



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I472521 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：098122274

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : *C07D309/10 (2006.01)* *A61K31/35 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/17 美國 61/081,423

(71)申請人：雷西肯製藥股份有限公司 (美國) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：戴保羅蘇珊 DE PAUL, SUSAN (US)；波爾堡艾尼特 PERLBERG, ANETT (DE)；
趙馬修曼朱 ZHAO, MATTHEW MANGZHU (US)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

(56)參考文獻：

WO 2008/042688A2

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 39 頁

(54)名稱

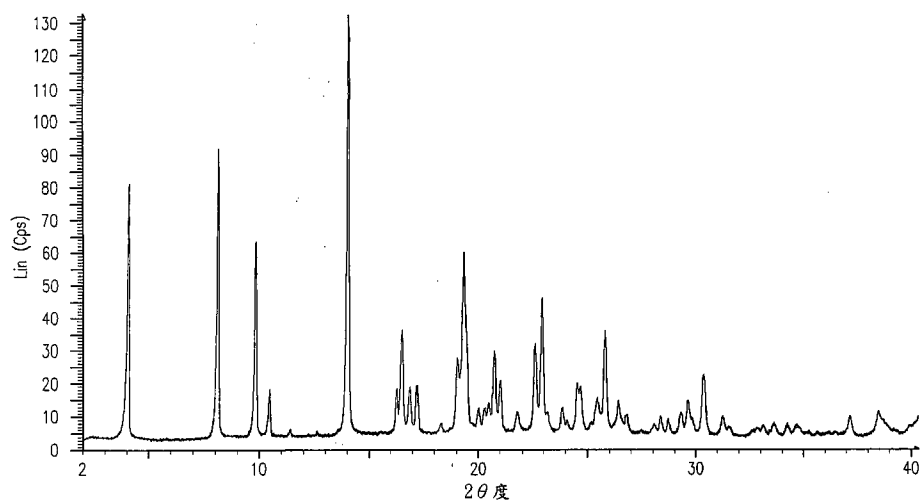
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - 氯 - 3 - (4 - 乙氧苄基) 苯基) - 6 - (甲硫) 四氫 - 2H - 吡喃 - 3, 4, 5 - 三醇的固體形態與其使用方法

SOLID FORMS OF (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-CHLORO-3-(4-ETHOXYBENZYL)PHENYL)-6-(METHYLTHIO)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOL AND METHODS OF THEIR USE

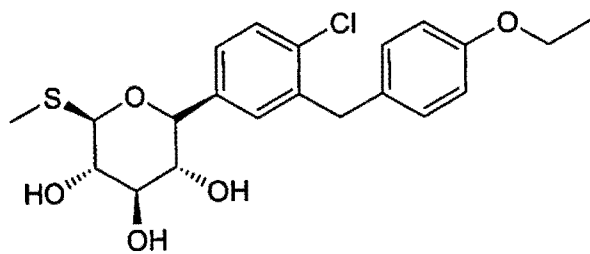
(57)摘要

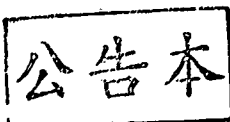
揭露無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的固體形態以及其用於治療不同疾病與異常之方法。

Solid forms of anhydrous (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol are disclosed, in addition to methods of their use in the treatment of various diseases and disorders.



第1圖





發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：98122274

CO7D 309/10 (2006.01)

※ 申請日期：2009 年 7 月 1 日

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 9/00 (2006.01)

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的固體形態與其使用方法

SOLID FORMS OF

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-CHLORO-3-(4-ETHOXYBENZYL)PHENYL)-6-(METHYLTHIO)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOL AND METHODS OF THEIR USE

二、中文發明摘要：

揭露無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的固體形態以及其用於治療不同疾病與異常之方法。

三、英文發明摘要：

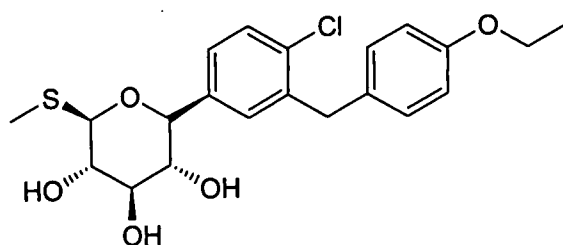
Solid forms of anhydrous (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol are disclosed, in addition to methods of their use in the treatment of various diseases and disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇的固體形態與其應用方法。

【先前技術】

相同化合物的不同固體形態可具有實質不同的特性。例如，藥物的非晶形態可呈現與其結晶型態不同的溶解特性與不同的生物可利用性態樣，而這些特性可影響藥物如何施加以達到最理想的效果。藥物的非晶與結晶形態亦可具有不同的操作特性(諸如，流動性、壓縮性)、溶解速率、溶解度與穩定性，這些均可影響劑型的製造。因此，為了多種原因而樂見取得藥物的多種形態。再者，有關當局(例如，美國藥物食品管理局)在產物包含新藥物物質之前需要辨別新藥物物質的所有固體(例如，多型)形態。A. Goho, Science News 166(8):122-123 (2004)。

化合物可存在有一或多種結晶形態，但這些形態的存在與特性並無法確實預測。此外，並不存在製備一化合物之所有可能多型形態的標準步驟。且甚至在已經辨別一多型之後，僅可藉由額外實驗過程來確定其他形態的存在與特性。同上之文獻。

【發明內容】

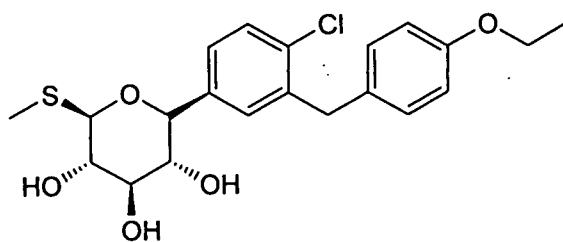
本發明係部分有關於無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(其係鈉-葡萄糖第2共同轉運子的抑制劑)之非晶與結晶固體形態。

本發明之一實施例包含具有本文所述之固體形態的藥學組合物。

另一實施例包含利用本文所述之固體形態來抑制SGLT2活性以及治療、預防與管理不同疾病與異常之方法。

【實施方式】

本發明係部分有關於無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇：



的固體(例如，結晶狀)形態。

該化合物係鈉-葡萄糖第2共同轉運子的抑制劑，且可用於治療糖尿病與多種其他疾病與症狀。參閱2007年9月28日申請之美國專利申請案號11/862,690。

本發明亦有關於包括無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇的固體形態之劑型與其使用方法。

定義

除非特別指明，否則「管理(“manage”、“managing”及“management”)」一詞係包含預防病患(已經罹患疾病或異常)某特定疾病或異常的復發，與/或延長罹患該疾病或異常之患者保持緩解(remission)的時間。該詞彙包括調節該疾病或異常的閾值(threshold)、發展及/或持續時間，或改變該病患對於該疾病或異常的反應方式。

除非特別指明，否則「預防(“prevent”、“preventing”及“prevention”)」此詞意指發生於病患開始罹患特定疾病或異常之前的行動，其可抑制或減少該疾病或異常的嚴重度。換句話說，該詞彙包括預防法(prophylaxis)。

除非特別指明，否則一化合物之一「預防有效劑量(prophylactically effective amount)」係一足以預防疾病或徵兆(或是與該疾病或徵兆相關之一或多種症狀)或預防其復發之劑量。化合物的預防有效劑量為治療藥劑的一劑量，其可單獨或搭配其他藥劑在該疾病或徵兆的預防中提供預防疾病的好處。「預防有效劑量」一詞可以包括可改善整體預防法或提高另一預防藥劑之預防效應的劑量。

除非特別指明，否則一化合物之一「治療有效劑量(therapeutically effective amount)」係一足以在一疾病

或徵兆的治療或管理中提供治療好處的劑量，或是足以延緩或使一或多個與該疾病或徵兆相關之症狀減至最輕的劑量。化合物的治療有效劑量意指治療藥劑的一劑量，其可單獨或搭配其他治療在該疾病或徵兆之治療或管理上提供治療好處。詞彙「治療有效劑量」包括可改善整體治療、減少或避免疾病或徵兆的症狀或起因或是提高另一治療藥劑之治療效應的一劑量。

除非特別指明，否則「治療（“treat”、“treating”及“treatment”）」此詞乃盤計一種在病患正罹患特定疾病或異常時所採取的行動，其減輕該疾病或異常或其之一或更多症狀的嚴重度，或是阻滯或減緩該疾病或異常之進展。

