



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112585124 B

(45) 授权公告日 2024.04.19

(21) 申请号 201980054448.2
 (22) 申请日 2019.08.09
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112585124 A
 (43) 申请公布日 2021.03.30
 (30) 优先权数据
 10-2018-0094261 2018.08.13 KR
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.02.18
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/KR2019/010123 2019.08.09
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/036382 KO 2020.02.20
 (73) 专利权人 株式会社大熊制药
 地址 韩国京畿道华城市
 (72) 发明人 李庆日 尹羲均
 (74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
 11332
 专利代理师 刘明海 胡彬

C07D 409/04 (2006.01)
 C07H 7/06 (2006.01)
 C07H 1/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CA 3026756 A1,2017.12.21
 CN 103596564 A,2014.02.19
 WO 2018004202 A1,2018.01.04
 Ge Xu et al.Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Deuterated C-Aryl Glycoside as a Potent and Long-Acting Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes.J. Med. Chem.2014,第2014卷(第57期),1236-1251.
 Cheng Guo et al.The design and synthesis of novel SGLT2 inhibitors: C-glycosides with benzyltriazolopyridinone and phenylhydantoin as the aglycone moieties.Bioorganic & Medicinal Chemistry.2014,第2014卷(第22期),3414-3422.

审查员 路楠

(51) Int.Cl.
 C07D 307/82 (2006.01)

权利要求书11页 说明书26页

(54) 发明名称
 用于合成SGLT抑制剂的中间体的制备方法

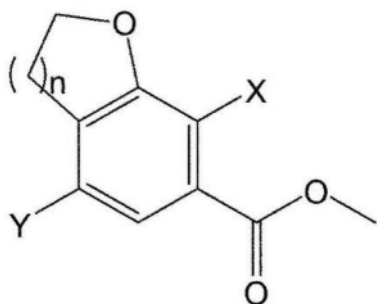
(57) 摘要
 本发明公开了一种制备用于合成可作SGLT抑制剂的二苯基甲烷衍生物的中间体的方法。根据本发明的合成式7化合物的方法可以解决现有合成工艺的问题,即由于格氏试剂的合成而需要追加的工艺,以及相关物质的管理。此外,根据本发明的方法可以最小化相关物质的产生,因此不需要对反应产物进行再处理,从而能够简化过程,因此,可以使二苯基甲烷衍生物的产率最大化。

CN 112585124 B

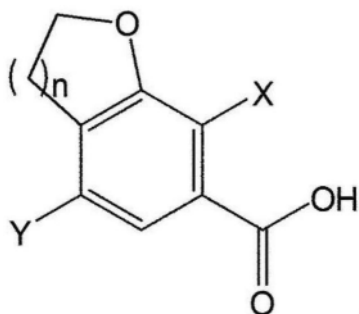
1. 一种制备式7化合物的方法,所述方法包括以下步骤:
将式2化合物羧基化转化为式3化合物的步骤,
使式3化合物与草酰卤化物反应得到式4化合物的步骤,
使式4化合物与式5化合物反应得到式6化合物的步骤,以及将式6化合物进行脱氧,得到式7化合物的步骤,

其中式4化合物与式5化合物之间的反应在 -20°C 至 -10°C 下进行:

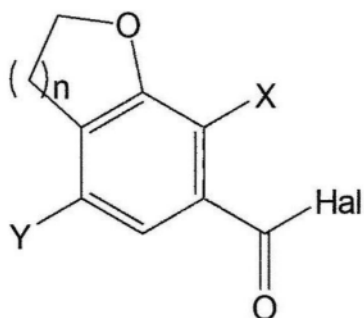
[式2]



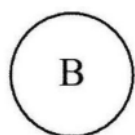
[式3]



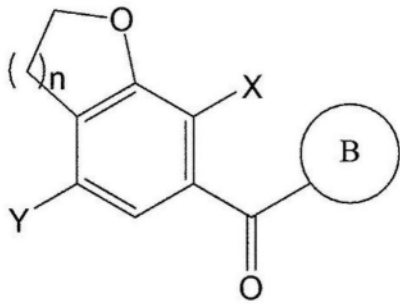
[式4]



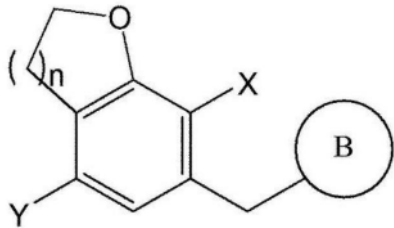
[式5]



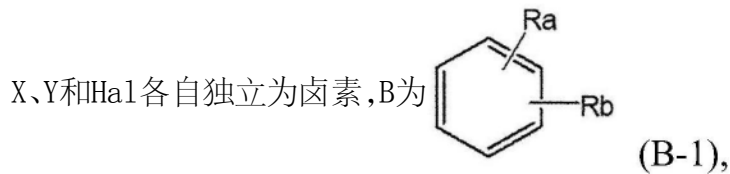
[式6]



[式7]

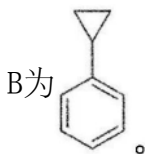


上述式中，
n是1，



其中，Ra和Rb各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基或C1-7烷氧基。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中，
n为1，
X是氯，
Y是溴，
Ha1是氯，以及



3. 根据权利要求1所述的方法，其中，将式6化合物进行脱氧，得到式7化合物是在0℃至25℃下进行。

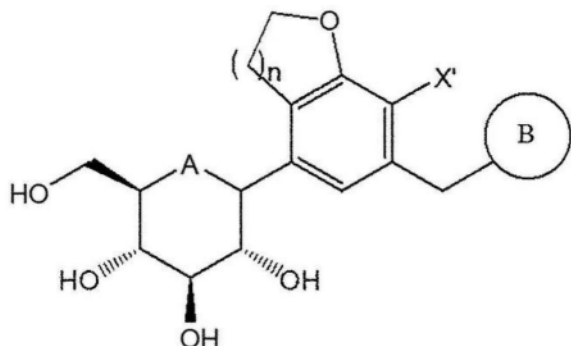
4. 根据权利要求1所述的方法，其中，通过在催化剂存在下使式3化合物与草酰卤化物反应制备式4化合物。

5. 根据权利要求4所述的方法，其中，基于1当量的式3化合物，所述催化剂的使用量为0.01至0.4当量。

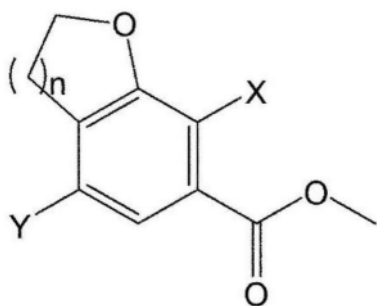
6. 一种制备下式1a化合物的方法，所述方法包括以下步骤：
将式2化合物转化为下式3化合物的步骤，
使式3化合物与草酰卤化物反应得到式4化合物的步骤，

使式4化合物与式5化合物反应得到式6化合物的步骤，
 将式6化合物脱氧以制得式7化合物的步骤，以及
 使式7化合物与式8化合物反应后，并将其脱保护和还原的步骤，其中式4化合物与式5
 化合物之间的反应在-20℃至-10℃下进行：

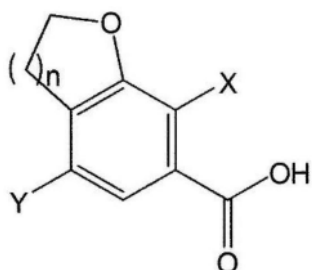
[式1a]



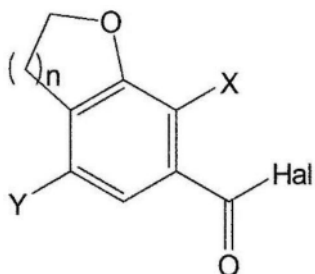
[式2]



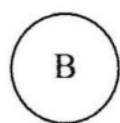
[式3]



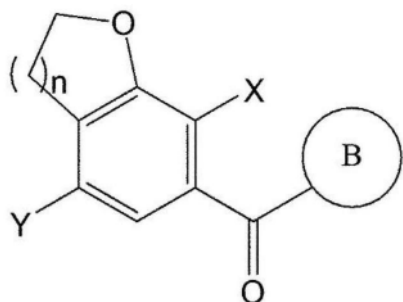
[式4]



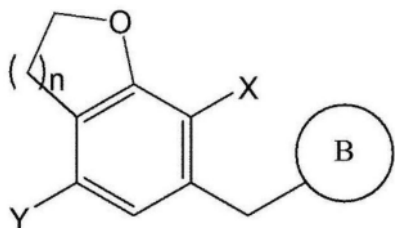
[式5]



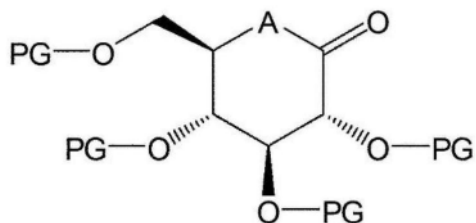
[式6]



[式7]



[式8]



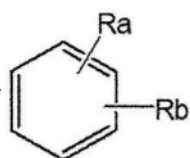
其中,A是氧(O)或硫(S);

PG是一个保护基团;

X'是卤素或C1-7烷基;

n是1,

X、Y和Ha1各自独立卤素;以及B为



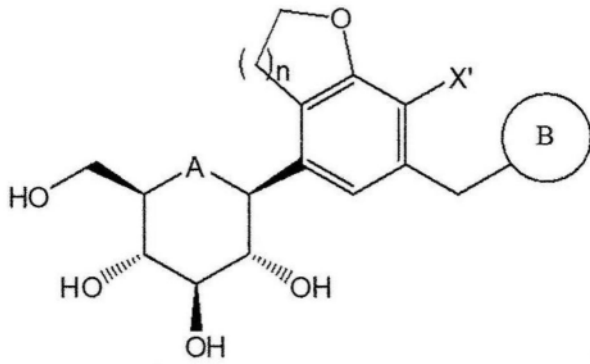
(B-1),

其中,Ra和Rb各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基或C1-7烷氧基。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,在所述脱保护和还原之后,还包括烷基化反应,并且X'是C1-7烷基。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中,上述式1a化合物具有式1ab之三维结构如下:

[式1ab]



其中,A、B、n和X'与权利要求6中定义的相同。

9. 根据权利要求6所述的方法,其中,使式7化合物与式8化合物反应后进行脱保护及还原反应的步骤包含以下步骤:

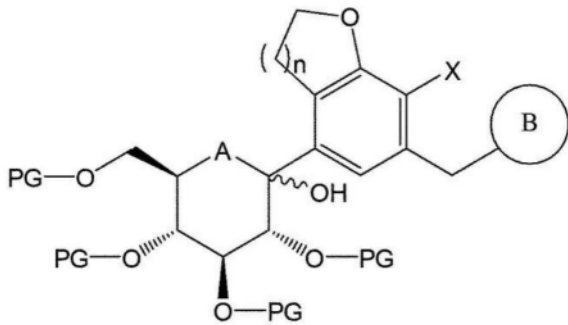
使式7化合物与式8化合物在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下反应以制得下式9a化合物的步骤;

在甲醇、酸性条件下将式9a化合物脱保护并甲基化,得到式9b化合物的步骤;

