

## (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  
2013 年 8 月 29 日 (29.08.2013)



(10) 国际公布号  
WO 2013/123896 A1

(51) 国际专利分类号:

C07H 15/18 (2006.01) C07H 9/04 (2006.01)  
C07H 15/26 (2006.01) C07D 493/00 (2006.01)  
C07H 15/00 (2006.01) C07D 493/02 (2006.01)  
C07H 9/00 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)  
C07H 9/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/071786

(22) 国际申请日: 2013 年 2 月 22 日 (22.02.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201210050766.1 2012 年 2 月 23 日 (23.02.2012) CN

(71) 申请人: 浙江海正药业股份有限公司 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。

(72) 发明人: 郭阳辉 (GUO, Yanghui); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。卫禾耕 (WEI, Hegeng); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。周俊晖 (ZHOU, Junhui); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。吴迎秋 (WU, Yingqiu); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。张玥 (ZHANG, Yue); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。白骅 (BAI, Hua); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。何亮 (HE, Liang); 中国浙江

省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。丁毅力 (DING, Yili); 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 3-O-BENZYL-1,2-O-ISOPROPYLIDENE- $\alpha$ -L-FURAN IDOSE

(54) 发明名称: 一种制备 3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖的方法

(57) Abstract: Provided is a method for preparing 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -L-furan idose, which comprises: (1) protecting hydroxyl of 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose (III) by benzoyl and methylsulfonyl to obtain 6-O-benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-5-O-methylsulfonyl- $\alpha$ -D-glucofuranose (V); (2) subjecting the compound (V) to a cyclization reaction under an alkaline condition to obtain 5,6-epoxy-3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -L-furan idose (VI); and (3) subjecting the compound (VI) to a ring-opening reaction to obtain 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -L-furan idose.

(57) 摘要: 提供一种制备 3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖的方法, 包括: (1) 3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 (III) 经苯甲酰基和甲基磺酰基保护羟基后得到 6-O-苯甲酰基-3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基-5-O-甲基磺酰基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 (V); (2) 化合物 (V) 在碱性条件下进行环化反应得到 5, 6-环氧-3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 (VI); (3) 化合物 (VI) 开环反应得到 3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖。



WO 2013/123896 A1

## 一种制备3-O-苄基-1, 2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖的方法

### 技术领域

本发明涉及制药领域,更具体地说,本发明涉及制备 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖的新方法。

### 背景技术

哺乳动物体内的粘多糖包括肝素、硫酸肝素、和硫酸皮肤素等,在多种生理过程中起重要的作用,L-艾杜糖醛酸单元是它们的关键组成部分。L-艾杜糖片段的合成一直是糖化学中的难点,制约着肝素类分子人工合成研究工作的开展,也成为药物磺达肝癸钠合成中的瓶颈之一。

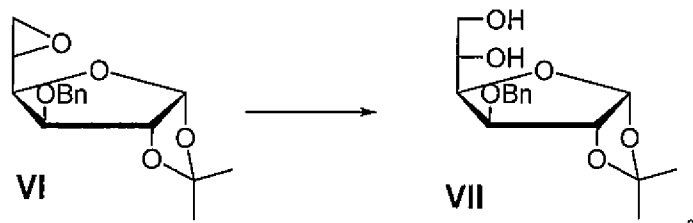
现有的 L-艾杜糖衍生物的制备方法中,包括通过对葡萄糖 5,6 位环外双键的硼氢化氧化翻转 5 位羟基 (Hinou, Hiroshi; Kurosawa, Hidehiro; Matsuoka, Koji; Terunuma, Daiyo; Kuzuhara, Hiroyoshi; Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1501; Hung, S. C.; Thopate, S. R.; Chi, F. C.; Chang, S. W.; Lee, J. C.; Wang, C. C.; Wen, Y. S. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3153); 5 位溴代葡萄糖醛酸的自由基反应异构化来翻转构型 (Chiba, T.; Sinay, P. Carbohydr. Res. 1986, 151, 379); 利用氰基,  $(\text{PhS})_3\text{CLi}$  等负离子对醛的不对称加成构建 5 位手性 (Lubineau, A.;

Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaffe, D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 307; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* 1987, 166, 211;

