



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102291990 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 21

(21) 申请号 200980155357. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 11. 19

A01N 43/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/116658 2008. 11. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/065061 2009. 11. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/059774 EN 2010. 05. 27

(71) 申请人 葛兰素史密丝克莱恩有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 M·T·马丁 M·S·麦克卢尔

V·埃利津

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 李连涛

权利要求书 3 页 说明书 16 页

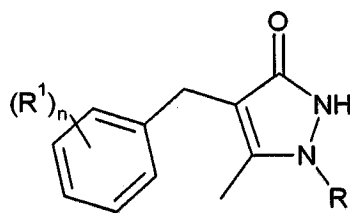
(54) 发明名称

化学方法

(57) 摘要

本文中公开的是制备吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物和所述衍生物的吡唑中间体的方法。具体而言, 本发明涉及具有 SGLT2 抑制活性的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物以及制备所述衍生物的方法和中间体。

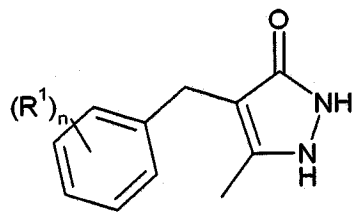
1. 一种制备式 (II) 的化合物的方法,



(II)

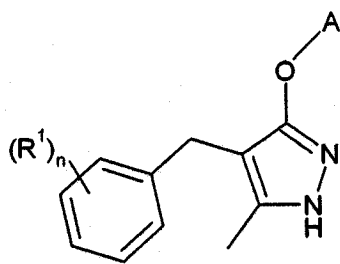
所述方法包括以下步骤:

(i) O-磺化式 (Ia) 的化合物



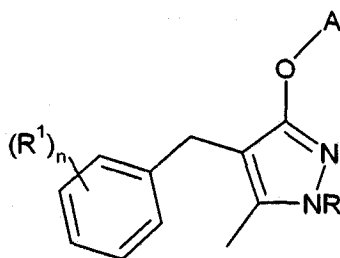
(Ia)

以产生式 (Ib) 的化合物;



(Ib)

(iv) 烷基化式 (Ib) 的化合物以产生式 (Ic) 的化合物;以及



(Ic)

(iii) 去磺化式 (Ic) 的烷基化化合物以产生式 (II) 的化合物；

其中：

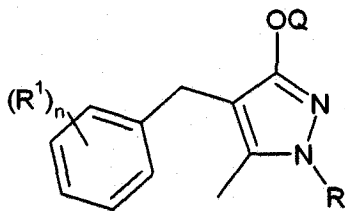
R 为 C₁-C₆ 烷基；

n 为 0-3，

R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 卤代烷硫基、C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₇ 环烷基、C₃-C₇ 环烷氧基或卤素；以及 A 为包含磺酰基或亚磺酰基的羟基保护基。

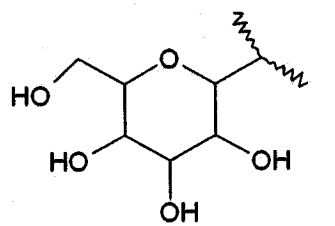
2. 权利要求 1 的方法，其还包括步骤 (iv)：

(iv) 使式 (II) 的化合物和葡萄糖衍生物反应以产生式 (III) 的化合物，



(III)

其中 Q 为：



化学方法

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及制备吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物的方法和可用于所述方法的吡唑中间体。具体而言,本发明涉及具有 SGLT2 抑制活性的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物以及用于制备所述衍生物的方法和中间体。

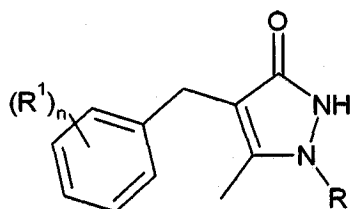
[0003] 包括 SGLT1 和 SGLT2 在内的钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT), 是转运葡萄糖的膜蛋白质。SGLT2 主要在肾脏近端小管内有活性, 其中它影响葡萄糖从尿到血流的转运。然后重吸收的葡萄糖被全身利用。糖尿病患者的典型特征为异常的血糖水平。因此, 抑制 SGLT2 活性以及由此抑制葡萄糖在肾脏中的重吸收被认为是在这类糖尿病患者中控制血糖水平的可行性机制。已建议将吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物用于治疗糖尿病患者, 其中一些目前在临床开发中。见美国专利 6, 972, 283 ; 7, 056, 892 ; 7, 084, 123 ; 7, 393, 838 ; 7, 429, 568 ; 6, 815, 428 ; 7, 015, 201 ; 7, 247, 616 和 7, 256, 209。因此, 吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物以及用于制备所述衍生物的中间体的可升级且有成本效益的合成是在制药工业中的当前需求。

[0004] 发明简述

[0005] 目前本发明者发现了制备吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物的方法、用于所述方法中的中间体以及制备所述中间体的方法。

[0006] 本发明一方面, 提供了制备式 (II) 的化合物的方法,

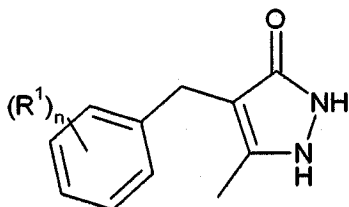
[0007]



(II)

[0008] 所述方法包括以下步骤:

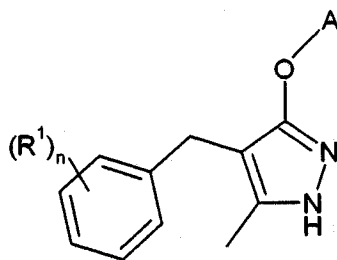
[0009]



(Ia)

[0010] (i) 0- 磺化式 (Ia) 的化合物以产生式 (Ib) 的化合物;

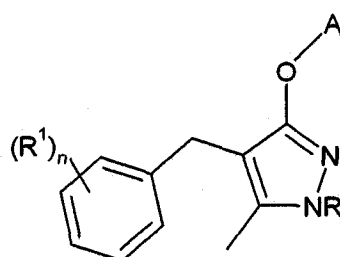
[0011]



(Ib)

