

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

製備葡糖基神經醯胺合成酶抑制劑之方法

METHOD OF PREPARING GLUCOSYLCERAMIDE

SYNTHASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種製備葡糖基神經醯胺合成酶(GCS)抑制劑之方法，該抑制劑適用於治療代謝性疾病，如：溶小體儲積症疾病，其可單獨或搭配酵素置換療法使用，並可用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 葡糖基神經醯胺合成酶(GCS)是一種在基於葡糖基神經醯胺之鞘醯脂(GSL)之生合成作用中，亦即透過 UDP-葡萄糖(UDP-Glc)之關鍵轉移至神經醯胺以形成葡糖基神經醯胺，催化起始之糖基化步驟之關鍵酵素。GCS 為位於順面/中間高爾基體(cis/medial Golgi)中之跨膜第 III 型主體蛋白質。咸信鞘醯脂(GSL)是許多細胞膜事件(包括細胞交互作用、訊號轉導與路徑)之動力學主體。GSL 結構之合成對於胚胎發展及有些組織分化的必要性已被證實 (參見 1999 年美國國家科學院院刊 96(16), 9142-9147 Yamashita 等人之論述，)。神經醯胺在鞘磷脂代謝作用中扮演中樞角色，且現已證實下調 GCS 活性會顯著影響鞘磷脂型態，降低鞘醯脂之表現。鞘磷脂(SL)在生理及病理心血管疾病上具有生物調控角

色。鞘磷脂及其調節酵素對新生小鼠心臟之慢性缺氧之適應性反應特別顯現扮演某種角色(參見 2005 年 Prostaglandins & Other Lipid Mediators 期刊 78(1-4), 249-263 El Alwanit 等人之論述)。

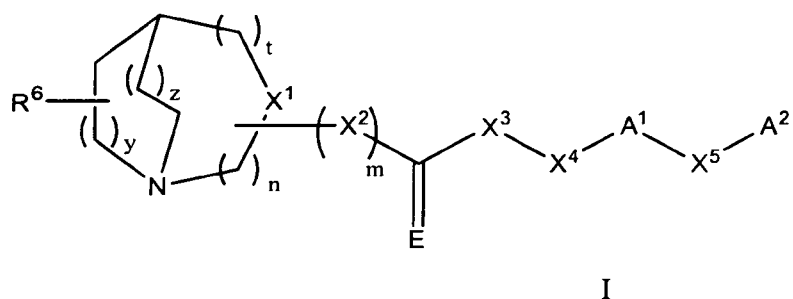
【0003】 GCS 抑制劑已被提議用於治療各種不同疾病(參見，例如， WO2005068426)。此種治療包括治療醣脂儲積疾病(例如：戴薩克斯症(Tay Sachs)、山霍夫氏症(Sandhoffs)、GM2 活化劑缺陷、GM1 神經節苷脂儲積病與法布瑞氏症(Fabry disease))、與醣脂儲積相關之疾病(例如：高雪氏症(Gaucher disease)；美格魯特(Miglustat)(Zavesca)，係一種 GCS 抑制劑，已核准用於治療第 1 型高雪氏症(Gaucher disease)患者，參見 2007 年 Xenobiotica 醫學期刊 37(3), 298-314 Treiber 等人之論述)、造成腎肥大或增生之疾病，如：糖尿病性腎病變；造成高血糖或高血胰島素之疾病；醣脂合成異常之癌症、由利用細胞表面醣脂作為受體之生物體引起之傳染病、以葡糖基神經醯胺之合成為必要條件或具重要性之傳染病、以葡糖基神經醯胺之合成為必要條件或具重要性之疾病、出現醣脂合成過量之疾病(例如：動脈粥狀硬化、多囊性腎病與腎肥大)、神經元病變、神經元傷害、發炎疾病或與巨噬細胞募集相關之病變與活化(例如：類風濕關節炎、克隆氏症(Crohn's disease)、氣喘與敗血症)與糖尿病及肥胖(參見 WO 2006053043)。

【0004】 特別是現已證實 GCS 之過度表現與多重抗藥性有所牽連，並干擾神經醯胺所誘發之細胞凋亡。例如：Turzanski 等人已在 2005 年 Experimental Hematology 醫學期刊, 33 (1), 62-72 中證明神經醯胺誘發急性骨髓性白血病(AML)細胞之細胞凋亡及 P-醣蛋白(p-gp)會阻抗神經醯胺所誘發之細胞凋亡，神經醯胺-葡糖基神經醯

胺路徑的調整顯著提高 TF-1 細胞之此種阻抗性。因此，GCS 抑制劑有益於以誘發罹病細胞之細胞凋亡來治療增殖性疾病。

【發明內容】

【0005】 本發明關於一種製備下式化合物之方法：



其中：

n 為 1、2 或 3；

m 為 1；

t 為 0、1 或 2；

y 為 1 或 2；

z 為 0、1 或 2；

E 為 O；

X¹ 為 CR¹；

X² 為 O；

X³ 為 -NH；

X⁴ 為 CR⁴R⁵、CH₂ CR⁴R⁵ 或 CH₂ -(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵；

X⁵ 為一直接鍵結、O、S、SO₂、CR⁴R⁵；(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧、(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)烯基氧；

R 為(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₉)雜芳基(C₁-C₆)烷基；

R¹ 為 H、CN、(C₁-C₆)烷基羰基、或(C₁-C₆)烷基；

R² 與 R³ 分別獨立為-H、(C₁-C₆)烷基，可視需要由選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₂)芳基、鹵基(C₆-C₁₂)芳基、與鹵基(C₂-C₉)雜芳基所組成之群組中的一個或多個取代基取代，或當 X² 為-NR² 與 X³ 為-NR³ 時，R² 和 R³ 可與其所附接之氮原子共同形成非芳香系雜環系環，其可視需要經選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₂)芳基、鹵基(C₆-C₁₂)芳基、與鹵基(C₂-C₉)雜芳基中的一個或多個取代基取代；

R⁴ 與 R⁵ 分別獨立選自：H、(C₁-C₆)烷基，或與其所附接之碳原子共同形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；

R⁶ 為-H、鹵素、-CN、(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳基氧、(C₁-C₆)烷基氧；

(C₁-C₆)烷基其可視需要經 1 至 4 個鹵基或(C₁-C₆)烷基取代；

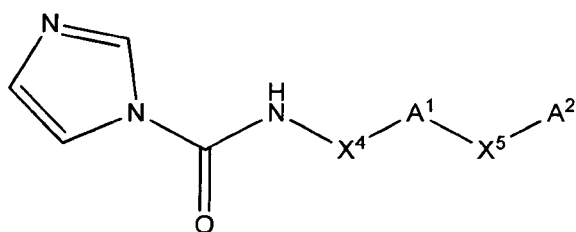
A¹ 為(C₂-C₆)炔基；(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基其可視需要經一選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、硝基、CN、-OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烷氧基羰基、與(C₁-C₆)烷基羰基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

A² 為 H、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)

雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基(alkylenyl)、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)鹵烷基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

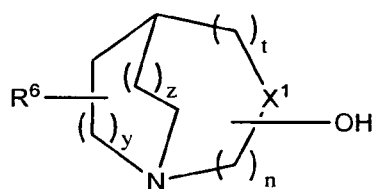
但其限制條件為 $n + t + y + z$ 之總和不超過 6；

包括式 II 之化合物



II

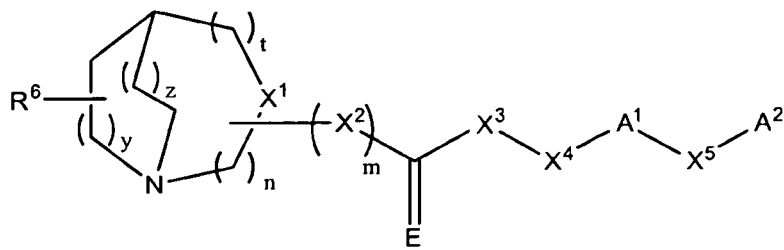
與式 III 之化合物反應



III

其中 n 、 t 、 y 、 z 、 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

【0006】 本發明關於一種製備下式化合物之方法：



I

其中：

n 為 1、2 或 3；

m 為 1；

t 為 0、1 或 2；

y 為 1 或 2；

z 為 0、1 或 2；

E 為 O；

X^1 為 CR^1 ；

X^2 為 O；

X^3 為 -NH；

X^4 為 CR^4R^5 、 $CH_2 CR^4R^5$ 或 $CH_2 -(C_1-C_6)$ 烷基- CR^4R^5 ；

X^5 為一直接鍵結、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 ； (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6)

