

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810088495.2

[51] Int. Cl.

C07H 15/203 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

C07C 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月10日

[11] 公开号 CN 101260130A

[22] 申请日 2003.12.23

[21] 申请号 200810088495.2

分案原申请号 200380110040.1

[30] 优先权

[32] 2003.1.3 [33] US [31] 60/437847

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 P·P·德什潘德

B·A·埃尔斯沃思 J·辛

C·赖 G·克里斯皮诺

M·E·兰达佐 J·Z·古古塔斯

T·W·登策尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 李连涛

权利要求书7页 说明书50页

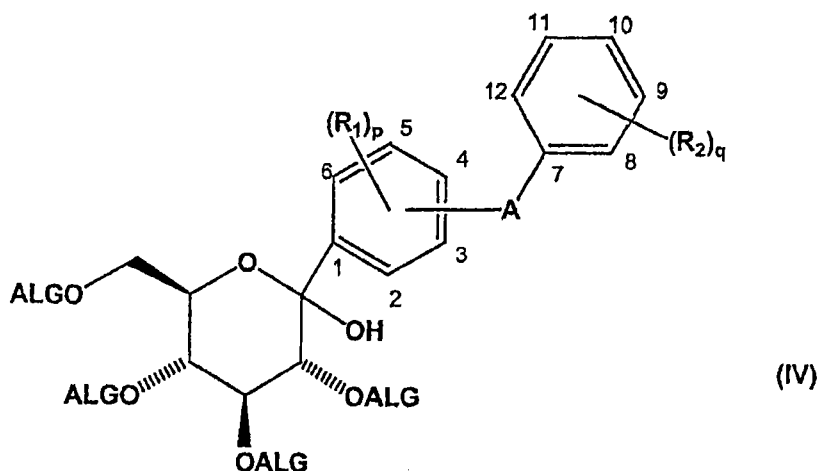
[54] 发明名称

制备 C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂的方法

[57] 摘要

制备 C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂及其中间体的方法, 所述抑制剂用于治疗糖尿病及相关疾病。所述 C-芳基葡糖苷可与氨基酸络合物形成试剂络合。

1. 一种制备式(IV)中间体化合物的方法



其中:

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基, 其中 p 为 1 至 4, 且条件是当溴、氯和氟存在时, 只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在;

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基, 其中 q 为 1 至 5; 和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 1 至 3, 且条件是当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

条件是当 R_1 中的一个为溴; 和

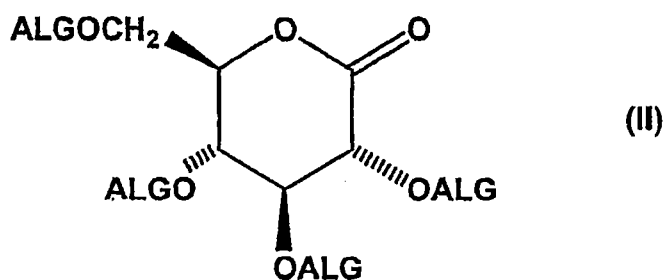
如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

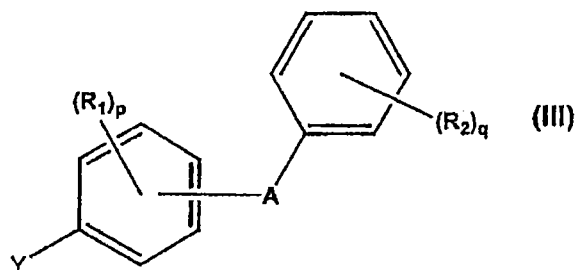
当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟, 和

当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟; 且

ALG 为酸不稳定保护基团, 所述方法包括使式(II)化合物

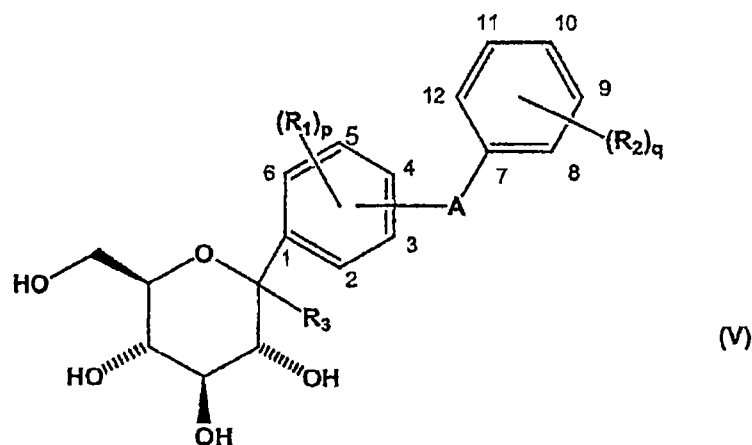


其中 ALG 定义同上，与下式(III)化合物反应形成式(IV)化合物，



其中 R_1 、 R_2 、 A 、 p 和 q 定义同上，且 Y 为金属。

2. 一种制备式(V)中间体化合物的方法



其中：

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基，其中 p 为 1 至 4，且条件是当溴、氯和氟存在时，只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在；

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基，其中 q 为 1 至 5；

R_3 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基；和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$ ，其中 n 为 1 至 3，且

条件是当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

条件是当 R_1 中的一个为溴; 和

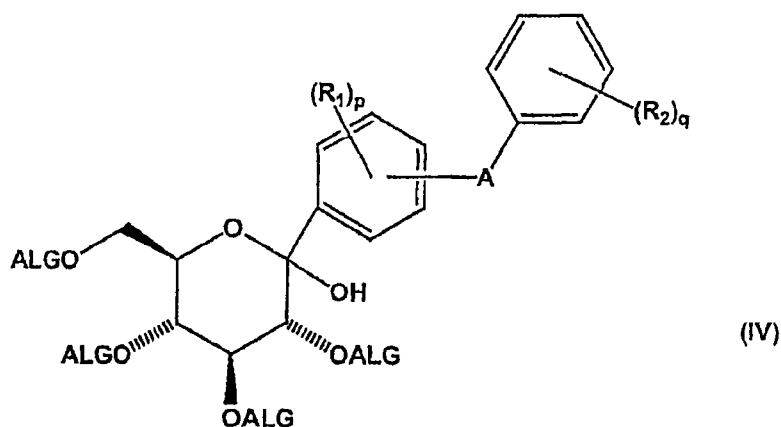
如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟, 和

当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟, 所述方法包括:

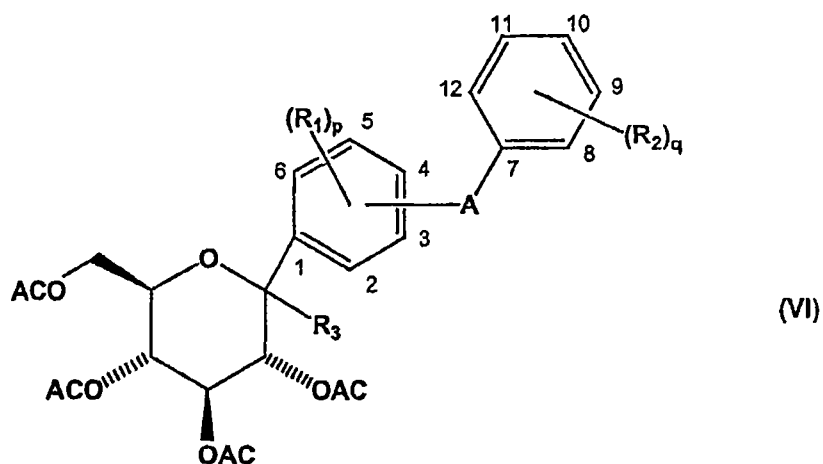
使式(IV)化合物



其中 R_1 、 R_2 、A、p 和 q 定义同上, 且 ALG 为酸不稳定保护基团, 与苷化试剂反应形成式(V)化合物。

3. 权利要求 2 的方法, 所述方法还包括从反应混合物中分离式(V)化合物。

4. 一种制备式(VI)中间体化合物的方法



其中：

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基，其中 p 为 1 至 4，且条件是当溴、氯和氟存在时，只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在；

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基，其中 q 为 1 至 5；

R_3 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基；和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$ ，其中 n 为 1 至 3，且条件是当 A 在 4-位时， R_1 不为溴；

条件是当 R_1 中的一个为溴；和

如果 A 在 3-或 6-位，则溴在 5-位，

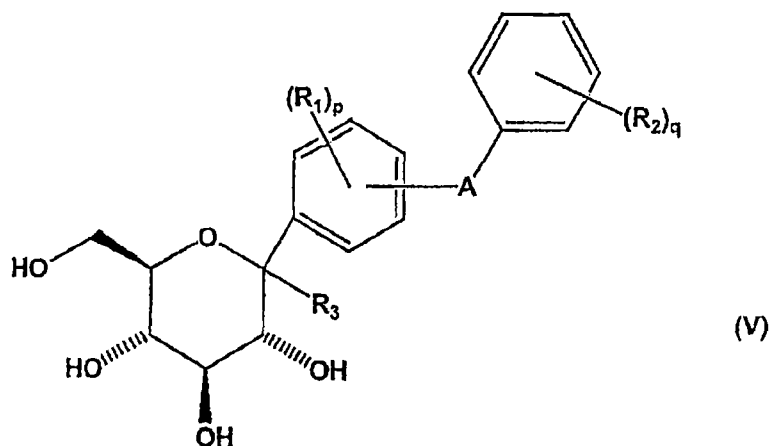
如果 A 在 2-或 5-位，则溴在 3-位，和

当溴在 3-位，且 A 在 2-或 5-位时，则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同，且不为溴、氯或氟，和

当溴在 5-位，且 A 在 3-或 6-位时，则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同，且不为溴、氯或氟；且

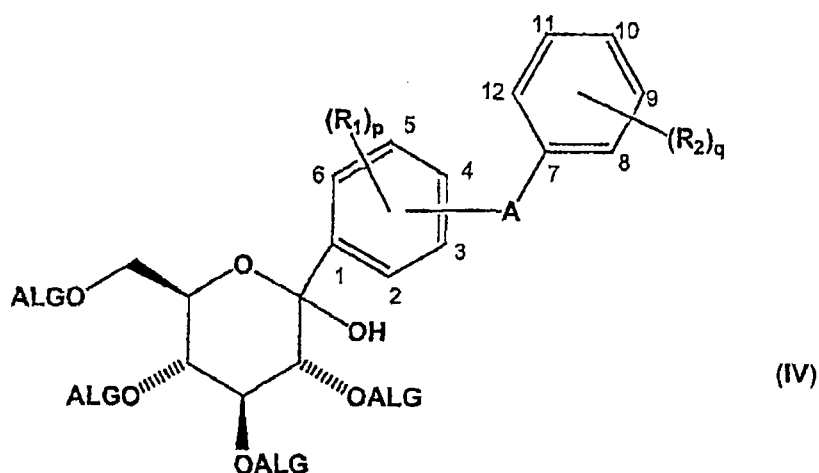
AC 为酰基保护基团，所述方法包括：

使式(V)化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 p 和 q 定义同上，与酰化剂反应形成式(VI)化合物。

5. 一种式(IV)化合物



其中：

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基，其中 p 为 1 至 4，且条件是当溴、氯和氟存在时，只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在；

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基，其中 q 为 1 至 5；

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$ ，其中 n 为 1 至 3，且

条件是当 A 在 4-位时， R_1 不为溴；

条件是当 R_1 中的一个为溴；和

如果 A 在 3-或 6-位，则溴在 5-位，

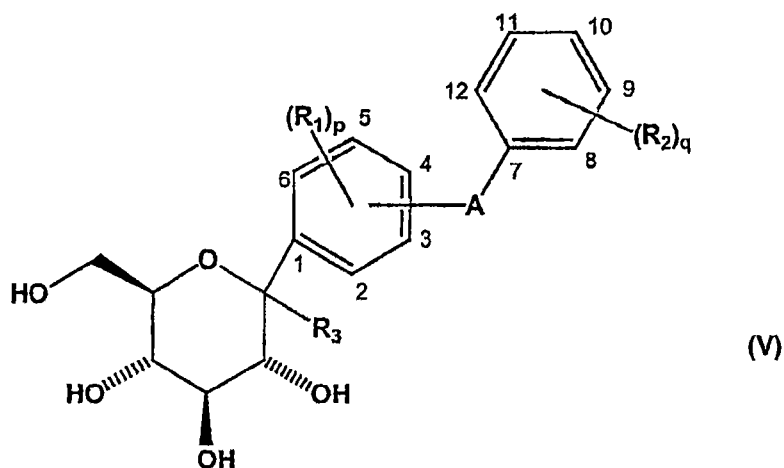
如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟, 和

当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟; 且

ALG 为酸不稳定保护基团。

6. 一种式(V)化合物



其中:

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基, 其中 p 为 1 至 4, 且条件是当溴、氯和氟存在时, 只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在;

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基, 其中 q 为 1 至 5;

R_3 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基; 和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 1 至 3, 且

条件是当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

条件是当 R_1 中的一个为溴; 和

如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

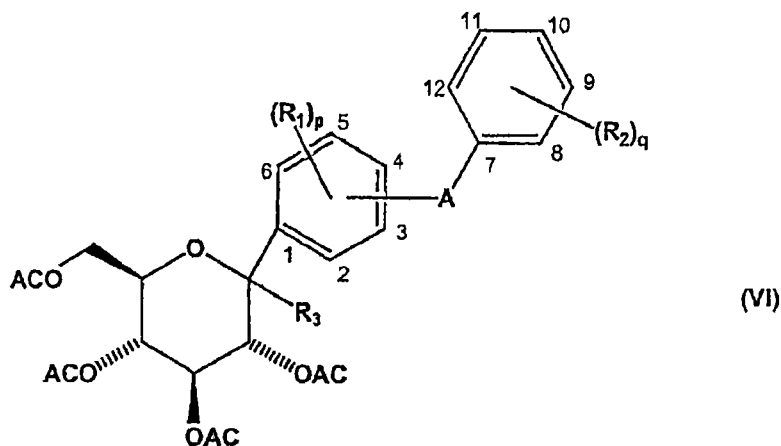
如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同,

且不为溴、氯或氟，和

当溴在 5-位，且 A 在 3-或 6-位时，则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同，且不为溴、氯或氟。

7. 一种式(VI)化合物



其中：

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基，其中 p 为 1 至 4，且条件是当溴、氯和氟存在时，只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在；

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基，其中 q 为 1 至 5；

R_3 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基；和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$ ，其中 n 为 1 至 3，且条件是当 A 在 4-位时， R_1 不为溴；

条件是当 R_1 中的一个为溴；和

如果 A 在 3-或 6-位，则溴在 5-位，

如果 A 在 2-或 5-位，则溴在 3-位，和

当溴在 3-位，且 A 在 2-或 5-位时，则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同，且不为溴、氯或氟，和

当溴在 5-位，且 A 在 3-或 6-位时，则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同，且不为溴、氯或氟；且

AC 为酰基保护基团。

制备 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂的方法

本申请是以下申请的分案申请：申请日：2003 年 12 月 23 日；申请号：200380110040.1(PCT/US2003/041373)；发明名称：“制备 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂的方法”。

发明的工业适用领域

本发明涉及 C-芳基葡萄糖苷化合物，所述化合物为肠和肾中发现的钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT2)抑制剂，更具体地说涉及制备这种化合物例如 1-C-(取代二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖的方法，通过独特方法保证使用一锅法(one-pot)制备终产物而很少有中间体化合物必须分离的方式制备其有用中间体。本发明还涉及与氨基酸络合物形成剂形成的 C-芳基葡萄糖苷化合物的结晶络合物。

发明背景

全世界约 1 亿人患有 II 型糖尿病[非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)]，其特征在於因过量肝葡萄糖生成和外周胰岛素抗性所致高血糖，高血糖的根本原因尚未完全清楚。据认为高血糖为发生糖尿病并发症的主要危险因素，很可能与出现在晚期 NIDDM 的胰岛素分泌减少直接有关。NIDDM 患者的正常血浆葡萄糖预示胰岛素作用提高，因而抵消糖尿病并发症的发生。预期钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT2)抑制剂在肾中通过促进葡萄糖排泄能帮助血浆葡萄糖水平恢复正常，同时可能有助体重恢复正常。