除非另有明示，否則「包含」一詞和「包含，但不限於」具有相同之意義。同樣地，「諸如」一詞和「諸如，但不限於」具有相同的意義。

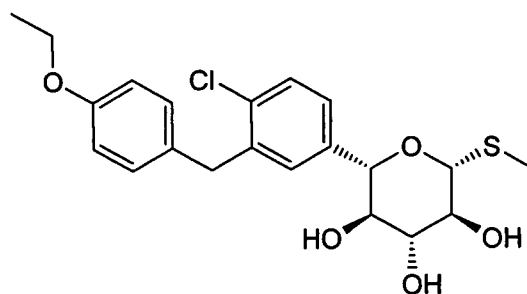
除非另有明示，否則一連串名詞前方的一或多個形容詞被視為應用於該些名詞的各者上。例如「選擇性經取代之烷基、芳基或雜芳基」此句和「選擇性經取代之烷基、選擇性經取代之芳基、選擇性經取代之雜芳基」具有相同之意義。

亦應注意者係圖式中所示之具有未滿足原子價 (unsatisfied valence) 的任何原子係假定連接足夠的氫原子以滿足其原子價。此外，要是原子價容許，以一實線平行於一虛線所示之化學鍵包含單鍵及雙（例如芳香族）

鍵。代表具有一或更多立體中心之化合物且未指出立體異構化學(諸如，以粗線或虛線標示)的結構包括純淨立體異構物與其之混合物(例如，外消旋混合物(racemic mixture))。相似地，具有一或更多立體中心且未明確說明這些中心之立體異構化學的化合物名稱包括純淨立體異構物與其之混合物。

固體形態

本發明係關於無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇：



的固體形態。

一實施例係有關固體非晶形態。另一則係有關固體結晶形態。

本文稱為形態 1 之特定結晶形態的微差掃描熱分析(DSC)吸熱約在 124°C。此背景中，「約」一詞意指 $\pm 5.0^\circ\text{C}$ 。一實施例中，該形態提供之 X 光粉末繞射(XRPD)態樣包含繞射角(2 θ)約 4.0、8.1、9.8、14.0 與/或 19.3 的一或更多繞射峰。此背景中，「約」一詞意指 ± 0.3 度。如熟悉技術人士所習知般，XRPD 態樣中繞射峰的相對

強度取決於樣本如何製備與數據如何收集而有所改變。理解此情事後，第 1 圖提供此形態之 XRPD 態樣的實例。

一實施例中，該形態提供之拉曼光譜(Raman spectrum)具有一或更多約 3068、2929、2888、2881、1615、1603、1244、1037、692 與/或 372 cm^{-1} 的峰。此背景中，「約」一詞意指 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。如熟悉技術人士所習知般，拉曼光譜中峰的相對強度取決於樣本如何製備與數據如何收集而有所改變。理解此情事後，第 2 圖提供此形態之傅立葉-拉曼(FT-Raman)光譜的實例。

本文稱為形態 2 之特定結晶形態的微差掃描熱分析(DSC)吸熱約在 134°C 。此背景中，「約」一詞意指 $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 。一實施例中，該形態提供之 XRPD 態樣包含繞射角(2θ)約 4.4、4.8、14.5、14.7、15.5、21.2、22.1 與/或 23.8 的一或更多繞射峰。此背景中，「約」一詞意指 ± 0.3 度。第 3 圖提供此形態之 XRPD 態樣的實例。

一實施例中，該形態提供之拉曼光譜具有一或更多約 3061、2927、2877、2864、1605、1038、842 與/或 719 cm^{-1} 的峰。此背景中，「約」一詞意指 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。第 4 圖提供此形態之 FT-拉曼光譜的實例。

本發明包括具有無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇之不同結晶形態之組合物。本發明亦包括化合物之非晶與結晶形態兩者之混合物的固體。某些上述固體包括結晶狀(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)

四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇(數量至少約 50、75、80、85、90、95 或 99 重量百分比)。

使用方法

本發明包括抑制 SGLT2 活性之方法，其包括以一有效劑量的本發明化合物(即，本文揭露之化合物)接觸 SGLT2。一實施例中，該蛋白係位於活體內。另一實施例中，該蛋白係位於活體外。

本發明亦包括減少患者(例如，哺乳類，諸如人類、狗或貓)中血糖的方法，其包括對該患者施加有效劑量的本發明化合物。

本發明亦包括提高患者尿液中葡萄糖分泌之方法，其包括對該患者施加有效劑量的本發明化合物。

本發明亦包括恢復或提高患者中胰島素敏感性之方法，其包括對該患者施加有效劑量的本發明化合物。

本發明亦包括治療、管理或預防患者中疾病或異常的方法，其包括對患者施加治療或預防有效劑量的本發明化合物。疾病與異常的實例包括動脈硬化、心血管疾病、糖尿病(第 1 型與第 2 型)、血糖過高症、高血壓、脂質異常、肥胖與 X 症候群。特定疾病係第 2 型糖尿病。

化合物之數量、施用路徑與劑量排程取決於下列因素，諸如即將治療、預防或管理之特定徵兆以及患者之年紀、性別與狀態。技術中習知上述因素所扮演的角色，且可藉由例行的實驗加以調整。

藥學配方

本發明包含藥學組合物，其包含一或更多本發明之化合物。某些藥學組合物係適合口服、黏膜式施用(例如，鼻部、舌下、陰道、頰內或直腸式)、非腸胃式施用(例如，皮下、靜脈內、快速注射(bolus injection)、肌肉內或動脈內)或皮膚滲透式施用於患者的單一單位(single unit)劑型。劑型的實例包括(但不限於)：藥片(tablet)；糖衣錠(caplet)；膠囊(capsule)，例如軟式彈性凝膠膠囊(soft elastic gelatin capsule)；膠囊(cachet)；片劑(troche)；錠劑(lozenge)；擴散劑(dispersion)；栓劑(suppository)；藥膏(ointment)；泥罨劑(cataplasm)(糊藥(poultice))；糊劑(paste)；藥粉(powder)；軟膏(dressing)；乳膏(cream)；膏藥(plaster)；藥水(solution)；貼片(patch)；氣霧劑(aerosol)(例如，鼻部噴霧器或吸入器)；凝膠(gel)；適合口服或黏膜式施用於患者的液體劑型，包括懸浮劑(例如，水相或非水相液體懸浮劑，水基乳劑(oil-in-water emulsion)或油基液體乳劑(water-in-oil liquid emulsion))、藥水與醃劑(elixir)；適合非腸胃式施用於患者的液體劑型；以及滅菌固體(例如，結晶或非晶固體)，其可經重新構成以提供適合非腸胃式施用於患者的液體劑型。

該配方應與施用模式相稱。例如，口服需要腸溶包膜(enteric coating)以保護本發明之化合物在胃腸道中不被分解。同樣地，配方可含有能幫助運送活性成分至作用位置的成分。例如，為了保護化合物免於酵素的分解、

幫助其在循環系統內的運送及使其有效穿透細胞膜至細胞內等目的，可用脂質體配方來施用化合物。

劑型之成分、外形與類型將取決於其之應用而有所改變。例如，用在疾病急性治療之劑型比起用在相同疾病慢性治療之劑型而言包含較大量的一或多種活性成分。同樣地，非腸胃式劑型比起用於治療相同疾病之口服劑型而言包含較少量的一或多種活性成分。本發明包含之特定劑型的這些與其他方面彼此之間有所不同，且熟悉技術人士可輕易理解之。參閱，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1990)。

口服劑型

適合口服施用之本發明的藥學組合物可以不同的劑型呈現，諸如(但不限於)藥片(例如，可咀嚼的藥片)、糖衣錠、膠囊及液體(例如，調味糖漿)。這些劑型含有預定劑量的活性成分，並且可以利用熟悉技術人士習知的藥學方法來製備，可以參照 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版(Mack Publishing, Easton PA: 1990)。

典型口服劑型的製備，依照習知的藥物化合技術，係於一適當的混合物中以至少一賦形劑(excipient)化合活性成分。賦形劑可以依據施用所欲之劑型而有許多不同的種類選擇。

因為施用的便利性，藥片及膠囊為最有效的口服劑型。如果有需要，藥片可以利用標準水溶液或非水溶液

技術進行外部塗層。這些劑型可以利用習知的配藥學方法來製備。一般來說，藥學組合物及劑型的製備，係將活性成分與液體載體(liquid carrier)、微細的固體載體(solid carrier)或二者，進行均質且充分的混合，然後形塑所得產物成為需要的形狀。固體劑型必須添加崩解劑(disintegrant)以幫助快速的溶解。亦可添加潤滑劑(lubricant)以助於劑型(例如，藥片)的製造。

