



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113874359 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 16

(21) 申请号 202080035225.4

(22) 申请日 2020.03.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113874359 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(30) 优先权数据
19382273.1 2019.04.11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/057683 2020.03.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/207753 EN 2020.10.15

(73) 专利权人 INKE股份公司
地址 西班牙巴塞罗那卡斯特尔比斯巴尔

(72) 发明人 塞尔吉奥·罗德里格斯罗佩罗
琼·乌格特·克洛泰

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 赵丹 孙雅雯

(51) Int.Cl.
C07D 263/57 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)

(56) 对比文件
Christine E. Bulawa et al..Tafamidis,
a potent and selective transthyretin
kinetic stabilizer that inhibits the
amyloid cascade.《PNAS》.2012,第109卷(第24
期),9629-9634.

审查员 徐建国

权利要求书4页 说明书16页

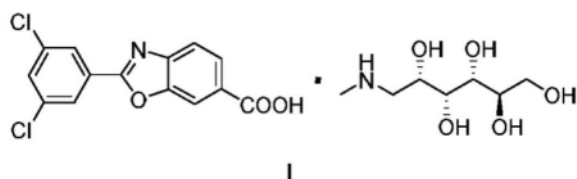
(54) 发明名称

用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇
2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噻唑羧酸盐的方法

(57) 摘要

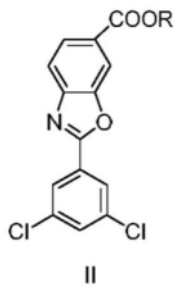
本发明涉及用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噻唑羧酸盐,也称为氯苯唑酸葡甲胺的改进方法。本发明的方法特别适用于以优异的纯度和高产率工业规模制造氯苯唑酸葡甲胺。

1. 一种用于制备式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并嘧啶羧酸盐的方法，

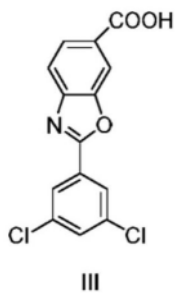


包括以下步骤：

a) 将式II的化合物转化为式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并嘧啶，

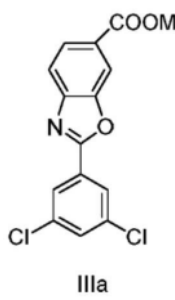


其中R为C₁至C₄烷基，



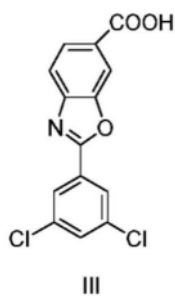
其中步骤a) 包括以下子步骤：

a1) 在第一溶剂或第一溶剂混合物的存在下，用选自氢氧化钠和氢氧化钾的第一无机碱处理所述式II的化合物以提供式IIIa的化合物



其中M为选自钠和钾的阳离子；

a2) 用酸处理子步骤a1) 中获得的所述式IIIa的化合物，以提供式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并嘧啶



b) 将式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑转化为式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐,

其中子步骤a1)中使用的所述第一溶剂混合物为四氢呋喃和水的混合物,以及子步骤a1)在50°C至60°C的温度下进行。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中未对式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑进行分离。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤a)包括向子步骤a2)之后获得的所得混合物中添加水的另外的子步骤a3)。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中相对于子步骤a1)中处理的式II的化合物的重量,子步骤a3)中添加的水的量为1:1v/w至10:1v/w,其中v/w为以毫升计的水的体积/以克计的子步骤a1)中处理的式II的化合物的重量。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中相对于子步骤a1)中处理的式II的化合物的重量,子步骤a3)中添加的水的量为1:1v/w至5:1v/w,其中v/w为以毫升计的水的体积/以克计的子步骤a1)中处理的式II的化合物的重量。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中步骤a)包括倾析子步骤a3)中获得的所得混合物并弃去水相的另外的子步骤a4)。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中四氢呋喃与水的比例在2:1v/v至15:1v/v的范围内。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中子步骤a2)在35°C至70°C的温度下进行。

9. 根据权利要求3所述的方法,其中子步骤a3)在35°C至70°C的温度下进行。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中子步骤a4)在35°C至70°C的温度下进行。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中R选自甲基和乙基。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述阳离子M为钠。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤a2)的所述酸为氢酸。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述氢酸选自盐酸、氢溴酸和氢碘酸。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述氢酸为盐酸。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤b)包括以下子步骤:

b1) 向步骤a)中获得的式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑中添加N-甲基-D-葡萄糖胺,

b2) 除去子步骤b1)中获得的所得混合物的溶剂,以及

b3) 用第二溶剂或第二溶剂混合物处理子步骤b2)中获得的所得混合物。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中b3) 中的所述溶剂混合物为醇和水的混合物。

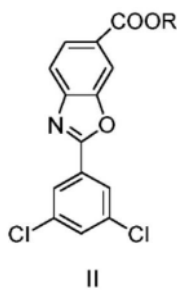
18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。

19. 根据权利要求16所述的方法, 其中步骤b1)、和/或b2) 和/或b3) 在30°C至70°C的温度下进行。

20. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述方法还包括分离式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐。

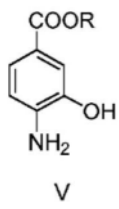
21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述方法还包括对式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐进行纯化。

22. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述式II的化合物通过包括以下步骤的方法制备:

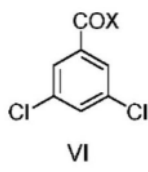


其中R为C₁至C₄烷基,

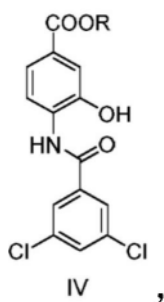
i) 在第二无机碱的存在下以及在第三溶剂或第三溶剂混合物中, 使式V的化合物与式VI的化合物反应以提供式IV的化合物,



其中R如以上所限定,



其中X为离去基团,



其中R如以上所限定, 以及

ii) 将所述式IV的化合物转化为所述式II的化合物。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中R选自甲基和乙基。

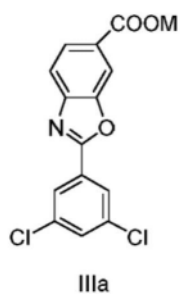
24. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述第二无机碱为碱金属碳酸盐或碳酸氢盐。

25. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述第三溶剂为四氢呋喃或者其中所述第三溶剂混合物包含四氢呋喃。

26. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述方法还包括分离式IV的化合物。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述方法还包括对式IV的化合物进行纯化。

28. 一种式IIIa的化合物,



其中M选自钠和钾。

29. 根据权利要求28所述的式IIIa的化合物用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐或6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑的用途。

30. 一种用于制备包含式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐的药物组合物的方法, 所述方法包括根据权利要求1至27中任一项所述的方法来获得式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐, 并且进一步将所述式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐与至少一种可药用载体或赋形剂组合。