高血糖为 II 型糖尿病的特点；持续控制糖尿病患者的血浆葡萄糖水平可抵消出现在晚期疾病的糖尿病并发症发生和 β 细胞缺乏。血浆葡萄糖通常在肾小球过滤，在近肾小管处主动重吸收。SGLT2 看来是在此部位引起葡萄糖再摄取的主要转运蛋白。SGLT 特异性抑制剂根皮苷或密切相关的类似物在糖尿病啮齿动物和狗中抑制该再摄取过程，通过促进葡萄糖排泄导致血浆葡萄糖水平正常化而无低血糖的副作用。据报道用 SGLT2 抑制剂长期(6 个月)治疗 Zucker 糖尿病大鼠可提

高胰岛素对糖血的反应，提高胰岛素的敏感性，延缓这些动物肾病和神经病的发作，未发现肾脏病变和血浆电解质失调。预期通过促进尿中葡萄糖排泄，糖尿病患者 SGLT2 的选择性抑制可使血浆葡萄糖水平恢复正常，因而提高胰岛素敏感性，延缓糖尿病并发症发生。

在肾脏中，90%的葡萄糖再摄取发生在肾皮质近小管前 S1 区段上皮细胞中，而 SGLT2 可能为引起该再摄取的主要转运蛋白。SGLT2 为含 14 跨膜片段的 672 个氨基酸蛋白，其主要在肾近小管前 S1 区段中表达。SGLT2 的底物特异性、钠依赖性和局部化与先前所述人肾皮质近小管中特征为高容量、低亲和性、钠依赖性葡萄糖转运蛋白的性质相一致。另外，杂交缺失研究提示，在近小管 S1 区段 SGLT2 为主要的 Na^+ /葡萄糖协同转运蛋白，因为实际上所有在大鼠肾皮质 mRNA 中编码的钠依赖性葡萄糖转运活性被大鼠 SGLT2 特异性的反义寡核苷酸抑制。

SGLT2 为某些类型的家族性葡萄糖尿的备选基因，所述家族性葡萄糖尿属于一种遗传异常，其中肾葡萄糖重吸收受到不同程度的损害。迄今为止，这些已研究过的综合征没有一种在染色体 16 上的 SGLT2 基因座绘制成图。但是涉及高度同源性啮齿类动物 SGLT 的研究强烈提示 SGLT2 为主要的肾钠依赖性葡萄糖转运蛋白，还提示已经绘图的葡萄糖尿基因座编码 SGLT2 调节基因。预计通过促进糖尿病患者的葡萄糖排泄来抑制 SGLT2 能降低血浆葡萄糖水平。

发现 C-芳基葡萄糖苷这类 SGLT2 抑制剂与口服活性抗糖尿病药物那样作用。具体地说，发现这些 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂可用于治疗或延缓糖尿病的发作或进展，尤其是 I 型和 II 型糖尿病，包括糖尿病并发症例如视网膜病、神经病、肾病和延迟性伤口愈合，以及相关疾病如胰岛素抗性和葡萄糖体内平衡受损(IGH)、高血糖症、高胰岛素血症、高血脂肪酸或甘油水平、肥胖、高脂血症包括高甘油三酯血症、X 综合征、高血压、动脉粥样硬化及相关疾病，以及用于提高高密度脂质水平。在 Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34

(1997)中对统称为“X综合征”(又称代谢综合征)的病征和疾病有详细介绍。

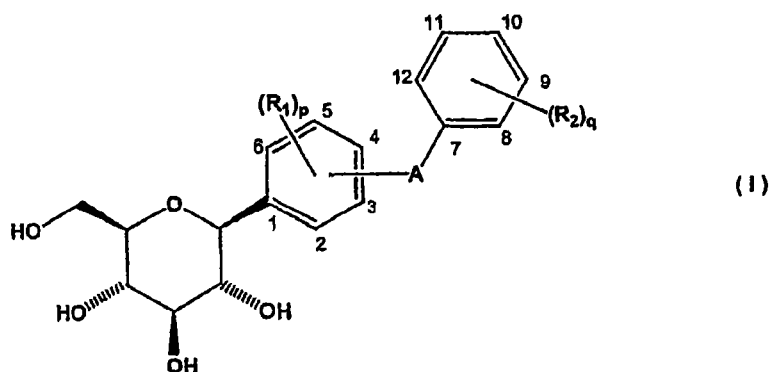
这种 C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂可单独使用或与现有治疗药物联合使用,所述药物包括磺酰脲、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素,以避免与使用这些其它药物通常相关的潜在的副作用。有关 C-芳基葡糖苷及其衍生物的更详细内容可见于 PCT 国际申请 WO 01/27128-A1、美国专利第 6,414,126 号、美国专利申请第 10/151,436 号和美国专利申请第 10/117,914 号,其所有公开内容通过引用结合到本文。

需要提供缩短步骤或一锅法操作、或任选多容器反应,其在制备终产物期间使产生的中间体最少以提高收率和纯度的制备 C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂的方法。进一步需要这种方法采用立体有择性操作以便制备基本上对映体纯产物。这种方法可用于制备化合物包括但不限于 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-甲基-4'-(甲基)二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。还需要形成所述合成化合物的结晶络合物的方法。

发明概述

本发明涉及新的制备 C-芳基葡糖苷的立体有择方法,在一个选项中,所述方法可按一锅法操作进行,所用步骤少于涉及一步或多步分离中间体反应产物的其它方法。本发明还包括在这些反应过程形成的某些中间体。在另一个实施方案中,本发明还包括制备 C-芳基葡糖苷的结晶络合物。

在本发明的一方面,提供一种制备式(I)化合物及其药学上可接受的络合物的方法



其中:

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基, 其中 p 为 1 至 4, 且条件是当溴、氯和氟存在时, 只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在;

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基, 其中 q 为 1 至 5; 和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 1 至 3, 且条件是

当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

当 R_1 中的一个为溴; 和

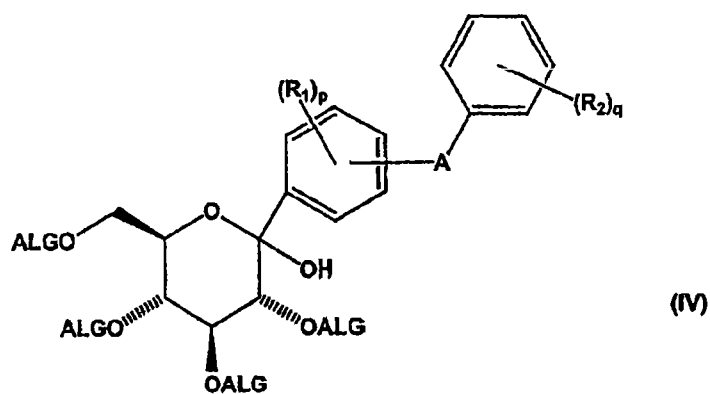
如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

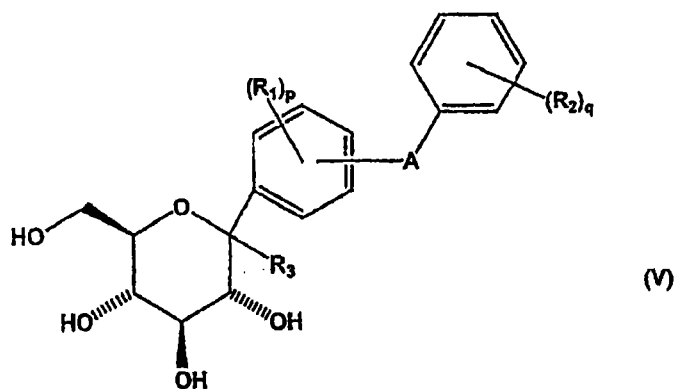
当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同且不为溴、氯或氟, 和

当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同且不为溴、氯或氟; 所述方法包括:

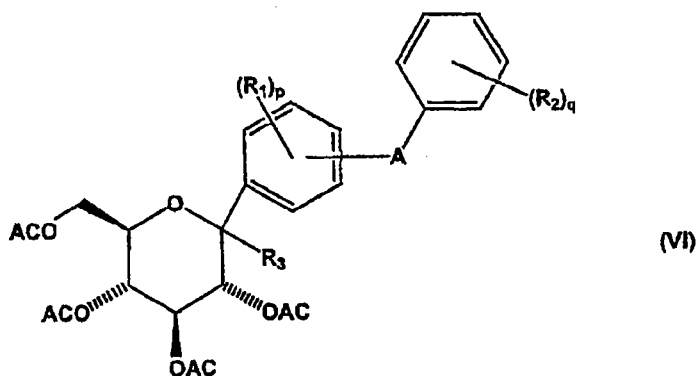
a) 用酸不稳定保护基团保护的內酯形成式(IV)化合物



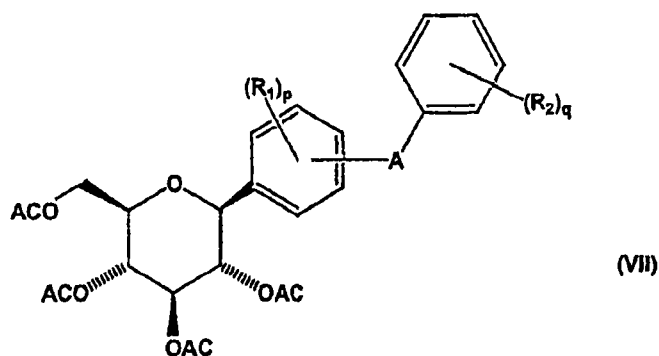
b)使式(IV)化合物苷化,同时除去酸不稳定保护基团以生成式(V)化合物;



c)使式(V)化合物与酰化剂反应形成式(VI)化合物;



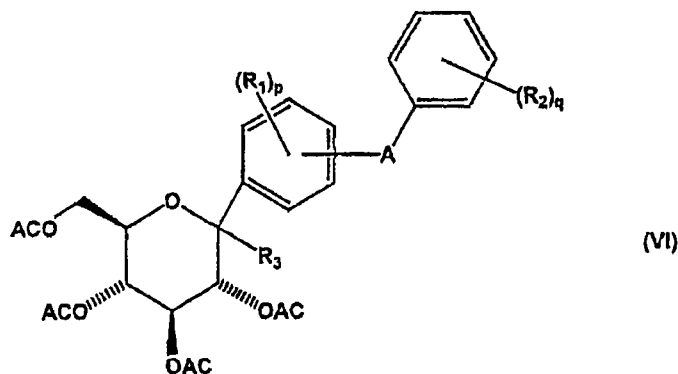
d)将式(VI)化合物还原以得到式(VII)化合物; 和



e) 除去式(VII)化合物的酰基保护基团以得到式(I)化合物;

其中 R_1 、 R_2 、 A 、 p 和 q 定义同上, 且 AC 为酰基保护基团。

在再一个实施方案中, 本发明包括一种制备 C-芳基葡萄糖苷化合物的方法, 该方法包括使式(VI)化合物与还原剂反应;



其中

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基, 其中 p 为 1 至 4 的整数, 且条件是当溴、氯和氟存在时, 只能在 3-、4-和 5-位中至少一个位置上存在;

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基, 其中 q 为 1 至 5 的整数; 和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 1 至 3 的整数,

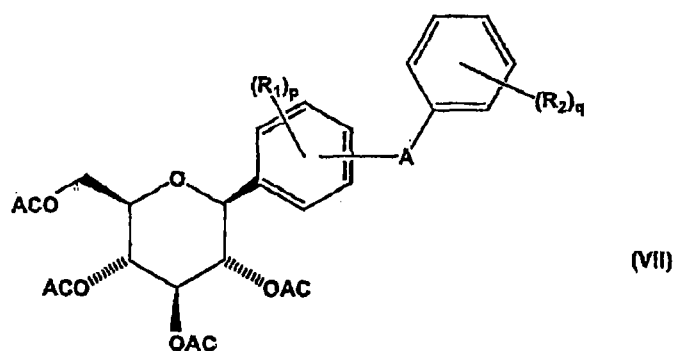
且

条件是当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

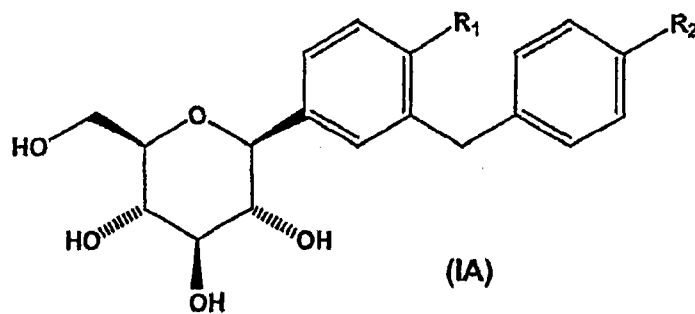
条件是当 R_1 中的一个为溴; 和

如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和
 当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同,
 且不为溴、氯或氟, 和
 当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同,
 且不为溴、氯或氟;
 R_3 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基; 且
 AC 为酰基保护基团;
 形成式(VII)化合物



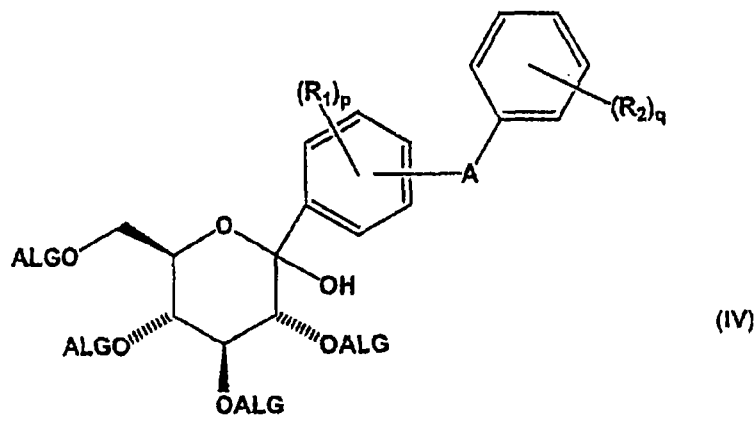
在本发明的一个优选的实施方案中, 提供一种制备式(IA)化合物
 及其药学上可接受的络合物的方法



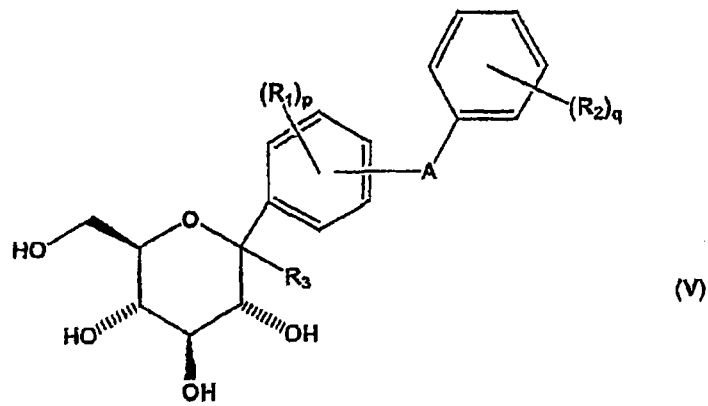
其中:

R_1 选自氢、烷基和氯; 和
 R_2 选自氢、烷基、烷氧基和烷硫基。

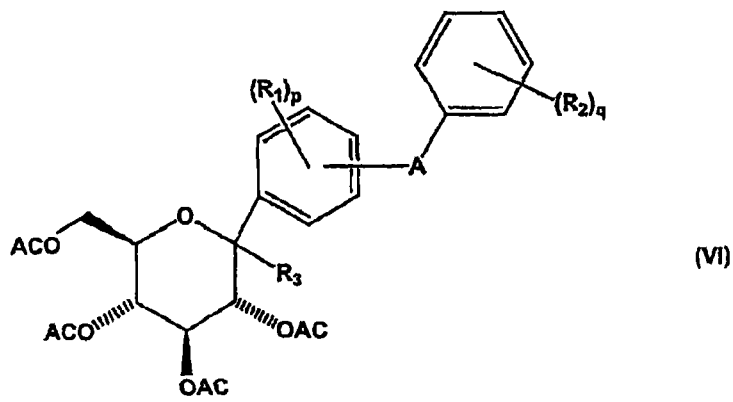
在本发明的另一方面, 提供新的中间体化合物及其制备方法, 用于制备式(I)化合物。本发明新的中间体化合物包括:



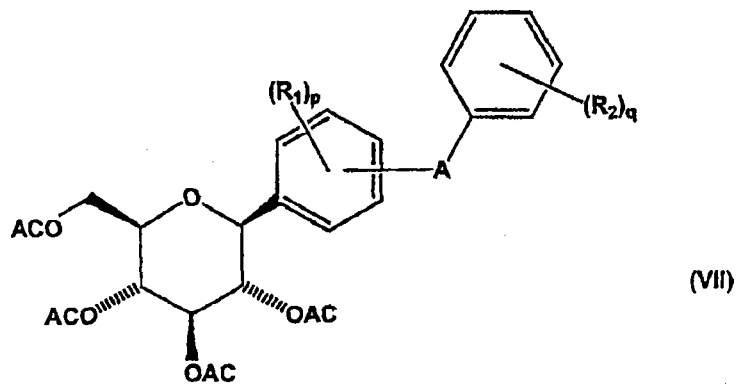
;



;



; 和



其中:

R₁、R₂、A、p 和 q 定义同上;

R₃ 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基;

AC 为酰基保护基团如 CH₃CO-; 和

ALG 为酸不稳定保护基团。

发明详述

本发明涉及制备 C-芳基葡糖苷及其结晶络合物的方法, 涉及制备中间体化合物的方法和涉及新的中间体化合物。本发明方法可按涉及一步或多步分离中间体的多容器反应进行; 或任选按缩短步骤的反应进行, 该反应所需步骤比多容器反应少或按其它常规方法制备这种化合物。因此本发明的某些方法可以低成本、低劳动力、高纯度和高收率制备 C-芳基葡糖苷及其络合物和中间体。

现已发现在本发明方法的相应步骤中使用酸不稳定保护基团, 尤其是成本合理的含甲硅烷基酸不稳定保护基团和酰基保护基团保护羟基, 可显著提高合成本发明化合物的收率、立体有择性和经济性。在本发明的反应过程中, 在取决于保护基团性质的酸性或碱性条件下, 通过本领域已知的标准方法可完成羟基脱保护。关于使羟基脱保护的合适方法的概要见 Greene, T.W. 和 Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Son, Inc. (1999), 其通过引用结合到本文。

下列缩写为本发明说明书中使用的各种术语的定义。这些定义适用于在本说明书全文中(除非它们在特定的情况下另有限定)单独或作为较大基团的一部分使用的术语。

在本文中使用的以下缩写:

Ph=苯基

t-Bu=叔丁基

Me=甲基

Et=乙基
TMS=三甲基甲硅烷基
THF=四氢呋喃
Tol=甲苯
BF₃·Et₂O=三氟化硼-乙醚合物
CH₃CN=乙腈
EtOAc=乙酸乙酯
MeOH=甲醇
MSOH=甲磺酸
EtOH=乙醇
Et₃SiH=三乙基甲硅烷
i-PrOH=异丙醇
Ac₂O=乙酸酐
AcOH=乙酸
Et₃N=三乙胺
DIPEA=i-Pr₂NEt=N,N'-二异丙基乙胺
DMAP=4-二甲基氨基吡啶
n-BuLi=正丁基锂
NaOH=氢氧化钠
TLC=薄层层析
HPLC=高效液相色谱
GC=气相色谱
AP=面积百分率
KF=卡尔·费歇尔(Karl Fisher)
LOD=干燥失重

本文中使用的术语“葡糖苷”可与术语“苷”“吡喃葡萄糖”或“吡喃葡糖苷”等同使用并可互换，表示由羟基化合物与作为糖组分的葡萄糖结合衍生的缩醛分子。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷基”包括含1至8个碳的直链和支链烃, 在本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”和“烷”包括在直链中含1至20个、优选1至10个、更优选含有1至8个碳的直链和支链烃, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、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、十二烷基, 其各种支链异构体等, 以及包括1至4个取代基如卤素例如F、Br、Cl或I的这些基团或CF₃、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、烷基酰胺基、杂芳基、杂芳基氧基、杂环烷基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基酰胺基、烷基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、卤代烷基、三卤代烷基和/或烷硫基。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“环烷基”包括含1至3个环的饱和或部分饱和(含1或2个双键)环状烃基, 包括单环烷基、双环烷基和三环烷基, 含形成环的总数为3至20个碳, 优选3至10个碳形成环, 该环可稠合到1或2个描述为芳基的芳环上, 其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基等, 这些基团中任一基团可任选被1至4个以下的取代基取代: 如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰胺基、烷基氨基、氧代、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、巯基和/或烷硫基和/或任何烷基取代基。

在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“环烯基”指含3至12个碳的环状烃、优选含5至10个碳和1或2个双键。示例性环烯基包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基和环庚二烯基, 所述环烯基可任选被取代, 如环烷基定义。

在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“烷酰基”指与羰基连接的烷基。

除非另有说明，否则在本文中本身或作为另一基团一部分使用的术语“低级烯基”指2至8个碳的直链或支链基团，在本文中本身或作为另一基团一部分使用的术语“烯基”指2至20个碳的直链或支链基团，在直链中优选2至12个碳，更优选2至8个碳，其在直链中包括1至6个双键，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一碳烯基、4-十二碳烯基、4,8,12-十四碳三烯基等，且其可任选被1至4个以下的取代基取代：即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、杂环烷基、烷酰基氨基、烷基酰胺基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、烷硫基和/或本文中描述的任何烷基取代基。

除非另有说明，否则在本文中本身或作为另一基团一部分使用的术语“低级炔基”指2至8个碳的直链或支链基团，和在本文中本身或作为另一基团一部分使用的术语“炔基”指2至30个碳的直链或支链基团，在直链中优选2至12个碳，更优选2至8个碳，例如2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一碳炔基、4-十二碳炔基等，其可任选被1至4个以下的取代基取代：即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、杂芳基、杂环烷基、羟基、烷酰基氨基、烷基酰胺基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基和/或烷硫基和/或本文中描述的任何烷基取代基。

单独或作为另一基团一部分使用的术语“芳基烷基”、“芳基烯基”和“芳基炔基”指具有芳基取代基的上述烷基、烯基和炔基。

当定义同上的烷基在两个不同碳原子上具有与其它基团连接的

单键时,称其为“亚烷基”,可任选被取代,如以上“烷基”定义。

当定义同上的烯基和定义同上的炔基在两个不同碳原子上分别具有用于连接的单键时,其分别称为“亚烯基”和“亚炔基”,且可任选被取代,如以上“烯基”和“炔基”定义。

本文中定义的合适的亚烷基、亚烯基或亚炔基 $(\text{CH}_2)_s$ 或 $(\text{CH}_2)_r$ (其中 r 为1至8,优选1至5,且 s 为1至5,优选1至3,包括亚烷基、亚烯基或亚炔基)可任选包括1、2或3个取代基,所述取代基包括烷基、烯基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、氨基、硫代烷基、酮基、 C_3 - C_6 环烷基、烷基羰基氨基或烷基羰基氧基。

在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“卤素”或“卤代”指氯、溴、氟和碘。

除非另有说明,否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“芳基”指在环部分含6至10个碳的单环和双环芳基(如苯基或包括1-萘基和2-萘基的萘基),可任选包括1至3个稠合到碳环或杂环的其它环(如芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,例如通过可用碳原子可任选被1、2或3个选自以下的基团取代:氢、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基-烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳基烯基、氨基羰基芳基、芳硫基、芳基亚磺酰基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳基氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、其中所述氨基包括1或2个取代基(为烷基、芳基或定义中提及的任何其它芳基化合物)的取代氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、杂芳基硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基和芳基磺酰基氨基羰基和/或本文中描述的任何烷基取代基。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷氧基”、“烷氧基”、“芳氧基”或“芳烷氧基”包括任何与氧原子连接的上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“取代氨基”指被一个或两个取代基取代的氨基, 所述取代基可以相同或不同, 例如为烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和硫代烷基。这些取代基可进一步被羧酸和/或上述任何烷基取代基取代。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷硫基”、“烷硫基”、“芳硫基”或“芳烷硫基”包括任何与硫原子连接的上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷基氨基”、“烷基氨基”、“芳基氨基”或“芳基烷基氨基”包括任何与氮原子连接的上述烷基、芳基或芳基烷基。

除非另有说明, 否则在本文中本身或作为另一基团一部分使用的术语“酰基”如本文定义指与羰基(C=O)连接的有机基团; 酰基的实例包括与羰基连接的任何烷基取代基, 例如烷酰基、烯酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂芳酰基、环烷酰基、杂环烷酰基等。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“杂环烷基”指5元、6元或7元饱和或部分饱和环, 所述环包括通过碳原子或杂原子连接1至2个杂原子如氮、氧和/或硫, 如果可能任选通过连接 $(\text{CH}_2)_r$ (其中r为1、2或3)连接。以上基团可包括1至4个取代基例如烷基、卤素、氧代基和/或本文中描述的任何烷基取代基。另外, 任何杂环烷基环可稠合到环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上。

除非另有说明, 否则在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“杂芳基”指5元或6元芳环, 其包括1、2、3或4个例如氮、氧

或硫的杂原子；包括稠合到芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环(例如苯并噻吩基或吲哚基)上的这些环；和包括可能的N-氧化物。杂芳基可任选包括1至4个取代基例如上述任何烷基取代基。

在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“杂环烷基烷基”指通过C原子或杂原子与 $(CH_2)_r$ 链连接的定义同上的杂环烷基。

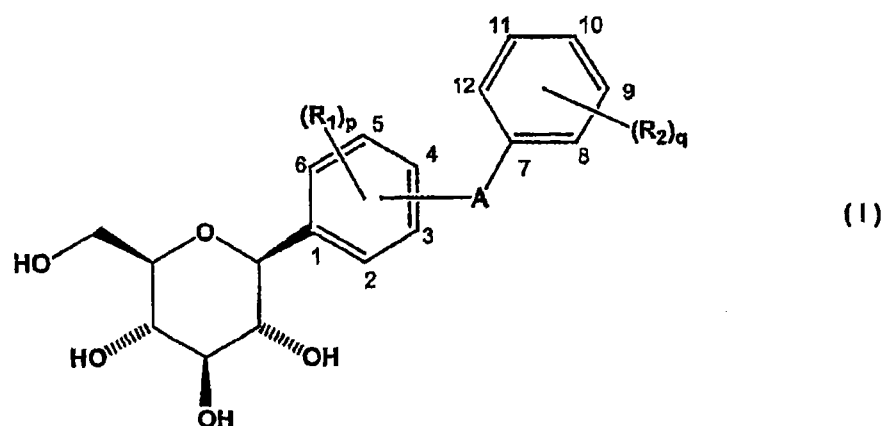
在本文中单独或作为另一基团一部分使用的术语“杂芳基烷基”或“杂芳基烯基”指通过C原子或杂原子连接到定义同上的 $-(CH_2)_r$ -链、亚烷基或亚烯基的定义同上的杂芳基。

本文中使用的术语“5元、6元或7元碳环或杂环”指定义同上的环烷基或环烯基，或定义同上的杂芳基或杂环芳基，例如噻二唑、四唑、咪唑或嘧啶。

本文中使用的术语“多卤代烷基”指定义同上的“烷基”，其包括2至9个、优选2至5个卤素取代基，如F或Cl、优选F，如 CF_3CH_2 、 CF_3 或 $CF_3CF_2CH_2$ 。

本文中使用的术语“多卤代烷氧基”指定义同上的“烷氧基”或“烷氧基”基团包括2至9个、优选2至5个卤素取代基，例如F或Cl、优选F，例如 CF_3CH_2O 、 CF_3O 或 $CF_3CF_2CH_2O$ 。

在一个具体方面，本发明涉及一种新的制备式(I)化合物的方法，



其中：

R_1 选自氢、羟基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基和芳硫基，其中p为1至4，且条件是当溴、氯和氟存在时，只能在3-、4-和5-

位中至少一个位置上存在;

R_2 选自氢、羟基、氯、氟、烷基、烷氧基和烷硫基, 其中 q 为 1 至 5; 和

A 选自共价键、O、S、NH 和 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 1 至 3, 且

条件是当 A 在 4-位时, R_1 不为溴;

条件是当 R_1 中的一个为溴; 和

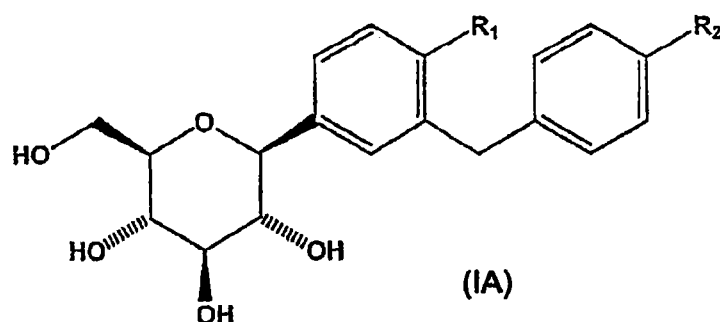
如果 A 在 3-或 6-位, 则溴在 5-位,

如果 A 在 2-或 5-位, 则溴在 3-位, 和

当溴在 3-位, 且 A 在 2-或 5-位时, 则在 4-和 6-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟, 和

当溴在 5-位, 且 A 在 3-或 6-位时, 则在 2-和 4-位的 R_1 基团相同, 且不为溴、氯或氟。

在一个优选的实施方案中, 本发明的新方法非常适用于制备优选的式(IA)所包括化合物及其药学上可接受的络合物,



其中:

R_1 选自氢、烷基、氯; 和

R_2 选自氢、烷基、烷氧基、烷硫基。

在一个特别优选的实施方案中, 本发明的新方法尤其非常适用于制备更优选的上述式(IA)化合物及其药学上可接受的络合物, 其中:

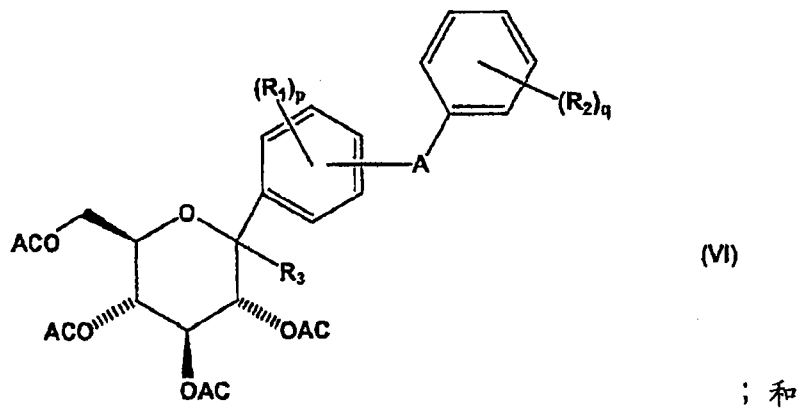
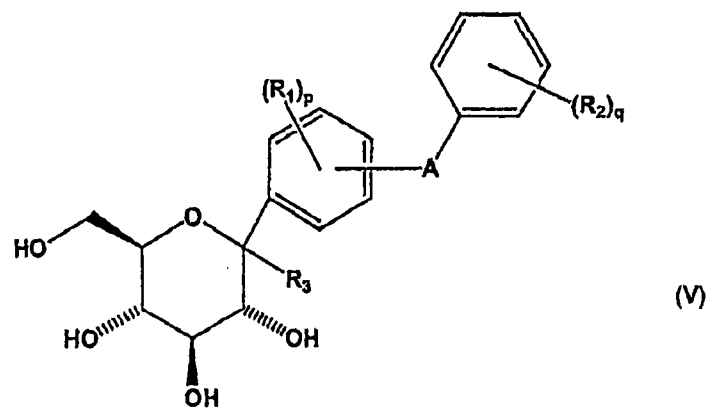
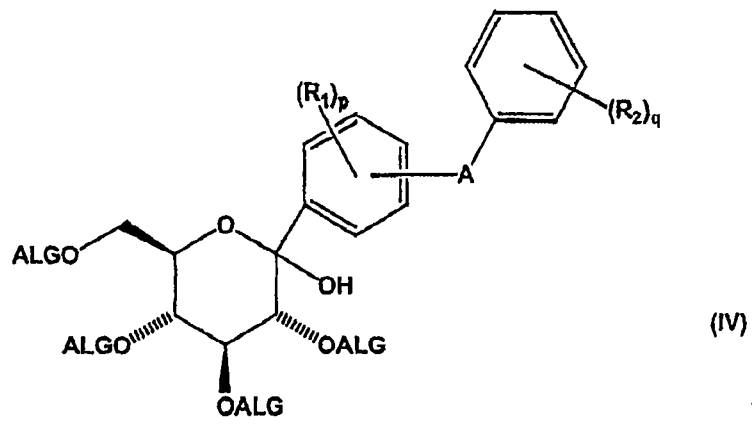
1) R_1 为氢, R_2 为乙基;