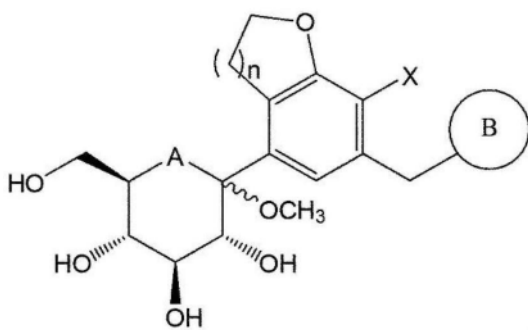
还原式9b化合物以制得下式9c化合物的步骤;以及

向式9c化合物引入保护基团并将其重结晶,随后脱保护,由此制得式9f化合物的步骤:

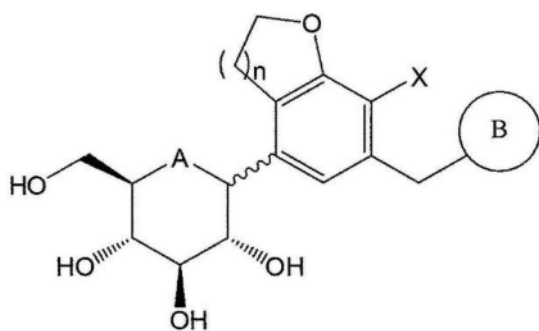
[式9a]



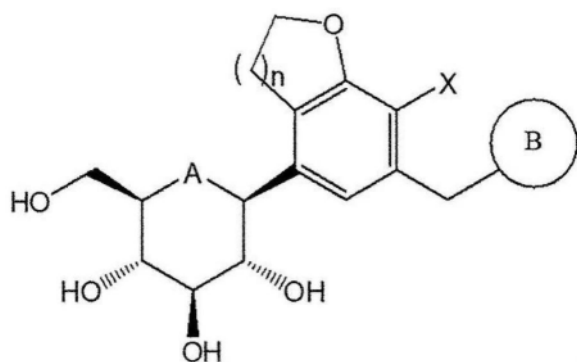
[式9b]



[式9c]



[式9f]



其中,PG是保护基团;A、B、n和X与权利要求6中定义的相同。

10. 根据权利要求6所述的方法,使式7化合物与式8化合物反应后进行脱保护及还原反应的步骤包含以下步骤:

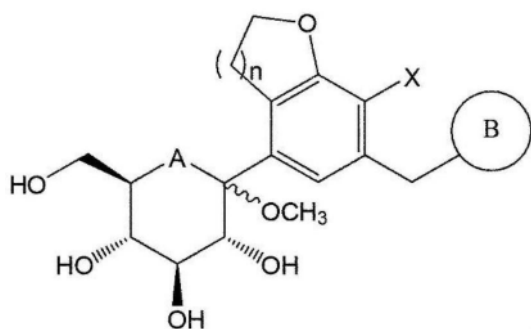
使式7化合物与式8化合物在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下反应,并未经过任何纯化过程在甲醇、酸性条件下脱保护和甲基化,而无需纯化以制得式9b化合物的步骤;

将式9b化合物还原得到式9c化合物的步骤;

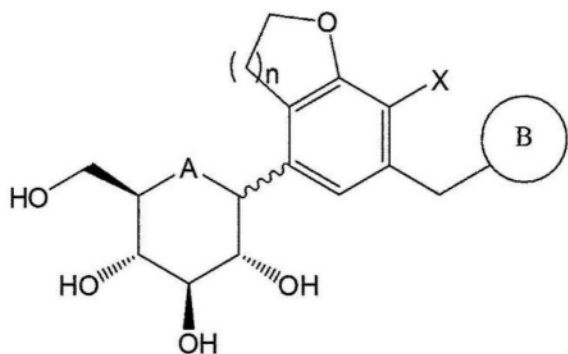
向式9c化合物引入保护基团并将其重结晶以分离式9e化合物的步骤;和

将式9e化合物脱保护以制得下式9f化合物的步骤:

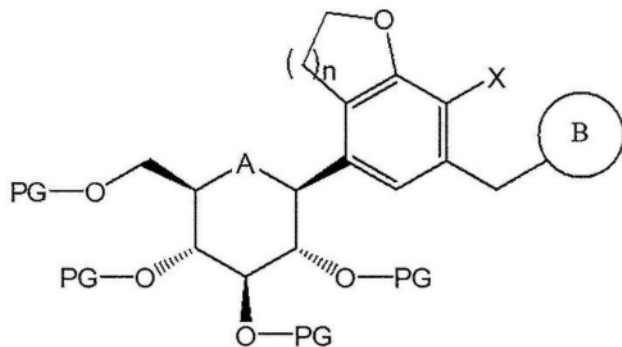
[式9b]



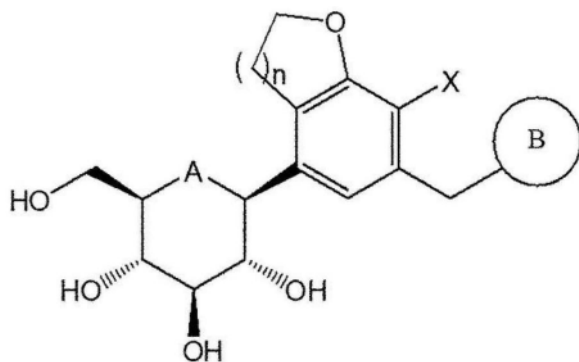
[式9c]



[式9e]



[式9f]



其中,PG是保护基团;

A、B、n和X与权利要求6中定义的相同。

11. 根据权利要求6所述的方法,其中,使式7化合物与式8化合物反应后,再进行脱保护及还原反应的步骤包含:

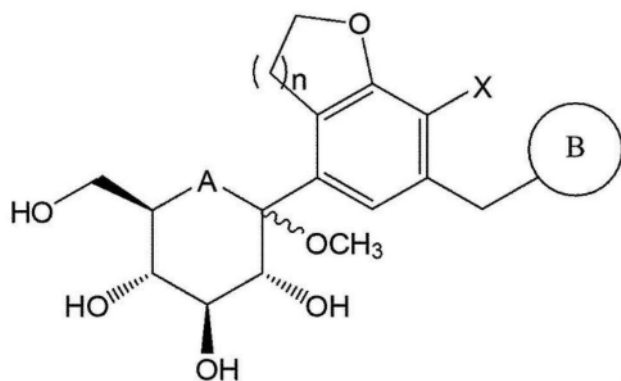
使式7化合物与式8化合物在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下反应,并未经过任何纯化过程,在甲醇、酸性条件下脱保护和甲基化,而无需纯化,得到式9b化合物的步骤;

向式9b化合物引入保护基团以制得式9d化合物的步骤;和

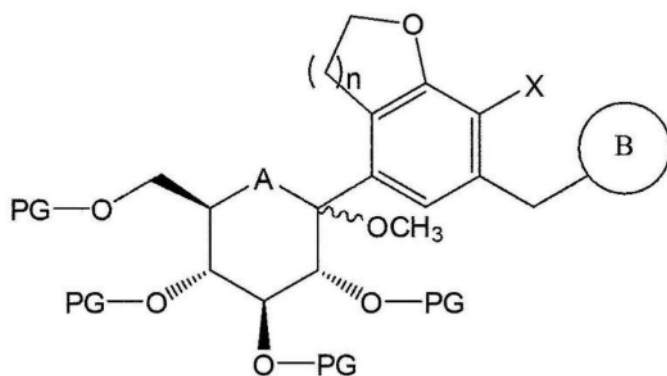
还原和重结晶式9d化合物,以分离式9e化合物的步骤;和

将式9e化合物脱保护以制得式9f化合物的步骤:

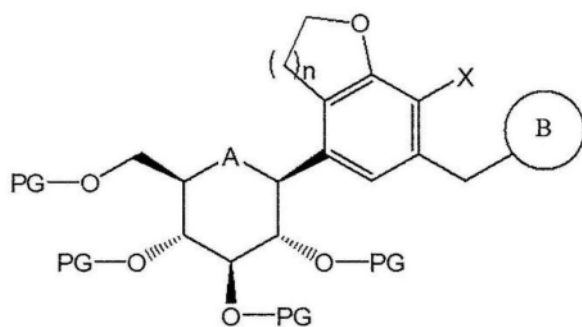
[式9b]



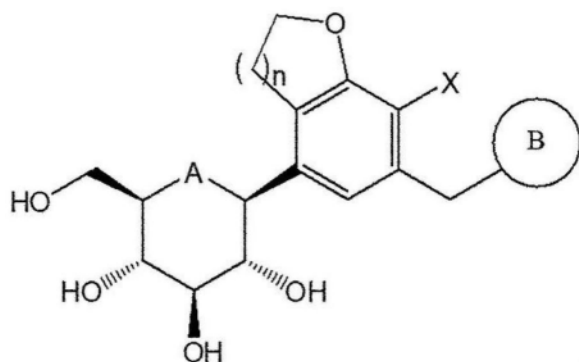
[式9d]



[式9e]



[式9f]



其中,PG是保护基团;A、B、n和X与权利要求6中定义的相同。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中,以1当量式7化合物为基础,所述式8化合物和正丁基锂分别使用1.5当量至2.5当量。

13. 根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中,所述再结晶步骤中,所使用的溶剂

选自乙醇、乙酸乙酯和二氯甲烷。

14. 根据权利要求6至11中任一项所述的方法, 其中, 上述n为1。

15. 根据权利要求6所述的方法,

其中, 上述A为氧;

上述n为1;

上述X' 是卤素; 和

上述B是未经取代的苯基或由一个或两个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基和C1-7烷氧基的取代基取代的苯基。

16. 一种制备式1b化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

将式2化合物转化为下式3化合物的步骤,

使式3化合物与草酰卤化物反应得到式4化合物的步骤,

使式4化合物与式5化合物反应得到式6化合物的步骤,

将式6化合物脱氧以制得下式7化合物的步骤,

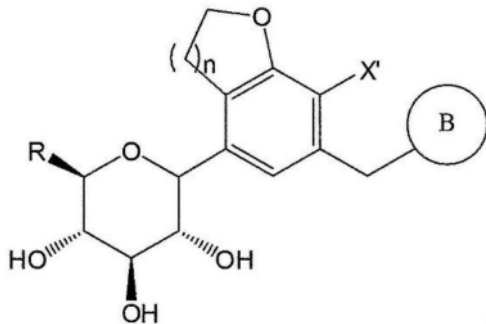
使式7化合物与式9化合物反应, 然后将其还原得到式10化合物的步骤,

在酸性条件下将式10化合物的呋喃糖环形成吡喃糖环, 然后向其引入保护基团以制得下式11化合物的步骤, 以及

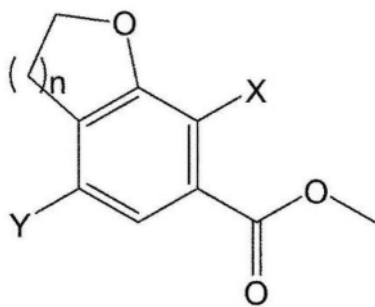
用硫脲处理式11化合物并使其与C1-7卤代烷反应, 然后还原的步骤,

其中式4化合物与式5化合物之间的反应在-20°C至-10°C下进行:

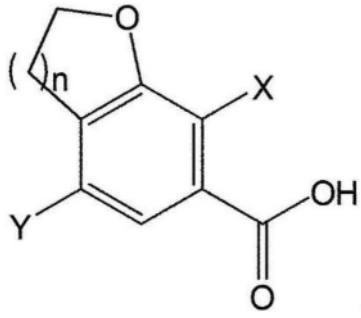
[式1b]



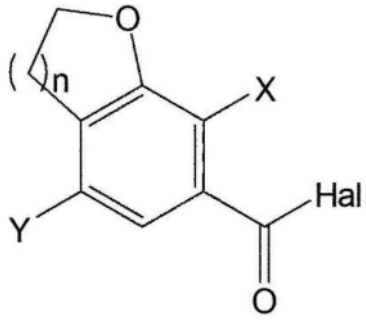
[式2]



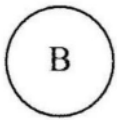
[式3]



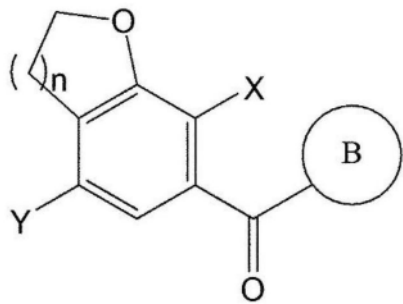
[式4]



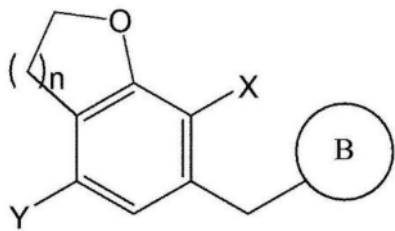
[式5]



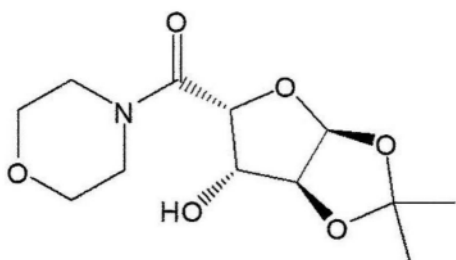
[式6]



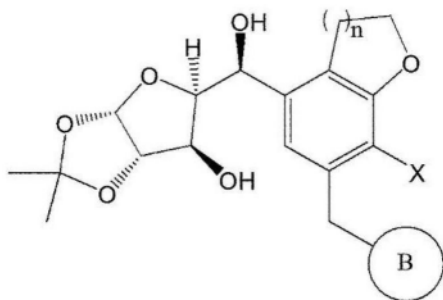
[式7]



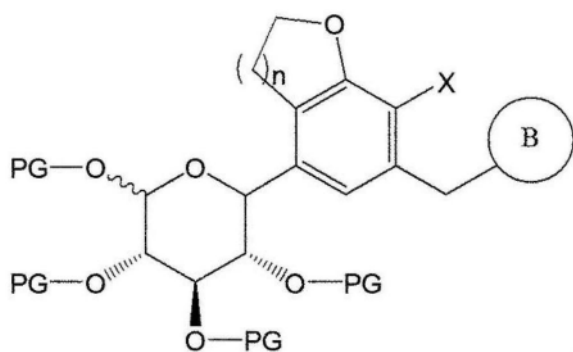
[式9]



[式10]



[式11]



其中,

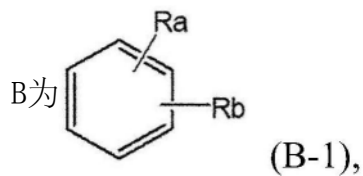
R为C1-7烷基硫基;

PG是一个保护基团;

X'是卤素或C1-7烷基;

n为1;

X、Y和Ha1各自独立地为卤素;以及



其中,Ra和Rb各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基或C1-7烷氧基。

用于合成SGLT抑制剂的中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种中间体的制备方法,所述中间体用于合成可作SGLT抑制剂的二苯基甲烷衍生物。

背景技术

[0002] 钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)引起葡萄糖逆浓度梯度转运,同时 Na^+ 沿浓度梯度转运。目前,两种重要的SGLT亚型SGLT1和SGLT2已被克隆。SGLT1位于肠、肾和心脏,调节心脏葡萄糖转运。此外,SGLT1是一种高亲和力、低剂量的转运体,仅负责一小部分肾葡萄糖再摄取。相反,SGLT2是一种低亲和力、高剂量的转运体,主要位于前期的近曲小管上皮细胞的顶端区域。在健康人中,99%以上的经肾小球滤过的血浆葡萄糖被重新吸收,不到1%的经滤过的总葡萄糖通过尿液排出。据估计,由SGLT2促进90%的肾葡萄糖再摄取,其余10%由晚期近端直肠小管中的SGLT1介导。SGLT2的基因突变不会对碳水化合物代谢产生特别的不利影响,但会导致每天140克的肾脏葡萄糖分泌增加。人类突变研究已经推测SGLT2负责大多数肾脏葡萄糖再摄取,这一直被认为是治疗研究的主题。

[0003] 韩国专利申请公开号2017-0142904公开了一种制备对SGLT2具有抑制活性的二苯基甲烷衍生物的方法。该文件公开了与常规文件中公开的线性合成方法相比,合成路线简洁且产率提高,因为二苯基甲烷衍生物是使用单独合成每个主要基团然后将其偶联的收敛合成方法制备的,并且可以减少线性合成方法中固有的风险因素。

[0004] 然而,在韩国专利申请公开号2017-0142904中公开的制备二苯基甲烷衍生物的方法由于使用诸如氯铬酸吡啶(PCC)等重金属而对安全管理造成负担,并且需要格氏试剂的单独制备过程,由于附加过程而导致成本负担。此外,由于格氏试剂制备过程中产生的相关物质也包含在最终产品中,因此有必要对相关物质进行管理。此外,由于在中间体和格氏试剂之间反应后产生的产物中含有额外的相关物质,因此有必要对这些相关物质进行再处理。

[0005] 因此,需要一种能够克服现有工艺缺点的新的中间体制备方法。

[0006] 背景技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:韩国专利申请公开号2017-0142904

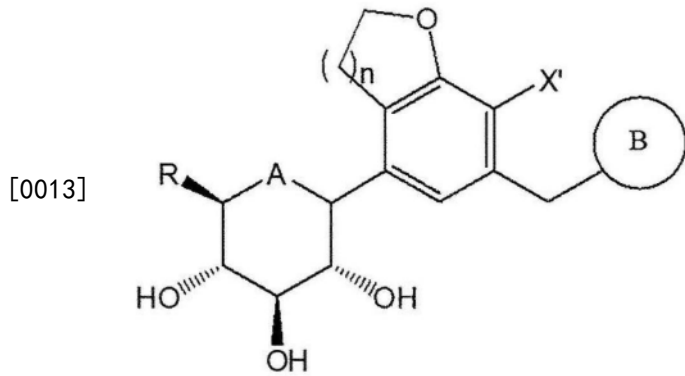
发明内容

[0009] 根据本发明的目的在于提供一种中间体的改进的制备方法,制备用于合成可作SGLT抑制剂的二苯基甲烷衍生物。

[0010] 本发明者改进了中间体的制备方法的工艺,可用于合成可作SGLT抑制剂的二苯基甲烷衍生物的中间体。

[0011] 具体而言,式1化合物作为最终目标化合物、且用作SGLT抑制剂的活性成分,如下:

[0012] [式1]

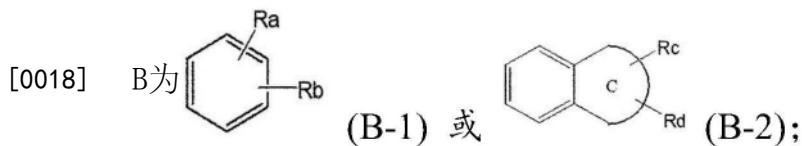


[0014] 其中,A是氧(O)或硫(S),

[0015] R为羟甲基或C1-7烷基硫基,

[0016] n是1或2,

[0017] X'是卤素原子(例如,F、Cl、Br或I)或C1-7烷基,并且



[0019] 其中,Ra、Rb、Rc和Rd各自独立地为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、羧基、氧基、C1-7烷基、C1-7烷基硫基、C2-7烯基、C2-7炔基、C1-7烷氧基、C1-7烷氧基-C1-7烷基、C2-7烯基-C1-7烷氧基、C2-7炔基-C1-7烷氧基、C3-10环烷基、C3-7环烷硫基、C5-10环烯基、C3-10环烷氧基、C3-10环烷氧基-C1-7烷氧基、苯基-C1-7烷基、C1-7烷基硫基苯基、苯基-C1-7烷氧基、单或二-C1-7烷基氨基、单或二-C1-7烷基氨基-C1-7烷基、C1-7烷酰基、C1-7烷酰基氨基、C1-7烷基羰基、C1-7烷氧羰基、氨甲酰基、单或二-C1-7烷基氨甲酰基、C1-7烷基磺酰基氨基、苯磺酰氨基、C1-7烷基亚磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基、5-13元杂芳基、5-10元杂环烷基、5-10元杂环烷基-C1-7烷基或5-10元杂环烷基-C1-7烷氧基;

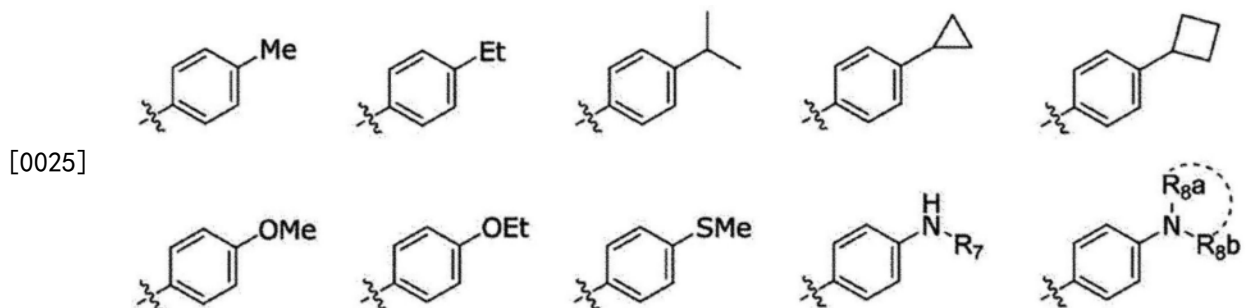
[0020] 碳环为C3-10环烷基、C5-10环烯基、C6-14芳基、5-13元杂芳基或5-10元杂环烷基;

[0021] 所述烷基、烯基、炔基和烷氧基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基和C2-7炔基的一个或多个取代基;

[0022] 所述环烷基、环烯基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-4烷基和C1-4烷氧基的一个或多个取代基;以及

[0023] 所述杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、S和O的杂原子。

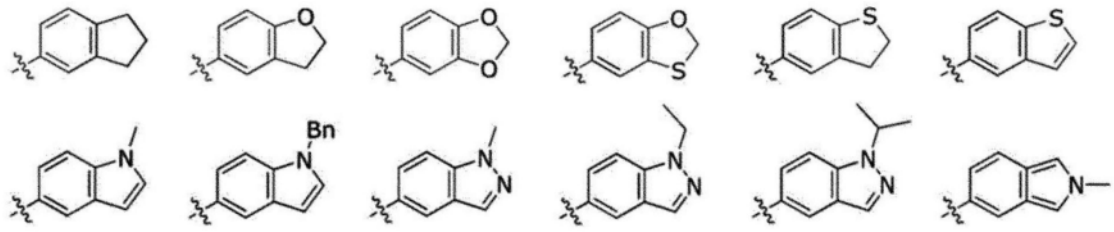
[0024] 在本发明的一个实施例中,上述环B-1可以从以下组中选择:



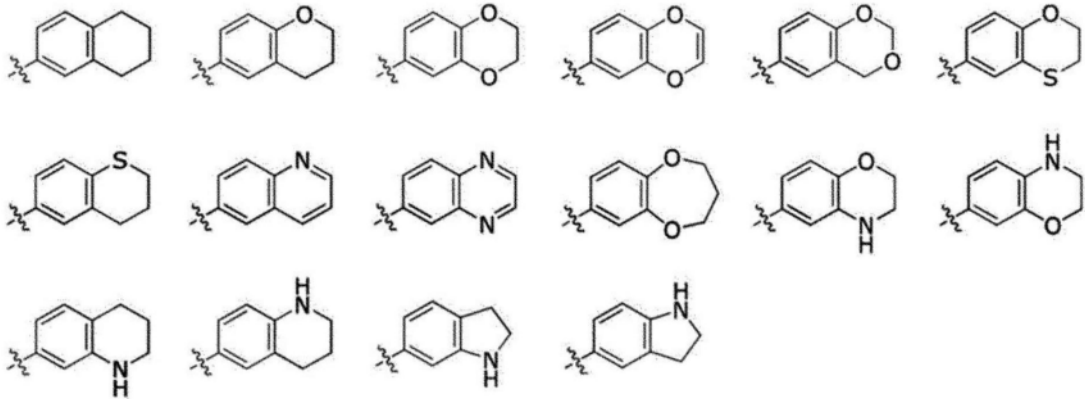
[0026] 其中,R7为氢或C1-7烷基;R8a和R8b各自独立地为C1-7烷基或彼此连接以形成5-

10元杂环烷基(包含选自N、S和O组成的群中一个或多个杂原子)。

[0027] 在另一实施例中,上述环B-2可从以下组中选择:



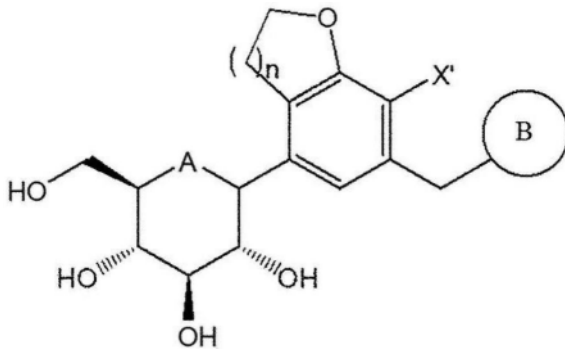
[0028]



[0029] 优选地,上述式1化合物可以是下面式1a表示的化合物或下面式1b表示的化合物:

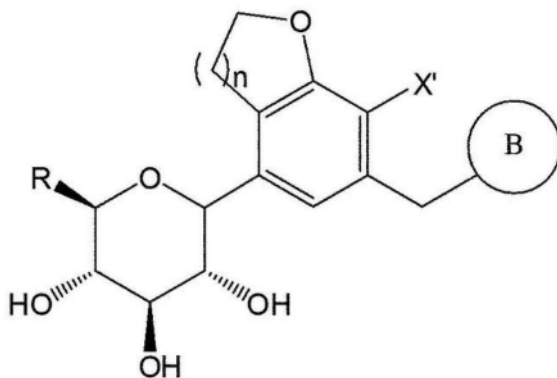
[0030] [式1a]

[0031]



[0032] [式1b]

[0033]



[0034] 其中,A、B、X'和n与上述式1中定义的相同,并且在式1b中,R是C1-7烷基硫基。

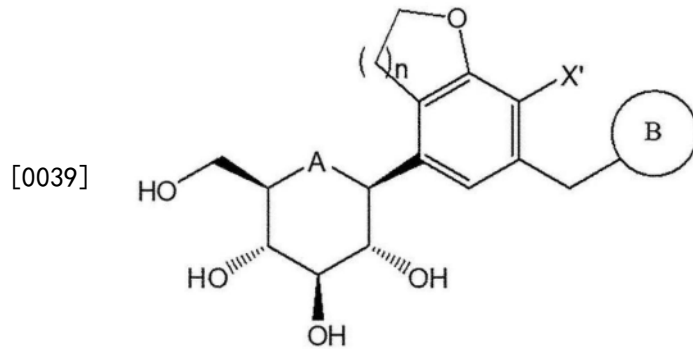
[0035] 根据式1a化合物的较佳实施例,上述A为氧;上述n为1;上述X'为卤素;且上述B为未经取代或经选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基及C1-7烷氧

基之一或二个取代基取代的苯基。

[0036] 另外,上述式1a和1b的化合物可以由下面的化学式8的化合物和化学式7的化合物形成,其中化学式8的化合物和化学式7的化合物(Y位置)的键合部位可以是 α 型、 β 型或他们的外消旋形式。

[0037] 例如,式1a的化合物可以由下面式1ab表示的化合物:

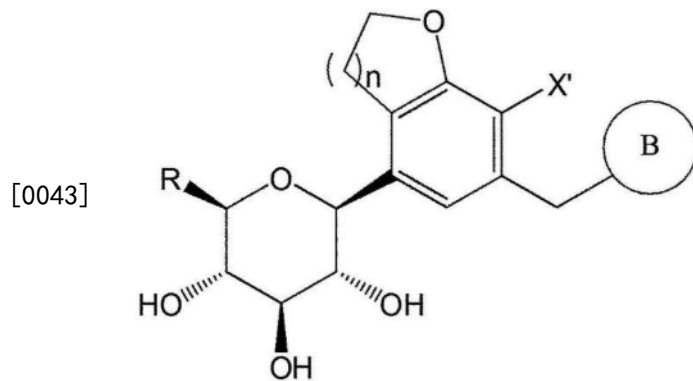
[0038] [式1ab]



[0040] 其中A、B、n和X'与上述定义相同。

[0041] 例如,式1b化合物可以由式1bb表示的化合物:

[0042] [式1bb]



[0044] 其中R、B、n和X'与上面定义的相同。

[0045] 本发明提供一种制备式7化合物的方法,该化合物是用于制备上述式1的二苯基甲烷衍生物的中间体。

[0046] 具体而言,本发明提供一种制备式7化合物的方法,所述方法包括:

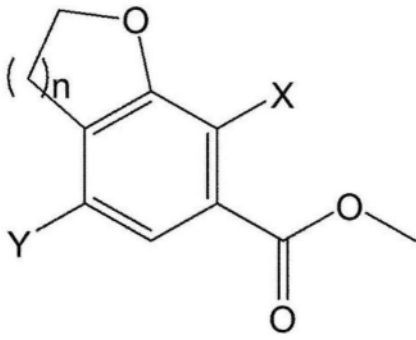
[0047] 将式2化合物羧基化得到式3化合物,

[0048] 使式3化合物与草酰卤化物反应得到式4化合物,

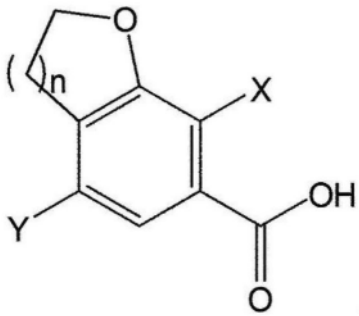
[0049] 使式4化合物与式5化合物反应得到式6化合物,以及

[0050] 对式6化合物进行脱氧以制得式7化合物:[式2]

[0051]

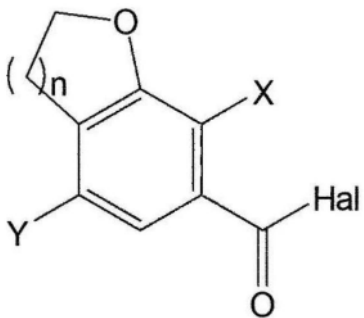


[0052] [式3]



[0053]

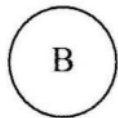
[0054] [式4]



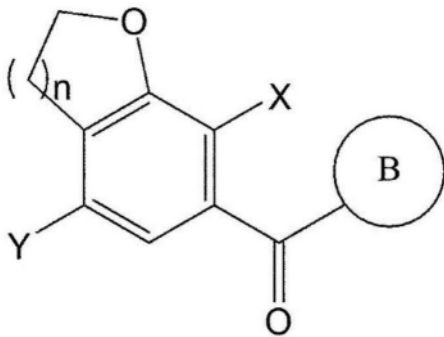
[0055]

[0056] [式5]

[0057]

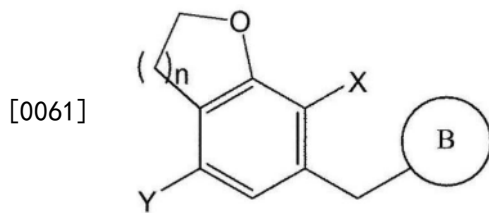


[0058] [式6]



[0059]

[0060] [式7]

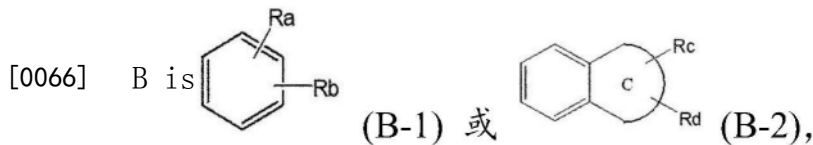


[0062] 其中

[0063] n是1或2,

[0064] X、Y和Hal各自独立地为卤素,

[0065] X'是卤素或C1-7烷基,并且



[0067] 其中,Ra、Rb、Rc和Rd各自独立地为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、羧基、氧基、C1-7烷基、C1-7烷基硫基、C2-7烯基、C2-7炔基、C1-7烷氧基、C1-7烷氧基-C1-7烷基、C2-7烯基-C1-7烷氧基、C2-7炔基-C1-7烷氧基、C3-10环烷基、C3-7环烷硫基、C5-10环烯基、C3-10环烷氧基、C3-10环烷氧基-C1-7烷氧基、苯基-C1-7烷基、C1-7烷硫基苯基、苯基-C1-7烷氧基、单或二-C1-7烷基氨基、单或二-C1-7烷基氨基-C1-7烷基、C1-7烷酰基、C1-7烷酰基氨基、C1-7烷基羰基、C1-7烷氧羰基、氨甲酰基、单或二-C1-7烷基氨甲酰基、C1-7烷基磺酰基氨基、苯磺酰氨基、C1-7烷基亚磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基、5-13元杂芳基、5-10元杂环烷基、5-10元杂环烷基-C1-7烷基或5-10元杂环烷基-C1-7烷氧基;

[0068] 碳环为C3-10环烷基、C5-10环烯基、C6-14芳基、5-13元杂芳基或5-10元杂环烷基;

[0069] 上述烷基、烯基、炔基和烷氧基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基和C2-7炔基的一个或多个取代基;

[0070] 上述环烷基、环烯基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-4烷基和C1-4烷氧基的一个或多个取代基;以及

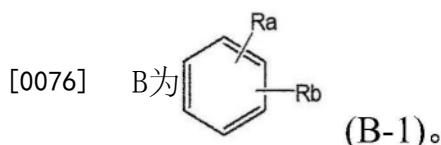
[0071] 上述杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、S和O的杂原子。

[0072] 在本说明书中,“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0073] 在一个实施例中,

[0074] n是1,

[0075] X、Y和Hal各自独立地为卤素;以及



[0077] 本发明提供一种制备式7化合物的方法,其中Ra和Rb各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基、C3-10环烷基或C1-7烷氧基。

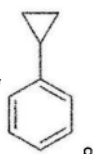
[0078] 在具体的实施例中,提供了制备式7化合物的方法,

[0079] 其中n为1,

[0080] X是氯,

[0081] Y是溴,

[0082] Hal是氯,

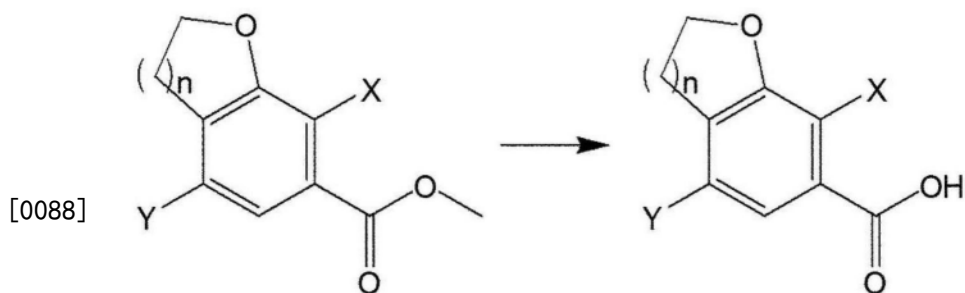
[0083] B为 .

