

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97127665

C07D 309/10

※申請日期：2008 年 7 月 21 日

※IPC 分類：(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 493/84
(2006.01)

用於製備鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 2 之抑制劑的方法及化合物

METHODS AND COMPOUNDS USEFUL FOR THE PREPARATION
OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商·雷西肯製藥股份有限公司

Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

代表人：(中文/英文)

石本藍斯K

ISHIMOTO, LANCE K.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德克薩斯州林地市科技園區 8800 號

8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381-1160, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/USA

三、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 古溫妮可凱薩琳/GOODWIN, NICOLE CATHLEEN

2. 哈里森布萊斯艾登/HARRISON, BRYCE ALDEN

3. 里村信也/LIMURA, SHINYA

4. 梅本羅斯/MABON, ROSS

5. 宋秋玲/SONG, QIULING
6. 吳文學/WU, WENXUE
7. 閻杰/YAN, JIE
8. 張海明/ZHANG, HAIMING
9. 趙芒柱/ZHAO, MATTHEW MANGZHU

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/USA
2. 美國/USA
3. 日本/JAPAN
4. 英國/UK
5. 中國/CHINA
6. 美國/USA
7. 中國/CHINA
8. 中國/CHINA
9. 美國/USA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2007 年 7 月 26 日；60/952,122

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

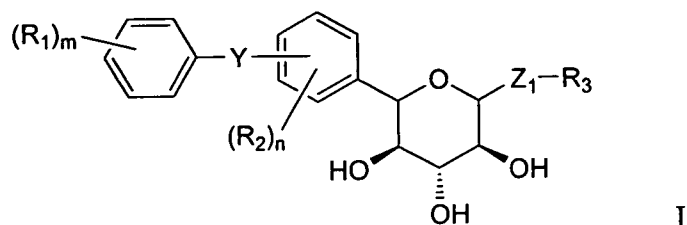
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

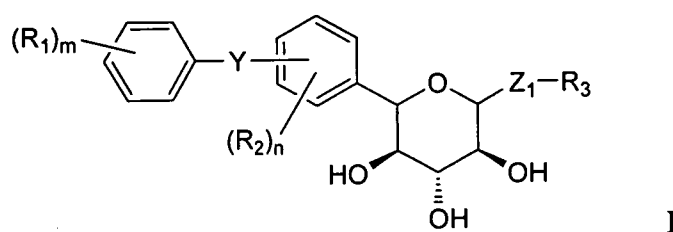
五、中文發明摘要：

揭露用於合成鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 2 之抑制劑的方法及化合物。具體的抑制劑為式 I 之化合物：



六、英文發明摘要：

Methods of synthesizing sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, as well as compounds useful therein, are disclosed. Particular inhibitors are compounds of formula I:

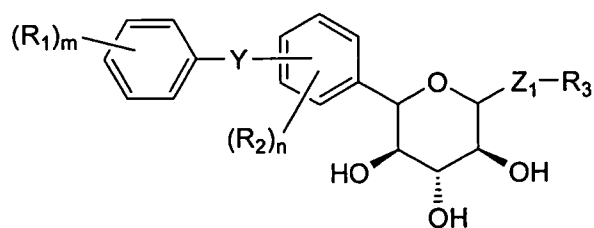


七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有式時，請揭示最能顯示發明特徵的式：



102年8月16日修(更)正替換頁

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種製備鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 2 之抑制劑的方法。

【先前技術】

鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 2(sodium glucose co-transporter 2, SGLT2)為一種轉運蛋白，其可由腎濾液再吸收葡萄糖並可防止尿液中葡萄糖之損失。因為 SGLT2 的競爭性抑制劑會導致葡萄糖的腎分泌，可利用這些抑制劑將與疾病(例如，糖尿病)相關之高血糖濃度正常化。參見 Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005)。

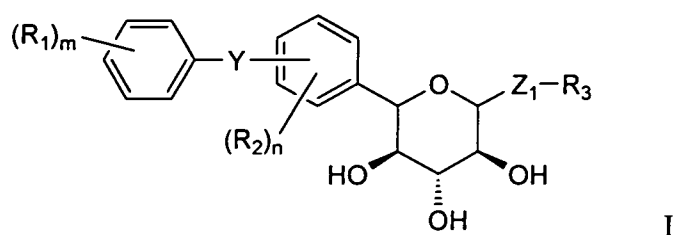
於研發治療糖尿病之新藥領域中已提出多種 SGLT2 之抑制劑。參見如 Handlon，上篇；美國專利案號 6,515,117；美國專利申請公開號 US 2006/0035841、US 2004/0138439。臨床上，至少有一種抑制劑可用以治療第二型糖尿病。參見如 Komoroski, B.等人“Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days” American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188-OR (2007)。

2012年8月16日修(更)正替換頁

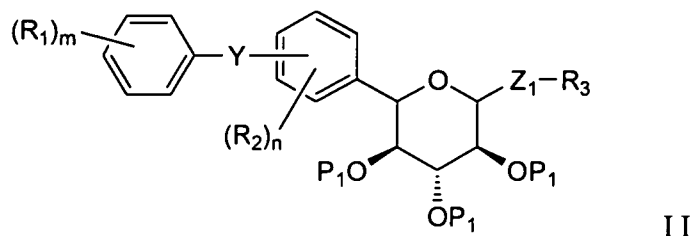
【發明內容】

本發明包含用於製備某些 SGLT2 之抑制劑的方法，以及化合物。

本發明一具體實施例包含製備式 I 之化合物的方法，式 I 如下：



本說明書中定義了上述化合物之取代基及其鹽類，其包含在適當環境下以一鹼接觸式 II 之化合物，式 II 如下：



本發明亦包含用以製備 SGLT2 之抑制劑的各種中間物(包括式 I 之化合物)。

【實施方式】

近來揭露了可抑制鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 2(SGLT2) 的新化合物。參見美國專利臨時申請案第 60/848,156 號，2006 年 9 月 29 日申請；以及第 60/905,714 號，2007 年 3 月 8 日申請。本發明係部分基於上述化合物之新穎製備方

102年8月16日修(更)正替換

法。本發明之特定方法能夠大量製造上述化合物。

1.1. 定義

除非另行指明，「烯基(alkenyl)」一詞係指具有 2 至 20(如，2 至 10 或 2 至 6)個碳原子之直鏈、支鏈和/或環狀烴，且包含至少一碳-碳雙鍵。代表性的烯基基團包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基及 3-癸烯基。

除非另行指明，「烷氧基(alkoxy)」一詞係指-O-烷基。烷氧基之例示包括(但不限於)-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃及-O(CH₂)₅CH₃。

除非另行指明，「烷基(alkyl)」一詞係指具有 1 至 20(如，1 至 10 或 1 至 4)個碳原子之直鏈，支鏈和/或環狀(環烷基)烴。具有 1 至 4 個碳的烷基基團稱為「低級烷基(lower alkyl)」。烷基之例示包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一基及十二基。環烷基基團可為單環或多環，其例示包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及金剛

烷基(adamantyl)。烷基基團的額外實施例可包含直鏈、支鏈和/或環狀部分(如, 1-乙基-4-甲基-環己基)。「烷基」一詞包括飽和烴以及烯基與炔基基團。

除非另行指明,「烷基芳基(alkylaryl)」或「烷基-芳香基(alkyl-aryl)」等詞係指一烷基基團連接至一芳基基團。

除非另行指明,「烷基雜芳基(alkylheteroaryl)」或「烷基-雜芳基(alkyl-heteroaryl)」等詞係指一烷基基團連接至一雜芳基基團。

除非另行指明,「烷基雜環(alkylheterocycle)」或「烷基-雜環基(alkyl-heterocycle)」等詞係指一烷基基團連接至一雜環基團。

除非另行指明,「炔基(alkynyl)」一詞係指具有 2 至 20(如, 2 至 20 或 2 至 6)個碳原子之直鏈、支鏈或環狀烴, 且包含至少一碳-碳三鍵。代表性炔基基團包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基及 9-癸炔基。

除非另行指明,否則「芳基(aryl)」一詞意指一芳香環或由碳原子及氫原子所組成之一芳香環或部分芳香環系統。一個芳基基團可包含數個連結或併合(fused)在一起的環。芳基基團之實例包含(但不限於)蒽基(anthracenyl)、萸基(azulenyl)、聯苯(biphenyl)、芴基(fluorenyl)、

102年8月16日修(更)正替換頁

二氫茛基 (indan)、茛基 (indenyl)、萘基 (naphthyl)、菲基 (phenanthrenyl)、苯基 (phenyl)、1,2,3,4-四氫-萘 (1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene) 及甲苯基 (tolyl)。

除非另行指明，「芳烷基」或「芳基-烷基」一詞意指一個芳基基團連結至一烷基基團。

除非另行指明，「鹵素」及「鹵基(halo)」等詞包含氟、氯、溴及碘。

除非另行指明，「雜烷基(heteroalkyl)」一詞係指一烷基基團(如，直鏈、支鏈或環狀)有至少一個碳原子被一雜原子(如，氮、氧或硫)所取代。

除非另行指明，「雜芳基(heteroaryl)」一詞意指一芳基基團，其中至少有一個碳原子已被一個雜原子(例如，N、O 或 S)所取代。實例包含(但不限於)吡啶基(acridinyl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並異噻唑基(benzoisothiazolyl)、苯並異噁唑基(benzoisoxazolyl)、苯並喹啉基(benzoquinazolinyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、呋喃基(furyl)、咪唑基(imidazolyl)、吲哚基(indolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、吩嗪基(phthalazinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、嗒嗪基(pyridazinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯基(pyrrolyl)、

102年8月6日修(更)正替換頁

喹唑啉基 (quinazolinyl)、喹啉基 (quinolinyl)、四唑基 (tetrazolyl)、噻唑基 (thiazolyl) 及三嗪基 (triazinyl)。

除非另行指明，「雜芳烷基(heteroarylalkyl)」或「雜芳基-烷基(heteroaryl-alkyl)」等詞係指一雜芳基基團連接至一烷基基團。

除非另行指明，「雜環(heterocycle)」一詞指的是由碳與氮與至少一雜原子(例如，N、O 或 S)所構成之芳香族、部分芳香族或非芳香族的單環或多環或環系統。一個雜環可包含數個(即，2 個或多個)併合或連結在一起的環。雜環類包含雜芳類。實例包含(但不限於)苯並[1,3]間二氧雜環戊烯基 (benzo[1,3]dioxolyl)、2,3-二氮-苯並[1,4]二噁英基 (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl)、噌啉基 (cinnolinyl)、呋喃基 (furanly)、脲乙醯基 (hydantoinyl)、嗎啉基 (morpholinyl)、氧雜環丁基 (oxetanyl)、環氧乙基 (oxiranyl)、哌嗪基 (piperazinyl)、哌啶基 (piperidinyl)、吡咯烷酮基 (pyrrolidinonyl)、吡咯啉基 (pyrrolidinyl)、四氮呋喃基 (tetrahydrofuranly)、四氮吡喃基 (tetrahydropyranly)、四氮吡啶基 (tetrahydropyridinyl)、四氮嘧啶基 (tetrahydropyrimidinyl)、四氮噻吩基 (tetrahydrothiophenyl)、四氮噻吡喃基 (tetrahydrothiopyranly) 及戊內醯胺基 (valerolactamyl)。

除非另行指明，「雜環烷基 (heterocyclealkyl) 或雜環-烷基(heterocycle-alkyl)」一詞指的是一雜環基團連結至

一烷基基團。

除非另行指明，「雜環烷基 (heterocycloalkyl)」一詞指的是一非芳香族雜環。

除非另行指明，「雜環烷基烷基 (heterocycloalkylalkyl)」或「雜環烷基-烷基」一詞指的是一雜環烷基基團連結至一烷基基團。

除非另行指明，「藥學上可接受之鹽類」一詞係指自藥學上可接受之無毒性酸類或鹼類(包含無機酸及無機鹼以及有機酸及有機鹼)所製備之鹽類。適當的藥學上可接受之鹼加成鹽類(base addition salt)包括但不限於：由鋁、鈣、鋁、鎂、鉀、鈉及鋅所形成的金屬鹽類(metallic salts)，或由離胺酸(lysine)、N,N'-二苄基乙二胺(N,N'-dibenzylethylenediamine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼(choline)、二乙醇胺(diethanolamine)、乙二胺(ethylenediamine)、葡胺(meglumine)(N-葡甲胺)及普魯卡因(procaine)所形成的有機鹽類(organic salt)。適當的無毒性酸類包括但不限於：諸如乙酸(acetic acid)、藻酸(alginic acid)、鄰氨基苯甲酸(anthranilic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、樟腦磺酸(camphorsulfonic acid)、檸檬酸(citric acid)、乙烯基磺酸(ethenesulfonic acid)、蟻酸(formic acid)、反-丁烯二酸(fumaric acid)、呋喃甲酸(furoic acid)、半乳糖醛酸(galacturonic acid)、葡萄糖酸(gluconic acid)、葡萄糖醛酸(glucuronic acid)、麩胺酸(glutamic

acid)、乙醇酸(glycolic acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、鹽酸(hydrochloric acid)、羥基乙磺酸(isethionic acid)、乳酸(lactic acid)、順-丁烯二酸(maleic acid)、蘋果酸(malic acid)、苯乙醇酸(mandelic acid)、甲基磺酸(methanesulfonic acid)、黏液酸(mucic acid)、硝酸(nitric acid)、雙羥萘酸(pamoic acid)、泛酸(pantothenic acid)、苯乙酸(phenylacetic acid)、磷酸(phosphoric acid)、丙酸(propionic acid)、水楊酸(salicylic acid)、硬脂酸(stearic acid)、琥珀酸(succinic acid)、磺胺酸(sulfanilic acid)、硫酸(sulfuric acid)、酒石酸(tartaric acid)、及對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)等無機酸與有機酸。特定的無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲基磺酸。因此，特定的鹽類包括例如鹽酸鹽(hydrochloride salt)及甲磺酸鹽(mesylate salt)。其他則為此技術已知之鹽類，參照例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版 (Mack Publishing, Easton PA: 1990) 及 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 19 版 (Mack Publishing, Easton PA: 1995)。

除非另行指明，「立體異構混合物 (stereoisomeric mixture)」一詞包含外消旋混合物 (racemic mixtures) 及立體異構濃縮混合物 (stereomerically enriched mixtures) (例如，R/S = 30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35 及 70/30)。