Kapeller, D. C.; Hammerschmidt, F. *Tetrahedron* 2010, 66, 591); 葡萄糖或葡萄糖醛酸酯 5 位羟基三氟甲烷磺酸酯或甲烷磺酸酯的亲核取代反应翻转 5 位羟基(Orgueira, H. A.; Bartolozzi, A.; Schell, P.; Litjens, R. E. J. N.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 140; Ke, W.; Whitfield, D. M.; Gill, M.; Larocque, S.; Yu, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7767; Tadano, K., Idogaki, Y., Yamada, H., Suami, T. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1201; Barroca, N.; Jacquinet, J. C. *Carbohydr. Res.* 2000, 329, 667.), 这些方法产率低, 路线长, 不易操作, 成本高, 后续区分性的保护基操作也比较困难。也有利用环氧的酸性开环翻转 5 位羟基 (Van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Vos, J. N.; De Jong, A. J. M.; Van Aelst, S. F.; Van den Bosch, R. H.; Mertens, J. M. R.; Van der Vlugt, F. A. J. *Carbohydr. Chem.* 1985, 4, 293 ), 但在翻转后的环氧开环上未能找到有效, 简便, 适合大规模工业化生产的方法。

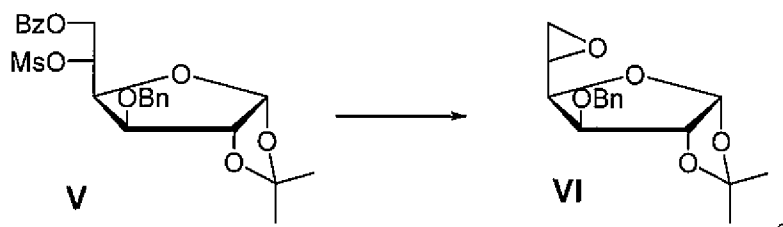
## 发明内容

本发明提供了一种 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII 的制备方法, 该方法包括: 将化合物 VI 在碱性条件下选择性开环得到化合物 VII:



在一些实施方案中，化合物 VI 在碱性条件下开环得到化合物 VII 的反应中，其中反应温度可以为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ ，优选  $0^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ ，更优选  $+60 \sim +80^{\circ}\text{C}$ 。碱可以优选无机碱，无机碱优选氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂，氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡，反应溶剂优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜，或者它们的任意混合物。粗产品可经重结晶精制。

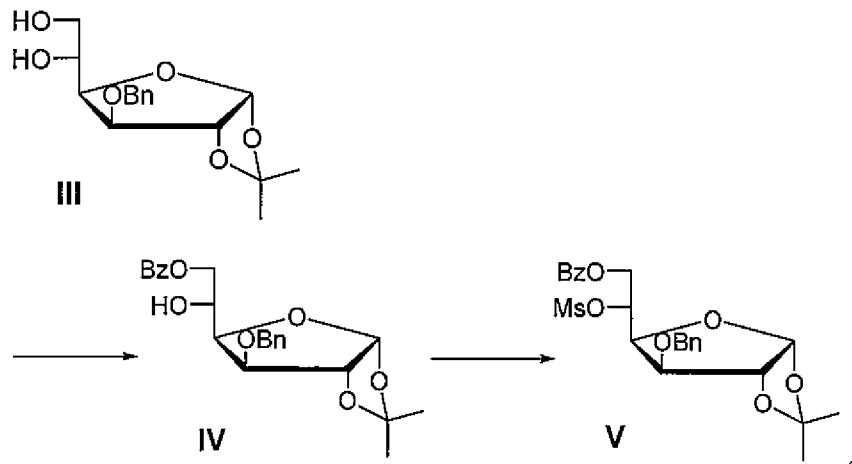
在更进一步实施方案中,化合物 VI 可以通过以下方法进行制备:  
化合物 V 在碱性条件下进行环化反应,得到 5 位构型翻转的 5, 6 位  
环氧化合物 VI:



在一些实施方案中，化合物 V 在碱性条件下形成 5 位构型翻转的 5,6 位环氧化合物 VI 的反应中，其中反应温度可以为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ ，优选  $0^{\circ}\text{C} \sim +40^{\circ}\text{C}$ ，更优选  $+20^{\circ}\text{C} \sim +30^{\circ}\text{C}$ 。碱的用量可以为化合物 V 的 1 ~ 10 倍（物质的量比），碱可以优选无机碱、有机碱，其中无机碱优选氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂，氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡，其中有机碱优选吡啶、三乙胺、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  低级醇钠或  $\text{C}_1\text{-C}_4$