非腸道劑型

非腸道劑型可以多種不同的路徑施用於患者，包括(但不限於)皮下、靜脈內(包括快速注射)、肌肉內及動脈內。由於這些給藥方式通常避開了患者對抗污染物的自然防禦系統，因此，非腸道劑型特別需要滅菌或在施用於患者之前進行滅菌。非腸道劑型的例子包括但不限於注射用的溶液、用於注射之可溶解或懸浮於一藥學上可接受之載體(pharmaceutically acceptable vehicle)的乾燥產物、注射用懸浮液及乳狀液。

熟悉技術之人士習知可用於提供本發明非腸道劑型之合適載體。其實例包括但不限於注射 USP 用的水；水溶液載體，例如但不限於氯化鈉注射、林格(Ringer's)注射、右旋糖(Dextrose)注射、右旋糖及氯化鈉注射，以及乳酸化林格注射；水溶性載體，例如但不限於乙醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)及聚丙二醇(polypropylene glycol)；及非水溶性載體，例如但不限於玉米油(corn oil)、棉花子油(cottonseed oil)、花生油(peanut oil)、芝

麻油 (sesame oil)、油酸乙酯 (ethyl oleate)、肉豆蔻酸異丙酯 (isopropyl myristate) 及苯甲酸苯甲酯 (benzyl benzoate)。

皮膚滲透、局部及黏膜劑型

皮膚滲透、局部及黏膜劑型包括但不限於眼溶液 (ophthalmic solution)、噴劑、浮質、乳液、乳霜 (lotion)、藥膏、凝膠、溶液、乳狀液、懸浮液或其它技術中習知的劑型，可以參考 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版 (Mack Publishing, Easton PA: 1980&1990)；以及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 4 版 (Lea & Febiger, Philadelphia: 1985)。皮膚滲透劑型包括「儲存型 (reservoir type)」或「骨架型 (matrix type)」貼片，其可施用於皮膚上，並且使用一段時間以允許活性成分之所欲劑量穿透皮膚。

可用於提供皮膚滲透、局部及黏膜劑型之適當賦形劑 (例如，載體及稀釋液) 及其它物質係技術中所習知的，且取決於已知藥學組合物或劑型施用的特定組織而定。

依據即將處理的特定組織，額外成分可能使用於本發明之活性成分處理前、處理後或與該活性成分併同使用。例如，穿透促進劑 (penetration enhancer) 可用於幫助將活性成分送至該組織。

藥學組合物、劑型或其施用組織之 PH 值的調整，有助於改善一或多個活性成分的運送。同樣的，亦可調整溶劑載體的極性、離子強度或液體張力 (tonicity) 以改善

運送效率。一些化合物(例如，硬脂酸酯)亦可添加至藥學組合物或劑型內以有利地改變一或多個活性成分的親水性或親脂性，進而改善活性成分的運送效率。就這一點而言，硬脂酸酯可作為配方的脂質運送體(lipid vehicle)、乳化劑或界面活性劑及運送促進劑或穿透促進劑。活性成分之不同鹽類、水合物形式可進一步用以調整所形成之組合物的特性。

實施例

可由下列實施例理解本發明之態樣。

((3aS,5R,6S,6aS)-6- 羥 -2,2- 二 甲 基 四 氫 呋 喃 [2,3-d][1,3] 二 口 呔 唑 -5- 基)(口 末 啉) 甲 酮 (((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofu ro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone) 的 合 成

對具有機械攪拌子、帶有溫度探針之塑膠隔板與氣體起泡器之 12L 三頸圓底燒瓶添加 L-(-)-木糖(504.40 g, 3.360 mol)、丙酮(5L，試劑等級)與無水 $MgSO_4$ 粉末(811.23g, 6.740 mol / 2.0 當量)。使懸浮液在周圍環境下攪拌並接著添加濃縮之 H_2SO_4 (50 mL, 0.938 mol / 0.28 當量)。可發現緩慢輕微的放熱(溫度在約 1 小時中提高至 $24^{\circ}C$)並讓反應在周圍環境下攪拌整夜。16.25 小時後，TLC 暗示已經耗盡所有的 L-木糖，而主要產物係雙-丙酮化合物(bis-acetonide)以及若干(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃

[2,3-d][1,3]二口喹唑-6-醇。過濾反應混合物並以丙酮(500 mL, 每次清洗)清洗收集之固體兩次。以濃縮 NH_4OH 溶液(39 mL)中和攪拌之黃色濾液至 $\text{pH} = 8.7$ 。攪拌 10 分鐘後, 藉由過濾移除懸浮之固體。濃縮濾液以提供黃色油狀物的粗製雙-丙酮化合物中間產物(725.23 g)。將黃色油狀物懸浮於 2.5 L 水中, 並攪拌於具有機械攪拌子、帶有溫度探針之塑膠隔板與氣體起泡器之 5L 三頸圓底燒瓶中。以 1N HCl (142 mL)水溶液將 pH 自 9 調節至 2 並在室溫下攪拌 6 小時直到 GC 顯示足夠的雙-丙酮化合物中間產物轉換成(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喹唑-6-醇。藉由添加 50% w/w K_2HPO_4 水溶液來中和反應直到 $\text{pH}=7$ 。接著蒸發溶劑並添加乙酸乙酯(1.25L)以產生白色懸浮液並過濾之。在真空(vacuo)中濃縮濾液以提供橙色油狀物並將其溶於 1 L 甲基三級丁基醚。此溶液的 KF 係 0.23 wt%水並加以濃縮以提供橙色油狀物的(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喹唑-6-醇(551.23g, 86% 產率, 經由 GC 確定 96.7 面積%純淨)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 3.51 (dd, $J=11.12$, 5.81 Hz, 1 H) 3.61 (dd, $J=11.12$, 5.05 Hz, 1 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.36 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 4.86 (br. s., 2 H) 5.79 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO-d_6) δ 26.48, 27.02, 59.30, 73.88, 81.71, 85.48, 104.69, 110.73。

在 20°C 下對 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃 [2,3-d][1,3]二口喏唑-6-醇 (25.0g, 131 mmol) 之丙酮 (375 mL, 15X) 與 H₂O (125 mL, 5X) 溶液添加 NaHCO₃ (33.0g, 3.0 當量)、NaBr (2.8g, 20 摩爾%) 與 TEMPO (0.40g, 2 摩爾%)。將混合物冷卻至 0-5°C 並接著分成多次添加固體三氯異三聚氰酸 (TCCA, 30.5 g, 1.0 當量)。在 20°C 下攪拌懸浮液 24 小時。添加甲醇 (20 mL) 並在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。此時形成白色懸浮液。過濾混合物，以丙酮 (50 mL, 2X) 清洗。在真空下移除有機溶劑並以 EtOAc (300 mL, 12X, 三次) 萃取水相層，並濃縮結合之有機層以提供具有某些固體殘餘物之油膩混合物。添加丙酮 (125 mL, 5X) 並過濾混合物。接著濃縮丙酮溶液以提供黃色固體的所欲酸類 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃 [2,3-d][1,3]二口喏唑-5-甲酸) (21.0g, 79%)。¹H NMR (甲醇-d₄), δ 6.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.72 d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

對 (3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃 [2,3-d][1,3]二口喏唑-5-甲酸 (5.0g, 24.5 mmol) 之 THF (100 mL, 20X) 溶液添加 TBTU (11.8g, 1.5 當量)、*N*-甲基口末啉 (NMM, 4.1 mL, 1.5 當量) 並在 20°C 下攪拌混合物 30 分鐘。接著添加口末啉 (3.2 mL, 1.5 當量)，並在 20°C 下額外攪拌反應混合物 6 小時。藉由過濾濾除固體並以 THF (10 mL, 2X, 兩次) 清洗塊狀物。在真空下濃縮有機

溶液並藉由矽膠管柱層析(己烷:EtOAc, 由 1:4 至 4:1)純化殘餘物以提供 4.3 g 白色固體的所欲口末啉鹽胺(64%)。¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.9-3.5 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二𪔐唑-5-基)(口末啉)甲酮的替代合成方法