除非另行指明，「純淨立體異構 (stereomerically pure)」

一詞係指一組合物，其包含一化合物之一立體異構物，且實質上不含該化合物的其他立體異構物。例如，具有一個立體中心之化合物的純淨立體異構組合物，將實際上不具該化合物之反立體異構物。而具有兩個立體中心之化合物的純淨立體異構組合物，將實際上不具該化合物之其他非鏡像立體異構物。一典型純淨立體異構化合物包含重量百分比大於約 80% 之該化合物之一立體異構物及重量百分比小於約 20% 之該化合物的其他立體異構物、重量百分比大於約 90% 之該化合物之一立體異構物及重量百分比小於約 10% 之該化合物的其他立體異構物、重量百分比大於約 95% 之該化合物之一立體異構物及重量百分比小於約 5% 之該化合物的其他立體異構物、重量百分比大於約 97% 之該化合物之一立體異構物及重量百分比小於約 3% 之該化合物的其他立體異構物、重量百分比大於約 99% 之該化合物之一立體異構物及重量百分比小於約 1% 之該化合物的其他立體異構物。

除非另行指明，當詞彙「經取代(substituted)」用於描述一化學結構或基團時其意指該結構或基團之衍生物，其中該結構或基團之一或多個氫原子係經化學基團或官能基(functional group)取代，該化學基團或官能基諸如(但不限於)：醇類、醛類、烷氧基(alkoxy)、鏈烷氧基(alkanoyloxy)、烷氧基羰基(alkoxycarbonyl)、烯基、烷基(諸如，甲基、乙基、丙基、三級-丁基)、炔基、烷羰氧基(alkylcarbonyloxy) (-OC(O)烷基)、醯胺 (-C(O)NH-烷基 -或- 烷基 NHC(O)烷

基)、脒基 ($-C(NH)NH-$ 烷基或 $-C(NR)NH_2$)、胺類 (一級、二級及三級, 諸如烷基胺基 (alkylamino)、芳胺基 (arylamino)、芳基烷基胺基 (arylalkylamino))、芳醯基 (aroyl)、芳基、芳氧基、偶氮、胺甲醯基 (carbamoyl) ($-NHC(O)O-$ 烷基 - 或 $-OC(O)NH-$ 烷基)、胺基甲醯基 (carbamyl) (例如, $CONH_2$ 、 $CONH-$ 烷基、 $CONH-$ 芳基及 $CONH-$ 芳烷基)、羰基、羧基、羧酸、羧酸酐、氯化羧酸、氰基、酯類、環氧化物、醚類 (例如, 甲氧基、乙氧基)、胍基 (guanidino)、鹵 (halo)、鹵烷基 (例如, $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CF_3)_3$)、雜烷基、半縮醛 (hemiacetal)、亞胺 (一級及二級)、異氰酸鹽、異硫氰酸鹽、酮類、腈類、硝基、氧 (oxo)、磷酸二酯 (phosphodiester)、硫化物、磺醯胺基 (sulfonamido) (例如, SO_2NH_2)、磺類 (sulfone)、硫醯基 (sulfonyl) (包含烷基硫醯基、芳硫醯基及芳烷基硫醯基)、亞磺 (sulfoxide)、硫醇基 (thiol) (例如, 硫氫基 (sulfhydryl)、硫醚 (thioether)) 及尿素 (urea) ($-NHCONH-$ 烷基 -)。

除非另行指明,「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。

除非另行指明,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「選擇性經取代的烷基、芳基或雜芳基」此句和「選擇性經取代的烷基、選擇性經取代的芳基、選擇性經取代的雜芳基」具有相同之意

102年8月16日修(更)正替換頁

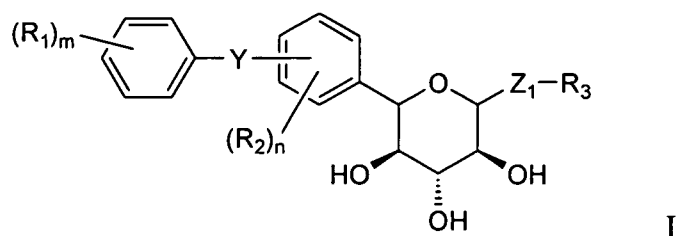
義。

應注意的是，一個形成一個大型化合物的一部份之化學基團，在文中可使用當其以一單獨分子存在時一般所賦予之名稱或是一般賦予其基團之名稱。例如當用於描述一個連接在其他化學基團的基團時，「吡啶」及「吡啶基」被賦予了相同的意義。因此，「XOH，其中 X 為吡啶基」及「XOH，其中 X 為吡啶」這兩個句子被賦予了相同之意義，且包含化合物吡啶-2-醇、吡啶-3-醇、吡啶-4-醇。

亦應注意者係假如一結構或一結構之一部分的立體化學並未以例如粗線或虛線標示，則該結構或該結構的該部分應被視為包含其所有立體異構物。再者，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。

1.2. 方法

本發明包含製備式 I 之化合物及其鹽類與共結晶體的方法，式 I 如下：



其中： Y 為 O 、 S 、 NR_4 或 $C(R_4)_2$ ； Z_1 為 O 、 S 、 SO 或 SO_2 ；

每一 R_1 可分別為氫、鹵素、氬、 OR_{1A} 、 SR_{1A} 、或選擇性經取代之烷基；每一 R_{1A} 可分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基；每一 R_2 可分別為氫、鹵素、氬、 OR_{2A} 、 SR_{2A} ，或選擇性經取代之烷基；每一 R_{2A} 可分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基； R_3 為選擇性經取代之烷基、芳基或雜環；每一 R_4 可分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基； n 為 1-3；而 m 為 1-3。

示意圖 1 中繪示了一種具體的方法：

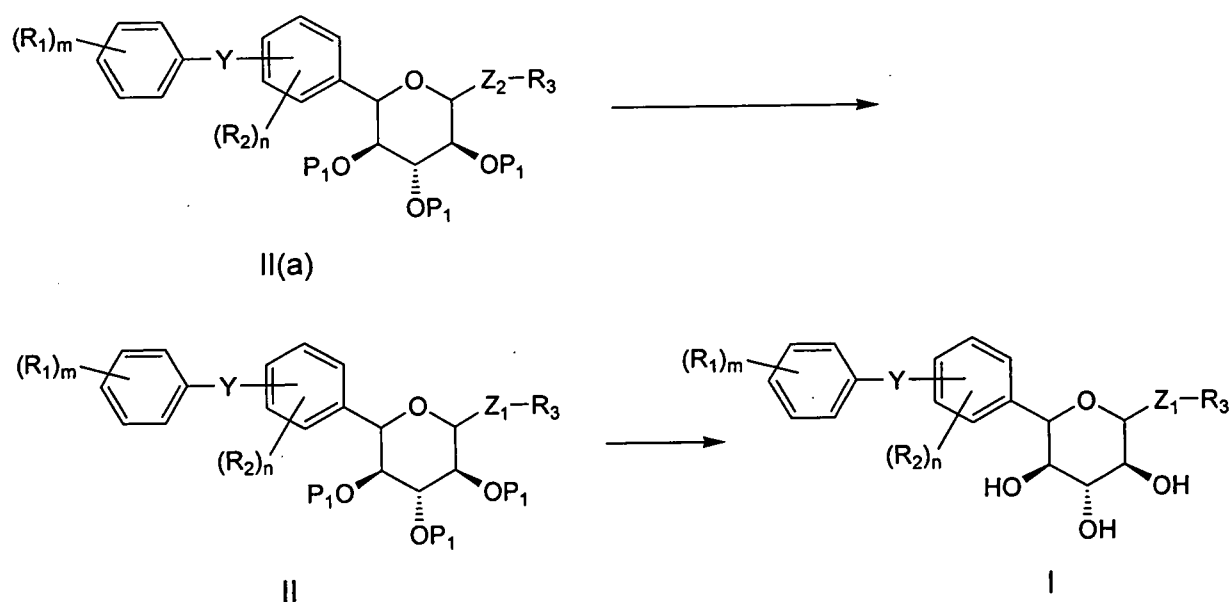


示意圖 1

其中每一 P_1 可分別為可在酸性環境下保持穩定之一羥基保護基。在此種方法中，將式 II(a) 之化合物氧化以得到式 II 之化合物，接著將式 II 之化合物與鹼接觸以得到式 I 之化合物。技術中習知適當的氧化環境，且其包括利用過氧化物，例如間氯苯過酸 (m-chlorophenylperacid)、過乙酸、

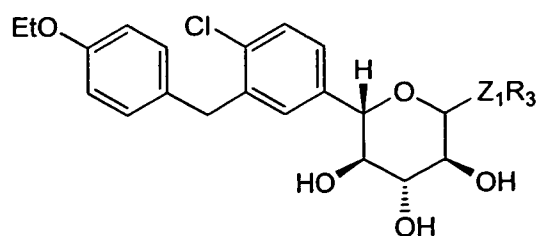
102 年 8 月 16 日修(更)正替換頁

過硫酸氫鉀(oxone)、過氧化氫或其錯合物(如過氧化脲)之混合物及酸酐(如酞酐)。技術中習知適當的鹼，且其包括烷氧化物、氫氧化物、碳酸鹽及胺。

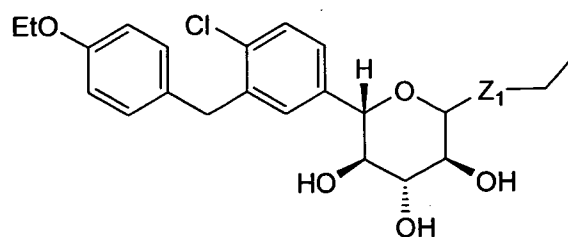
可想而知，可利用相關領域所熟知的方法來保護本說明書提出之各種基團(如 R_1 - R_3)中所含之可能的反應基團。更有甚者，最終產物可經過相關領域中熟知的進一步的反應，以提供式 I 之其他化合物。最終產物亦可經結晶化。根據一種方法，將該產物與胺基酸(如 L-苯丙胺酸、L-苯甘胺酸、L-精胺酸)共結晶。

對於本說明書中揭露之所有一般結構及反應(如示意圖 1-3)，如果可能的話，本發明之某些具體實施例係指 Y 為 $C(R_4)_2$ 。在其他具體實施例中， Z_1 為 S、SO 或 SO_2 。在其他具體實施例中，每一 P_1 可分別為 $C(O)R_5$ ，其中每一 R_5 可分別為烷基、芳基、烷芳基或芳烷基。 P_1 之例示包括乙醯基，苯甲醯基及三甲基乙醯基(pivaloyl)。在其他具體實施例中， R_1 為 OR_{1A} 且 R_{1A} 為，例如，選擇性經取代之低級烷基。在其他具體實施例中， R_2 為鹵素。在其他具體實施例中， R_3 為低級烷基(如甲基或乙基)。在其他具體實施例中， R_4 為氫。在其他具體實施例中， m 為 1。在其他具體實施例中， n 為 1。

在一具體實施例中，Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，且 R_3 為甲基。舉例而言，在一具體方法中，式 I 之化合物的式如下：



在另一具體實施例中，Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，及 R_3 為乙基。舉例而言，在一具體方法，式 I 之化合物的式如下：



在一具體實施例中，式 II(a) 之化合物的式如式 II(b)，其製備方法如示意圖 2 所示：

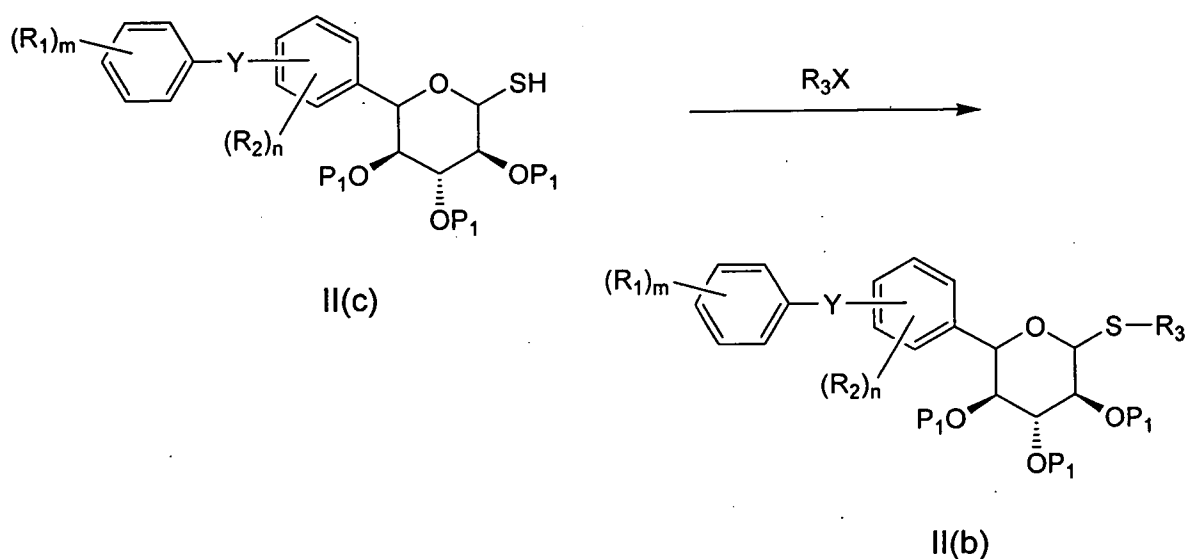
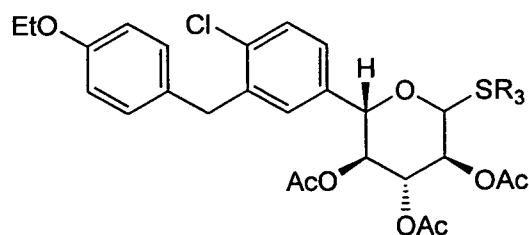


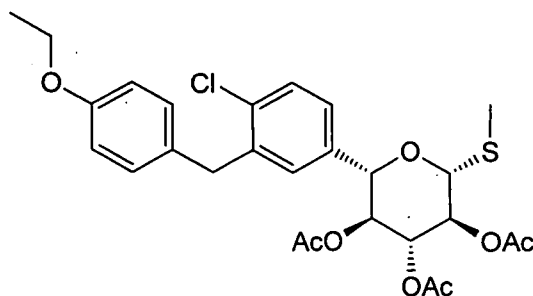
示意圖 2

其中 X 為溴、碘、烷磺氧基 (alkanesulfoxy) 或烷氧基磺氧

基 (alkoxysulfoxy)。適當的反應環境為本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知。舉例而言，可利用鹼性環境(如利用一鹼例如 N,N-二異丙基乙胺)。在一種方法中，式 II(b) 之化合物的式如下：



