



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801989 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 200880100489. 2

(22) 申请日 2008. 07. 17

(30) 优先权数据

60/952, 122 2007. 07. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 01. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/070250 2008. 07. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/014970 EN 2009. 01. 29

(73) 专利权人 莱西肯医药有限公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 尼科尔·凯瑟琳·古德温

布赖斯·奥尔登·哈里森 饭村真也

罗斯·玛博恩 宋秋玲 吴文学

闫杰 张海明 赵芒柱

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

C07H 5/04(2006. 01)

C07H 7/04(2006. 01)

C07H 9/04(2006. 01)

C07H 15/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1653075 A, 2005. 08. 10, 说明书第 10 页
流程 2 化合物 VII、V.

WO 2008042688 A2, 2008. 04. 10, 说明书
SCHEME1.

Nicola J. Davis, et al.. Selective
Oxidation of Monosaccharide Derivatives to
Uronic acids. 《Tetrahedron letters》. 1993,
第 34 卷 (第 7 期), 1181-1184.

审查员 崔永涛

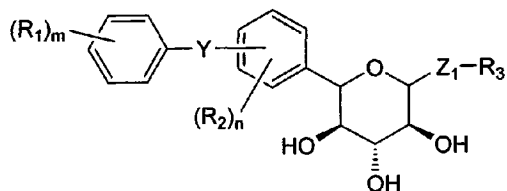
权利要求书1页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

用于制备钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂
的方法和化合物

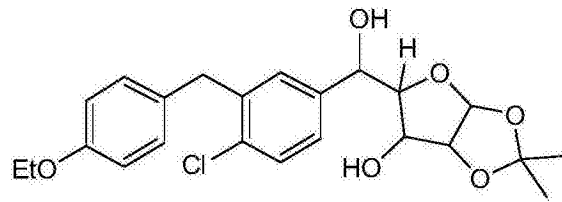
(57) 摘要

本发明公开了可用于合成钠 - 葡萄糖协同
转运蛋白 2 的抑制剂的方法和可用于所述方法
中的化合物。具体抑制剂是式 (I) 的化合物。



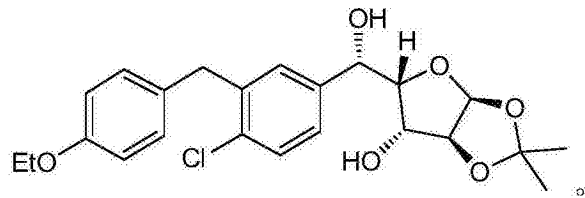
(I)

1. 下式的化合物：



或其盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其由下式表示：



用于制备钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的方法和化合物

[0001] 本申请要求 2008 年 7 月 26 日提交的美国临时专利申请 60/952, 122 的优先权, 所述申请被全文并入本文作为参考。

1. 发明领域

[0002] 本发明涉及制备钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的方法。

2. 发明背景

[0004] 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 是从肾的滤液重吸收葡萄糖并防止葡萄糖在尿中损失的转运蛋白。因为 SGLT2 的竞争性抑制剂导致葡萄糖的肾排泄, 所以它们可用于使与疾病例如糖尿病有关的高血糖水平正常化。Handlon, A. L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005)。

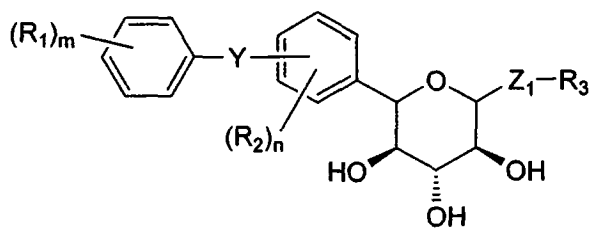
[0005] 在可用于治疗糖尿病的新药的寻找过程中, 已经公开了许多 SGLT2 抑制剂。参见, 例如 Handlon, 出处同前; 美国专利 6, 515, 117; 美国专利申请公开 US 2006/0035841、US 2004/0138439。至少一种抑制剂作为 2 型糖尿病的疗法处于临床开发阶段。参见, 例如 Komoroski, B. 等人, “Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days” American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188-OR (2007)。

3. 发明内容

[0006] 本发明包括制备某些 SGLT2 抑制剂的方法, 以及可用于所述方法中的化合物。

[0007] 本发明的一个实施方案包括制备式 I 的化合物及其盐的方法:

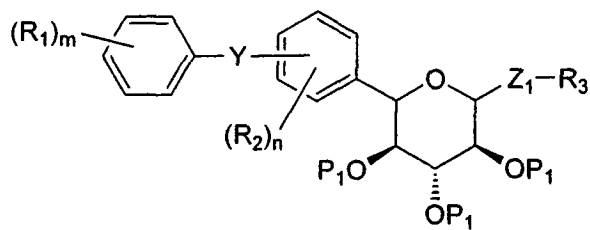
[0008]



I.

[0009] 所述化合物的取代情况如本文中定义的, 所述方法包含使式 II 的化合物:

[0010]



II

[0011] 在适合的条件下与碱接触。

[0012] 本发明还包括可用于制备包括式 I 的化合物在内的 SGLT2 抑制剂的各种中间体。

4. 附图说明

[0013] 本发明的某些方面可以参考附图来理解。

[0014] 图 1 是 (2S, 3S, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三基三乙酸酯的结晶固体形式的 X 射线衍射图。所述谱图是使用 Rigaku MiniFlex 衍射仪 (Cu(1.54060 Å) 辐射) 得到的。

[0015] 图 2 是 (4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2, 2-二甲基四氢咪喃并 [2, 3-d] [1, 3] 二氧杂戊环-5-基) 甲酮的结晶固体形式的 X 射线衍射图。所述谱图是使用 Rigaku MiniFlex 衍射仪 (Cu(1.54060 Å) 辐射) 得到的。

[0016] 图 3 是 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2, 2-二甲基四氢咪喃并 [2, 3-d] [1, 3] 二氧杂戊环-5-基)(吗啉基)甲酮的结晶固体形式的 X 射线衍射图。所述谱图是使用 Rigaku MiniFlex 衍射仪 (Cu(1.54060 Å) 辐射) 得到的。

[0017] 图 4 是 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯的结晶固体形式的 X 射线衍射图。所述谱图是使用 Rigaku MiniFlex 衍射仪 (Cu(1.54060 Å) 辐射) 得到的。

[0018] 5. 详细说明

[0019] 最近公开了抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2) 的新化合物。参见 2006 年 9 月 29 日提交的美国临时申请 60/848, 156 和 2007 年 3 月 8 日提交的美国临时申请 60/905, 714。本发明部分地基于发现了制备那些化合物的新方法。本发明的具体方法允许大规模生产所述化合物。

[0020] 5.1 定义

[0021] 除非另有说明, 术语“烯基”是指具有 2-20 (例如 2-10 或 2-6) 个碳原子并且包括至少一个碳-碳双键的直链、支链和 / 或环状的烃。代表性的烯基基团包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、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-癸烯基和 3-癸烯基。

[0022] 除非另有说明, 术语“烃氧基”是指 -O- 烃基基团。烃氧基基团的实例包括但不限于 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、和 -O(CH₂)₅CH₃。

[0023] 除非另有说明, 术语“烷基”是指具有 1-20 (例如, 1-10 或 1-4) 个碳原子的直链、支链和 / 或环状 (“环烷基”) 的烃。具有 1-4 个的烷基基团称为“低级烷基”。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、

庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。环烷基基团可以是单环的或多环的,其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和金刚烷基。烷基部分的另外的实例具有直链、支链和/或环状的部分(例如,1-乙基-4-甲基-环己基)。术语“烷基”包括饱和烃以及烯基和炔基部分。

[0024] 除非另有说明,术语“烷基芳基”或“烷基-芳基”是指结合于芳基部分的烷基部分。

[0025] 除非另有说明,术语“烷基杂芳基”或“烷基-杂芳基”是指结合于杂芳基部分的烷基部分。

[0026] 除非另有说明,术语“烷基杂环”或“烷基-杂环”是指结合于杂环部分的烷基部分。

[0027] 除非另有说明,术语“炔基”是指具有 2-20 个(例如 2-20 个或 2-6 个)碳原子并且包括至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状的烃。代表性的炔基部分包括乙炔基、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-癸炔基和 9-癸炔基。

[0028] 除非另有说明,术语“芳基”是指由碳和氢原子组成的芳香环或芳香族的或部分芳香族的环系统。芳基部分可以包括结合或稠合在一起的多个环。芳基部分的实例包括但不限于蒽基、萘基、联苯基、茚基、茚满、茚基、萘基、菲基、苯基、1,2,3,4-四氢化萘、和甲苯基。

[0029] 除非另有说明,术语“芳基烷基”或“芳基-烷基”是指结合于烷基部分的芳基部分。

[0030] 除非另有说明,术语“卤素”和“卤代”包括氟、氯、溴、和碘。

[0031] 除非另有说明,术语“杂烷基”是指如下的烷基部分(例如,直链、支链或环状的),其中所述烷基部分的至少一个碳原子已被替换为杂原子(例如,N、O 或 S)。

[0032] 除非另有说明,术语“杂芳基”是指如下的芳基部分,其中所述芳基部分的至少一个碳原子已被替换为杂原子(例如,N、O 或 S)。实例包括但不限于吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、2,3-二氮杂萘基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、四唑基、噻唑基、和三嗪基。

[0033] 除非另有说明,术语“杂芳基烷基”或“杂芳基-烷基”是指结合于烷基部分的杂芳基部分。

[0034] 除非另有说明,术语“杂环”是指由碳、氢和至少一个杂原子(例如,N、O 或 S)组成的芳香族的、部分芳香族的或非芳香族的单环或多环的环或环状系统。杂环可以包括稠合或结合在一起的多个(即,两个或更多个)环。杂环包括杂芳基。实例包括但不限于苯并[1,3]二氧杂环戊基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂芑基、1,2-二氮杂萘基、呋喃基、乙内酰脲基(hydantoinyl)、吗啉基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基和戊内酰胺基。

[0035] 除非另有说明,术语“杂环基烷基”或“杂环-烷基”是指结合于烷基部分的杂环部分。

[0036] 除非另有说明,术语“杂环烷基”是指非芳香族的杂环。

[0037] 除非另有说明,术语“杂环烷基烷基”或“杂环烷基-烷基”是指结合于烷基部分的杂环烷基部分。

[0038] 除非另有说明,术语“可药用盐”是指从可药用的无毒的酸或碱制备的盐,所述可药用的无毒的酸或碱包括无机的酸和碱以及有机的酸和碱。合适的可药用碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制得的有机盐。合适的无毒的酸包括但不限于无机酸和有机酸,例如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡醛酸、谷氨酸、羟基乙酸、氢溴酸、盐酸、羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、和对甲苯磺酸。具体的无毒的酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此,具体的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它是本领域中公知的。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA :1990) 和 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA :1995)。

[0039] 除非另有说明,术语“立体异构混合物”包括外消旋混合物以及立体异构富集的混合物(例如, R/S = 30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35 和 70/30)。