[0012] (ii) 烷基化式 (Ib) 的化合物以产生式 (Ic) 的化合物 ; 以及

[0013]



(Ic)

[0014] (iii) 去磺化式 (Ic) 的烷基化化合物以产生式 (II) 的化合物 ;

[0015] 其中 :

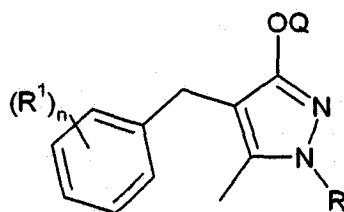
[0016] R 为 C₁-C₆ 烷基 ;

[0017] n 为 0-3,

[0018] R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 卤代烷硫基、C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₇ 环烷基、C₃-C₇ 环烷氧基或者卤素 ; 以及 A 是包含磺酰基或亚磺酰基的羟基保护基。

[0019] 本发明的第二方面, 提供了制备式 (III) 的化合物的方法,

[0020]

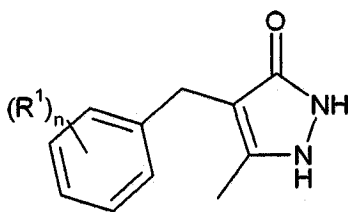


(III)

[0021] 所述方法包括以下步骤 :

[0022] (i) O- 磺化式 (Ia) 的化合物

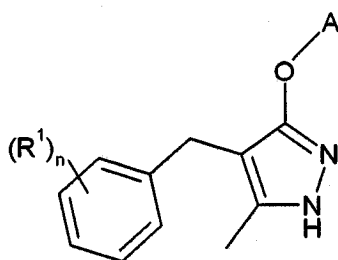
[0023]



(Ia)

[0024] 以产生式 (Ib) 的化合物；

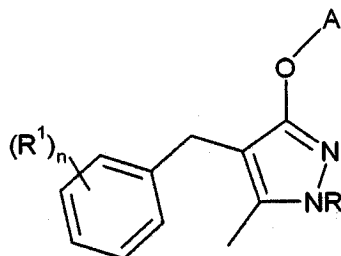
[0025]



(Ib)

[0026] (iii) 烷基化式 (Ib) 的化合物以产生式 (Ic) 的化合物；

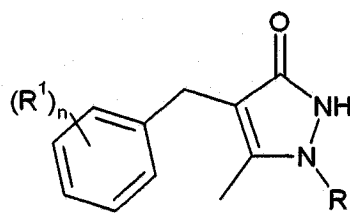
[0027]



(Ic)

[0028] (iii) 去磺化式 (Ic) 的烷基化合物以产生式 (II) 的化合物；以及

[0029]



(II)

[0030] (iv) 将式 (II) 的化合物和葡萄糖衍生物反应以产生式 (III) 的化合物,

[0031] 其中:

[0032] R 为 C₁-C₆ 烷基;

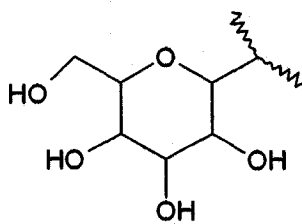
[0033] n 为 0-3,

[0034] R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 卤代烷硫基、C₁-C₆ 烷基氨基、C₃-C₇ 环烷基、C₃-C₇ 环烷氧基或卤素;

[0035] A 为包含磺酰基或亚磺酰基的羟基保护基;以及

[0036] 其中 Q 为:

[0037]



[0038] 发明详述

[0039] 本文所用的术语“有效量”意指引起例如由研究员或者临床医生寻求的组织、系统、动物或者人类的生物或医学反应的药物量或者药剂量。此外,所述术语“治疗有效量”意指以下任何量,其与没有接受所述量的相应受试者相比,导致疾病、病症或副作用的改进治疗、痊愈、预防或减轻,或者疾病或病症发展的速率减小。所述术语还在其范围内包括有效增强正常生理功能的量。

[0040] 本文中所用的术语“烷基”是指直链烃或者支链烃,例如,从 1 个到 12 个碳原子。本文中所用的“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基和异丁基等等。

[0041] 本文中所用的术语“C₁-C₆ 烷基”是指包含至少 1 个和最多 6 个碳原子的如上所定义的烷基。可用于本发明中的“C₁-C₆ 烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基和正丁基。

[0042] 本文中所用的术语“烯基”是指例如从 2 到 10 个碳原子并且含有至少一个碳-碳双键的烃基。本文中所用的“烯基”的实例包括乙烯基 (vinyl, ethenyl)、丙烯基、2- 甲基-1- 丙烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基和异丁烯基。

[0043] 本文中所用的术语“C₂-C₆ 烯基”是指包含至少 2 个和最多 6 个碳原子的如上所定义的烯基。可用于本发明中的“C₂-C₆ 烯基”的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和异丁烯基。

[0044] 本文中所用的术语“炔基”是指例如从 2 到 10 个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的烃基。本文中所用的“炔基”的实例包括但不限于乙炔基 (ethynyl, acetylenyl)、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基和 1-己炔基。

[0045] 本文中所用的术语“C₂-C₆ 炔基”是指包含至少 2 个和最多 6 个碳原子的如上所定义的炔基。可用于本发明中的“C₂-C₆ 炔基”的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基和 1-己炔基。

[0046] 本文中所用的术语“酰基”是指基团 R_aC(O)⁻, 其中 R_a 为如本文中所定义的烷基, 术语“C₁-C₆ 酰基”是指基团 R_aC(O)⁻, 其中 R_a 为如本文中所定义的 C₁-C₆ 烷基。可用于本发明中的“C₁-C₆ 酰基”的实例包括但不限于乙酰基和丙酰基。

[0047] 本文中所用的术语“卤素”是指氟 (-F)、氯 (-Cl)、溴 (-Br) 或者碘 (-I)。

[0048] 本文中所用的术语“C₁-C₆ 卤代烷基”是指用至少一个卤素基团取代的包含至少 1 个和最多 6 个碳原子的如上所定义的烷基, 卤素如本文中所定义。可用于本发明中的“C₁-C₆ 卤代烷基”的实例包括但不限于独立用一个或多个卤素基团 (例如, 氟、氯、溴和碘) 取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基和正丁基。