[0084] 韩国专利申请公开号2017-0142904详细公开了一种式2化合物的合成方法,式2化合物用作制备式7化合物的起始原料。

[0085] 以下,详细说明由式2化合物合成式7化合物的方法。

[0086] 式3化合物的合成

[0087] [反应式1]



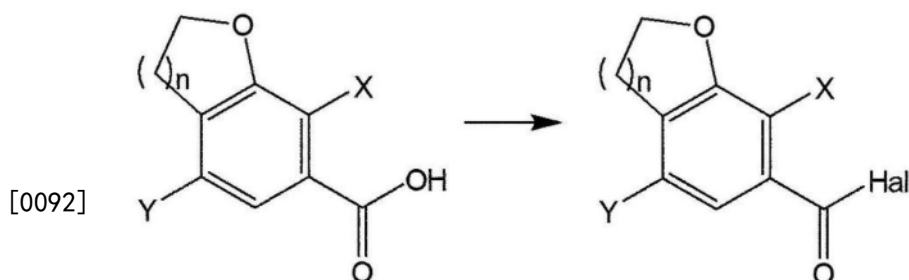
式 2

式 3

[0089] 式3化合物可通过羧基化式2化合物制得。该反应可在碱性条件下进行,但不限于此。碱可以优选无机碱,可以是例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠或碳酸钾。基于1当量式2化合物,碱的使用量可为2至4当量,但不限于此。另外,反应中使用的溶剂优选为极性溶剂,例如C1-12醇、四氢呋喃(THF)、二氧六环、乙腈、丙酮、二甲基亚砷(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)等。溶剂的浓度可为5至15v/w%。同时,对于反应的温度条件没有特别限定,反应可以例如在15~30℃下进行。反应可进行1至3小时,例如2小时。

[0090] 式4化合物的合成

[0091] [反应式2]



式 3

式 4

[0093] 式4化合物可通过式3化合物与草酰卤化物反应制得。由式4表示的所生成的化合物可在随后的反应中使用,而无需纯化过程。

[0094] 上述反应中可使用催化剂。该催化剂可基于1当量式3化合物以0.01至0.4当量的

量使用。适用催化剂的实例包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基-N-苯基乙酰胺 (N-methyl-N-phenyl-acetamide)、N-甲基-N-苯基甲酰胺 (N-methyl-N-phenyl-formamide) 等。

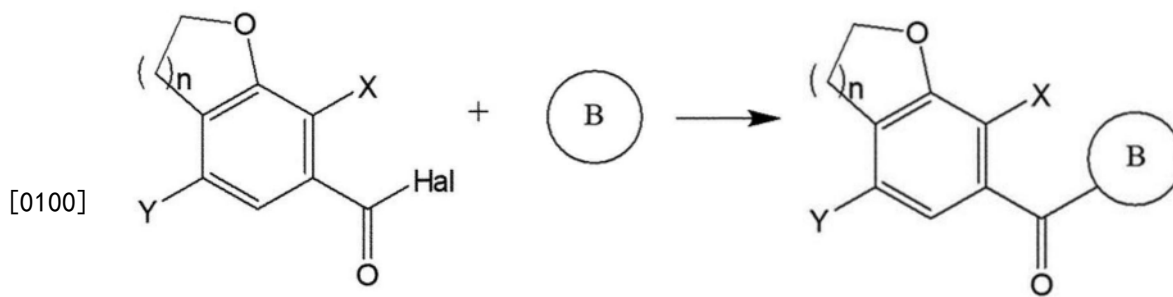
[0095] 草酰卤化物可基于1当量式3化合物以0.5至1.5当量的量使用。

[0096] 反应溶剂可以是非质子溶剂,但不限于此。非质子溶剂的实例包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿 (CHCl₃)、四氯化碳 (CCl₄)、甲苯、己烷和醚。

[0097] 该反应优选在氮气气氛下进行,但不限于此。此外,反应可在0至30℃下进行,但不限于此。反应可进行30分钟至2小时。例如,反应可以在室温下搅拌的同时进行。反应后可在-20℃至-10℃下冷却。

[0098] 式6化合物的合成

[0099] [反应式3]



式 4

式 5

式 6

[0101] 式6化合物由式4化合物与式5化合物反应制备得到。

[0102] 例如,将式5化合物添加到式4化合物中并搅拌,将催化剂添加到反应混合物中并搅拌,从而制备式6化合物。

[0103] 适用于反应的溶剂类型没有特别限制,可以是非质子溶剂。例如,非质子溶剂的实例包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿 (CHCl₃)、四氯化碳 (CCl₄)、甲苯、己烷和醚。

[0104] 作为催化剂化合物,可以使用路易斯酸,例如AlCl₃、FeCl₃、ZnCl₂、AlBr₃、AlI₃和苯基膦酸 (PPA) 等,但本发明不限于此。以1当量式4化合物为基础,催化剂可使用0.5至1.5当量的量,例如1.2当量的量。

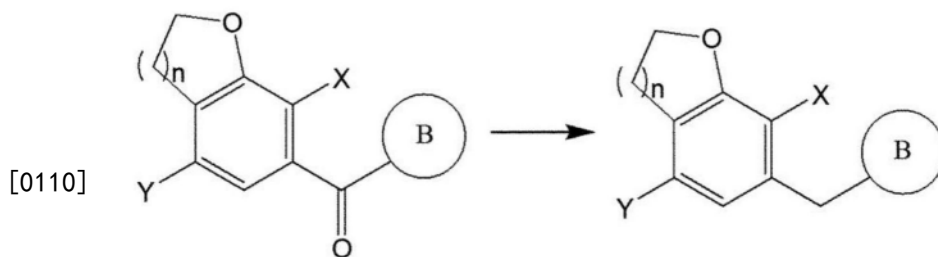
[0105] 优选的,式4化合物与式5化合物的反应可在-20℃至-10℃下进行,但不限于此。从产率和纯度方面考虑,优选在上述反应温度范围内进行。

[0106] 式5化合物可以使用合成的或使用市售的。式5化合物基于1当量式4化合物,式5化合物以1.5当量到2.5当量的量反应,例如以2当量的量反应,但本发明不限于此。

[0107] 在反应式3中,无需使用格氏试剂而可合成式6化合物。因此,与现有技术相比,可以减少制备格氏试剂所需的时间和成本,并且可以从根本上防止格氏试剂的合成过程中产生苯卤化物系的相关物质。

[0108] 式7化合物的合成

[0109] [反应式4]



式 6

式 7

[0111] 式7化合物是通过将式6化合物脱氧得到的。这里,作为还原剂,可以使用三乙硅烷、三异丙基硅烷、叔丁基二甲基硅烷、硼氢化钠等,作为上述酸,可以使用三氟化硼乙醚、三甲基硅基三氟甲基磺酸、亚氯酸铝、三氟乙酸、三氟甲基磺酸等。还原剂的用量可为2至5当量,更优选约3当量,酸的用量可为1.5至3当量,更优选约2当量。在这种情况下,反应可在0℃至250℃下进行2至5小时。另外,作为反应溶剂,可使用如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或乙腈的单一溶剂,或混合溶剂,例如二氯甲烷/乙腈(1:1)或1,2-二氯乙烷/乙腈(1:1)。

[0112] 例如,式7化合物可由式6化合物(1.0当量)在乙腈、二氯甲烷(1:1, 20v/w)、三氟化硼醚($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) (2.5当量)、三乙基硅烷(Et_3SiH) (3当量)和25℃的条件下反应得到。

[0113] 式6化合物的脱氧工艺,相比于现有技术(韩国专利申请公开号2017-0142904中所述,从式6a化合物中去除羟基以制得式6化合物的步骤),几乎不生成相关物质,因此不需要再处理包括相关物质的反应产物的再处理步骤。

[0114] 如上所述,与现有方法相比,根据本发明的式7化合物的合成方法可以减少合成过程,并且可以解决由于格氏试剂的合成而需要追加过程和需要管理相关物质的问题。此外,由于反应式4的脱氧过程可以最大限度地减少相关物质的生成,因此不需要对反应产物进行再处理,从而简化了过程。

[0115] 如上所述合成的式7化合物可用于制备式1化合物。

[0116] 本发明提供一种制备式1a化合物的方法,所述方法包括:

[0117] 将式2化合物羧基化得到式3化合物,

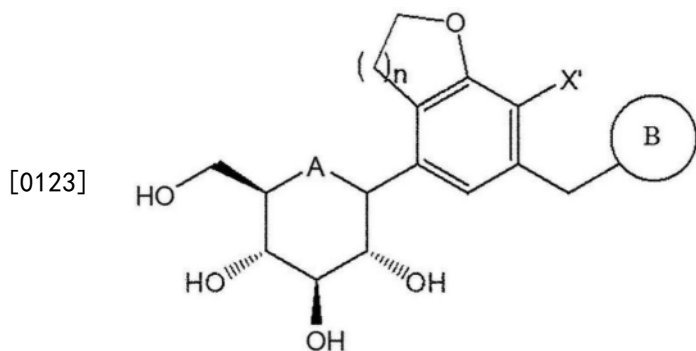
[0118] 使式3化合物与草酰卤化物反应得到式4化合物,

[0119] 使式4化合物与式5化合物反应得到式6化合物,

[0120] 将式6化合物脱氧以制得式7化合物,以及

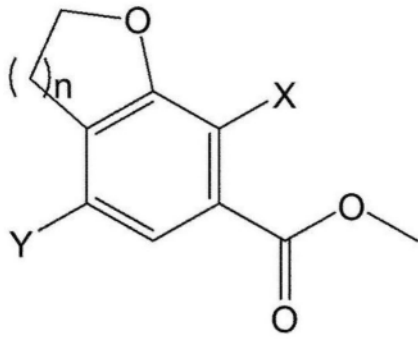
[0121] 使式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原:

[0122] [式1a]

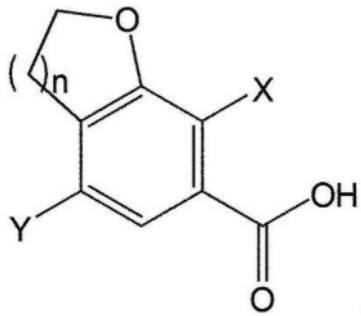


[0124] [式2]

[0125]

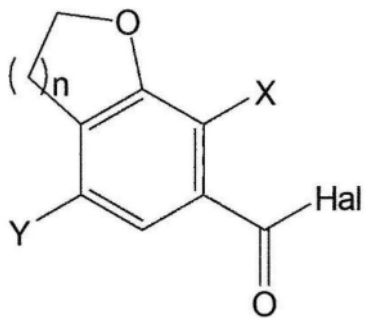


[0126] [式3]



[0127]

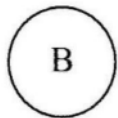
[0128] [式4]



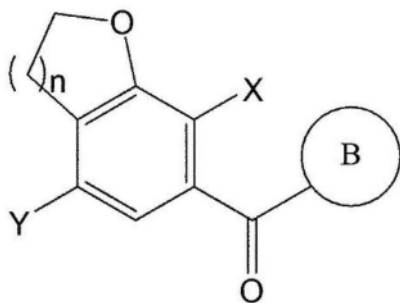
[0129]

[0130] [式5]

[0131]

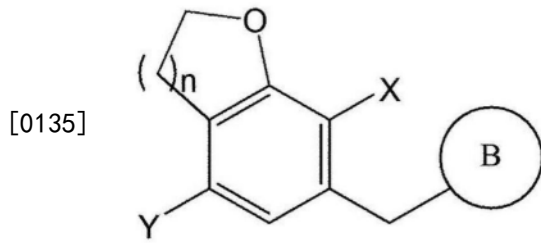


[0132] [式6]

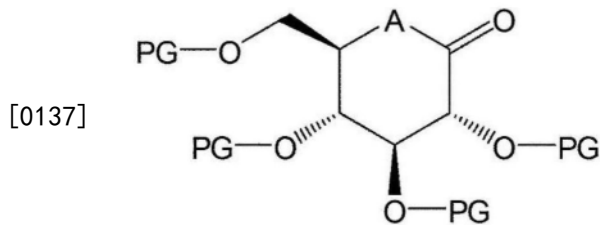


[0133]

[0134] [式7]



[0136] [式8]



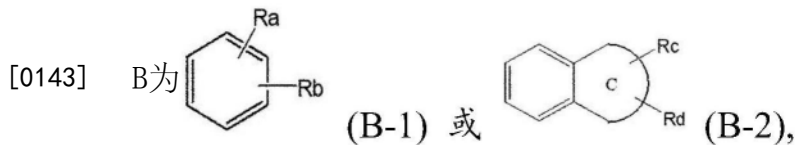
[0138] 其中,A是氧(O)或硫(S);

[0139] PG是一个保护基团;

[0140] X'是卤素或C1-7烷基;

[0141] n为1或2;

[0142] X、Y和Ha1各自独立地为卤素;以及



[0144] 其中,Ra、Rb、Rc和Rd各自独立地为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、羧基、氧基、C1-7烷基、C1-7烷基硫基、C2-7烯基、C2-7炔基、C1-7烷氧基、C1-7烷氧基-C1-7烷基、C2-7烯基-C1-7烷氧基、C2-7炔基-C1-7烷氧基、C3-10环烷基、C3-7环烷硫基、C5-10环烯基、C3-10环烷氧基、C3-10环烷氧基-C1-7烷氧基、苯基-C1-7烷基、C1-7烷硫基苯基、苯基-C1-7烷氧基、单或二-C1-7烷基氨基、单或二-C1-7烷基氨基-C1-7烷基、C1-7烷酰基、C1-7烷酰基氨基、C1-7烷基羰基、C1-7烷氧羰基、氨甲酰基、单或二-C1-7烷基氨甲酰基、C1-7烷基磺酰基氨基、苯磺酰氨基、C1-7烷基亚磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基、5-13元杂芳基、5-10元杂环烷基、5-10元杂环烷基-C1-7烷基或5-10元杂环烷基-C1-7烷氧基;

[0145] 碳环为C3-10环烷基、C5-10环烯基、C6-14芳基、5-13元杂芳基或5-10元杂环烷基;

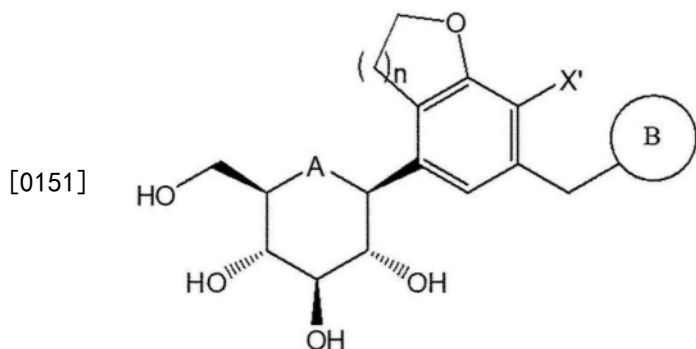
[0146] 上述烷基、烯基、炔基和烷氧基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基和C2-7炔基的一个或多个取代基;

[0147] 上述环烷基、环烯基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-4烷基和C1-4烷氧基的一个或多个取代基;以及

[0148] 所述杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、S和O的杂原子。

[0149] 在本发明的一个实施例中,式1a化合物可具有式1ab的三维结构如下:

[0150] [式1ab]



[0152] 其中A、B、n和X'与上述定义相同。

[0153] 韩国专利申请公开号2017-0142904中详细描述了从式7化合物制备式1化合物的方法。

[0154] 下文中,描述由式7化合物制备式1a化合物和式1b化合物的方法。

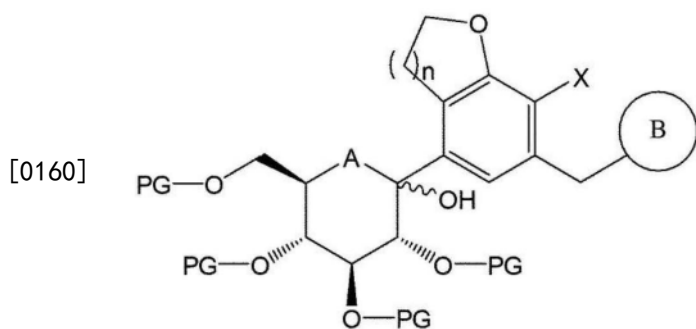
[0155] 式1a化合物的合成

[0156] 式7化合物与式8化合物反应后,可通过脱保护和还原工艺制备式1a化合物。

[0157] 可以在有正丁基锂、仲丁基锂、t-丁基锂、i-丙基氯化镁(i-PrMgCl)等存在的条件下,式7的化合物与式8的化合物进行反应。

[0158] 式9a化合物可通过式7化合物与式8化合物反应制得:

[0159] [式9a]



[0161] 其中,A为氧或硫;n为1或2;X为卤素;PG为保护基团;B与上述式1中定义相同。

[0162] 上述保护基团可以是例如三甲基硅基(TMS)基团、苄基或乙酰基。

[0163] 接下来,可通过脱保护式9a化合物来制得式1a化合物。

[0164] 例如,当保护基团为三甲基硅基(TMS)时,向式7a化合物中加入甲基磺酸($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)或三氟甲烷磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)进行脱保护,从而得到式1a化合物。

[0165] 此外,在脱保护后进一步进行还原,由此制得式1a化合物。在此,作为溶剂,优选组合使用二氯甲烷(CH_2Cl_2)和乙腈(CH_3CN)。

[0166] 通过上述步骤得到的式1a化合物可以是其中式8化合物和式7化合物的键合部位(Y位置)是 α 型和 β 型的化合物。

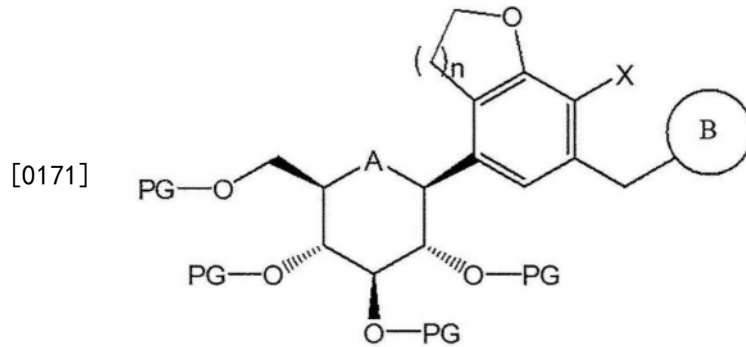
[0167] 因此,可以进一步进行分离步骤以制得所需的 α 型或 β 型。也就是说,在脱保护和还原之后,或者,在脱保护和还原期间,可以进一步进行仅分离其中式8化合物和式7化合物之间的键合部位(Y位置)为 β 型的化合物的过程。

[0168] 例如,可向上述脱保护和还原得到的化合物中引入保护基团,分离在乙醇、乙酸乙酯、或者二氯甲烷加热产生的沉淀物后进行脱保护,从而制得式8化合物和式7化合物的键

合部位(Y位置)为 β 型的化合物。

[0169] 具体而言,上述脱保护和还原而得到的化合物的羟基,可通过用乙酰基等进行保护,然后在C1-6醇溶剂(甲醇、乙醇或异丙醇等)中加热和搅拌以分离沉淀物来制得只具有 β 型的式9e化合物:

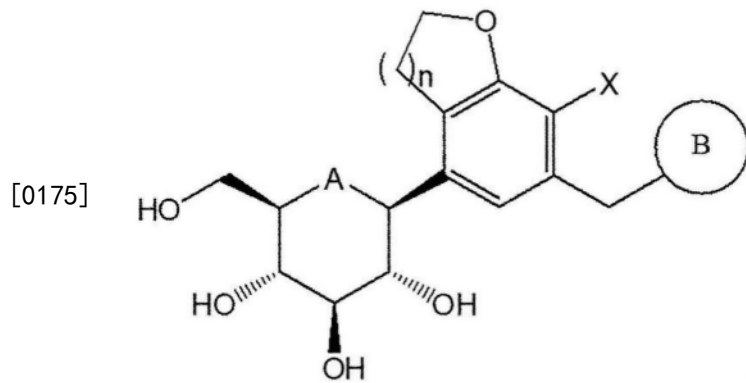
[0170] [式9e]



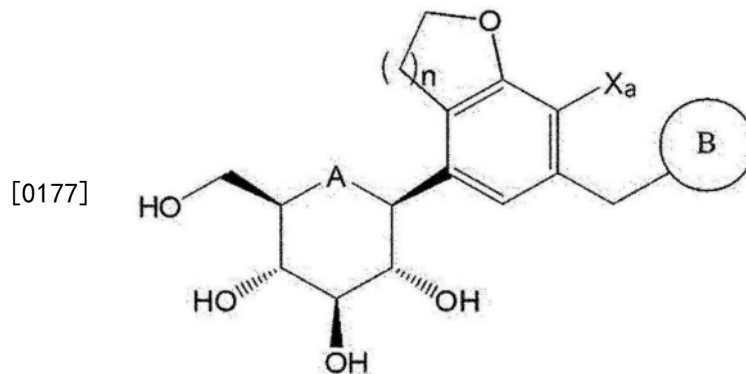
[0172] 其中,A为氧或硫;n为1或2;X为卤素;PG为保护基团;B与式1中定义相同。