[0040] 除非另有说明,术语“立体异构纯”是指包括化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如,具有一个立构中心的化合物的立体异构纯组合物实质上不含该化合物的相对的立体异构体。具有两个立构中心的化合物的立体异构纯组合物实质上不含该化合物的其它的非对映体。典型的立体异构纯化合物包括大于约 80 重量%的化合物的一种立体异构体和小于约 20 重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约 90 重量%的化合物的一种立体异构体和小于约 10 重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约 95 重量%的化合物的一种立体异构体和小于约 5 重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约 97 重量%的化合物的一种立体异构体和小于约 3 重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约 99 重量%的化合物的一种立体异构体和小于约 1 重量%的该化合物的其它立体异构体。

[0041] 除非另有说明,术语“被取代的”当用于描述化学结构或部分时,是指该结构或部分的衍生物,其中其一个或多个氢原子被诸如但不限于以下的原子、化学部分或官能团取代:醇,醛,炔氧基,烷酰基氧基,炔氧基羰基,烯基,烷基(例如,甲基,乙基,丙基,叔丁基),炔基,炔基羰基氧基(-OC(O)烷基),酰胺(-C(O)NH-烷基-或-烷基NHC(O)烷基),脒基(-C(NH)NH-烷基或-C(NR)NH₂),胺(伯、仲和叔胺,诸如烷基氨基,芳基氨基,芳基烷基氨基),芳酰基,芳基,芳基氧基,偶氮基,氨基甲酰基(-NHC(O)O-烷基-或-OC(O)NH-烷基),甲氨酰(例如,CONH₂,以及CONH-烷基,CONH-芳基和CONH-芳基烷基),羰基,羧基,羧酸,羧酸酐,羧酸酰氯,氰基,酯,环氧化物,醚(例如,甲氧基,乙氧基),胍基,卤代,卤代烷基(例如,-CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃),杂烷基,半缩醛,亚胺(伯和仲亚胺),异氰酸酯,异硫氰酸酯,酮,腈,硝基,氧代,磷酸二酯,硫化物,磺酰胺基(例如,SO₂NH₂),砜,磺酰基(包括烷基磺酰基,芳基磺酰基和芳基烷基磺酰基),亚砜,硫醇(例如,巯基,硫醚)和脲(-NHCONH-烷基-)。

[0042] 除非另有说明,术语“包括”意思是“包括但不限于”。类似地,术语“诸如”意思是

“诸如但不限于”。

[0043] 除非另有说明,在一系列名词前面紧接着的一个或多个形容词被认为是修饰每个名词。例如,措辞“任选地被取代的烷基、芳基或杂芳基”具有与“任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基”相同的含义。

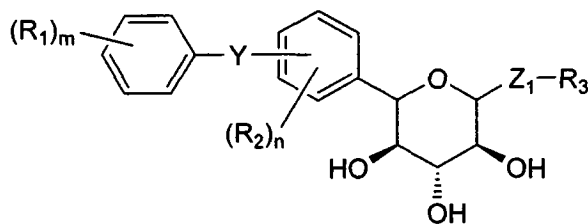
[0044] 需要指出的是,形成更大化合物的一部分的化学部分在本文中可以用其作为单个分子的名称或通常用于其游离基的名称来描述。例如,术语“吡啶”“吡啶基”在用于描述连接于其它化学部分的基团时具有相同的含义。因此,两个短语“XOH,其中X为吡啶基”和“XOH,其中X为吡啶”具有相同的含义,并且包括化合物吡啶-2-酚、吡啶-3-酚和吡啶-4-酚。

[0045] 需要指出的是,如果一个结构或一个结构的一部分的立体化学没有用例如粗体或虚线表示,则该结构或该结构部分被解释为包括其所有的立体异构体。此外,图中表示的具有不饱和化合价的任何原子都被假定为连接于足够的氢原子,以满足其化合价。另外,用与一个虚线平行的一个实线表示的化学键包括单键和双键(例如,芳香族的),前提是如果化合价允许的话。

[0046] 5.2 方法

[0047] 本发明包括制备式 I 的化合物及其盐和共晶体的方法:

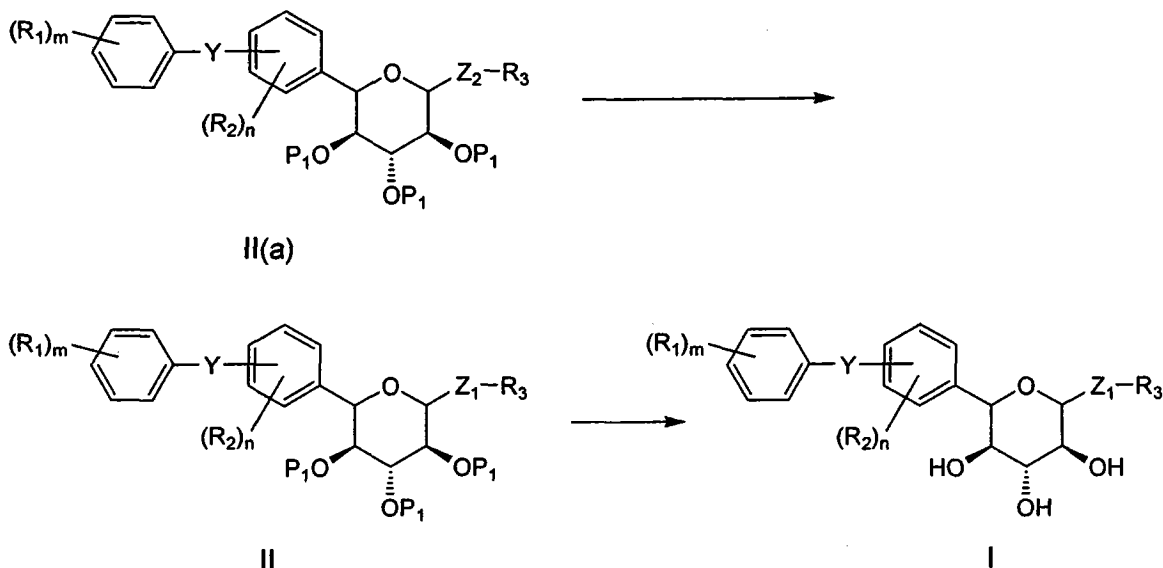
[0048]



[0049] 其中:Y为O、S、NR₄或C(R₄)₂;Z₁为O、S、SO或SO₂;每个R₁独立地为氢、卤素、氰基、OR_{1A}、SR_{1A}或任选地被取代的烷基;每个R_{1A}独立地为氢或任选地被取代的烷基或芳基;每个R₂独立地为氢、卤素、氰基、OR_{2A}、SR_{2A}或任选地被取代的烷基;每个R_{2A}独立地为氢或任选地被取代的烷基或芳基;R₃为任选地被取代的烷基、芳基或杂环;每个R₄独立地为氢或任选地被取代的烷基或芳基;n为1-3;和m为1-3。

[0050] 具体的方法如以下反应路线1中所示:

[0051]



[0052] 反应路线 1

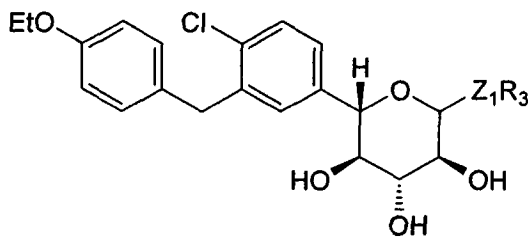
[0053] 其中每个 P_1 独立地为在酸性条件下稳定的羟基保护基。在这个方法中, 将式 II (a) 的化合物氧化, 得到式 II 的化合物, 然后使其与碱接触, 得到式 I 的化合物。合适的氧化条件是本领域中已知的, 包括使用过氧化物, 诸如间氯过氧苯甲酸, 过氧乙酸, 臭氧, 以下的混合物: 过氧化氢或过氧化氢复合物 (例如, 过氧化氢脲) 与酸酐 (例如, 邻苯二甲酸酐)。适合的碱也是本领域中已知的, 包括烷氧化物、氢氧化物、碳酸盐和胺。

[0054] 当然, 本文中提供的各个部分 (例如, R_1-R_3) 的定义中所包括的可能具有反应性的部分可以使用本领域中已知的方法保护起来。此外, 最终产物可以经历本领域中已知的进一步的反应, 以得到式 I 所包括的其它化合物。也可以使最终产物结晶化。在一个方法中, 产品与氨基酸 (例如, L- 苯基丙氨酸、L- 苯基甘氨酸、L- 精氨酸) 共结晶化。

[0055] 对于本文中公开的所有一般结构和反应 (例如, 在反应路线 1-3 中公开的), 在适当时, 本发明的某些实施方案使得 Y 为 $C(R_4)_2$ 。在其它实施方案中, Z_1 为 S、SO 或 SO_2 。在其它实施方案中, 每个 P_1 独立地为 $C(O)R_5$, 其中每个 R_5 独立地为烷基、芳基、烷基芳基或芳基烷基。 P_1 的实例包括乙酰基、苯甲酰基和新戊酰基。在其它实施方案中, R_1 为 OR_{1A} 和 R_{1A} 为例如任选地被取代的低级烷基。在其它实施方案中, R_2 为卤素。在其它实施方案中, R_3 为低级烷基 (例如, 甲基或乙基)。在其它实施方案中, R_4 为氢。在其它实施方案中, m 为 1。在其它实施方案中, n 为 1。

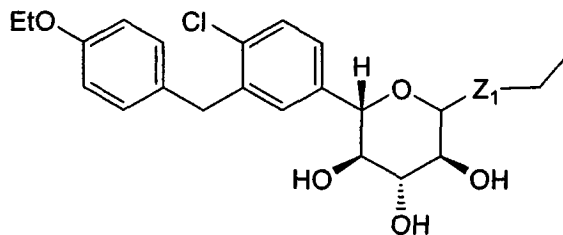
[0056] 在一个实施方案中, Y 为 CH_2 , Z_1 为 S 或 SO_2 , R_1 为乙氧基, R_2 为氯, 和 R_3 为甲基。例如, 在具体的方法中, 式 I 的化合物由下式表示:

[0057]



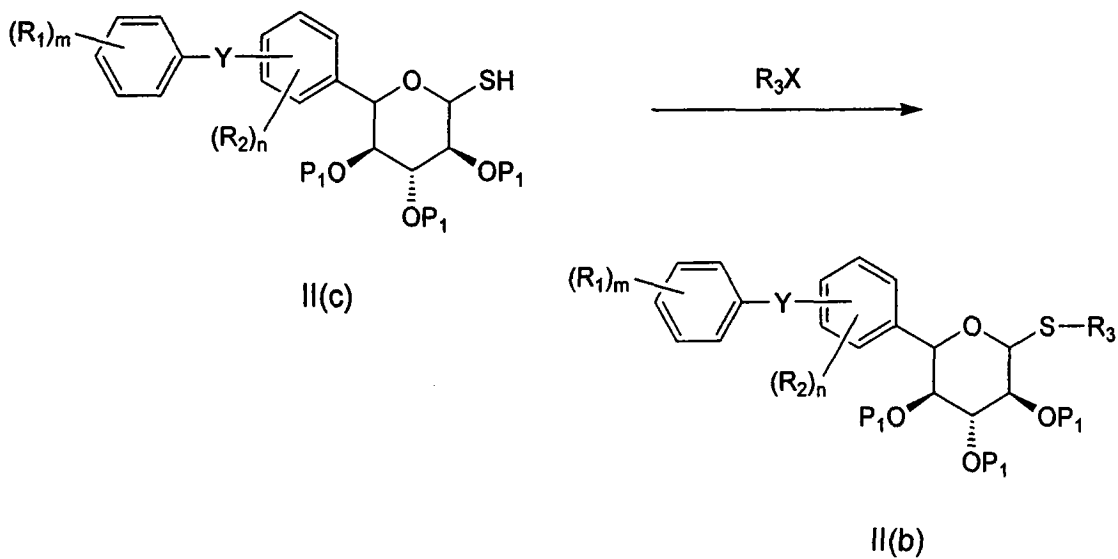
[0058] 在另一个实施方案中, Y 为 CH_2 , Z_1 为 S 或 SO_2 , R_1 为乙氧基, R_2 为氯, 和 R_3 为乙基。例如, 在具体的方法中, 式 I 的化合物由下式表示:

[0059]



[0060] 在具体的实施方案中,式 II(a) 的化合物为式 II(b),式 II(b) 可以如反应路线 2 中所示制备:

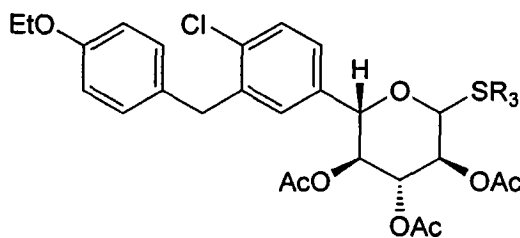
[0061]



[0062] 反应路线 2

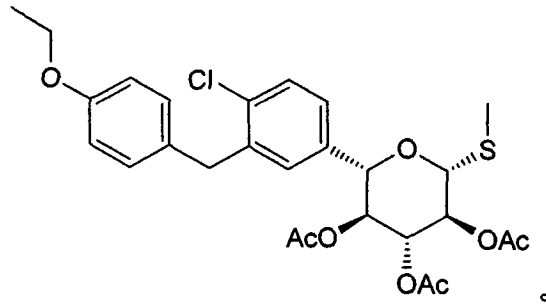
[0063] 其中 X 为溴、碘、烷磺酰基或烯氧基磺酰基。合适的反应条件是本领域中已知的。例如,可以使用碱性条件(例如,使用碱,诸如 N,N-二异丙基乙基胺)。在一个方法中,式 II(b) 的化合物由下式表示:

[0064]



[0065] 式 II(b) 的一个具体的化合物为 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯:

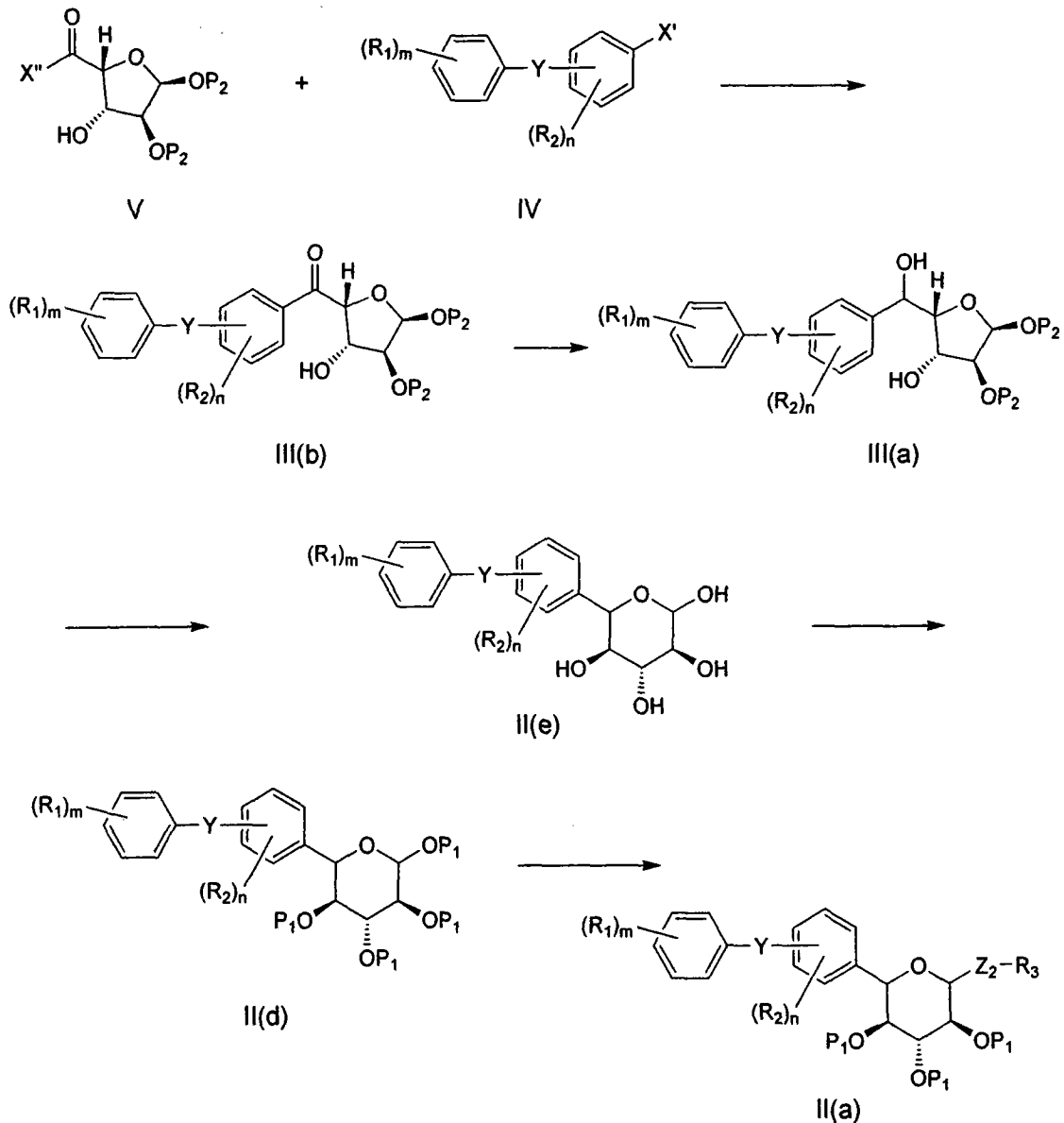
[0066]



[0067] 通过差示扫描量热法 (DSC) 测量 (起始温度), 这个化合物的特定晶形具有约 156°C 的熔点。该晶型提供的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图具有在约 7.7、11.9、12.4、16.9、19.5、19.9、21.9、23.2、24.1、和 / 或 27.7 度 2θ 的一个或多个峰。如本领域技术人员公知的, 晶形的 X 射线衍射图中的峰的相对强度可以随如何制备样品以及如何收集数据的不同而不同。据此, 在图 1 中提供这种晶形的 XRPD 图的一个示例。

[0068] 通常, 式 II (a) 的化合物可以通过以下反应路线 3 中所示方法制备:

[0069]



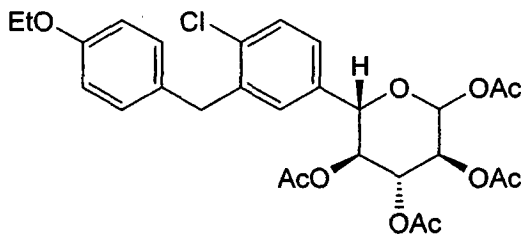
[0070] 反应路线 3

[0071] 其中：每个 P_2 独立地为在酸性条件下稳定的羟基保护基，或两个 P_2 合起来形成单个的保护基； X' 为氯、溴或碘；和 X'' 为离去基团（例如，氨基、烃氧基氨基、羟基、卤素、烃氧基、苯氧基、羧基、磺酰基）。在特定的方法中，每个 P_2 独立地为 $C(O)R_6$ ，或两个 P_2 合起来形成 $C(R_6)_2$ ，其中每个 R_6 独立地为烃基、芳基、烃基芳基或芳基烃基。

[0072] 在这个方法中，可以通过使式 II(d) 的化合物与试剂接触来获得式 II(a) 的化合物，并且反应条件取决于 Z_2 的性质。例如，可以使式 II(d) 的化合物与路易斯酸（例如，三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯）和硫脲接触，得到其中 Z_2 为 S 的化合物（例如，式 II(c)，如上述反应路线 2 中所示的）。式 II(d) 的化合物可以在酸性条件与羟基化合物接触，得到其中 Z_2 为 O 的化合物。

[0073] 可以通过使式 II(e) 的化合物与 P_1-X' 在合适的反应条件下接触来获得式 II(d) 的化合物，其中 X' 为氯、溴、碘、烃基羧基、烃磺酰基或烃氧基磺酰基。合适的反应条件是本领域中已知的。例如，反应可以由诸如吡啶的碱来催化。在特定的实施方案中，式 II(d) 的化合物由下式表示：

[0074]

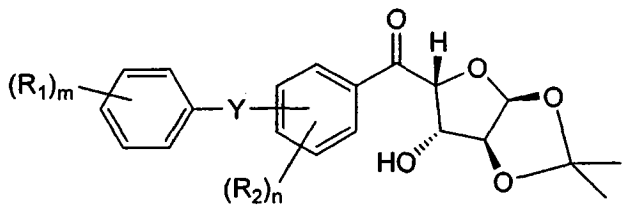


[0075] 且 P_1 的盐为例如酰基氯或乙酸酐。

[0076] 式 II(e) 的化合物可以通过使式 III(a) 的化合物在足以提供式 II(e) 的化合物的条件下与酸接触。合适的酸是本领域中已知的，包括乙酸、盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸和甲苯磺酸。

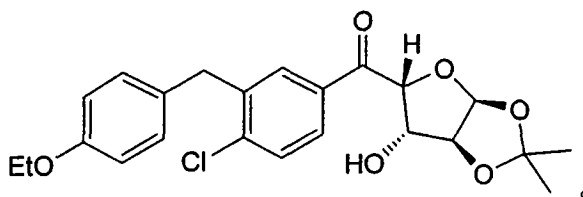
[0077] 式 III(a) 的化合物可以通过将式 III(b) 的化合物还原来制备。合适的还原条件是本领域中已知的，包括使用氯化铷和氢化硼钠、硼烷复合物、酶促还原、和氢化或转移氢化。在特定的实施方案中，式 III(b) 的化合物由下式表示：

[0078]



[0079] 具体的式 III(b) 的化合物为 (4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂戊环-5-基)甲酮：

[0080]

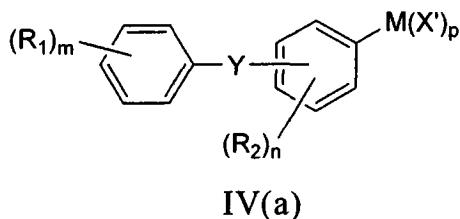


[0081] 通过 DSC 测量（起始温度），这个化合物的特定晶形具有约 113°C 的熔点。该晶型

提供的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图具有在约 7.6、13.2、17.0、17.4、18.6、19.5、20.5、20.8 和 / 或 23.2 度 2θ 的一个或多个峰。在图 2 中提供这种晶形的 XRPD 图的一个示例。

[0082] 式 III (b) 的化合物可以通过使式 IV 的化合物与式 V 的化合物偶联来制备。合适的偶联条件是本领域中公知的, 包括使用金属化试剂 (例如, 镁或锂) 或诸如镁试剂 (例如, 烷基镁卤化物、二烷基镁、锂三烷基镁卤化物) 和有机锂试剂 (例如, 正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂) 的金属转移试剂。因此, 式 III (b) 的化合物可以使用式 IV (a) 的化合物在适合的条件下制备:

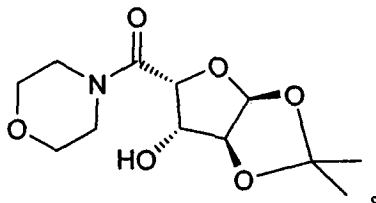
[0083]



[0084] 其中 M 为适当的金属, 诸如 Na、K、Li 或 Mg, X' 为 Cl、Br 或 I, 且 p 取决于金属, 为 0、1 或 2。

[0085] 在特定的方法中, 式 V 的化合物为使得 X'' 为氨基 (例如, 吗啉基)。具体的式 V 的化合物为 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢呋喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-基) (吗啉基) 甲酮:

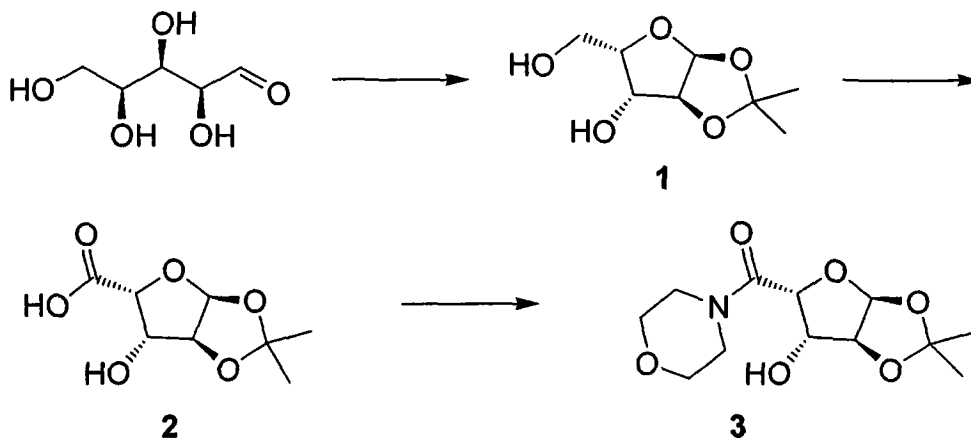
[0086]



[0087] 通过 DSC 测量 (起始温度), 这个化合物的特定晶形具有约 136°C 的熔点。该晶型提供的 XRPD 图具有在约 9.0、16.9、17.6、18.2、18.4、18.8 和 / 或 22.7 度 2θ 的一个或多个峰。在图 3 中提供这种晶形的 XRPD 图的一个示例。

[0088] 这个具体的式 V 的化合物可以通过诸如反应路线 4 中所示的方法来制备:

[0089]



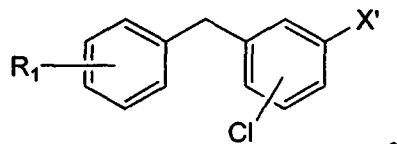
[0090] 反应路线 4

[0091] 合适的反应条件是本领域中公知的, 并且包括如下在实施例中描述的那些。通常,

使 L-(-)-木糖在足以提供化合物 1 的条件下环化, 然后将其氧化, 得到化合物 2, 然后使其在足以提供 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂戊环-5-基)(吗啉基)甲酮的条件下与吗啉接触。本发明包括式 1 和 2 的化合物, 包括其晶体形式。

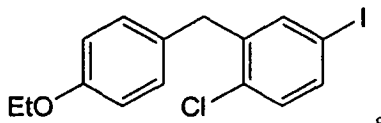
[0092] 回到反应路线 3, 在本发明的特定方法中, 式 IV 的化合物由下式表示:

[0093]



[0094] 具体的式 IV 的化合物为 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯:

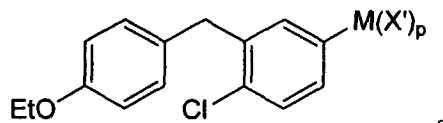
[0095]



[0096] 这个化合物的特定晶形具有约 65°C 熔点 (通过 mp 装置测定的)。该晶型提供的 XRPD 图具有在约 5.1、13.5、15.2、20.3、22.2 和 / 或 27.0 度 2θ 的一个或多个峰。在图 4 中提供这种晶形的 XRPD 图的一个示例。

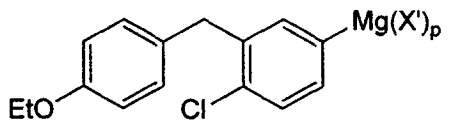
[0097] 特定的式 IV(a) 的化合物包括由下式表示的那些:

[0098]



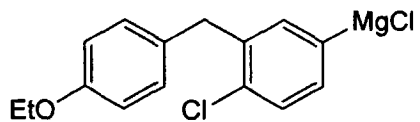
[0099] 更具体的化合物由下式表示:

[0100]



[0101] 具体的式 IV(a) 的化合物为 (4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基) 镁碘化物和 (4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基) 镁氯化物, 如下所示:

[0102]



[0103] 式 IV 和 V 的化合物可以通过以下公开的那些方法以及本领域中已知的方法来制备。参见, 例如美国专利 6, 515, 117; Davis, N. J. 等人, *Tetrahedron Letters* 34(7): 1181-4(1993)。

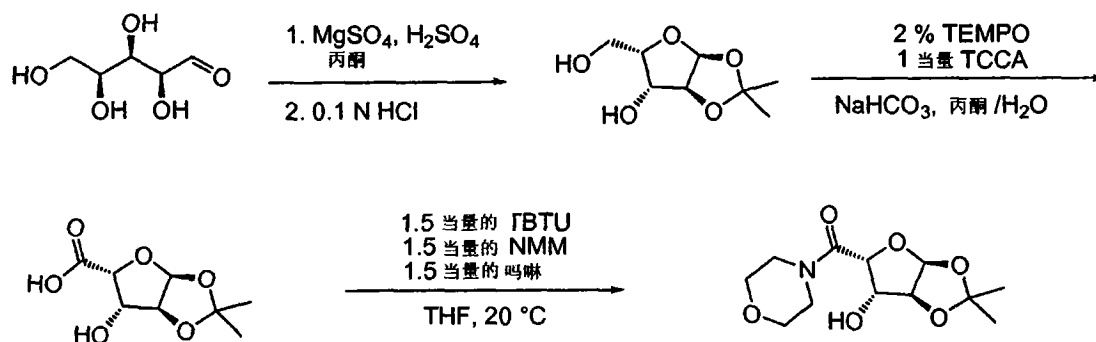
6. 实施例

[0104] 可以从以下实施例来理解本发明的各个方面, 但不用于限制本发明的范围。

[0105] 6.1 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂戊

环-5-基)(吗啉基)甲酮的合成

[0106]



[0107] 向装备有机械搅拌器、带有温度传感器的橡胶隔片和气体鼓泡器的 12L 三口圆底烧瓶加入 L-(-)-木糖 (504.40g, 3.360mol)、丙酮 (5L, 试剂级) 和无水 MgSO_4 粉末 (811.23g, 6.740mol/2.0 当量)。将悬浮液在环境温度下搅拌, 然后加入浓 H_2SO_4 (50mL, 0.938mol/0.28 当量)。观察到温和的放热 (在约 1 小时内温度升高到 24°C), 将反应在环境温度下搅拌过夜。在 16.25 小时之后, TLC 显示所有的 L-木糖都已经消耗掉, 主要的产物是双丙酮化合物以及一些 (3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-6-醇。将反应混合物过滤并将收集的固体用丙酮洗涤两次 (每次 500mL)。将在搅拌的黄色滤液用浓 NH_4OH 溶液 (39mL) 中和到 $\text{pH} = 8.7$ 。在搅拌 10 分钟之后, 通过过滤除去悬浮的固体。将滤液浓缩, 得到粗的双丙酮化合物中间体, 为黄色油状物 (725.23g)。将所述黄色油状物悬浮于在装备有机械搅拌器、带有温度传感器的橡胶隔片和气体鼓泡器的 5L 三口圆底烧瓶中搅拌的 2.5L 水中。用 1N 盐酸 (142mL) 将 pH 从 9 调节到 2 并室温搅拌 6 小时, 直到 GC 显示双丙酮化合物中间体充分转化为 (3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-6-醇。通过添加 50% w/w K_2HPO_4 水溶液中和反应, 直到 $\text{pH} = 7$ 。然后将溶剂蒸发并加入乙酸乙酯 (1.25L), 得到白色悬浮液, 将其过滤。将滤液真空浓缩, 得到橙色油状物, 将其溶解于 1L 甲基叔丁基醚中。这个溶液具有 KF 0.23 重量%的水, 将其浓缩, 得到 (3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-6-醇, 为橙色油状物 (551.23g, 86% 收率, 通过 GC 测定为 96.7 面积%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 3H) 1.37 (s, 3H) 3.51 (dd, $J = 11.12, 5.81\text{Hz}$, 1H) 3.61 (dd, $J = 11.12, 5.05\text{Hz}$, 1H) 3.93-4.00 (m, 1H) 3.96 (s, 1H) 4.36 (d, $J = 3.79\text{Hz}$, 1H) 4.86 (br. s., 2H) 5.79 (d, $J = 3.54\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO-d_6) δ 26.48, 27.02, 59.30, 73.88, 81.71, 85.48, 104.69, 110.73。

[0108] 在 20°C 向 (3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-6-醇 (25.0g, 131mmol) 在丙酮 (375mL, 15 倍) 和 H_2O (125mL, 5 倍) 中的溶液加入 NaHCO_3 (33.0g, 3.0 当量)、NaBr (2.8g, 20mol%) 和 TEMPO (0.40g, 2mol%)。将混合物冷却到 $0-5^\circ\text{C}$, 然后分多个部分加入固体三氯异氰尿酸 (TCCA, 30.5g, 1.0 当量)。将悬浮液在 20°C 搅拌 24 小时。加入甲醇 (20mL) 并将混合物在 20°C 搅拌 1 小时。这时形成白色悬浮液。将混合物过滤, 用丙酮洗涤 (50mL, 2 倍)。在真空下除去有机溶剂并将水层用 EtOAc 提取 (300mL, 12 倍 x3) 并将合并的有机层浓缩, 得到油质的混合物, 含一些固体残余物。加入丙酮 (125mL, 5 倍) 并将混合物过滤。然后将丙酮溶液浓缩, 得到期望的酸 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-甲酸), 为黄

色固体 (21.0g, 79%)。¹H NMR(甲醇-d₄) δ 6.00(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.72d, J = 3.2Hz, 1H), 4.53(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.38(d, J = 3.2Hz, 1H), 1.44(s, 3H), 1.32(s, 3H)。

[0109] 向 (3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-甲酸 (5.0g, 24.5mmol) 的 THF(100mL, 20 倍) 溶液中加入 TBTU(11.8g, 1.5 当量)、N-甲基吗啉 (NMM, 4.1mL, 1.5 当量) 并将混合物在 20℃ 搅拌 30 分钟。然后加入吗啉 (3.2mL, 1.5 当量), 并将反应混合物在 20℃ 搅拌另外的 6 小时。通过过滤滤除固体, 并将滤饼用 THF 洗涤 (10mL, 2 倍 x2)。将有机溶液真空浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 从 1:4 到 4:1), 得到 4.3g 的期望的吗啉酰胺 (64%), 为白色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.02(d, J = 3.2Hz, 1H), 5.11(brs, 1H), 4.62(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.58(d, J = 3.2Hz, 1H), 3.9-3.5(m, 8H), 1.51(s, 3H), 1.35(s, 3H)。