將二醇(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二𪔐唑-6-醇之乙腈(5.38 kg, 65% w/w, 3.50 kg 有效, 18.40 mol)溶液、乙腈(10.5 L)與 TEMPO (28.4 g, 1 mol %)添加至 K₂HPO₄ (0.32 kg, 1.84 mol)與 KH₂PO₄ (1.25 kg, 9.20 mol)的水(10.5 L)溶液中。以冷卻製備 NaClO₂ (3.12 kg, 80% w/w, 27.6 摩爾, 1.50 當量)的水(7.0 L)溶液以及 K₂HPO₄ (2.89 kg, 0.90 當量)的水(3.0 L)溶液。將漂白劑(3.0L, 約 6%家用等級)與 K₂HPO₄ 溶液混合。添加約 20%的 NaClO₂ 溶液(1.6 L)與漂白劑/K₂HPO₄ 溶液(400 mL, ~1 摩爾%)。同時添加兩種溶液的剩餘部分。反應混合物變成暗紅棕色並發現緩慢放熱現象。NaClO₂ 溶液的添加速率係約 40 mL/分(3-4 小時的添加)而漂白劑/K₂HPO₄ 溶液的添加速率係約 10-12 mL/分(10 小時的添加)並同時維持此批於 15-25°C 下。每 5-6 小時執行額外添加 TEMPO (14.3g, 0.5 摩爾%)直到反應完成(通常兩次添加便足夠)。執行頭部空間至帶有液體之刷子的氮清除以保持綠-淡黃色氣體不累積於管道

中。將反應混合物冷卻至 $< 10^{\circ}\text{C}$ 並在 1 小時內分三次以 Na_2SO_3 (1.4 kg, 0.6 當量) 淬滅。接著在 $5-15^{\circ}\text{C}$ 下以 H_3PO_4 酸化反應混合物直到 pH 達到 2.0-2.1 (2.5-2.7 L)。讓層分開並以乙腈 (10.5 L x 3) 萃取水相層。在真空 ($\sim 100-120$ torr) 且 $< 35^{\circ}\text{C}$ ($28-32^{\circ}\text{C}$ 蒸氣, $45-50^{\circ}\text{C}$ 溶液) 下濃縮結合之有機層至小體積 ($\sim 6-7$ L) 並接著以乙腈 (40 L) 沖洗直到以乙腈稀釋至約 12-15 L 體積時溶液的 KF 達到 $< 1\%$ 為止。在 4-6 小時加入口末啉 (1.61 L, 18.4 mol, 1.0 當量) 並在氮氣下讓漿狀物熟成整夜。將混合物冷卻至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 並熟成 3 小時接著過濾。以乙腈 (10 L) 清洗過濾塊狀物。在流動氮氣下乾燥產生白色固體之 4.13 kg ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喏唑-5-甲酸的口末啉鹽類(根據以 1,4-二甲氧苯作為內部對照之 ^1H NMR, 純度 92-94%), 修正純度後之產率 72-75%。 ^1H NMR (D_2O) δ 5.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.25 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (D_2O) δ 174.5, 112.5, 104.6, 84.2, 81.7, 75.0, 63.6, 43.1, 25.6, 25.1。

將 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喏唑-5-甲酸 (7.85 kg, 26.9 mol) 的口末啉鹽類、口末啉 (2.40 L, 27.5 mol) 與硼酸 (340 g, 5.49 mol, 0.2 當量) 添加至甲苯 (31 L)。在氮氣下以 Dean-Stark 分離器逆流 12 小時來脫氣與加熱得到之漿狀物並接著冷

卻至室溫。過濾混合物以移除不溶物並以甲苯(5 L)清洗濾出餅。濃縮濾液至約 14 L 並以甲苯(~80 L)沖洗以移除過量的口味啉。當最終體積到達~12 L 時，在 60-70°C 下緩慢地添加庚烷(14 L)。逐漸地冷卻得到之漿狀物至室溫並熟成 3 小時。接著過濾並以庚烷(12 L)清洗並在氮氣下乾燥以產生淡粉紅色固體(6.26 kg, 97%純度, 98%產率)。m.p.: 136°C (DSC)。¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.9-3.5 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。¹³C NMR (甲醇-d₄) δ 26.84, 27.61, 44.24, 47.45, 68.16, 77.14, 81.14, 86.80, 106.87, 113.68, 169.05。

1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯的合成

對具有機械攪拌子、帶有溫度探針之塑膠隔板與帶有氣體起泡器之壓力均衡添加漏斗的 2L 三頸圓底燒瓶添加 2-氯-5-碘苯甲酸(199.41 g, 0.706 mol)、二氯甲烷(1.2L, KF = 0.003 wt%水)，並讓懸浮液在周圍溫度下攪拌。接著添加 N,N-二甲基甲醯胺(0.6 mL, 1.1 mol %)然後在 11 分鐘內添加草醯氯(63 mL, 0.722 mol, 1.02 當量)。讓反應在周圍環境下攪拌整夜並變成為溶液。18.75 小時後，添加額外的草醯氯(6 mL, 0.069 mol, 0.10 當量)以消耗未反應之起始材料。2 小時後，在真空中濃縮反應混合物以提供淡黃色泡沫的粗製 2-氯-5-碘苯甲醯氯，其用於下一步驟。

對具有機械攪拌子、帶有溫度探針之塑膠隔板與帶有氣體起泡器之壓力均衡添加漏斗的襯套式 2L 三頸圓底燒瓶添加氯化鋁(97.68 g, 0.733 mol, 1.04 當量)、二氯甲烷(0.65 L, KF = 0.003 wt%水)並接著在氮氣下攪拌懸浮液並冷卻至約 6°C。接著在 7 分鐘內添加乙氧苯(90 mL, 0.712 mol, 1.01 當量)並保持內部溫度低於 9°C。以二氯甲烷(75mL)稀釋得到之橙色溶液並冷卻至 -7°C。接著在 13 分鐘內添加 2-氯-5-碘苯甲醯氯(≤ 0.706 mol)之 350 mL 二氯甲烷溶液並保持內部溫度低於 +3°C。緩慢加熱反應混合物並保持在 +5°C 下 2 小時。HPLC 分析暗示反應完成並將反應在襯套式圓底燒瓶中攪拌之 450mL 預冷($\sim 5^\circ\text{C}$) 2N HCl 水溶液中淬滅。在十分鐘內分成多次完成此淬滅並保持內部溫度低於 28°C。在 20°C 下攪拌淬滅之雙相混合物 45 分鐘並以 1N HCl 水溶液(200mL)、兩次飽和碳酸氫鈉水溶液(200mL, 每次清洗)及飽和氯化鈉水溶液(200mL)清洗下方有機相。在旋轉之蒸發器上濃縮清洗之萃取物以得到灰白色固體的粗製(2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基)甲酮(268.93g, HPLC 的 99.0 面積%在 220nm, 1.0 面積%位置異構物(regioisomer)在 200nm, 98.5 %「原狀(as-is)」產率)。

對具有機械攪拌子、帶有溫度探針之塑膠隔板與氣體起泡器之襯套式 1 L 三頸圓底燒瓶添加粗製(2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基)甲酮(30.13 g, 77.93 mmol)、乙腈(300mL, KF = 0.004 wt%水), 並在氮氣下攪拌且冷卻至

約 5°C。接著添加三乙基矽烷(28mL, 175.30 mmol, 2.25 當量)並在約 30 秒內添加三氟化硼合二乙基乙醚(boron trifluoride-diethyletherate) (24mL, 194.46mmol, 2.50 當量)。在 30 分鐘內加熱反應至周圍溫度並攪拌 17 小時。以甲基三級丁基醚(150mL)稀釋反應並接著在約 1 分鐘內添加飽和碳酸氫鈉水溶液(150mL)。發現到輕微的氣體排出並在周圍環境下攪拌雙相溶液 45 分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50mL)清洗上方有機相。在旋轉之蒸發器上濃縮清洗之萃取物至約原本體積的一半並以水(70 mL)稀釋。在真空且 45°C 下進行進一步的濃縮直到形成白色小珠，可在攪拌同時讓其冷卻至周圍溫度。在周圍環境下約 30 分鐘後，藉由過濾離析懸浮之固體、以水(30 mL)清洗、並在真空且 45°C 下乾燥。約 2.5 小時後，這提供淡臘白色粒狀粉末的 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯(28.28 g, HPLC 的 98.2 面積% 在 220nm, 97.4 % 「原狀」產率)。