一種具體的式 II(b) 之化合物為三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三酯 ((2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate)：



利用微差掃描熱量測定法 (DSC) 測得此化合物的一種特定結晶形式之熔點約 156 °C (起始溫度)。將此一結晶形式以角度 2θ 進行 X 光粉末繞射 (XRPD)，其圖樣的峰值為約 7.7、11.9、12.4、16.9、19.5、19.9、21.9、23.2、24.1 和 / 或 27.7 之一或更多者。本發明所屬技術領域具有通常知識者已熟知，一結晶形式之 X 光繞射圖樣中的峰值強度會

隨著製備樣本以及收集資料之方式而有所不同。有鑑於此，第 1 圖顯示了此種結晶形式之 XRPD 圖樣的一實施例。

一般而言，可利用示意圖 3 所示之方法來製備式 II(a) 之化合物：

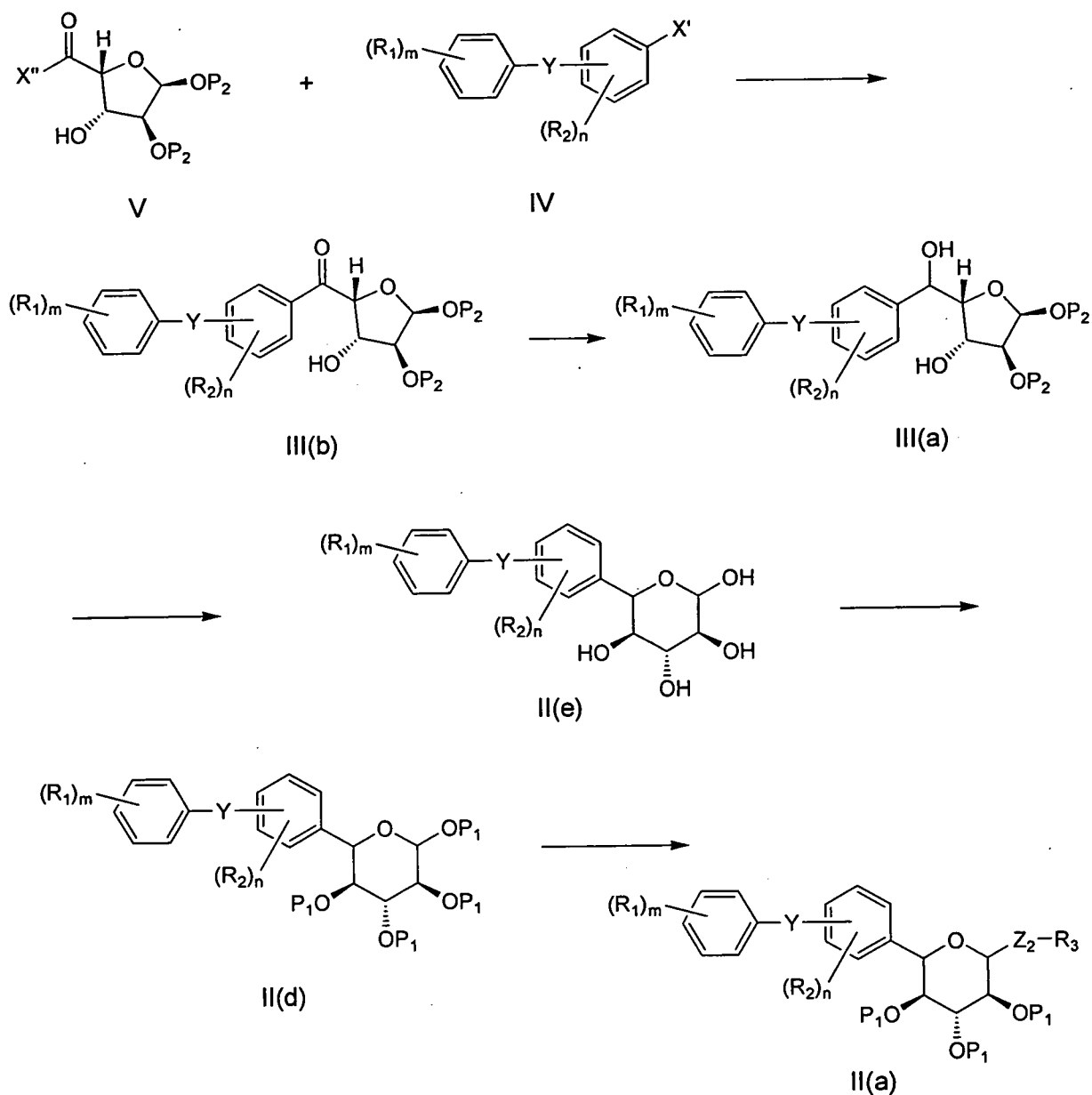


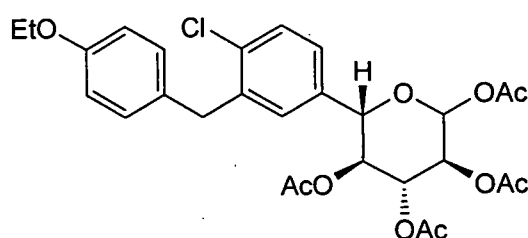
示意圖 3

其中：每一 P_2 可分別為可在酸性環境下保持穩定之一羥基

保護基，或將兩個 P_2 合一以提供一單一保護基； X' 為氯、溴或碘；且 X'' 為一脫離基(如胺基、烷氧基胺基、羥基、鹵素、烷氧基、苯氧基、羧基、磺氧基(sulfoxy))。在具體的方法中，每一 P_2 可分別為 $C(O)R_6$ ，或將兩個 P_2 合一以提供 $C(R_6)_2$ ，其中每一 R_6 可分別為烷基、芳基、烷芳基、或芳烷基。

在此一方法中，欲得到式 II(a)之化合物，可將式 II(d)之化合物與試劑接觸，且反應環境會隨著 Z_2 之本質而不同。舉例而言，式 II(d)之化合物可和路易斯酸(如三甲矽基三氟甲磺酸酯(trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate))及硫脲接觸以得到一化合物，其中 Z_2 為 S(如示意圖 2 中式 II(c)所示)。可將式 II(d)之化合物與羥基化合物在酸性環境下接觸，以提供一化合物其中 Z_2 為 O。

欲得到式 II(d)之化合物，可將式 II(e)之化合物和 P_1-X''' 在適當的反應環境下接觸，其中 X''' 為氯、溴、碘、烷基羧基、烷磺氧基或烷氧基磺氧基。適當的反應環境為本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知。舉例而言，可利用鹼(例如，吡啶)催化反應。在一具體實施例中，式 II(d)之化合物的式如下：

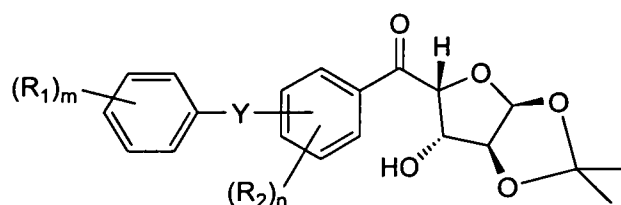


且 P_1 之鹽類可為，例如，鹽基氯化物或乙酐。

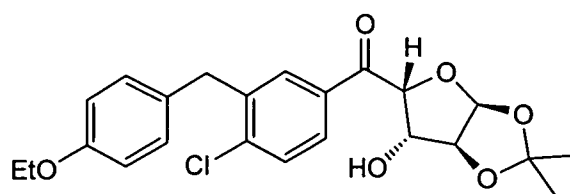
102年8月16日修(更)正替換頁

欲得到式 II(e)之化合物，可在適當環境下將式 III(a)之化合物和酸接觸，以得到式 II(e)之化合物。技術中習知適當的酸，且其包括乙酸、鹽酸、硫酸、磷酸、甲磺酸及甲苯磺酸。

欲製備式 III(a)之化合物，可還原式 III(b)之化合物。技術中習知適當的還原條件，且其包括利用氯化銣及硼氫化鈉、硼烷錯合物、酵素性還原及氫化或轉移氫化。在一具體實施例中，式 III(b)之化合物的式如下：



一種具體的式 III(b)之化合物為(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)甲酮((4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanone)

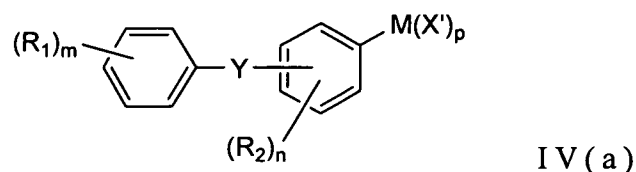


利用 DSC 法測得此化合物的一種特定結晶形式之熔點約 113 °C(起始溫度)。將此一結晶形式以角度 2θ 進行 X 光粉末繞射(XRPD)，其圖樣的峰值為約 7.6、13.2、17.0、17.4、18.6、19.5、20.5、20.8 和/或 23.2 之一或更多者。第 2 圖

106年8月(6日修訂)正缺換頁

顯示了此種結晶形式之 XRPD 圖樣的一實施例。

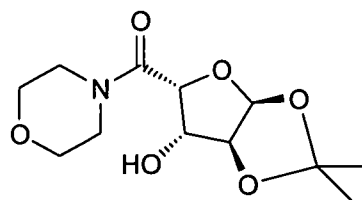
欲製備式 III(b)之化合物，可將式 IV 之化合物和式 V 之化合物耦合。技術中習知適當的耦合環境，且其包括利用金屬化(如鎂或鋰)或轉金屬化劑例如鎂試劑(如烷基鹵化鎂、二烷基鎂、三烷基鹵化鎂鋰(lithium trialkyl magnesium halide))及有機鋰試劑(如正丁基鋰、二級丁基鋰、三級丁基鋰)。因此，可在適當環境下利用式 IV(a)之化合物來製備式 III(b)之化合物，式 IV(a)之化合物如下：



其中 M 為適當的金屬，例如 Na、K、Li 或 Mg，X' 為 Cl、Br 或 I，且 p 可隨著金屬種類之不同而為 0、1 或 2。

在一具體方法中，式 V 之化合物中 X'' 為胺基(如嗎啉)。一種具體的式 V 之化合物為((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲 酮

((((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone) :



利用 DSC 法測得此化合物的一種特定結晶形式之熔點約 136 °C(起始溫度)。將此一結晶形式以角度 2θ 進行 X 光粉

102年8月16日修(更)正替換頁

末繞射(XRPD)，其圖樣的峰值為約 9.0、16.9、17.6、18.2、18.4、18.8 和 / 或 22.7 之一或更多者。第 3 圖顯示了此種結晶形式之 XRPD 圖樣的一實施例。

可利用示意圖 4 所示之方法來製備此特定的式 V 之化合物：

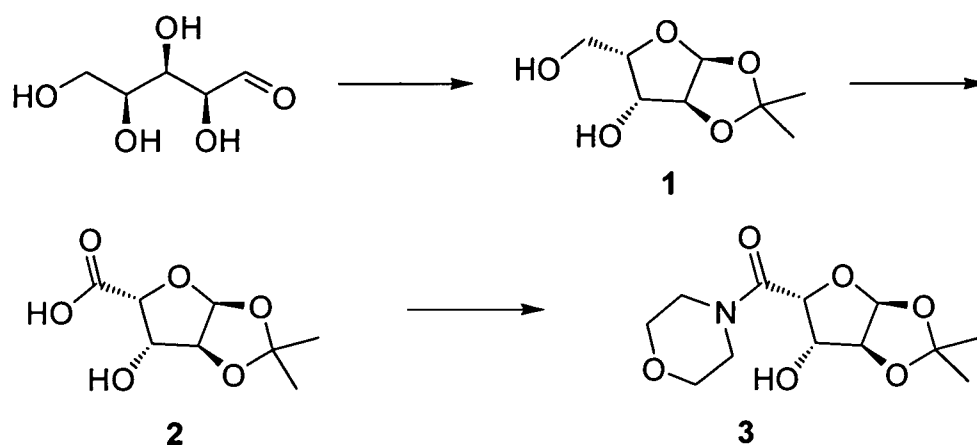
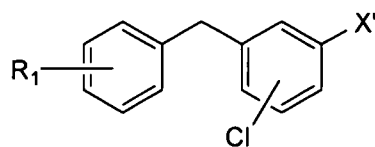


示意圖 4

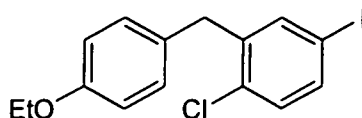
技術中習知適當的反應環境，且其包括下文實施例中所述者。一般而言，可在適當環境下將 L-(-)-木糖環化，以得到化合物 1，之後將化合物 1 氧化以得到化合物 2，接著在適當環境下將化合物 2 和嗎啉接觸，以得到 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮。本發明包含式 1 及式 2 之化合物，包含其結晶型。

再次參照示意圖 3，在本發明一具體方法中，式 IV 之化合物的式如下：



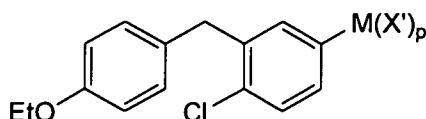
102年8月16日修(更)正替換頁

一種具體的式 IV 之化合物為 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯：

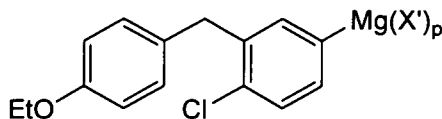


利用 DSC 法測得此化合物的一種特定結晶形式之熔點約 65 °C(利用熔點計測定)。將此一結晶形式以角度 2θ 進行 X 光粉末繞射(XRPD)，其圖樣的峰值為約 5.1, 13.5, 15.2, 20.3, 22.2 和 / 或 27.0。第 4 圖顯示了此種結晶形式之 XRPD 圖樣的一實施例。

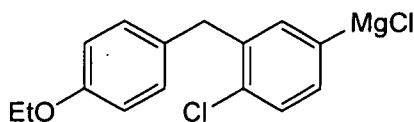
具體的式 IV(a)之化合物包括具有下列式者：



更具體之化合物具有下列式：



特定的式 IV(a)之化合物為(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)碘化鎂以及(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)氯化鎂，其式如下所述：