[0110] 6.2((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-基)(吗啉基)甲酮的可选合成方法

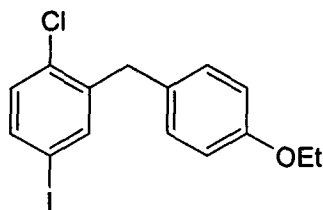
[0111] 将二醇 (3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-6-醇在乙腈 (5.38kg, 65% w/w, 3.50kg 活性, 18.40mol)、乙腈 (10.5L) 和 TEMPO(28.4g, 1mol%) 中的溶液加入到 K₂HPO₄(0.32kg, 1.84mol) 和 KH₂PO₄(1.25kg, 9.20mol) 的水 (10.5L) 溶液中。在冷却下制备 NaClO₂(3.12kg, 80% w/w, 27.6 摩尔, 1.50eq) 的水 (7.0L) 溶液和 K₂HPO₄(2.89kg, 0.90eq) 的水 (3.0L) 溶液。将漂白剂 (3.0L, 约 6% 的家用级) 与 K₂HPO₄ 溶液混合。加入约 20% 的 NaClO₂ 溶液 (1.6L) 和漂白剂 /K₂HPO₄ 溶液 (400mL, ~ 1mol%)。同时加入两种溶液的其余部分。反应混合物变为深红棕色, 并观察到缓慢放热。NaClO₂ 溶液的添加速率为约 40mL/min (3-4 小时加入) 和漂白剂 /K₂HPO₄ 溶液的添加速率为约 10-12mL/min (10 小时加入), 同时保持批料为 15-25℃。每 5-6 小时进行一次另外的 TEMPO (14.3g, 0.5mol%) 的添加直到反应完成 (通常两次添加就足够了)。用氮气吹扫顶部空间到含水的涤气器, 以保持黄绿色气体不会在容器中蓄积。将反应混合物冷却到 < 10℃ 并在 1 小时内用分三个部分的 Na₂SO₃ (1.4kg, 0.6eq) 猝灭。然后将反应混合物在 5-15℃ 用 H₃PO₄ 酸化直到 pH 达到 2.0-2.1 (2.5-2.7L)。将各层分开并将水层用乙腈提取 (10.5Lx3)。合并的有机层在 < 35℃ (28-32℃ 蒸气, 45-50℃ 浴温) 真空浓缩 (~ 100-120 托) 到少量 (~ 6-7L) 然后用乙腈 (40L) 冲洗, 直到在用乙腈稀释至约 12-15L 的体积时溶液的 KF 达到 < 1%。在 4-6 小时内加入吗啉 (1.61L, 18.4mol, 1.0eq) 并将浆状物在氮气气氛下老化过夜。将混合物冷却到 0-5℃ 并老化 3 小时, 然后过滤。滤饼用乙腈 (10L) 洗涤。在流动的氮气下干燥, 得到 4.13kg 的 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-甲酸的) 吗啉盐, 为白色固体 (92-94% 纯度, 基于 ¹H NMR 测定, 含 1,4-二甲氧基苯作为内标), 纯度校正后的收率为 72-75%。¹H NMR(D₂O) δ 5.96(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.58(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.53(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.30(d, J = 3.2Hz, 1H), 3.84(m, 2H), 3.18(m, 2H), 1.40(s, 1H), 1.25(s, 1H)。¹³C NMR(D₂O) δ 174.5, 112.5, 104.6, 84.2, 81.7, 75.0, 63.6, 43.1, 25.6, 25.1。

[0112] 将 ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-甲酸的) 吗啉盐 (7.85kg, 26.9mol)、吗啉 (2.40L, 27.5mol) 和硼酸 (340g, 5.49mol, 0.2eq) 加入到甲苯 (31L) 中。将得到的浆状物脱气并在氮气下在使用迪安-斯达克榻水器 (Dean-Stark trap) 的情况下加热回流 12 小时, 然后冷却到室温。将混合物过滤, 以

除去不溶物质,并将滤饼用甲苯 (5L) 洗涤。将滤液浓缩到约 14L 并用甲苯 (~80L) 冲洗,以除去过量的吗啉。在最终体积达到~12L 时,在 60-70°C 缓慢加入庚烷 (14L)。将得到的浆状物逐渐冷却到室温并老化 3 小时。将其过滤并用庚烷 (12L) 洗涤,在氮气下干燥,得到浅粉红色固体 (6.26kg, 97% 纯度, 98% 收率)。熔点: 136°C (DSC)。¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.2Hz, 1H), 3.9-3.5 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。¹³C NMR (甲醇-d₄) δ 26.84, 27.61, 44.24, 47.45, 68.16, 77.14, 81.14, 86.80, 106.87, 113.68, 169.05。

[0113] 6.31-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯的合成

[0114]



[0115] 为装备有机械搅拌器、带有温度传感器的橡胶隔片和带有气体鼓泡器的恒压加料漏斗的 2L 三口圆底烧瓶加入 2-氯-5-碘苯甲酸 (199.41g, 0.706mol)、二氯甲烷 (1.2L, KF = 0.003 重量% 水) 并将悬浮液设置为在环境温度搅拌。加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.6mL, 1.1mol%), 随后在 11 分钟内加入草酰氯 (63mL, 0.722mol, 1.02 当量)。将反应在环境温度下搅拌过夜, 反应变为溶液。在 18.75 小时之后, 加入另外的草酰氯 (6mL, 0.069mol, 0.10 当量), 以消耗未反应的起始材料。在 2 小时之后, 将反应混合物真空浓缩, 得到粗的 2-氯-5-碘苯甲酰基氯, 为浅黄色泡沫状物, 将其直接用于下一步骤。

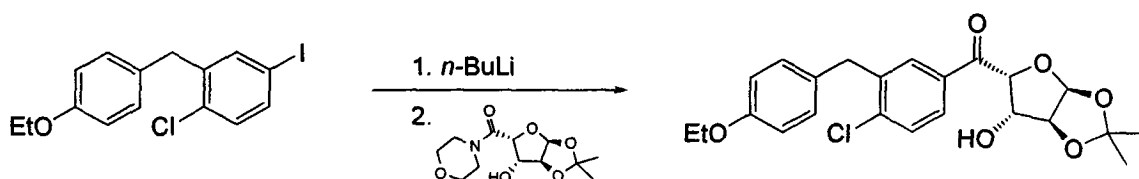
[0116] 为装备有机械搅拌器、带有温度传感器的橡胶隔片和带有气体鼓泡器的恒压漏斗的带夹套的 2L 三口圆底烧瓶加入氯化铝 (97.68g, 0.733mol, 1.04 当量)、二氯甲烷 (0.65L, KF = 0.003 重量% 水) 并将悬浮液设置为在氮气下搅拌并冷却到约 6°C。然后在 7 分钟内加入乙氧基苯 (90mL, 0.712mol, 1.01 当量), 保持内部温度低于 9°C。得到的橙色溶液用二氯甲烷 (75mL) 稀释并冷却到 -7°C。然后在 13 分钟内加入 2-氯-5-碘苯甲酰氯 (≤ 0.706mol) 在 350mL 二氯甲烷中的溶液, 保持内部温度低于 +3°C。将反应混合物轻微加热并在 +5°C 保持 2 小时。HPLC 分析显示反应完成, 将反应猝灭到在搅拌下在带夹套的圆底烧瓶中预先冷却 (~5°C) 的 450mL 2N 盐酸中的。所述猝灭在 10 分钟内分为多个部分进行, 保持内部温度低于 28°C。将经过猝灭的双相混合物在 20°C 搅拌 45 分钟, 并将下面的有机相用 1N 盐酸 (200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (两次, 200mL/次)、以及饱和氯化钠水溶液 (200mL) 洗涤。将经过洗涤的提取物在旋转蒸发器上浓缩, 得到粗的 (2-氯-5-碘苯基) (4-乙氧基苯基) 甲酮, 为灰白色固体 (268.93g, 通过 HPLC 在 220nm 测定为 99.0 面积%, 在 200nm 测定含 1.0 面积% 区域异构体, 98.5% “原样” 收率)。

[0117] 为装备有机械搅拌器、带温度传感器的橡胶隔片和气体鼓泡器的 1L 三口圆底烧瓶加入粗的 (2-氯-5-碘苯基) (4-乙氧基苯基) 甲酮 (30.13g, 77.93mmol)、乙腈 (300mL, KF = 0.004 重量% water) 并将悬浮液设置为在氮气下搅拌, 并冷却到约 5°C。然后加入三乙基硅烷 (28mL, 175.30mmol, 2.25 当量), 随后加入三氟化硼-二乙醚化物 (24mL, 194.46mmol, 2.50 当量), 所述三氟化硼-二乙醚化物在约 30 秒内加入。在 30 分钟内将反应温热到环境温度, 并搅拌 17 小时。将反应用甲基叔丁基醚 (150mL) 稀释, 随后在约 1

分钟内加入饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL)。注意到温和的气体放出,将双相溶液在环境温度搅拌 45 分钟。上面的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 洗涤并用饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤。将经过洗涤的提取物在旋转蒸发器上浓缩到约其原始体积的一半并用水 (70mL) 稀释。进一步在 45°C 真空浓缩,直到形成白色颗粒,将其在搅拌下冷却到环境温度。在环境温度下约 30 分钟之后,通过过滤分离悬浮的固体,用水 (30mL) 洗涤并在 45°C 真空干燥。在约 2.5 小时之后,得到 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯,为略蜡状的白色粒状粉末。(28.28g,通过 HPLC 在 220nm 测定为 98.2 面积%,97.4% “原样”收率)。

[0118] 6.4(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂戊环-5-基)甲酮的合成

[0119]



[0120] 在 0-5°C 向 1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-4-碘苯 (500mg, 1.34mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液加入 *i*-PrMgCl (2.0M in THF, 1.0mL, 2.00mmol), 并将混合物在 0-5°C 搅拌 1.5 小时。在 0-5°C 滴加 (3aS,5R,6S,6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂戊环-5-基(吗啉基)甲酮 (146.5mg, 0.536mmol) 的 THF (1.0mL) 溶液并将混合物保持搅拌 1 小时,温热到 20°C 并在 20°C 搅拌 2 小时。反应用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭,用 MTBE 提取,用盐水洗涤。将有机层浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到期望的酮 (178mg, 76%), 为白色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.88(dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.86(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.07(d, J = 3.2Hz, 1H), 5.21(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.58(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.56(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.16(d, J = 7.2Hz, 2H), 4.03(q, J = 7.2Hz, 2H), 1.54(s, 3H), 1.42(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.37(s, 3H)。

[0121] 6.5(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂戊环-5-基)甲酮的可选合成方法

