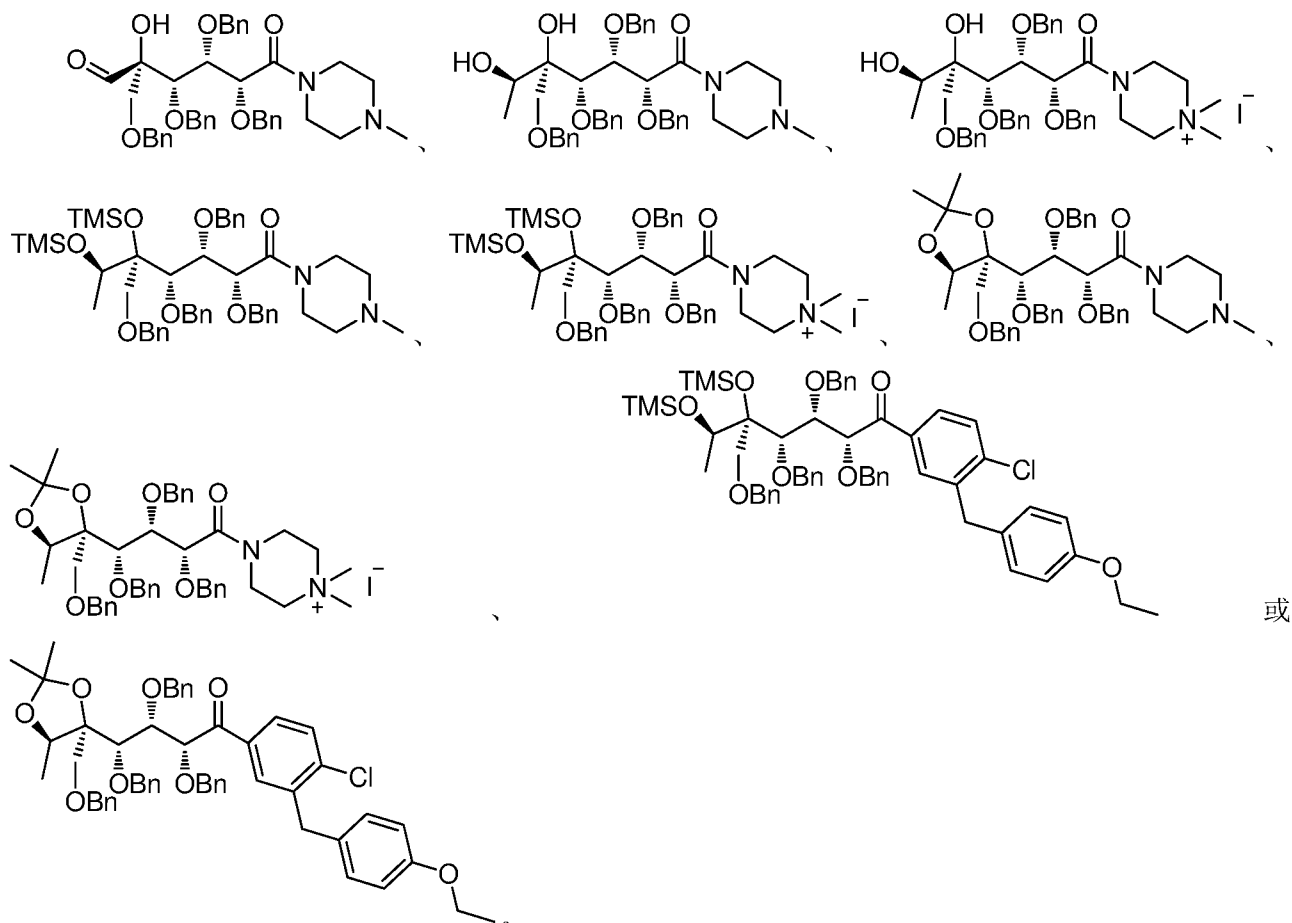
；

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地为 H、D、苄基、三苯基甲基、对甲氧基苄基、叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、苄氧羰基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基，

或 R⁶、R⁷ 和与它们相连的 OCHCO 或氧原子一起，形成



在一些实施方案中，本发明涉及具有以下之一所示的结构的化合物，



或

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。
本发明的详细说明

本发明提供了一种作为钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT) 抑制剂的化合物 (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1*R*)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 (I) 的制备方法及其重要中间体, 本领域技术人员可以借鉴本文内容, 适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是, 所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的, 它们都被视为包括在本发明中。

定义和一般术语

除非另有说明, 本发明所用说明书和权利要求书中的术语具有下述定义。

现在详细描述本发明的某些实施方案, 其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案, 它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到, 许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下 (包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术, 等等), 以本申请为准。

应进一步认识到, 本发明的某些特征, 为清楚可见, 在多个独立的实施方案中进行了描述, 但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之, 本发明的各种特征, 为简洁起见, 在单个实施方案中进行了描述, 但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明, 本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明, 应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的, 化学元素与元素周期表CAS版, 和《化学和物理手册》, 第75版, 1994一致。此外, 有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007中的描述, 其全部内容通过引用并入本文。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突, 本文所使用的冠词“一”、“一个 (种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此, 本文所使用的这些冠词是指一个或多个 (即至少一个) 宾语的冠词。例如, “一组分”指一个或多个组分, 即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

术语“任选地”, “任选的”或“任选”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生, 并且该描述包括其中发生该事件或状况的情况, 以及其中未发生该事件或状况的情况。

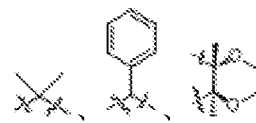
本发明所使用的术语“当量”或“eq”数, 是按照化学反应的当量关系, 以每步中所用基本原料为基准 (1 当量), 所需要的其他原材料的当量用量。

术语“包含”为开放式表达, 即包括本发明所指明的内容, 但并不排除其他方面的内容。

术语“室温”是指 10 °C~40 °C, 在一些实施方案中, “室温”是指 10~30°C; 在一些实施方案中, 室温是指 15 °C~35°C; 还在一些实施方案中, “室温”是指 20 °C~30 °C。

另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各...独立地为”与“...各自独立地为”和“...独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响, 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响。

术语“保护基团”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候, 通常用来阻断或保护的特定功能性。例如, “氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性, 合适的氨基保护基团包括乙酰基, 三氟乙酰基, 叔丁氧羰基 (BOC, Boc), 苄氧羰基 (CBZ, Cbz) 和 9-苄基氧羰基 (Fmoc)。相似地, “羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性, 合适的保护基团包括苄基 (Bn)、苄氧羰基 (Cbz)、三苯基甲基、对甲氧基苄基 (PMB)、叔丁基二甲基硅基 (TBDMS)、三甲基硅基 (TMS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、三乙基硅基 (TES)、三异丙基硅基 (DIPS)、



2-(三甲硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基、等。

“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性, 一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph, 氰基乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基, 2-(对甲苯磺酰基)乙基, 2-(对硝基苯磺酰基)乙基, 2-(二苯基膦基)乙基, 硝基乙基, 等等。对于保护基团一般的描述可参考文献: T W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

在本发明的上下文中, 所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现 1%、2%、5%、7%、8%或 10%等差异。每当公开一个具有 N 值的数字时, 任何具有 N+/-1%, N+/-2%, N+/-3%, N+/-5%, N+/-7%, N+/-8%或 N+/-10%值以内的数字会被明确地公开, 其中“+/-”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限, DL, 和一个上限, DU, 时, 任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。

本发明所述的所有反应步骤反应到一定程度如原料消耗大约大于 70%，大于 80%，大于 90%，大于 95%，或经检测反应原料已经消耗完毕后进行后处理，如冷却，收集，提取，过滤，分离，净化处理或其组合。可以通过常规的方法如薄层层析法（TLC）、高效液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC）等方法检测反应程度。可以采用常规的方法对反应溶液进行后处理，例如，通过减压蒸发或常规蒸馏反应溶剂后收集粗产物，直接投入下一步反应；或直接过滤得到粗产物，直接投入下一步反应；或静置后，倾出上层清液得到粗产物，直接投入下一步反应；或选择适当的有机溶剂或其组合进行萃取，蒸馏，结晶，柱层析，润洗，打浆等纯化步骤。

本发明所述的各反应步骤所使用的溶剂没有特别限制，任何在一定程度上能溶解起始原料并且不抑制反应的溶剂均包含在本发明中。另外，本领域的许多类似改动，等同替换，或等同于本发明所描述的溶剂，溶剂组合，及溶剂组合的不同比例，均视为本发明的包含范围。本发明给出了各反应步骤所使用的较佳的溶剂。

本发明所述的溶剂中水分的含量，没有特别的限制，即，溶剂中水分的含量不影响本发明所述反应的发生。任何在一定程度上能在本发明中使用的含有一定量的水分的溶剂，均视为本发明所述的溶剂。如溶剂中水分的含量大约小于 0.05%，小于 0.1%，小于 0.2%，小于 0.5%，小于 5%，小于 10%，小于 25%，小于 30%，或为 0%。在一些实施方案中，所述溶剂的水分含量在一定范围内，更有利于反应的进行；例如，在以乙醇作为反应溶剂的步骤，使用无水乙醇，更有利反应的进行。在一些实施方案中，所述溶剂的水分含量超出一定范围，可能会影响反应的进行（例如，影响反应的收率），但并不影响反应的发生。

一般合成和检测方法

在本说明书中，如果在化学名称和化学结构间存在任何差异，以结构为准。

所属领域的技术人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多与本发明所述的化合物相似的化合物。所属领域的技术人员通过修饰方法，如适当的保护基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改也可以实现本发明，这些常规的制备方法修改也应当认为是属于本发明的范围。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于其他与本发明所述的化合物相似的化合物的制备。

一般地，本发明所描述的方法能制备得到本发明如式 (I) 所示的化合物。下面的实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

化合物的结构是通过核磁共振（¹H-NMR、¹³C-NMR）来确定的。¹H-NMR、¹³C-NMR 化学位移（δ）以百万分之一（ppm）的单位给出。¹H-NMR、¹³C-NMR 的测定是用 Bruker Ultrashield - 400 核磁共振谱仪和 Bruker Avance III HD 600 核磁共振谱仪，测定溶剂为氘代氯仿（CDCl₃）、氘代甲醇（CD₃OD）或者氘代 DMSO（DMSO-*d*₆），用 TMS (0 ppm) 或氘代氯仿 (7.26 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰), d (doublet, 双峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 宽峰), dd (doublet of doublets, 四重峰), dt (doublet of triplets, 双三重峰), ddd (doublet of doublet of triplets, 双三重峰), ddt (doublet of doublet of triplets, 双三重峰), td (triplet of doublets, 三双重峰), brs (broadened singlet, 宽单峰)。偶合常数 *J*，用赫兹 (Hz) 表示。