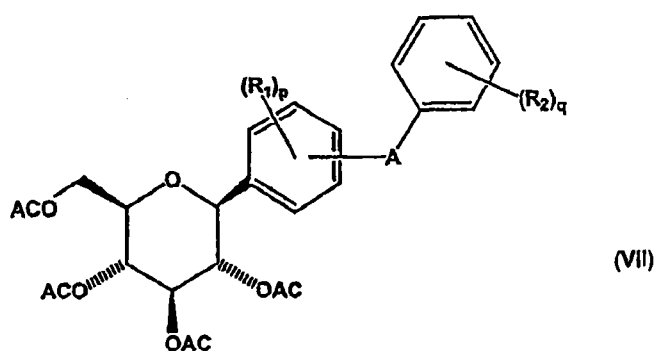
2) R_1 为氯, R_2 为乙氧基; 和

3) R_1 为甲基, R_2 为甲硫基。

式(I)化合物具有温血动物包括人的肠和肾中钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂活性,因此可用于治疗糖尿病和糖尿病微血管和大血管并发症例如视网膜病、神经病、肾病和伤口愈合。另外,还发现式(I)化合物治疗或延缓糖尿病发作或发展特别有效,尤其是I型和II型糖尿病包括糖尿病并发症例如视网膜病、神经病、肾病、延迟性伤口愈合以及相关疾病例如胰岛素抗性与葡萄糖体内平衡损害(IGH)、高血糖、高胰岛素血症、高脂脂肪酸或甘油水平、肥胖、高脂血症包括高甘油三酯血症、X综合征、高血压、动脉粥样硬化及相关疾病,以及对提高高密度脂质水平特别有效。统称为“X综合征”(又称为代谢综合征)的病症和疾病详见Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), 该文献通过引用结合到本文。

本发明还涉及新的中间体化合物,所述中间体可用于制备式(I)化合物。本发明新的中间体化合物包括:





其中:

R₁、R₂、A、p 和 q 定义同上述式(I)化合物;

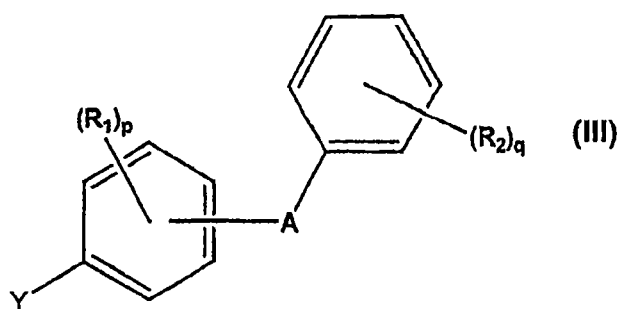
R₃ 选自烷氧基、烯氧基、烷硫基和烯硫基;

AC 为酰基保护基团, 例如 CH₃CO-; 且

ALG 为酸不稳定保护基团。

优选用于保护羟基的酸不稳定保护基团选自例如甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、二(2-氯乙氧基)甲基醚、四氢吡喃醚、四氢噻喃醚、4-甲氧基四氢吡喃醚、4-甲氧基四氢噻喃醚、四氢呋喃醚、四氢噻吩醚、1-乙氧基乙基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(苯基氧硒基(selenyl))乙基醚、叔丁基醚、烯丙基醚、三苯基甲基醚、 α -萘基二苯基甲基醚、对甲氧基苯基二苯基甲基醚、三烷基甲硅烷基醚例如三甲基甲硅烷基醚和三乙基甲硅烷基醚、异丙基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚和叔丁基二苯基甲硅烷基醚。

在本发明的一个具体方面, 制备式(I)化合物的方法通常通过使具有羟基被酸不稳定保护基团(ALG)保护的葡萄糖-1,5-内酯与式(III)化合物反应进行



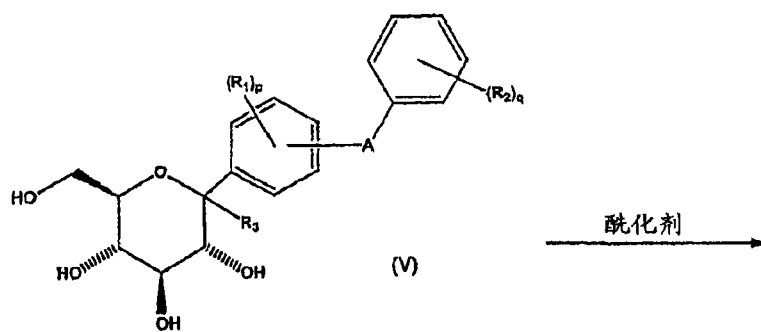
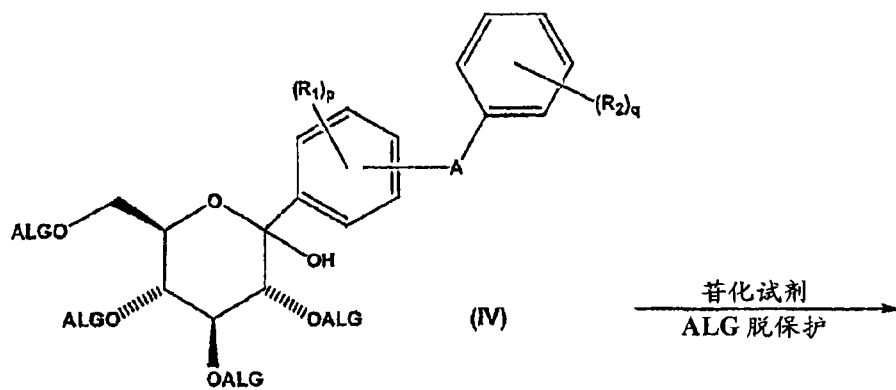
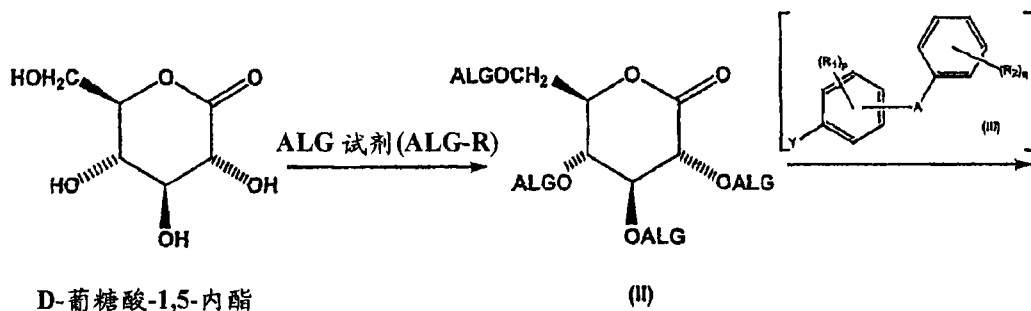
其中 Y 为金属, 优选选自碱金属和碱土金属, 得到新的式(IV)中间体化合物。然后用苷化试剂(例如甲磺酸)在亲核化合物例如醇存在下处理式(IV)中间体化合物, 从而除去 ALG 保护基团, 用定义同上的 R_3 基团在异头碳-位取代羟基, 得到新的式(V)苷中间体化合物。

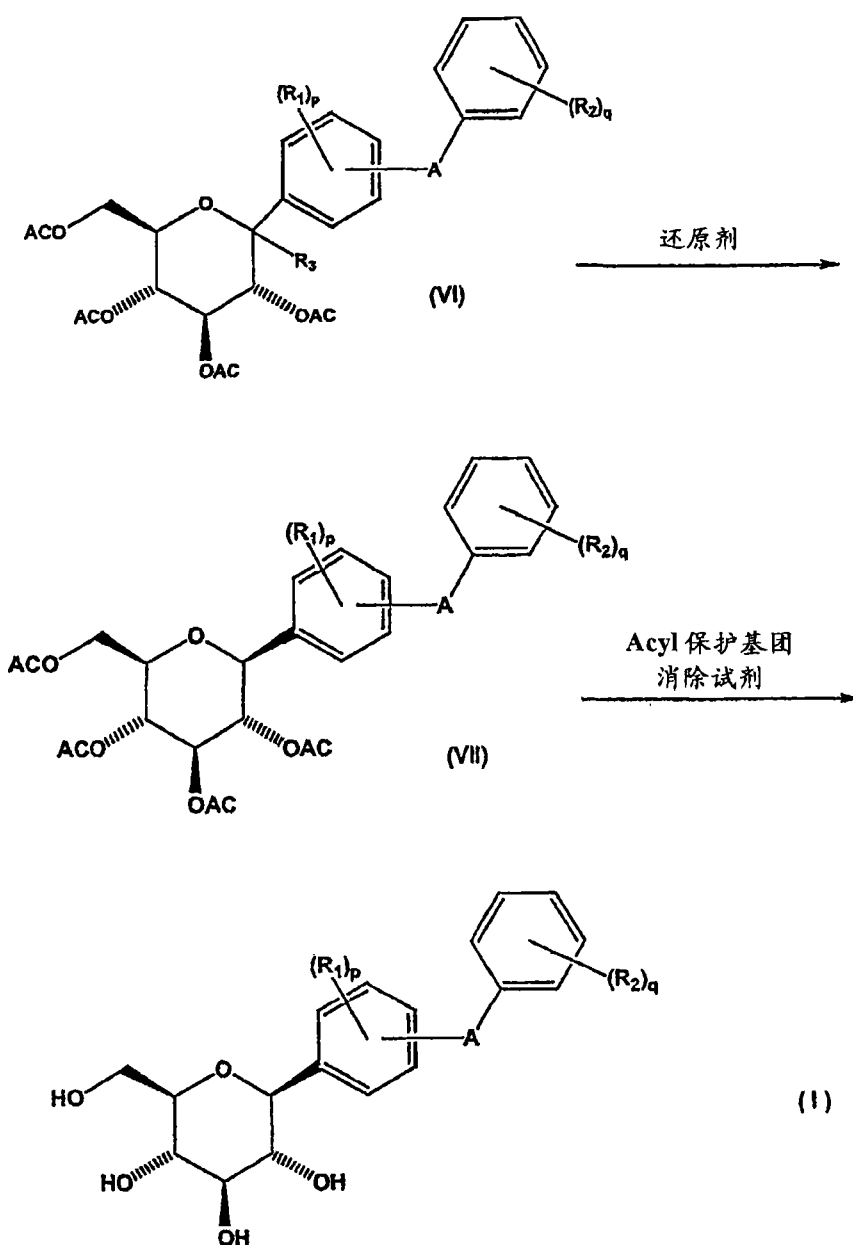
然后使式(V)中间体化合物与酰化剂反应, 得到新的酰基保护的式(VI)中间体化合物。然后在活化剂(例如路易斯(Lewis)酸)存在下, 用还原剂(例如甲硅烷)还原式(VI)中间体化合物, 得到新的式 VII 中间体化合物。申请人发现本发明方法中的还原反应对需要的如式(VII)所示中间体化合物的 β -芳基异构体具有非常高的立体有择性, 其中与异头碳键合的二苯基取代基取向为平伏位置, 相对于在吡喃糖环上的相邻酰基取代基为反式。

然后使式(VII)中间体化合物与酰基保护基团除去试剂反应使羟基脱保护, 得到需要的最终式(I) β -D-吡喃葡萄糖化合物。

可任选用选自美国专利申请 10/117,914 中公开的氨基酸类络合物形成试剂例如 L-苯丙氨酸进一步处理最终式(I)化合物, 得到相应的式(I)化合物的结晶络合物, 该专利申请通过引用结合到本文。

流程 1





按照本发明的一个方面，可按流程 1 所示优选在溶剂例如甲苯存在下，如在低温下(例如-78℃)通过使式(II)化合物与式(III)化合物偶合制备新的式(IV)中间体化合物。在加入式(II)内酯化合物前，可将式(III)化合物活化以便在例如低温(例如-78℃)下、在溶剂例如 THF 中、在例如甲苯存在下与例如烷基-(碱金属)化合物例如 n-BuLi 和 t-BuLi 或烷基-(碱土金属)化合物偶合。

可通过用酸不稳定保护基团供给试剂(ALG-R)处理 D-葡萄糖-1,5-

内酯，通过酸不稳定保护基团(ALG)为羟基提供保护，从而制备式(II)化合物。

优选的酸不稳定保护基团可选自甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、二(2-氯乙氧基)甲基醚、四氢吡喃醚、四氢噻喃醚、4-甲氧基四氢吡喃醚、4-甲氧基四氢噻喃醚、四氢呋喃醚、四氢噻吩醚、1-乙氧基乙基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(苯基氧碲基)乙基醚、叔丁基醚、烯丙基醚、三苯基甲基醚、 α -萘基二苯基甲基醚、对-甲氧基苯基二苯基甲基醚、三烷基甲硅烷基醚例如三甲基甲硅烷基醚和三乙基甲硅烷基醚，例如异丙基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚及其组合。

更优选的酸不稳定保护基团选自甲氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃醚、三甲基甲硅烷基醚、异丙基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚及其组合。

在本发明中，合适的酸不稳定基团供给试剂可包括任何能够提供上述定义的用于保护羟基的相应 ALG 保护基团的试剂。这种试剂可包括但不限于氯化三甲基甲硅烷、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸、甲氧基甲基氯化物、苄氧基甲基氯化物、氯化三乙基甲硅烷、二氢呋喃、四氢吡喃等。

在本发明的再一方面，可按流程 1 所示例如在选自硫醇例如烷硫醇或烯硫醇的亲核化合物和例如醇例如甲醇、丁醇、乙醇、正丙醇和异丙醇存在下，通过用苷化试剂处理式(IV)中间体化合物制备新的式(V)中间体化合物，所述苷化试剂选自无机酸如盐酸、硫酸、硝酸等；有机酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸等；以及路易斯酸如三氟化硼乙醚合物、三氟甲磺酸铟(III)、异丙醇钛(IV)、氯化锡(IV)、溴化锌(II)和氯化锌(II)。通过除去酸不稳定保护基团(ALG)，该苷化试剂能够促使羟基脱保护。

在本发明的再一方面，可按流程 1 所示通过用酰化剂处理式(V)中间体化合物制备新的式(VI)中间体化合物，所述酰化剂选自与式(V)

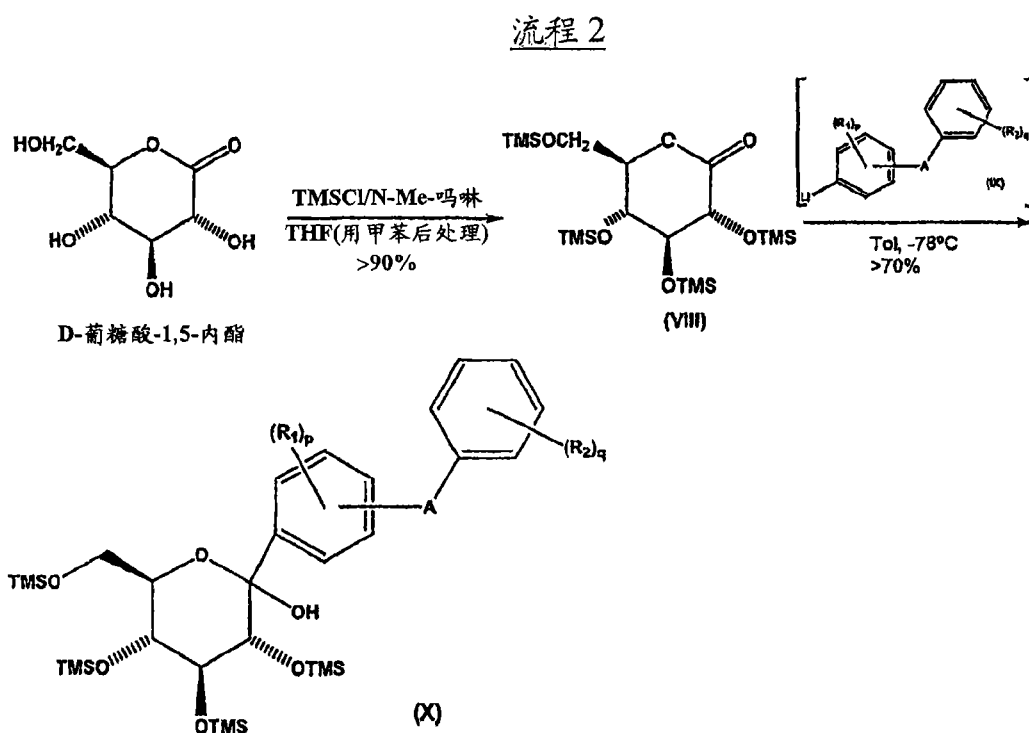
化合物的羟基反应的酰基衍生物、酰卤如乙酰氯等；酸酐例如乙酸酐、丙酸酐等。优选酰化反应在以下条件下进行：例如在用于提高酰化反应反应活性的碱的存在下，例如三乙胺、三甲胺、N-N'-二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶和4-二甲氨基吡啶(DMAP)；和反应溶剂例如甲苯中。