烷基氧、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烯基氧；

R 為 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_9) 雜芳基 (C_1-C_6) 烷基；

R^1 為 H、CN、 (C_1-C_6) 烷基羰基，或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 與 R^3 分別獨立為 -H、 (C_1-C_6) 烷基，其可視需要經選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基 (C_6-C_{12}) 芳基、與鹵基 (C_2-C_9) 雜芳基所組成之群組中的一個

或多個取代基取代，或當 X^2 為 $-NR^2$ 與 X^3 為 $-NR^3$ 時， R^2 和 R^3 可與其所附接之氮原子共同形成非芳香系雜環系環，其可視需要經選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基、 (C_6-C_{12}) 芳基、與鹵基、 (C_2-C_9) 雜芳基中的一個或多個取代基取代；

R^4 與 R^5 分別獨立選自： H 、 (C_1-C_6) 烷基，或與其所附接之碳原子共同形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環；

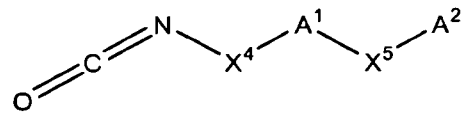
R^6 為 $-H$ 、鹵素、 $-CN$ 、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_6-C_{12}) 芳基氧、 (C_1-C_6) 烷基氧；

(C_1-C_6) 烷基其可視需要經 1 至 4 個鹵基或 (C_1-C_6) 烷基取代；

A^1 為 (C_2-C_6) 炔基； (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯并 (C_2-C_9) 雜環烷基其可視需要經選自鹵基、 (C_1-C_6) 烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 (C_1-C_6) 二烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、硝基、 CN 、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)； (C_1-C_6) 烷氧基羰基、與 (C_1-C_6) 烷基羰基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

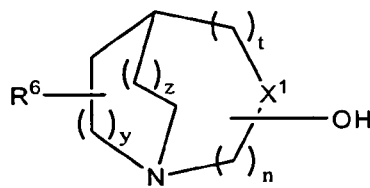
A^2 為 H 、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯并 (C_2-C_9) 雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、 (C_1-C_6) 烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 (C_1-C_6) 二烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、硝基、 CN 、 OH 、 (C_1-C_6) 烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)； (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 鹵烷基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

但其限制條件為 $n + t + y + z$ 之總和不超過 6；
包括式 IV 之化合物



IV

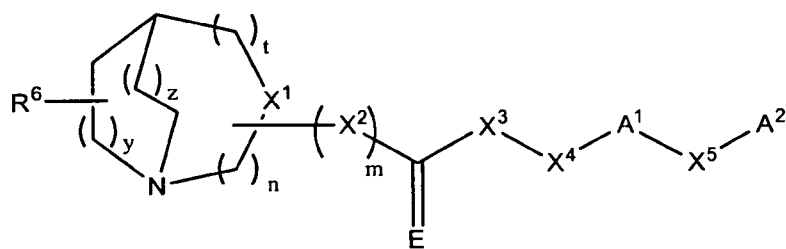
與式 III 之化合物反應



III

其中 n 、 t 、 y 、 z 、 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

【0007】 本發明關於一種製備下式化合物之方法：



I

其中：

n 為 1、2 或 3；

m 為 1；

t 為 0、1 或 2；

y 為 1 或 2；

z 為 0、1 或 2；

E 為 O；

X^1 為 CR^1 ；

X^2 為 O；

X^3 為 -NH；

X^4 為 CR^4R^5 、 $CH_2CR^4R^5$ 或 $CH_2-(C_1-C_6)$ 烷基- CR^4R^5 ；

X^5 為一直接鍵結、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 ；(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烯基氧；

R 為(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 雜芳基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₉) 雜芳基(C₁-C₆) 烷基；

R^1 為 H、CN、(C₁-C₆) 烷基羰基，或(C₁-C₆) 烷基；

R^2 與 R^3 分別獨立為 -H、(C₁-C₆) 烷基，其可視需要經選自鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 雜芳基、(C₁-C₆) 烷基(C₆-C₁₂) 芳基、鹵基(C₆-C₁₂) 芳基、與鹵基(C₂-C₉) 雜芳基所組成之群組中的一個或多個取代基取代，或當 X^2 為 $-NR^2$ 與 X^3 為 $-NR^3$ 時， R^2 和 R^3 可與其所附接之氮原子共同形成非芳香系雜環系環，其可視需要經選自鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 雜芳基、(C₁-C₆) 烷基(C₆-C₁₂) 芳基、鹵基(C₆-C₁₂) 芳基、與鹵基(C₂-C₉) 雜芳基中的一個或多個取代基取代；

R^4 與 R^5 分別獨立選自：H、(C₁-C₆) 烷基，或與其所附接之碳原子共同形成螺(C₃-C₁₀) 環烷基環或螺(C₃-C₁₀) 環烷氧基環；

R^6 為 -H、鹵素、-CN、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基氧、(C₁-C₆)

烷基氧；

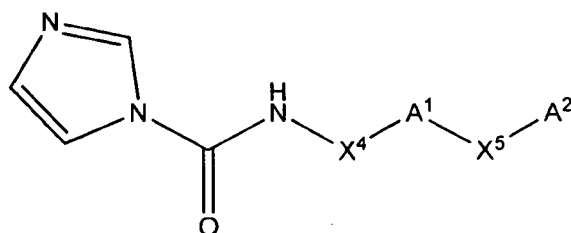
(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1 至 4 個鹵基或(C₁-C₆)烷基取代；

A¹ 為(C₂-C₆)炔基；(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、硝基、CN、-OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烷氧基羰基、與(C₁-C₆)烷基羰基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

A² 為 H、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)鹵烷基所組成之群組中的一個或多個取代基取代；

但其限制條件為 $n + t + y + z$ 之總和不超過 6；

包括式 II 及式 IV 之化合物



II

【0014】 本發明進一步關於一種方法，其中 R^6 為 H。

【0015】 本發明進一步關於一種方法，其中 X^5 為一直接鍵結。

【0016】 本發明進一步關於一種方法，其中 A^2 為 (C_6-C_{12}) 芳基。

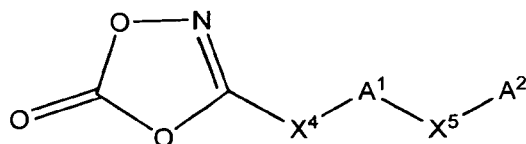
【0017】 本發明進一步關於一種方法，其中 A^2 為苯基。

【0018】 本發明進一步關於一種方法，其中該苯基係由鹵基取代。

【0019】 本發明進一步關於一種方法，其中鹵基為氟。

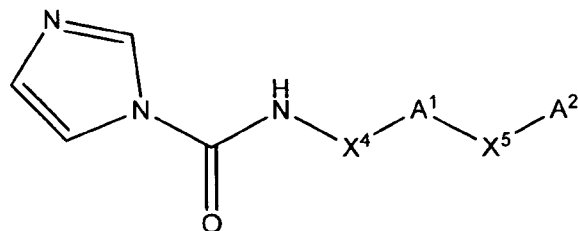
【0020】 本發明進一步關於一種方法，其中 R^1 為氫。

【0021】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 V 之化合物



V

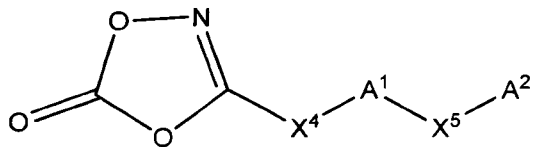
與咪唑反應，形成式 II 之化合物



II

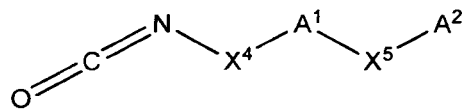
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