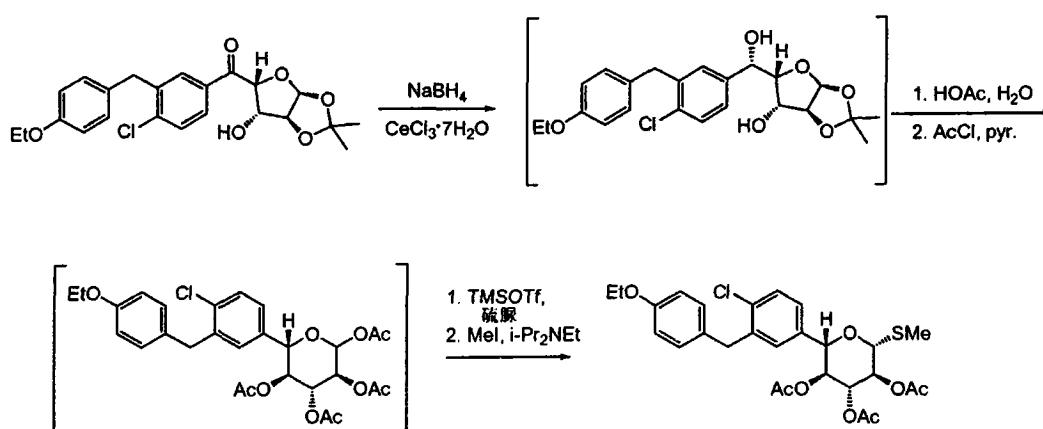
[0122] 在室温向装备有机械搅拌器、温度控制器和氮气入口的 20L 反应器加入碘化物 (3.00kg, 8.05mol) 和 THF (8L, 吗啉基酰胺的 4 倍) 并冷却到 -5°C。在 -5°C 在 3 小时内向上述溶液滴加 *i*-PrMgCl 的 THF 溶液 (Aldrich 2M, 4.39L, 8.82mol)。将这个格氏溶液用于以下的酮形成中。

[0123] 在室温向装备有机械搅拌器、温度控制器和氮气入口的 50L 反应器加入吗啉基酰胺 (HPLC 纯度 = 97 重量%, 2.01kg, 7.34mol) 和 THF (11L, 5.5 倍) 并在室温搅拌 45 分钟,和在 30°C 搅拌 15 分钟。然后将均质的溶液冷却到 -25°C。在 -25°C 在 3 小时内向这个溶液中加入 *t*-BuMgCl 的 THF 溶液 (Aldrich 1M, 7.32L, 7.91mol)。然后在 -20°C 在 41 分钟内将上述的格氏溶液加入到这个溶液中。得到的溶液进一步在 -20°C 搅拌,之后猝灭。在 0°C 在剧烈搅拌下将反应混合物加入到 10 重量% NH₄Cl 水溶液 (10L, 5 倍) 中并在 0°C 搅拌 30 分钟。在 0°C 向这个混合物缓慢加入 6N HCl (4L, 2 倍), 得到澄清的溶液,将其在 10°C 搅拌 30 分钟。在分相之后,有机层用 25 重量% NaCl 水溶液 (5L, 2.5 倍) 洗涤。在 (200 毫巴,

浴温 50℃) 条件下将有机层浓缩到 3 倍溶液。加入 EtOAc (24L, 12 倍), 在 (150 毫巴, 浴温 50℃) 条件下蒸发到 3 倍溶液。在通过精炼过滤除去固体之后, 加入 EtOAc (4L, 2 倍) 并浓缩到干燥 (150 毫巴, 浴温 50℃)。然后将湿滤饼转移到装备有机械搅拌器、温度控制器和氮气入口的 50L 反应器中。在加入 EtOAc 之后, 将悬浮液在 70℃ 加热, 得到 2.5 倍均质溶液。在相同的温度下向得到的均质溶液缓慢加入庚烷 (5L, 2.5 倍)。为均质溶液引入晶种并在 70℃ 缓慢加入庚烷 (15L, 7.5 倍), 得到稍混浊的溶液。在 70℃ 搅拌 0.5 小时之后, 将悬浮液慢慢冷却到 60℃, 并在 60℃ 搅拌 1 小时。然后将悬浮液缓慢冷却到室温并在相同的温度搅拌 14 小时。收集晶体并用庚烷洗涤 (8L, 4 倍), 在 45℃ 真空干燥, 得到期望的酮, 为蓬松的固体 (2.57kg, 通过 HPLC 测定为 100 重量%, 纯度校正后的收率为 81%)。

[0124] 6.6 (2S, 3S, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的合成

[0125]



[0126] 向酮 (4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-羟基-2,2-二甲基四氢吡喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂戊环-5-基) 甲酮 (114.7g, 0.265mol) 的 MeOH (2L, 17 倍) 溶液加入 CeCl₃·7H₂O (118.5g, 1.2 当量) 并将混合物在 20℃ 搅拌直到所有的固体溶解。然后将混合物冷却到 -78℃ 并将 NaBH₄ (12.03g, 1.2 当量) 分多个部分加入, 使得反应的温度不超过 -70℃。将混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时, 缓慢温热到 0℃ 并用饱和 NH₄Cl 水溶液 (550mL, 5 倍) 猝灭。将混合物真空浓缩, 以除去 MeOH, 然后用 EtOAc 提取 (1.1L, 10 倍 x2) 并用盐水洗涤 (550mL, 5 倍)。将合并的有机物真空浓缩, 得到期望的醇, 为无色油状物 (粗产物, 115g)。向这个无色油状物加入 AcOH (650mL) 和 H₂O (450mL) 并将混合物加热到 100℃ 并搅拌 15 小时。然后将混合物冷却到室温 (20℃) 并真空浓缩, 得到黄色油状物 (粗产物, ~118g)。向这个粗的油状物加入吡啶 (500mL) 并将混合物冷却到 0℃。然后, 加入 Ac₂O (195mL, ~8.0 当量) 并使混合物温热到 20℃ 并在 20℃ 搅拌 2 小时。反应用 H₂O (500mL) 猝灭并用 EtOAc (1000mL) 稀释。分离有机层并真空浓缩, 以除去 EtOAc 和吡啶。残余物用 EtOAc (1000mL) 稀释并用 NaHSO₄ 水溶液 (1N, 500mL, x2) 和盐水 (300mL) 洗涤。将有机层浓缩, 得到期望的四乙酯盐中间体, 为黄色泡沫状物 (~133g)。

[0127] 向四乙酸酯 (133g, 0.237mol, 假定为纯的) 和硫脲 (36.1, 2.0 当量) 的二氧杂环己烷 (530mL, 4 倍) 溶液中加入三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) (64.5mL, 1.5 当量) 并将反应混合物加热到 80℃, 保持 3.5 小时。将混合物冷却到 20℃ 并加入 MeI (37mL, 2.5 当量) 和 N,N'-二异丙基乙基胺 (DiPEA) (207mL, 5.0 当量), 将混合物在 20℃ 搅拌 3 小时。然

后将混合物用甲基叔丁基醚 (MTBE) (1.3L, 10 倍) 稀释并用 H₂O 洗涤 (650mL, 5 倍 x2)。分离有机层并真空浓缩, 得到黄色固体。向这个黄色固体加入 MeOH (650mL, 5 倍) 并将混合物在 60℃ 再打浆 2 小时, 然后冷却到 0℃ 并在 0℃ 搅拌 1 小时。将混合物过滤并将滤饼用 MeOH 洗涤 (0℃, 70mL, x3)。将滤饼在 45℃ 真空干燥过夜, 得到期望的三乙酸酯 (2S, 3S, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基)-6-(甲基硫) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (88g, 4 步总收率为 60%), 为浅黄色固体。¹HNMR(CDC1₃) δ 7.37(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.85(m, 2H), 5.32(t, J = 9.6Hz, 1H), 5.20(t, J = 9.6Hz, 1H), 5.05(t, J = 9.6Hz, 1H), 4.51(d, J = 9.6Hz, 1H), 4.38(d, J = 9.6Hz, 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 = 7.2Hz, 3H)。

[0128] 6.7(2S, 3S, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基)-6-(甲基硫) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的可选合成方法

[0129] 在氮气气氛下向 50L 反应器加入 40L MeOH, 随后加入酮 (2.50kg, 5.78mol) 和 CeCl₃ · 7H₂O (2.16kg, 1.0 当量)。加入甲醇 (7.5L) 作为漂洗 (合计 47.5L, 19 倍)。在 15-25℃ 缓慢加入 (35 分钟) 新制备的 NaBH₄ (87.5g, 0.4 当量) 在 1N NaOH 水溶液 (250mL) 中的溶液。然后将混合物搅拌 15 分钟。反应混合物的 HPLC 分析显示约 90 : 10 的非对映体比例。反应用 10 重量%的 NH₄Cl 水溶液 (2.5L, 1 倍) 猝灭并将混合物真空浓缩到 5 倍, 用水 (10L, 4 倍) 和 MTBE (12.5L, 5 倍) 稀释。将混合物冷却到 10℃ 并加入 6N 盐酸, 直到混合物的 pH 达到 2.0。继续搅拌 10 分钟并将各层分开。有机层用 H₂O 洗涤 (5L, 2 倍)。合并的水层用 MTBE 提取 (12.5L, 5 倍)。合并的有机层用盐水 (2.5L, 1 倍) 洗涤并真空浓缩到 3 倍。加入 MeCN (15L, 6 倍)。将混合物再次浓缩到 10L (4 倍) 并通过精炼过滤除去任何固体残余物。滤饼用最小量的 MeCN 洗涤。

[0130] 将有机滤液转移到 50L 反应器中, 加入预先制备的 20mol% H₂SO₄ 水溶液 (61.8mL 98% 浓 H₂SO₄ 和 5L H₂O)。将混合物加热到 80℃, 保持 2 小时, 然后冷却到 20℃。反应用饱和 K₂CO₃ 水溶液 (5L, 2 倍) 猝灭并用 MTBE (15L, 6 倍) 稀释。分离有机层, 用盐水 (5L, 2 倍) 洗涤并真空浓缩到 5L (2 倍)。加入 MeCN (12.5L, 5 倍) 并将混合物浓缩到 7.5L (3 倍)。

[0131] 将上述的 (3S, 4R, 5R, 6S)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-2,3,4,5-四醇的 MeCN 溶液冷却到 10℃, 添加二甲基氨基吡啶 (17.53g, 2.5mol%), 随后缓慢添加乙酸酐 (3.23L, 6.0 当量) 和三乙胺 (5L, 2 倍, 6.0 当量), 使得混合物的温度被保持在低于 20℃。然后将反应温热到 20℃ 并搅拌 1 小时, 用 MTBE (15L, 6 倍) 稀释。混合物缓慢地用水 (7.5L, 3 倍) 猝灭。分离有机层并依次用 KHCO₃ 饱和水溶液 (5L, 2 倍)、1N NaHSO₄ (5L, 2 倍) 和盐水 (5L, 2 倍) 洗涤。

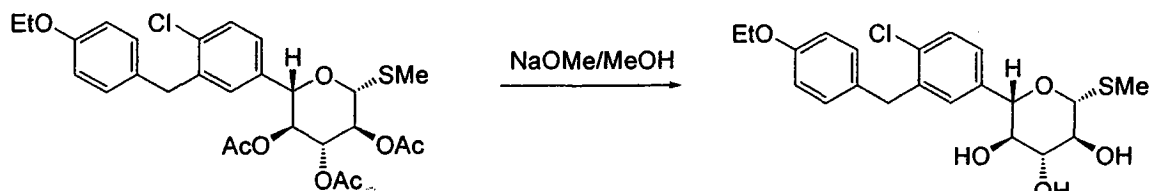
[0132] 然后将有机层真空浓缩到 5L (2 倍)。加入 MeCN (12.5L, 5 倍) 并将溶液浓缩到 7.5L (3 倍) (KF = 0.08%)。加入二氧杂环己烷 (12.5L, 5 倍) 并将溶液浓缩到 7.50L (3 倍) (KF = 0.02%)。通过精炼过滤除去任何残余的固体, 并将滤饼用最小量的二氧杂环己烷 (500mL) 洗涤。