(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喹啉-5-基)甲酮的合成

在 0-5°C 下對 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯(500mg, 1.34 mmol)的 THF (5.0 mL)溶液添加 i-PrMgCl (2.0M 於 THF 中, 1.0 mL, 2.00 mmol), 並在 0-5°C 下攪拌混合物 1.5 小時。在 0-5°C 下逐滴添加(3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二口喹啉-5-基)(口末啞)甲酮

(146.5 mg, 0.536 mmol) 的 THF (1.0 mL) 溶液並保持混合物攪拌 1 小時，加熱至 20°C 並在 20°C 下攪拌 2 小時。以飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應、以 MTBE 萃取、以鹵水清洗。濃縮有機層並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供白色固體的所欲酮類 (178 mg, 76%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H)。

(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二噁唑-5-基)甲酮的替代合成

在室溫下對配有機械攪拌子、溫度控制器與氮氣入口之 20 L 反應器添加碘化物 (3.00 kg, 8.05 mol) 與 THF (8 L, 呋喃噻胺的 4X) 並冷卻至 -5°C。在 -5°C 下 3 小時內對上述溶液逐滴添加 *i*-PrMgCl 的 THF (Aldrich 2 M, 4.39 L, 8.82 mol) 溶液。此 Grignard 溶液係用於下方酮類形成中。

在室溫下對配有機械攪拌子、溫度控制器與氮氣入口之 50 L 反應器添加呋喃噻胺 (HPLC 純度 = 97 wt%, 2.01 kg, 7.34 mol) 與 THF (11 L, 5.5X) 並在室溫下攪拌 45 分鐘且在 30°C 下攪拌 15 分鐘。接著將均質溶液冷卻至

-25°C。在 -25°C 下 3 小時內對此溶液添加 *t*-BuMgCl 的 THF (Aldrich 1 M, 7.32 L, 7.91 mol) 溶液。接著將上方 Grignard 溶液在 -20°C 下 41 分鐘內添加至此溶液。在淬滅前將得到之溶液在 -20°C 下進一步攪拌。在 0°C 下以劇烈攪拌將反應混合物添加至 10 wt% NH₄Cl 水溶液 (10 L, 5X), 並在 0°C 下攪拌 30 分鐘。在 0°C 下對此混合物緩慢地添加 6 N HCl (4 L, 2X) 以得到清澈溶液並在 10°C 下攪拌 30 分鐘。相分開後, 以 25 wt% NaCl 水溶液 (5 L, 2.5X) 清洗有機層。接著在 200 毫巴、浸浴溫度 50°C 的條件下將有機層濃縮成 3X 溶液。添加 EtOAc (24 L, 12X), 並在 150 毫巴、浸浴溫度 50°C 的條件下蒸發成 3X 溶液。藉由精練過濾移除固體後, 添加 EtOAc (4 L, 2X) 並濃縮至乾燥 (150 毫巴、浸浴溫度 50°C)。接著將濕塊狀物轉移至配有機械攪拌子、溫度控制器與氮氣入口之 50 L 反應器。添加 EtOAc 後, 在 70°C 下加熱懸浮液以得到 2.5X 均質溶液。在相同溫度下對得到之均質溶液緩慢地添加庚烷 (5 L, 2.5X)。均質溶液經過晶種化並在 70°C 下將庚烷 (15 L, 7.5X) 緩慢地加入小小渾濁的溶液中。在 70°C 下攪拌 0.5 小時後, 將懸浮液緩慢地冷卻至 60°C 並在 60°C 下攪拌 1 小時。接著將懸浮液緩慢地冷卻至室溫並在室溫下攪拌 14 小時。收集晶體並以庚烷清洗 (8 L, 4X), 在真空且 45°C 下乾燥以產出絨毛狀固體的所欲酮類 (2.57 kg, HPLC 100 wt%, 純度調節後產率: 81%)。

(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯的合成

對 酮 類 (4- 氯 -3-(4- 乙 氧 苄 基) 苯 基)-((3aS,5R,6S,6aS)-6- 羥 -2,2- 二 甲 基 四 氫 呋 喃 [2,3-d][1,3]二 口 罌 啞 -5-基)甲 酮 (114.7 g, 0.265 mol)的 MeOH (2 L, 17X)溶液添加 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118.5g, 1.2 當量)並在 20°C 下攪拌混合物直到所有固體溶解為止。接著將混合物冷卻至 -78°C 並分成多次添加 NaBH_4 (12.03g, 1.2 當量)以便反應溫度不超過 -70°C 。在 -78°C 下攪拌混合物 1 小時,緩慢地加熱至 0°C 並以飽和 NH_4Cl 水溶液 (550 mL, 5X)淬滅。在真空下濃縮混合物以移除 MeOH 並接著以 EtOAc (1.1L, 10X, 兩次)萃取且以鹵水 (550 mL, 5X)清洗。在真空下濃縮結合之有機物以提供無色油狀物的所欲醇類(粗製, 115g)。對此無色油狀物添加 AcOH (650 mL)與 H_2O (450 mL)並將混合物加熱至 100°C 且攪拌 15 小時。接著將混合物冷卻至室溫 (20°C) 並在真空下濃縮以提供黃色油狀物(粗製, ~118 g)。對此粗製油狀物添加吡啶 (500 mL)並將混合物冷卻至 0°C 。接著添加 Ac_2O (195 mL, ~8.0 當量)並將混合物加熱至 20°C 並在 20°C 下攪拌 2 小時。以 H_2O (500 mL)淬滅反應並以 EtOAc (1000 mL)稀釋。分隔有機層並在真空下濃縮以移除 EtOAc 與吡啶。以 EtOAc (1000 mL)稀釋殘餘物並以 NaHSO_4 水溶液 (1N, 500 mL, 兩次)與鹵水 (300 mL)清

洗。濃縮有機層以提供黃色泡沫的所欲四乙酸酯中間產物 (~133 g)。

對四乙酸酯 (133 g, 0.237 mol 假定純淨) 與硫脲 (36.1, 2.0 當量) 的二噁烷 (dioxane) (530 mL, 4X) 溶液添加三氟甲烷磺酸三甲基矽酯 (TMSOTf) (64.5 mL, 1.5 當量), 並將反應混合物加熱至 80°C 下 3.5 小時。將混合物冷卻至 20°C 並添加 MeI (37 mL, 2.5 當量) 與 N,N-二異丙基乙胺 (DiPEA) (207 mL, 5.0 當量), 並在 20°C 下攪拌混合物 3 小時。接著以甲基三級丁基醚 (MTBE) (1.3 L, 10X) 稀釋混合物並以 H₂O 清洗 (650 mL, 5X, 兩次)。分隔有機層並在真空下濃縮以得到黃色固體。對此黃色固體添加 MeOH (650 mL, 5X) 並將混合物在 60°C 下重新漿化 2 小時並接著冷卻至 0°C 且在 0°C 下攪拌 1 小時。過濾混合物並以 MeOH 清洗塊狀物 (0°C, 70 mL, 三次)。在真空且 45°C 下乾燥塊狀物整夜以提供淡黃色固體的所欲三乙酸酯 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (88 g, 4 個步驟 60%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 5.32 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯的替代合成

對氮氛圍下的 50 L 反應器添加 40 L MeOH，接著為酮類(2.50 kg, 5.78 mol)與 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.16 kg, 1.0 當量)。添加甲醇(7.5 L)作為潤濕液(總共 47.5 L, 19X)。在 15-25°C 下緩慢地添加(35 分鐘)新鮮配置溶於 1 N NaOH 水溶液(250 mL)中的 NaBH_4 (87.5 g, 0.4 當量)溶液。接著攪拌混合物 15 分鐘。反應混合物的 HPLC 分析顯示約 90:10 非對映鏡像異構物比例。以 10 wt% NH_4Cl 水溶液(2.5 L, 1X)淬滅反應並在真空下濃縮混合物至 5X、以水(10 L, 4X)與 MTBE (12.5L, 5X)稀釋。將混合物冷卻至 10°C 並添加 6 N HCl 水溶液直到混合物的 pH 到達 2.0。持續攪拌 10 分鐘並分隔層。以 H_2O 清洗有機層(5L, 2X)。以 MTBE 萃取結合之水相層(12.5 L, 5X)。以鹵水清洗結合之有機層(2.5 L, 1X)並在真空下濃縮至 3X。添加 MeCN (15 L, 6X)。再度濃縮混合物至 10 L (4X)並藉由精練過濾移除任何固體殘餘物。以最小量的 MeCN 清洗塊狀物。