【0022】 本發明進一步關於一種方法，其包括加熱式 V 之化合物至回流，



V

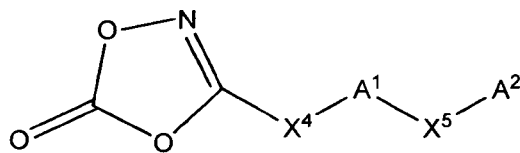
形成式 IV 之化合物



IV

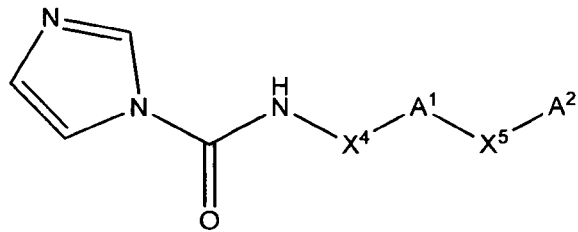
其中 X⁴、A¹、X⁵ 與 A² 係如上述定義。

【0023】 本發明進一步關於一種方法，其包括在加熱至回流時，式 V 之化合物

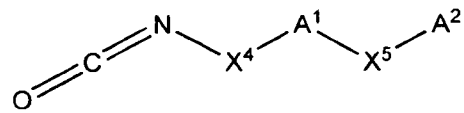


V

與咪唑反應，形成式 II 與式 IV 之化合物



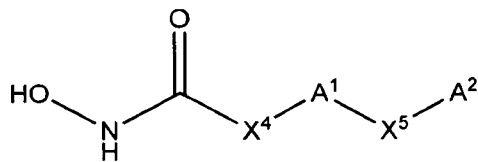
II ;



IV

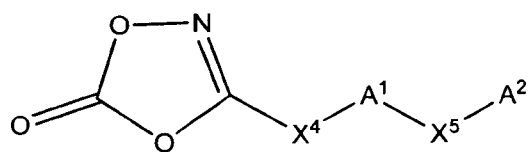
其中 X⁴、A¹、X⁵ 與 A² 係如上述定義。

【0024】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 VI 之化合物



VI

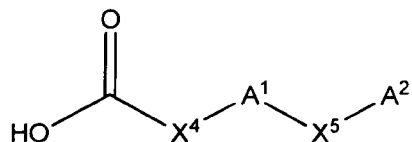
與 N,N'-羰基二咪唑反應，形成式 V 之化合物



V

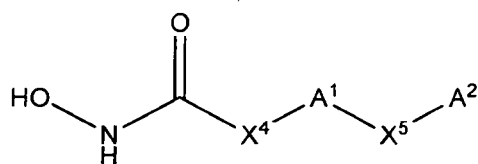
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

【0025】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 VII 之化合物



VII

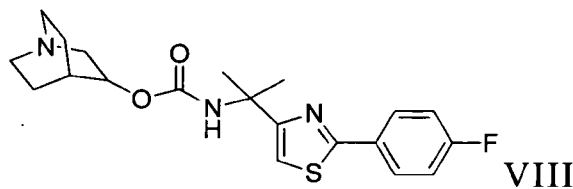
與 N,N' -羰基二咪唑及羥基胺反應，形成式 VI 之化合物



VI

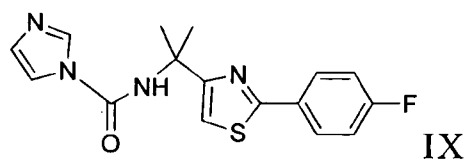
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

【0026】 本發明關於一種製備式 VIII 化合物之方法



VIII

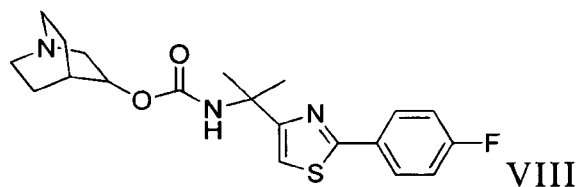
其包括式 IX 之化合物



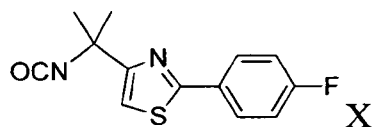
IX

與奎寧環醇反應。

【0027】 本發明關於一種製備式 VIII 化合物之方法

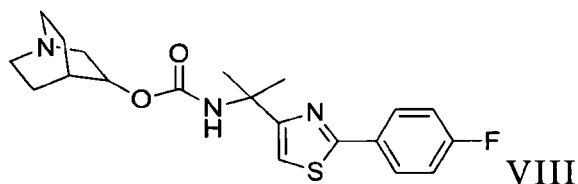


其包括式 X 之化合物

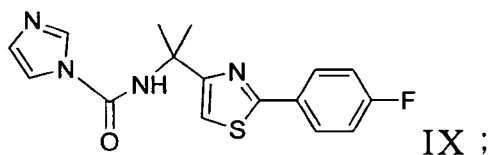


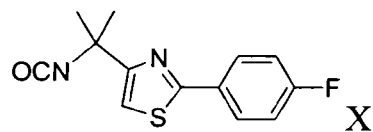
與奎寧環醇反應。

【0028】 本發明關於一種製備式 VIII 化合物之方法



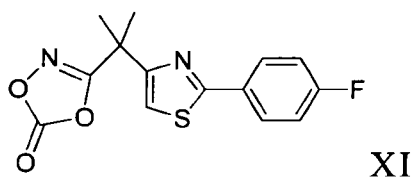
其包括式 IX 及式 X 之化合物



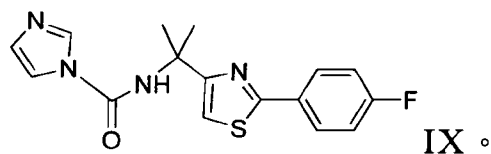


與奎寧環醇反應。

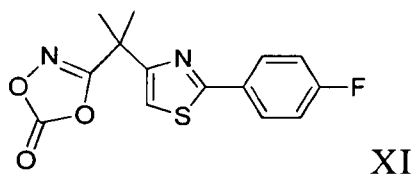
【0029】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 XI 之化合物



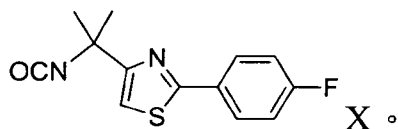
與咪唑反應，形成式 IX 之化合物



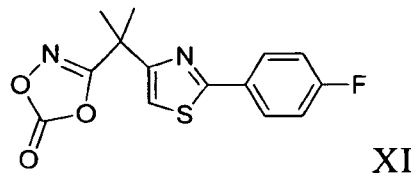
【0030】 本發明進一步關於一種方法，其包括加熱式 XI 之化合物至回流



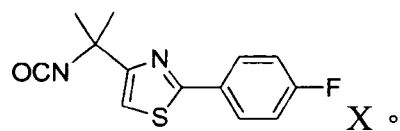
形成式 X 之化合物



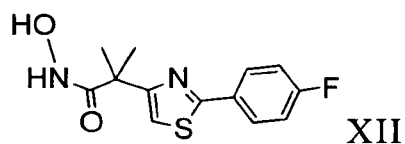
【0031】 本發明進一步關於一種方法，其包括在加熱至回流時，式 XI 之化合物