用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐的方法

技术领域

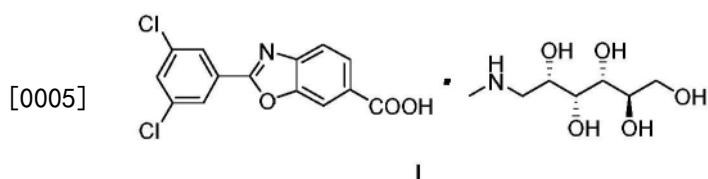
[0001] 本发明涉及用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐,也称为6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺或氯苯唑酸(tafamidis)葡甲胺的改进方法。本发明的方法特别适用于以高纯度和高产率工业规模制造氯苯唑酸葡甲胺盐。

[0002] 本发明还涉及可用于以高产率和高纯度制备6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺的2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑-6-羧酸盐的钾盐。

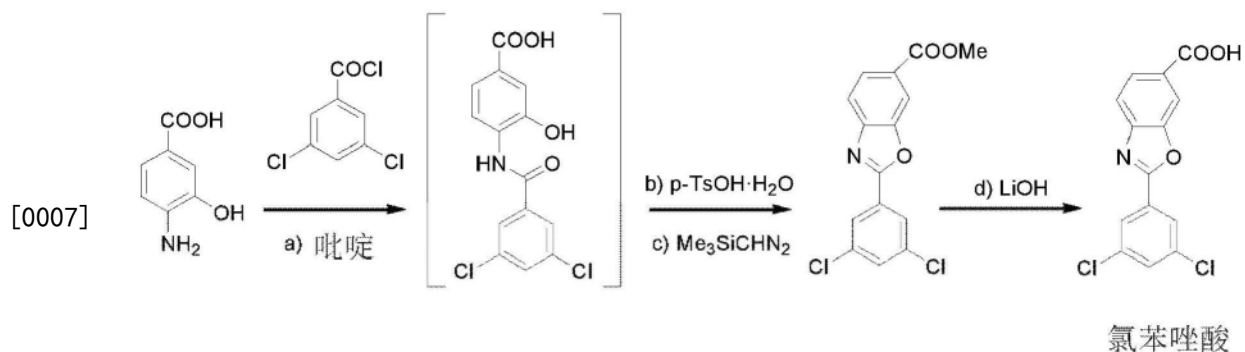
[0003] 本发明还描述了用于制备关键中间体4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯的改进方法,其适用于以高产率和高纯度工业规模制备该产品。

背景技术

[0004] 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺(以下描述的式I的化合物(氯苯唑酸葡甲胺))是用于延缓由甲状腺素转运蛋白(transthyretin)淀粉样变性引起的神经损伤的孤儿药,甲状腺素转运蛋白淀粉样变性是其中称为淀粉样蛋白的纤维在身体周围(包括神经周围)的组织中积聚的遗传性疾病。氯苯唑酸葡甲胺由Pfizer以商品名Vyndaqel商业化。



[0006] 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑(氯苯唑酸游离酸)首先在以Scripps Research Institute名义的欧洲专利EP 1 587 821 B1中公开。EP 1 587 821 B1在实施例5中描述了如方案1所示的用于制备氯苯唑酸的合成方法。在吡啶的存在下,4-氨基-3-羟基苯甲酸与3,5-二氯苯甲酰氯在回流的四氢呋喃中缩合得到4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸,无需进行分离,在对甲苯磺酸一水合物的存在下,在回流的二甲苯中环化之后,然后在苯/甲醇中用 $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ 甲基化,得到2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯,其最终在四氢呋喃/甲醇/ H_2O 中通过 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 碱性水解之后提供作为白色固体的游离酸氯苯唑酸。

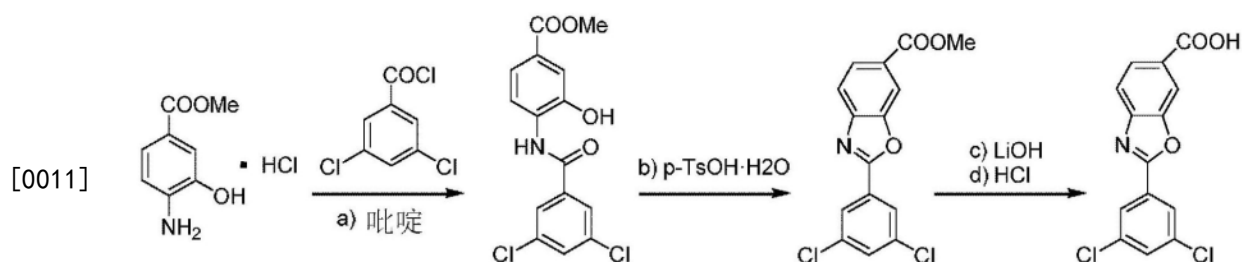


方案1

[0008] 前述专利EP 1 587 821 B1中描述的方法通过四个步骤以8%至27%的低产率提供了氯苯唑酸游离酸。此外,使用了有毒的试剂和溶剂例如吡啶和苯,并且还使用了危险试剂例如重氮甲烷衍生物 $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ 。纯度没有公开。

[0009] Razavi等[Angew.Chem.Int.Ed.2003,42,2758-2761]和WO 2013/168014 A1公开了氯苯唑酸游离酸的制备,其包括与方案1所示相同的四个步骤。特别地,通过柱色谱法对中间体2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑-6-羧酸甲酯和氯苯唑酸游离酸进行纯化。产率和纯度没有公开。该方法呈现一些缺点,例如通过柱色谱法(对于工业规模应用不适合的方法)进行纯化。

[0010] 或者,Bulawa等[Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA,早期版本,2012,第109卷,n°24,9629-9634]公开了如方案2所示通过关键中间体4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯制备氯苯唑酸游离酸和氯苯唑酸葡甲胺盐。在吡啶的存在下,4-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯盐酸盐与3,5-二氯苯甲酰氯在二氯甲烷中反应,以提供4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯,其进一步由丙酮和水纯化并通过过滤分离;然后在对甲苯磺酸一水合物的存在下进行环化得到2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯,其通过过滤进一步分离;然后在四氢呋喃/ H_2O (1:1v/v) 中在40°C至45°C下与LiOH反应,然后用盐酸水溶液进行pH调节,以产生游离酸氯苯唑酸。通过使该化合物与N-甲基-D-葡糖胺(也为1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇)在异丙醇/ H_2O 的混合物中在65°C至70°C下反应,将其进一步转化为葡甲胺盐,然后通过过滤分离。



方案2

[0012] 虽然Bulawa等描述的替代方法避免了使用危险的重氮甲烷衍生物例如 $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$,但仍然使用了有毒试剂例如吡啶。产率和纯度没有公开。