MS 的测定用 Agilen-6120 Quadrupole LC/MS 质谱仪；

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板。

柱层析一般使用青岛海洋化工 200 目~300 目或 300 目~400 目硅胶为载体。

本发明的起始原料是已知的，并且可以在市场上购买到得，购买自上海韶远公司(Shanghai Accela Company)、安耐吉公司(Energy Company)、百灵威公司(J&K)、成都艾尔泰公司(Chengdu Aiertai Company)、天津阿法埃莎公司(Alfa Company)等公司，或者按照本领域已知的方法来合成。

；

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球或钢釜；

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球或者是一个约 1L 容积的不锈钢高压反应釜；

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应温度为室温；

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法（TLC），反应所使用的展开剂体系有：二氯甲烷和甲醇体系，二氯甲烷和乙酸乙酯体系，石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

柱层析的洗脱剂的体系包括：A：石油醚（或正己烷、环己烷或正庚烷等）和乙酸乙酯体系，B：二氯甲烷和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和甲醇体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的氨水或醋酸等进行调节。

HPLC 是指高效液相色谱；

HPLC 的测定使用安捷伦 1200 高压液相色谱仪(Zorbax Eclipse Plus C18 150×4.6 mm 色谱柱)；

HPLC 测试条件：运行时间：30 min 柱温：35 °C PDA：210 nm, 254 nm

流动相：A 相：H₂O B 相：乙腈 流速：1.0 mL/min

下面简写词的使用贯穿本发明：

TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	钛酸四异丙酯
KBr	溴化钾	IBX	2-碘酰基苯甲酸
NaClO	次氯酸钠	DMSO	二甲基亚砷
(<i>R</i>)-BINOL	<i>R</i> -1,1'-联-2-萘酚	DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
Mass%	质量百分比	DCM	二氯甲烷
LiCl	氯化锂	min	分钟
h	小时	r.t.	室温
<i>i</i> -PrMgCl·LiCl	异丙基氯化镁-氯化锂		
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-二甲基- <i>a,a,a'</i> , <i>a'</i> -四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇		
(<i>S</i>)-H ₈ -BINOL	(<i>S</i>)-(-)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-2-萘酚		

附图说明

图1 是实施例7 中式 (I) 所示的化合物的质谱图。

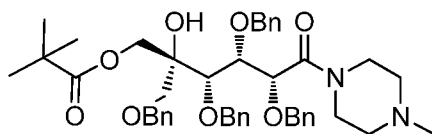
具体实施方式

本发明实施例公开了制备光学纯的 (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1*R*)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 (I) 的方法。本领域技术人员可以借鉴本文内容，或者适当改进工艺参数来实现本发明的内容。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明的保护范围中。本发明的方法已经通过实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明的技术。

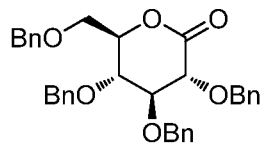
为了进一步理解本发明，下面结合实施例对本发明进行详细说明。

实施例

实施例 1 [(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧基甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己基] 2,2-二甲基丙酸酯

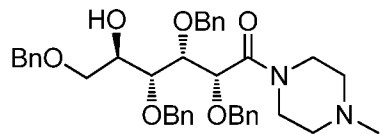


步骤 1 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-(苄氧基甲基)四氢吡喃-2-酮



将化合物 2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃葡萄糖 (100.0 kg, 185.0 mol, 纯度: 99.0%) 溶于二氯甲烷 (466 kg) 中，加入饱和碳酸氢钠 (31.08 kg, 370 mol) 水溶液 (312 kg)，冷却至 0°C，加入溴化钾 (13.2 kg, 111 mol) 和 TEMPO (2.9 kg, 18.6 mol)，搅拌 1 分钟后，一次性加入 NaClO 溶液 (426 kg, 481 mol, 4.0 mass%)，混合物继续搅拌 1 小时。分液，有机相用饱和食盐水 (200 kg) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到标题化合物为黄色油状物 (99.6 kg, 185 mol, 产物含量: 97.3%，收率: 100%)。

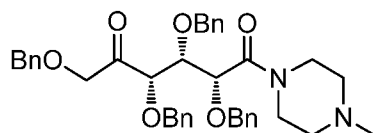
步骤 2 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,6-四苄氧基-5-羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1-酮



在室温下，将 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-(苄氧基甲基)四氢吡喃-2-酮 (99.6 kg, 185 mol, 纯度: 97.3%) 溶于甲苯 (520 kg) 中，室温氮气保护下缓慢滴入 *N*-甲基哌嗪 (46 kg, 460 mol)，保持内温在 30°C 以内，搅拌反应 12 小时。反应完毕后，向反应液中缓慢加入水 (137 kg)，滴加完毕后继续搅拌 20 min 后分液，重复两次分液，保留上层甲苯溶液。

在室温下，往上述甲苯溶液中滴加正庚烷 (684 kg)，搅拌 4 h。溶液中缓慢析出白色固体，离心，50°C 真空干燥得到标题化合物为类白色固体 (94.2 kg, 147.4 mol, 产物含量: 98.7%，收率: 79.7%)。

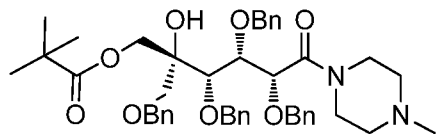
步骤 3 (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4,6-四苄氧基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1,5-二酮



将(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,6-四苄氧基-5-羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1-酮 (20.0kg, 31.3mmol, 纯度: 98.7%) 溶于甲苯 (52.8 kg) 中, 加入 DMSO (44 kg) 和 DIPEA (27.8 kg, 215 mol), 混合物在氮气氛围下冷却至 5°C, 在 5-10°C 下滴加三氧化硫吡啶复合物 (17.4 g, 109 mol) 的 DMSO (66 kg) 溶液, 滴加时间约 30 分钟, 滴加完成后, 混合物在 5-10°C 下搅拌 4 小时。加入甲苯 (40 kg) 稀释, 饱和食盐水 (80kg × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物为棕色油状物产物 (19.9 kg, 31.3 mol, 产物含量: 93.2%, 收率: 100%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.12-7.38 (m, 23H), 4.67 (d, 2H), 4.58 (q, 3H), 4.51 (t, 1H), 4.32-4.46 (m, 7H), 4.24 (q, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 5H)。

步骤 4 [(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己基] 2,2-二甲基丙酸酯



将特戊酸碘甲酯 (21.9 kg, 90.3 mol) 溶于无水四氢呋喃 (96.7 kg) 中并在氮气氛围下冷却至 -78°C, 滴加 *i*-PrMgCl·LiCl (106.5 kg, 132 mol, 1.3 mol/L) 约 1 小时, 滴加完成后, 反应液继续在 -78°C 下搅拌 1 小时得到氯(2,2-二甲基丙酰氧甲基)镁, 向反应瓶中滴加 (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4,6-四苄氧基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1,5-二酮 (19.9 kg, 31.3 mol, 纯度: 93.2%) 的甲苯溶液 (68.9 kg) 溶液。滴加完毕后, 所得混合物继续在 -78°C 下搅拌 2.5 小时。向反应液中滴加冰乙酸 (11.0 kg) 的甲苯 (30 kg) 溶液淬灭反应, 分液, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液 (200 kg) 和饱和食盐水 (300 kg) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物的粗产物为黄色油状物产物 (23.5 kg, 31.3 mol, 产物含量: 75.6%, 收率: 100%)。

步骤 4 标题化合物的纯化方法:

方法一:

室温下, 向装有步骤 4 标题化合物的粗产物的反应瓶中加入溶剂 A, 在一定温度下搅拌溶解, 再滴加溶剂 B, 有类白色固体析出, 继续搅拌直到固体析出完全, 抽滤, 得到纯化后的标题化合物为类白色固体。示例 1-13 所用的溶剂 A、溶剂 B、体积比 (溶剂 A/溶剂 B)、溶解温度、固体析出温度、析出固体时间和试验结果如表 1 所示。

表 1:

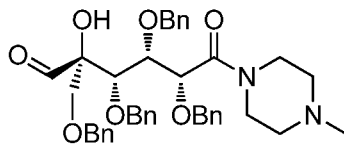
示例	溶剂 A	溶剂 B	体积比 (溶剂 A/溶剂 B)	溶解 温度	固体析出 温度	析出固体 时间 (小时, h)	试验结果	
							产物 含量	产率
1	甲苯	正庚烷	1:4	55°C	r.t.	12	93.4%	62.0%
2	甲苯	正庚烷	1:5	55°C	r.t.	12	93.7%	87.2%
3	甲苯	正庚烷	1:3	55°C	r.t.	12	95.1%	68.3%
4	甲苯	正庚烷	1:8	55°C	r.t.	12	93.1%	83.2%
5	甲苯	正己烷	1:5	r.t.	r.t.	12	93.2%	39.1%
6	乙酸乙酯	正庚烷	1:5	70°C	10°C	12	95.2%	11.0%
7	乙醇	水	1:1	70°C	r.t.	12	91.2%	50.0%
8	乙醇	水	3:1	70°C	10°C	12	97.1%	60.0%
9	异丙醇	水	3:1	70°C	r.t.	12	93.4%	35.1%
10	乙醇	正庚烷	1:1	70°C	10°C	12	98.7%	32.4%
11	正丁醇	正庚烷	1:1	70°C	10°C	12	97.9%	12.3%
12	乙醇	正己烷	1:1	70°C	10°C	12	98.2%	32.1%
13	乙醇	环己烷	1:1	70°C	10°C	12	97.1%	37.2%

方法二:

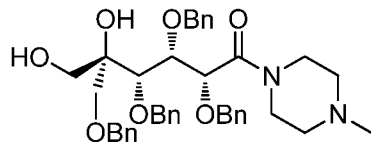
室温下, 向装有标题化合物的粗产物 (10 g, 纯度:82.1%) 的反应瓶中加入乙醇 (10 mL), 70°C 搅拌溶解, 降温至 10°C 搅拌 4 小时, 抽滤, 50°C 真空干燥得到纯化后的标题化合物为类白色固体 (4.08g, 产率: 40.8%, 纯度:97.9%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.45 – 7.07 (m, 20H), 5.23 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (t, 3H), 4.55 – 4.41 (m, 5H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)。

实施例 2 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己醛



步骤 1 (2R,3S,4S,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1-酮



示例 1:

向反应瓶中加入实施例 1 步骤 4 方法一示例 2 制备得到的[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己基] 2,2-二甲基丙酸酯 (10.0 kg, 13.3 mol, 纯度: 93.7%) 和甲苯 (60 L), 降温至 0°C, 一次性加入甲醇钠 (1.5 kg, 27.8 mol), 0°C 搅拌 5 小时。反应完毕后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50 L) 调节 pH 为 7-8, 分液, 向体系中加入饱和食盐水 (13 L), 分液, 减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色油状产物 (8.89 kg, 13.3 mol, 产物含量: 88.6%, 收率: 100%)。