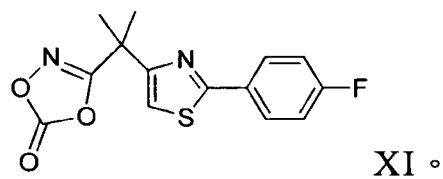
與咪唑反應，形成式 IX 與式 X 之化合物



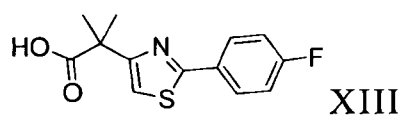
【0032】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 XII 之化合物



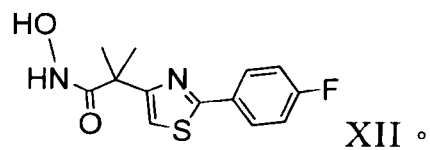
與 N,N'-羰基二咪唑反應，形成式 XI 之化合物



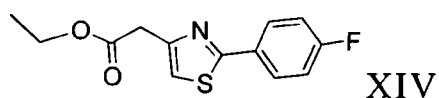
【0033】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 XIII 之化合物



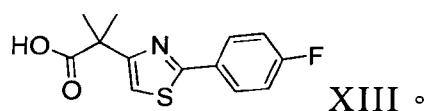
與 N, N'-羰基二咪唑及羥基胺反應，形成式 XII 之化合物



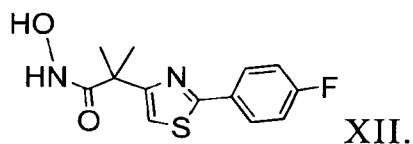
【0034】 本發明進一步關於一種方法，其包括式 XIV 之化合物



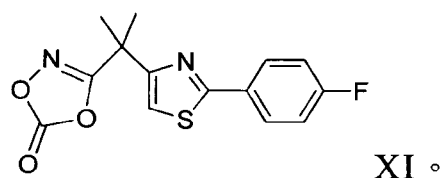
與第三丁醇鉀及與甲基碘反應後，再由所形成之乙酯與氫氧化鋰反應，形成式 XIII 之化合物



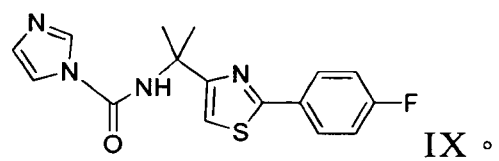
【0035】 本發明關於一種式 XII 之化合物



【0036】 本發明關於一種式 XI 之化合物

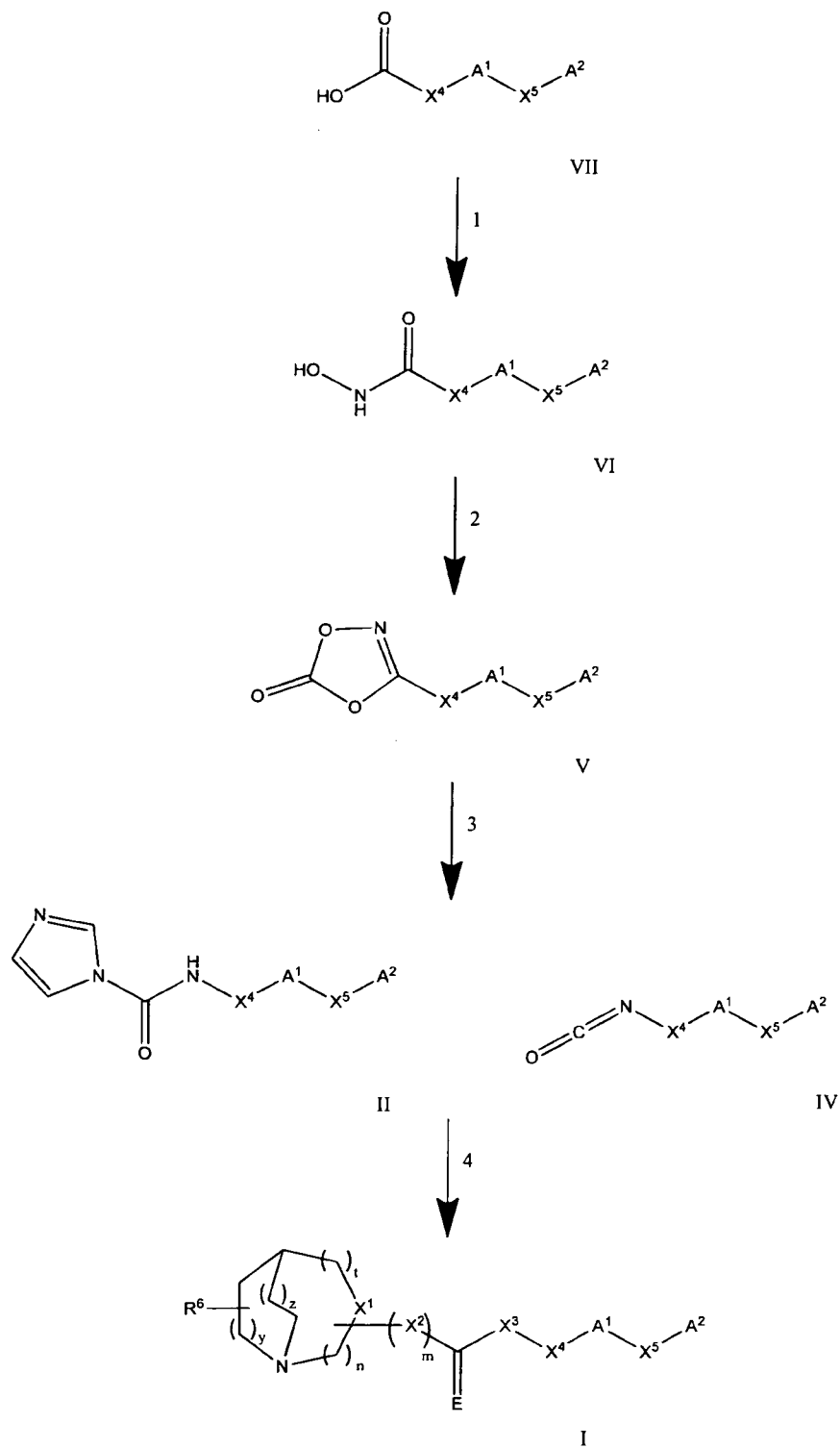


【0037】 本發明關於一種式 IX 之化合物



本發明之詳細說明

反應圖 1



【0038】 在反應圖 1 之反應 1 中，式 VII 之羧酸化合物透過 VII 與 N, N'-羰基二咪唑(亦即 CDI)，於極性非質子性溶劑(如：四氫呋喃(THF))中反應轉化成式 VI 相應之 I 異脛肪酸化合物。於約-5°C 至約 25°C 之溫度下，較佳於約 20°C 下攪拌該溶液，歷時約 5 分鐘至約 30 分鐘，較佳約 10 至 15 分鐘。將所得溶液混合物加熱至室溫，再攪拌歷時約 30 分鐘至約 2 小時，較佳約 1 小時。然後添加脛基胺至溫度約-5°C 至約 10°C，較佳約 3°C 之溶液混合物中。將所得反應混合物於惰性蒙氣(亦即氮氣)下攪拌歷時約 5 分鐘至約 8 小時，較佳約 10 分鐘。

【0039】 在反應圖 1 之反應 2 中，式 VI 之異脛肪酸化合物轉化為式 V 之相應化合物係透過於惰性蒙氣(亦即氮氣)下添加 N, N'-羰基二咪唑至之 VI 之甲苯溶液中並攪拌歷時約 30 分鐘至約 4 小時，較佳約 2.5 小時。

【0040】 在反應圖 1 之反應 3 中，式 V 之化合物轉化為式 II 與式 IV 之相應化合物係透過 V 與咪唑於非質子性溶劑(如：甲苯)之存在下反應。將反應混合物加熱至回流歷時約 4 小時至約 28 小時，較佳約 6 小時。

【0041】 反應圖 1 之反應 4 中，式 II 與式 IV 之化合物(或其個別之中間物)之混合物轉化為式 I 之相應化合物係透過 II 及 IV 與 (S)-(+)-奎寧環醇於非質子性溶劑(如：甲苯)之存在下反應。將該反應混合物加熱至回流歷時約 12 小時至約 24 小時，較佳約 18 小時。