[0013] WO 2016/038500 A1公开了称为形式1、形式2、形式4和形式6的氯苯唑酸游离酸

(6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑)的结晶固体形式,以及用于其制备的方法。根据W0 2016/038500 A1,形式1是通过从2-丙醇重结晶获得的非吸湿性无水结晶固体形式;形式2是结晶四氢呋喃溶剂化物;形式4是由溶剂(四氢呋喃)/抗溶剂(甲苯)结晶法在低温(-10°C至-25°C)下持续12小时获得的另一种非吸湿性无水结晶固体形式;形式6是在低温(约0°C)下由四氢呋喃/乙酰胺/二氯甲烷的混合物获得的另外的非吸湿性无水结晶固体形式。通常,这些在低温下进行的结晶法不适合在工业规模上使用。纯度没有公开。

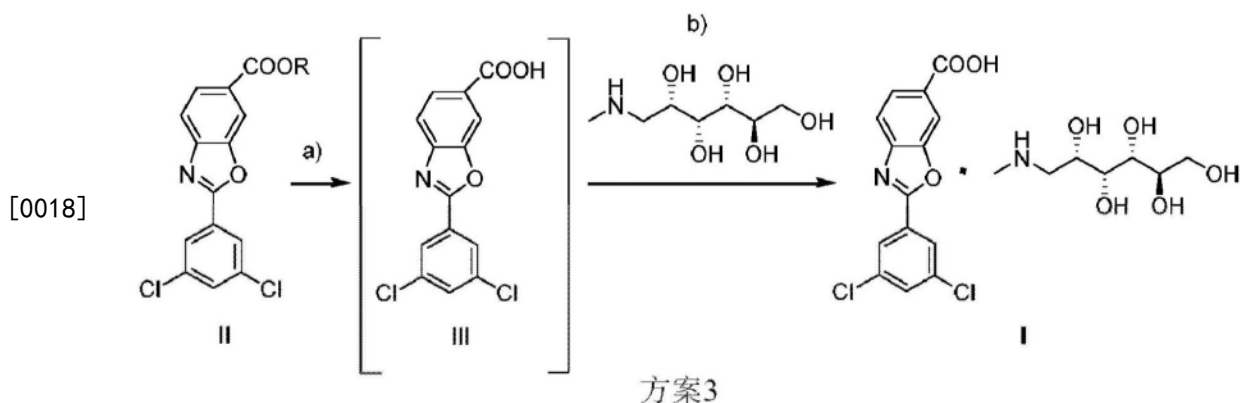
[0014] 此外,根据W0 2016/038500 A1,通过再现Razavi等的步骤(即也描述于EP 1 587 821 B1和W0 2013/168014 A1中)获得的氯苯唑酸游离酸基本上是无定形且物理上不稳定的,因此不适合在工业规模上使用,并且最重要的是不适合在药物制备中使用。

[0015] 如已经说明的,迄今为止现有技术未能提供用于以高纯度且以高产率获得氯苯唑酸葡甲胺盐的有效方法。缺乏有效的制造方法增加了最终的氯苯唑酸葡甲胺盐和包含其的药物组合物的成本,这已经导致昂贵的药物。鉴于式I的化合物的药用价值,因此期望开发用于以高纯度和高产率制备氯苯唑酸葡甲胺盐的有效且安全的方法,所述方法可以容易地以低的能量需求和成本在工业规模上应用。

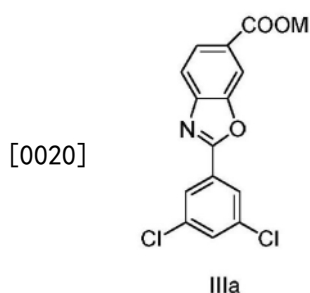
发明内容

[0016] 本发明提供了用于制造1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(氯苯唑酸葡甲胺盐)的有效且环境友好的方法,所述方法允许其以高产率和高纯度制备,并且适用于工业规模。本发明的方法允许获得氯苯唑酸葡甲胺盐而无需费力且不可行的纯化步骤,产生符合药物标准的高纯度盐产品。

[0017] 在第一方面中,本发明提供了用于制备式I的化合物1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐的改进方法,其包括以下步骤:a)转化式II的化合物,其中R为C₁至C₄烷基;以及b)将式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑转化为式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐,其中步骤a)包括以下子步骤:a1)在第一溶剂或第一溶剂混合物的存在下,用选自氢氧化钠和氢氧化钾的第一无机碱处理式II的化合物以提供式III的化合物,其中M为选自钠和钾的阳离子;以及a2)用酸,优选氢酸例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,更优选盐酸处理子步骤a1)中获得的式IIIa的化合物,以提供式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑,如方案3所示。通过使用所述碱,可以进行该方法而无需分离氯苯唑酸游离酸、式III的化合物(即第一方面的方法在一个反应容器中进行)。有利地,本发明的方法以高产率和高纯度提供式I的化合物1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐。



[0019] 本发明的第二方面提供了式IIIa的化合物,其中M选自钠和钾,优选M为钠。



[0021] 本发明的第三方面涉及其中M选自钠和钾,优选M为钠的化合物IIIa作为中间体用于制备式I的化合物(氯苯唑酸葡甲胺盐)的用途。

[0022] 本发明的第五方面涉及用于制备包含式I的化合物1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐的药物组合物的方法,所述方法包括遵循第一方面中限定的方法获得式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐,并且将所述式I的化合物与至少一种可药用载体或赋形剂组合,任选地其中所述组合物适合于在甲状腺素转运蛋白淀粉样变性的治疗中使用。

[0023] 定义

[0024] 术语“单一反应容器反应”或“单一反应容器方法”是本领域公知的,并且是指这样的化学反应:其中起始材料在单个反应容器中转化为反应的最终产物,即没有被分离、除去或纯化的中间反应产物。“单一反应容器反应”在其最广泛的含义上仍然允许形成中间产物,然而,通过添加另外的反应物而使中间产物进一步转化为最终产物(中间体的原位生成)。单一反应容器反应还包括在单个反应容器中的其中即使在不进一步添加试剂的情况下起始产物也通过形成顺序形成的一种或多种中间产物而转化为最终产物的反应(“多步”反应)。因此,“单一反应容器方法”的特征在于至少两个反应步骤在不分离和/或纯化一种或更多种中间产物的情况下进行,并且适当地在单个反应容器/容器中进行。本领域技术人员将理解,在中间阶段简单转移整个反应物料但不对中间产物进行分离和/或纯化,仍然是根据本发明的“单一反应容器方法”,不仅仅是因为这样的方法仍将实现与单一反应容器方法相关的由于原位形成的中间体不需要分离和/或纯化的技术优势。

[0025] 如本文中所使用的术语“离去基团”是指在异裂键断裂中与一对电子一起离开的分子片段,特别地选自酰基,例如乙酰基;磺酸酯,例如甲苯磺酸酯和甲磺酸酯;以及卤素原子,例如氟、氯、溴和碘。优选地,“离去基团”为卤素,例如Br、I或Cl,更优选为Cl。