在本发明的再一方面，可按流程1所示，例如优选在活化基团包括路易斯酸例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 和反应溶剂例如 CH_3CN 、 CH_3CN /甲苯混合物或 CH_3CN /二氯甲烷混合物存在下，在环境温度(例如 15°C)下通过用还原剂处理式(VI)化合物制备新的式(VII)中间体化合物，所述还原剂选自甲硅烷包括烷基甲硅烷，例如优选三烷基甲硅烷例如 Et_3SiH 。

在本发明的再一方面，可按流程1所示，通过使式(VII)化合物在碱性条件下与选自碱例如 NaOH 的AC保护基团脱去试剂反应，促使羟基脱保护制备式(I)化合物。优选该反应在选自醇例如乙醇的溶剂存在下进行。

按照本发明，可按以下反应流程及其描述方法制备式(I)化合物。可理解有典型或优选的方法条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)给出时，除非另外说明，否则也可使用其它的方法条件。这些反应的示例性试剂和方法在下文和操作实施例中出现。

以下反应流程中的保护和脱保护可按本领域通常已知的方法(见例如 Greene, T.W.和 Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, 1999 [Wiley])，用本文所述的合适试剂进行。



按照本发明,提供如流程2所示的一种制备式(VIII)中间体2,3,4,6-四-O-(取代甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯的方法,通过使D-葡萄糖酸-1,5-内酯和酸不稳定基团供给试剂(ALG-R)反应,优选含甲硅烷基的酸不稳定基团供给试剂,更优选卤化烷基甲硅烷化合物,最优选卤化三烷基甲硅烷化合物(例如氯化三甲基甲硅烷(TMSCl)),在碱例如N-Me-吗啉和非质子溶剂例如四氢呋喃存在下生成式(VIII)中间体化合物2,3,4,6-四-O-(取代甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯。该反应步骤最好为D-葡萄糖酸-1,5-内酯的那些欲保留(即不反应)羟基提供作为保护基团的酸不稳定保护基团(ALG),在随后的反应过程中制备终产物。

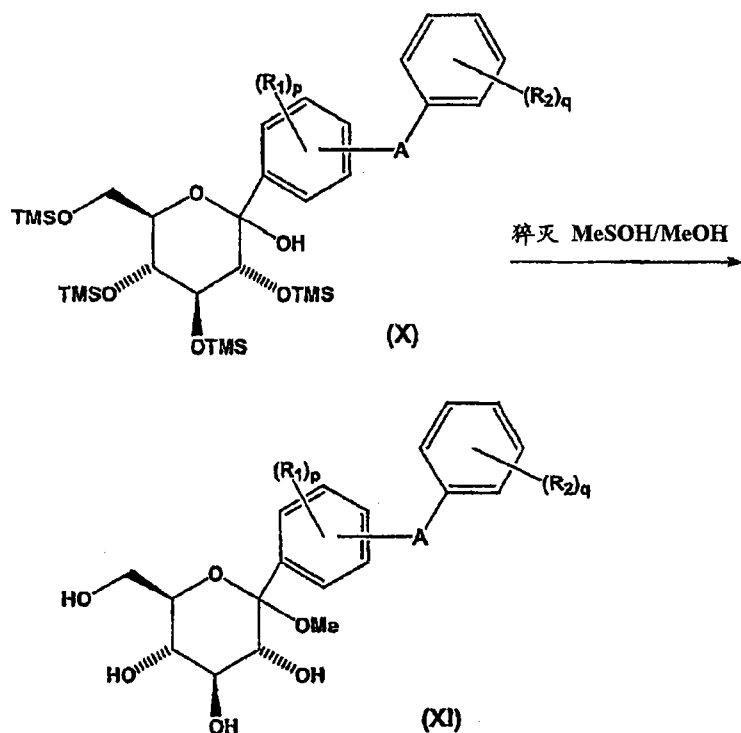
在反应溶剂例如甲苯存在下,在例如约-78°C下使得到的式(VIII)中间体化合物与式(IX)锂化阴离子偶合得到式(X)中间体化合物。

流程 3



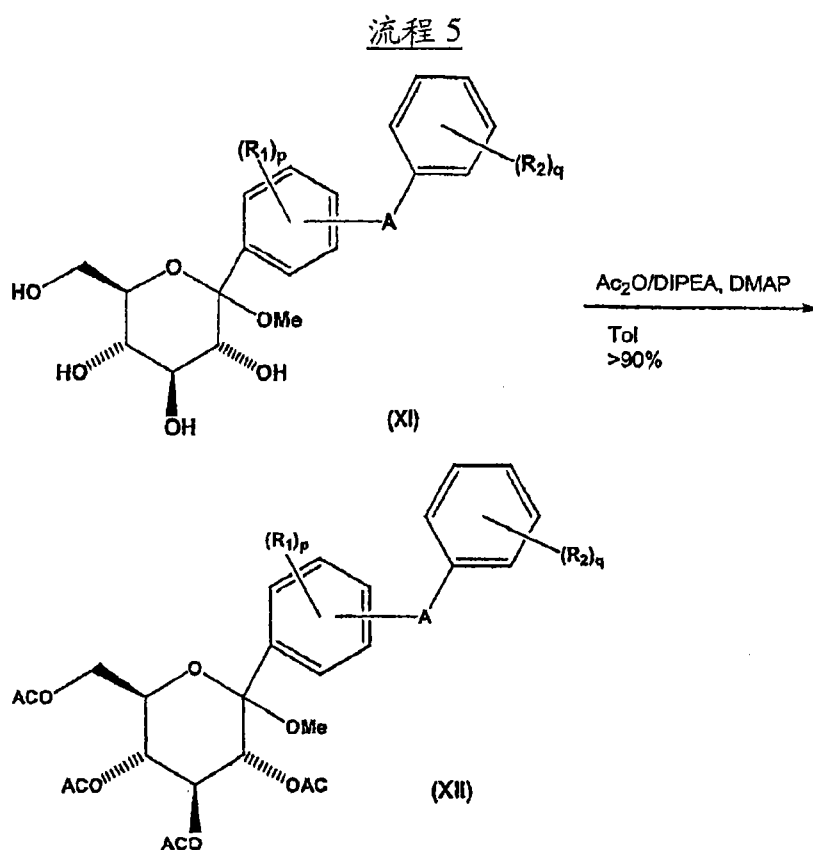
如流程 3 所示，在金属供体通常为碱金属或碱土金属供体例如锂供体，例如优选选自烷基-(碱金属)化合物包括烷基锂化合物，优选正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂，和溶剂例如四氢呋喃：甲苯或四氢呋喃：庚烷(1:4)存在下，通过其中 X 选自溴和碘的式(XIII)化合物原料的反应制备式(IX)锂化阴离子。

流程 4

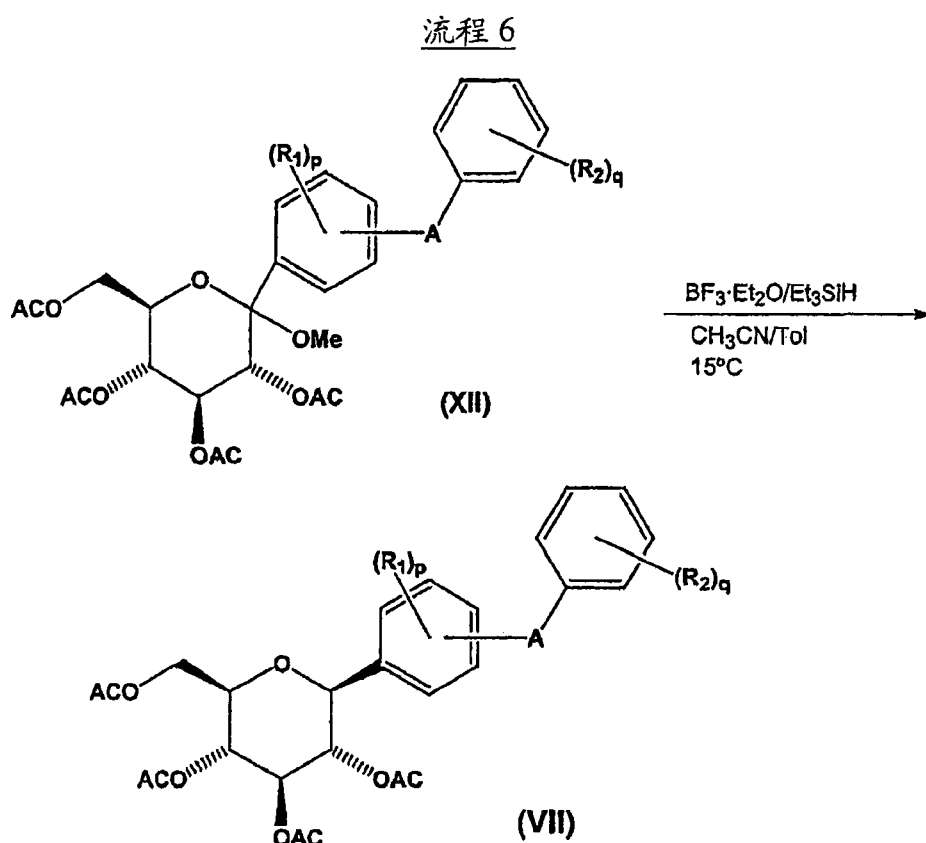


然后通过 在异头碳-位用选自以下的取代基置换羟基使所得式(X) 中间体化合物进行苷化：烷硫基、烯硫基、烯氧基和烷氧基，优选甲

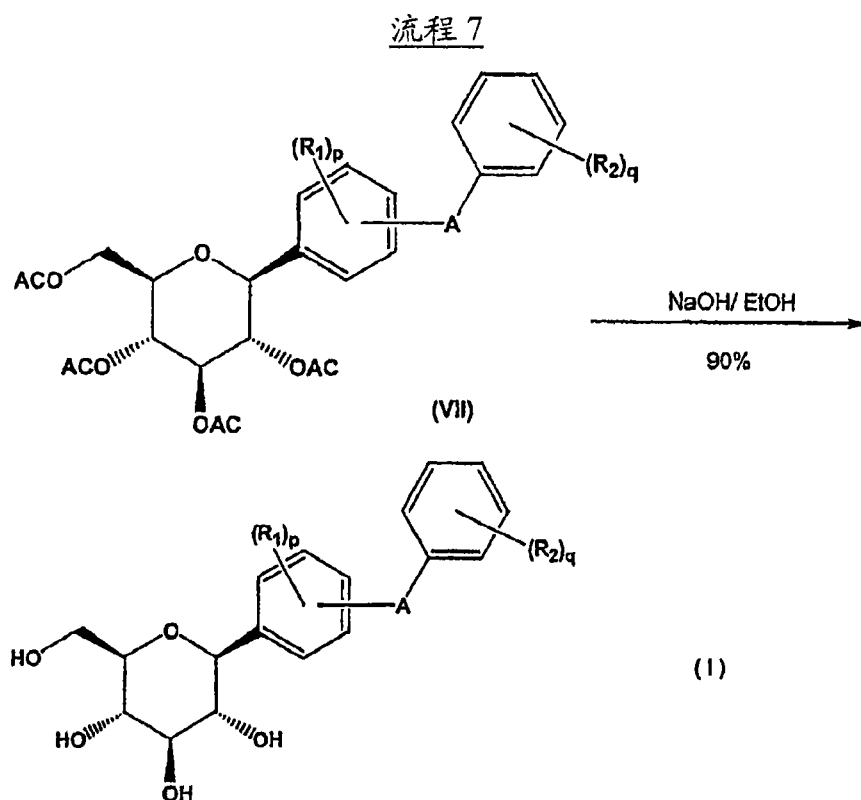
氧基。在本发明的一个优选的实施方案中，按照流程 4，用酸优选甲磺酸处理式(X)化合物，在醇优选甲醇存在下除去含甲硅烷基的酸不稳定保护基团三甲基甲硅烷基(TMS)，将异头碳羟基转化为甲氧基，得到式(XI)中间体化合物。



然后，通过选自以下的酰化剂使式(XI)中间体化合物的活性羟基酰化：酰基衍生物、酰卤例如乙酰氯等；酸酐例如乙酸酐、丙酸酐等。在本发明的一个优选的实施方案中，使式(XI)中间体化合物在N-N'-二异丙基乙胺(DIPEA)和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和溶剂例如甲苯存在下与乙酸酐反应，得到流程5所示式(XII)中间体化合物。



然后，如流程 6 所示，通过用还原剂例如甲硅烷，例如优选烷基甲硅烷，更优选三乙基甲硅烷处理化合物以除去式(XII)中间体化合物的甲氧基，得到式(VII)中间体化合物。优选该还原反应在活化基团例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 和溶剂例如 CH_3CN 、 CH_3CN /甲苯或 CH_3CN /二氯甲烷存在下，在约 15°C 下进行。如流程 6 所示，转化式(XII)化合物，生成式(VII)代表化合物的立体有择性 β -芳基形式。



然后，如流程 7 所示，用选自碱，优选氢氧化钠的酰基保护基团脱去试剂处理式(VII) β -芳基中间体化合物以恢复羟基，得到需要的终产物式(I)化合物。优选在溶剂例如乙醇存在下进行酰基除去反应。

可任选用络合物形成试剂进一步处理需要的式(I)终产物，所述络合物形成试剂选自美国专利申请序号 10/117,914 中公开的氨基酸类例如 L-苯丙氨酸，得到相应的式(I)化合物结晶络合物，该专利申请通过引用结合到本文。优选在溶剂例如水和乙醇的混合物的存在下进行该络合物形成反应。

适用于本发明最后脱保护步骤方法的碱包括但不限于碱金属硼氢化物氢化物例如硼氢化钠、氢化锂铝等；碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾等；醇盐例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；碳酸钠和碳酸钾；和胺包括叔胺例如 4-甲基吗啉、三乙胺、N-N'-二异丙基乙胺(DIPEA)等。优选的碱包括氢氧化钠和氢氧化钾；和芳胺例如咪唑、吡啶等。适用于本发明葡萄糖酸内酯甲硅烷基化步骤方法的碱包括叔胺

例如 4-甲基吗啉、三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA)等以及芳胺例如咪唑、吡啶等。优选的碱包括叔胺, 特别优选 4-甲基吗啉。

适用于本发明芳基锂偶合和昔还原方法的非质子反应溶剂包括但不限于醚例如二氧六环、四氢呋喃等; 芳烃例如苯、甲苯、二甲苯等; 酯例如乙酸乙酯等; 卤代烃例如氯仿、二氯甲烷等; 腈例如乙腈等; 酰胺例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等以及亚砷例如二甲基亚砷等。优选的用于偶合反应的非质子溶剂为甲苯和四氢呋喃, 这些溶剂的 4:1 混合物为尤其优选的介质。而优选的用于昔还原步骤的非质子溶剂为 CH₃CN。

最重要的是发现与其它保护基团例如苄基相比, 上述酸不稳定保护基团, 尤其是那些含甲硅烷基的基团能使反应过程按一锅法操作进行, 而形成较少的必须分离的中间体化合物。优选酸不稳定保护基团与 D-葡萄糖酸-1,5-内酯的羟基反应, 且优先保持与此部位键合直至需要除去该保护基团。

酸不稳定保护基团, 尤其是本发明的三甲基甲硅烷基由于低成本和使用容易获得原料的结果非常易于大规模合成。此外, 在本发明方法中使用该酸不稳定保护基团提供较为安全的合成方法, 使不利的反应条件减至最小, 而与使用苄基保护基团的现有技术方法相比, 促进提高的立体有择性(35:1)和产物纯度。

酸不稳定保护基团供给试剂的量通常大于化学计算量, 并需要足够保护所有 D-葡萄糖酸-1,5-内酯的目标羟基(合成期间不反应的羟基)。优选摩尔比大于 4.0, 更优选约 6.0 为必要的。优选保护基团反应在不超过 10℃ 的温度下进行。