低级醇钾，其中  $C_1-C_4$  低级醇钠或  $C_1-C_4$  低级醇钾优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾，反应溶剂优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷，或者它们的任意混合物。反应产物无需后处理可以直接进行下一步反应，或者后处理的粗产品可以直接用于下一步反应。在一些实施方案中，所述反应可以与上述开环反应在一个反应体系中进行。

在更进一步实施方案中，化合物 V 可以通过以下方法进行制备：利用空间位阻，先对化合物 III 的 6 位羟基在碱性条件下进行苯甲酰基保护得到化合物 IV，然后对化合物 IV 的 5 位羟基在碱性条件下进行甲烷磺酰基保护得到化合物 V：



在一些实施方案中，选择性的在化合物 III 的 6 位羟基在碱性条件下进行苯甲酰基保护制备化合物 IV 的反应中，其中反应温度可以为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ ，苯甲酰氯的用量可以为化合物 III 的 0.6 - 2.0 倍 (物质的量比)，分批次加入；反应所用的碱优选有机碱，更优选吡啶、取代吡啶、哌啶，或  $C_1-C_4$  脂肪胺，反应的溶剂可以优选  $C_1-C_6$  单卤

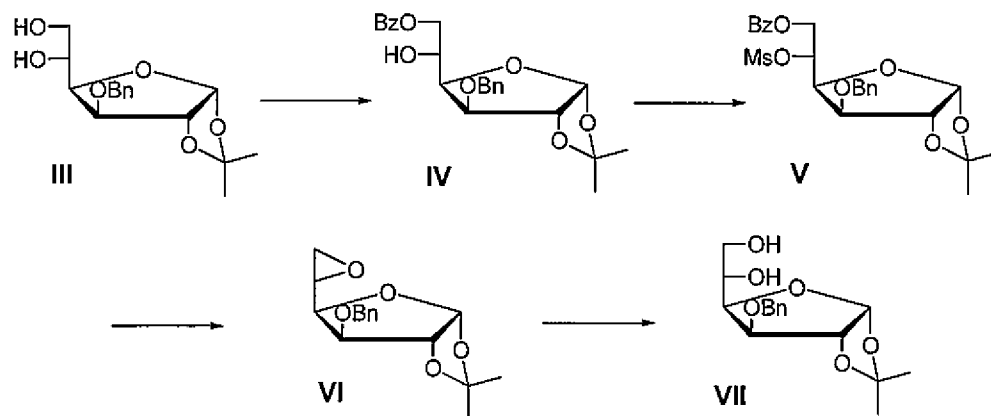
或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砆，或者它们的任意混合物。

在一些实施方案中，化合物 IV 的 5 位羟基在碱性条件下进行甲烷磺酰基保护制备化合物 V 的反应中，其中反应温度可以为  $-30^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ ，甲烷磺酰氯的用量可以为化合物 III 的 0.6 ~ 3 倍（物质的量比），反应所用的碱优选有机碱，更优选吡啶、取代吡啶、哌啶，或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  脂肪胺，反应的溶剂可以优选  $\text{C}_1\text{-C}_6$  单卤或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砆，或者它们的任意混合物。粗产品可经重结晶精制。

其中所述的化合物 III 的合成可参考文献 J. Org. Chem. 2003, 68, 7559 的方法制备。

在本发明的上下文中，Bn 表示苄基，Ms 表示甲烷磺酰基，Bz 表示苯甲酰基。

本发明的一个目的在于提供一种 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha\text{-L}$ -呋喃艾杜糖的制备方法，包括以下步骤：