[0049] 本文中所用的术语“烷氧基”是指基团 R_aO⁻, 其中 R_a 为上文定义的烷基, 术语“C₁-C₆ 烷氧基”是指基团 R_aO⁻, 其中 R_a 为上文定义的 C₁-C₆ 烷基。可用于本发明中的“C₁-C₆ 烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[0050] 本文中所用的术语“C₁-C₆ 卤代烷氧基”是指基团 R_aO⁻, 其中 R_a 为上文定义的 C₁-C₆ 卤代烷基。可用于本发明中的示例性 C₁-C₆ 卤代烷氧基包括但不限于三氟甲氧基。

[0051] 本文中所用的术语“烷硫基”是指基团 R_aS⁻, 其中 R_a 为上文定义的烷基, 术语“C₁-C₆ 烷硫基”是指基团 R_aS⁻, 其中 R_a 为上文定义的 C₁-C₆ 烷基。可用于本发明中的“C₁-C₆ 烷硫基”的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基和丙硫基。

[0052] 本文中所用的术语“C₁-C₆ 卤代烷硫基”是指基团 R_aS⁻, 其中 R_a 为上文定义的 C₁-C₆ 卤代烷基。可用于本发明中的“C₁-C₆ 卤代烷硫基”的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基和丙硫基, 其中独立用一个或多个卤素基团 (例如, 氟、氯、溴和碘) 取代所述烷基,。

[0053] 本文中所用的术语“C₁-C₆ 烷基氨基”是指其中 R_a 为 -H 或 C₁-C₆ 烷基以及 R_b 为 -H 或 C₁-C₆ 烷基的 -NR_aR_b, 其中 R_a 和 R_b 中的至少一个为 C₁-C₆ 烷基并且 C₁-C₆ 烷基如上文所定义。可用于本发明中的“C₁-C₆ 烷基氨基”的实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基和二乙氨基。

[0054] 本文中所用的术语“C₃-C₇ 环烷基”是指有 3 到 7 个碳原子的非芳族烃环, 其可包含或不包含通过其连接的 C₁-C₄ 亚烷基连接物, 所述连接物直接连接到环。示例性的“C₃-C₇ 环烷基”包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环丙基亚甲基。

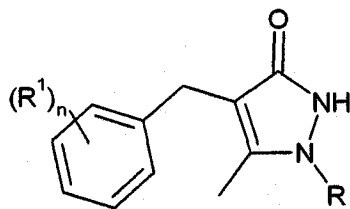
[0055] 本文中所用的术语“C₃-C₇ 环烷氧基”是指基团 R_aO⁻, 其中 R_a 为如上文所定义的 C₃-C₇ 环烷基。可用于本发明中的“C₃-C₇ 环烷氧基”的实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基和环戊氧基。

[0056] 本文中所用的术语“芳基”是指苯环或者苯环系, 其稠合到一个或多个苯环或者杂

环以形成例如蒽、菲、萘或苯并二噁烷环系。“芳基”的实例包括但不限于苯基、2-萘基、1-萘基、联苯基、1,4-苯并二噁烷-6-基以及其被取代的衍生物。

[0057] 本发明包括制备式 (II) 的化合物的方法

[0058]



(II)

[0059] 在一个实施方案中, R 为 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中, R 为甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基。在一个实施方案中, R 为异丙基。

[0060] 在一个实施方案中, n 为 0-3。在另一个实施方案中, n 为 1 或 2。在一个实施方案中, n 为 1。在另一个实施方案中, n 为 2。

[0061] 在一个实施方案中, R^1 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 酰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 卤代烷基硫基、 C_1-C_6 烷基氨基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷氧基或卤素。

[0062] 在另一个实施方案中, R^1 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 卤代烷基或卤素。在另一个实施方案中, R^1 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素。

[0063] 在一个实施方案中, n 为 1, R^1 为异丙氧基。在另一个实施方案中, n 为 2 且至少一个 R^1 为卤素。在另一个实施方案中, n 为 2 且至少一个 R^1 为氟。

[0064] 在一个实施方案中, n 为 1, R^1 连接到苯基的对位。在一个实施方案中, n 为 1, R^1 连接到苯基的邻位。在一个实施方案中, n 为 1, R^1 连接到苯基的间位。

[0065] 在一个实施方案中, R 为甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基 ; n 为 1 或 2 ; 而且每个 R^1 均独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素。

[0066] 在另一个实施方案中, R 为甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基 ; n 为 1 ; R^1 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素。

[0067] 在另一个实施方案中, R 为甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基 ; n 为 2 ; 每个 R^1 均独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素。

[0068] 在一个实施方案中, R 为异丙基以及 R^1 为异丙氧基。

[0069] 在一个实施方案中, R 为异丙基以及 R^1 为异丙氧基, 其中所述异丙氧基连接到苯基的对位。

[0070] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且至少一个 R^1 为卤素。

[0071] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且至少一个 R^2 为氟。

[0072] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且一个 R^2 为卤素而另一个为 C_1-C_6 烷氧基。

[0073] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且一个 R^2 为氟而另一个为甲氧基。

[0074] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且一个 R^2 为卤素而另一个为 C_1-C_6 烷基。

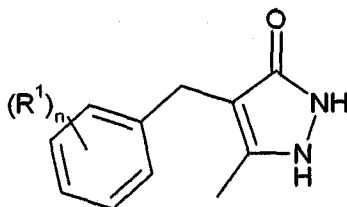
[0075] 在另一个实施方案中, R 为异丙基, n 为 2 而且一个 R^2 为氟而另一个为甲基。

[0076] 本文中所描述的某些化合物可能包含一个或多个手性原子, 或者另外可能能够作为两种对映异构体存在。本发明的化合物包括对映异构体的混合物和纯化的对映异构体或者富含对映异构体的混合物。还包括在本发明的范围内的是上式 (I) 代表的化合物的单一异构体以及其任何完全平衡或部分平衡的混合物。本发明也包括作为与其异构体 (其中一个或多个手性中心被反转) 的混合物的上式代表化合物的单一异构体。