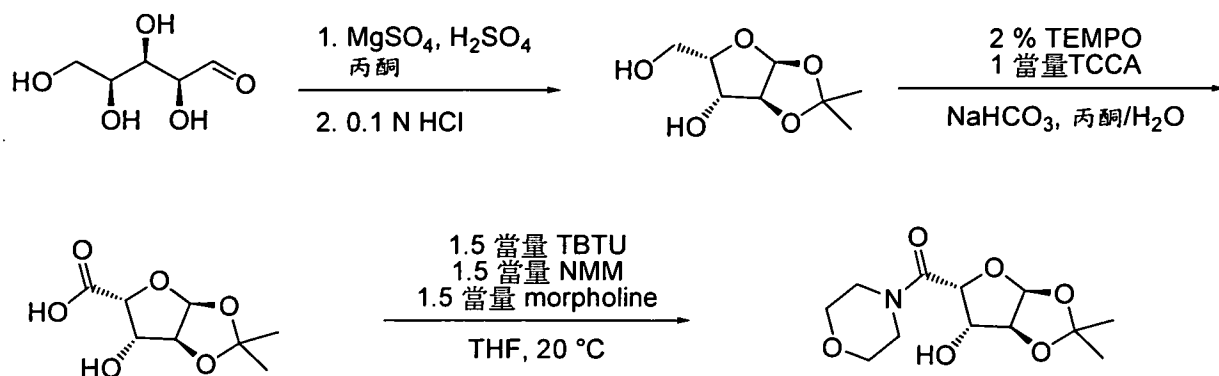
可利用如下所述之方法以及相關領域中熟知之方法來製備式 IV 及式 V 之化合物。參見如美國專利第 6,515,117 號；Davis, N.J. 等人，Tetrahedron Letters 34(7):1181-4 (1993)。

102年8月16日修(更)正替換頁

2. 實施例

藉由下列實施例可瞭解本發明之態樣，但這些實施例並非用以限制本發明之範圍。

2.1. ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮之合成



在具有機械攪拌子、具有溫度探針之橡膠隔片以及氣體起泡器的 12 L 三頸圓底燒瓶中加入 L-(-)-木糖 (504.40 g, 3.360 mol)、丙酮 (5L, 試劑級) 及無水 MgSO_4 粉末 (811.23g, 6.740 mol / 2.0 當量)。在周圍環境下攪拌懸浮液，之後加入濃縮 H_2SO_4 (50 mL, 0.938 mol / 0.28 當量)。此時可觀察到緩慢的輕微放熱 (在約 1 小時中，溫度上升至 24°C)，在周圍環境下攪拌一夜以便讓反應進行。在 16.25 小時之後，薄層層析 (TLC) 顯示所有 L-木糖皆已反應完畢，主要產物為雙丙酮糖化合物 (bis-acetonide) 以及某些 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並

10年8月16日修(更)正替換頁

[2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇。過濾反應混合物，將收集到之固體以丙酮(每次洗滌約 500 mL)洗滌兩次。並以濃縮 NH_4OH 溶液(39 mL)中和攪拌之黃色濾液至 $\text{pH} = 8.7$ 。在攪拌 10 分鐘之後，藉由過濾移除懸浮之固體。將濾液濃縮以得到黃色油狀的粗製雙丙酮糖化合物中間產物(725.23 g)。將黃色油狀物懸浮於 2.5 L 水中，並在具有機械攪拌子、具有溫度探針之橡膠隔片以及氣體起泡器的 12 L 三頸圓底燒瓶中攪拌。以 1N 液態 HCl (142 mL)將 pH 值由 9 調整至 2，並在室溫下攪拌 6 小時直到氣相層析(GC)顯示已將足夠之雙丙酮糖化合物中間產物轉換為 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇。加入 50%重量百分濃度之液態 K_2HPO_4 中和該反應，直到 $\text{pH}=7$ 。接著將溶劑蒸發，且加入乙酸乙酯(1.25L)以產生白色懸浮液，過濾該白色懸浮液。於真空下濃縮該濾液，以得到橘色油狀物，將橘色油狀物溶解於 1 L 之甲基三級丁基醚。此溶液有 KF 為 0.23 wt% 之水，可將之濃縮以得到橘色油狀之 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇(551.23 g，產率 86%，GC 測定之純度面積百分比為 96.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (s, 3H) 1.37 (s, 3H) 3.51 (dd, $J=11.12, 5.81$ Hz, 1H) 3.61 (dd, $J=11.12, 5.05$ Hz, 1H) 3.93 - 4.00 (m, 1H) 3.96 (s, 1H) 4.36 (d, $J=3.79$ Hz, 1H) 4.86 (br. s., 2H) 5.79 (d, $J=3.54$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 26.48、

102年8月16日修(更)正替換頁

27.02、59.30、73.88、81.71、85.48、104.69、110.73。

在 20 °C 下，在溶於丙酮(375 mL，15X)及 H₂O(125 mL，5X)中之(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇(25.0g，131 mmol)之溶液中加入 NaHCO₃(33.0g，3.0 當量)、NaBr(2.8g，20 mol%)及 TEMPO (0.40g，2 mol%)。將混合物冷卻至 0-5 °C，之後將固態三氯異三聚氰酸(TCCA，30.5 g，1.0 當量)加入其中。在 20 °C 下攪拌懸浮液 24 小時。加入甲醇(20 mL)，且在 20 °C 下攪拌混合物 1 小時。此時會得到白色懸浮物。過濾混合物，以丙酮(50 mL，2X)洗滌。於真空下移除有機溶劑，並以 EtOAc(300 mL，12X x3)萃取水相層，且將結合之有機層濃縮以得到具有某些固體殘餘物之油狀混合物。加入丙酮(125 mL，5X)，並過濾混合物。接著將丙酮溶液濃縮以得到所欲之酸類(((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二噁唑-5-羧酸))(((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro [2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid))，其型態為黃色固體(21.0 g，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)。

在溶於 THF (100 mL，20X)中之(3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二噁唑-5-甲酸(5.0g，24.5 mmol)之溶液中加入 TBTU (11.8g，1.5 當量)、

107年8月16日修(更)正替換頁

N-甲基嗎啉(NMM, 4.1 mL, 1.5 當量), 並在 20 °C 將混合物攪拌 30 分鐘。接著加入嗎啉(3.2 mL, 1.5 當量), 且在 20 °C 下將反應混合物攪拌 6 小時。利用過濾濾掉固體, 並以 THF(10 mL, 2X x2)洗滌濾餅。於真空下將有機溶液濃縮, 並以矽膠管柱層析法(己烷:EtOAc, 由 1:4 至 4:1)純化殘餘物, 所得到白色固體即為所欲之嗎啉鹽胺(64%), 重量約 4.3 g。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)。

2.2. ((3*a*S,5*R*,6*S*,6*a*S)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-*d*][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮之另一種合成

將溶於乙腈(5.38 kg, 65% w/w, 3.50 kg 活性, 18.40 mol)之二醇(3*a*S,5*S*,6*R*,6*a*S)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-*d*][1,3]二氧五環-6-醇、乙腈(10.5 L)及 TEMPO (28.4 g, 1 mol%)所形成之一溶液加入至溶於水(10.5 L)中之 K₂HPO₄ (0.32 kg, 1.84 mol)及 KH₂PO₄ (1.25 kg, 9.20 mol)溶液中。在低溫條件下製備溶於水(7.0 L)中之 NaClO₂ (3.12 kg, 80% w/w, 27.6 mole, 1.50 當量)溶液。在低溫條件下製備溶於水(3.0 L)中之 K₂HPO₄ (2.89 kg, 0.90 當量)溶液。將漂白水(3.0L, 約 6%的家用級)與上述 K₂HPO₄ 溶液混合。將約 20%的 NaClO₂ 溶液(1.6 L)以及漂白水/K₂HPO₄ 溶液(400 mL, ~1 mol%)加入反應系統中。將剩餘的 NaClO₂ 溶液與剩餘的之漂白水/K₂HPO₄ 溶液同時加入

2024年8月16日修(更)正替換頁

反應系統中。此時反應混合物變成暗紅褐色，並觀察到緩慢的輕微放熱。 NaClO_2 溶液的加入速率為約 40 mL/分(加入時間約 3-4 小時)；漂白水/ K_2HPO_4 溶液的加入速率為約 10-12 mL/分(加入時間約 10 小時)，同時將反應系統維持在約 15-25 °C。每隔 5-6 小時加入額外的 TEMPO (14.3 g, 0.5 mol%)，直到反應完全(通常加入兩次即已足夠)為止。利用水系統洗滌器對頂部空間進行氮掃除(Nitrogen sweep)，而使得黃綠色氣體不會累積在容器中。將反應混合物冷卻至低於 10 °C，並將 Na_2SO_3 (1.4 kg, 0.6 eq) 分成三部分以 1 小時的時間將反應淬滅(quenched)。接著在 5-15 °C 下以 H_3PO_4 將反應混合物酸化，直到 pH 值達 2.0-2.1 (2.5-2.7 L)。此時各層相互分離，以乙腈(10.5 L x 3)萃取水溶液層。在低於 35 °C 之下(28-32 °C 蒸汽，45-50 °C 水浴)於真空下將結合之有機層濃縮至較小體積(~ 6-7 L)，並接著以乙腈(40 L)沖洗，直到當以乙腈將其稀釋至體積約 12-15 L 時溶液之 KF 小於 < 1% 為止。以 4-6 小時的時間加入嗎啉(1.61 L, 18.4 mol, 1.0 當量)，且在氮氣下將漿狀物老化(age)一夜。將混合物冷卻至 0-5 °C，並老化 3 小時之後過濾。以乙腈(10 L)洗滌濾餅。在流動氮氣下將其乾燥，可得到((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二噁唑-5-甲酸之嗎啉鹽，其為白色固體(純度 92-94%，進行 ^1H NMR 測量，以 1,4-二甲氧苯作為內標準品)，經純度校正後之產率約 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

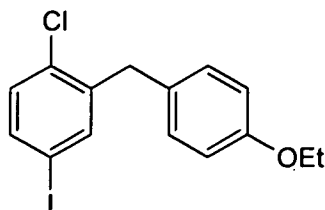
102年8月16日修(更)正替換頁

= 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}H 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-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二噁唑-5-甲酸之嗎啉鹽(7.85 kg, 26.9 mol)、嗎啉(2.40 L, 27.5 mol)以及硼酸(340 g, 5.49 mol, 0.2 當量)加入甲苯(31 L)中。將所得到的漿狀物除氣並加熱 12 小時，其係在氮氣環境下以 Dean-Stark 分水器進行回流，且之後冷卻至室溫。過濾混合物以移除不溶物，並以甲苯(5 L)洗滌濾餅。將濾液濃縮至約 14 L，並以甲苯(~80 L)沖洗以移除多餘的嗎啉。當最終體積到達~12 L時，在 60-70 °C 下緩慢加入庚烷(14 L)。將所得到的漿狀物逐漸冷卻至至溫，並老化 3 小時。之後過濾漿狀物、以庚烷(12 L)洗滌以及在氮氣下乾燥，以得到略帶粉紅色的固體(6.26 kg, 純度 97%, 產率 98%)。熔點 136 °C (DSC)。 ^1H NMR (CDCl_3), 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)。 ^{13}C NMR (甲醇- d_4) δ 26.84、27.61、44.24、47.45、68.16、77.14、81.14、86.80、106.87、113.68、169.05。

102年8月6日修(更)正替換頁

2.3. 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯之合成



在具有機械攪拌子、具有溫度探針之橡膠隔片以及具有氣體起泡器之等壓添加漏斗的 2 L 三頸圓底燒瓶中加入 2-氯-5-碘苯甲酸 (199.41 g, 0.706 mol)、二氯甲烷 (1.2 L, KF = 0.003 wt% 水), 在周圍溫度下攪拌懸浮液。接著加入 N,N-二甲基甲醯胺 (0.6 mL, 1.1 mol%) 之後以 11 分鐘加入草醯氯 (63 mL, 0.722 mol, 1.02 當量)。在周圍環境下攪拌一夜, 以讓反應進行, 使反應系統成為溶液。在 18.75 小時之後, 加入額外的草醯氯 (6 mL, 0.069 mol, 0.10 當量) 以消耗未反應的起始材料。2 小時之後, 於真空下將反應混合物濃縮以得到淡黃色泡沫狀之粗製 2-氯-5-碘苯甲醯氯, 以供用於後續步驟中。

在具有機械攪拌子、具有溫度探針之橡膠隔片以及具有氣體起泡器之等壓添加漏斗的夾套 2 L 三頸圓底燒瓶中加入氯化鋁 (97.68 g, 0.733 mol, 1.04 當量)、二氯甲烷 (0.65 L, KF = 0.003 wt% 水), 在氮氣下攪拌懸浮液並冷卻至約 6 °C。接著以 7 分鐘加入乙氧苯 (90 mL, 0.712 mol, 1.01 當量) 並將系統內部溫度保持在 9 °C 以下。以二氯甲烷 (75 mL) 稀釋所得到之橘色溶液, 並將之冷卻至 -7 °C。接著, 以 13 分鐘加入溶於 350 mL 二氯甲烷中之 2-氯-5-碘苯甲醯氯 (≤ 0.706 mol) 溶液, 並將系統內部溫度保持在 +3 °C 以下。將

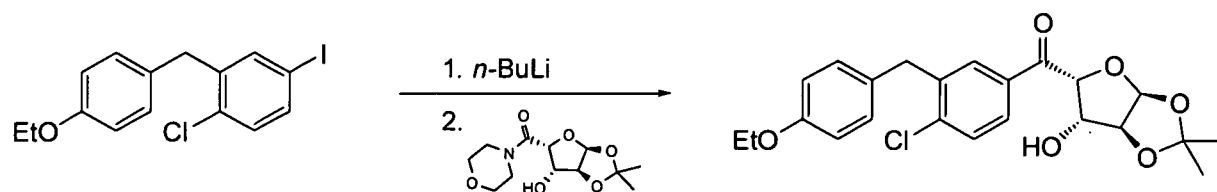
反應混合物略微加熱並保持在 +5 °C 下 2 小時。高效液相層析 (HPLC) 分析顯示反應已完成，且將反應系統在攪拌下加入有 450 mL 經預冷 (~5 °C) 之 2N 液態 HCl 的夾套圓底燒瓶中，以將反應淬滅。上述淬滅係以 10 分鐘時間分成多個部分進行，且其內部溫度仍保持在 28 °C 以下。在 20 °C 下將淬滅之二相混合物攪拌 45 分鐘，且洗滌下層有機相，洗滌方式如下：1N 液態 HCl (200 mL) 洗滌一次，飽和碳酸氫鈉水溶液 (每次 200 mL) 洗滌兩次，以及飽和氯化鈉水溶液 (200 mL) 洗滌一次。在旋轉蒸發器上濃縮洗滌後之萃取物，以得到白色固體之粗製 (2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基) 甲酮 (268.93 g，進行 HPLC，在 220 nm 下面積百分率為 99.0%，在 200 nm 下，結構異構物 (regionisomer) 面積百分率為 1.0%，實際估算產率 (as-is yield) 為 98.5%)。