[0026] 如本文中所使用的术语“氢酸”(又名二元酸)是指其中氢与第二非金属元素例如S、F、Cl、Br或I结合的无机酸。更优选地,“氢酸”选自盐酸、氢溴酸和氢碘酸。

[0027] 如本文中所使用的,术语“溶剂”是指能够至少部分溶解另一种物质(即溶质)的物质。溶剂在室温下可以为液体。溶剂可以为有机溶剂(即包含至少一个碳原子)和水。在一些实施方案中,溶剂可以由两种或更多种有机溶剂的组合形成,或者由有机溶剂和水的组合形成。

[0028] 如本文中所使用的,术语“有机溶剂”是指能够至少部分溶解另一种物质(即,溶质)的有机分子。有机溶剂在室温下可以为液体。可以用于本发明的有机溶剂的实例包括但不限于:烃溶剂(例如,正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、石蜡、环己烷、甲基环己烷等),其还包括芳族烃溶剂(例如苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯);酯溶剂(例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、丙二酸乙酯等);酮溶剂(例如,丙酮、甲基乙基酮或2-丁酮、甲基异丁基酮、环己酮、环戊酮、3-戊酮等);醚溶剂(例如乙醚、二丙醚、二苯醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷等);醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、3-甲基-1-丁醇、叔丁醇、1-辛醇、苄醇、苯酚、三氟乙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、间甲酚等);乙腈。在一些实施方案中,有机溶剂可以由两种或更多种有机溶剂的组合形成。

[0029] 如本文中所使用的,术语“质子溶剂”是指包含不稳定的 H^+ (例如与氧原子、与氮原子或与氟原子结合的氢原子)的溶剂。质子溶剂的实例为醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、3-甲基-1-丁醇、叔-丁醇、1-辛醇、苄醇、苯酚、三氟乙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、间甲酚等)、水等。

[0030] 如本文中所使用的,“烷基”意指不包含不饱和度的具有指示数量的碳原子(例如1至10个碳原子,表示为 C_1 至 C_{10} 烷基)的直链或支化的烃链基团。这样的烷基可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支化的戊基、直链或支化的己基、直链或支化的庚基、直链或支化的壬基或者直链或支化的癸基。优选地,烷基为 C_1 至 C_4 烷基,更优选地,烷基为甲基和乙基。

[0031] 如本文中所使用的术语“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0032] 如本文中所使用的术语“无机碱”是指倾向于接受质子的物质。与有机碱(有机碱是包含有机部分的物质)相比,无机碱包含金属阳离子并且不包含有机部分。用于本发明的合适的无机碱是碱金属(例如锂、钠、钾和铯)或碱土金属(例如钙和镁)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

[0033] 如本文中所使用的术语“常规分离技术”或“纯化”是指使产品除去外来要素,由此可以获得纯化的产品的过程。术语“工业纯化”是指可以在工业规模上进行的纯化,例如溶剂萃取、过滤、制浆、洗涤、相分离、蒸发、离心或结晶。如本文中所使用的术语“常规分离技术”是指将期望产物与反应混合物的其他(不需要的)组分分离的过程。常规分离技术的实例包括但不限于离心、倾析、过滤、溶剂蒸发等。

[0034] 如本文中所使用的术语“常规纯化技术”是指使产品(基本上)除去不需要的要素,由此可以获得纯化的产品的过程。实例包括但不限于溶剂萃取(有或没有相分离)、过滤、制浆和从溶剂或溶剂混合物中结晶/沉淀。通过色谱技术的纯化也是“常规的”,鉴于与该技术相关的典型低的产率和高成本(尤其是由于大量溶剂和需要色谱材料),其在工业中不太优

选,这常常实际上防止过程扩大到工业规模。

[0035] 如本文中所使用的,术语“溶剂萃取”是指通过使用这样的溶剂来分离混合物的组分的过程:所述溶剂对一种组分具有更大的亲和力并因此可以将所述一种组分与至少第二组分分离,与所述一种组分相比,所述第二组分与所述溶剂的混溶性更低。

[0036] 术语“过滤”是指从包含固体颗粒和液体的混合物的进料中除去大于预定尺寸的固体颗粒的行为。表述“滤液”是指没有通过过滤过程除去的固体颗粒的混合物。应理解,该混合物可以包含小于预定颗粒尺寸的固体颗粒。表述“滤饼”是指残留在过滤元件的进料侧的残余固体材料。

[0037] 术语“蒸发”是指溶剂的状态从液体变为气体并将该气体从反应器或容器中除去。在本文中公开的合成路线期间可以蒸发各种溶剂。如本领域技术人员已知的,每种溶剂可以具有不同的蒸发时间和/或温度。

[0038] 术语“相分离”是指具有至少两个物理上不同的区域的溶液或混合物。

[0039] 如本文中所使用的,术语“制浆”是指使用溶剂以对粗固体产物进行洗涤、悬浮或分散的任何过程。

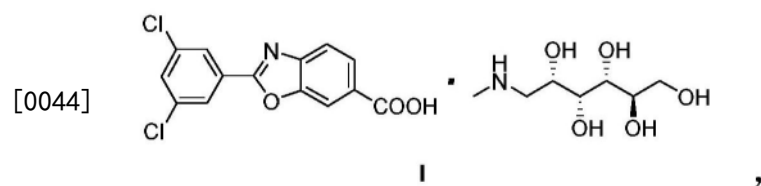
[0040] 术语“结晶”是指本领域技术人员已知的任何方法,例如任选地在升高的温度下通过使化合物溶解并且通过冷却溶液或从溶液中除去溶剂或二者来使化合物沉淀而从单一溶剂或溶剂的组合中结晶。结晶还包括诸如将化合物溶解在溶剂中并通过添加抗溶剂(即,其中期望的化合物具有较低的溶解度的溶剂)来使其沉淀的方法。

[0041] 如本文中所使用的术语“高纯度”是指大于98%、或大于99%、或大于99.5%、或大于99.7%、或大于99.8%的纯度。

[0042] 如本文中所使用的术语“高产率”是指大于70%、或大于75%、或大于80%、或大于85%的产率。

具体实施方式

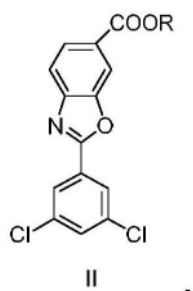
[0043] 根据本发明的第一方面,本文描述了用于制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(氯苯唑酸葡甲胺,式I的化合物)的改进方法,



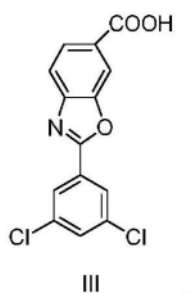
[0045] 所述方法包括以下步骤:

[0046] a) 将式II的化合物转化为式III的化合物6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑

[0047]

[0048] 其中R为C₁至C₄烷基

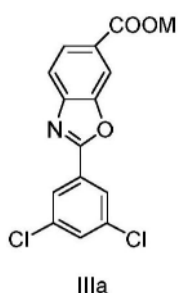
[0049]