[0077] 本文中描述的化合物中可能存在双键, 因此也包括在本发明的化合物中的是它们各自的纯 E 和 Z 几何异构体以及 E 和 Z 异构体的混合物。如所描述和要求保护的本发明没有在 Z 对 E 异构体的出现率 (prevalence) 方面设置任何限制性比例。

[0078] 如下制备式 (II) 的化合物, 通过 O- 磺化式 (Ia) 的化合物

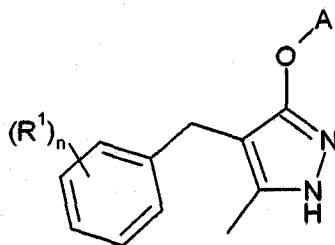
[0079]



(Ia)

[0080] 以提供式 (Ib) 的化合物;

[0081]

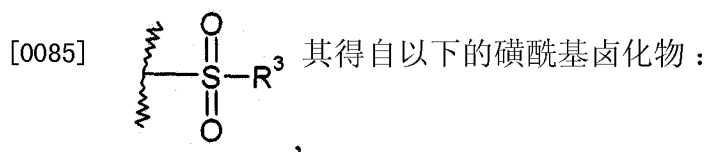


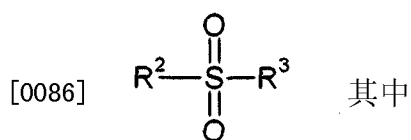
(Ib)

[0082] R^1 和 n 如上所定义。

[0083] 正如上文所述, A 是包含磺酰基或亚磺酰基的羟基保护基。

[0084] 在一个实施方案中, A 是以下基团:





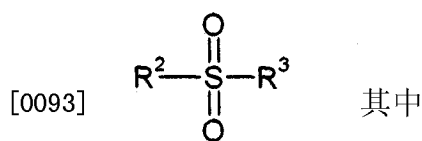
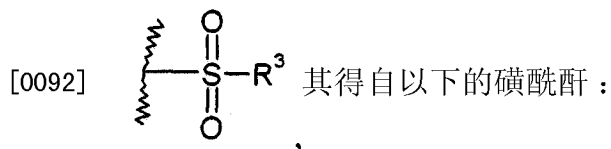
[0087] $\text{R}^2 = -\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或者 $-\text{F}$;

[0088] $\text{R}^3 = \text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或者被 R^4 取代的苯基;

[0089] 其中 $\text{R}^4 = -\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、烷基、环烷基或者 $-\text{OR}^5$; 以

[0090] 及其中 $\text{R}^5 = \text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或者 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基。

[0091] 在另一个实施方案中, A 是以下基团:



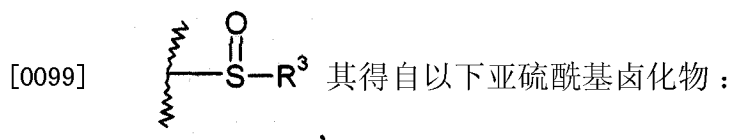
[0094] $\text{R}^2 = \text{RS}(\text{O})_2\text{O-}$, 其中 $\text{R} = \text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或者被 R^4 取代的苯基;

[0095] $\text{R}^3 = \text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或者被 R^4 取代的苯基;

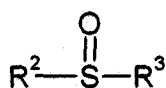
[0096] 其中 $\text{R}^4 = -\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、烷基、环烷基或者 $-\text{OR}^5$; 以

[0097] 及其中 $\text{R}^5 = \text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或者 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基。

[0098] 在另一个实施方案中, A 是以下基团:



[0100]

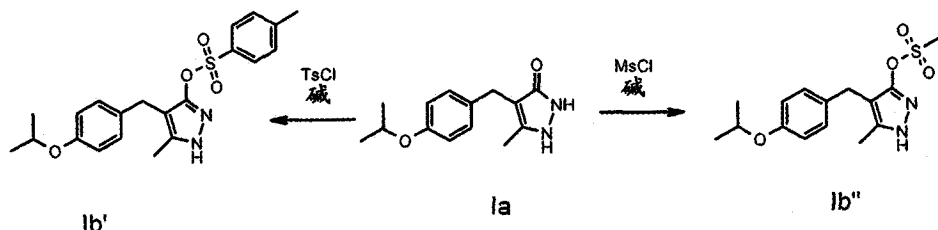


[0101] 其中 R^2 是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或者 $-\text{F}$, R^3 如上所定义。

[0102] 式 (Ia) 的化合物的 O-磺化通常在有碱存在的情况下在适当的溶剂中利用磺酰基卤化物进行。流程 1 描述了这类磺化的两种实施方案——甲苯磺酰化和甲磺酰化。

[0103] 流程 1

[0104]



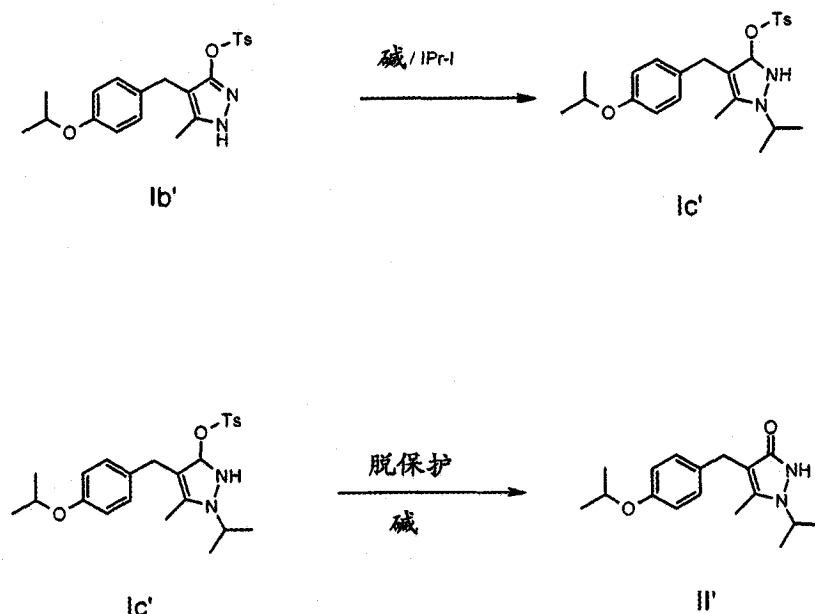
[0105] 流程 1 说明了式 (Ia) 的化合物 (其中 R^1 为异丙氧基, n 为 1) 的甲苯磺酰化和甲磺酰化以产生式 Ib' 和 Ib'' 的磺化物。这些磺化物是分别是式 (Ia) 的特定化合物的甲苯磺酰