在具有機械攪拌子、具有溫度探針之橡膠隔片以及氣體起泡器之夾套 1 L 三頸圓底燒瓶中加入粗製 (2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基) 甲酮 (30.13 g，77.93 mmol)、乙腈 (300 mL，KF = 0.004 wt% 水)，且在氮氣下攪拌懸浮液並冷卻至約 5 °C。接著加入三乙基矽烷 (28 mL，175.30 mmol，2.25 當量)，其後以約 30 秒的時間加入三氟化硼-乙醚 (24 mL，194.46 mmol，2.50 當量)。以 30 分鐘將反應加溫至周圍溫度，並攪拌 17 小時。以甲基三級丁基醚 (150 mL) 將反應稀釋，其後以約 1 分鐘加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (150 mL)。觀察到些微的氣體放洩，且將二相溶液在周圍環境下攪拌 45 分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 以及

102年8月16日修正(更)正替換頁

飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌上層有機相。在旋轉蒸發器上濃縮洗滌後之萃取物，直到其體積變成約初始體積的二分之一為止，並以水(70 mL)稀釋之。於真空、45 °C 下進行進一步的濃縮，直到形成白色丸狀物為止，在攪拌下使其冷卻至周圍溫度。在達到室溫約 30 分鐘之後，利用過濾分離出懸浮固體，以水(30 mL)洗滌分離之固體，並於真空、45 °C 下乾燥之。約 2.5 小時之後，所得到的 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯為略帶蠟白色的粒狀粉末(28.28 g，進行 HPLC 在 220 nm 下面積百分率為 98.2%，實際估算產率為 97.4%)。

2.4. (4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-*d*][1,3]二氧五環-5-基)甲酮之合成



在 0-5 °C 下，於溶於 THF (5.0 mL) 之 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯 (500 mg，1.34 mmol) 溶液中加入 *i*-PrMgCl (2.0M 溶於 THF 中，1.0 mL，2.00 mmol)，且在 0-5 °C 下將混合物攪拌 1.5 小時。在 0-5 °C 下將溶於 THF (1.0 mL) 之 (3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-*d*][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮 (146.5 mg，0.536

101年8月16日修(更)正替換頁

mmol)溶液逐滴地加入反應系統中，並將混合物持續攪拌 1 小時，將之加溫至 20 °C 並在 20 °C 下攪拌 2 小時。以飽和液態 NH₄Cl 將反應淬滅，並以 MTBE 萃取，以鹵水洗滌。將有機層濃縮，並以矽膠管柱層析法將殘餘物純化，以得到所欲之酮類 (178 mg, 76%)，其為白色固體。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

2.5. (4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-*d*][1,3]二氧五環-5-基)甲酮之另一種合成

在具有機械攪拌子、溫度控制器以及氮氣入口的 20 L 反應器中於室溫下加入碘化物 (3.00 kg, 8.05 mol) 及 THF (8 L, 嗎啉醯胺(morpholinoamide)的 4X)，並將之冷卻至 -5 °C。在上述溶液中，於 -5 °C 下以 3 小時逐滴地加入溶於 THF 之 *i*-PrMgCl (Aldrich 2 M, 4.39 L, 8.82 mol) 溶液。此種格林納(Grignard)溶液可用於下列酮之生成。

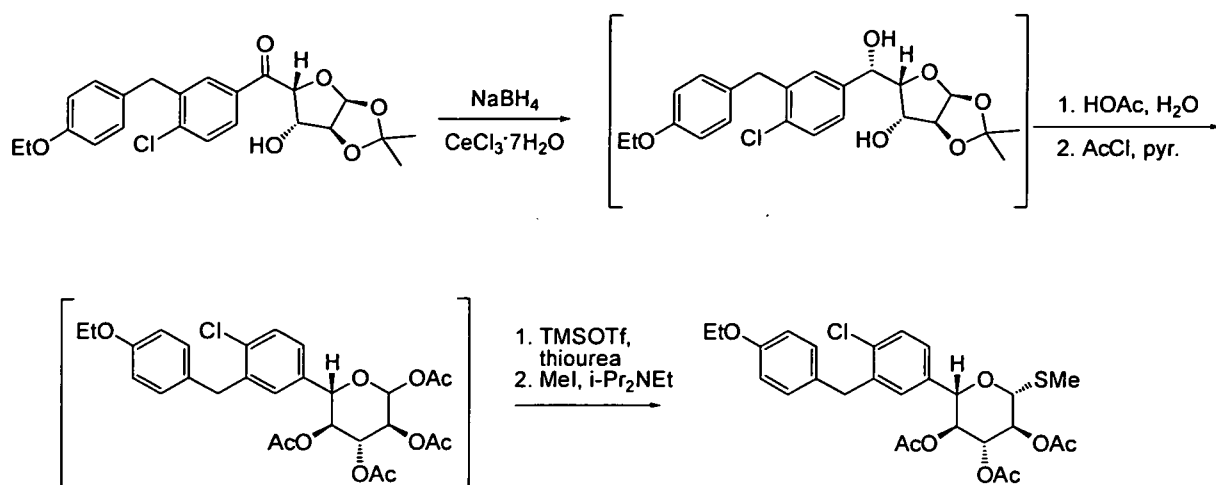
在具有機械攪拌子、溫度控制器以及氮氣入口的 50 L 反應器中於室溫下加入嗎啉醯胺(HPLC 純度 97 wt%, 2.01 kg, 7.34 mol) 及 THF (11 L, 5.5X)，並在室溫下攪拌

45 分鐘，以及在 30 °C 下攪拌 15 分鐘。接著將均質的溶液冷卻至 -25 °C。在 -25 °C 下以 3 小時於上述溶液中加入溶於 THF 之 *t*-BuMgCl (Aldrich 1 M, 7.32 L, 7.91 mol) 溶液。接著，在 -20 °C 下以 41 分鐘將上述格林納溶液加入此溶液中。所得到之溶液在淬滅前進一步於 -20 °C 下攪拌。在 0 °C、劇烈攪拌下，將反應混合物加入至 10 wt% 的 NH₄Cl 水溶液 (10 L, 5X) 中，並於 0 °C 下攪拌 30 分鐘。於 0 °C 下在此混合物中緩緩加入 6 N HCl (4 L, 2X) 以得到清澈的溶液，並在 10 °C 下攪拌 30 分鐘。在相分離之後，以 25 wt% 液態 NaCl (5 L, 2.5X) 洗滌有機層。接著，在 200 mbar、水浴溫度 50 °C 的條件下，將有機層濃縮成為 3X 之溶液。在 150 mbar、水浴溫度 50 °C 的條件下，加入 EtOAc (24 L, 12X) 並蒸發得到 3X 的溶液。在利用精緻過濾移除固體之後，加入 EtOAc (4 L, 2X)，並將其濃縮至乾燥 (150 mbar, 水浴溫度 50 °C)。之後將濕濾餅移到具有機械攪拌子、溫度控制器以及氮氣入口的 50 L 反應器中。在加入 EtOAc 之後，將懸浮液加熱至 70 °C，以得到 2.5X 之均質溶液。於同樣溫度 (70 °C) 下，在所得到的均質溶液中緩慢加入庚烷 (5 L, 2.5X)。於 70 °C 下使該均質溶液成種 (seed)，並緩慢地將庚烷 (15 L, 7.5X) 加入此一略呈混濁的溶液中。於 70 °C 下攪拌 0.5 小時之後，將懸浮液緩慢地冷卻至 60 °C，並於 60 °C 下攪拌 1 小時。之後將懸浮液緩慢地冷卻至室溫並於室溫下攪拌 14 小時。收集結晶並以庚烷 (8 L, 4X) 洗滌，於真空、45 °C 下乾燥，以得到所欲知

102年8月16日修正/正替換頁

酮類 (2.57 kg, HPLC 測得 100 wt%, 經純度校正後之產率約 81%), 其呈現疏鬆固體狀。

2.6. 三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯之合成



在溶於 MeOH (2 L, 17X) 之酮類 (4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)甲酮 (114.7 g, 0.265 mol) 溶液中加入 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118.5 g, 1.2 當量), 並於 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 , 並將 NaBH_4 (12.03 g, 1.2 當量) 分成多個部分加入而使得反應溫度不會高於 -70°C 。於 -78°C 下將混合物攪拌 1 小時, 緩慢加溫至 0°C 並以飽和 NH_4Cl 水溶液 (550 mL, 5X) 淬滅。於真空下將混合物濃縮以移除 MeOH , 並接著以 EtOAc (1.1 L, 10X x2) 萃取並以鹵水 (550 mL, 5X) 洗滌。於真空下將結合之有機物濃縮, 以得到所欲之醇類, 其為

102年8月16日修(更)正特換頁

無色油狀物(粗製產物, 115g)。在此一無色油狀物中加入 AcOH (650 mL) 及 H_2O (450 mL), 並將混合物加熱至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 並攪拌 15 小時。接著將混合物冷卻至室溫($20\text{ }^{\circ}\text{C}$)並於真空下將其濃縮以產生黃色油狀物(粗製產物, ~118 g)。在此一粗製油狀物中加入吡啶(500 mL)並將混合物冷卻至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。之後, 加入 Ac_2O (195 mL, ~8.0 當量)並將混合物加溫至 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 並於 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2 小時。以 H_2O (500 mL) 將反應淬滅, 並以 EtOAc (1000 mL) 稀釋之。將有機層分離並於真空下濃縮, 以移除 EtOAc 及吡啶。以 EtOAc (1000 mL) 稀釋殘餘物並以液態 $NaHSO_4$ (1N, 500 mL, x2) 及鹵水(300 mL)洗滌之。將有機層濃縮以得到所欲之黃色泡沫狀四乙酸鹽(tetraacetate)中間產物(~133g)。

在溶於二噁烷(dioxane)(530 mL, 4X)之四乙酸鹽(133 g, 0.237 mol 假定其純度為純的)及硫脲(36.1, 2.0 當量)溶液中加入三甲矽基三氟甲磺酸酯(TMSOTf)(64.5 mL, 1.5 當量), 且將反應混合物加熱至 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 共加熱 3.5 小時。將混合物冷卻至 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 並加入 MeI(37 mL, 2.5 當量)及 N,N-二異丙基乙胺(DiPEA)(207 mL, 5.0 當量), 且於 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下將混合物攪拌 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 H_2O (650 mL, 5X x2)洗滌之。分離有機層, 並於真空下濃縮以產生一黃色固體。在此黃色固體中加入 MeOH(650 mL, 5X), 並於 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下將混合物重新漿化 2 小時, 且之後將其冷卻至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 並於 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。將混合物過濾, 並以 MeOH ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 70 mL,

10年8月16日修(更)正替換頁

x3)洗滌濾餅。於真空、45 °C 下將濾餅乾燥一夜，以得到所欲之淡黃色固體狀三乙酸酯，即三乙酸(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呷喃-3,4,5-三酯(88 g，經過四個步驟 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 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)。

2.7. 三乙酸(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呷喃-3,4,5-三酯的另一種合成

在氮氣環境下的 50 L 反應器中加入 40 L 之 MeOH，其後加入酮(2.50 kg, 5.78 mol)及 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.16 kg, 1.0 當量)。加入甲醇(7.5 L)作為清洗液(共 47.5 L, 19X)。於 15-25 °C 下，緩慢地(利用 35 分鐘的時間)加入剛配製好之溶於 1 N NaOH 水溶液(250 mL)中的 NaBH_4 (87.5 g, 0.4 當量)溶液。接著將混合物攪拌 15 分鐘。反應混合物之 HPLC 分析顯示非鏡像異構比約 90:10。以 10 wt% 液態 NH_4Cl (2.5 L, 1X)將反應淬滅，並於真空下將混合物濃縮至 5X，以水(10 L, 4X)及 MTBE (12.5L, 5X)稀釋之。將混合物冷卻至 10 °C，並加入 6 N 液態 HCl 直到混合物之

pH 值變成 2.0。持續攪拌 10 分鐘，並將層分離。以 H_2O (5L, 2X) 洗滌有機層。以 MTBE (12.5 L, 5X) 萃取結合之水溶液層。以鹵水 (2.5 L, 1X) 洗滌結合之有機層，並於真空下濃縮至 3X。加入 MeCN (15 L, 6X)。再次將混合物濃縮至 10 L (4X)，且利用精緻過濾移除任何固體殘餘物。以最少量的 MeCN 洗滌濾餅。

將有機濾液移到 50 L 之反應器，並加入預先製備之 20 mol% 的 H_2SO_4 水溶液 (61.8 mL 98% 之濃 H_2SO_4 及 5 L H_2O)。將混合物加熱至 80 °C，加熱 2 小時，且之後將其冷卻至 20 °C。以飽和 K_2CO_3 水溶液 (5 L, 2X) 將反應淬滅，並以 MTBE (15 L, 6X) 稀釋。分離有機層，以鹵水 (5 L, 2X) 洗滌之並於真空下將其濃縮至 5 L (2X)。加入 MeCN (12.5 L, 5X) 並將混合物濃縮至 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-嘧喃-2,3,4,5-四醇之 MeCN 溶液冷卻至 10 °C，加入二甲基胺基吡啶 (17.53 g, 2.5 mol%)，其後慢慢加入乙酐 (3.23 L, 6.0 當量) 以及三乙胺 (5 L, 2X, 6.0 當量)，而使得可將混合物之溫度保持低於 20 °C。接著將反應加溫至 20 °C 並攪拌 1 小時，並以 MTBE (15 L, 6X) 稀釋。以水 (7.5 L, 3X) 將混合物緩慢淬滅。分離有機層並依序以飽和 KHCO_3 (5L, 2X) 水溶液、1 N NaHSO_4 (5 L, 2X) 及鹵水 (5 L, 2X) 洗滌。