[0050] 其中步骤a) 包括以下子步骤:

[0051] a1) 在第一溶剂或第一溶剂混合物的存在下,用选自氢氧化钠和氢氧化钾的第一无机碱处理式II的化合物以提供式IIIa的化合物

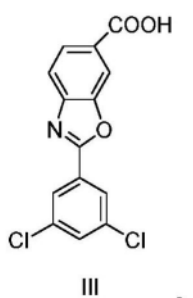
[0052]



[0053] 其中M为选自钠和钾的阳离子;

[0054] a2) 用酸,优选氢酸例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,更优选盐酸处理子步骤a1) 中获得的式IIIa的化合物以提供式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并恶唑

[0055]



[0056] b) 将步骤a) 中获得的式III的化合物转化为1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并恶唑羧酸盐(式I的化合物)。

[0057] 使用氢氧化钠或氢氧化钾作为第一无机碱允许在不分离式III的化合物的情况下实施该方法。

[0058] 本发明人已经认识到,当再现如由Bulawa等描述的方法时,氯苯唑酸游离酸(式III的化合物)在刚添加盐酸水溶液之后在反应介质中沉淀。因此,将获得的氯苯唑酸游离酸通过过滤从反应介质中分离并进一步转化为葡甲胺盐。另一方面,本发明人出乎意料地发现式I的化合物可以在一个单一反应容器中通过根据第一方面的方法的步骤a)和b)来制备。关键是根据第一方面制备的氯苯唑酸游离酸(式III的化合物)未被分离,因为其不会在反应介质中沉淀。有利地,根据第一方面的本发明的方法以高产率和高纯度提供1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(式I的化合物)。

[0059] 有利地,本发明的方法避免了高级中间体(式IIIa的化合物和式III的化合物)的分离,并因此减少了提供1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(式I的化合物)的步骤数,并且这构成本发明的优选实施方案。

[0060] 在本发明的第一方面的另一个实施方案中,步骤a)还包括向子步骤a2)之后获得的所得混合物中添加水的另外的子步骤a3)。相对于在阶段a1)中处理的式II的化合物的重量(以克计),水的量(按体积计,以毫升计)可以为1:1(v/w)至10:1(v/w),优选为1:1(v/w)至5:1(v/w)。

[0061] 在本发明的第一方面的另一个实施方案中,步骤a)包括如在前一段中描述的子步骤a3),随后是倾析子步骤a3)中获得的所得混合物以将水相(主要包含无机盐)与期望的有机相(主要包含式III的化合物)分离,然后弃去水相的另外的子步骤a4)。

[0062] 有利地,从式III的化合物中分离子步骤a2)中获得的作为副产物杂质的无机盐允许本发明的第一方面的随后的步骤b)(葡甲胺盐形成),由于盐形成的竞争显著减少,因此,不仅提高了该方法的总产率,而且提高了式I的化合物的纯度。

[0063] 在第一方面的另一个实施方案中,子步骤a1)中使用的第一溶剂或第一溶剂混合物为有机溶剂和水的混合物。合适的有机溶剂可以选自醚、醇及其混合物。合适的醚包括二乙醚、叔丁基二甲醚、四氢呋喃、二噁烷及其混合物。合适的醇包括线性、环状或支化的C₁至C₆醇,优选甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇及其混合物。优选地,子步骤a1)中使用的第一溶剂或第一溶剂混合物为醚和水的混合物,更优选地,子步骤a1)中使用的溶剂为四氢呋喃和水的混合物。

[0064] 在第一方面的另一个实施方案中,子步骤a1)中使用的四氢呋喃与水的比例(按体积计)在2:1(v/v)至15:1(v/v),优选5:1(v/v)至10:1(v/v),更优选6:1(v/v)至8:1(v/v)的范围内。

[0065] 在第一方面的另一个实施方案中,方法子步骤a1)可以在40°C至70°C,优选45°C至65°C,更优选50°C至60°C的温度范围下进行。

[0066] 在第一方面的另一个实施方案中,根据本发明的第一方面的子步骤a2)中使用的酸为无机酸或有机酸。合适的酸为pKa(相对于水)低于5,优选低于3,更优选低于1的那些酸。优选地,酸的pKa(相对于水)为-10至5,优选-10至3,更优选-10至1。合适的酸的实例包括但不限于氢氟酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲酸、乙酸、二氯乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和樟脑磺酸。优选地,酸为氢酸,例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,其可以作为气体或作为水溶液存在或者原位产生,例如在质子溶剂的存在下由烷基甲硅烷基卤化物产生。

[0067] 在第一方面的一个优选实施方案中,子步骤a2)中使用的酸为盐酸。式IIIa的化合

物与酸的摩尔比为1:1至1:3。优选地,式IIIa的化合物与酸的摩尔比为1:1至1:1.5。

[0068] 在第一方面的另一个优选实施方案中,方法子步骤a2)可以在35°C至70°C,优选40°C至60°C,更优选45°C至55°C的温度范围下进行。

[0069] 在第一方面的另一个优选实施方案中,方法子步骤a3)可以在35°C至70°C,优选40°C至60°C,更优选45°C至55°C的温度范围下进行。

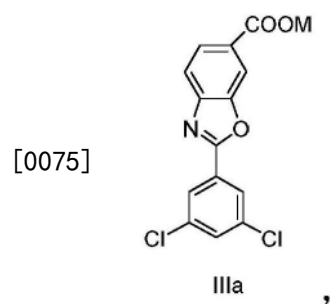
[0070] 在第一方面的另一个优选实施方案中,方法子步骤a4)可以在35°C至70°C,优选40°C至60°C,更优选45°C至55°C的温度范围下进行。

[0071] 在本发明的第一方面的另一个实施方案中,R选自甲基和乙基,优选R为甲基。

[0072] 在第一方面的另一个实施方案中,阳离子M为钠。因此,子步骤a1)中使用的碱金属氢氧化物为氢氧化钠。

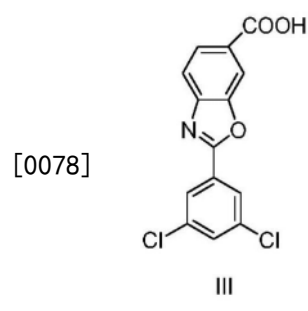
[0073] 在第一方面的一个优选实施方案中,用于制备式I的化合物的方法包括以下步骤和子步骤:

[0074] a1)在第一溶剂或第一溶剂混合物的存在下,使式II的化合物(其中R为甲基)与选自氢氧化钠和氢氧化钾的碱金属氢氧化物反应以提供式IIIa的化合物,



[0076] 其中M选自钠和钾

[0077] a2)向子步骤a1)中获得的式IIIa的化合物中添加盐酸以提供氯苯唑酸游离酸(式III的化合物)