化形式和甲磺酰化形式。式 (Ia) 的化合物的甲苯磺酰化通过与对甲苯磺酰氯任选在碱存在的情况下在适当的溶剂中反应来进行。通常使用的温度范围为 15–30℃。适当的溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (MeCN)、二氯甲烷 CH_2Cl_2 和乙酸乙酯 (EtOAc)。可使用的碱包括但不限于碳酸铯 (Cs_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3)、吡啶和三乙胺 (Et_3N)。式 (Ia) 的化合物的甲磺酰化通过与甲磺酰氯或者甲磺酸酐任选在碱存在的情况下在适当的溶剂中反应来进行。适当的溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (MeCN) 和 n-甲基吡咯烷酮 (NMP)。可使用的碱包括但不限于吡啶、三乙胺 (Et_3N) 和氢氧化锂 (LiOH)。可分离的固体可针对甲苯磺酰基中间体和甲磺酰基中间体两者获得。通过使用非外加碱或者诸如吡啶等非常弱的碱来获得单-磺化。因此,在一个实施方案中,甲苯磺酰化或者甲磺酰化在有弱碱例如吡啶存在的情况下进行。在另一个实施方案中,甲苯磺酰化或者甲磺酰化在不使用碱的情况下进行。式 (Ib') 和 (Ib'') 的 O-磺化中间体在氮中烷基化有良好的区域选择性。通常观察到约 10 : 1 的区域选择性。

[0106] 接下来将式 (Ib) 的 O-磺化物,例如式 (Ib') 或式 (Ib'') 的化合物,烷基化以形成式 I(c) 的化合物,然后将式 I(c) 的化合物脱保护 (去磺化) 以形成式 (II) 的化合物。在此例中 R^1 为异丙氧基, n 为 1 以及 R 为异丙基。流程 2 描述了式 (Ib') 的化合物 (即甲苯磺酰基保护的中间体) 的烷基化 (异丙基化) 和脱保护。

[0107] 流程 2

[0108]



[0109] Ts = 甲苯磺酰基保护基

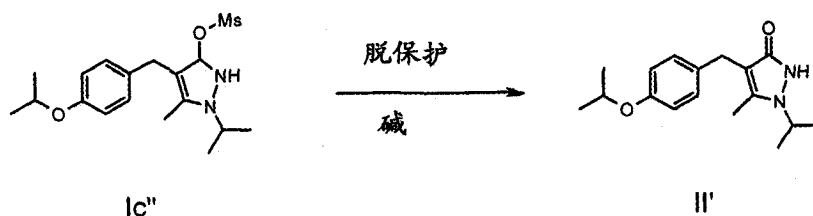
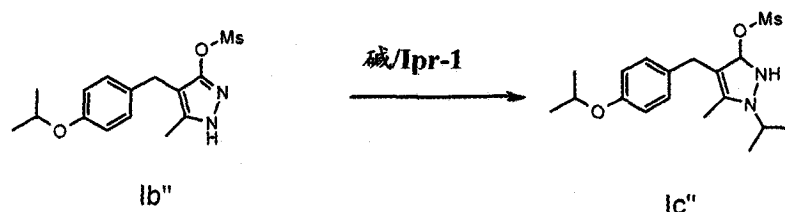
[0110] 式 (Ib') 的化合物的烷基化在有碱存在的情况下在适当的溶剂中与卤代烷例如异丙基碘反应来进行。所述烷基化反应通常在 20–30℃ 进行。可使用的碱包括但不限于碳酸钾 (K_2CO_3)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0]–十一碳–7–烯 (DBU)、叔丁醇钾 (KOtBu)、三乙胺 (Et_3N)、氢氧化锂 (LiOH)、碳酸铯 (Cs_2CO_3)、叔丁醇钠 (NaOtBu)、氢氧化钾 (KOH) 和吡啶。适当的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (MeCN)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)。得到的比例约为 10 : 1 区域选择性。过量的卤代烷通过与乙醇胺或者其它亲核试剂反应的分解可在 O-磺酸盐的脱保护之前进行。脱保护 (去磺化) 通过与碱例如 NaOH, 在约 60–70℃ 的温度下反

应来进行,以获得式 II' 的化合物。

[0111] 流程 3 描述了式 (Ib'') 的化合物 (即甲磺酰基保护的中间体) 的烷基化和脱保护。

[0112] 流程 3

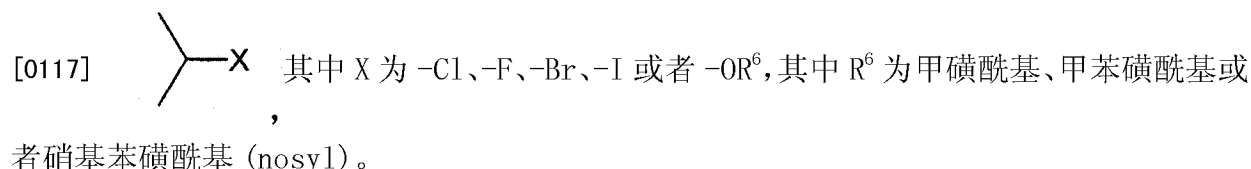
[0113]



[0114] Ms = 甲磺酰基保护基

[0115] 式 (Ib'') 的化合物的烷基化在有碱存在的情况下在适当的溶剂中通过与卤代烷例如异丙基碘反应进行。烷基化反应通常在 20-30°C 下进行。可用的碱包括但不限于氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化钾 (KOH)、叔丁醇钾 (KOtBu)、碳酸铯 (Cs₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、叔丁醇钠 (NaOtBu)、叔丁醇锂 (LiOtBu)、碳酸锂 (Li₂CO₃) 和碳酸钠 (Na₂CO₃)。适当的溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC) 和乙腈 (MeCN)。在脱保护之前,过量的卤代烷通过与乙醇胺或者其它亲核试剂反应的分解可在 O-磺酸盐的脱保护之前进行。脱保护 (去磺化) 通过与碱例如 NaOH, 在约 60-70°C 的温度下反应进行, 以获得式 II' 的化合物。