(1) 利用空间位阻，先对化合物 III 的 6 位羟基在碱性条件下进

行苯甲酰基保护得到化合物 IV，然后对化合物 IV 的 5 位羟基在碱性条件下进行甲烷磺酰基保护得到化合物 V；

(2) 化合物 V 在碱性条件下进行环化反应，得到 5 位构型翻转的 5,6 位环氧化合物 VI；

(3) 化合物 VI 在碱性条件下选择性开环得到化合物 VII。

在一些实施方案中，在步骤 (1) 中，选择性的在化合物 III 的 6 位羟基在碱性条件下进行苯甲酰基保护制备化合物 IV 的反应中，其中反应温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ ，苯甲酰氯的用量为化合物 III 的 0.6 - 2.0 倍（物质的量比），分批次加入；反应所用的碱优选有机碱，更优选吡啶、取代吡啶、哌啶，或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  脂肪胺，反应的溶剂可以优选  $\text{C}_1\text{-C}_6$  单卤或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜，或者它们的任意混合物。将所得的化合物 IV 的 5 位羟基在碱性条件下进行甲烷磺酰基保护制备化合物 V 的反应中，其中反应温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ ，甲烷磺酰氯的用量为化合物 III 的 0.6 ~ 3 倍（物质的量比），反应所用的碱优选有机碱，更优选吡啶、取代吡啶、哌啶，或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  脂肪胺，反应的溶剂可以优选  $\text{C}_1\text{-C}_6$  单卤或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜，或者它们的任意混合物。粗产品可经重结晶精制。

在一些实施方案中，在步骤 (2) 中，化合物 V 在碱性条件下形成 5 位构型翻转的 5,6 位环氧化合物 VI 的反应中，其中反应温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ ，碱的用量为化合物 V 的 1 ~ 10 倍（物质的量比），碱可以优选无机碱、有机碱，其中无机碱优选氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧

化锂, 氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡, 其中有机碱优选吡啶、三乙胺、 $C_1-C_4$  低级醇钠或  $C_1-C_4$  低级醇钾, 其中  $C_1-C_4$  低级醇钠或  $C_1-C_4$  低级醇钾优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾, 反应溶剂优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷, 或者它们的任意混合物。反应溶液无需后处理可以直接进行下一步反应, 或者后处理的粗产品直接用于下一步反应。

在一些实施方案中, 在步骤 (3) 中, 化合物 VI 在碱性条件下开环得到化合物 VII 的反应中, 其中反应温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ , 碱的用量为化合物 V 的 1 ~ 10 倍 (物质的量比), 碱可以优选无机碱, 无机碱优选氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂, 氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡, 反应溶剂优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲亚砜, 或者它们的任意混合物。粗产品可经重结晶精制。

其中步骤 (1) 所述的化合物 III 的合成可参考文献 J. Org. Chem. 2003, 68, 7559 的方法制备。

相对于现有技术, 本发明的优点在于:

在现有的合成艾杜糖衍生物的技术中, 通过对葡萄糖 5,6 位环外双键的硼氢化氧化翻转 5 位羟基的方法路线长, 操作繁琐, 产率低, 纯化困难; 5 位溴代葡萄糖醛酸的自由基反应异构化来翻转构型的方法效率低, 使用了昂贵且毒性大的试剂; 利用氰基,  $(\text{PhS})_3\text{CLi}$  等负

离子对醛的不对称加成构建 5 位手性的方法路线长,需要苛刻的反应条件,而且反应的立体选择性不理想,产物纯化困难;葡萄糖或葡萄糖醛酸酯 5 位羟基三氟甲烷磺酸酯或甲烷磺酸酯的亲核取代反应翻转 5 位羟基的方法反应产率低,副反应严重,纯化困难;利用环氧的酸性开环翻转 5 位羟基的方法在翻转后的环氧开环上未能找到有效,简便,适合大规模工业化生产的方法,产物纯化困难。本发明的有益效果是:工艺路线短,产率高,反应条件温和,操作过程简单,避免使用昂贵且毒性大的试剂,成本低廉,中间体及产品可通过重结晶的方法纯化,适合于工业化大生产。

### 具体实施方式

#### **实施例一:**

制备 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 III

a 步骤:制备 3-O-苄基-1,2:5,6-二-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖

氩气保护下,在 5 L 的四口反应瓶内依次加入 1 升四氢呋喃,64 克 60%的氢化钠,冰水浴冷却至 0℃至 5℃。滴加 1,2:5,6-二-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 315 克和 1 升四氢呋喃的混合溶液,控温 0℃至 10℃,在 0℃左右保温反应五小时。滴加 220 毫升溴化苄,控温 0℃至 10℃,加入 20 克四丁基溴化铵,撤去冰水浴,自然升至室温,继续搅拌直至反应完全。滴加少量甲醇淬灭反应,减压浓缩除去溶剂,加入乙酸乙酯溶解,并用水洗涤 3 次,无水硫酸钠干燥,浓缩得粗产品 540 克,直接投下一步反应。