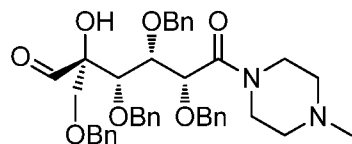
示例 2-9:

将[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己基] 2,2-二甲基丙酸酯 (纯度: 93.7%) 加入合适的溶剂 (6 mL/g) 中, 降温至 0°C, 一次性加入碱性试剂 1, 在一定的反应温度下反应。反应完毕后, 参考实施例 2 步骤 1 示例 1 的后处理方法, 得到标题化合物为淡黄色油状产物。示例 2-9 的所用的碱性试剂 1、溶剂、反应温度、反应时间和试验结果如表 2 所示。

表 2:

示例	碱性试剂 1	碱性试剂 1 用量	溶剂	反应温度	反应时间	试验结果	
						产物含量	原料剩余
2	甲醇钠	2.0eq	甲苯	0°C	5 h	87.5%	3.7%
3	甲醇钠	2.0eq	甲苯	30°C	5 h	63.7%	1.3%
4	甲醇钠	2.0eq	甲苯	-10°C	20 h	81.4%	6.8%
5	甲醇钠	2.0eq	二氯甲烷	0°C	4 h	88.4%	1.9%
6	甲醇钠	2.0eq	甲基叔丁基醚	0°C	4 h	92.4%	1.6%
7	乙醇钠	2.0eq	甲苯	0°C	5 h	85.1%	3.1%
8	叔丁醇钾	2.0eq	甲苯	0°C	5 h	82.8%	2.8%
9	碳酸钾	2.0eq	甲醇	0°C	23 h	77.4%	6.8%

步骤 2 (2S,3S,4S,5R)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-己醛



示例 1:

将实施例 2 步骤 1 示例 1 制备的(2R,3S,4S,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1-酮 (8.89 kg, 13.3 mol, 纯度: 88.6%) 溶解于甲苯 (26.7 L) 和二甲基亚砜 (17.78 L), 氮气保护下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (12.3 kg, 95.2 mol), 降温至 0°C, 滴加三氧化硫吡啶复合物 (7.55 kg, 47.4 mol) 的二甲基亚砜溶液 (26.7 L), 保持 0°C 反应 1 小时。反应完成后, 0°C 下向反应溶液中滴加水 (72.8 L), 滴加完毕缓慢升至室温, 用饱和食盐水 (30.8 × 3 L) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物为淡黄色粘稠状产物 (8.88 kg, 13.3 mol, 产物含量: 78.6%, 收率: 100%, 含水量 0.53%)。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 669.3[M+H]⁺;

示例 2-8:

将(2R,3S,4S,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)己烷-1-酮 (纯度: 88.6%) 溶解于合适溶剂 (4L/kg) 中, 氮气保护下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (7.0 eq), 降温至 0°C, 滴加合适的氧化剂 1 (2.0-4.0 eq), 在一定温度下反应。反应完成后, 参考示例 1 的后处理方法, 得到标题化合物为淡黄色粘稠状产物 (含水量 ≤ 1%)。示例 2-8 的所用的氧化剂 1、

溶剂、反应温度、反应时间和试验结果如表 3 所示。

表 3:

示例	氧化剂 1 及用量	反应溶剂	反应温度	反应时间	试验结果		
					产物含量	原料剩余	产物含水量
2	三氧化硫吡啶 (3.5 eq)	甲苯/二甲亚砜	0°C	1 h	83.8%	0.9%	0.48%
3	三氧化硫吡啶 (3.5 eq)	二氯甲烷/二甲亚砜	0°C	1 h	81.2%	1.0%	0.54%
4	三氧化硫吡啶 (3.5 eq)	甲基叔丁基醚/二甲亚砜	0°C	1 h	79.3%	1.5%	0.46%
5	次氯酸钠 (2.6 eq) / TEMPO (0.1eq)	二氯甲烷	0°C	0.1 h	10.7%	71.1%	-
6	氧气 (1-2 大气压)	甲苯	-10°C	20 h	0.5%	83%	-
7	硝酸铁 (0.1eq) / TEMPO (0.1eq) / 氧气(1-2 个大气压)	二氯乙烷	30°C	18 h	7.8%	72.4%	-
8	TEMPO (0.1eq)/ 碘 (3.0eq)	二氯甲烷	0°C	4 h	1.4%	41.9%	-

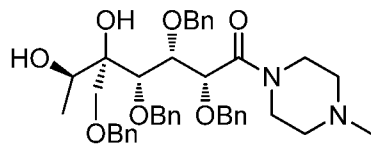
备注: “-” 代表未测。

示例 9:

在氮气保护下, 向装有(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-己烷-1-酮 (53.88 kg) 的反应釜中加入甲苯 (161.6 kg)、二甲亚砜 (125.0 kg), 开启搅拌, 搅拌至(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-己烷-1-酮完全溶解后, 加入 DIPEA (74.2kg), 开启温控, 釜内温度降至 2±2°C 时, 向反应釜内滴加三氧化硫吡啶的 DMSO (180.4kg) 溶液, 控制滴加过程温度≤10°C, 滴加完毕, 保温搅拌 1h 取样检测, 反应完成。向反应釜内加入饮用水 (441.4kg), 搅拌 5min, 静置 10min, 分液保留有机相, 用饱和食盐水 (594.6kg) 洗涤有机相 3 次。滴加亚硫酸氢钠 (74.2kg) 水 (80.8kg) 溶液, 滴加完毕搅拌 12h, 分液, 保留中层油状物, 油状物用甲苯 (161.0kg) 洗涤 (2 次), 得到[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-1,2-二羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己基] 磺酸钠, 为油状物, 该油状物返釜直接用于下步反应 (48.6 kg, 产物含量: 88.5%, 收率: 78.2%)。

向装有[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-1,2-二羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己基] 磺酸钠(10.49kg, 13.6 mol) 反应釜内加入甲苯 (26.6 kg) 和碳酸钠 (5.63kg, 53.1mol) 水 (35.5 kg) 溶液, 搅拌 8h, 则停止搅拌, 静置、分液, 用饱和食盐水洗有机相, 减压浓缩至无明显馏分, 得到标题化合物为淡黄色粘稠状产物 (8.17kg, 12.5 mol, 收率: 92%, 产物含量: 88.3%, 含水量: 0.4%)。

实施例 3 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮



示例 1:

室温下, 向反应釜中加入二氯甲烷 (32.5 kg), *R*-1,1'-联-2-萘酚 (0.77 kg, 2.7 mol), 氮气保护下加入钛酸异丙酯 (5.42 kg, 19.07 mol), 降温至 10°C, 一次性加入二甲基锌 (53 L, 1 mol/L), 降温至 -20°C, 滴加实施例 2 步骤 2 示例 1 制备的 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己醛 (8.88 kg, 13.3 mol, 纯度: 78.6%) 的甲苯 (28 kg) 溶液, 滴加过程中控制温度为 -10°C~0°C, 滴加完毕, 继续搅拌 20 分钟后恢复室温搅拌 4 小时。反应完成后, 将反应液降温至 -25°C, 缓慢加入到提前降温至 -10°C 的二氯甲烷 (94.1 kg)、浓盐酸 (37.3 kg) 和水 (88.8 kg) 混合溶液中, 搅拌 20 分钟, 分液, 有机相依次用水 (44 kg)、饱和碳酸氢钠溶液 (48 kg) 和 10% 食盐水 (45 kg) 洗涤, 减压浓缩得到标题化合物为棕色粘稠物 (9.09 kg, 13.3 mol, 产物含量: 78.8%, 收率: 100%)。

示例 2-17:

室温下向加入合适的溶剂 (3.0 L/kg) 和(*R*)-BINOL, 氮气保护下任选地加入钛酸异丙酯, 降温至 10°C, 一次性加入甲基化试剂 1, 在合适的滴加底物温度下滴加 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己醛 (纯度: 78.6%) 的甲苯溶液, 滴加完毕, 继续搅拌 20 分钟后, 在一定反应温度下搅拌反应 4 小时。反应完成后, 参考示例 1 的后处理方法, 得到标题化合物为棕色粘稠物。

示例 2-17 的制备方法参考示例 1 的方法, 所用的溶剂、甲基化试剂 1、甲基化试剂 1 的用量、钛酸异丙酯的用量, (*R*)-BINOL

的用量、滴加底物的温度、反应温度和试验结果如表 4 所示。

表 4:

示例	溶剂	钛酸异丙酯 用量	甲基化试剂 1	甲基化试剂 1 用量	(R)-BINOL 用量	滴加底物温度	反应温度	试验结果		
								ee	产物含量	反应情况
2	二氯甲烷	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.05 eq	-10°C	rt	81.8%	61.4%	完全
3	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.2 eq	0°C	rt	92.3%	72.1%	完全
4	二氯甲烷	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	0°C	rt	93.5%	75.6%	完全
5	二氯甲烷	1.0 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	0°C	rt	90.1%	69.6%	完全
6	二氯甲烷	2.0 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	0°C	rt	92.0%	71.4%	完全
7	甲苯	2.0 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	0°C	rt	93.1%	73.2%	完全
8	四氢呋喃	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	0°C	rt	83.3%	69.0%	完全
9	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	25°C	25°C	93.5%	66.5%	完全
10	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.05 eq	0°C	rt	93.5%	75.3%	完全
11	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.2 eq	-10°C	rt	93.4%	81.2%	完全
12	二氯甲烷	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	-10°C	rt	94.5%	82.3%	完全
13	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	5.0 eq	0.1 eq	-10°C	rt	93.5%	71.2%	完全
14	甲苯	1.4 eq	Zn(Me) ₂	6.0 eq	0.05 eq	-10°C	rt	92.5%	68.9%	完全
15	甲基叔丁基醚	1.4 eq	Zn(Me) ₂	4.0 eq	0.1 eq	-10°C	rt	93.2%	81.7%	完全
16	甲苯	1.4 eq	MeMgBr	3.0 eq	0.2 eq	0°C	rt	-	-	未反应
17	甲苯	-	Al(Me) ₃	6.0 eq	-	-	0°C	66.7%	48.3%	不完全

备注：“-”代表未添加或不存在。

示例 18:

室温下，向反应釜中加入二氯甲烷 (32.5 kg)，Salen 配体 (1.47 kg, 2.7 mol)，氮气保护下加入钛酸异丙酯 (5.42 kg, 19.07 mol)，降温至 10°C，一次性加入二甲基锌 (53 L, 1 mol/L)，降温至 -20°C，滴加实施例 2 步骤 2 示例 1 制备的 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己醛 (8.88 kg, 13.3 mol, 纯度: 78.6%) 的甲苯 (28 kg) 溶液，滴加过程中控制温度为 -10°C~0°C，滴加完毕，继续搅拌 20 分钟后恢复室温搅拌 4 小时。反应完成后，将反应液降温至 -25°C，缓慢加入到提前降温至 -10°C 的二氯甲烷 (94.1 kg)、浓盐酸 (37.3 kg) 和水 (88.8 kg) 混合溶液中，搅拌 20 分钟，分液，有机相依次用水 (44 kg)、饱和碳酸氢钠溶液 (48 kg) 和 10% 食盐水 (45 kg) 洗涤，减压浓缩得到标题化合物为棕色粘稠物 (9.09 kg, 13.3 mol, 产物含量: 83.4%，收率: 100%)。

示例 19:

氮气保护下，向反应釜中加入二氯甲烷 (20.0 kg)、钛酸异丙酯 (3.48 kg, 12.0 mol)，降温至 -15°C，滴加入甲基溴化镁 (15.5 kg, 15.0 mol)，加毕搅拌 30 min，升温至 0°C，滴加实施例 2 步骤 2 示例 9 制备的 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己醛 (2.0 kg, 3.0 mol) 的二氯甲烷 (12 kg) 溶液，后保持 25°C，搅拌 12 h，将反应液降温至 -25°C，在另外一个反应釜搅拌下加入水 (10.0 kg)、浓盐酸 (8.4 kg) 和二氯甲烷 (20 kg)，降温至 -10°C，将反应液加入装有盐酸溶液的反应釜中，并保持该反应釜处于真空抽气状态，加入完毕后，静置 20 min，分液，依次用水 (20 kg)、饱和碳酸氢钠溶液 (11.0 kg) 和饱和食盐水 (4.9 kg) 洗涤有机相，减压浓缩至无明显馏分后得到淡黄色粘稠产物 (2.04 kg, 收率: 100%，产物含量: 86.9%，ee: 90.7%)。

示例 20-24:

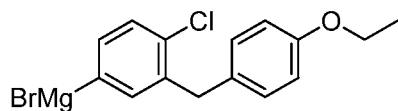
室温下向加入合适的溶剂 (3.0 L/kg 甲苯溶剂、12.0 L/kg 二氯甲烷溶液 或 6.0 L/kg 四氢呋喃溶液) 和 salen，氮气保护下任选地加入钛酸异丙酯，降温至 0°C，一次性加入甲基化试剂 1，在合适的滴加底物温度下滴加 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-三苄氧基-2-(苄氧甲基)-2-羟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧-己醛 (纯度: 88.3%) 的合适溶剂的 (3.0 L/kg) 溶液，滴加完毕，继续搅拌 20 分钟后，在一定反应温度下搅拌反应若干小时。反应完成后，参考示例 19 的后处理方法，得到标题化合物为棕色粘稠物。

示例 20-24 的制备方法参考示例 19 的方法，所用的溶剂、甲基化试剂 1、甲基化试剂 1 的用量、钛酸异丙酯的用量，Salen 配体的用量、滴加底物的温度、反应温度和实验结果如表 5 所示。

表 5:

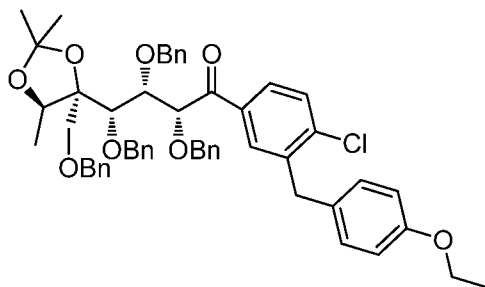
示例	溶剂	钛酸异丙酯用量	甲基化试剂 1	甲基化试剂 1 用量	Salen 配体用量	滴加底物温度	反应温度	反应时间	试验结果		
									ee	产物含量	反应情况
20	二氯甲烷	4.0 eq	MeMgBr	5.0 eq	0.2 eq	0°C	25°C	12 h	90.7%	86.9%	完全
21	二氯甲烷	4.0 eq	MeMgBr	5.0 eq	0	0°C	25°C	12 h	88.7%	87.1%	完全
22	二氯甲烷	3.0 eq	MeMgBr	5.0 eq	0.2 eq	0°C	25°C	12 h	78.4%	79.6%	完全
23	四氢呋喃	4.0 eq	MeMgBr	5.0 eq	0.2 eq	0°C	25°C	12 h	86.6%	82.0%	完全
24	二氯甲烷	4.0 eq	MeMgBr	4.0 eq	0	0°C	25°C	12 h	88.3%	78.3%	完全

实施例 4 溴-[4-氯-3-[(4-乙氧基)甲基]苯基]苯基]镁



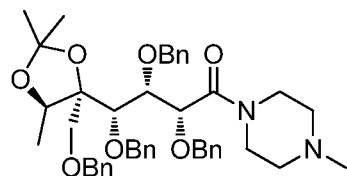
向5L四口瓶中加入镁屑 (0.54 kg, 22.5 mmol) 和碘粒 (2.8 g), 氮气氛围下加入5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷 (6.20 kg, 19.04 mol) 的无水四氢呋喃 (18.3 L) 溶液中的2.0 L, 加热直至反应引发, 然后滴加入剩余的5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷的四氢呋喃溶液, 滴加时间约40分钟, 滴完后, 混合物继续搅拌50分钟。所得格氏试剂冷却至室温后得到标题产物为灰黑色液体 (17.14 mol, 产物含量: 87.3%, 收率: 90%) 直接用于下一步反应。

实施例 5 (2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-[4-氯-3-[(4-乙氧基)甲基]苯基]丁烷-1-酮



方法一:

步骤 1 (2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁烷-1-酮



示例 1:

将实施例 3 示例 1 制备的(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮 (9.09 kg, 13.3 mol, 纯度: 78.8%) 溶于甲苯 (31.8 kg) 中, 依次加入 2,2-二甲氧基丙烷 (4.18 kg) 和甲烷磺酸 (2.09 kg), 混合物在 10°C 下搅拌 1h。反应结束后, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (30.0 kg) 和饱和食盐水 (18.0 kg) 洗涤, 有机相未经干燥直接减压浓缩得标题化合物为棕色糖浆状产物 (9.6 kg, 13.3 mol, 产物含量: 76.3%, 收率: 100%)。

示例 2-7:

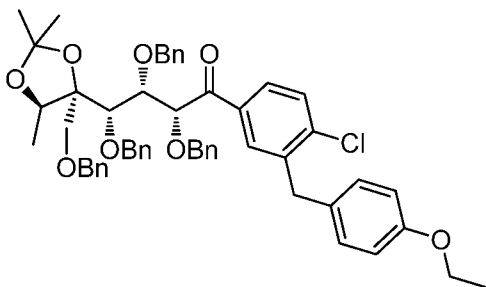
将(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮 (纯度: 78.8%) 溶于合适的溶剂 (5 mL/g) 中, 依次加入羟基保护试剂 (3.0 eq) 和甲烷磺酸 (1.0 eq), 混合物在一定温度下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 有机相未经干燥直接减压浓缩得标题化合物为棕色糖浆状产物。示例 2-7 所用的溶剂、羟基保护试剂 1、反应温度和实验结果如表 6 所示。

表 6:

示例	反应溶剂	羟基保护试剂 1	反应温度	试验结果	
				产物含量	原料剩余
2	甲苯	2,2-二甲氧基丙烷	10°C	75.1%	2.9%
3	甲苯	2,2-二甲氧基丙烷	28°C	69.1%	3.0%
4	二氯甲烷	2,2-二甲氧基丙烷	28°C	68.2%	2.9%
5	二氯甲烷	2,2-二甲氧基丙烷	10°C	74.0%	2.1%
6	甲苯/二氯甲烷	2,2-二甲氧基丙烷	10°C	73.6%	2.6%
7	甲苯	苯甲醛二甲缩醛	10°C	71.0%	2.8%

MS (ESI, pos. ion) m/z: 723.3[M+H]⁺。

步骤 2 (2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]丁烷-1-酮

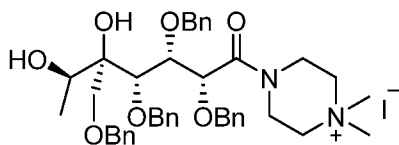


将实施例5步骤1示例1制备的(2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁烷-1-酮 (9.6 kg, 13.3 mol, 纯度: 76.3%) 溶于无水四氢呋喃 (25.4 kg) 中并在氮气氛围下冷却至-20°C, 滴加实施例4制得的溴-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]镁 (17.14 mol, 纯度: 87.3%) 四氢呋喃溶液 (18.3L), 滴加时间约30分钟, 滴完后, 混合物继续在-20°C下搅拌20分钟然后移至室温下搅拌2小时。反应完成后, 加入稀盐酸溶液 (9 L, 1 mol/L) 淬灭反应。向混合溶液中加入正庚烷 (26 kg) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (26.0 L) 洗涤, 减压浓缩, 浓缩液中加入正庚烷 (118 L), 搅拌20分钟, 加入甲醇和水的混合溶液 (甲醇/水 (m/m)=6/1, 25 kg) 洗涤, 再向反应溶液中加入双氧水 (22.1 kg) 搅拌8小时, 分液, 用水 (27.8L) 洗有机相, 减压浓缩至无馏分后, 加入乙腈 (23.0 kg) 溶解, 再用正庚烷 (20 L × 6) 洗涤乙腈相, 乙腈相减压浓缩得到棕色油状产物 (7.4 kg, 产物含量: 65.3%, 收率: 64.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42 (t, 6H), 7.36 – 7.28 (m, 10H), 7.08 (dt, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.27 (d, 1H), 4.91 (dd, 2H), 4.70 – 4.50 (m, 6H), 4.44 (dd, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 6H), 3.84 (dd, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (dd, 6H), 1.25 (s, 3H)。

方法二:

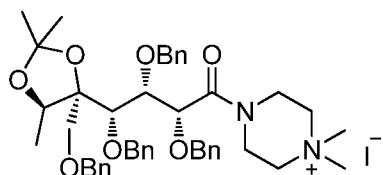
步骤1 (2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-双羟基-庚烷-1-酮碘化物



向反应瓶中加入(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮 (1.0 g, 1.5 mmol, 纯度: 76.1%)、甲苯 (6 mL) 和碘甲烷 (0.15 mL, 2.4 mmol), 室温搅拌 4 小时。反应结束后, 滴加正庚烷 (1.0 mL), 有粘稠物析出, 倾去上层清液, 减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色油状产物 (1.2 g, 1.5 mmol, 产物含量: 82.5%, 收率: 100%), 直接用于下步反应。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 825.2[M+H]⁺。