[0116] 可用于实现流程 2 或 3 的初始化合物的烷基化的典型烷化剂为卤代烷。用于流程 2 和 3 的初始化合物的异丙基化的特定烷化剂 (包括异丙基卤) 可为下式:

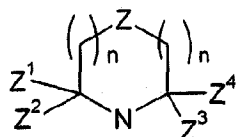


[0118] 在一个实施方案中,所述烷化剂为异丙基碘。

[0119] 在一个实施方案中,用弱碱例如乙醇胺淬灭所述烷基化反应,以在脱保护之前破坏剩余的异丙基碘,从而防止双-烷基化。

[0120] 可用于淬灭所述烷基化反应以避免双-烷基化的典型弱碱,包括如下结构的化合物:

[0121]

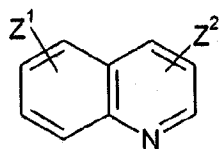


其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者芳基,

Z 为 CH_2 、N、O 或者 S, 以及

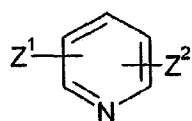
n 为 0 至 3;



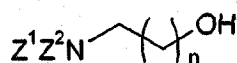
其中:

Z^1 和 Z^2 独立选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_3 - C_7

环烷基、-F、-Cl 和 -Br;

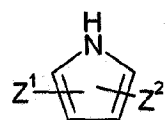


Z^1 和 Z^2 独立选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_3 - C_7 环烷基、-F、-Cl 和 -Br;

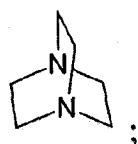


Z^1 和 Z^2 独立选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和芳基,

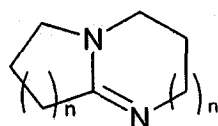
n 为 0 至 3;



Z^1 和 Z^2 独立选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_3 - C_7 环烷基、-F、-Cl 或者 -Br;

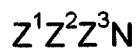


[0122]



n 为 0 至 3;

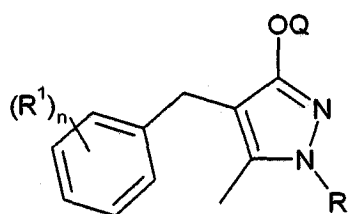
以及



其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 独立选自 -H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者芳基。

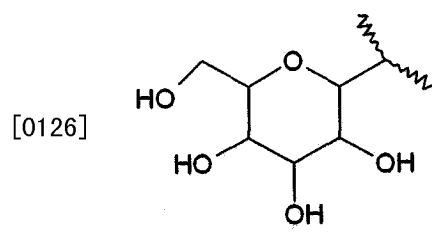
[0123] 一旦制备出来, 式 (II) 的化合物可被糖苷化 (glycosidated) 以形成式 (III) 的化合物:

[0124]



(III)

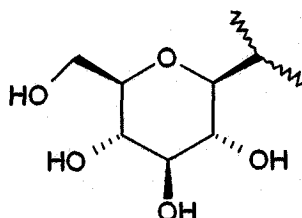
[0125] 其中 Q 为：



[0126] R, R¹ 和 n 如上所定义。

[0127] 在一个实施方案中 Q 为：

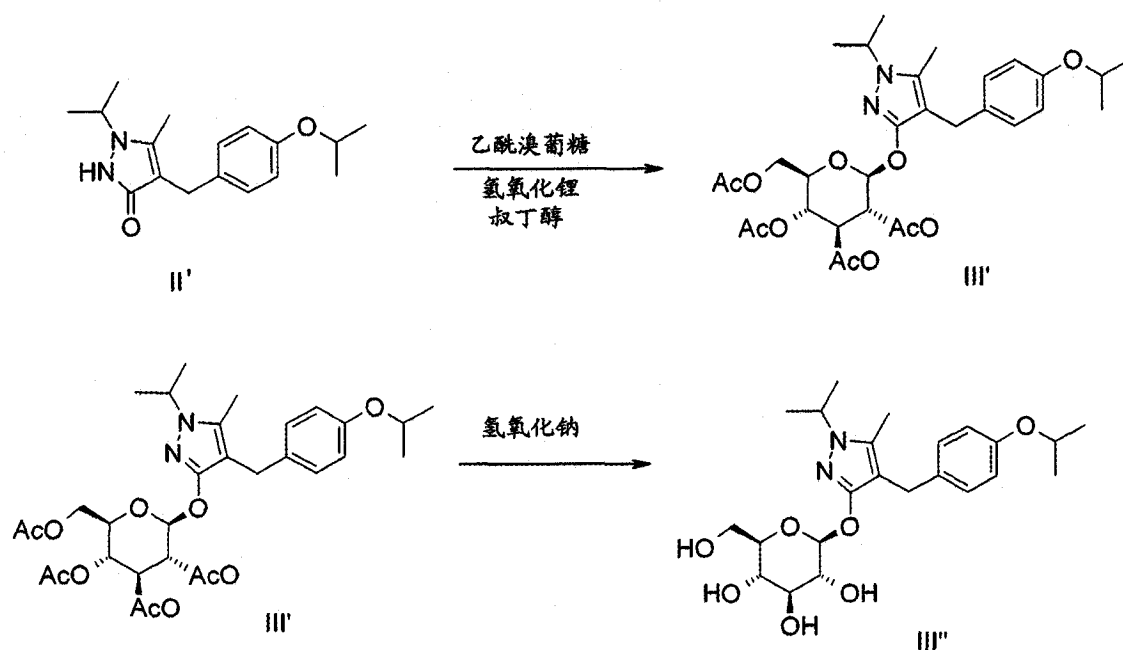
[0128]



[0129] 流程 4 描述了这种糖苷化的一个实施方案。

[0130] 流程 4

[0131]