[0079] a3)向子步骤a2)中获得的所得混合物中添加水,

[0080] a4)倾析子步骤a3)中获得的所得混合物,然后弃去所得水相,以及

[0081] 步骤b)将式III的化合物转化为1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(式I的化合物),

[0082] 其中式IIIa的化合物和式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑未被分离(即该方法在一个反应容器中进行)。

[0083] 在第一方面的另一个实施方案中,方法步骤b)包括在第二溶剂或第二溶剂混合物的存在下,将步骤a)中获得的式III的化合物转化为1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,

5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(式I的化合物)。

[0084] 在第一方面的另一个实施方案中,方法步骤b)包括以下子步骤:

[0085] b1) 向步骤a)中获得的式III的化合物中添加N-甲基-D-葡萄糖胺(1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇),

[0086] b2) 除去子步骤b1)中获得的所得混合物的溶剂,优选通过蒸馏除去,以及

[0087] b3) 用第二溶剂或第二溶剂混合物处理子步骤b2)中获得的所得混合物。

[0088] 向式III的化合物中添加N-甲基-D-葡萄糖胺的过程在步骤a)结束时,特别是在子步骤a2)之后或在子步骤a3)和a4)中的最后一者之后(当进行这些子步骤时)进行。优选进行子步骤a4)并向子步骤a4)中获得的化合物III中添加N-甲基-D-葡萄糖胺。

[0089] 子步骤b1)中获得的混合物中存在的溶剂或溶剂混合物是在步骤a)结束时存在的溶剂。特别地,溶剂或溶剂混合物存在于从子步骤a1)、a2)、a3)和/或a4)进行的最后一个子步骤中。

[0090] 在第一方面的一个实施方案中,子步骤b3)中使用的第二溶剂或第二溶剂混合物可以为有机溶剂和水的混合物。合适的有机溶剂可以选自醇、醚、酯、酮及其混合物,优选地有机溶剂选自醇和醚。合适的醇包括线性、环状或支化的C₁至C₆醇,优选甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物。合适的醚包括二乙醚、叔丁基二甲醚、四氢呋喃、二噁烷及其混合物。合适的酯包括乙酸乙酯、乙酸异丙酯及其混合物。合适的酮包括丙酮、甲基异丁基酮及其混合物。优选地,子步骤b3)中使用的溶剂或溶剂混合物为醇和水的混合物。更优选地,醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。更优选地,醇为异丙醇。

[0091] 在第一方面的另一个实施方案中,方法步骤b)可以在30°C至70°C,优选40°C至50°C的温度范围下,更优选在45°C下进行。

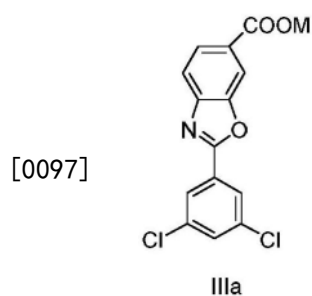
[0092] 在第一方面的另一个优选实施方案中,方法子步骤b1)、b2)和/或b3)可以在30°C至70°C,优选40°C至50°C的温度范围下,更优选在45°C下进行。

[0093] 在第一方面的另一个实施方案中,所述方法还包括分离式I的化合物,优选通过常规分离技术进行分离,更优选通过过滤进行分离。

[0094] 在第一方面的另一个实施方案中,所述方法还包括对式I的化合物进行纯化,优选通过常规纯化技术进行纯化,更优选通过结晶进行纯化。

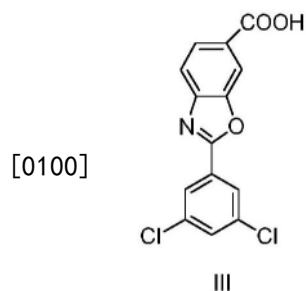
[0095] 在第一方面的另一个优选实施方案中,用于制备式I的化合物的方法包括以下步骤和子步骤:

[0096] a1) 在第一溶剂或第一溶剂混合物的存在下,使式II的化合物(其中R为甲基)与选自氢氧化钠和氢氧化钾的碱金属氢氧化物反应以提供式IIIa的化合物



[0098] 其中M选自钠和钾

[0099] a2) 向子步骤a1)中获得的式IIIa的化合物中添加盐酸以提供氯苯唑酸游离酸(式III的化合物),



[0101] a3) 向子步骤a2)中获得的所得混合物中添加水,

[0102] a4) 倾析子步骤a3)中获得的所得混合物,然后弃去所得水相,以及

[0103] 将式III的化合物转化成1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(式I的化合物)的步骤b),所述步骤b)包括以下子步骤:

[0104] b1) 向子步骤a4)中获得的式III的化合物中添加N-甲基-D-葡萄糖胺以提供式I的化合物,

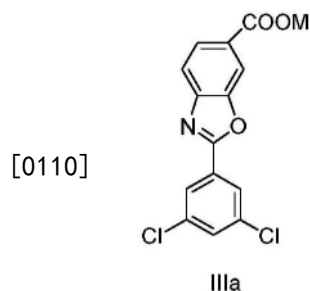
[0105] b2) 除去子步骤b1)中获得的所得混合物的溶剂,优选通过蒸馏除去,以及

[0106] b3) 用第二溶剂或第二溶剂混合物处理子步骤b2)中获得的所得混合物;

[0107] 其中式IIIa的化合物和式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑未被分离(即,该方法在一个反应容器中进行)。

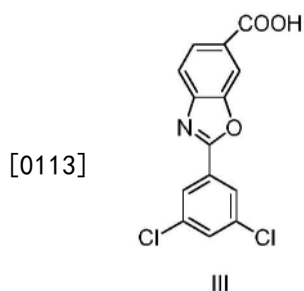
[0108] 在第一方面的另一个更优选的实施方案中,用于制备式I的化合物的方法包括以下步骤和子步骤:

[0109] a1) 在四氢呋喃和水的存在下,使式II的化合物(其中R为甲基)与选自氢氧化钠和氢氧化钾的碱金属氢氧化物反应以提供式IIIa的化合物,

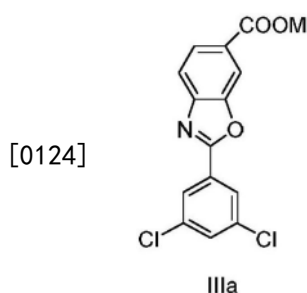


[0111] 其中M选自钠和钾

[0112] a2) 向子步骤a1)中获得的式IIIa的化合物中添加盐酸以提供氯苯唑酸游离酸(式III的化合物),



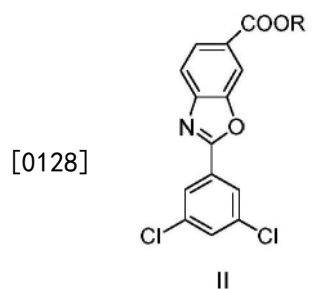
- [0114] a3) 向子步骤a2)中获得的所得混合物中添加水,
- [0115] a4) 倾析子步骤a3)中获得的所得混合物,然后弃去所得水相,以及
- [0116] 将式III的化合物转化为1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐(式I的化合物)的步骤b),所述步骤b)包括以下子步骤:
- [0117] b1) 向子步骤a4)中获得的式III的化合物中添加N-甲基-D-葡糖胺(1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇)以提供式I的化合物,
- [0118] b2) 除去子步骤b1)中获得的所得混合物的溶剂,优选通过蒸馏除去,以及
- [0119] b3) 用第二溶剂或第二溶剂混合物处理子步骤b2)中获得的所得混合物;
- [0120] 其中式IIIa的化合物和式III的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑未被分离(即,该方法在一个反应容器中进行)。
- [0121] 子步骤a1)、a2)、a3和a4)可以如本文中先前描述的来进行。
- [0122] 子步骤b1)、b2)和b3)可以如本文中先前描述的来进行。
- [0123] 第二方面提供了式IIIa的化合物,其中M选自钠和钾,优选地M为钾。有利地,化合物IIIa的钾盐(2-(3,5-二氯苯基)苯并咪唑-6-羧酸盐的钾盐)特别可用于以高产率和高纯度制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐(式I的化合物)。



- [0125] 本发明人已经意识到,其中M为选自锂的阳离子的式IIIa的化合物在相应的盐形成过程中与葡甲胺盐竞争,从而使化合物IIIa的锂盐而不是葡甲胺盐沉淀。出乎意料地,其中M为钾或钠的式IIIa的化合物2-(3,5-二氯苯基)苯并咪唑-6-羧酸钾或2-(3,5-二氯苯基)苯并咪唑-6-羧酸钠在反应介质中保持可溶,并且在使葡甲胺盐沉淀时不存在竞争。因此,其中M为钾或钠的化合物IIIa,优选地其中M为钠的化合物特别可用于以高产率和高纯度制备1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并咪唑羧酸盐(式I的化合物),因为当与化合物IIIa的相应已知的锂盐相比时,其在反应介质中的溶解度更高。

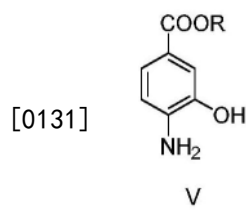
[0126] 本发明的第三方面涉及其中M选自钠和钾的化合物IIIa作为中间体用于制备式I的化合物(氯苯唑酸葡甲胺盐)的用途。

[0127] 本发明的第四方面提供了用于制备其中R为C₁至C₄烷基的式II的化合物的方法,

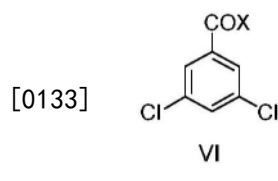


[0129] 所述方法包括以下步骤:

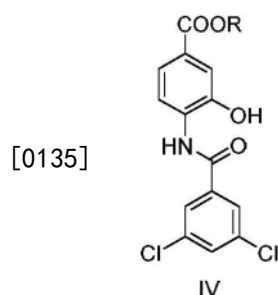
[0130] i) 在第二无机碱的存在下以及在第三溶剂或第三溶剂混合物中,使式V的化合物与式VI的化合物反应,以提供式IV的化合物,



[0132] 其中R为C₁至C₄烷基,



[0134] 其中X为离去基团,优选卤素,更优选地X为氯化物,



[0136] 其中R如以上所限定,以及

[0137] ii) 将式IV的化合物转化为式II的化合物。

[0138] 在第四方面的一个实施方案中,R选自甲基和乙基,优选甲基。

[0139] 在第四方面的另一个实施方案中,第二无机碱为碱金属碳酸盐或碳酸氢盐,优选地选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾,更优选碳酸氢钠。

[0140] 在第四方面的另一个实施方案中,第三溶剂为四氢呋喃,或者第三溶剂混合物包含四氢呋喃,优选地第三溶剂为四氢呋喃。

[0141] 在第四方面的另一个实施方案中,所述方法还包括分离式IV的化合物,优选通过

常规分离技术进行分离,更优选通过过滤进行分离。

[0142] 在第四方面的另一个实施方案中,所述方法还包括对式IV的化合物进行纯化,优选通过常规纯化技术进行纯化,更优选通过结晶进行纯化。

[0143] 可以如现有技术(例如,Bulawa等.[Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA,早期版本,2012,第109卷,n° 24,9629-9634])中描述的来将式IV的化合物转化成式II的化合物。特别地,可以使化合物IV在对甲苯磺酸的存在下在甲苯中循环(优选地在回流温度下),以及任选地随后用木炭进行处理以提供式II的相应的2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐。在一个优选的实施方案中,将由此获得的式II的化合物在丙酮和水的混合物中纯化。

[0144] 本发明的第五方面涉及用于制备包含氯苯唑酸或其可药用盐(优选氯苯唑酸葡甲胺)的药物组合物的方法,所述方法包括按照第一方面中限定的方法获得式I的1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐,并且进一步将所述氯苯唑酸或其可药用盐与至少一种可药用载体或赋形剂组合;任选地其中所述药物组合物适合于在甲状腺素转运蛋白淀粉样变性的治疗中使用。

[0145] 一般而言,已经描述了本发明的各个方面,对于本领域技术人员而言将显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,许多修改和轻微的变化是可能的。现在通过以下工作实施例来进一步举例说明本发明。其在任何情况下都不应被解释为对权利要求书中所限定的本发明的范围的限制。除非另有说明,否则所有的百分比标示按重量计,以及温度以摄氏度计。

[0146] 实验

[0147] 本发明的化合物通过常见分析技术例如¹H-NMR或¹³C-NMR、IR光谱法(使用Perkin Elmer ATR附件的Perkin Elmer FTIR Spectrum One器具)、使用以下方法的差示扫描量热法(DSC)和PXRD(粉末X-射线衍射)来表征:

[0148] DSC分析在Mettler Toledo DSC822e量热仪中记录。实验条件:40μL铝坩埚;在50mL/分钟流量下的干燥氮气的气氛;在30°C至300°C之间10°C/分钟的加热速率。用软件STARe进行数据收集和评估。

[0149] 在透射几何中使用CuKα1-辐射($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) 在D8 Advance Series 20/θ粉末衍射系统上获得PXRD分析。所述系统配备有VANTEC-1单光子计数PSD、锗单色仪、九十位自动换样器台、固定发散狭缝和径向soller。在2θ中4°至40°的范围内,在60分钟扫描中对样品进行测量。所使用的程序:用DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1进行数据收集,并用EVA V.12.0进行评估。

[0150] 实施例

[0151] 参考例1:4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯的制备

[0152] 在20°C至25°C的温度下,向4-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯(2.0g,12.0mmol)在干燥CH₂Cl₂(20mL)中的悬浮体中添加吡啶(1.2mL,15.0mmol)。将混合物冷却至0°C至5°C的温度并保持15分钟。然后,添加3,5-二氯苯甲酰氯(2.7g,12.6mmol)的溶液。将所得悬浮体在20°C至25°C的温度下温热并将反应搅拌16小时。一旦反应完成,就将粘稠的悬浮体过滤并用CH₂Cl₂洗涤。使所获得的棕色固体悬浮在丙酮/H₂O的混合物中,并将浆料在室温下搅拌一小