在本发明的一个优选的实施方案中, 通过先将 D-葡萄糖酸-1,5-内酯和非质子溶剂混合, 然后加入碱, 优选基于 D-葡萄糖酸-1,5-内酯的量计算为约 5 至 8 摩尔当量, 制备如流程 2 所示式(VIII)中间体化合物。然后加入酸不稳定基团供给试剂, 优选加入 6 摩尔当量, 得到式(VIII)中间体化合物, 然后使其与式(IX)的锂化阴离子反应。

形成式(VIII)中间体化合物通常在约 0℃至 50℃, 优选约 35℃下进行直至反应完成, 通常需约 5 小时。然后将反应混合物冷却, 用溶剂稀释, 用缓冲剂例如磷酸二氢钠中和, 洗涤和蒸馏, 得到式(VIII)中间体化合物。

然后, 使式(VIII)中间体化合物与式(IX)锂化阴离子反应, 得到式(X)中间体化合物, 式(IX)锂化阴离子通过以下反应得到: 使如流程 3 所示式(XIII)化合物的非质子溶剂溶液在低温通常-70℃以下, 在惰性气氛下与烷基锂化合物优选正烷基锂化合物反应, 更优选与略微大于化学计算量的正丁基锂反应。

使式(X)中间体化合物在亲核化合物例如低级醇例如优选甲醇、丁醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等存在下与昔化试剂例如硫酸、盐酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸及三氟甲磺酸例如优选甲磺酸反应。该反应在约 40℃下进行。然后例如在 30℃以下用猝灭剂例如碳酸氢钠猝灭反应溶液, 得到流程 4 所示式(XI)中间体化合物。

通过过量的酰基供体例如乙酸酐将式(XI)中间体化合物转化为酰化衍生物。酰基供体的量应该足够提供使羟基最充分转化, 通常为基于式(XI)化合物量计算为约 4 至 6 当量。例如反应在过量 N-N'-二异丙基乙胺(DIPEA)和催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下进行。反应温度通常维持在约 35℃以下直至反应完成。然后例如按流程 5 所示, 通过加入酸例如磷酸将反应 pH 降为约 3 或更低来猝灭反应。

在该方法的这一步, 用还原剂处理式(XII)化合物, 除去吡喃葡萄糖昔环上异头碳位的甲氧基。申请人确定最好用基于甲硅烷基的还原剂, 优选三烷基甲硅烷, 更优选三乙基甲硅烷, 在酸的存在下将式(XII)吡喃葡萄糖昔化合物还原为式(VII)吡喃葡萄糖化合物, 具有优异立体有选择性约 98%, 收率通常为约 80-90%。优选该还原反应按流程 6 所示在三氟化硼-乙醚合物(BF₃·Et₂O)和乙腈(CH₃CN)存在下进行。与相应的苄基保护的中间体最明显不同地是, 用乙酰基保护基团能使还原步骤不使用高度受阻甲硅烷、在非低温(cryogenic)条件下进行, 并具有优异立

体有择性。

然后,用前述碱例如氢氧化钠或氢氧化锂,在溶剂例如低级醇(例如乙醇)存在下处理式(VII)中间体化合物,得到式(I)终产物。可任选使所得的式(I)化合物在合适的溶剂例如低级醇和水中,与选自氨基酸例如L-苯丙氨酸的络合物形成试剂反应,得到相应的结晶络合物例如L-苯丙氨酸络合物如式(I)化合物的L-苯丙氨酸络合物。

在本发明的再一方面,可使用上述方法制备式(I)C-芳基葡萄糖苷化合物,包括1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖及其络合物。

在本发明的一个更优选的实施方案中,用与上述步骤基本上相同的步骤制备1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。具体地说,通过使式(XIII)的3-溴-4'-甲基二苯基甲烷与正烷基锂反应形成与式(VIII)2,3,4,6-四-O-(取代甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯反应的、其中 R_1 为氢, R_2 为4'-乙基和A为 $-\text{CH}_2-$ 的式(IX)锂化阴离子。

在本发明的一个更优选的实施方案中,用与上述步骤基本上相同的步骤制备1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。具体地说,通过使式(XIII)的3-溴-4'-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷与正烷基锂反应形成与式(VIII)2,3,4,6-四-O-(取代甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯反应的、其中 R_1 为4-甲基, R_2 为4'-(甲硫基)和A为 $-\text{CH}_2-$ 的式(IX)锂化阴离子。

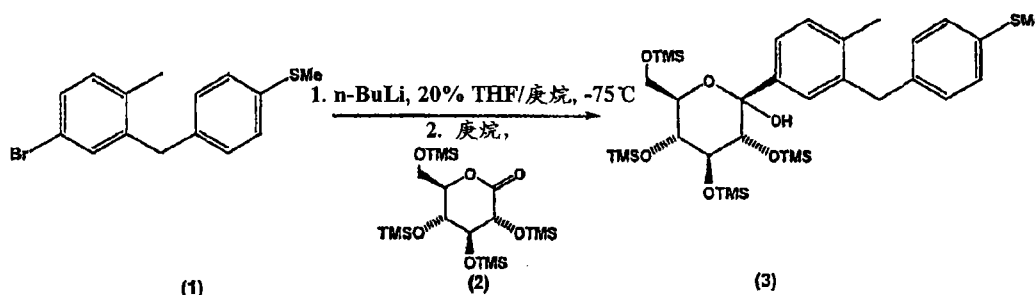
在本发明的一个更优选的实施方案中,用与上述步骤相同的步骤制备1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。具体地说,通过使式(XIII)3-溴-4-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷与正烷基锂反应形成与式(VIII)2,3,4,6-四-O-(取代甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯反应的、其中 R_1 为4-氯, R_2 为4'-乙氧基,A为 $-\text{CH}_2-$ 的式(IX)锂化阴离子。

在本领域已知式(XIII)化合物的原料,并可用本领域普通技术人员已知的标准方法容易地制备。

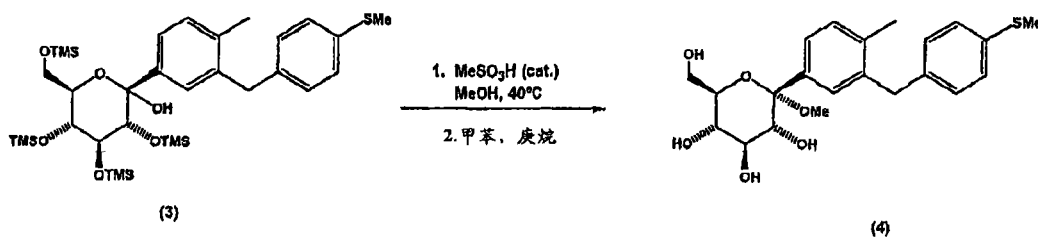
提供以下实施例仅为举例说明本发明，无意对本发明进行限定。例如最佳反应条件可随具体使用的反应物或溶剂而改变，但这种反应条件可由本领域的普通技术人员通过常规优化方法确定。

实施例 1

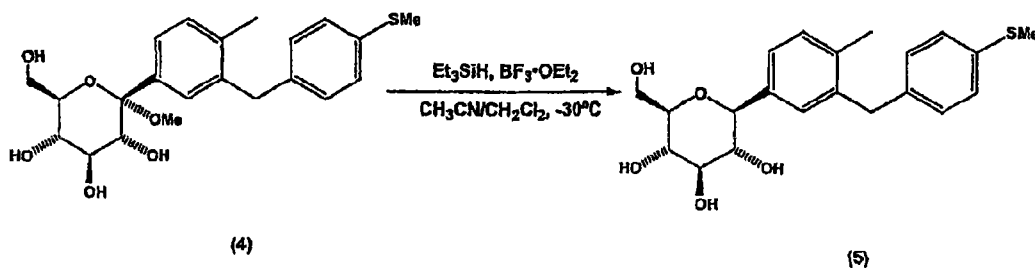
制备 2,3,4,6-四-O-三甲基甲硅烷基-1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖



在 1 L 单颈圆底烧瓶中，将芳基溴化合物(1)(20.7 g, 67.4 mmol, 1.1 当量)溶于四氢呋喃(THF)(61 mL)和庚烷(245 mL)，冷却至 -78°C ，产生沉淀。在 20 分钟内向该多相反应混合物中滴加入 2.3 M n-BuLi (29.3 mL, 67.4 mmol)，产生微红色。30 分钟后，在 -78°C 下将反应混合物移入盛有三甲基甲硅烷基内酯化合物(2)(29.5 g, 63.2 mmol, 1 当量)和庚烷(306 mL)的 2-L 单颈烧瓶中，得到无任何沉淀的混浊混合物。将反应混合物从冷浴中移开，用 1% AcOH (290 mL)猝灭，然后移至分液漏斗中。加入 200 mL 乙酸乙酯(EtOAc)，分离各层。有机层用水(1 \times 200 mL)和盐水(2 \times 200 mL)洗涤。水层用 EtOAc 反萃取。经 TLC 分析(约 750 mL EtOAc)已检测不到 TMS 保护的化合物(3)。合并的有机层经 MgSO_4 干燥，过滤，浓缩，得到 48 g 黄色泡沫状油，将其搅拌，在高真空下干燥约 0.5 小时。所得 TMS 保护的化合物(3)用于下一个实施例。

实施例 2**制备 甲基-1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖**

将实施例 1 的 TMS 保护的化合物(3)(48 g)溶于 MeOH (196 mL), 然后加入甲磺酸(200 μ L)。将所得溶液升温至 40 $^{\circ}$ C, 保持约 20 分钟。然后将溶液冷却至室温, 浓缩。将残余物溶于 EtOAc (200 mL), 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 \times 100 mL)和盐水(2 \times 100 mL)洗涤。合并的水层用 EtOAc (2 \times 100 mL)反萃取, 合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。使残余物在高真空下干燥过夜, 然后在 60 $^{\circ}$ C 下溶于甲苯(约 75 mL)。将所得混合物滴加到盛有 450 mL 庚烷的圆底烧瓶中, 产生白色沉淀。在室温下搅拌该混合物约 3 小时, 然后过滤, 得到 27 g 白色固体化合物(4)。经 HPLC 分析, 该白色固体的纯度为 87%。滤液进行 HPLC 分析, 证明没有化合物(4)。

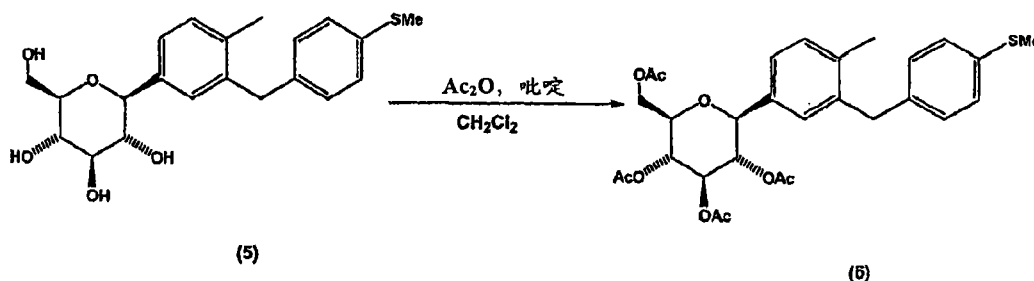
实施例 3**制备 1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖**

将实施例 2 的化合物(4)一分为二制备两份反应混合物。在第一个 1-L 圆底烧瓶中, 将化合物(4)(13 g, 30.9 mmol, 1 当量)溶于 CH₂Cl₂ (86 mL)和 CH₃CN (223 mL)中, 冷却至 -20 $^{\circ}$ C, 使原料沉淀。边搅拌, 边加

入 Et_3SiH (9.9 mL, 61.8 mmol, 2 当量), 随后加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.9 mL, 46.4 mmol, 1.5 当量)。在第二个 1-L 圆底烧瓶中, 通过将 11 g 化合物(4)溶于 CH_2Cl_2 (73 mL)、 CH_3CN (190 mL)、 Et_3SiH (8.4 mL)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0 mL), 制备单独的反应混合物。使反应混合物静置约 30 分钟, 产生橙色均相溶液。用饱和 NaHCO_3 水溶液(约 200 mL)猝灭各反应混合物, 然后升温至室温。合并反应混合物, 减压除去有机溶剂。加入 500 ML EtOAc , 在分液漏斗中分离各层。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液(2×300 mL)和盐水(2×200 mL)洗涤。合并的水层用 EtOAc 反萃取直至通过 TLC 分析的洗涤液观测不到痕量所需产物(约 600 mL EtOAc)。合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 23 g 淡黄色泡沫状化合物(5)。通过将其转化为四乙酸酯结晶衍生物(6), 然后按下述实施例 4 和 5 方法水解来纯化无定形化合物(5)。

实施例 4

制备 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖

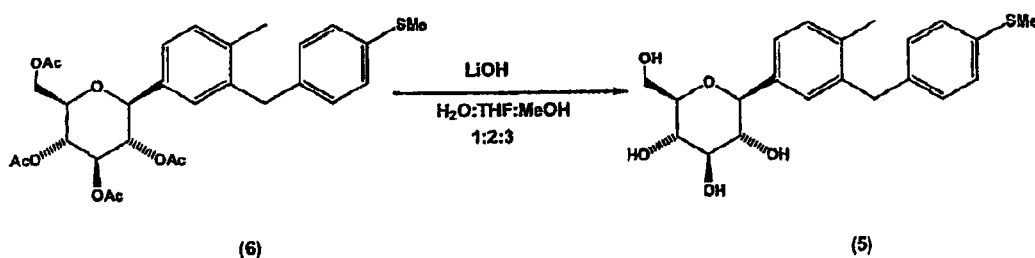


将实施例 3 的化合物(5)(8.3 g, 21.3 mmol, 1 当量)溶于 CH_2Cl_2 (53 mL)和吡啶(17 mL, 210 mmol, 9.9 当量)中。将乙酸酐(20 mL, 212 mmol, 10 当量)加入反应混合物, 然后加入 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(130 mg, 1.1 mmol, 0.05 当量)。搅拌反应混合物约 50 分钟。加入水(200 mL)和 CH_2Cl_2 (200 mL), 在分液漏斗中分离各层。有机层用 1 N HCl (3×200 mL)和盐水(2×100 mL)洗涤。合并的水层用 CH_2Cl_2 反萃取直至 TLC 分析证实萃取液中没有需要的产物存在。合并的有机层经 MgSO_4 干燥,

过滤，浓缩，得到 11 g 淡黄色固体。用 EtOAc/己烷经以下方法重结晶纯化所得产物：在 50℃ 下将该固体溶于 EtOAc (48 mL)，然后向混合物中加入己烷(119 mL)，将混合物缓慢冷却至室温，然后冷却至 4℃ 过夜。重结晶后，得到 7.7 g 白色固体化合物(6)(经 HPLC 检测纯度 100%)。

实施例 5

制备 1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖



在室温下，将实施例 4 的化合物(6)(22.3 g, 39.9 mmol, 1 当量)溶于 THF/MeOH/H₂O，搅拌。向该反应混合物中加入 LiOH·H₂O (1.65 g, 39.3 mmol, 1 当量)，得到浅黄色溶液。将反应混合物在室温下保持约 5.2 小时，然后减压浓缩。将残余物溶于 EtOAc (300 mL)，然后加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(200 mL)。分离各层，有机层用 NaHCO₃ (1× 200 mL) 和盐水(1× 200 mL)洗涤。水层用 EtOAc (3× 300 mL)反萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥，过滤，浓缩，得到 15.5 g 1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖(5)，为白色玻璃状固体。

实施例 6

制备 3-溴-2-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷

在一反应容器中使 100.0 g 邻-甲苯甲酸悬浮于 115 mL 二氯甲烷中形成浆状物。向浆状物中加入 2.6 g 铁粉，随后在 40 分钟内加入 143.1 g 溴，同时反应温度保持在约 30℃。

稍微搅拌下，将所得反应混合物(151.0 g)加入 450 mL 乙醇中，随后加热至约 70℃ 至 80℃。然后将反应混合物冷却至环境温度。通过抽

滤滤出 3-溴-2-甲基-苯甲酸结晶，用乙醇水溶液洗涤。

向另一容器中加入 770 mL 二氯甲烷。稍微搅拌下，向该反应容器中加入 100.0 g 3-溴-2-甲基-苯甲酸。在环境温度下向该反应容器中加入 70.3 g 草酰氯和 0.3 mL 二甲基甲酰胺，搅拌 24 小时，生成 5-溴-2-甲基-苯甲酰氯，然后将其溶于 500 mL 二氯甲烷。向反应容器中加入 57.8 g 茴香硫醚，冷却至 10℃，随后先加入第一份 12.4 g 氯化铝，搅拌 15 分钟。然后依次加入四份氯化铝，每次反应温度达到 10℃。然后将反应混合物倾倒在 300.0 g 冰和 435 mL 2N 盐酸上，搅拌 1 小时。然后分离水层和有机层，有机层用 210 mL 2N 盐酸洗涤，再用每份 160 mL 的碳酸氢钠溶液洗涤两次。