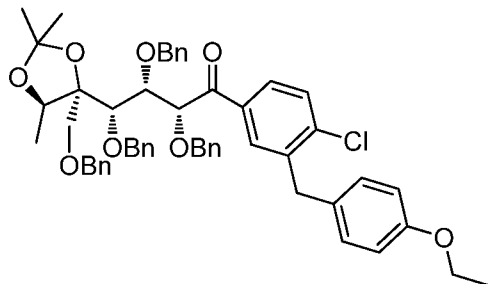
步骤 2 (2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)丁烷-1-酮碘化物



将(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-双羟基-庚烷-1-酮碘化物 (0.60 g, 0.73

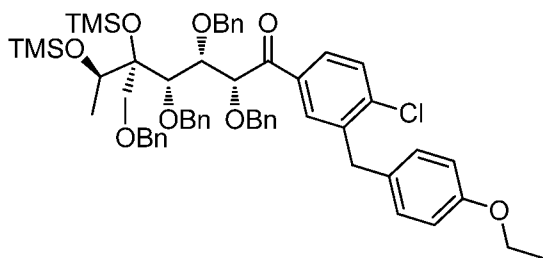
mmol, 纯度: 94.5%) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL) 中, 加入 2,2-二甲氧基丙烷 (0.27 mL, 2.2 mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时。依次用饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL) 和饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物为黄色泡沫状固体产物 (0.60 g, 0.69 mmol, 产物含量: 93.0%, 收率: 95%)。

步骤3 (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4*R*,5*R*)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]丁烷-1-酮



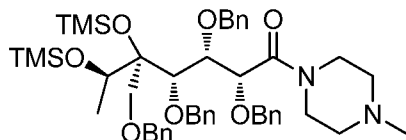
(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4*R*,5*R*)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)丁基-1-酮碘化物 (0.60 g, 0.69 mmol, 纯度: 93.0%) 溶于无水四氢呋喃 (3.0 mL) 中并在氮气氛围下冷却至 -20°C, 滴加溴-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]镁的四氢呋喃溶液 (1.7 mL, 0.83 mmol, 0.50 mol/L), 滴加时间约 1 分钟, 滴完后, 混合物继续在 -20°C 下搅拌 20 分钟然后移至室温下搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 加入饱和氯化铵溶液 (3 mL), 所得混合物用石油醚 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 减压浓缩, 所得残留物溶于石油醚 (15 mL) 中, 用甲醇/水 (v/v = 8/1, 3 mL) 洗涤, 减压浓缩得无色油状物产物 (0.60 g, 0.69 mmol, 产物含量: 60.0%, 收率: 100%)。

实施例6 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮



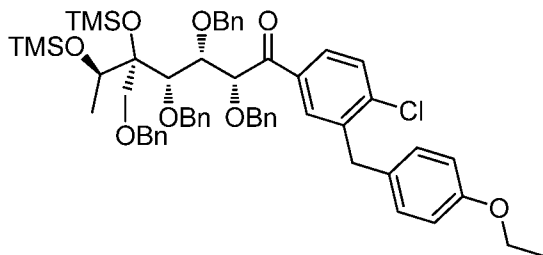
方法一:

步骤1 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮



向反应瓶中加入 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮 (0.60 g, 1.0 mmol, 纯度: 76.8%)、四氢呋喃 (6 mL) 和 4-甲基吗啉 (0.40 mL, 4.0 mmol), 冰浴下缓慢加入三甲基氯硅烷 (0.31 mL, 4.0 mmol), 加完后继续冰浴搅拌 10 min, 升至室温继续搅拌 30 min。反应结束后, 向反应体系中加入水 (5 mL), 再向反应体系中加入甲苯 (20 mL), 所得混合物用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色油状产物 (0.74 g, 1.0 mmol, 产物含量: 74.3%, 收率: 100%), 直接用于下步反应。

步骤2 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮

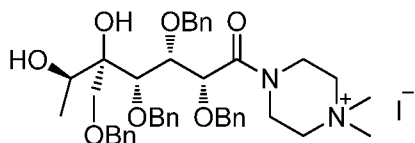


将 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮 (5.0 g, 6.04 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 中并在氮气氛围下冷却至 -20°C, 滴加溴-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]镁 (2.7 g, 7.86 mmol), 滴加时间约 30 分钟, 滴完后, 混合物继续在 -20°C 下搅拌 20 分钟然后移至室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭反应。所得混合物用石油醚 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 减压浓缩, 剩余物

经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v), = 1/30-1/10), 得到标题化合物为黄色糖浆状物产物 (3.5 g, 6.04 mmol, 产物含量: 89.2%, 收率: 60%)。

方法二:

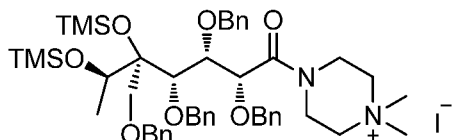
步骤1 (2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-双羟基-庚烷-1-酮碘化物



向反应瓶中加入(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-5,6-二羟基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)庚烷-1-酮 (1.0 g, 1.5 mmol, 纯度: 76.1%)、甲苯 (6 mL) 和碘甲烷 (0.15 mL, 2.4 mmol), 室温搅拌 4 小时。反应结束后, 滴加正庚烷 (1.0 mL), 有粘稠物析出, 倾去上层清液, 减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色油状产物 (1.2 g, 1.5 mmol, 产物含量: 82.5%, 收率: 100%), 直接用于下步反应。

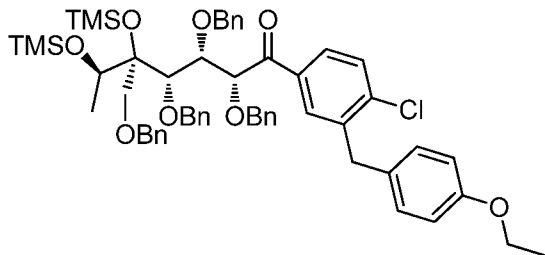
MS (ESI, pos. ion) m/z: 825.2[M+H]⁺。

步骤2 (2R,3S,4S,5S,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-二(三甲基硅氧基)庚基-1-酮碘化物



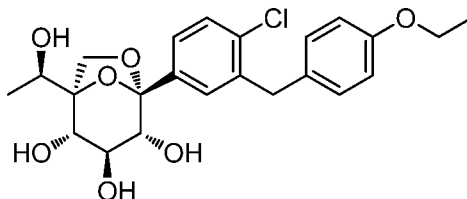
将(2R,3S,4S,5R,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-双羟基-庚烷-1-酮碘化物 (0.60 g, 0.73 mmol, 纯度: 82.5%)、二氯甲烷 (6 mL) 和 4-甲基吗啉 (0.40 mL, 4.0 mmol) 加入到反应瓶中, 氮气保护, 冰浴下缓慢加入三甲基氯硅烷 (0.31 mL, 4.0 mmol), 加完后继续冰浴搅拌 10 min, 升至室温继续搅拌 30min。反应结束后, 向反应体系中加入水 (5 mL), 再向反应体系中加入甲苯 (20 mL), 所得混合物经过饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色油状产物 (0.70 g, 0.73 mmol, 产物含量: 81.2%, 收率: 100%), 直接用于下步反应。

步骤4 (2R,3S,4S,5S,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苄基)甲基]苯基]-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮



将(2R,3S,4S,5S,6R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-(4,4-二甲基哌嗪-4-鎓-1-基)-5,6-二(三甲基硅氧基)庚基-1-酮碘化物 (0.60 g, 0.69 mmol, 纯度: 81.2%) 溶于无水四氢呋喃 (3.0 mL) 中并在氮气氛围下冷却至-20°C, 滴加溴-[4-氯-3-[(4-乙氧苄基)甲基]苯基]镁的四氢呋喃溶液 (1.9 mL, 0.966 mmol, 0.50 mol/L), 滴加时间约1分钟, 滴完后, 混合物继续在-20°C下搅拌 20分钟然后移至室温下搅拌2小时。将混合物冷却至0°C, 加入饱和氯化铵溶液 (3 mL), 所得混合物用石油醚 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 减压浓缩, 所得残留物溶于石油醚 (15 mL) 中, 再用甲醇/水 (v/v =8/1, 3 mL) 洗涤, 减压浓缩得到标题化合物为无色油状物产物 (0.60g, 0.69mmol, 产物含量: 65.3%, 收率: 100%)。

实施例7 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-乙氧苄基)-4-氯苯基)-1-((1R)-1-羟乙基)-6,8-二氧杂-二环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇



方法一:

将实施例5方法一制备得到的(2R,3S,4S)-2,3,4-三苄氧基-4-[(4R,5R)-4-(苄氧甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苄基)甲基]苯基]丁烷-1-酮 (7.4 kg, 8.5 mol, 纯度: 64.0%) 溶于四氢呋喃 (15.1 kg) 中, 加入甲醇 (47.4 kg)、浓盐酸 (5.0 kg, 36 mass%) 和钨/碳 (0.74 kg, 10 mass%), 所得混合物在氢气氛围下搅拌12h。反应结束后, 抽滤, 滤液减压浓缩, 所得残留物溶于乙酸乙酯 (61.4 kg) 中, 依次用水 (100 kg)、饱和碳酸氢钠溶液 (55 kg) 和饱和食盐水 (80 kg) 洗涤, 减压

浓缩，残留物用甲醇 (40 kg) 溶解，正庚烷 (30kg × 3) 洗涤，得到类白色泡沫状固体物 (2.28 kg, 5.06 mol, 产物含量:74.3%，收率: 59.5%)。

方法二:

示例1:

将实施例6方法一制备得到的(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮 (5.9 g, 6.04 mmol, 纯度: 73.2%) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入甲醇 (50 mL)、浓盐酸 (2.9 mL, 337 mmol, 36 mass%) 和钯/碳 (0.295 g, 5 mass%), 所得混合物在氢气氛围下搅拌12h。反应结束后, 抽滤, 滤液减压浓缩, 所得残留物溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 依次用水 (10 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) =1/1-1/0), 得到标题化合物为白色泡沫状固体物 (1.8 g, 33 mmol, 产物含量: 91.2%, 收率: 58%)。

示例2:

将实施例6方法二制备的(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧甲基)-1-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-5,6-2(三甲基硅氧基)庚基-1-酮 (6.1 g, 6.16 mmol, 纯度:64.6%) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入甲醇 (50 mL)、浓盐酸 (2.9 mL, 337 mmol, 36 mass%) 和钯/碳 (1.22 g, 20 mass%), 所得混合物在氢气氛围下搅拌12h。反应结束后, 抽滤, 滤液减压浓缩, 所得残留物溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 依次用水(10 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) =1/1-1/0), 得到标题化合物为白色泡沫状固体物 (2.0 g, 33 mmol, 产物含量: 82.1%, 收率: 71.9%)。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 451.2[M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.41 (dd, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.03-3.95 (m, 5H), 3.85 (p, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.18 (d, 3H).