b 步骤: 制备 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 III

称取 a 步骤所得的 3-O-苄基-1, 2: 5, 6-二-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖粗产品 540 克于 3 升单口瓶中, 注入 60% 的乙酸水溶液 1.8 升, 室温搅拌过夜, TLC 监测反应完全。加入 1.8 升水, 石油醚洗涤三次, 除去低极性杂质, 水相用碳酸氢钠固体中和, 再用乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品 342 克(HPLC 纯度为 91%), 两步反应产率合计 91%。无须进一步纯化, 直接进行下一步反应。少量样品柱层析纯化后作 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 分析。

ESI-MS ( $m/z$ ): 333.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.24 (m, 5 H), 5.88 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.12- 4.08 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 3.80- 3.60 (m, 2 H), 3.27 (br, 2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.46, 128.54, 127.98, 127.72, 111.71, 106.09, 82.19, 81.88, 79.96, 77.52, 76.88, 72.23, 68.96, 64.26, 26.88, 26.17.

## 实施例二:

制备 6-O-苯甲酰基-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 IV 和 6-O-苯甲酰基-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基-5-O-甲烷磺酰基- $\alpha$ -D-呋喃葡萄糖 V

将 96.5 克化合物 III 溶于 500 毫升吡啶中, 冰盐浴冷却至  $-10^\circ\text{C}$ , 分批滴加 36.89 毫升苯甲酰氯的 40 毫升二氯甲烷溶液。反应温度控制在  $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ 。反应完全后, 反应混合物无须分离纯化直接投下一步

反应。

冰水浴冷却至 0℃, 向上述反应混和液中缓慢滴加甲烷磺酰氯 26 毫升, 搅拌过夜。反应完全后, 将反应液倒入约 2 升 55℃ ~ 60℃ 温水中, 冷却后析出白色晶体, 过滤干燥, 再用乙醇重结晶。干燥得 114.8 克化合物 V, 两步收率为 75%。

化合物 V 的 MS、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 测定数据如下:

ESI-MS (m/z): 493.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28-7.43 (m, 7 H), 5.91 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 4.92 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.50- 4.40 (m, 2 H), 4.14 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.57, 137.16, 133.31, 129.75, 129.69, 128.53, 128.41, 128.36, 128.12, 128.08, 112.30, 106.41, 81.58, 81.15, 78.29, 77.46, 76.14, 76.82, 75.37, 72.37, 64.10, 39.12, 26.88, 26.32.

### 实施例三:

制备 5,6-环氧-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基-α-L-呋喃艾杜糖 VI

将 50 克化合物 V 溶于 300 毫升二氧六环中, 室温下往反应液中缓慢加入 29 克氢氧化钾和 100 毫升水的溶液, 滴加完成后在室温搅拌直至反应完全。将反应混合物用冰水浴冷却, 缓慢滴加盐酸中和至中性。减压除去低沸点溶剂, 所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠

干燥，浓缩后得化合物 VI 粗品 30.5 克。该粗品无需进一步纯化直接进行下一步反应。

#### 实施例四

制备 5,6-环氧-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VI

将 20 克化合物 V 溶于 200 毫升二氯甲烷和 100 毫升叔丁醇的混合溶剂中，冰水浴冷却，往反应液中缓慢加入 10.5 克叔丁醇钾，完成后在室温搅拌直至反应完全。将反应混合物用冰水浴冷却，缓慢滴加盐酸中和至中性。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机相，依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化得 11.4 克化合物 VI。

化合物 VI 的 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测定数据如下：

ESI-MS ( $m/z$ ) : 331.0  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.30 (m, 5 H), 6.00 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 4.74 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 4.64 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 4.51 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 3.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.80 (dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.75 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.16, 128.39, 127.92, 127.56, 111.77, 105.33, 82.58, 82.29, 81.99, 71.80, 50.05, 43.02, 26.73, 26.20.