【0042】 製法 A

在 4-氟苯基硫代醯胺(50.35g, 1 eq.)中添加 8.6 份重量體積之酒精純度 200 proof 之乙醇(以硫代醯胺為基準計)(430mL)與 4-氯乙醯

乙酸乙酯(68.2g, 1.1 eq.)。將混合物置於氮氣下，於回流下加熱 5 小時，讓其冷卻至室溫。濃縮溶液成油狀物，加入 TBME (10 份體積，500mL)與 6 份體積之飽和 NaHCO_3 (300mL)。水層使用 5 份體積(250mL) TBME 回萃取。合併之有機層用水洗滌後，濃縮成油狀物，然後使其乾燥成固體。產物自 3 份重量體積之熱己烷中再結晶。產量 89 %，由 HPLC 測得產物純度 98.7%(面積%)。

【圖式簡單說明】

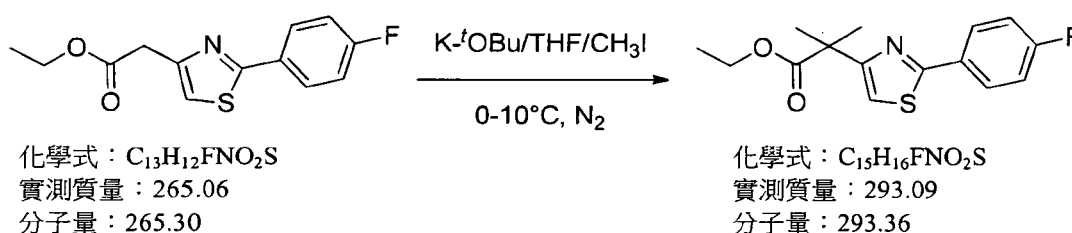
無

【實施方式】

實例 1

(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)胺甲酸(S)-奎寧環-3-基酯

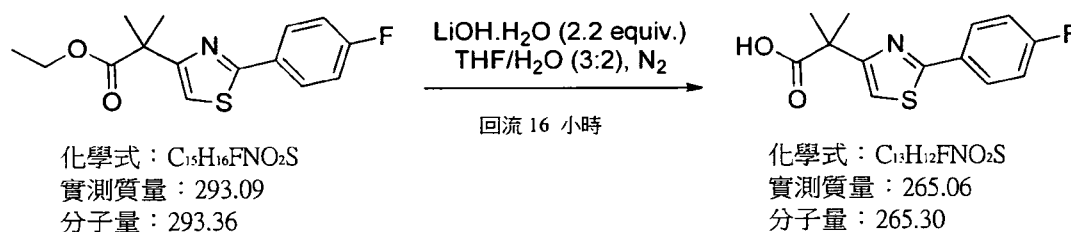
步驟 1：與甲基碘之二甲基化反應



製程：在 100 L 反應器中添加四氫呋喃(THF, 28.4 Kg)與第三丁醇鉀(MW 112.21, 2.28 Kg g, 4.0 equiv.)。冷卻此混合物至 0-2°C(內溫)。將起始酯 (MW 265.3, 2.0 Kg, 1.0 equiv.)溶於 THF(4 L)中並移至反應器歷時 10 至 60 分鐘，添加期間保持內溫低於 10°C。於 3 至 9°C 下攪拌反應混合物 15 至 60 分鐘。將溶於 THF(4.8 L)中的甲基碘(MW

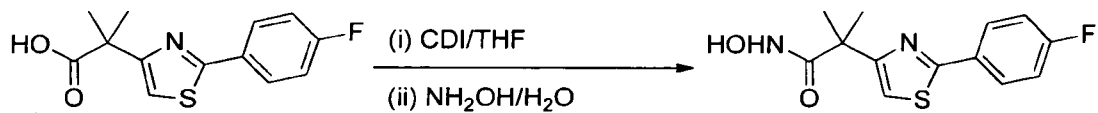
141.94, 1.88 L, 4.0 equiv.) 溶液添加至反應器內歷時 30 至 120 分鐘，同時保持內溫低於 10°C。將溶於水(14L)中的 NaCl (2.0 Kg) 溶液加入歷時 10 分鐘，並攪拌混合物至少 10 分鐘。添加 1 M HCl (~ 1.44L) 將反應變成酸性。分離各層，水層使用 THF(6.2 kg) 回萃取。合併之有機層經過真空蒸餾至約 16 L。步驟 1 之 THF 溶液用於下一個反應中。

步驟 2：使用 LiOH 單水合物水解乙酯



製程：在含該酯之 THF 溶液中添加溶於水(9.3 L)之 LiOH.H₂O (MW 41.96, 0.695 Kg, 2.2 equiv.) 溶液。加熱混合物至回流歷時 8 至 16 小時。以 HPLC 判斷反應完成後，添加水(12 L)並將混合物真空蒸餾至約 16L。添加 TBME (5.9 kg)，攪拌後分層。將含有該產物之水層使用 TBME(5.9 Kg) 洗滌第 2 次。添加 TBME 至水層，並添加 5 M HCl (~ 3.67 Kg) 將混合物調成酸性(pH ≤ 3)。分層，水層使用 TBME(4.5 Kg) 萃取第 2 次。添加庚烷(15 Kg) 至合併之有機層中，並將混合物真空蒸餾至約 16L。加熱及冷卻至 5-25°C，以及至少攪拌 3 小時之後，濾出產物，使用庚烷洗滌，真空乾燥。產量 85.8 % (2.15 Kg) HPLC 純度(面積%) 99.72%

反應 1：使用 NH_2OH 形成異脛肪酸



化學式： $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$

實測質量：265.0573

分子量：265.3033

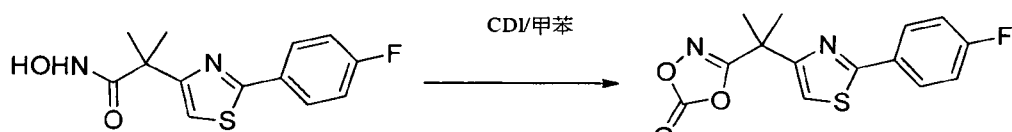
化學式： $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$

實測質量：280.07

分子量：280.32

製程：在 100 L 反應器中添加 THF(14.2 Kg)與 N, N'-羰基二咪唑 (CDI; MW 162.15, 1.34 Kg, 1.1 equiv.)。加入溶於 THF(4L)中的來自反應 2 的酸(2.0 Kg, 1.0 equiv)歷時 15 至 20 分鐘。於室溫下攪拌混合物 2.5 至 3 小時。將此反應冷卻至 0 至 3°C。加入羥基胺水溶液(50%水溶液; 1.7 L, 4.0 equiv.)歷時 5 至 15 分鐘，同時保持內溫低於 18°C。添加完畢後，分層並使用水(12 Kg)與氯化鈉(2.0 Kg)水(12L)溶液洗滌有機層。分離之有機層經過真空蒸餾至約 16L。添加甲苯(13.8 Kg)並將混合物再度真空蒸餾至約 16L。添加庚烷(11 kg)並於於室溫下攪拌混合物至少 16 小時。過濾所得固體，使用庚烷(11 Kg)洗滌，於室溫下真空乾燥。產量為 1.58 Kg (74.8%)。