[0173] 接着,将式9e化合物进行脱保护,从而最终制备式9f化合物(β 型)。接着,可通过选择性地烷基化反应来得到下式9g化合物。

[0174] [式9f]



[0176] [式9g]



[0178] 其中A、B、n和X'与式1中定义相同,Xa为C1-7烷基。

[0179] 根据本发明的实施例,使式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原的步骤可包括:

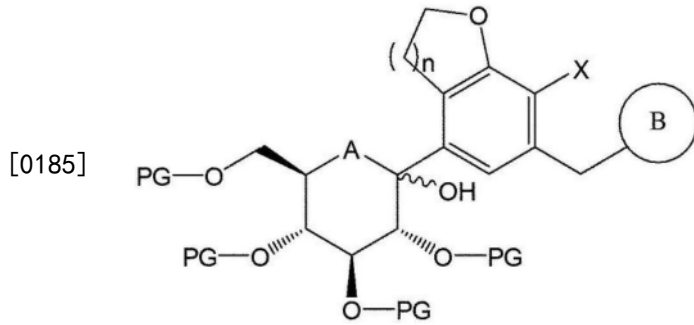
[0180] 在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下,使式7化合物与式8化合物反应以制得下式9a化合物的步骤;

[0181] 在甲醇、酸性条件下使式9a化合物脱保护和甲基化以制得下式9b化合物的步骤；

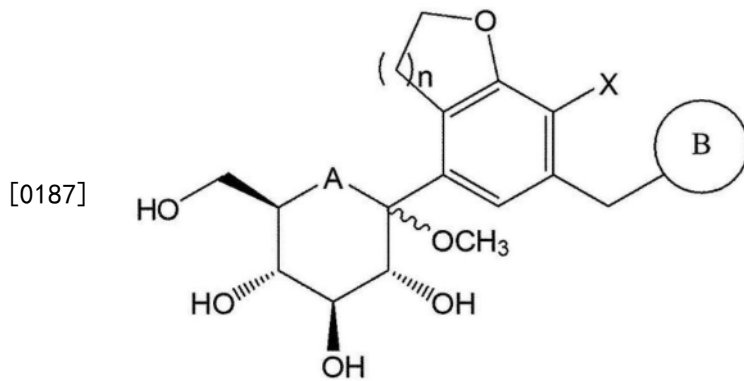
[0182] 还原式9b化合物以制得下式9c化合物的步骤；以及

[0183] 将保护基团引入式9c化合物并将其重结晶, 然后将其脱保护以制得以下式9f化合物的步骤 (例如, 将保护基团引入式9c化合物, 然后分离通过在乙醇、乙酸乙酯或二氯甲烷中加热该化合物而产生的沉淀物, 然后使沉淀物的脱保护以制得下式9f的化合物) 的步骤:

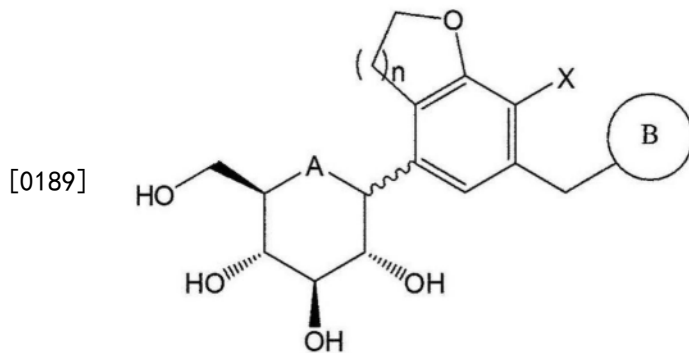
[0184] [式9a]



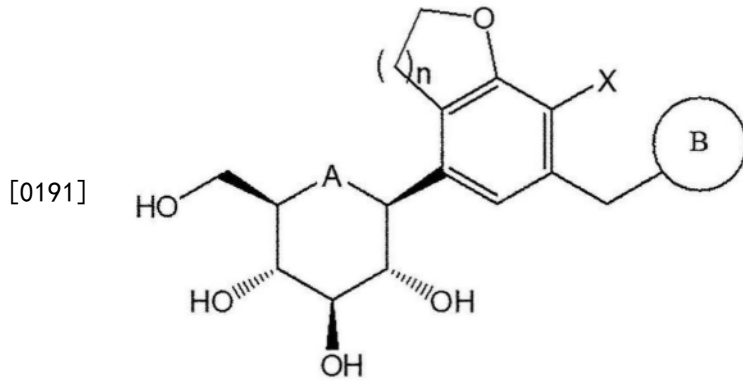
[0186] [式9b]



[0188] [式9c]



[0190] [式9f]



[0192] 其中,PG是保护基团;A、B、n和X与式1a中定义的相同。

[0193] 例如,重结晶步骤可使用选自乙醇(例如,C1-6乙醇)、乙酸乙酯和二氯甲烷的溶剂来实现。

[0194] 式7化合物与式8化合物反应后,优选再进行蒸发、萃取、干燥、过滤等,得到式9a化合物,用于后续步骤。

[0195] 适用于从式9a化合物制得式9b化合物的工艺的酸,其实例包括盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、对甲苯磺酸、氯化氢气体等。

[0196] 在本发明的另一实施例中,使式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原的步骤可包括:

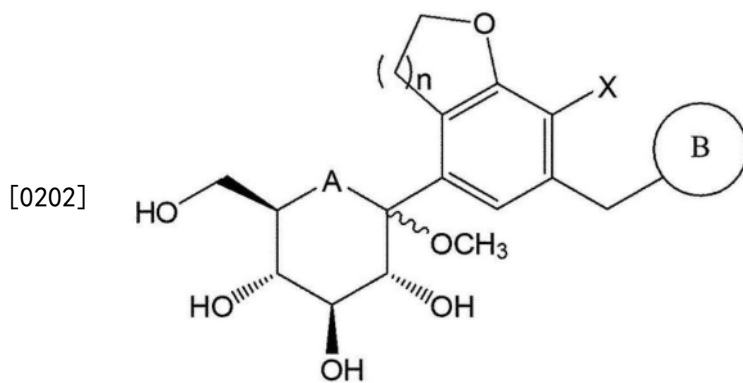
[0197] 使式7化合物与式8化合物在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下反应,并且在不分离纯化的情况下,在酸性、甲醇存在下将其脱保护和甲基化,以制得下式9b化合物的步骤;

[0198] 将式9b化合物还原得到式9c化合物的步骤;

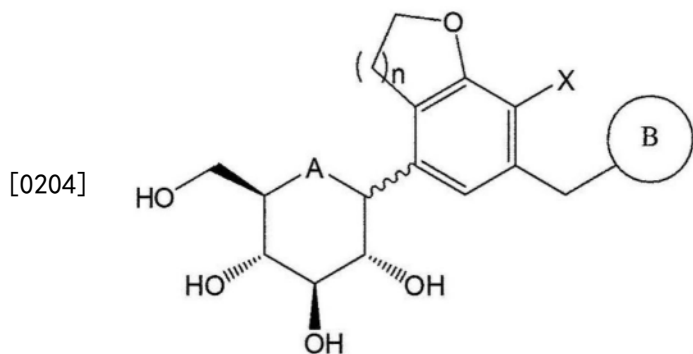
[0199] 将保护基团引入式9c化合物并将其重结晶以分离式9e化合物的步骤;以及

[0200] 脱保护式9e化合物的步骤,得到如下式9f化合物:

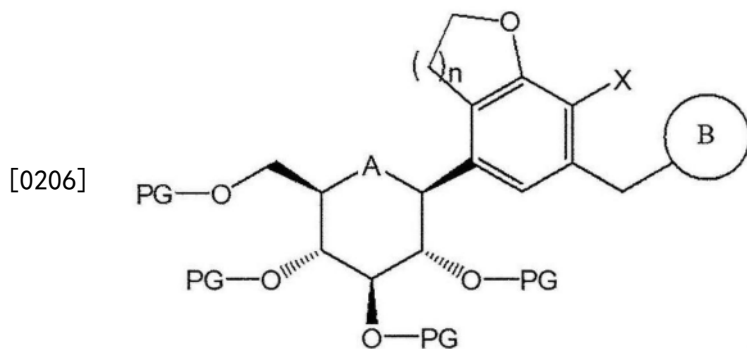
[0201] [式9b]



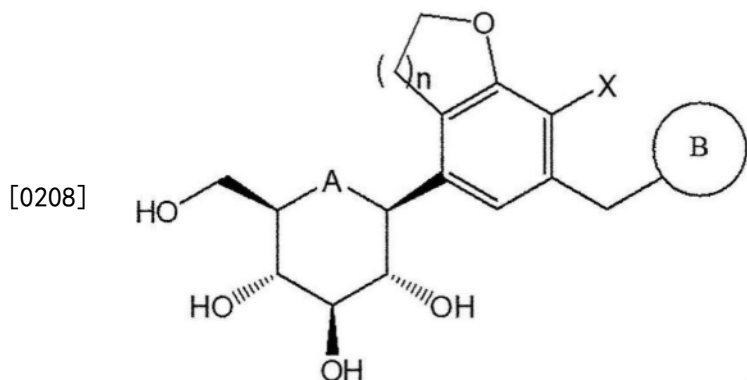
[0203] [式9c]



[0205] [式9e]



[0207] [式9f]



[0209] 其中,PG是保护基团;A、B、n和X与式1a中定义的相同。

[0210] 例如,重结晶步骤可使用选自乙醇(例如,C1-6乙醇)、乙酸乙酯和二氯甲烷的溶剂来实现。

[0211] 在式7化合物与式8化合物反应的步骤中,首先进行键合反应。这里,基于1当量式7化合物,式8化合物和反应试剂(即,正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁)可分别以1.5至2.5当量、更优选1.7至2.3当量、特别是约2.0当量的量使用。该反应可在 -80°C 至 -10°C ,更优选在 -70°C 至 -60°C 下进行1至12小时或1至3小时。此外,可以将诸如四氢呋喃或醚的单一溶剂、四氢呋喃/甲苯(1:1)混合溶剂等用作反应溶剂。

[0212] 另外,在键合反应之后,在酸性条件下进行脱保护和甲基化反应。此处,适用的酸的实例包括盐酸,硫酸,乙酸,三氟乙酸,甲磺酸,三氟甲磺酸,对甲苯磺酸,氯化氢气体等,并且基于1当量的式化合物,该酸可以以2至5的当量使用,更优选3当量。该反应可以在 0 至 40°C ,更优选 20 至 30°C 下进行6至24小时或6至12小时。另外,甲醇等可以用作反应溶剂。

[0213] 接下来,在还原式9b的化合物以获得式9c的化合物的步骤中,可以使用还原剂和

酸进行还原反应。可以使用三乙基硅烷,三异丙基硅烷,叔丁基二甲基硅烷,硼氢化钠等作为还原剂,并且可以使用三氟化硼二乙醚,三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐,亚氯酸铝,三氟乙酸,三氟甲磺酸等作为酸。还原剂可以以2至5当量,更优选约3当量的量使用,并且酸可以以1.5至3当量,更优选约2当量的量使用。该反应可以在 -50°C 至 0°C ,更优选 -20°C 至 -10°C 下进行2至12小时或2至5小时。另外,作为反应溶剂,可以使用二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,乙腈等单一溶剂,或者二氯甲烷/乙腈(1:1),1,2-二氯乙烷/乙腈(1:1等)等混合溶剂。