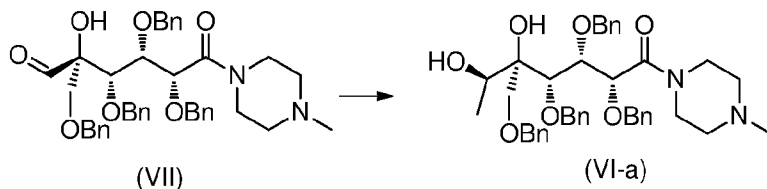
在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

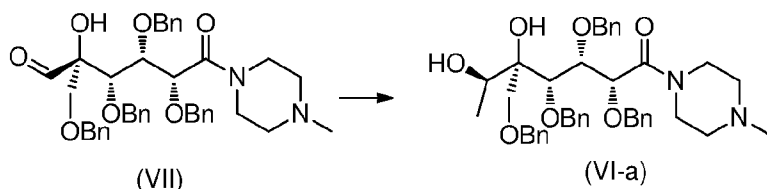
1、一种式 (VI-a) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



2、根据权利要求 1 所述的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (a): 式 (VII) 所示化合物, 在手性配体 1 存在的条件下, 与甲基化试剂 1 进行加成反应, 得到式 (VI-a) 所示的化合物,



3、根据权利要求 2 所述的制备方法, 其中, 所述手性配体 1 为 *R*-1,1'-联-2-萘酚、(4*R*,5*R*)-2,2-二甲基-*a,a,a'*,*a'*-四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇、(*S*)-(-)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-2-萘酚、Salen 配体、金属-Salen 配体、金属-BINOL 配体或(1*R*,2*R*)-(+)-*N,N'*-二对甲苯磺酰-1,2-环己二胺-金属配体。

4、根据权利要求 3 所述的制备方法, 其中, 所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.01 ~ 0.9 倍; 优选地, 所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05 ~ 0.2 倍;

所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0 倍以下; 优选地, 所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下。

5、根据权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.5~5.0 倍; 优选地, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~4.0 倍。

6、根据权利要求 5 所述的制备方法, 其中, 所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~2.0 倍, 或所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍。

7、根据权利要求 1-6 任意一项所述的制备方法, 其中, 所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁、甲基氯化镁、甲基锂、三甲基铝或二甲基锌。

8、根据权利要求 7 所述的制备方法, 其中, 所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍; 优选地, 所述甲基化试剂 1 的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 ~ 6.0 倍。

9、根据权利要求 7 或 8 所述的制备方法, 其中, 所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0 ~ 6.0 倍; 优选地, 所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 ~ 6.0 倍;

所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~6.0 倍; 优选地, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍; 优选地, 所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0 ~ 5.0 倍。

10、根据权利要求 1-9 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

11、根据权利要求 1-10 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (a) 的反应温度为 10 °C ~ 40 °C, 优选地, 步骤 (a) 的反应温度为 20 °C ~ 30 °C;

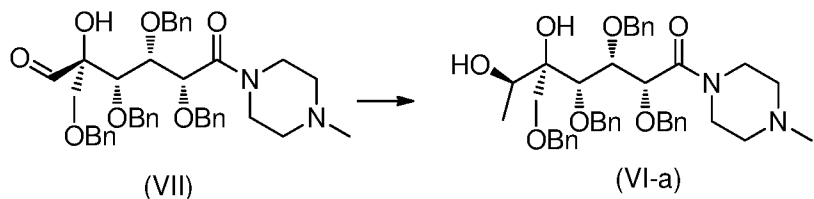
步骤 (a) 中式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入, 其中, 滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10 °C ~ 25 °C; 优选地, 滴加式 (VII) 所示化合物时的反应液温度为 -10 °C ~ 0 °C。

12、根据权利要求 1-11 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为甲基溴化镁,

反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；或者，步骤 (a) 的甲基化试剂 1 为二甲基锌，反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合。

13、根据权利要求 1-12 任意一项所述的制备方法，包含以下步骤：

步骤 (a)：式 (VII) 所示化合物，与甲基化试剂 1 进行加成反应，得到式 (VI-a) 所示的化合物，



其中，

所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁，其中，所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍；

步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

步骤 (a) 式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10°C ~ 0°C；

或者，

步骤 (a) 是在手性配体 1 存在的条件下进行反应的，其中所述手性配体 1 为 *R*-1,1'-联-2-萘酚，其中，所述 *R*-1,1'-联-2-萘酚的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.05 ~ 0.2 倍；或所述手性配体 1 为 Salen 配体，其中，所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下；

所述甲基化试剂 1 为二甲基锌，其中，所述二甲基锌的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~6.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 1.0~2.0 倍；

步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

步骤 (a) 式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 -10°C ~ 0°C；

或者，

步骤 (a) 是在手性配体 1 存在的条件下进行的，所述手性配体 1 为 Salen 配体，其中，所述 Salen 配体的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 0.2 倍以下；

所述甲基化试剂 1 为甲基溴化镁，其中，所述甲基溴化镁的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 4.0~5.0 倍；

步骤 (a) 中进一步添加钛酸异丙酯，其中，所述钛酸异丙酯的物质的量为式 (VII) 所示化合物的 3.0~4.0 倍；

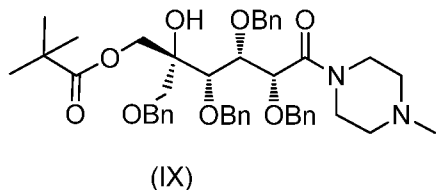
步骤 (a) 的反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯或其任意组合；

步骤 (a) 的反应温度为 20°C ~ 30 °C；

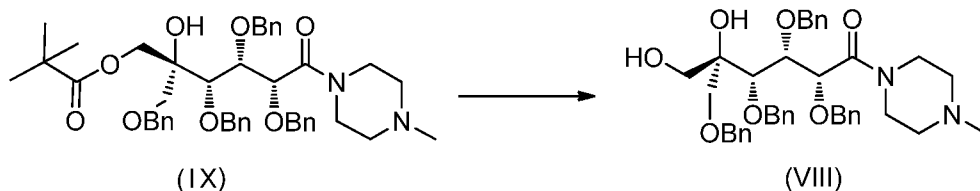
步骤 (a) 式 (VII) 所示化合物以滴加方式加入，滴加式 (VII) 所示化合物时反应液的温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

14. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的制备方法，其中，式 (VII) 所示化合物的制备方法包含以下步骤：

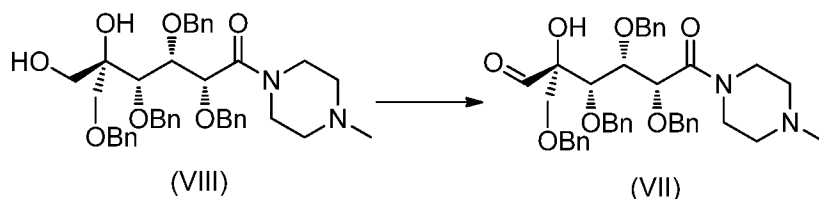
步骤 (1)：将含有式 (IX) 所示化合物的粗品溶解于溶剂 A 中，然后向其中加入溶剂 B，析出固体的式 (IX) 所示化合物，



步骤 (2)：式 (IX) 所示化合物在碱性试剂 1 作用下发生水解反应，得到式 (VIII) 所示的化合物，



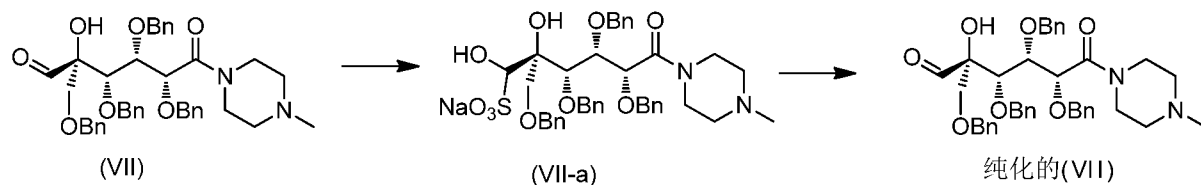
步骤 (3)：式 (VIII) 所示化合物在氧化剂 1 作用下经氧化反应，得到式 (VII) 所示的化合物，



15. 根据权利要求 14 所述的制备方法，其中，式 (VII) 所示化合物任选地可以通过以下步骤进一步纯化：

步骤 (3-1)：式 (VII) 所示化合物与亚硫酸氢钠反应生成式 (VII-a) 所示化合物；

步骤 (3-2)：式 (VII-a) 所示化合物在碱性试剂的作用下反应得到纯化的式 (VII) 所示化合物；



16. 根据权利要求 15 所述的制备方法，其中步骤 (3-1) 的反应溶剂为水；

步骤 (3-2) 的反应溶剂为甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲醇、乙醇、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙醚或其任意组合；

步骤 (3-2) 的碱性试剂为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠或碳酸铯。

17. 根据权利要求 14-16 任意一项所述的制备方法，所述溶剂 A 为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、丙酮、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、异丙醚、苯甲醚或其任意组合；所述溶剂 B 为正庚烷、正己烷、环己烷、石油醚、水或其任意组合。

18. 根据权利要求 17 所述的制备方法，所述溶剂 A 为甲苯，溶剂 B 为正庚烷；或所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为水；或所述溶剂 A 为异丙醇，溶剂 B 为水；或所述溶剂 A 为叔丁醇，溶剂 B 为水；或所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正庚烷；或所述溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为正己烷；或溶剂 A 为乙醇，溶剂 B 为环己烷。

19. 根据权利要求 18 所述的制备方法，其中所述甲苯和正庚烷的体积比为 (1:3)~(1:8)；所述乙醇和

水的体积比为(1:1)~(3:1); 所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(3:1); 所述乙醇和正庚烷体积比为(1:1)~(3:1); 所述乙醇和正己烷体积比为(1:1)~(3:1); 所述乙醇和环己烷体积比为(1:1)~(3:1)。

20、根据权利要求 14-19 任意一项所述的制备方法, 其中步骤 (1) 的析晶温度为 40°C ~ 10°C; 优选地, 步骤 (1) 的析晶温度为 30°C ~ 10°C。

21、根据权利要求 14-20 任意一项所述的制备方法, 其中步骤 (2) 中所述碱性试剂 1 为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

22、根据权利要求 14-21 任意一项所述的制备方法, 其中步骤 (2) 所用的溶剂为二氯甲烷、甲苯、二氯乙烷、甲基叔丁基醚、二甲苯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其任意组合;