#### 实施例五

制备 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII

将实施例三所得化合物 VI 粗品 30.5 克溶解于 200 毫升二甲亚砜中，缓慢加入 30.3 克氢氧化钾和 100 毫升水的溶液。滴加完成后加热至 60 ~ 70℃ 反应，直至反应完全。用水稀释，二氯甲烷萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂。粗产品重结晶，干燥后得 25.2 克化合物 VII。

化合物 VII 的 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测定数据如下：

ESI-MS ( $m/z$ ) : 333.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34- 7.27 (m, 5 H), 5.95 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.63-4.44 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.65-3.50 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.88, 128.66, 128.10, 127.83, 111.76, 104.72, 82.40, 82.17, 80.17, 77.69, 76.98, 71.72, 70.60, 63.22, 26.70, 26.26.

### 实施例六

制备 5,6-环氧-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VI 和 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII

将 114.8 克化合物 V 溶于 500 毫升的 N,N-二甲基甲酰胺中，室温下往反应液中缓慢加入 65.37 克氢氧化钾和 262 毫升水的溶液，反应液由澄清变棕黑色，直至反应完全。反应产物无须分离纯化直接进行下一步反应。

将上述反应液直接升温至 60 ~ 70℃，继续进行反应，直至反应完全。用水稀释，二氯甲烷萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠

干燥，减压除去溶剂。粗产品重结晶，干燥后得 55.61 克化合物 VII。

化合物 VII 的 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测定数据如下：

ESI-MS ( $m/z$ ) : 333.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34- 7.27 (m, 5 H), 5.95 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.63-4.44 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.65-3.50 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.88, 128.66, 128.10, 127.83, 111.76, 104.72, 82.40, 82.17, 80.17, 77.69, 76.98, 71.72, 70.60, 63.22, 26.70, 26.26.

### 实施例七

制备 5,6-环氧-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VI 和 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII

将 80 克化合物 V 溶于 350 毫升的二甲亚砷中，室温下往反应液中缓慢加入 46 克氢氧化钾和 180 毫升水的溶液。室温搅拌直至反应完全。反应产物无须分离纯化直接进行下一步反应。

将上述反应液直接升温至  $60 \sim 70^\circ\text{C}$ ，继续进行反应，直至反应完全。用水稀释，二氯甲烷萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂。粗产品重结晶，干燥后得 41 克化合物 VII。

化合物 VII 的 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测定数据如下：

ESI-MS ( $m/z$ ) : 333.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34- 7.27 (m, 5 H), 5.95 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.63-4.44 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.65-3.50 (m, 2 H), 3.51 (s,

2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.88, 128.66, 128.10, 127.83, 111.76, 104.72, 82.40, 82.17, 80.17, 77.69, 76.98, 71.72, 70.60, 63.22, 26.70, 26.26.

### 实施例八

制备 5,6-环氧-3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VI 和 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII

将 82 克化合物 V 溶于 350 毫升的二氧六环中, 室温下往反应液中缓慢加入 46 克氢氧化钾和 180 毫升水的溶液。室温搅拌直至反应完全。反应产物无须分离纯化直接进行下一步反应。

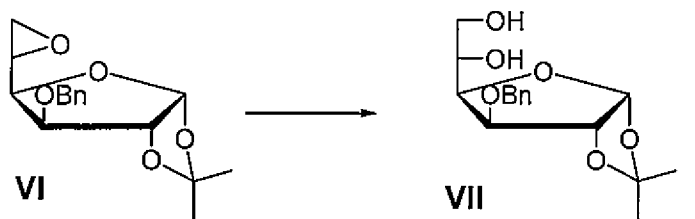
将上述反应液直接升温至  $60 \sim 70^\circ\text{C}$ , 继续进行反应, 直至反应完全。用水稀释, 二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。粗产品重结晶, 干燥后得 38 克化合物 VII。

化合物 VII 的 MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测定数据如下:

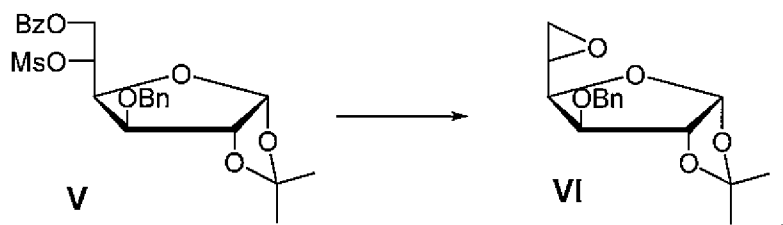
ESI-MS ( $m/z$ ): 333.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34- 7.27 (m, 5 H), 5.95 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.63-4.44 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.65-3.50 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.88, 128.66, 128.10, 127.83, 111.76, 104.72, 82.40, 82.17, 80.17, 77.69, 76.98, 71.72, 70.60, 63.22, 26.70, 26.26.