反應 2：轉化異脛肪酸為二噁唑酮



化學式： $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$

實測質量：280.0682

分子量：280.3179

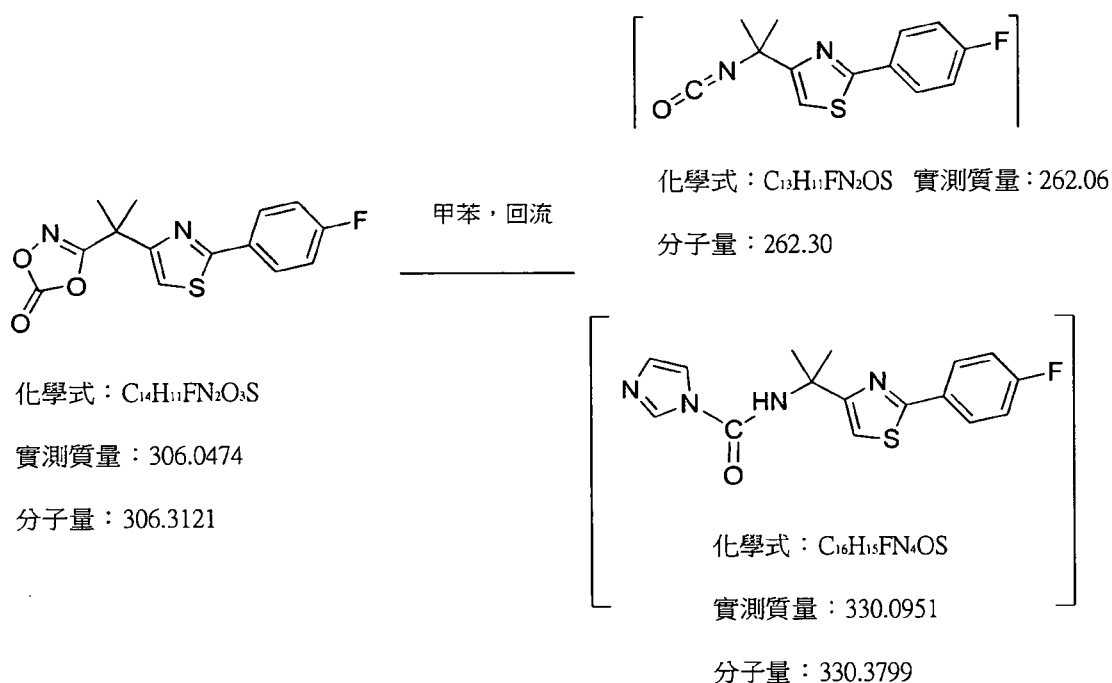
化學式： $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$

實測質量：306.05

分子量：306.31

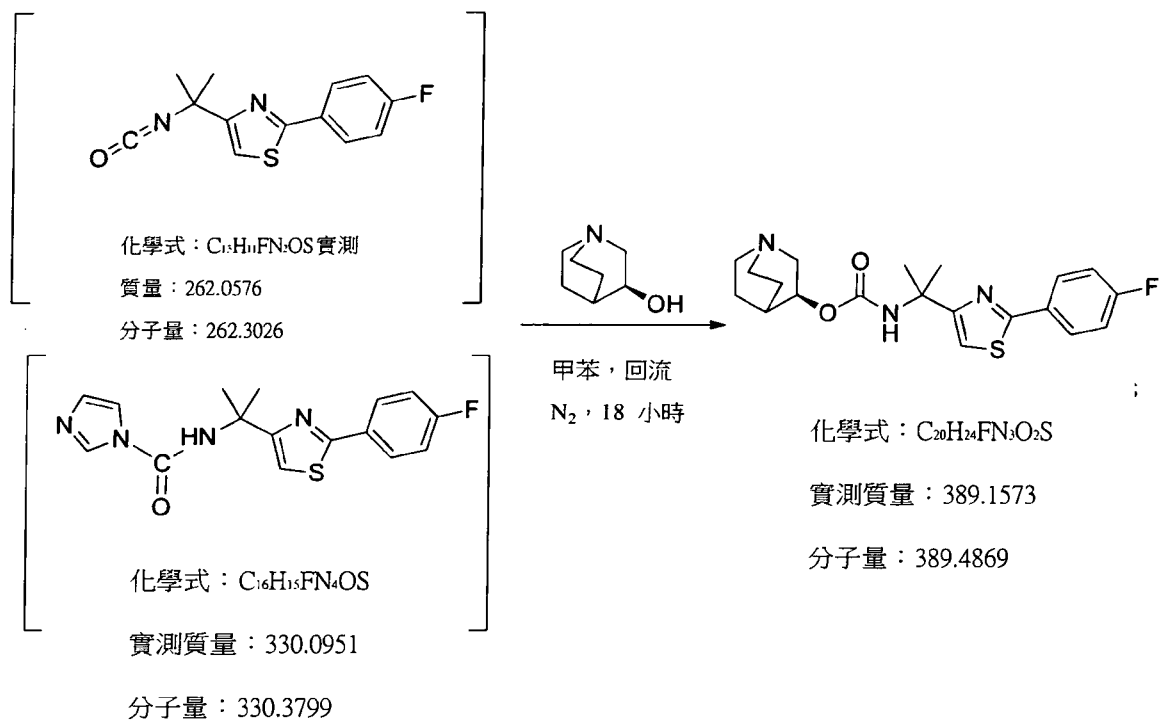
製程：將甲苯(17.3 Kg)與來自反應 1 之異脛脲酸(MW 280.32, 2.0 Kg)移至 100 L 反應器中。於室溫下攪拌至少 15 分鐘後，添加羰基二咪唑 CDI (MW 162.15, 1.27 Kg, 1.1 equiv.)。於室溫下攪拌混合物 1 至 4 小時，直到以 HPLC 判斷反應完成為止。

反應 3：轉化二噁唑酮為咪唑脲與異氰酸酯之混合物



製程：將二噁唑酮溶液(反應 2)於 60°C 下加熱 6 至 16 小時，直到以 HPLC 分析法判斷已轉化為異氰酸酯與咪唑脲之混合物。

反應 4：最後轉化為胺甲酸酯



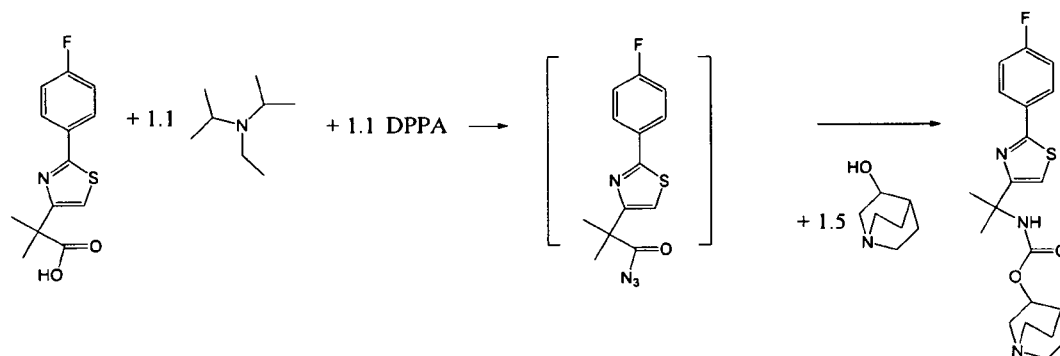
製程：添加(S)-(+)-3-奎寧環醇(1.14 Kg, 1.18 equiv.)至異氰酸酯與咪唑脲混合物之甲苯溶液(反應 3)中，並於 100 至 110°C 下加熱該溶液 18 至 28 小時。添加甲苯(8.6 Kg)至反應中，使用水(20 Kg)洗滌該混合物 2 次。使用 1M HCl 水溶液(19.7 Kg)萃取有機層 2 次以便排出產物。添加乙酸異丙酯(34.8 Kg)至合併之酸性水層中。將混合物冷卻至 5 至 10°C 並加入 10M NaOH 水溶液(5.3 Kg)。分層並以真空蒸餾有機層至約 16 L。添加庚烷(21.4 Kg)至剩餘的乙酸異丙酯溶液中，並將溶液再度蒸餾至約 16 L。攪拌所得懸浮液至少 4 小時。過濾產物，使用庚烷(13.7 Kg)洗滌，及於室溫下真空乾燥。產量為 2.3 Kg (82.8 %產率)。HPLC 純度(面積%) 99.7 %。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 – 7.83 (m, 2H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 14.5, 8.4$ Hz, 1H), 3.05 – 2.19 (m, 5H), 2.0 – 1.76 (m, 11H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ

166.38, 165.02, 162.54, 162.8-155.0 (d, C-F), 130.06, 128.43,
128.34, 116.01, 115.79, 112.46, 71.18, 55.70, 54.13, 47.42, 46.52,
27.94, 25.41, 24.67, 19.58。

【0043】 實例 2

(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)胺甲酸(S)-奎寧環-3-基酯



將 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(1g)與二異丙基乙基胺(0.57 ml)溶於甲苯，並於 110°C 與 N₂ 下予以攪拌。一滴一滴地加入 DPPA(0.9 ml)。於 110°C 下攪拌該混合物 3 小時以便完成乙醯基疊氮化物與異氰酸酯之轉化。添加奎寧環-3-醇(0.72 g)，並攪拌 18 小時。使用甲苯(50 ml)稀釋所得混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌之。有機層濃縮成油狀物。(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)胺甲酸奎寧環-3-基酯產物從 EtOAc(0.6 g)中結晶純化。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

公告本

發明摘要

- ※ 申請案號：103108899 **C07D 453/02** (2006.01)
※ 申請日：※IPC 分類：**C07D 417/12** (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
【發明名稱】(中文/英文) **C07D 417/06** (2006.01)

製備葡糖基神經醯胺合成酶抑制劑之方法

METHOD OF PREPARING GLUCOSYLCERAMIDE

SYNTHASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於一種製備葡糖基神經醯胺合成酶(GCS)抑制劑之方法，該抑制劑適用於治療代謝性疾病，如：溶小體儲積症疾病，其可單獨或搭配酵素置換療法使用，並可用於治療癌症。

【英文】

The invention relates to a method of preparing inhibitors of glucosylceramide synthase (GCS) useful for the treatment metabolic diseases, such as lysosomal storage diseases, either alone or in combination with enzyme replacement therapy, and for the treatment of cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

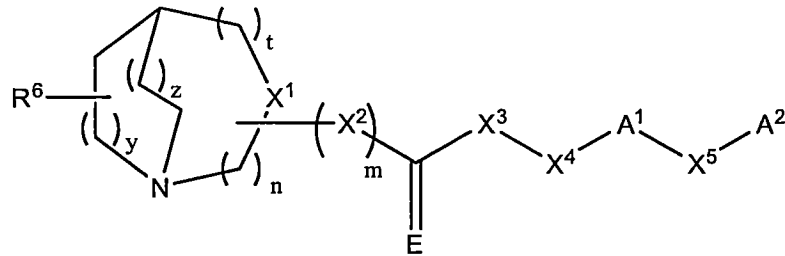
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種製備下式化合物之方法，



I

其中：

n 為 1、2 或 3；

m 為 1；

t 為 0、1 或 2；

y 為 1 或 2；

z 為 0、1 或 2；

E 為 O；

X¹ 為 CR¹；

X² 為 O；

X³ 為 -NH；

X⁴ 為 CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵ 或 CH₂-(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵；

X⁵ 為直接鍵結、O、S、SO₂、CR⁴R⁵；(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧、(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)烯基氧；

R¹ 為 H、CN、(C₁-C₆)烷基羰基，或(C₁-C₆)烷基；

R⁴ 與 R⁵ 分別獨立選自：H、(C₁-C₆)烷基，或與其所附接之碳原子共同形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；

2018年9月17日修正

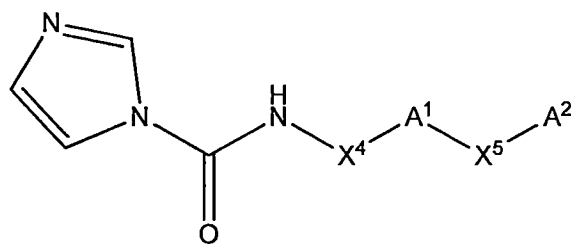
R^6 為 -H、鹵素、-CN、(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳基氧、(C₁-C₆)烷基氧；(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1 至 4 個鹵基或(C₁-C₆)烷基取代；

A^1 為 (C₂-C₆)炔基；(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、硝基、CN、-OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烷氧基羰基、與(C₁-C₆)烷基羰基所組成之群組中一個或多個取代基取代；

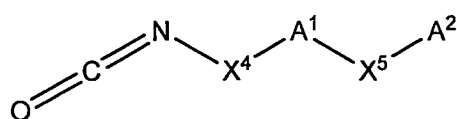
A^2 為 H、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯并(C₂-C₉)雜環烷基，其可視需要經選自鹵基、(C₁-C₆)烷基(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₁-C₆)烯基(alkylenyl)、胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)二烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、(C₁-C₆)烷基氧(其可視需要經 1 至 3 個鹵基取代)；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)鹵烷基所組成之群組中一個或多個取代基取代；

但其限制條件為 $n + t + y + z$ 之總和不超過 6；

包括式 II 及式 IV 之化合物

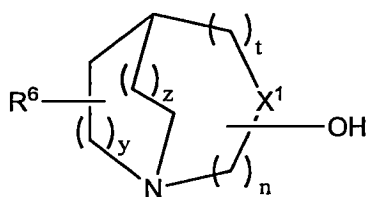


II



IV

與式 III 之化合物反應



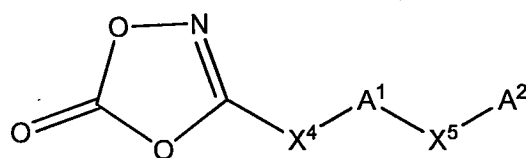
III

其中 n 、 t 、 y 、 z 、 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 n 為 1； t 為 0； y 為 1 與 z 為 1。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中 X^4 為 CR^4R^5 。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中 R^4 與 R^5 分別為甲基。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中 A^1 為 (C_2-C_9) 雜芳基。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中 A^1 為噻吩、噻唑、異噻唑、呋喃、嘔唑、異嘔唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、嘧啶、嗒咩、吡啶、苯并噻唑、苯并異嘔唑、苯并吡唑、苯并咪唑、苯并

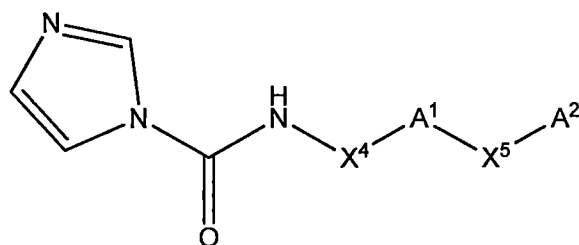
呋喃、苯并呋啶或苯并異呋啶。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中 A^1 為噻啞。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中 R^6 為 H。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中 X^5 為直接鍵結。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中 A^2 為 (C_6-C_{12}) 芳基。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之方法，其中 A^2 為苯基。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中該苯基由鹵基取代。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中鹵基為氟。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中 R^1 為氫。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包括式 V 之化合物



V

與咪啞反應，形成式 II 之化合物

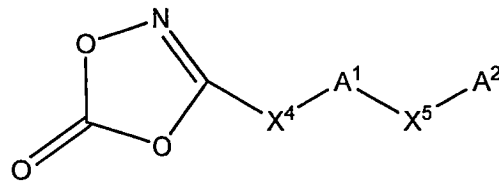


II

其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

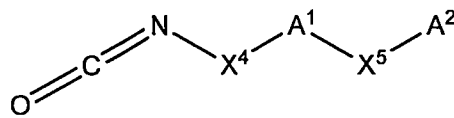
16. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包括加熱式 V 之

化合物至回流



V

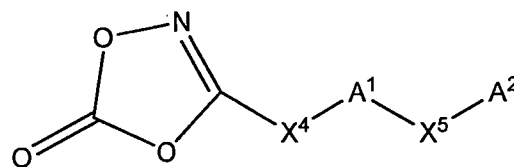
形成式 IV 之化合物



IV

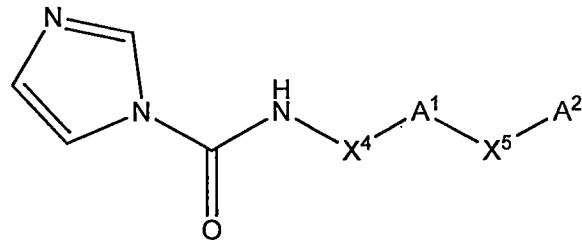
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包括在加熱至回流時，式 V 之化合物