步骤 (2) 的反应温度为-10°C~30°C; 优选地, 步骤 (2) 的反应温度为-10°C ~ 0°C。

23、根据权利要求 14-22 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (3) 的氧化剂 1 为次氯酸钠、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物、三氧化硫吡啶、氧气、臭氧、戴斯-马丁氧化剂、硝酸铁、2-碘酰基苯甲酸或碘。

24、根据权利要求 14-23 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (3) 所用的溶剂为甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二甲亚砜、二氯甲烷、二氯乙烷、*N,N*-二异丙基乙胺或其任意组合;

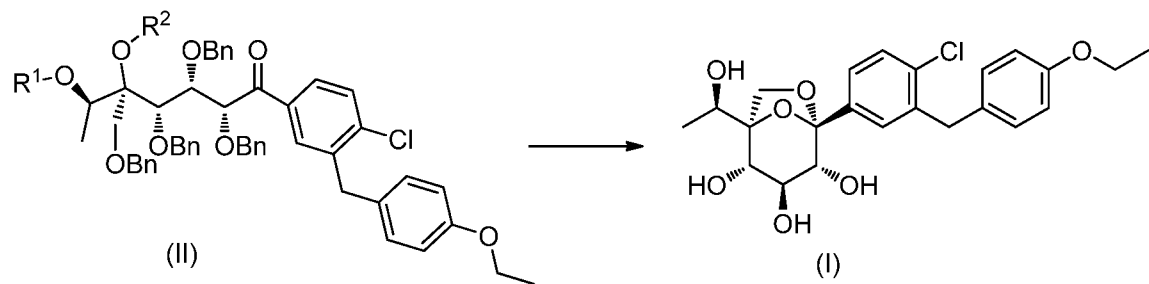
步骤 (3) 的反应温度为-10°C~30°C; 优选地, 步骤 (3) 的反应温度为 0°C~10°C。

25、根据权利要求 14-24 任意一项所述的制备方法, 式 (VII) 所示的化合物的含水量≤1%, 优选地, 式 (VII) 所示化合物的含水量≤0.6%。

26. 权利要求 1-25 任意一项所述的制备方法制备得到的式 (VI-a) 所示化合物。

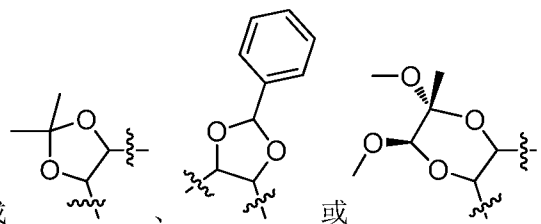
27、一种式 (I) 所示化合物的制备方法, 包含以下步骤:

步骤 (d): 式 (II) 所示化合物在酸性条件下进行加氢还原并关环, 得到式 (I) 所示的化合物,



其中,

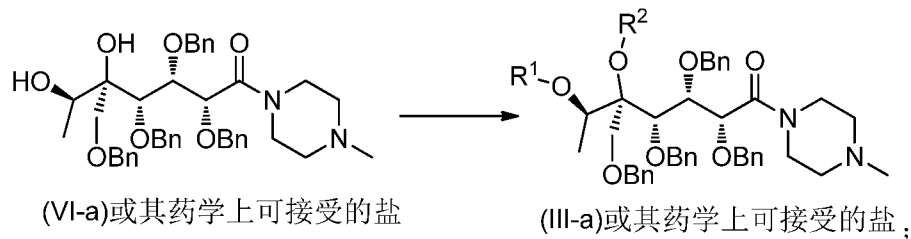
R^1 和 R^2 各自独立地为苄基、三苯基甲基、对甲氧基苄基、叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、苄氧羰基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基,



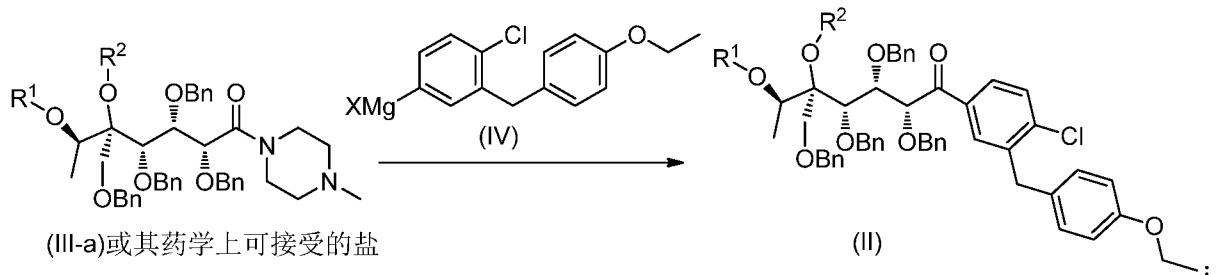
或 R^1 、 R^2 和与它们相连的 OCHCO 或氧原子一起, 形成

所述式 (II) 所示化合物的制备方法包含以下步骤:

步骤 (b): 式 (VI-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐与羟基保护试剂 1 反应, 得到式 (III-a) 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



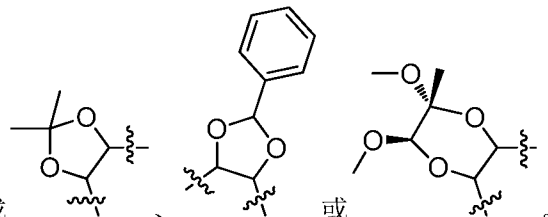
步骤 (c): 式 (III-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐与式 (IV) 所示化合物发生偶联反应, 得到式 (II) 所示的化合物,



其中,

X 为 Cl、Br 或 I;

所述各 R^1 和 R^2 独立地为苄基、三苯基甲基、对甲氧基苄基、叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、苄氧羰基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基,



28、根据权利要求 27 所述的制备方法, 其中所述式 (VI-a) 化合物由权利要求 1-25 任意一项所述的制备方法得到。

29、根据权利要求 27 或 28 所述的制备方法, 其中, 所述药学上可接受的盐为甲基季铵盐、苄基季铵盐、乙基季铵盐、草酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、磷酸盐或乙酸盐。

30、根据权利要求 27-29 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (d) 中所述的酸性条件是所述反应在酸存在的条件下反应, 所述酸为盐酸或乙酸; 加氢还原反应所用的催化剂为钨/碳、氢氧化钨/碳、铂/碳、雷尼镍或氯化钨; 其中, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为 (0.02:1) ~ (0.8:1); 优选地, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为 (0.1:1) ~ (0.6:1); 优选地, 所述催化剂与式 (II) 所示化合物的质量比为 (0.05:1) ~ (0.2:1)。

31、根据权利要求 27-30 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (c) 中, 所述式 (IV) 所示化合物的物质的量为式 (III-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐的 1.0~1.5 倍; 优选地, 步骤 (c) 中, 所述式 (IV) 所示化合物的物质的量为式 (III-a) 所示化合物或其药学上可接受的盐的 1.2 倍~1.4 倍。

32、根据权利要求 27-31 任意一项所述的制备方法, 其中, 步骤 (b) 的反应溶剂为甲苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或其任意组合;

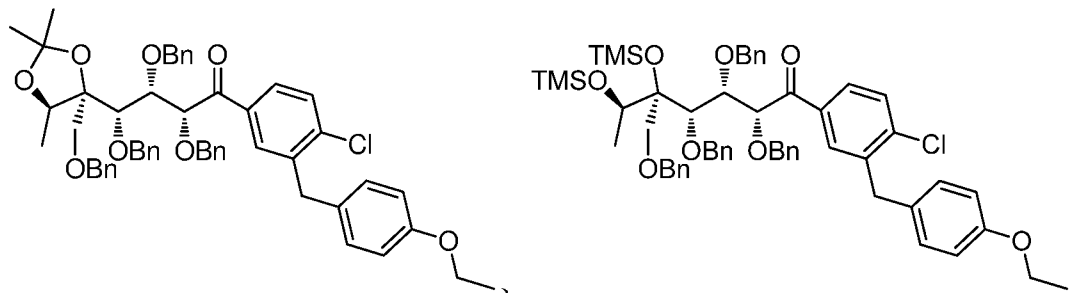
步骤 (b) 的反应温度为 0°C ~ 40°C ; 优选地, 步骤 (b) 的反应温度为 10°C ~ 40°C ; 优选地, 步骤 (b) 的反应温度为 10°C ~ 30°C ;

步骤 (c) 的反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、二氯甲烷或其任意组合;

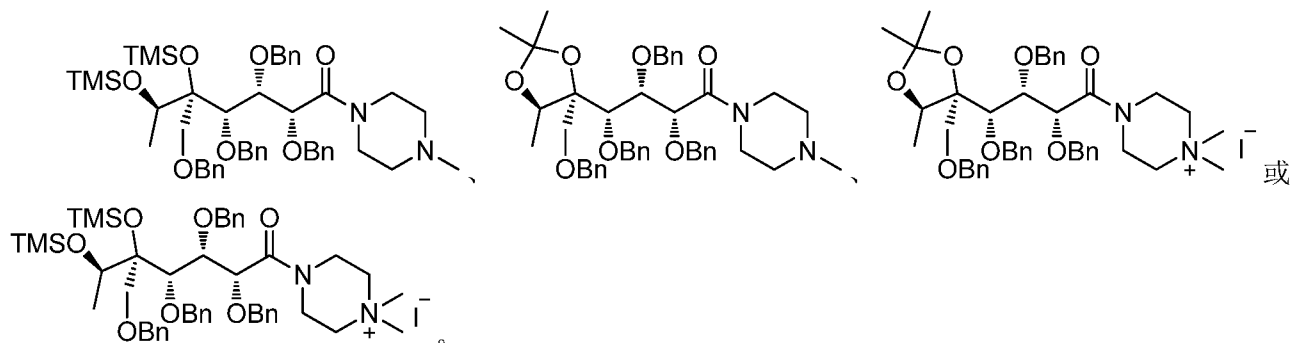
步骤 (c) 的反应温度为 10°C ~ 40°C ; 优选地, 步骤 (c) 的反应温度为 20°C ~ 30°C 。

33、根据权利要求 27-32 任意一项所述的制备方法，其中所述羟基保护试剂 1 为 2,2-二甲氧基丙烷、苯甲醛二甲缩醛、三甲基氯硅烷或叔丁基二甲基氯硅烷。

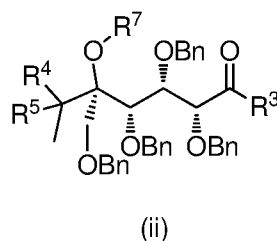
34、根据权利要求 27-33 任意一项所述的制备方法，式 (II) 所示的化合物具有以下之一所示的结构：