接著於真空下將有機層濃縮至 5 L (2X)。加入 MeCN (12.5 L, 5X)，並將溶液濃縮至 7.5 L (3X) (KF =

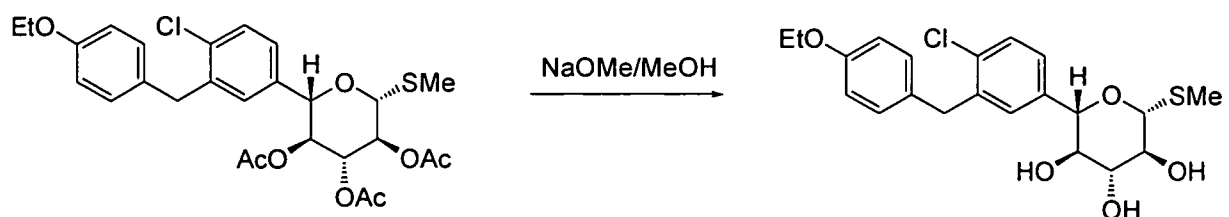
102 年 8 月 16 日修正(原)正替換頁

0.08%)。加入二噁烷(12.5 L, 5X), 並將溶液濃縮至 7.50 L(3X)(KF = 0.02%)。利用精緻過濾移除任何殘餘固體, 並以最少量之二噁烷(500 mL)來洗滌濾餅。

在上述濾液中加入硫脲(880 g, 2.0 當量)及 TMSOTf(1.57 L, 1.5 當量)。將反應混合物加熱至 80 °C, 加熱 3 小時(轉換率 >97%)。將混合物冷卻至 20 °C 並加入碘甲烷(541 mL, 1.5 當量)及二乙基異丙胺(3.02 L, 3.0 當量), 並於 20 °C 下將混合物攪拌 18 小時。加入額外的碘甲烷(90 mL, 0.25 當量), 並於 20 °C 下將混合物攪拌 1 小時。接著以 MTBE (25 L, 10X)稀釋混合物, 並以水(12.5 L, 5X x2)洗滌。分離有機層, 並於真空下濃縮至 ~5 L(2X)。加入 MeOH (12.5 L, 5X)並將混合物濃縮至 5X 以得到一漿狀物。接著將混合物以 60 °C 加熱 1 小時, 並冷卻至 0 °C, 且在 0 °C 下攪拌 1 小時。過濾混合物, 以 MeOH (0 °C, 2.5 L, 1X x2, 1.0 L, 0.4X)洗滌濾餅。於真空、45 °C 下將濾餅乾燥一夜, 以得到所欲之三乙酸酯(1.49 kg, 47% over 4 steps), 其為淡黃/米白色固體。

2.8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯

基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇之合成



8 月 16 日修(訂)正替換頁

於 20 °C 下，在溶於 MeOH(900 mL, 10X)之三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯(90.0 g, 0.164mol)漿狀物中加入溶於 MeOH 之 NaOMe 溶液(25 wt%, 18 mL, 0.2X)，且於 20 °C 下將混合物攪拌 2 小時直到所有固體消失為止。接著將混合物濃縮至 300 mL，將其加入 H₂O (1L)中並攪拌 1 小時。過濾固體並以 H₂O (100 mL, x3)洗滌，且於真空、45 °C 下將濾餅乾乾燥一夜，以得到所欲之甲基硫醇鹽 (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), 2.73(br s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

2.9. 無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇結晶形 1 之製備

在些微的正氮壓力下，在 50 L 反應器中加入 MeOH(12 L)及三乙酸酯(1.70 Kg, 3.09 mol)。加入甲醇(5L)作為清洗液。之後在 15 分鐘內於上述漿料中加入 NaOMe 之 MeOH 溶液(25 wt%, 340 mL, 0.2X)，並於 20 °C 下將混合物攪拌 2 小時直到所有固體消失為止。在 45 分鐘內於混合物中緩慢加入水(25.5 L, 15X)以及 5 g 晶種(DSC 123 °C)。爆

101年8月16日診察/正替換頁

出固體，且於 20 °C 下將混合物攪拌 1 小時，將其冷卻至 0 °C 並攪拌 30 分鐘。過濾固體，並以水 (1.7 L, 1X, x2) 洗滌之，於真空、45 °C 下乾燥濾餅一夜，以得到標題所示之化合物 (以 DSC 峰值測得之熔點 $\approx$ 123 °C; 1.28 Kg, 產率 97.7%)。

2.10. 無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇結晶形 2 之製備

在些微的正氮壓力下，在 50 L 反應器中加入 MEK (2-丁酮, 4 L) 及 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇結晶形 1 (1.49 Kg)。加入 MEK (3.45 L) 作為沖洗液。將混合物加熱至 80 °C，並在 1.5 小時中緩慢加入庚烷 (14.9 L, 10X)。固體開始爆出，並於 6 小時內將並將庚烷 (14.9 L, 10X) 加入混合物中。於 80 °C 下將混合物攪拌 15 小時。於 3 小時內將混合物冷卻至 20 °C，並於 20 °C 下攪拌 1 小時。過濾固體並以 MEK/庚烷 (2.5:7.5, v/v, 1.49 L, 1X x2) 洗滌濾餅，於氮氣下將濾餅乾燥 12 小時，以及於真空、50 °C 下將之乾燥 24 小時以得到標題所示之化合物，其為白色固體狀 (以 DSC 峰值測得之熔點 $\approx$ 134 °C; 1.48 Kg, 回收率 98%)。

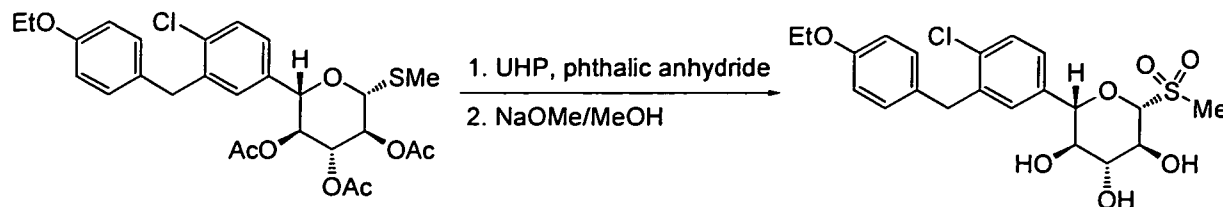
10⁰年 8月16日修(更)正替換頁

2.11. 無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲基硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇結晶形 2 之另一種製備

在 250 L 反應器中加入三乙酸酯(10 kg)及甲醇(75 kg)。加入甲氧化鈉(1.6 kg, 30% 溶液)以及 5 kg 之甲醇清洗液。於室溫下將混合物攪拌至少 2 小時或直到反應完全為止。加入木炭(Darco G-60, 1 kg)以及 5 kg 之甲醇清洗液。於 40 °C 下將混合物加熱 1 小時, 將其冷卻至室溫, 並使其通過矽藻土以過濾之。以甲醇(10 kg)洗滌濾餅。加入水(100 kg), 並於真空下將混合物濃縮。加入 MTBE (200 kg)及水(50 kg), 並將相分離。以水(100 kg)洗滌有機層並於真空下濃縮。加入 MEK (100 kg), 並於真空下將該溶劑蒸餾出來。重複此一 MEK 加入及蒸餾之步驟, 以便將溶液乾燥。加入足量之 MEK 以產生溶於 50 L MEK 中之(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲基硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇溶液。將上述溶液進行精緻過濾, 並於約 80 °C 下加入庚烷(100 L)。加入結晶形 2 之晶種(0.1 kg), 其後於 80 °C 下緩慢加入庚烷(100 L)。持續於 80 °C 加熱 8 小時以上, 以至少 3 小時的時間將之冷卻至 20 °C, 將溫度保持於 20 °C 下至少 2 小時, 過濾, 並以 MEK/庚烷洗滌。於真空、50 °C 下將濾餅乾燥, 以得到標題所示之化合物, 其為白色固體(6.6 kg, 產率 86%)。

10年8月16日修(更)正替換頁

2.12. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基磺酰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇之合成



在過氧化脲(UHP, 92.34g, 6.0 當量)及酞酐(phthalic anhydride)(72.70g, 3.0 當量)之混合物中加入 MeCN(720 mL)及 MeOH(180 mL)。於 20 °C 下攪拌混合物直到所有固體溶解為止。接著，加入溶於 MeCN(540 mL, 6X)之三乙酸(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯(90.00g, 0.163 mol)溶液，並於 20 °C 將混合物攪拌 7 小時。以 EtOAc(900 mL, 10X)稀釋混合物，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液(900 mL, 450 mL)及 H₂O(450 mL)洗滌之。接著於真空下濃縮有機層以產生一白色固體(~95g)。在上述白色固體中依序加入 MeOH(900 mL)及溶於 MeOH 中之 NaOMe 溶液(25 wt%, 18 mL, 0.2X)，並於 20 °C 下將混合物攪拌 3 小時直到所有固體消失為止。將混合物濃縮至 300 mL，並在攪拌下緩慢加入至 H₂O(1350 mL)中。持續攪拌 1 小時。過濾固體，並以 H₂O(90 mL, x2)洗滌濾餅且於真空、45 °C 下乾燥一夜，以得到所欲之礬類(71.4g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 7.081(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58(br s, 1H), 4.51(br s, 1H), 4.42(d, J

10²年8月16日修(正)換頁

= 9.6 Hz, 1H), 4.24(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10-3.90(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.36(br s, 1H), 2.81(s, 3H), 1.37(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

此處將說明書中所引用之所有文獻(如專利及專利申請案)整體納入作為參照。

【圖式簡單說明】

可參照附圖了解本發明之某些態樣。

第 1 圖為三乙酸(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三酯之結晶態固體的 X 光繞射圖樣。此光譜係利用 Rigaku MiniFlex 繞射儀(Cu(1.54060 Å)輻射)所得。

第 2 圖為 (4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)甲酮之結晶態固體的 X 光繞射圖樣。此光譜係利用 Rigaku MiniFlex 繞射儀(Cu(1.54060 Å)輻射)所得。

第 3 圖為 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並[2,3-d][1,3]二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮之結晶態固體的 X 光繞射圖樣。此光譜係利用 Rigaku MiniFlex 繞射儀(Cu(1.54060 Å)輻射)所得。

第 4 圖為化合物 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯之結晶態固體的 X 光繞射圖樣。此光譜係利用 Rigaku MiniFlex 繞射儀(Cu(1.54060 Å)輻射)所得。

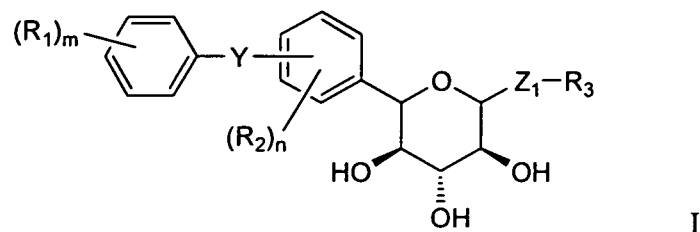
【 主 要 元 件 符 號 說 明 】

無

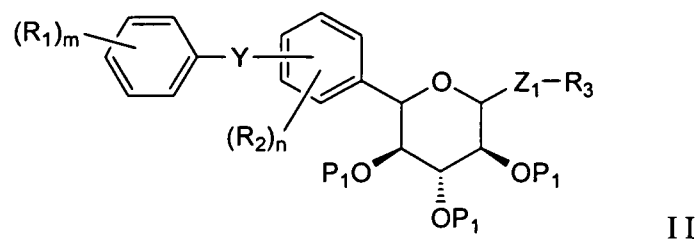
102年8月16日修(更)正本 P49-63

十、申請專利範圍：

1. 一種製備式 I：



之一化合物或其一鹽類的方法，該方法包含在足以提供該式 I 之化合物的條件下以一鹼類接觸式 II：



之一化合物，其中：

Y 為 O、S、NR₄ 或 C(R₄)₂；

Z₁ 為 O、S、SO 或 SO₂；

每一 P₁ 分別為一在酸性環境下穩定之羥基保護基；

每一 R₁ 分別為氫、鹵素、氬、OR_{1A}、SR_{1A} 或選擇性經取代之烷基；

每一 R_{1A} 分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基；

每一 R₂ 分別為氫、鹵素、氬、OR_{2A}、SR_{2A} 或選擇性經取代之烷基；

每一 R_{2A} 分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基；

R_3 為選擇性經取代之烷基、芳基或雜環；

每一 R_4 分別為氫或選擇性經取代之烷基或芳基；

n 為 1-3；以及

m 為 1-3。

2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 Y 為 $C(R_4)_2$ 。
3. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 Z_1 為 S 、 SO 或 SO_2 。
4. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 P_1 為 $C(O)R_5$ ，其中 R_5 為烷基、芳基、烷芳基 (alkylaryl) 或芳烷基 (arylalkyl)。
5. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中 P_1 為乙醯基、苯甲醯基或三甲基乙醯基 (pivaloyl)。
6. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 R_1 為 OR_{1A} 。
7. 如申請專利範圍第6項所述之方法，其中 R_{1A} 為選擇性經取代之低級烷基 (lower alkyl)。
8. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 R_2 為鹵素。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 R_3 為低級烷基。

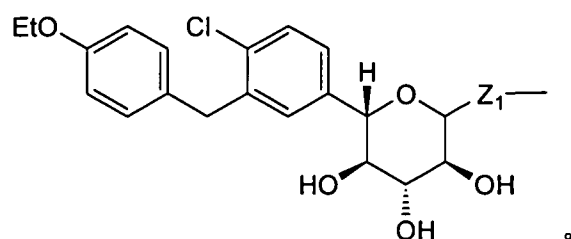
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 R_4 為氫。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 m 為 1。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 n 為 1。

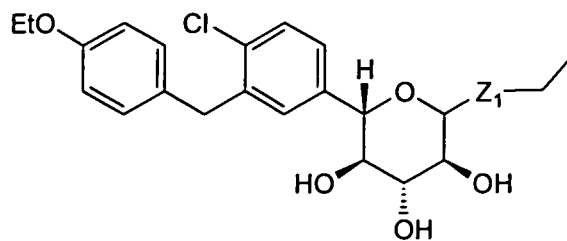
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，以及 R_3 為甲基。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之方法，其中該式 I 之化合物的式如下：



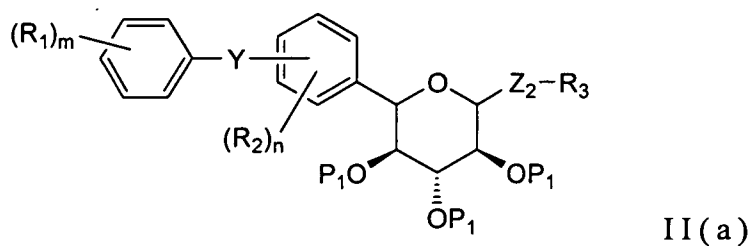
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，以及 R_3 為乙基。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之方法，其中該式 I 之化合物的式如下：



17. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該鹼類為烷氧化
化物(alkoxide)、氫氧化物、碳酸化物或胺。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該式 II 之化
合物係藉由氧化式 II(a)：