[0133] 向上述滤液加入硫脲 (880g, 2.0 当量) 和 TMSOTf (1.57L, 1.5 当量)。将反应混合物加热到 80℃, 保持 3 小时 (> 97% 转化)。将混合物冷却到 20℃ 并加入碘甲烷 (541mL, 1.5 当量) 和二异丙基乙基胺 (3.02L, 3.0 当量), 将混合物在 20℃ 搅拌 18 小时。加入额外的碘甲烷 (90mL, 0.25 当量) 并将混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。然后将混合物用 MTBE (25L,

10 倍) 稀释并用水洗涤 (12.5L, 5 倍 x2)。分离有机层并真空浓缩到 ~ 5L (2 倍)。加入 MeOH (12.5L, 5 倍) 并将混合物浓缩到 5 倍, 得到浆状物。然后将混合物在 60°C 加热 1 小时并冷却到 0°C, 在 0°C 搅拌 1 小时。将混合物过滤并将滤饼用 MeOH 洗涤 (0°C, 2.5L, 1 倍 x2, 1.0L, 0.4 倍)。将滤饼在 45°C 真空干燥过夜, 得到期望的三乙酸酯 (1.49kg, 4 个步骤的总收率为 47%), 为浅黄色 / 灰白色固体。

[0134] 6.8 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0135]



[0136] 在 20°C 向 (2S, 3S, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (90.0g, 0.164mol) 在 MeOH (900mL, 10 倍) 中的浆状物加入含 NaOMe 的 MeOH (25 重量%, 18mL, 0.2 倍) 并将混合物在 20°C 搅拌 2 小时, 直到所有的固体小时。然后将混合物浓缩到 300mL, 加入到 H₂O (1L) 中并搅拌 1 小时。将固体过滤并用 H₂O 洗涤 (100mL, x3), 将滤饼在 45°C 真空干燥过夜, 得到期望的甲基硫醚 (67.0g, 95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.15 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.64 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0137] 6.9 无水的 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 1 型结晶的制备

[0138] 在略正压的氮气气氛下, 向 50L 反应器加入 MeOH (12L) 和所述三乙酸酯 (1.70Kg, 3.09mol)。加入甲醇 (5L) 作为漂洗。然后在 20°C 在 15 分钟内向所述浆状物加入含 NaOMe 的 MeOH (25 重量%, 340mL, 0.2 倍) 并将混合物在 20°C 搅拌 2 小时, 直到所有的固体消失。在 45 分钟内向混合物缓慢加入水 (25.5L, 15 倍), 并加入 5g 晶种 (DSC 123°C)。有固体析出并将混合物在 20°C 搅拌 1 小时, 冷却到 0°C 并搅拌 30 分钟。将固体过滤并用水洗涤 (1.7L, 1 倍, x2), 将滤饼在 45°C 真空干燥过夜, 得到标题化合物 (通过 DSC 峰确定熔点为 ≈ 123°C; 1.28Kg, 97.7% 收率)。

[0139] 6.10 无水的 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 2 型结晶的制备

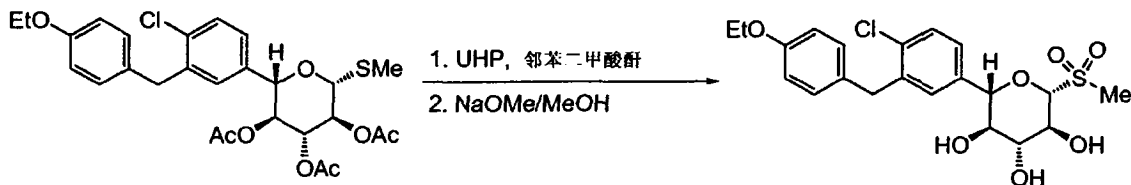
[0140] 在略正压的氮气气氛下, 向 50L 反应器加入 MEK (2-丁酮, 4L) 和 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 1 型 (1.49Kg)。加入 MEK (3.45L) 作为漂洗。将混合物加热到 80°C 并在 1.5 小时内缓慢加入庚烷 (14.9L, 10 倍)。开始有固体析出, 在 6 小时内向混合物加入庚烷 (14.9L, 10 倍)。将混合物在 80°C 搅拌 15 小时。在 3 小时内将混合物冷却到 20°C 并在 20°C 搅拌 1 小时。将固体过滤并将滤饼用 MEK/庚烷 (2.5 : 7.5, v/v, 1.49L, 1 倍 x2) 洗涤, 在氮气下干燥 12 小时, 并在 50°C 真空干燥 24 小时, 得到标题化合物, 为白色固体 (通过 DSC 峰测定熔点 ≈ 134°C; 1.48Kg, 98% 回收率)。

[0141] 6.11 无水的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 2 型结晶的可选制备方法

[0142] 向 250L 反应器加入所述三乙酸酯 (10kg) 和甲醇 (75kg)。加入甲醇钠 (1.6kg, 30% 溶液), 并用 5kg 甲醇漂洗。将混合物在室温搅拌至少 2 小时或直到反应完成。加入炭 (Darco G-60, 1kg), 使用 5kg 甲醇漂洗。将混合物在 40℃ 加热 1 小时, 冷却到室温, 并过滤通过硅藻土。滤饼用甲醇 (10kg) 洗涤。加入水 (100kg) 并将混合物真空浓缩。加入 MTBE (200kg) 和水 (50kg) 并分相。有机层用水 (100kg) 洗涤并真空浓缩。加入 MEK (100kg) 并将约相同的溶剂真空蒸馏。重复这个 MEK 加入和蒸馏, 以使溶液干燥。加入足够的 MEK 以产生 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇在 50L MEK 中的溶液。将这个溶液精炼过滤并在约 80℃ 加入庚烷 (100L)。加入 2 型晶种 (0.1kg), 随后在 80℃ 缓慢加入庚烷 (100L)。继续在 80℃ 加热 8 小时, 在至少 3 小时时间内冷却到 20℃, 在这个温度下保持至少 2 小时, 过滤并用 MEK/庚烷洗涤。将滤饼在 50℃ 真空干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (6.6kg, 86% 收率)。

[0143] 6.12 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基磺酰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0144]



[0145] 向过氧化氢脒 (UHP, 92.34g, 6.0 当量) 和邻苯二甲酸酐 (72.70g, 3.0 当量) 的混合物中加入 MeCN (720mL) 和 MeOH (180mL)。将混合物在 20℃ 搅拌直到所有的固体溶解。然后加入 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (90.00g, 0.163mol) 的 MeCN (540mL, 6 倍) 溶液并将混合物在 20℃ 搅拌 7 小时。混合物用 EtOAc (900mL, 10 倍) 稀释和用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (900mL, 450mL) 和 H₂O (450mL) 洗涤。然后将有机层真空浓缩, 得到白色固体 (~95g)。向上述的白色固体加入 MeOH (900mL), 然后加入含 NaOMe 的 MeOH (25 重量%, 18mL, 0.2 倍) 并将混合物在 20℃ 搅拌 3 小时, 直到所有的固体消失。将混合物浓缩到 300mL 并将其在搅拌下缓慢加入到 H₂O (1350mL) 中。继续搅拌 1 小时。将固体过滤并将滤饼用 H₂O 洗涤 (90mL, x2), 并在 45℃ 真空干燥过夜, 得到期望的磺 (71.4g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.081 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.42 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.6Hz, 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 = 7.2Hz, 3H)。