## 权 利 要 求

1. 一种 3-O-苄基-1,2-O-异亚丙基- $\alpha$ -L-呋喃艾杜糖 VII 的制备方法，其特征在于：将化合物 VI 在碱性条件下选择性开环得到化合物 VII：



2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于反应温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ ，反应所用的碱选自无机碱，所述的无机碱优选为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡。
3. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于反应溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砆或者它们的任意混合物。
4. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于化合物 V 在碱性条件下进行环化反应，得到 5 位构型翻转的 5,6 位环氧化合物 VI：

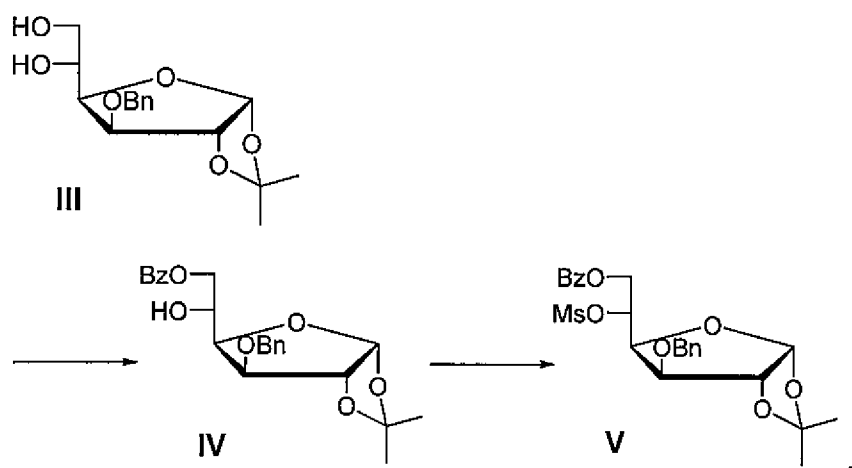


5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于所述环化反应所用的碱选自无机碱、有机碱，其中所述无机碱优选为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡，其中所述有机碱优选为吡啶、三乙胺、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  低级醇钠或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  低级醇钾，其中所述  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$

低级醇钠或  $C_1$ - $C_4$  低级醇钾优选为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾。

6. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于所述环化反应所用的反应溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷或者它们的任意混合物。

7. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于利用空间位阻, 先对化合物 III 的 6 位羟基在碱性条件下进行苯甲酰基保护得到化合物 IV, 然后对化合物 IV 的 5 位羟基在碱性条件下进行甲烷磺酰基保护得到化合物 V:



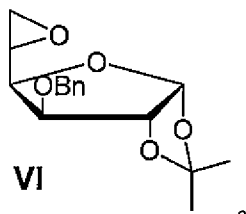
8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于进行所述苯甲酰基保护时, 反应在  $-30^{\circ}\text{C}$  ~  $60^{\circ}\text{C}$  的温度下进行, 反应所用的碱选自有机碱, 其中所述有机碱优选为吡啶、取代吡啶、哌啶, 或  $C_1$ - $C_4$  脂肪胺, 反应的溶剂选自  $C_1$ - $C_6$  单卤或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲亚砜或者它们的任意混合物。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于进行所述甲烷磺酰

基保护时，反应在 $-30^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行，反应所用的碱选自有机碱，其中所述有机碱优选为吡啶、取代吡啶、哌啶，或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 脂肪胺，反应的溶剂选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 单卤或多卤烷烃、四氢呋喃、乙腈、吡啶、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或者它们的任意混合物。

10. 根据权利要求7所述的制备方法，其特征在于进行所述甲烷磺酰基保护后，将反应液倒入水中，冷却后析出晶体，再重结晶。

11. 一种式VI化合物在制备化合物VII中的用途。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CN2013/071786**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07H 15/-, C07H 9/-, C07D 493/-

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)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CA, ISI Web of knowledge, idose, furan, glucose, haizheng, ring opening, cyclizing, glucofuranose, idofuranose, ring, opening, cyclization, isopropylidene, benzyl