35、根据权利要求 27-34 任意一项所述的制备方法，式 (III-a) 所示的化合物或其药学上可接受的盐具有以下之一所示的结构：



36、一种制备式 (II) 所示化合物的中间体，所述中间体选自式 (ii) 所示结构的化合物或式 (ii) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R^4 为 H、D 或 $-O-R^6$ ；

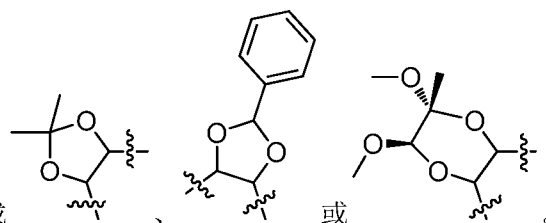
R^5 为 H；

或 R^4 、 R^5 和与它们相连的碳原子一起形成 $-C(=O)-$ ；

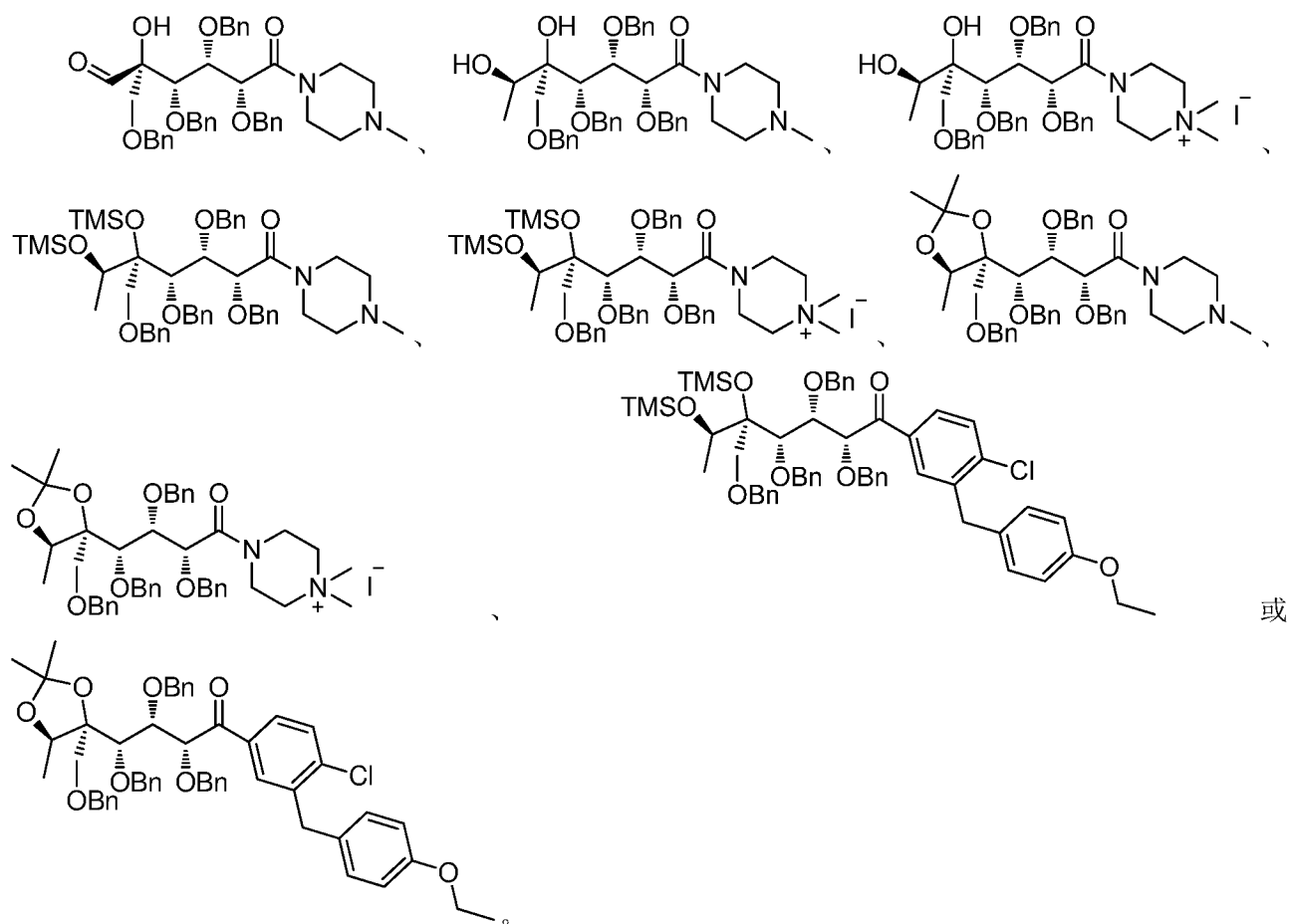
R^3 为哌嗪基、吗啉基、甲基哌嗪基或 ；

R^6 和 R^7 各自独立地为 H、D、苄基、三苯基甲基、对甲氧基苄基、叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、苄氧羰基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、二氢吡喃基、溴丙烯基、乙酯甲酰基、乙酰基或苯甲酰基，

或 R^6 、 R^7 和与它们相连的 $OCHCO$ 或氧原子一起，形成



37、根据权利要求 36 所述的中间体，其具有以下之一所示的结构：



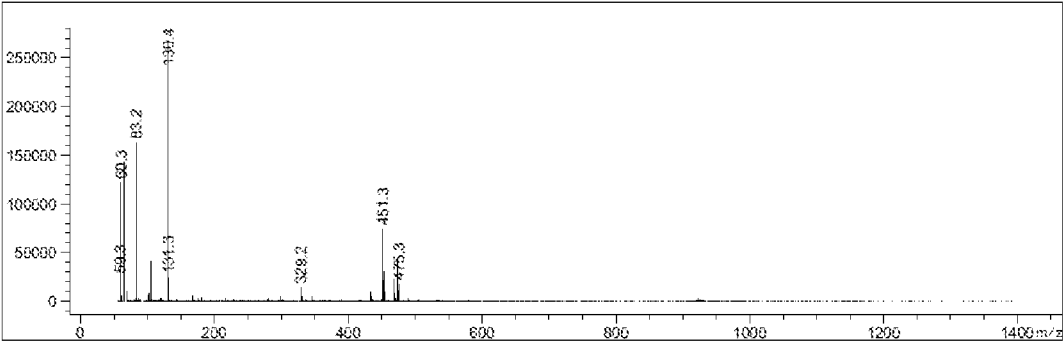


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/070860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 9/04(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H9/-;C07H1/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, WPI, VEN, STN, CNKI: 广东东阳光药业有限公司, 顾峥, 伍武勇, 曲桐, 张宗远, 黄伟明, 吴云天, 张英俊, 桑梓福, 钠依赖性葡萄糖转运蛋白, SGLT, 吡喃葡萄糖基衍生物, 糖尿病, 甲基化, 配体, ertugliflozin, Pyran glucopyranosyl, sodium dependent glucose transport protein, diabet?, ligand, 结构式检索, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH et al.) 02 October 2014 (2014-10-02) pages 13-17, and Scheme X4, X5, and X6	26-37
Y	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH et al.) 02 October 2014 (2014-10-02) pages 13-17, and Scheme X4, X5, and X6	1-13, 28-35
Y	CN 106083943 A (HEC PHARM CO., LTD.) 09 November 2016 (2016-11-09) claims 1-13	1-13, 28-35
A	BOWLES, P. et al. "Commercial Route Research and Development for SGLT2 Inhibitor Candidate Ertugliflozin" <i>Organic Process Research & Development</i> , Vol. 18, 20 December 2013 (2013-12-20), pp. 66-81	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2020

Date of mailing of the international search report

09 April 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/070860

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014159151	A1	02 October 2014	EP	2968375	B1	12 June 2019
				US	9573959	B2	21 February 2017
				EP	2968375	A1	20 January 2016
				US	2016046646	A1	18 February 2016
				EP	2968375	A4	03 August 2016
				EP	3466431	A1	10 April 2019
				ES	2740299	T3	05 February 2020
CN	106083943	A	09 November 2016	CN	106083943	B	14 January 2020
				WO	2016173425	A1	03 November 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/070860

A. 主题的分类 C07H 9/04(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07H9/-;C07H1/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, WPI, VEN, STN, CNKI: 广东东阳光药业有限公司, 顾峥, 伍武勇, 曲桐, 张宗远, 黄伟明, 吴云天, 张英俊, 桑梓福, 钠依赖性葡萄糖转运蛋白, SGLT, 吡喃葡萄糖基衍生物, 糖尿病, 甲基化, 配体, ertugliflozin, Pyran glucopyranosyl, sodium dependent glucose transport protein, diabet?, ligand, 结构式检索																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6</td> <td>26-37</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6</td> <td>1-13, 28-35</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106083943 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1-13</td> <td>1-13, 28-35</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>BOWLES, P. 等. "Commercial Route Research and Development for SGLT2 Inhibitor Candidate Ertugliflozin" Org.Process Res.Dev., 第18卷, 2013年 12月 20日 (2013 - 12 - 20), 第66-81页</td> <td>1-37</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6	26-37	Y	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6	1-13, 28-35	Y	CN 106083943 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1-13	1-13, 28-35	A	BOWLES, P. 等. "Commercial Route Research and Development for SGLT2 Inhibitor Candidate Ertugliflozin" Org.Process Res.Dev., 第18卷, 2013年 12月 20日 (2013 - 12 - 20), 第66-81页	1-37
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6	26-37															
Y	WO 2014159151 A1 (MSD INTERNATIONAL GMBH等) 2014年 10月 2日 (2014 - 10 - 02) 第13-17页, Scheme X4、X5、X6	1-13, 28-35															
Y	CN 106083943 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1-13	1-13, 28-35															
A	BOWLES, P. 等. "Commercial Route Research and Development for SGLT2 Inhibitor Candidate Ertugliflozin" Org.Process Res.Dev., 第18卷, 2013年 12月 20日 (2013 - 12 - 20), 第66-81页	1-37															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td> "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件													
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																
国际检索实际完成的日期 2020年 3月 20日		国际检索报告邮寄日期 2020年 4月 9日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 李虎强 电话号码 86-(10)-53962168															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/070860

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2014159151	A1	2014年 10月 2日	EP	2968375	B1	2019年 6月 12日
				US	9573959	B2	2017年 2月 21日
				EP	2968375	A1	2016年 1月 20日
				US	2016046646	A1	2016年 2月 18日
				EP	2968375	A4	2016年 8月 3日
				EP	3466431	A1	2019年 4月 10日
				ES	2740299	T3	2020年 2月 5日
CN	106083943	A	2016年 11月 9日	CN	106083943	B	2020年 1月 14日
				WO	2016173425	A1	2016年 11月 3日