[0146] 上面引用的所有出版物 (例如, 专利和专利申请) 都全文并入本文作为参考。

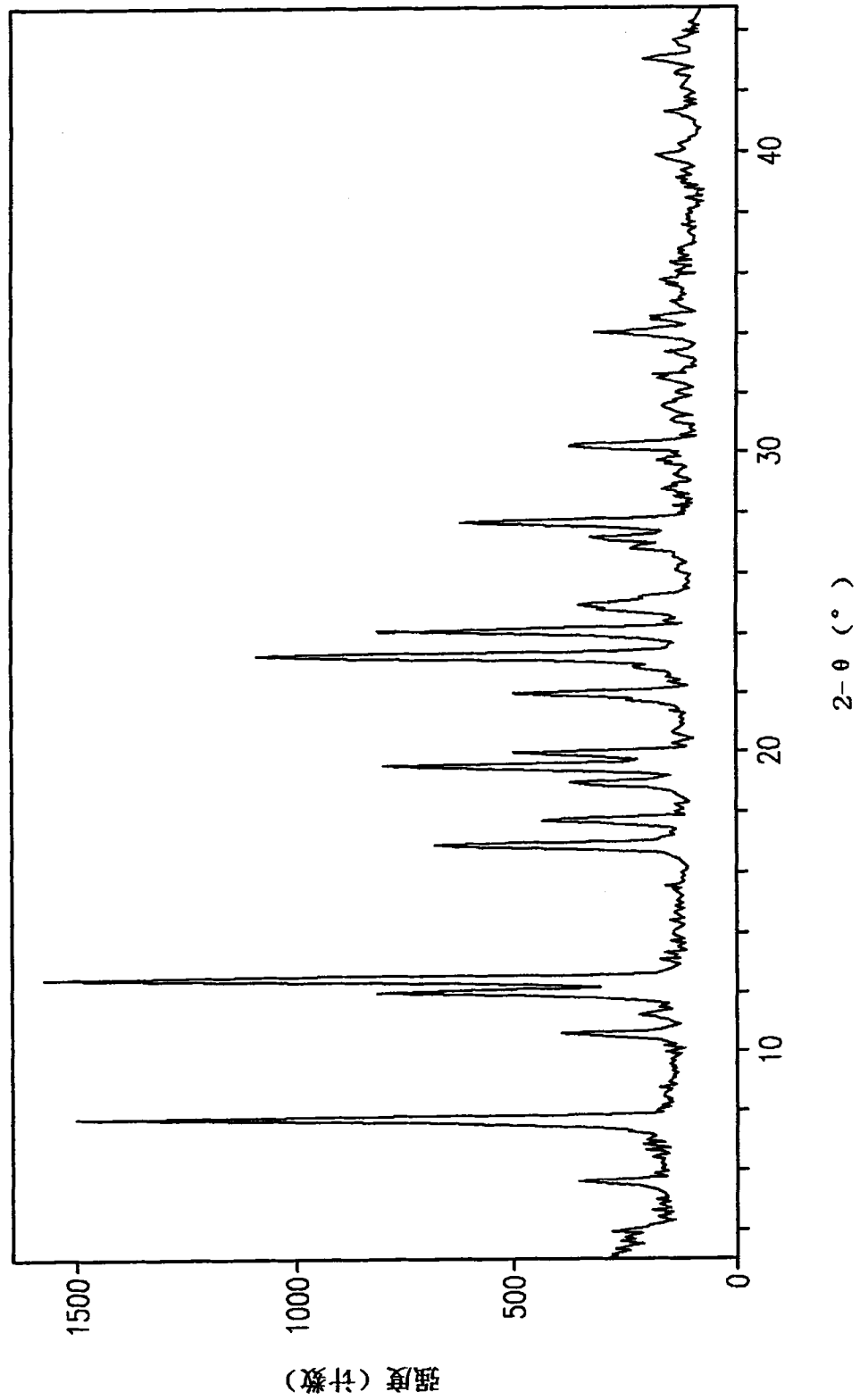


图 1

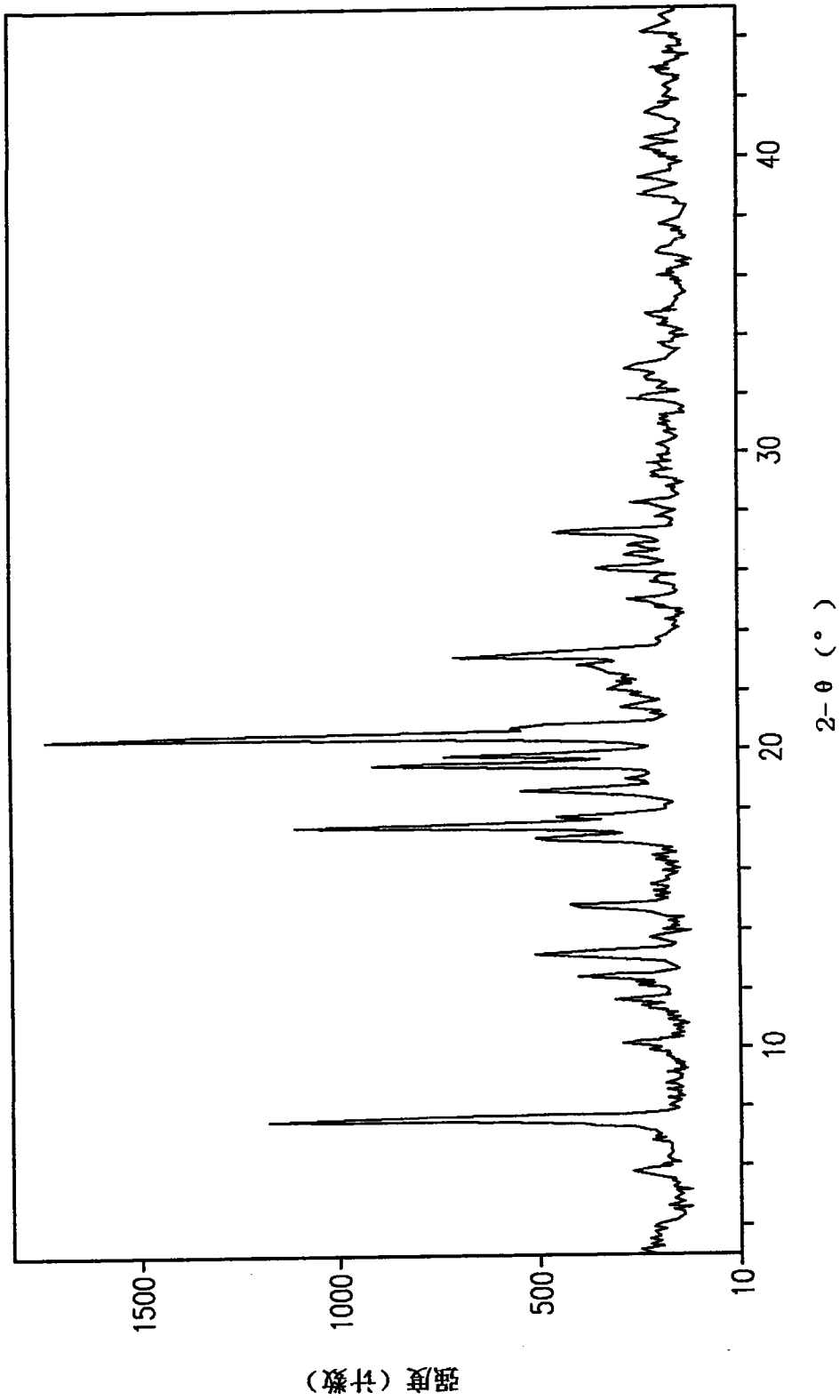


图 2

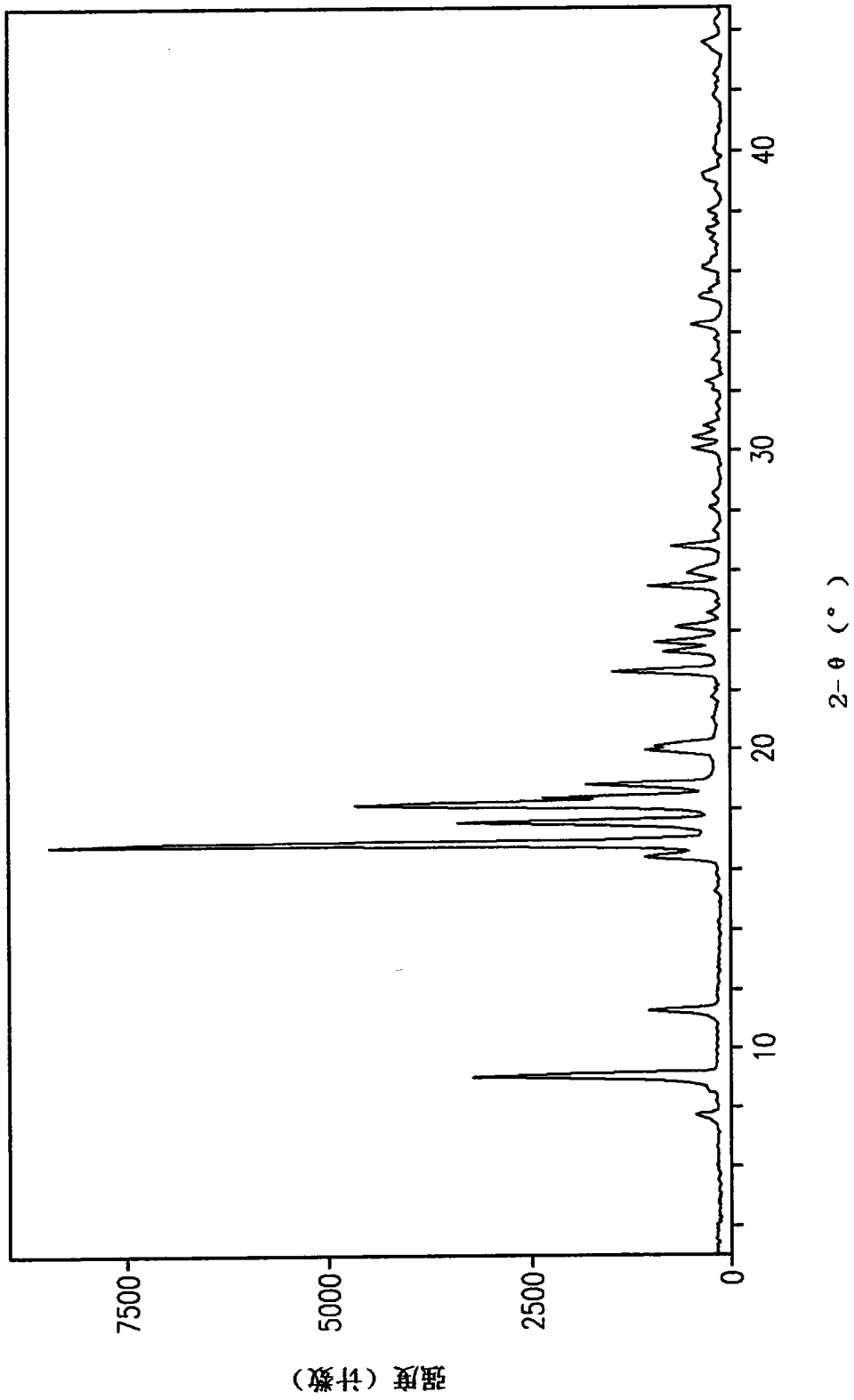


图 3

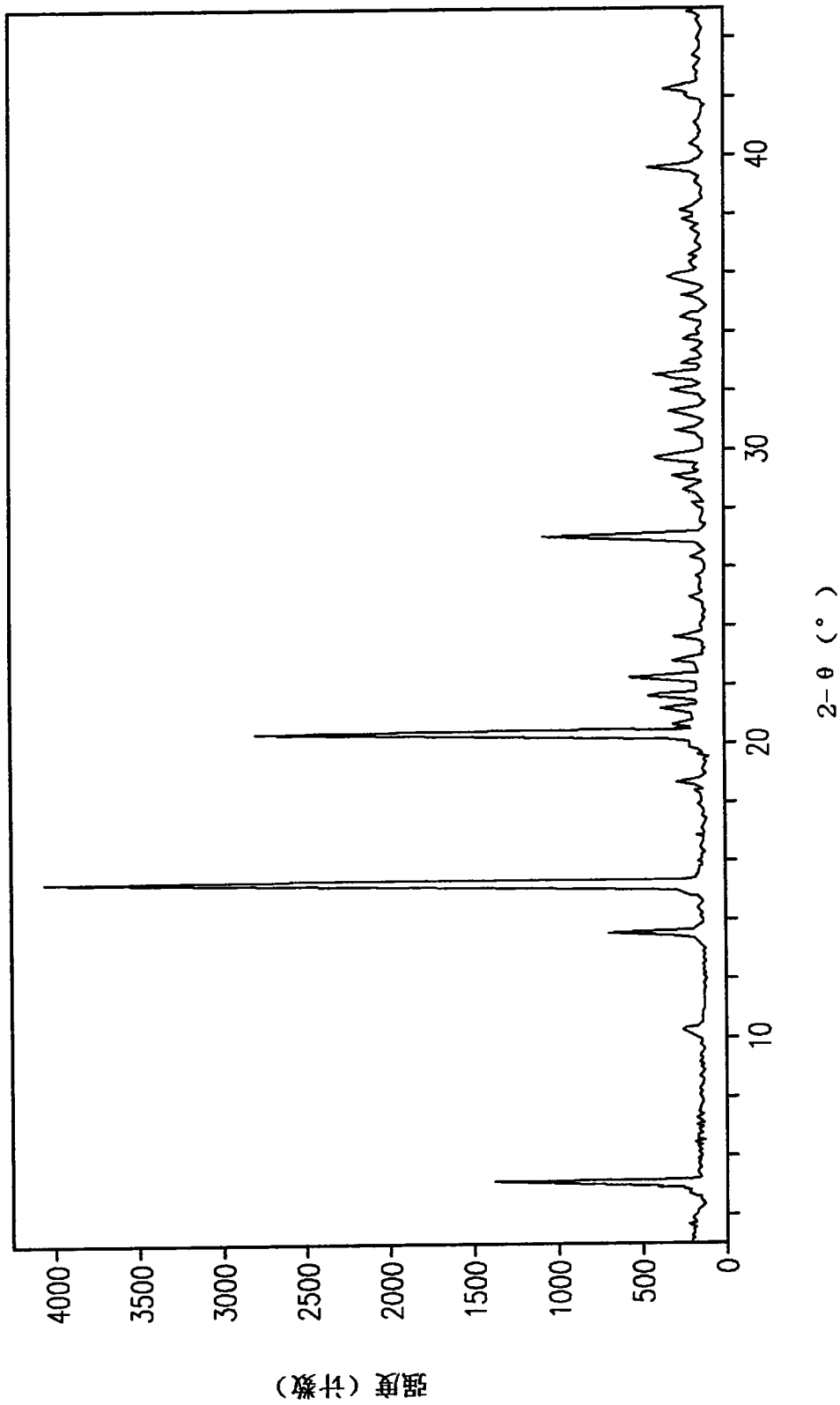


图 4