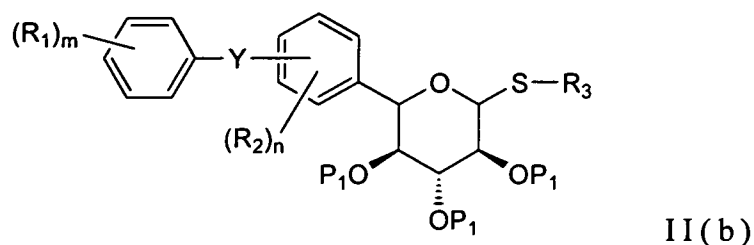
之一化合物來製備，其中 Z₂ 為 S 或 SO。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中該氧化係利
用一過氧化物來進行。

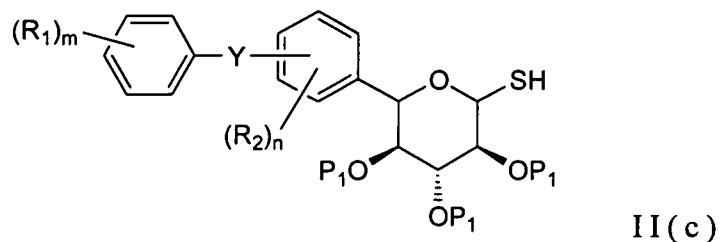
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中該過氧化物
為間-氯苯過酸(m-chlorophenylperacid)、過乙酸
(peracetic acid)、過硫酸氫鉀(oxone)或過氧化氫或過氧
化氫錯合物和酸酐之一混合物。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，更包含將該式 I 之化合物結晶化。

22. 一種製備式 II(b)：



之一化合物或其一鹽類的方法，該方法包含在足以提供該式 II(b) 之化合物的條件下以式 R_3X 之一化合物接觸式 II(c)：



之一化合物，其中：

X 為溴、碘、烷磺氧基 (alkanesulfoxy) 或烷氧基磺氧基 (alkoxysulfoxy)；

Y 為 O、S、 NR_4 或 $C(R_4)_2$ ；

每一 P_1 分別為一在酸性環境下穩定之羥基保護基；

每一 R_1 分別為氫、鹵素、氬、 OR_4 、 SR_4 或選擇性經取代之烷基；

每一 R_2 分別為氫、鹵素、氬、 OR_4 、 SR_4 或選擇性

經取代之烷基；

R_3 為選擇性經取代之烷基、芳基或雜環；

每一 R_4 分別為氫或選擇性經取代之烷基；

n 為 1-2；以及

m 為 1-2。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 X 為溴。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 X 為碘。

25. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 X 為磺氧基 (sulfoxy)。

26. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 Y 為 $C(R_4)_2$ 。

27. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 P_1 為 $C(O)R_5$ ，其中 R_5 為烷基、芳基、烷芳基或芳烷基。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之方法，其中 P_1 為乙醯基、苯甲醯基或三甲基乙醯基。

29. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 R_1 為 OR_{1A} 。

30. 如申請專利範圍第 29 項所述之方法，其中 R_{1A} 為選擇性經取代之低級烷基。

31. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 R_2 為鹵素。

32. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 R_3 為低級烷基。

33. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 R_4 為氫。

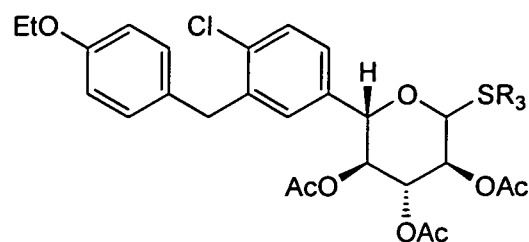
34. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 m 為 1。

35. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 n 為 1。

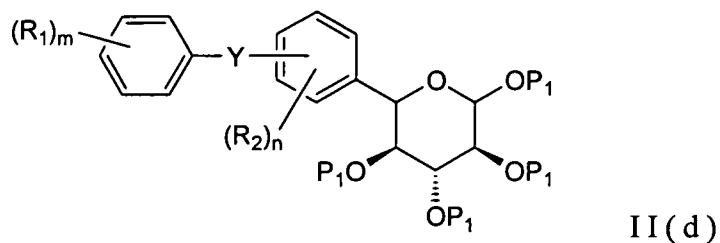
36. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，以及 R_3 為甲基。

37. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中 Y 為 CH_2 ， Z_1 為 S 或 SO_2 ， R_1 為乙氧基， R_2 為氯，以及 R_3 為乙基。

38. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中該式 II(b) 之化合物的式如下：



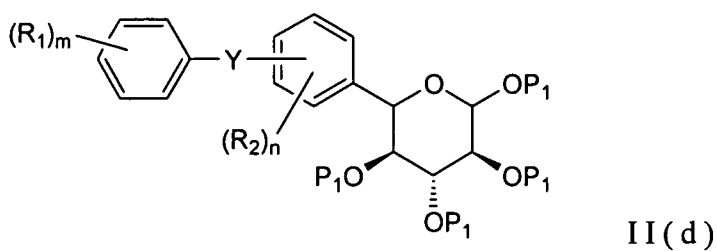
39. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中該式 II(c)之化合物之製備係在足以提供該式 II(c)之化合物的條件下以一路易斯酸(Lewis acid)及硫脲接觸式 II(d)：



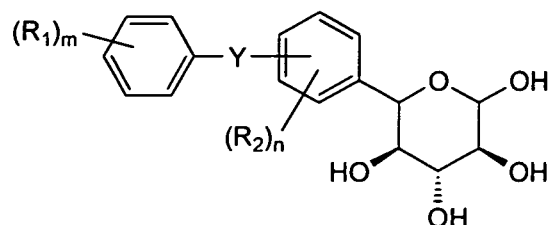
之一化合物。

40. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該路易斯酸為三甲矽基三氟甲磺酸酯(trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)。

41. 一種製備式 II(d)：



之一化合物或其一鹽類的方法，該方法包含在足以形成該式 II(d) 之化合物的條件下以 P_1X''' 之一鹽類接觸式 II(e)：



II(e)

之一化合物，其中：

X''' 為氯、溴、碘、烷基羧基、烷磺氧基或烷氧基磺氧基；

Y 為 O、S、 NR_4 或 $C(R_4)_2$ ；

每一 P_1 分別為一在酸性環境下穩定之羥基保護基；

每一 R_1 分別為氫、鹵素、氟、 OR_4 、 SR_4 或選擇性經取代之烷基；

每一 R_2 分別為氫、鹵素、氟、 OR_4 、 SR_4 或選擇性經取代之烷基；

每一 R_4 分別為氫或選擇性經取代之烷基；

n 為 1-2；以及

m 為 1-2。

42. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 Y 為 $C(R_4)_2$ 。

43. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 P_1 為 $C(O)R_5$ ，其中 R_5 為烷基、芳基、烷芳基或芳烷基。

44. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 P_1 為乙醯基、苯甲醯基或三甲基乙醯基。

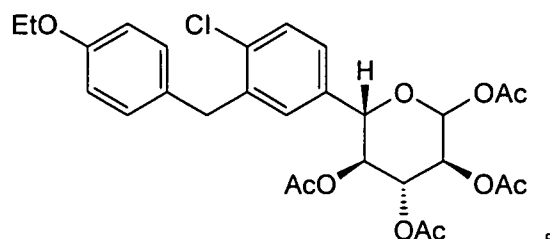
45. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 X''' 為氯或乙醯氧基。

46. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 R_1 為 OR_{1A} 。

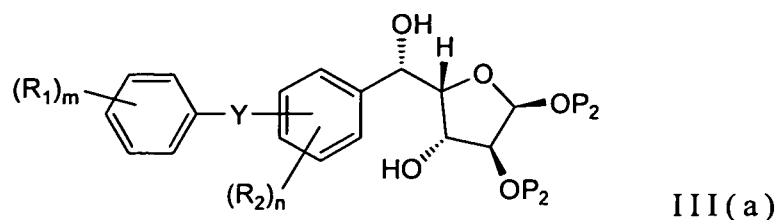
47. 如申請專利範圍第 46 項所述之方法，其中 R_{1A} 為選擇性經取代之低級烷基。

48. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中 R_2 為鹵素。

49. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該式 II(d) 之化合物的式如下：

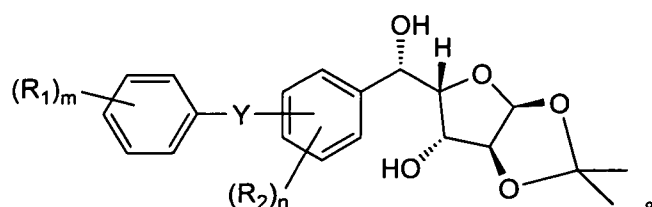


50. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該式 II(e) 之化合物之製備係在足以提供該式 II(e) 之化合物的條件下以一酸類接觸式 III(a)：



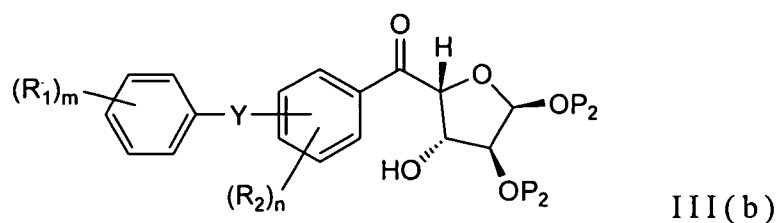
之一化合物，其中每一 P_2 分別為 $C(O)R_6$ ；或者兩個 P_2 結合在一起以提供 $C(R_6)_2$ ，其中每一 R_6 分別為烷基、芳基、烷芳基或芳烷基。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該式 III(a) 之化合物的式如下：



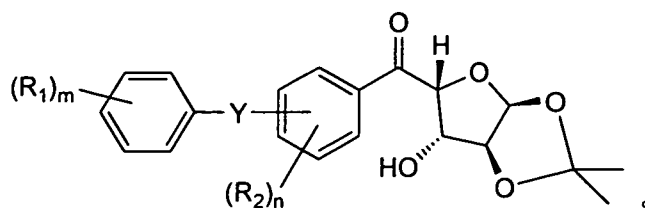
52. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該酸類為乙酸、鹽酸、硫酸、磷酸、甲磺酸或甲苯磺酸。

53. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該式 III(a) 之化合物之製備係藉由還原式 III(b)：



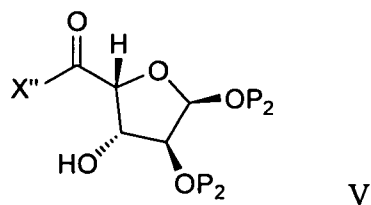
之一化合物。

54. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該式 III(b) 之化合物的式如下：

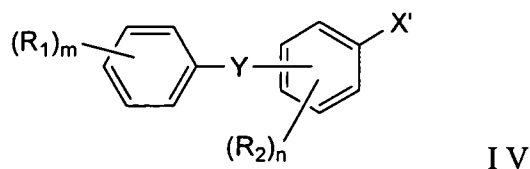


55. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該還原步驟係利用氯化銣及硼氫化鈉、一硼烷錯合物 (borane complex)、酵素性還原反應、氫化或轉移氫化來進行。

56. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該式 III(b) 之化合物之製備係藉由在足以提供該式 III(b) 之化合物的條件下以式 V：



之一化合物接觸式 IV：



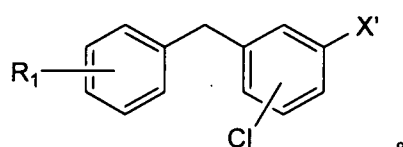
之一化合物，其中：X' 為溴或碘；以及 X'' 為一脫離基。

57. 如申請專利範圍第 56 項所述之方法，其中該足以提供式 III(b) 之化合物的條件包含利用一金屬化劑 (metalating agent) 或轉金屬化劑 (transmetalating agent)。

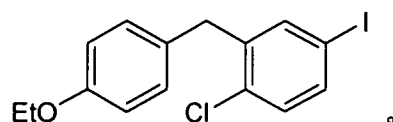
58. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該金屬化劑為鎂或鋰。

59. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該轉金屬化劑為一鎂試劑或一有機鋰試劑。

60. 如申請專利範圍第 56 項所述之方法，其中該式 IV 之化合物的式如下：

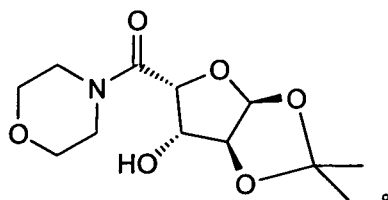


61. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該式 IV 之化合物的式如下：

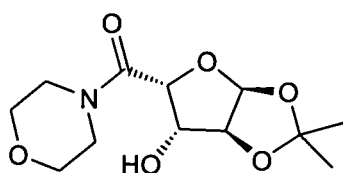


62. 如申請專利範圍第 56 項所述之方法，其中 X" 為胺基。

63. 如申請專利範圍第 56 項所述之方法，其中該式 V 之化合物的式如下：



64. 一種製備 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3] 二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮 (((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone)：