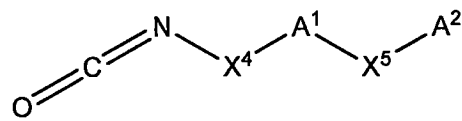


V

與咪唑反應，形成式 II 及式 IV 之化合物



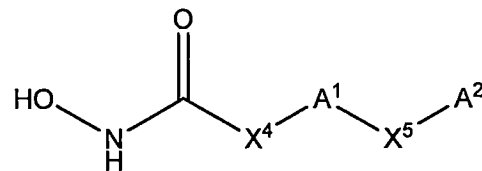
II



IV

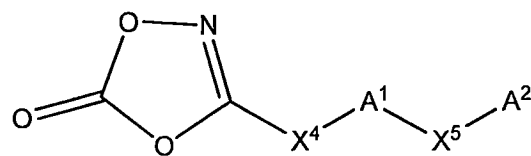
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之方法，其進一步包括式 VI 之化合物



VI

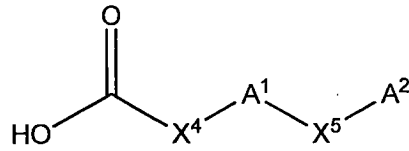
與 N, N'-羰基二咪唑反應，形成式 V 之化合物



V

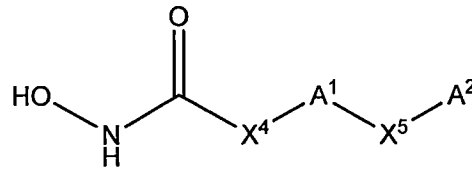
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之方法，其進一步包括式 VII 之化合物



VII

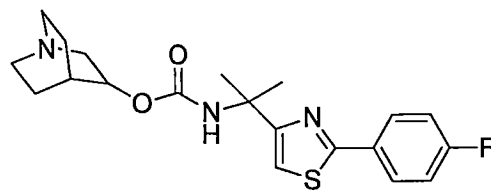
與 N, N'-羰基二咪唑及羥基胺反應，形成式 VII 之化合物



VI

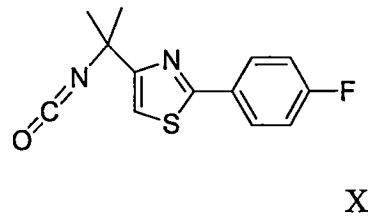
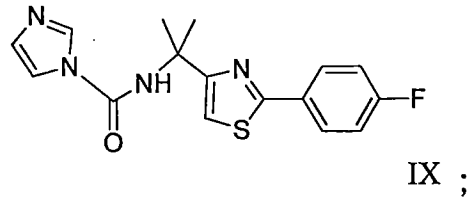
其中 X^4 、 A^1 、 X^5 與 A^2 係如上述定義。

20. 一種製備式 VIII 化合物之方法，



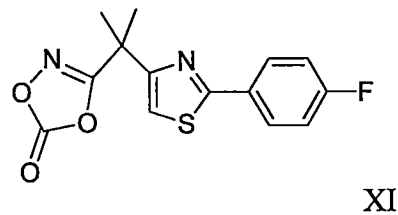
VIII

其包括式 IX 及式 X 之化合物

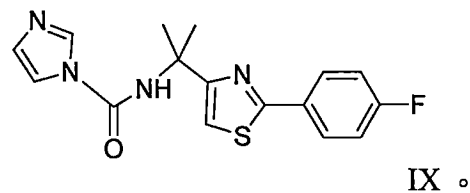


與奎寧環醇反應。

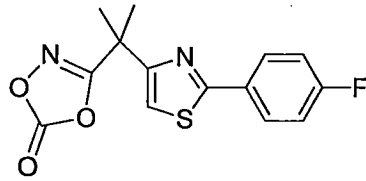
21. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其進一步包括式 XI 之化合物



與咪唑反應，形成式 IX 之化合物

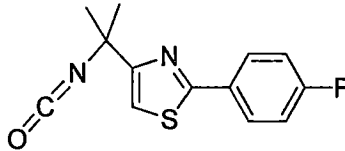


22. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其進一步包括加熱式 XI 之化合物至回流



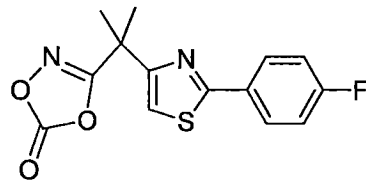
XI

形成式 X 之化合物



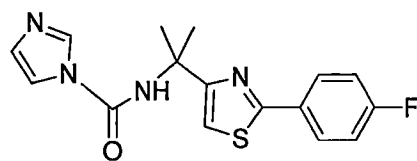
X。

23. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其進一步包括在加熱至回流時，式 XI 之化合物

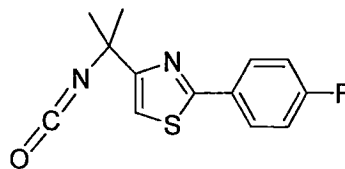


XI

與咪唑反應，形成式 IX 及式 X 之化合物



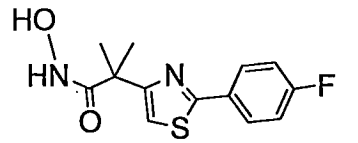
IX ;



X。

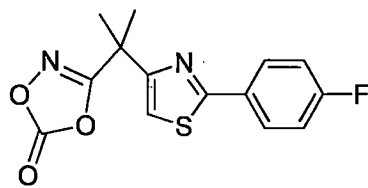
24. 根據申請專利範圍第 23 項之方法，其進一步包括式 XII 之化合

物



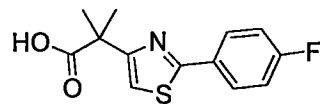
XII

與 N, N'-羰基二咪唑反應，形成式 XI 之化合物



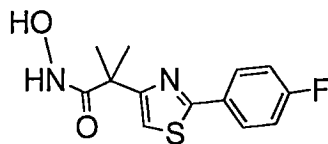
XI。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之方法，其進一步包括式 XIII 之化合物



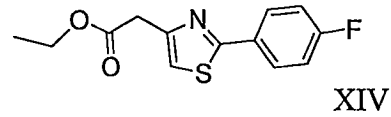
XIII

與 N, N'-羰基二咪唑及羥基胺反應，形成式 XII 之化合物

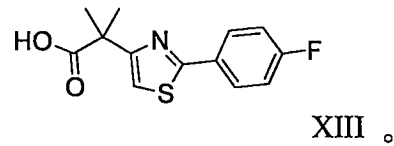


XII。

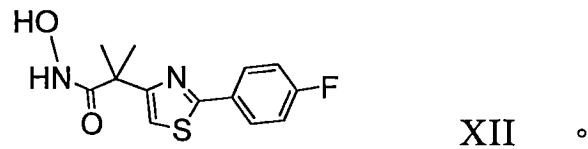
26. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其進一步包括式 XIV 之化合物



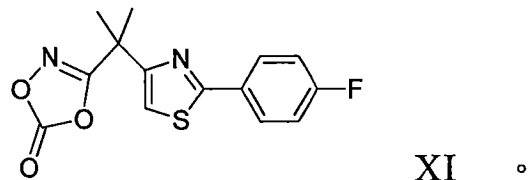
與第三丁醇鉀及甲基碘反應後，再由所形成之乙酯與氫氧化鋰反應，
形成式 XIII 之化合物



27. 一種式 XII 之化合物



28. 一種式 XI 之化合物



29. 一種式 IX 之化合物