將有機濾液轉移至 50 L 反應器，並添加預備之 20 摩爾 % H_2SO_4 水溶液(61.8 mL, 98%濃縮 H_2SO_4 與 5 L H_2O)。將混合物加熱至 80°C 下 2 小時並接著冷卻至 20°C。以飽和 K_2CO_3 水溶液(5 L, 2X)淬滅反應並以 MTBE (15 L, 6X)稀釋。分隔有機層，以鹵水(5 L, 2X)清洗並在真空

下濃縮至 5 L (2X)。添加 MeCN (12.5 L, 5X) 並濃縮混合物至 7.5 L (3X)。

將上述 (3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)四氫-2H-嘧啶-2,3,4,5-四醇的 MeCN 溶液冷卻至 10°C，添加二甲胺吡啶 (17.53 g, 2.5 摩爾%)，接著緩慢加入乙酐 (3.23 L, 6.0 當量) 與三乙胺 (5 L, 2X, 6.0 當量) 以便將混合物溫度保持低於 20°C。接著將反應加熱至 20°C 並攪拌 1 小時且以 MTBE (15 L, 6X) 稀釋。緩慢地以水 (7.5 L, 3X) 淬滅混合物。分隔有機層並以飽和 KHCO_3 水溶液 (5L, 2X)、1 N NaHSO_4 (5 L, 2X) 與鹵水 (5 L, 2X) 接連清洗。

接著在真空下將有機層濃縮至 5 L (2X)。添加 MeCN (12.5 L, 5X) 並濃縮溶液至 7.5 L (3X) (KF = 0.08%)。添加二噁烷 (12.5 L, 5X) 並濃縮溶液至 7.50 L (3X) (KF = 0.02%)。藉由精練過濾移除任何殘餘固體並以最小量的二噁烷 (500 mL) 清洗塊狀物。

對上述濾液添加硫脲 (880 g, 2.0 當量) 與 TMSOTf (1.57 L, 1.5 當量)。將反應混合物加熱至 80°C 下 3 小時 (>97% 轉換)。將混合物冷卻至 20°C 並添加碘甲烷 (541 mL, 1.5 當量) 與二乙基異丙胺 (3.02 L, 3.0 當量)，並在 20°C 下攪拌混合物 18 小時。添加額外的碘甲烷 (90 mL, 0.25 當量) 並在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。接著以 MTBE (25 L, 10X) 稀釋混合物並以水清洗 (12.5 L, 5X, 兩次)。分隔有機層並在真空下濃縮至 ~5 L (2X)。添加 MeOH (12.5 L,

5X)並濃縮混合物至 5X 以提供漿狀物。接著將混合物在 60°C 下加熱 1 小時並冷卻至 0°C 並在 0°C 下攪拌 1 小時。過濾混合物並以 MeOH 清洗塊狀物(0°C, 2.5 L, 1X 兩次, 1.0 L, 0.4X)。在真空且 45°C 下乾燥塊狀物整夜以提供淡黃色/灰白色固體的所欲三乙酸酯(1.49 kg, 4 步驟 47%)。

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇的合成

在 20°C 下對(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三基三乙酸酯(90.0 g, 0.164mol)溶於 MeOH (900 mL, 10X)中的漿狀物添加 MeOH 中的 NaOMe(25 wt%, 18 mL, 0.2X), 並在 20°C 下攪拌混合物 2 小時直到所有固體消失。接著濃縮混合物至 300 mL, 添加至 H₂O (1L)並攪拌 1 小時。過濾固體並以 H₂O 清洗(100 mL, 三次), 並在真空且 45°C 下乾燥塊狀物整夜以提供所欲甲基硫醇(methyl thiolate)(67.0g, 95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇形態 1 的製備

在稍微正的氮氣壓力下，對 50 L 反應器添加 MeOH (12 L) 與三乙酸酯 (1.70 Kg, 3.09 mol)。添加甲醇 (5L) 作為潤濕液。接著在 20°C 下 15 分鐘內將漿狀物加入 MeOH 中的 NaOMe (25 wt%, 340 mL, 0.2X) 並在 20°C 下攪拌混合物 2 小時直到所有固體消失。在 45 分鐘內對混合物緩慢添加水 (25.5 L, 15X) 及 5 g 種晶 (DSC 123°C)。固體忽然出現並在 20°C 下攪拌混合物 1 小時，冷卻至 0°C 並攪拌 30 分鐘。過濾固體並以水清洗 (1.7 L, 1X, 兩次)，並在真空且 45°C 下乾燥塊狀物整夜以提供標題化合物 (DSC 峰的 m.p. $\approx$ 123 °C; 1.28 Kg, 97.7% 產率)。

結晶狀無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇形態 2 的製備

在稍微正的氮氣壓力下，對 50 L 反應器添加 MEK (2-丁酮, 4 L) 與 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇形態 1 (1.49 Kg)。添加 MEK (3.45 L) 作為潤濕液。將混合物加熱至 80°C 並在 1.5 小時中緩慢地添加庚烷 (14.9 L, 10X)。固體開始出現並在 6 小時中對混合物添加庚烷 (14.9 L, 10X)。在 80°C 下攪拌混合物 15 小時。在 3 小時中冷卻混合物至 20°C 並在 20°C 下攪拌 1 小時。過濾固體並以 MEK/庚烷清洗塊狀物 (2.5:7.5, v/v, 1.49 L, 1X 兩次)，在氮氣下乾燥 12 小時並在真空且 50°C 下乾燥 24 小時以得到白色固體狀的標題化合物 (DSC 峰的 m.p. $\approx$ 134 °C; 1.48 Kg, 98% 復得率)。

結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇形態 2 的替代製備

對 250 L 反應器添加三乙酸酯(10 kg)與甲醇(75 kg)。以 5 kg 甲醇潤濕液添加甲醇鈉(1.6 kg, 30%溶液)。在室溫下攪拌混合物至少 2 小時或直到反應完成。以 5 kg 甲醇潤濕液添加添加 Charcoal (Darco G-60, 1 kg)。在 40°C 下加熱此混合物 1 小時，冷卻至室溫，並透過矽藻土(celite)過濾。以甲醇(10 kg)清洗塊狀物。添加水(100 kg)並在真空下濃縮混合物。添加 MTBE (200 kg)與水(50 kg)並分隔相。以水(100 kg)清洗有機層並在真空下濃縮。添加 MEK (100 kg)並在真空下蒸餾相同的溶劑。重複此種 MEK 添加與蒸餾以乾燥溶液。添加足夠的 MEK 以產生(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇溶於 50 L MEK 中的溶液。精練過濾此溶液並在約 80°C 下添加庚烷(100 L)。添加形態 2 晶種(0.1 kg)，接著在 80°C 下緩慢地添加庚烷(100 L)。在 80°C 下持續加熱 8 小時，以至少 3 小時冷卻至 20°C，保持此溫度至少 2 小時，過濾，並以 MEK/庚烷清洗。在 50°C 且真空下乾燥塊狀物以提供白色固體狀的標題化合物(6.6 kg, 86%產率)。

所有上方引用之參考文獻(諸如，專利與專利申請案)係以其全文藉由參考資料並入本文中。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇形態 1 的 X 光粉末繞射(XRPD)態樣。利用 Bruker D8 Advance System (Cu K α 輻射)與 VANTEC-1 偵測器取得繞射圖。

第 2 圖係結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇形態 1 的傅立葉-拉曼光譜。利用 Bruker RFS100 與 1064 nm 激發取得光譜。

第 3 圖係結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇形態 2 的 XRPD 態樣。利用 Bruker D8 Advance System (Cu K α 輻射)與 VANTEC-1 偵測器取得繞射圖。

第 4 圖係結晶狀無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇形態 2 的傅立葉-拉曼光譜。利用 Bruker RFS100 與 1064 nm 激發取得光譜。

【主要元件符號說明】

103年7月18日修(更)正本

七、申請專利範圍：

1. 一種組合物，包含一活性藥學成分以及一藥學可接受之賦形劑，其中該活性藥學成分為具有一 X 光粉末繞射態樣之結晶狀無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇，該 X 光粉末繞射態樣具有繞射角 (2θ) 約 4.0、8.1、9.8、14.0 及 / 或 19.3 的一個或更多個繞射峰。
2. 一種藥學劑型，包含如請求項 1 所述之組合物。
3. 如請求項 2 所述之藥學劑型，其中該藥學劑型為藥片、膠囊或糖衣錠。
4. 一種具有繞射角 (2θ) 約 4.0、8.1、9.8、14.0 及 / 或 19.3 之一個或更多個繞射峰的 X 光粉末繞射態樣之結晶狀無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇之用途，其係用於製備治療或管理動脈硬化、心血管疾病、第 1 型或第 2 型糖尿病、血糖過高症、高血壓、脂質異常、肥胖或 X 症候群的藥物。
5. 如請求項 4 所述之用途，其中該疾病或異常為糖尿病。