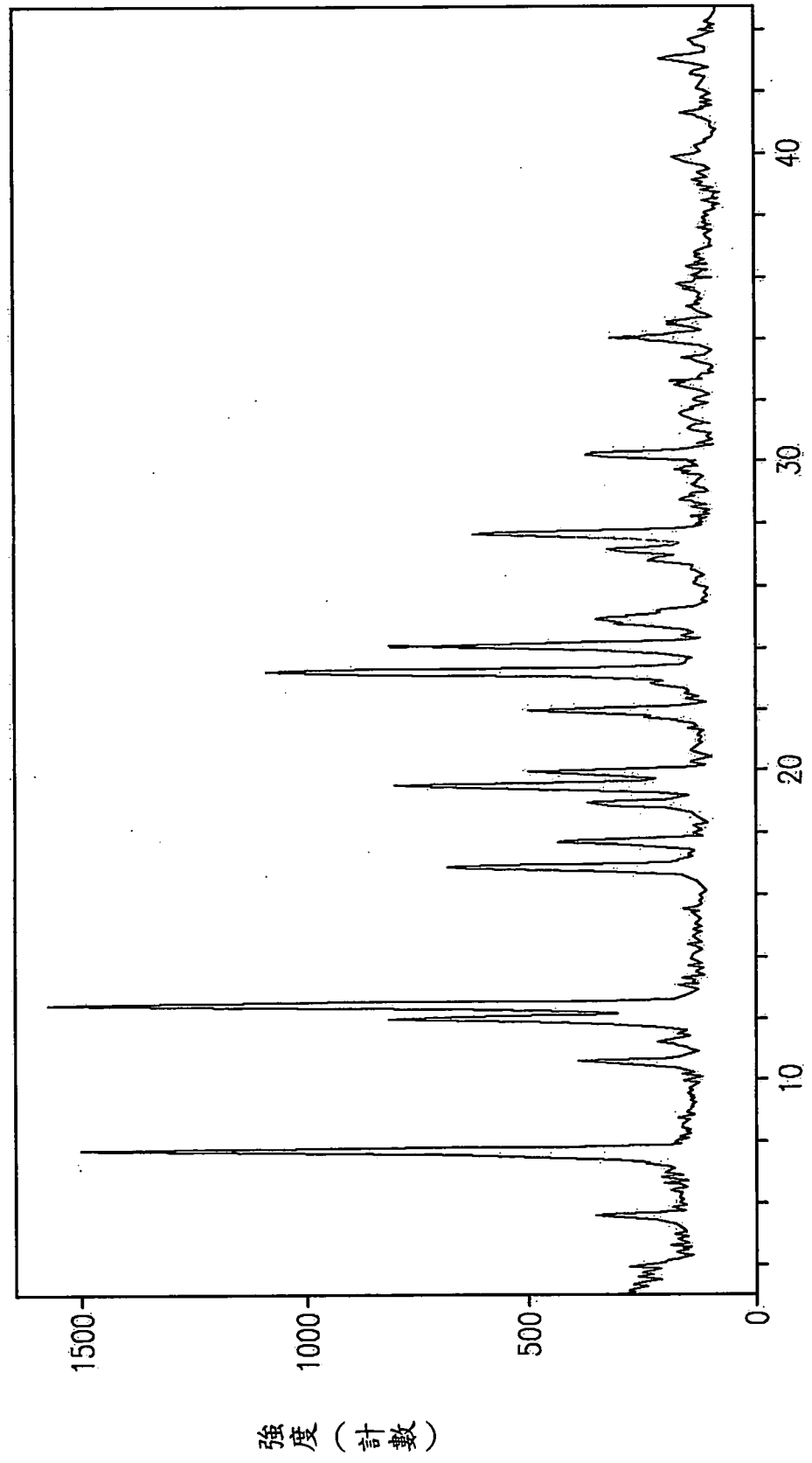


之方法，該方法包含在足以提供 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3] 二氧五環-5-基)(嗎啉)甲酮的條件下以嗎啉接觸 (3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3] 二噁唑-5-甲酸 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid)。

65. 如申請專利範圍第 64 項所述之方法，其中 (3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並 [2,3-d][1,3] 二噁唑-5-甲酸之製備係藉由在足以提供

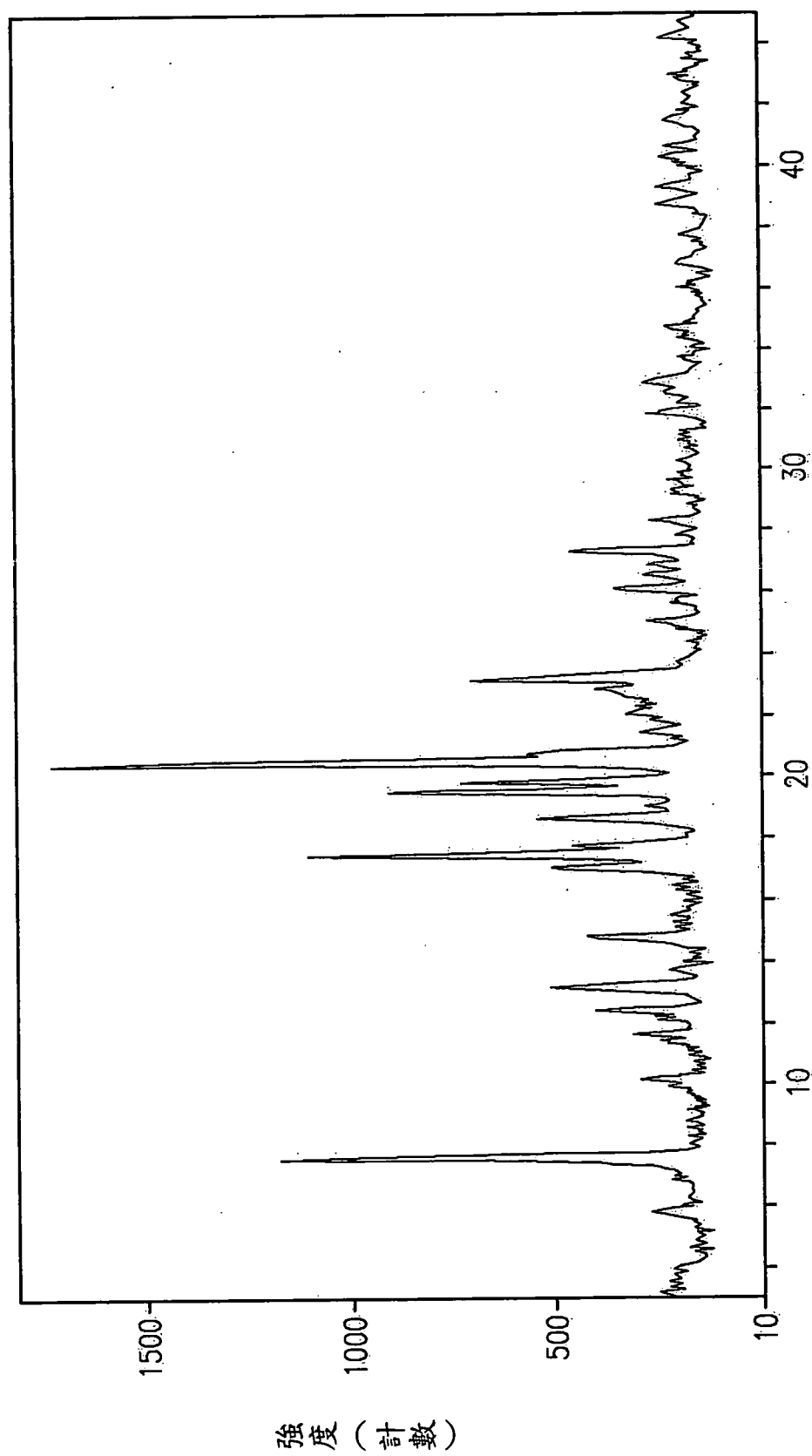
(3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃並
 [2,3-d][1,3]二噁唑-5-甲酸的條件下氧化
 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並
 [2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇
 ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetra
 hydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol)。

66. 如申請專利範圍第 65 項所述之方法，其中該
 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並
 [2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇之製備係藉由在足以提供
 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃並
 [2,3-d][1,3]二氧五環-6-醇的條件下於丙酮存在時環化
 L-(-)-木糖。



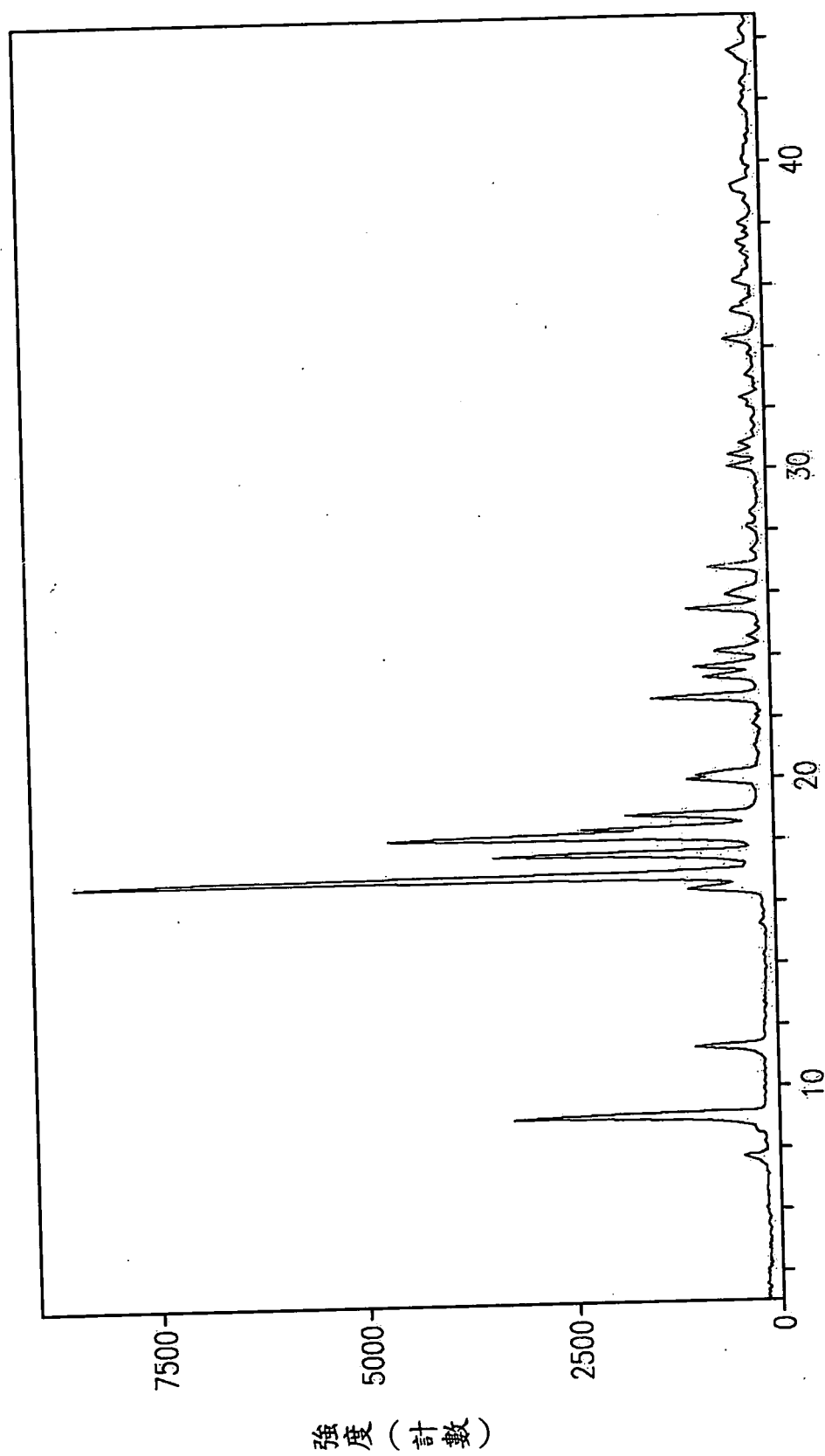
角度 2θ

第 1 圖



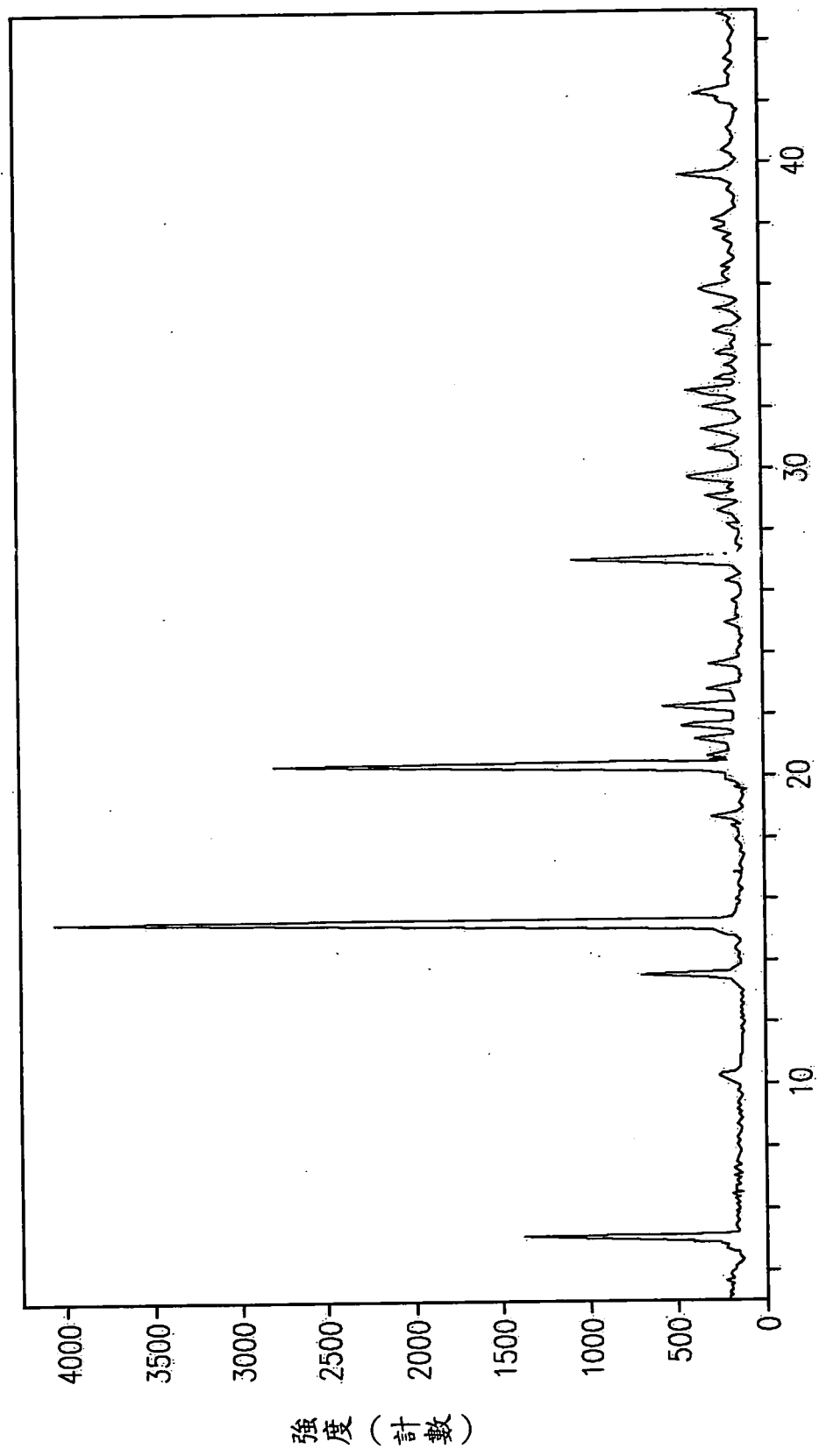
角度 2θ

第 2 圖



角度 2θ

第 3 圖



角度 2θ

第 4 圖