然后除去二氯甲烷和水，随后加入 270 mL 乙醇。将所得溶液冷却至 0℃，得到 3-溴-2-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷结晶。

然后按与实施例 12 中所述基本相同的方法处理上述制备的产物 (5)，得到 1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖和 L-苯丙氨酸络合物。

实施例 7

制备 2,3,4,6-四-O-(三甲基甲硅烷基)-D-葡糖酸-1,5-内酯

将 700.0 g D-葡糖酸-1,5-内酯、7 L 四氢呋喃和 3185.0 g 4-甲基吗啉加入 60 L 反应容器中，保持温度在 5℃ 以下。向容器中加入 2590 g 氯化三甲基甲硅烷，将内容物在 35℃ 下保持 5 小时。然后将该容器冷却至 0℃。向容器中加入 10.5 L 甲苯和 14 L 水。分离水相和有机相，有机相用磷酸二氢盐一水合物水溶液洗涤除去过量的碱，将溶液 pH 调至 7-8。

用水洗涤后，在 50℃ 下减压(23 英寸(in.)Hg 柱)蒸馏有机相直至有机相的含水量不大于 0.05%，得到浓度为约 1.0 g/10 mL 的标题化合物。

实施例 8

制备 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷

A. 3-溴-4'-乙基二苯基甲醇(benzylhydrol)

在 Ar 气下,向干燥 Mg 屑(4.4 g, 0.178 mol)加入 100 mL 无水 Et₂O,随后在 1 小时内加入对-溴乙苯(22 g, 0.119 mol)的 20 mL Et₂O 溶液,搅拌过夜。(反应开始前加入 0.5 ml 1,2-二溴乙烷)。搅拌过夜后,缓慢加入间-溴苯甲醛(11 g, 0.06 mol)的 20 mL Et₂O 溶液。用 HPLC 在约 4 至 6 小时期间监控所得明亮溶液以确定反应完成时间。反应物用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭后,用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,用旋转蒸发仪浓缩。将所得黄色油经硅胶层析,用 5% EtOAc/己烷洗脱非极性杂质,用 7-9% EtOAc/己烷洗脱浅黄色油状 12.4 g (71%)3-溴-4'-乙基二苯基甲醇。

B. 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷

在-30℃下搅拌 A 部分的 3-溴-4'-乙基二苯基甲醇(12.4 g, 0.0426 mol)的 120 mL MeCN 溶液,向其中加入 BF₃Et₂O (6.04 g, 0.0426 mol),随后加入 Et₃SiH (9.9 g, 0.852 mol)。在-30℃下搅拌 1 小时后,将该深色反应物缓慢升温至-5℃。经 TLC 确认反应完成后,加入饱和 K₂CO₃ 水溶液猝灭反应。加入 100 mL H₂O 后,混合物用 Et₂O 萃取 3 次。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥。用旋转蒸发仪浓缩后得到浅黄色油状 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(11.17 g, 95%),该产物使用时无需进一步纯化。

实施例 9

制备 甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)-α-D-吡喃葡萄糖苷

在惰性氮气气氛下,将 895.0 g 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(得自 Austin Chemicals of Chicago, Illinois)、1.6 L 四氢呋喃和 6.5 L 甲苯加入到 20 L 反应容器中,冷却至-80℃。在 30 分钟内向反应容器中加入 1.4 L 正丁

基锂，同时保持反应温度约 -80°C 。搅拌该反应混合物，同时保持惰性气氛直至反应完成，得到3-锂-4'-乙基二苯基甲烷。

在惰性气氛、 -80°C 下，将反应混合物与实施例7制备的2,3,4,6-四-O-(三甲基甲硅烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-内酯溶液混和，搅拌30分钟。

在30分钟内，将上述制备的锂化中间体化合物与443.0 g (4.61 mol) 甲磺酸和7.2 L 甲醇溶液混和，同时保持反应容器的温度低于 -60°C ，得到甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷，收率76.9%。

实施例 10

制备 甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖

在惰性氮气氛下，边搅拌，边将按照实施例9制备的550 mL 60.2 mg/mL 的甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷的甲苯溶液和0.1 g 4-(二甲基氨基)吡啶加入反应容器中，随后加入84 mL N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA)和40.9 mL 乙酸酐，同时保持温度不高于约 35°C 。搅拌反应混合物约4至7小时，得到甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基-甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷。

然后用330 ml 17%磷酸猝灭反应混合物直至下层水相pH不超过3。弃去含过量酸的下层水相。

用325 mL 水洗涤上层富有机相。常压浓缩有机相，得到甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷。

随后在不高于 15°C 的温度下，将232 mL 乙腈的1.5 mL 水溶液(1当量)加入该反应容器中。随后在20分钟内将40 mL 三乙基硅烷和21.1 mL 三氟化硼乙醚合物加入反应容器中，同时保持反应温度不高于 25°C ，搅拌反应物4-7小时，得到2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖，收率86%。

实施例 11

制备 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖

在 20℃ 下, 将按实施例 10 制备的 2.0 g 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖加入 20 mL 乙醇中, 随后加入 0.83 g 氢氧化锂一水合物。搅拌混合物过夜, 随后加入 10 mL 水。加入 2 mL 6N 盐酸使 pH 调为 5.5。

将所得溶液蒸发至 5 mL 体积(大部分为乙醇), 得到 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。

实施例 12

制备 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖 L-苯丙氨酸络合物

将按实施例 11 制备的 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖溶液与 0.63 g L-苯丙氨酸和 45 mL 水混和。将混合物加热至 83℃, 然后搅拌下冷却至 60℃。每下降 2℃ 加入 L-苯丙氨酸络合物晶种直至原先澄清溶液开始变为具有明显固体存在的稀浆状物。

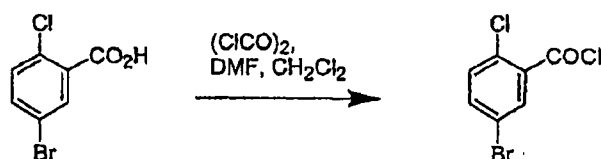
在 40℃ 至 42℃ 下, 搅拌所得浆状物 4 小时, 然后在环境温度下搅拌过夜。然后过滤浆状物, 洗涤, 在 40℃ 下干燥, 得到 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖-L-苯丙氨酸络合物。

实施例 13

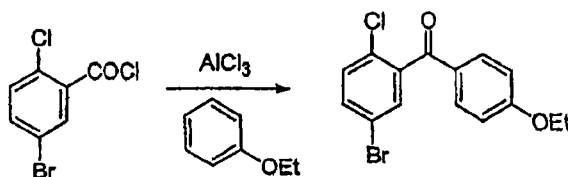
制备 1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖

除用 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷代替 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷外, 用与实施例 9-12 所述方法基本相同的方法得到 1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖及其相应的 L-苯丙氨酸络合物。

或者, 可按实施例 14-21 中所述方法制备 1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖。

实施例 14**制备 2-氯-5-溴苯甲酰氯**

在 20℃ 下, 将 8.00 kg 2-氯-5-溴苯甲酸悬浮于 80.00 L 二氯甲烷(KF 法测二氯甲烷 H₂O <0.1%)中, 加入 0.02 L DMF。缓慢加入 5.18 Kg 草酰氯, 使内部温度保持在 25℃ 以下。加入时, 反应略微放热; 产生 HCl 和 CO₂ 气体。使反应在 20-25℃ 过夜; 得到澄清溶液。将混合物真空浓缩至油状残余物并在 40℃、真空下脱气。得到 2-氯-5-溴苯甲酰氯: 8.63 kg (33,98 mol, 收率 100,0%)

实施例 15**制备 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯酮**

将 65.32 L 二氯甲烷加入反应器中, 然后加入 7.44 kg 氯化铝。将反应混合物冷却至 0℃, 缓慢加入 6.81 kg 苯乙醚(phenetol), 同时保持温度在 0-5℃。完成加入后, 将混合物冷却至 0℃, 搅拌 15-20 分钟; 然后继续进行处理。

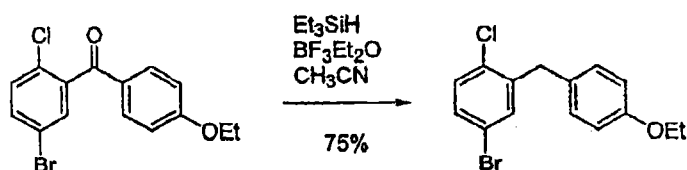
在另一个反应器中, 用 25.49 L 二氯甲烷稀释 14.16 kg 2-氯-5-溴苯甲酰氯。取样品进行 HPLC 分析。将该溶液加入到上述制备的混合物中, 加入的速度要使温度保持在 0-5℃。得到红色溶液。在 0-5℃ 下搅拌混合物, 取样品进行 HPLC 分析, 每 45 分钟用 MeOH 猝灭。如果甲酯在 1 AP (面积%纯度)以下, 可认为反应完全。通过在剧烈搅拌和冷却下将其加入至 32.66 L 2M HCl 和 16.33 kg 冰的混合物中, 猝灭反应混合物。保持温度在 25℃ 以下。在 20-25℃ 下, 搅拌该混合物 20

分钟，然后分离各相。有机相略微混浊。有机相用 26.13 L 2M HCl 洗涤，合并的水相用 13.06 L 二氯甲烷萃取。上一步合并的有机层用 39.19 L 饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，每次搅拌至少 30 分钟。然后用 13.06 L 二氯甲烷萃取合并的有机层。最后用 19.6 L 盐水洗涤合并的有机层。真空浓缩有机相至干，在 50-60℃ 下用 32.66 L 乙醇溶解残余物。缓慢加入 13.06 L 水，此时开始结晶。

在 20-25℃ 下搅拌该浆状物 1 小时，然后再加入 6.53 L 水，继续搅拌 1 小时。收集沉淀，滤饼用总量 23.52 L 的水/乙醇(2:1, 预冷至 -5℃) 分次洗涤。干燥产物至最终含水量小于 0.1%，得到 17.31 kg (91.3%) 的标题二苯酮。产物为对-位和邻-位异构体的混合物(93:7 比率)。在后续反应步骤中除去不需要的邻-位异构体。

实施例 16

制备 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲烷

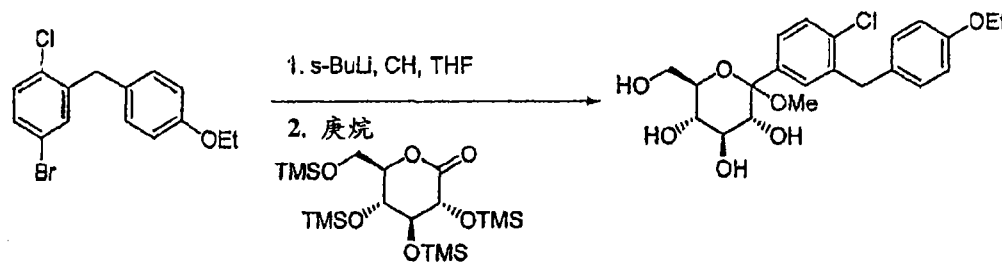


将 10.81 Kg 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯酮溶于 109.72 L 乙腈，将溶液冷却至 10℃。加入 9.99 Kg 三乙基硅烷，取样品进行 HPLC 分析。缓慢加入 12.18 Kg 三氟化硼乙醚合物，反应温度保持在 20℃ 以下。(通常无须加热，加入物料后温度可升至 20-25℃) 在此温度下搅拌反应混合物，不时冷却，每小时取样品进行 HPLC 分析直至反应完全。在反应期间形成沉淀。如果残存原料量小于 0.1 AP (4-6 小时后)，可认为反应完全。向该反应混合物中加入 47.01 L MTBE，混合物用 47 L 饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次。合并的水相用 15.67 L MTBE 萃取；合并的有机相用 15.67 L 盐水洗涤。真空浓缩有机相至干。然后将半固体残余物加热溶于 21.55 L 乙醇。向溶液中放入晶种以便结晶，同时冷却至 20-25℃ 过夜。在该步骤结束时，在 0℃ 下搅拌浆状物 1 小时。收集沉淀，

滤饼用 3.92 L 预冷乙醇(-5-0℃)洗涤两次。在 40℃、真空下将产物干燥至恒重(最终含水量: KF <0.08%), 得量: 7.80 kg 标题化合物(23.97 mol, 75.3%)。

实施例 17

制备 甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷 3-基)- α -D-吡喃葡萄糖

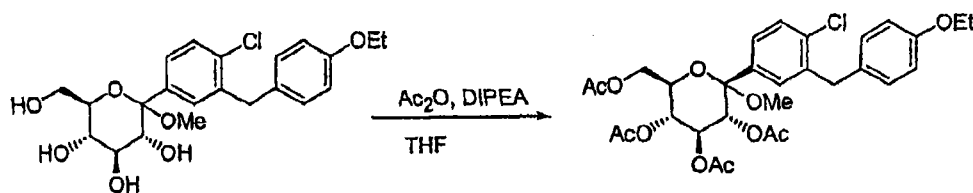


将 11.97 kg 2-氯-5-溴-4'-乙氧基-二苯基甲烷溶液加入盛有 120 L THF 的第一反应器中。取样品进行 HPLC 分析, 然后将溶液冷却至 -78℃。在第二反应器中, 将 17.16 kg 2,3,4,6-四-O-三甲基甲硅烷基-D-葡萄糖酸内酯溶于 87 L 庚烷, 将溶液冷却至 -78℃。向第一反应器中加入 23.15 kg s-BuLi (12% 的环己烷溶液), 以反应温度不超过 -68℃ 的加入速度为宜。加入结束后, 在 -78℃ 下搅拌混合物 1 小时, 然后取样品进行 HPLC 分析。在取样期间注意吸潮。(此时如果确定原料的含量小于 3 AP, 反应可继续进行下步; 否则, 可能需要再加入 s-BuLi) 通过冷却管 (-78℃) 将第一反应器中的内容物加入到冷却的第二反应器 (-78℃) 中, 以温度不超过 -68℃ 的加入速度为宜。加入结束后, 在 -78℃ 下将第二反应器中的混合物搅拌 30 分钟, 然后取样品进行 HPLC 分析。每小时重复取样一次直至反应完全。如果在连续两次抽样中未发现 AP 改变, 可认为反应完全。将混合物升温至 -40℃, 然后非常小心地加入 100 L 水。剧烈搅拌混合物 10 分钟, 然后分离各相, 水相用 35 L MTBE 萃取。合并的有机相用 35 L 盐水洗涤。然后在 40℃、真空下, 将有机相浓缩至油状残余物并小心脱气以除去所有挥发物。将油状残余物溶于 100 L 甲醇, 缓慢加入 1.72 kg 甲磺酸。(在该阶段, 反应温度可升至 30

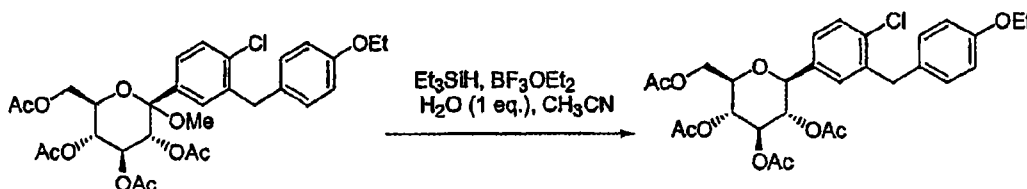
℃)。将反应混合物在 20-25℃ 下搅拌约 12 小时，然后加热至 40℃ 保持 3 小时，取样品进行 HPLC 分析。在 HPLC 色谱图中，出现两个峰，其比率为 95:5 至 90:10。如此鉴别的主要化合物与产物对应。加入 2.49 Kg 三乙胺，将混合物真空浓缩至油状残余物。将残余物溶于 150 L 乙酸乙酯，溶液用 50 L 水洗涤两次。将有机相在真空中浓缩至油状残余物，小心脱气以除去所有挥发物。将该油状残余物溶于 37 L 甲苯，将该甲苯溶液缓慢加入 300 L 庚烷中。产物沉淀出；将悬浮液搅拌 3 分钟。收集沉淀，滤饼用极少量庚烷洗涤。然后使其在循环空气中干燥至恒重。得量：12.63 kg 标题化合物(28.78 mol; 78.3%)。