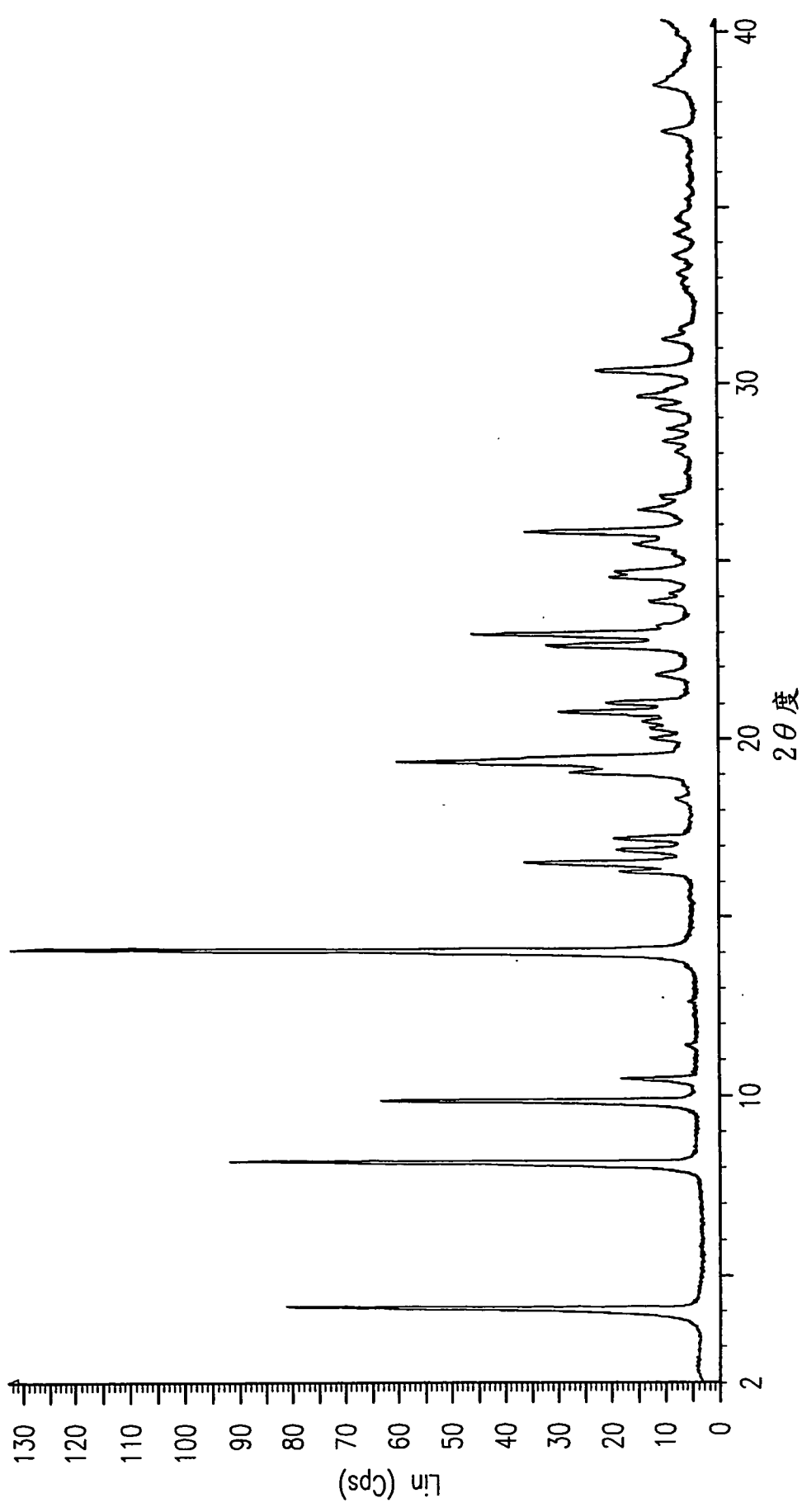
6. 一種組合物，包含一活性藥學成分以及一藥學可接受之賦形劑，其中該活性藥學成分為具有一 X 光粉末繞射態樣之結晶狀無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇，該 X 光粉末繞射態樣具有繞射角 (2 θ) 約 4.4、4.8、14.5、14.7、15.5、21.2、22.1 與 / 或 23.8 的一個或更多個繞射峰。

7. 一種藥學劑型，包含如請求項 6 所述之組合物。

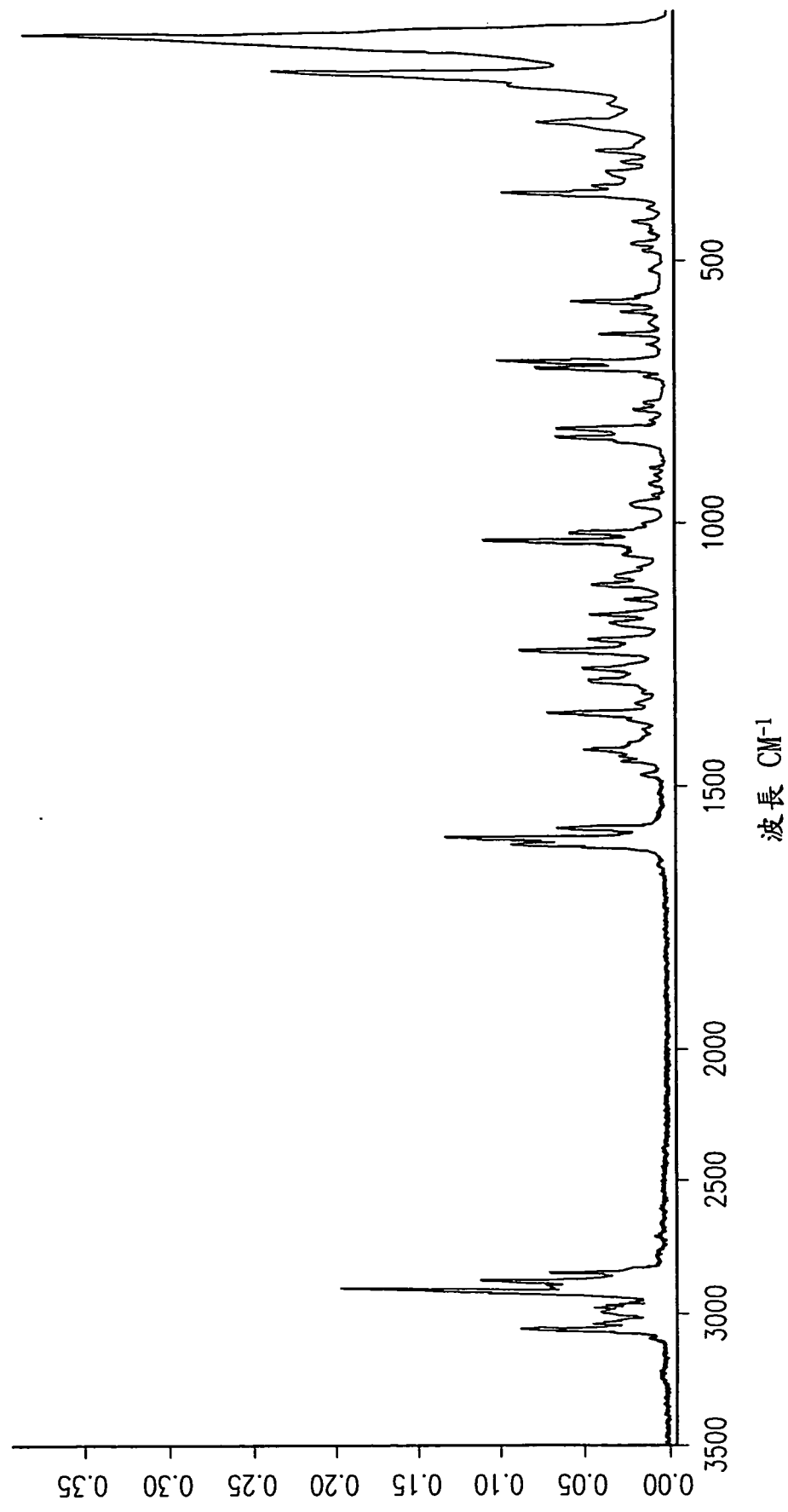
8. 如請求項 7 所述之藥學劑型，其中該藥學劑型為藥片、膠囊或糖衣錠。

9. 一種具有繞射角 (2 θ) 約 4.4、4.8、14.5、14.7、15.5、21.2、22.1 與 / 或 23.8 之一個或更多個繞射峰的一 X 光粉末繞射態樣之結晶狀無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇之用途，其係用於製備治療或管理動脈硬化、心血管疾病、第 1 型或第 2 型糖尿病、血糖過高症、高血壓、脂質異常、肥胖或 X 症候群的藥物。