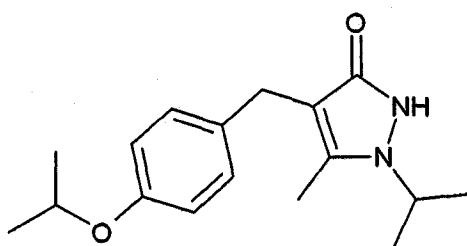


[0132] 式 II 的化合物（在此实施方案中为式 II' 的化合物）的糖苷化或糖基化，通常使

用被保护且异头活化的葡萄糖衍生物在有碱存在的情况下在适当的溶剂中进行,以形成式 III' 的化合物。接着将式 III' 的化合物用强碱例如氢氧化钠水解,以裂解乙酰基保护基来获得式 III'' 的化合物。两个反应均在约 35 至 40℃ 的温度下进行。可使用的保护基团包括但不限于乙酰基和新戊酰。可使用的活化基团包括但不限于氯化物和溴化物。可使用的无机碱包括但不限于氢化钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。可使用的有机碱包括但不限于叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁基锂、二异丙基酰胺锂和六甲基二硅氮烷锂。可使用的适当的溶剂包括但不限于甲苯、丙酮、2-丁酮、甲基-异丁基酮、乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、新戊醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和二氯甲烷。苷化对于化合物 II 的 O- 位非常具有选择性。

[0133] 在另一个实施方案中,提供可用作在制备式 (II) 的化合物中的中间体的化合物:

[0134]



[0135] 现仅通过实施例说明本发明的某些实施方案。对例示性化合物给出的物理数据与那些化合物的分配结构是一致的。

实施例

[0136] 如本文中所用,在这些方法、流程和实施例中所用的符号和惯例与当前科学文献中使用的那些一致,例如,美国化学会期刊 (the Journal of the American Chemical Society) 或者生物化学期刊 (the Journal of Biological Chemistry)。通常使用标准的单字母或者三字母缩写命名氨基酸残基,假设所述氨基酸残基呈 L- 构型,除非另有注释。除非另有注释,否则所有初始材料均从商业供应商处获得并且未经进一步提纯而使用。具体而言,以下缩写可在实施例和通篇说明书中使用:

[0137]

g (克);	mg (毫克);
L (升);	mL (毫升);
μ L (微升);	psi (磅/平方英寸);
M (摩尔的);	mM (毫摩尔的);
N (标准);	Hz (赫兹);
Vol (体积)	MHz (兆赫);
mol (摩尔);	mmol (毫摩尔);
RT (室温);	RP (反相);
min (分钟);	h (小时);
[0138] mp (熔点);	TLC (薄层色谱);
T_r (保留时间);	MeOH (甲醇);
<i>i</i> -PrOH (异丙醇);	HOAc (乙酸);
TEA (三乙胺);	TFA (三氟乙酸);
THF (四氢呋喃);	NMP (<i>n</i> -甲基吡咯烷酮)
DMSO (二甲基亚砷);	EtOAc (乙酸乙酯);
DME (1, 2-二甲氧基乙烷);	DCM (二氯甲烷);
DCE (二氯乙烷);	DMF (<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺);
atm (大气压);	HPLC (高压液相色谱);

[0139] 除非另有说明, 否则所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度) 表达。所有反应均在室温下惰性气氛中进行, 除非另有说明。

[0140] 在 Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400 仪器、Varian VNMRS-500 或者通用电气 QE-300 上记录 ^1H NMR 谱。化学位移以百万分之几 (ppm, δ 单位) 表达。耦合常数以赫兹 (Hz) 为单位。分裂图形描述表观多重性以及以 s (单峰)、d (双峰)、t (三重峰)、h (七重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (宽峰) 标明。

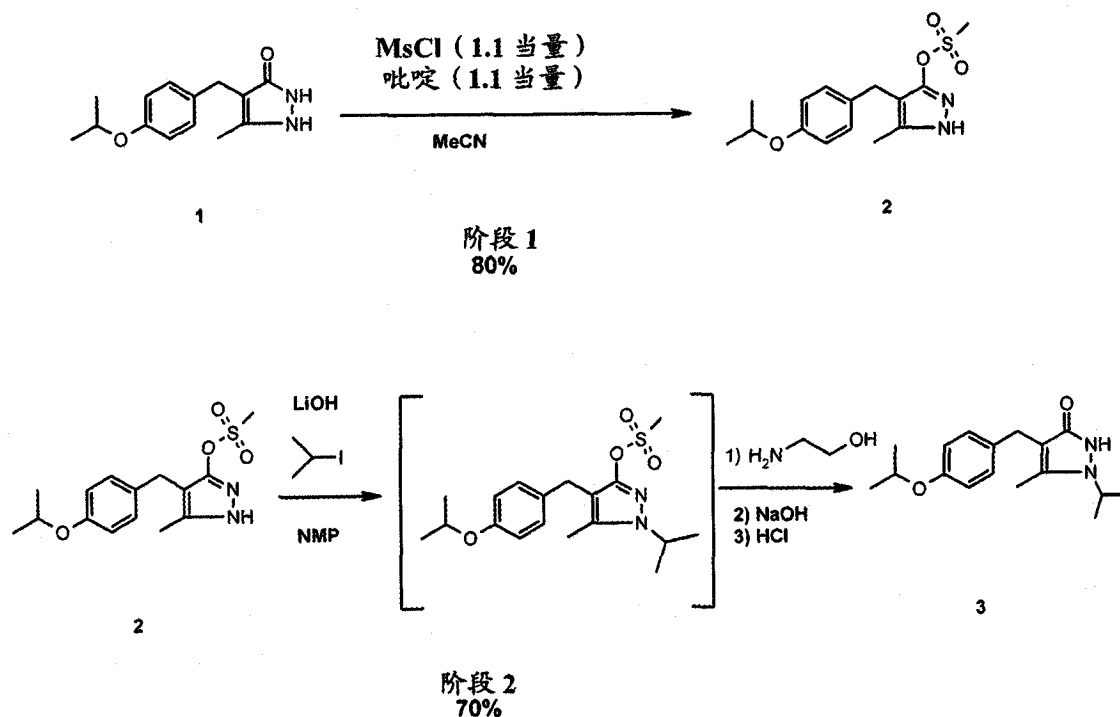
[0141] 在 JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、Agilent 系列 1100MSD、或者 SCIEX-APIiii 分光计上记录低分辨率质谱 (MS); 使用 JOEL SX-102A 分光计获得高分辨率 MS。所有的质谱均在电喷雾电离 (ESI)、化学电离 (CI)、电子撞击 (EI) 下或者通过快原子轰击 (FAB) 方法来进行。在 Nicolet 510 FT-IR 分光计上使用 1-mm NaCl 细胞获得红外 (IR) 光谱。通过在 0.25mm E. Merck 硅胶板 (60F-254) 上的薄层色谱监控所有的反应, 薄层色谱用 UV 光、5% 乙醇磷钼酸或者对甲氧基苯甲醛溶液显色。在硅胶 (230-400 目, Merck) 上进行快速柱色谱。使用 Perkin Elmer Model 241 旋光计得到旋光度。使用 Mel-Temp II 仪测定熔点并且未经校正。