实施例 18

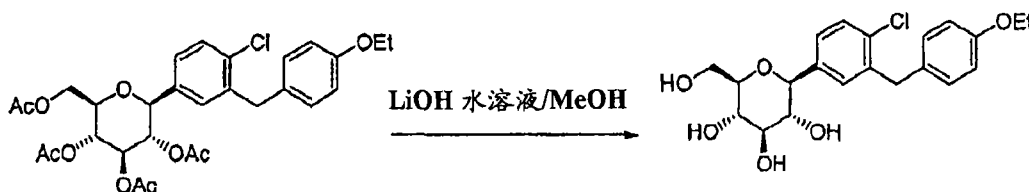
制备 甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖



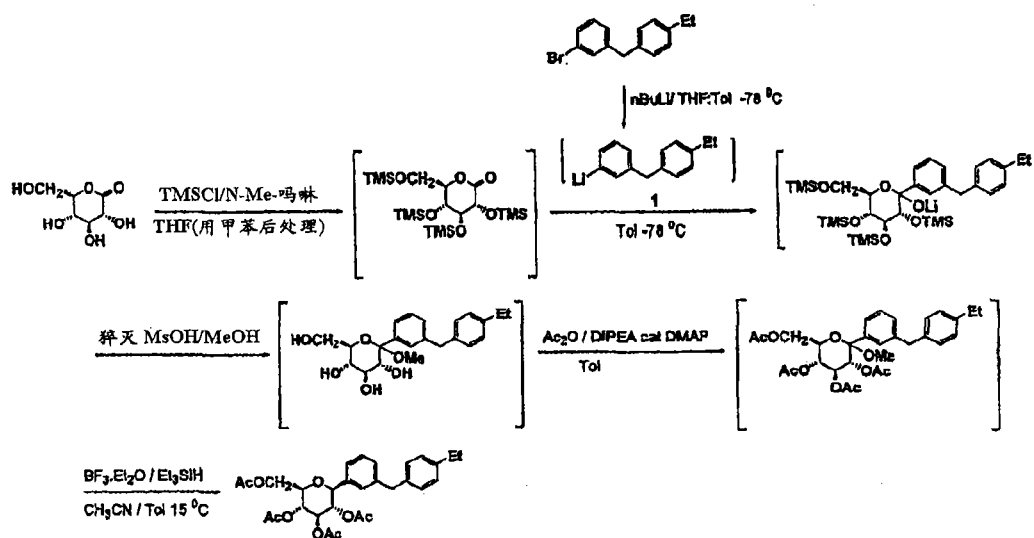
将 6.0 Kg 甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖溶于 30 L THF，加入 13.04 kg DIPEA 和 0.06 kg DMAP。取样进行 HPLC 分析。将混合物冷却至 0-5℃，以温度不超过+5℃的速度加入 9.14 kg 乙酸酐。加入结束后，在 0-5℃ 下搅拌混合物 1.5 小时，然后取样进行 HPLC 分析。在 0-5℃ 下再继续搅拌 1.5 小时，然后取样进行 HPLC 分析。加入 30 L 预冷(5℃)MTBE，混合物用 30 L 冰-水洗涤，然后在 5℃ 下搅拌约 30 分钟。分离各层，水层用 12 L MTBE 萃取。合并的有机相依次用 12 L 10%磷酸水溶液、12 L 饱和碳酸氢钠溶液 2 次和 8L 盐水洗涤。在 40℃ 下真空蒸发溶剂，小心使油状残余物脱气，得到标题化合物：得量 7.52 kg (12.39 mol, 90.6%)。

实施例 19**制备 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖**

将 5.01 Kg 甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(小心脱气,无残留 MTBE)溶于 25 L 乙腈。(通常 K.F 法测得溶液的含水量应为 0.02-0.07%; 更高含水量可能需要校正)将混合物冷却至 10 $^{\circ}$ C, 加入 0.15 L 水。加入 3.04 Kg 三乙基硅烷, 然后取样进行 HPLC 分析。以内部温度不超过 15 $^{\circ}$ C 的速度加入 2.34 Kg 三氟化硼乙醚合物。(加入结束后, 温度通常升至约 25 $^{\circ}$ C。可能需要不时加热或冷却, 反应时间通常为约 18-20 小时)继续搅拌直至至少 90% 的原料转化。(注意: 可能需要加入额外的 TES 和 BF₃·Et₂O)将混合物冷却至 15 $^{\circ}$ C, 加入 25 L MTBE 和 14.7 L 饱和碳酸氢钠溶液。搅拌混合物 20 分钟, 分离各相, 有机相用另外的 14.7 L 饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并的水相用 6 L MTBE 萃取, 合并的有机相用 9 L 盐水洗涤。浓缩有机相至固体残余物。然后在 50-60 $^{\circ}$ C 下将残余物溶于 40 L 乙醇。加入 0.5 Kg 活性炭, 在回流下搅拌混合物 10 分钟。使该热溶液过滤, 滤饼用 4.4 L 热乙醇洗涤。使溶液在 3 小时内冷却至室温, 然后冷却至 0 $^{\circ}$ C, 搅拌 1 小时。收集沉淀, 滤饼用 8.8 L 冷(0-5 $^{\circ}$ C)乙醇洗涤。在 40 $^{\circ}$ C、真空下使产物干燥至恒重。得量: 3.10 Kg 标题化合物(5.36 mmol, 65.0%)。

实施例 20**制备 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖**

在 20℃ 下，搅拌例如按实施例 19 制备的四乙酰化的 β -C-葡萄糖苷 (27.2 g, 49 mmol) 的 480 mL THF/MeOH/H₂O (2:3:1) 溶液，向其中加入 LiOH 一水合物 (2.3 g, 57 mmol)。搅拌过夜后，用旋转蒸发器除去挥发物。将残余物溶于 EtOAc (300 mL)，然后用盐水 (150 mL) 洗涤 1×，用含 10 mL 5% KHSO₄ 水溶液的盐水 (50 mL) 洗涤 1×，最后用盐水 (50 mL) 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥。用旋转蒸发器除去挥发物，将得到的油用极少量的 CH₂Cl₂ 重蒸发，得到 20.4 g 需要的标题 C-芳基葡萄糖苷玻璃状灰白色固体。

实施例 21**A. 缩短步骤制备 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖**

将 35 Kg D-葡萄糖酸-1,5-内酯加入配备热电偶、机械搅拌器和加料

漏斗的镍基合金反应器中。然后加入 344.8 Kg THF (无水)。随后将 146.5 Kg 4-甲基吗啉(约 8 当量)加入相同反应混合物中,将浆状物冷却至 5°C。加入 110.9 Kg 氯化三甲基甲硅烷(6 当量),搅拌浆状物 15 分钟,之后在 0.5 小时内将反应混合物升温至 30-35°C。5 小时后反应完成(GC 确定)。将反应混合物冷却至 0-5°C,然后加入 454.1 kg 甲苯。然后用 700 kg 水猝灭反应。搅拌反应混合物 10-15 分钟,使各相分离。然后除去底部水层。向有机溶液中加入 13.0 Kg NaH_2PO_4 的 260 Kg 水溶液。搅拌反应混合物 10 分钟,然后再次分离各相。除去底部水层,向其中加入 273 kg 水。搅拌混合物 10 分钟,再次分离所得水相。在 40-60°C 下,减压(通常 23-25 英寸 Hg 柱)蒸馏有机溶液,同时加入甲苯直至甲硅烷基化产物的甲苯溶液中 KF 法测得水 < 0.05%。可按需要,通过加入无水甲苯或蒸馏将甲硅烷基化产物的浓度调至 ~ 0.1 g/mL。按 GC 分析法基于产物标准曲线(GC 法)测得或通过减压除去溶剂至干得出: 第一步的 2,3,4,6-四-O-三甲基甲硅烷基-D-葡萄糖酸内酯收率为 91-98%。

向另一配备热电偶、机械搅拌器和加料漏斗的反应器中加入 44.8 kg 5-溴-4'-乙基二苯基甲烷。然后加入 78.8 Kg 无水 THF,随后加入 281 kg 甲苯。将反应器冷却至 < -70°C。加入约 48.9 kg n-BuLi (2.5 M 的己烷溶液)。在 < -70°C、 N_2 下搅拌溶液直至经 HPLC 分析确定锂化完成。然后将该源自 5-溴-4'-乙基二苯基甲烷的锂化阴离子溶液加入到冷的以上制备的 2,3,4,6-四-O-三甲基甲硅烷基-D-葡萄糖酸内酯溶液中,加入速度以使温度保持 < -70°C 为宜。在 < -70°C 下搅拌混合物至少 30 分钟,取样进行 HPLC 分析,证实反应完成。加入 22.2 Kg $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.4 当量)的 334 kg MeOH 溶液,同时保持温度 < -60°C。通过以下方法取样证实甲基苷化完成:取 50 μL 反应混合物并用 10 mL CH_3CN 将其猝灭以进行 HPLC 分析。当确认反应完成后,加入碳酸氢钠水溶液(11 Kg NaHCO_3 的 220 kg 水溶液)将其猝灭。用 220 kg 水洗涤含产物的富有机层,分离各相,然后合并水相。合并的水层用 223 Kg 乙酸乙酯萃取(根

据需要操作该步骤)。合并富含产物的有机层,在 35-60℃下减压(通常约 25 英寸 Hg 柱)蒸馏溶剂直至溶液用 KF 法测得 $H_2O < 0.07\%$,经 GC 分析测定,相对于甲苯 EtOAc 的量 $< 1\%$ 。

用该方法进行偶合,得到产物的收率为 72-89 M%;通过基于产物标准曲线的 HPLC 分析测得该浓度。

向甲基苄溶液中加入 0.11 kg DMAP、64.33 kg 二异丙基乙胺和 45.56 Kg 乙酸酐。在 $\leq 35^\circ\text{C}$ 下搅拌溶液直至 HPLC 分析确认反应完成。当中间体乙酰化产物的面积百分率(AP)以四乙酰化产物面积计 $\leq 2\%$ 时,可判断反应完成。该步骤通常的反应时间为 4-7 小时。

然后将 H_3PO_4 溶液(48.44 Kg 的 528 Kg 水溶液)加入反应器中。得到的低部水层的 $\text{pH} \leq 3$ 。(如果 $\text{pH} > 3$,可再加入 H_3PO_4 直至达到需要的 pH)搅拌反应物 10 分钟,然后使各相分离。分离底层液相,有机相用 245.54 kg 水洗涤,之后分离水洗层。常压下浓缩有机溶液至甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷(乙酰化中间体)的体积为 4-6 L/kg。

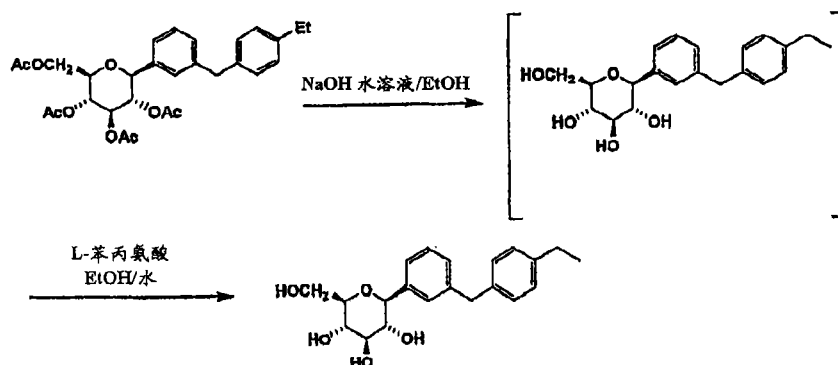
然后向盛有乙酰化中间体的反应器中加入 174.8 kg 乙腈和 1.6 kg 水(相对乙酰化中间体系为 1 mol 当量)。然后将混合物冷却至 $\leq 15^\circ\text{C}$,加入 30.3 kg Et_3SiH 。然后在至少 20 分钟内加入 24.5 kg $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (2.1 当量),同时保持温度 $< 15^\circ\text{C}$ 。搅拌反应混合物直至反应完成,需约 4-7 小时,通过 HPLC 分析判断。然后将反应混合物冷却至 $\leq 20^\circ\text{C}$ 。需要的 2,2-二甲氧基丙烷的量基于测定残留 Et_3SiH 量的 GC 分析和测定残留 H_2O 量的 KF 法。

搅拌反应混合物直至通过 GC 分析确定 Et_3SiH 完全消失,通常 < 2 小时。在环境温度下加入 NaHCO_3 水溶液(12.02 kg NaHCO_3 的 120.17 kg 水溶液)直至水相 $\text{pH} \geq 6$ 。然后搅拌混合物至少 10 分钟,使各相澄清,此时除去底层水相。将 20% NaCl (24.03 kg NaCl 的 120.17 kg 水溶液)加入有机层中,分离水相。然后常压蒸馏富含产物的有机相直至除去大部分乙腈。

加入 223.49 Kg 甲苯, 继续蒸馏直至釜(pot)温达到至少 112°C 和甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖苷浓度达到 4-6 L/kg。同时保持温度 >70°C, 加入 240 Kg 庚烷。然后在至少 1 小时内将溶液冷却至约 60°C, 将浆状物在 60 \pm 10°C 保持至少 1 小时。

然后, 将浆状物在至少 1 小时内冷却至 20 \pm 10°C。然后在 Robatel 离心机中过滤, 滤饼用至少 2 倍滤饼体积的庚烷(57.7 Kg)洗涤。湿滤饼在 \leq 60°C、真空下干燥至 LOD \leq 0.2%, 得到 \geq 40 Kg 标题化合物(86%, 实验室 HPLC: 99 AP)。

B. 制备 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖 L-苯丙氨酸酸络合物



1:1:1 L-苯丙氨酸: H₂O

将 68.70 Kg 水加入配备机械搅拌器和氮气入口的反应器中。将 64.40 Kg 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(4'-乙基二苯基-甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖加入同一反应器中。加入 62.44 Kg EtOH (SDA-3A 190 标准), 在室温(20°C)、氮气氛下, 尽可能轻地搅拌该悬浮液。

在室温下加入 0.1 N NaOH 水溶液(57.02 kg)(中等搅拌), 缓慢加热至 40-50°C, 之后搅拌混合物 1-2 小时直至过程控制 HPLC 测得溶液中去乙酰化产物的 AP > 97% (不包括溶剂前沿和系统峰)。

将溶液冷却至 20°C, 然后在室温下加入 154.56 kg 去离子水; 然后将溶液温度调至 18-25°C。搅拌反应物 1 小时(混浊溶液)。然后加入浓 HCl (37%, 约 123.44 Kg)将 pH 调至 6.3。加入 20.20 Kg L-苯丙氨酸,

随后加入 141.68 kg 水。将浆状物加热至 75℃，然后使该澄清溶液通过过滤器。加入 51.52 Kg 热(75℃)去离子水冲洗滤瓶，然后将洗涤液加入反应混合物，使溶剂在溶液中的组成调至 ~12% (体积)EtOH。将浆状物在 75℃加热，然后将澄清溶液冷却至约 57℃。加入 322 Gm 标题化合物晶种。将浆状物在 1 小时内冷却至 40℃，将釜温保持在 40℃4 小时。将浆状物在 2 小时内冷却至 18-25℃，在此温度下搅拌 12-16 小时，之后将其通过 Robotel 离心机过滤器过滤。滤饼用冷(<10℃)322 kg 水洗涤以除去副产物 NaCl 和 NaOAc。继续用水洗涤直至洗涤液的电导率小于 $0.001\Omega^{-1}$ 。滤饼用 290 kg EtOAc 洗涤以除去剩余的产物。湿滤饼在 18-25℃、真空下干燥至少 4 小时，然后在 40℃下干燥至少 12 小时。当等份试样的 KF 法读数为含水 2.8-3.6%时，停止干燥。分离 1-C-(4'-乙基二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖 L-苯丙氨酸络合物，为白色固体(54-58 Kg, 80-88%)。

上述讨论公开和描述的内容仅为本发明的示例性实施方案。本领域技术人员将容易地从这种讨论及其附图和权利要求书中认识到，其中可进行各种改变、修改和变化，而没有偏离如权利要求书所限定的本发明的宗旨和范围。