时;将固体过滤,用丙酮和水的混合物洗涤,并在45°C的空气烘箱中干燥,从而提供作为通过TLC稍微纯化的浅棕色固体的4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯(2.46g, 7.2mmol)。

[0153] 产率:60%

[0154] 实施例1:4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯的合成

[0155] 在20°C至25°C的温度下,向4-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯(50.0g,300mmol)在干燥THF(400mL)中的悬浮体中添加NaHCO₃(27.6g,330mmol)。将混合物冷却至10°C至15°C的温度,并滴加3,5-二氯苯甲酰氯(65.8g,314mmol)在干燥THF(100mL)中的溶液,保持低于20°C的内部温度。然后,将温度调节至20°C至25°C,并将反应混合物搅拌16小时。一旦反应完成,就将溶剂真空蒸馏,并使所得粗制物再悬浮在丙酮(250mL)和水(250mL)的500mL混合物中。将粘稠的悬浮体在室温下搅拌一小时并在0°C至5°C下再搅拌一小时。将所得的固体过滤,用丙酮和水的混合物洗涤,并在45°C的空气烘箱中干燥,从而提供作为浅棕色固体的4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯(93.4g,275mmol)。

[0156] 产率:91.8%

[0157] 实施例2:2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯的合成

[0158] 将对甲苯磺酸一水合物(4.5g,23.52mmol)添加到实施例1中获得的4-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-3-羟基苯甲酸甲酯(80g,235.2mmol)在甲苯(1.6L)中的悬浮体中。将所得混合物在回流下加热,并在消除水的情况下将反应搅拌16小时。将溶液冷却至45°C并过滤。将溶剂真空蒸馏,并使所得粗制物再悬浮在丙酮(560mL)和水(80mL)中。将所得粘稠的悬浮体在室温下搅拌一小时,过滤固体,用丙酮和水的混合物洗涤,并在45°C的空气烘箱中干燥,从而提供作为浅棕色固体的2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧基甲酯(70.0g, 217.0mmol)。

[0159] 产率:92.4%

[0160] 实施例3:1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(氯苯唑酸葡甲胺)的制备

[0161] 在50°C至55°C下,向2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯(2.0g, 6.21mmol)在THF(40mL)中的悬浮体中添加KOH(533mg,8.07mmol)在水(6mL)中的溶液。将所得橙色溶液搅拌3小时,冷却至45°C,并在45°C下用6M HCl的水溶液中和。在45°C下添加水(10mL),并在45°C下分离相,弃去水相。在45°C下添加葡甲胺(1.27g,6.52mmol),并将溶剂真空蒸馏。将乙醇(40mL)和水(4mL)添加到粗制物中。将所得悬浮体在45°C下加热,搅拌30分钟,并缓慢冷却至室温。将所得悬浮体在室温下搅拌一小时,过滤固体,用乙醇和水的混合物洗涤,并在45°C的空气烘箱中干燥,从而提供作为灰白色固体的氯苯唑酸葡甲胺(2.60g,5.17mmol)。

[0162] 产率:83.2%

[0163] 通过HPLC的纯度:99.70%

[0164] DSC:由于在198.6°C下熔融而导致的吸热峰(-155J/g)。

[0165] PXRD图对应于WO 2013/038351 A1的图1A中公开的图。

[0166] 实施例4:1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸

盐(氯苯唑酸葡甲胺)的制备

[0167] 在50℃至55℃下,向2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯(60.0g, 186.3mmol)在THF(1200mL)中的悬浮体中添加KOH(16.0g, 242.1mmol)在水(180mL)中的溶液。将所得橙色溶液搅拌3小时,冷却至45℃,并在45℃下用6M HCl的水溶液中和。在45℃下添加水(300mL),并在45℃下分离相,弃去水相。在45℃下添加葡甲胺(38.2g, 186.3mmol),并将溶剂真空蒸馏。将乙醇(1200mL)和水(120mL)添加到粗制物中。将所得悬浮体在45℃下加热,搅拌30分钟,并缓慢冷却至室温。将所得悬浮体在室温下搅拌一小时,过滤固体,用乙醇和水的混合物洗涤,并在45℃的空气烘箱中干燥,从而提供作为灰白色固体的氯苯唑酸葡甲胺(80.9g, 161.0mmol)。

[0168] 产率:86.3%

[0169] 实施例5:1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(氯苯唑酸葡甲胺)的制备

[0170] 在50℃至55℃下,向2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯(2.0g, 6.21mmol)在THF(40mL)中的悬浮体中添加LiOH·H₂O(340mg, 8.07mmol)在水(6mL)中的溶液。将所得黄色溶液搅拌3小时,冷却至45℃,并用6M HCl水溶液中和。然后,在45℃至50℃下添加1%NaCl水溶液(10mL),并分离相,弃去水相。在45℃至50℃下添加葡甲胺(1.27g, 6.52mmol),并将溶剂真空蒸馏。将乙醇(40mL)和水(4mL)添加到粗制物中。将所得悬浮体在45℃下加热,搅拌30分钟,并缓慢冷却至室温。将悬浮体在室温下搅拌一小时,过滤,用乙醇和水的混合物洗涤,并在45℃的空气烘箱中干燥,从而提供作为灰白色固体的氯苯唑酸葡甲胺(2.20g, 4.37mmol)。

[0171] 产率:70.4%

[0172] 实施例6:1-脱氧-1-甲基氨基-D-葡萄糖醇2-(3,5-二氯苯基)-6-苯并噁唑羧酸盐(氯苯唑酸葡甲胺)的制备

[0173] 在50℃至55℃下对30.0g(93.13mmol)式II的2-(3,5-二氯苯基)苯并[d]噁唑-6-羧酸甲酯在600mL THF中的悬浮体进行加热。然后,添加90mL水中的NaOH(4.16g, 102.4mmol)。将所得橙色溶液搅拌6小时,并用6M HCl中和。添加水(150mL),并分离相,弃去水相。添加葡甲胺(19.09g, 97.8mmol),并将溶剂真空蒸馏。将异丙醇(600mL)和水(150mL)添加到粗制物中。将所得悬浮体加热至65℃,搅拌30分钟,并缓慢冷却至室温。将悬浮体在室温下搅拌6小时,过滤固体,用IPA/H₂O的混合物洗涤,并在45℃的空气烘箱中干燥,从而提供作为灰白色固体的氯苯唑酸葡甲胺(38.9g, 77.3mmol)(SRR-TAF-148-1)。

[0174] 产率:83.0%

[0175] HPLC纯度:99.87%

[0176] DRX:形式M