[0142] 以下实施例描述了尤其可用于式 (I) 化合物的合成中的中间体的合成：

[0143] 实施例 1

[0144] 5-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-({4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}甲基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (3) 用括弧括出式 III

[0145]



[0146] (I) 5-甲基-4-({4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}甲基)-1H-吡唑-3-基甲磺酸盐 (2) 的制备：

[0147] 将 102g (0.89 摩尔) 甲磺酰基氯和 59g (0.89 摩尔) 吡啶，在 20℃ 下加入含有 200g (0.81 摩尔) 5-甲基-4-({4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}甲基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (1) 的乙腈 (5 体积) 的经搅拌溶液中。将反应物在 20-25℃ 下搅拌 1 至 2 小时。在 20 分钟内加入水 (15 体积)，将所述反应物在 15 至 20℃ 下搅拌 1 小时。将固体过滤并用额外的水 (2x 2- 体积) 洗涤以获得 210g (80%) 作为灰白色固体的所需化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.04 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.52 (h, J = 6.1Hz, 1H), 3.58 (s, 2H) 3.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.1Hz, 6H)

[0148] (ii) 5-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-({4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}甲基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (3) 的制备：

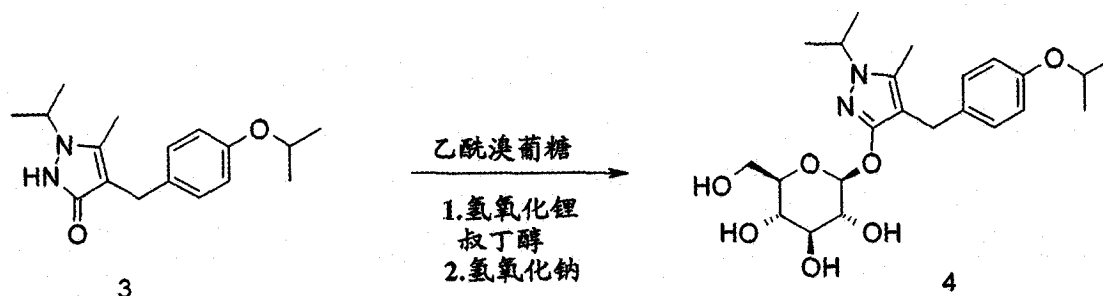
[0149] 将 38.7g (1.62 摩尔) 氢氧化锂和 275g (1.6 摩尔) 异丙基碘，在 20℃ 下加入含有 175g (0.54 摩尔) 5-甲基-4-({4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}甲基)-1H-吡唑-3-基甲磺酸盐 (2) 的 NMP (5 体积) 的经搅拌溶液中。在 20 至 25℃ 下搅拌内容物达 2 小时，然后加入 98.9g (1.6 摩尔) 乙醇胺，接着在 60℃ 下搅拌内容物达 1 小时。接着加入 404ml (1.6 摩尔) 4N NaOH 和甲醇 (5 体积)，将反应混合物维持在 60℃ 达 1 小时。冷却所述内容物至 15℃，通过加入 12N 盐酸和 200ml 水调节 pH 至 7 至 9 之间。接着加热所述内容物至 60℃ 保持约 5 分钟，然后冷却至 15℃ 并保持 16 小时。将固体过滤并用水 (2x2 体积) 洗涤，然后在 60℃

下干燥以得到作为灰白色固体的所需标题化合物 (108.8g, 70% 收率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.77 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.51 (h, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.28 (h, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.21 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H)。

[0150] 实施例 2

[0151] 5-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-((4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基)甲基)-1H-吡唑-3-基 β -D-吡喃葡萄糖苷 (4) 的制备

[0152]



[0153] 将 3200g (7.80mol) 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基溴和 311g (13mol) 无水氢氧化锂粉末, 加入含有 1500g (5.20mol) 5-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-((4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基)甲基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (3) 的 15L (10 体积) 叔丁醇的经搅拌混合物中。将反应物加热至 38°C 达 4 小时。加入 25% w/w 氢氧化钠溶液 721g (33.8mol) 到混合物, 将反应温度调节至 38°C 并且保持 1 小时。加入 7.5L (5 体积) 水并将混合物冷却至 30°C。停止搅拌并分离各层。过滤有机溶液以除去颗粒, 在减压下蒸馏至 3 体积。加入 18L (12 体积) 水并调节反应至 35°C。对反应接入晶种, 然后在 33-37°C 下搅拌 3 小时。然后冷却至 20°C 并再搅拌 2 小时。将固体过滤并用 4.5L (3 体积) 水洗涤两次, 然后在 40°C 下干燥以得到作为白色固体的所需标题化合物 (2200g, 90% 收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz, 25°C): 7.09 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.20 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.0 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.50 (h, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.34 (h, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.63 (ddd, $J_1 = 1.9\text{Hz}$, $J_2 = 5.4\text{Hz}$, $J_3 = 11.8\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (dd, $J_1 = 4.7\text{Hz}$, $J_2 = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.22 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H)。