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 5248779 A (MONSANTO COMPANY) 28 September 1993 (28.09.1993) description, columns 1 to 2, examples 1 to 4                                                               | 1-11                  |
| X         | SATO Ken-ichi et al., Practical synthesis of [1- <sup>13</sup> C]- and [6- <sup>13</sup> C]-D-galactose, Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, pages 4903 to 4907, Scheme 2 | 1-3                   |
| A         | CN 101228173 A (AMICUS THERAPEUTICS, INC.) 23 July 2008 (23.07.2008) description, columns 1 to 2, claim 1                                                                 | 1-11                  |
| A         | JP 7-278172 A (KAO CORP.) 24 October 1995 (24.10.1995) claim 1                                                                                                            | 1-11                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "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                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "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                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "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                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>06 May 2013 (06.05.2013)                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><b>30 May 2013 (30.05.2013)</b> |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><br>DAI, Nianzhen<br><br>Telephone No. (86-10) <b>82246703</b>  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2013/071786**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family       | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| US 5248779 A                               | 28.09.1993       | None                |                  |
| CN 101228173 A                             | 23.07.2008       | WO 2006133448 A1    | 14.12.2006       |
|                                            |                  | US 2006293508 A1    | 28.12.2006       |
|                                            |                  | EP 1888610 A1       | 20.02.2008       |
|                                            |                  | INDELNP 200709583 E | 20.06.2008       |
|                                            |                  | JP 2008545800 A     | 18.12.2008       |
|                                            |                  | BRPI 0613224 A2     | 28.12.2010       |
| JP 7-278172 A                              | 24.10.1995       | None                |                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2013/071786**

## Continuation of: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07H 15/18 (2006.01) i  
C07H 15/26 (2006.01) i  
C07H 15/00 (2006.01) i  
C07H 9/00 (2006.01) i  
C07H 9/02 (2006.01) i  
C07H 9/04 (2006.01) i  
C07D 493/00 (2006.01) i  
C07D 493/02 (2006.01) i  
C07D 493/04 (2006.01) i

**A. 主题的分类**

见附加页

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)

IPC: C07H15/-, C07H9/-, C07D493/-

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))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CA, ISI Web of knowledge, 艾杜, 呋喃, 糖, 海正, 开环, 环化, 异亚丙基, 亚异丙基, 苄基, idose, glucofuranose, idofuranose, ring, opening, cyclization, isopropylidene, benzyl

**C. 相关文件**

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                              | 相关的权利要求 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | US 5248779 A (MONSANTO COMPANY) 28.9 月 1993(28.09.1993) 说明书第 1-2 栏, 实施例 1-4                                                                                    | 1-11    |
| X    | SATO Ken-ichi 等, Practical synthesis of [1- <sup>13</sup> C]- and [6- <sup>13</sup> C]-D-galactose, Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 卷, 第 4903-4907 页, Scheme 2 | 1-3     |
| A    | CN 101228173 A (阿米库斯治疗学公司) 23.7 月 2008(23.07.2008) 说明书第 1-2 栏, 权利要求 1                                                                                          | 1-11    |
| A    | JP 7-278172 A (KAO CORP.) 24.10 月 1995(24.10.1995) 权利要求 1                                                                                                      | 1-11    |



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

\* 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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

06.5 月 2013(06.05.2013)

国际检索报告邮寄日期

30.5 月 2013 (30.05.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

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

戴年珍

电话号码: (86-10) 82246703

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2013/071786**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利              | 公布日期       |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| US5248779A       | 28.09.1993 | 无                 |            |
| CN101228173A     | 23.07.2008 | WO2006133448A1    | 14.12.2006 |
|                  |            | US2006293508A1    | 28.12.2006 |
|                  |            | EP1888610A1       | 20.02.2008 |
|                  |            | INDELNP200709583E | 20.06.2008 |
|                  |            | JP2008545800A     | 18.12.2008 |
|                  |            | BRPI0613224A2     | 28.12.2010 |
| JP7-278172A      | 24.10.1995 | 无                 |            |

## 续: A. 主题的分类

C07H 15/18 (2006.01) i

C07H 15/26 (2006.01) i

C07H 15/00 (2006.01) i

C07H 9/00 (2006.01) i

C07H 9/02 (2006.01) i

C07H 9/04 (2006.01) i

C07D 493/00 (2006.01) i

C07D 493/02 (2006.01) i

C07D 493/04 (2006.01) i