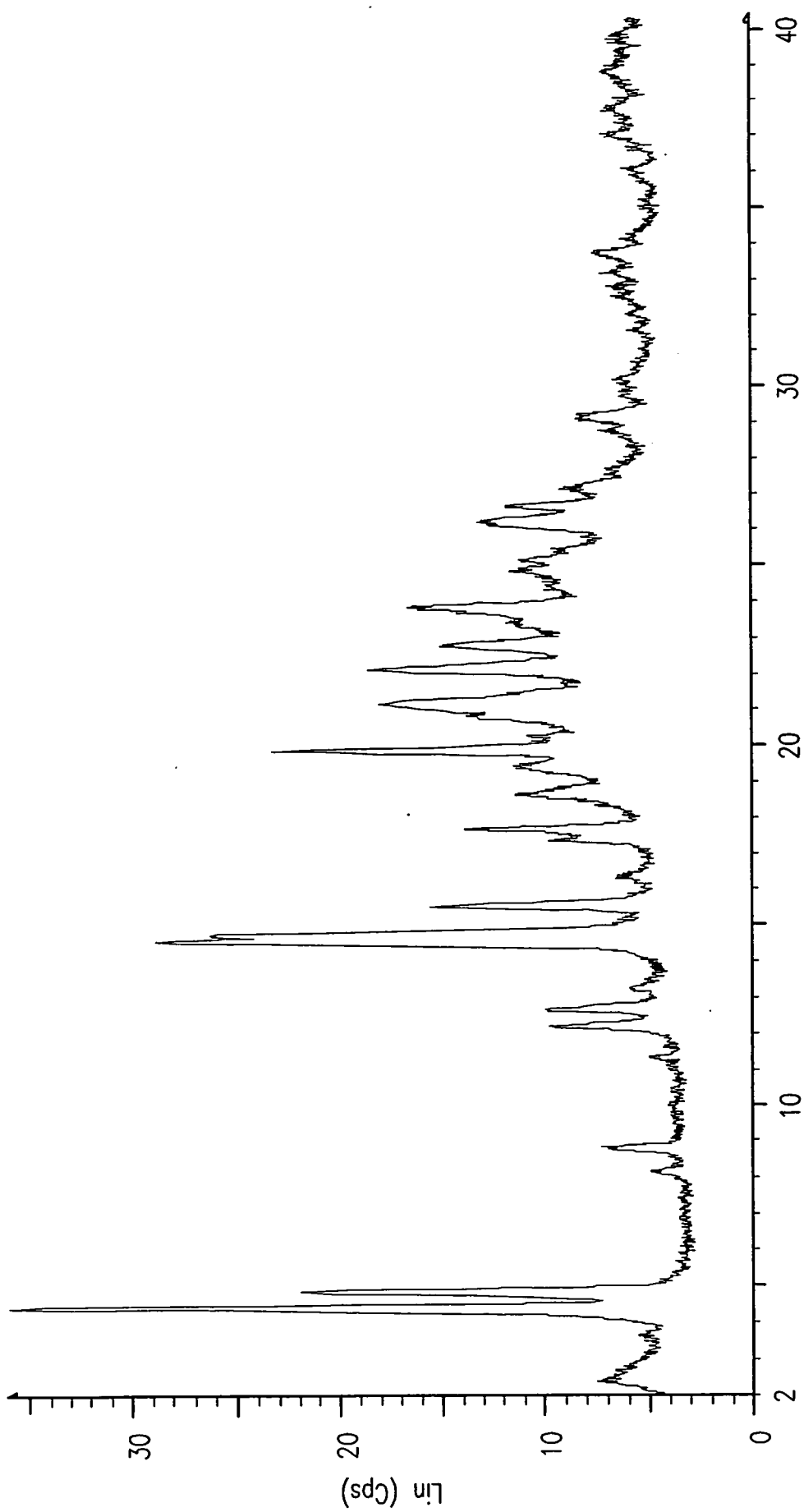
10. 如請求項 9 所述之用途，其中該疾病或異常為糖尿病。



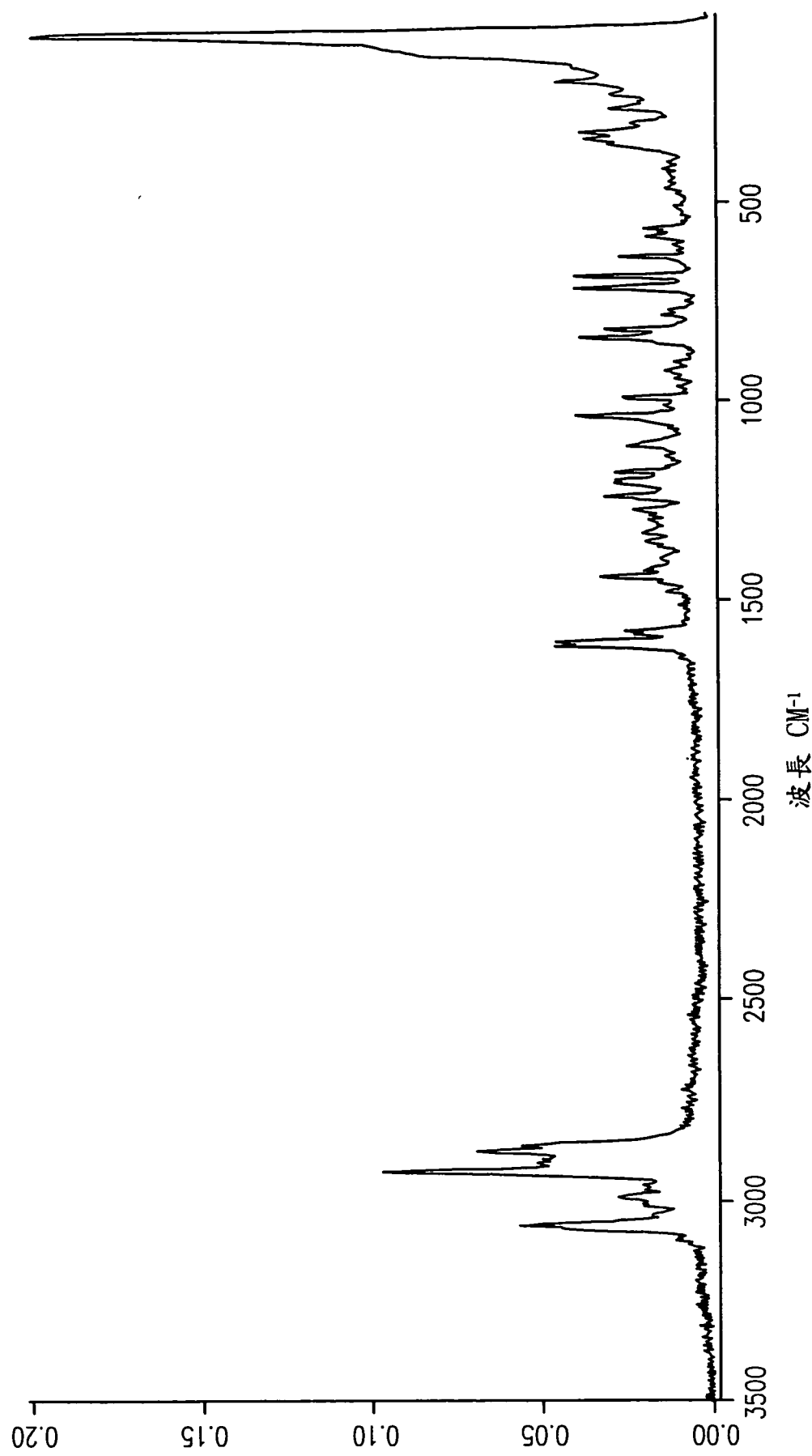
第1圖



第2圖



2θ 度
第3圖



第4圖