[0214] 接下来,进行将保护基团引入式9c化合物以仅分离式9e化合物(β 型),并将其脱保护的步骤。此时,可以进行使用乙酰化剂和碱的反应。乙酰化剂的实例包括乙酰氯、乙酰溴、醋酸酐等,碱的实例包括氢氧化钠、碳酸钠、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、芦丁、4-二甲氨基吡啶等。乙酰化剂的用量可为4至12当量,更优选约8当量,碱的用量可为1至4当量,更优选约1.5当量。反应可在 0 至 50°C ,更优选 20 至 30°C 下进行1至12小时或1至3小时。此外,丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等可用作反应溶剂。接下来,进行脱保护反应。在这里,诸如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠或乙醇钠等的试剂可使用2至12当量、更优选约5当量的量。反应可在 0 至 50°C 下进行,更优选在 20 至 30°C 下进行1至12小时或1至3小时。甲醇/水(1:1至3:1)、二氯甲烷/甲醇(1:1至1:2)、二氯甲烷/乙醇(1:1至1:2)、四氢呋喃/甲醇(1:1至1:2)、四氢呋喃/乙醇(1:1至1:2)、四氢呋喃/甲醇/水(1:1:3至2:1:3)、四氢呋喃/乙醇/水(1:1:3至2:1:3)等可用作反应溶剂。

[0215] 根据另一实施例,使式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原的步骤可包括:

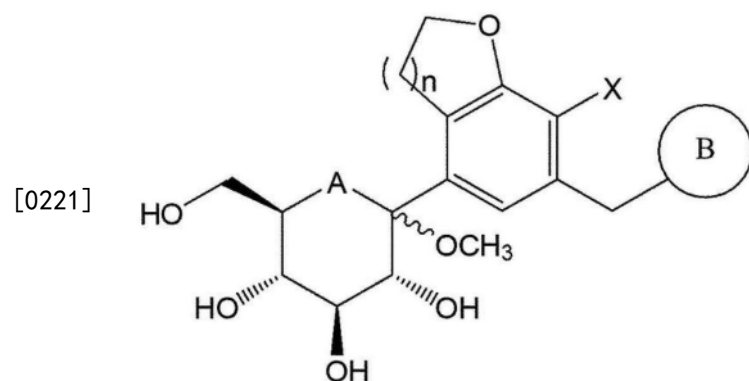
[0216] 使式7化合物与式8化合物在正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂或异丙基氯化镁存在下反应,并在甲醇、酸性条件下脱保护和甲基化,而无需分离纯化以制得下式9b化合物的步骤;

[0217] 将保护基团引入式9b化合物以制得下式9d化合物的步骤;

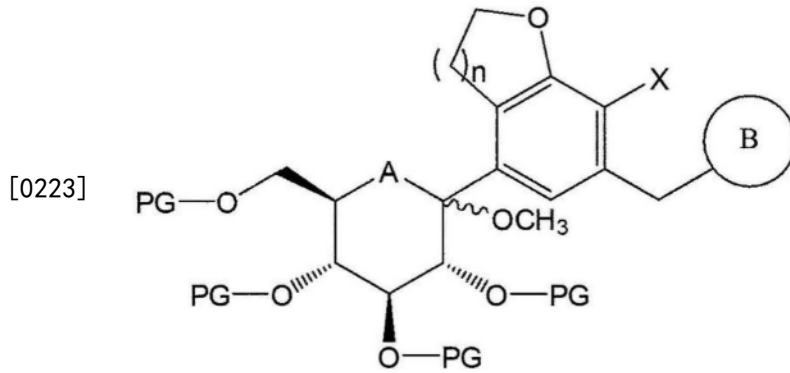
[0218] 还原式9d化合物并将其重结晶以分离出以下式9e化合物的步骤;以及

[0219] 脱保护式9e化合物的步骤,得到如下式9f化合物:

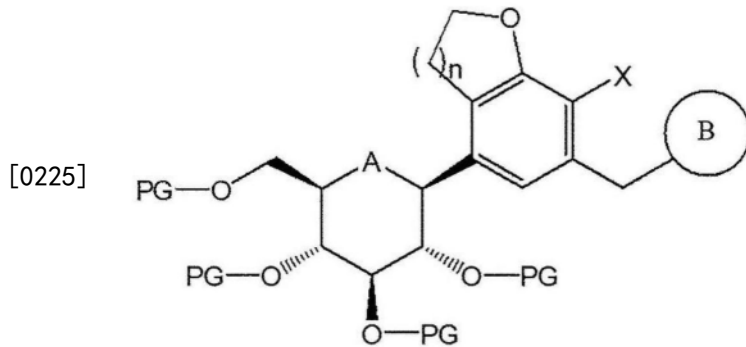
[0220] [式9b]



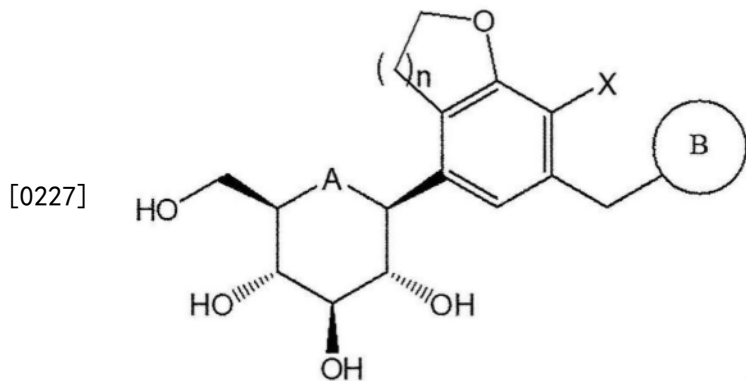
[0222] [式9d]



[0224] [式9e]



[0226] [式9f]



[0228] 其中,PG是保护基团;A、B、n和X与式1a中定义的相同。

[0229] 例如,重结晶步骤可使用选自乙醇(例如,C1-6乙醇)、乙酸乙酯和二氯甲烷的溶剂来执行。

[0230] 在式7化合物与式8化合物反应得到式9b化合物的步骤中,进行键合反应、脱保护反应和甲基化反应。在这些反应中,优选当量比、反应温度、溶剂等条件与上述实施例中例示的条件相同。

[0231] 在将保护基团引入式9b化合物以制得式9d化合物的步骤中,将保护基团引入式9b化合物。这里,可以进行使用乙酰化剂和碱的反应,以及诸如优选乙酰化剂类型、碱类型、当量比、反应时间等条件温度、溶剂等与上述实施例中例示的相同。

[0232] 在还原式9d化合物并将其重结晶以仅分离式9e化合物(β 型)的步骤中,以及在脱保护式9e化合物以制得式9f化合物的步骤中,首先进行还原反应。这里,可以使用还原剂和酸,并且诸如优选还原剂类型、酸类型、当量比、反应温度、溶剂等条件与上述实施例中例示的条件相同。

[0233] 在还原反应之后,进行脱保护反应。这里,优选试剂类型、当量比、反应温度、溶剂等条件与上述实施例中的条件相同。

[0234] 如优选实施例所示,制备式9b化合物的步骤可分两步进行,或在一个能够进一步提高最终产率的原位反应步骤中进行。此外,当进行一个原位反应步骤时,可制得含有式9b化合物的粗浓缩残渣,或可通过结晶以固体形式制得式9b化合物并可在后续步骤中使用。在后一种情况下,通过去除反应副产物来提高质量和控制水分含量可能更容易。

[0235] 此外,在合成式9b化合物之后,所合成的化合物经过纯化工艺后在后续步骤中使用。例如,(i)在合成式9b化合物后,可将合成化合物与有机溶剂(例如甲苯)混合以形成共沸混合物,然后可重复浓缩过程以去除残余水分,从而在随后步骤中使用制得的残余物,或(ii)在合成式9b化合物后,可进行结晶,并且可通过真空干燥去除残余水分以制得将在随后步骤中使用的固体。

[0236] 本发明在式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原的步骤之后,还可包括烷基化反应步骤。

[0237] 结果,在式1中,X'可为C1-7烷基。

[0238] 例如,式7化合物可与式8化合物反应,并且在脱保护和还原步骤后生成的产物可与甲基硼酸反应,从而制得式1化合物(式1a化合物),其中X'为甲基。

[0239] 此外,根据本发明的式1a化合物可制备为结晶形式、非晶形式或其组合形式,但优选结晶形式,因为其具有由于优异的稳定性和非吸湿性,从而具有易于制剂化的物理化学性质。

[0240] 因此,根据本发明的制备式1a化合物的方法可包括在式7化合物与式8化合物反应并将其脱保护和还原的步骤之后,使用各种溶剂进行结晶以产生各种晶型的步骤。韩国专利申请公开号2017-0142904详细公开了各种晶体化合物及其制备方法。

[0241] 作为实施例,用于结晶的溶剂可选自甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、乙腈、2-丙醇、四氢呋喃、正己烷及其混合物(例如,四氢呋喃和二氯甲烷的混合物,以及四氢呋喃和正己烷的混合物)。

[0242] 作为另一实施例,用于结晶的溶剂可选自甲醇和蒸馏水的混合物;甲醇和正己烷的混合物;以及甲醇、二氯甲烷和正己烷的混合物。

[0243] 作为再一实施例,用于结晶的溶剂可选自乙醇、蒸馏水和正己烷的混合物;以及四氢呋喃和甲苯的混合物。

[0244] 作为再一实施例,结晶中使用的溶剂可以是乙醇和正己烷的混合物。

[0245] 作为优选实施例,用于结晶的溶剂可选自甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃和二氯甲烷的混合物以及四氢呋喃和正己烷的混合物。

[0246] 本发明还提供一种制备以下式1b化合物(式1中,R=C1-7烷基硫基,A=氧)的方法,所述方法包括:

[0247] 将下式2化合物羧基化得到下式3化合物,

[0248] 使式3化合物与草酰卤化物反应得到下式4化合物,

[0249] 使式4化合物与式5化合物反应得到下式6化合物,

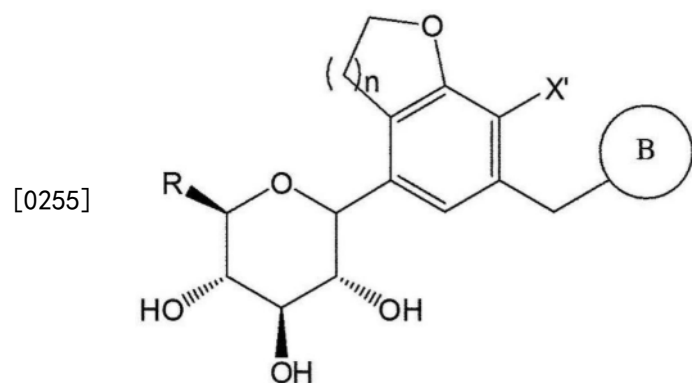
[0250] 将式6化合物脱氧以制得下式7化合物,

[0251] 使式7化合物与下式9化合物反应,然后还原得到下式10化合物,

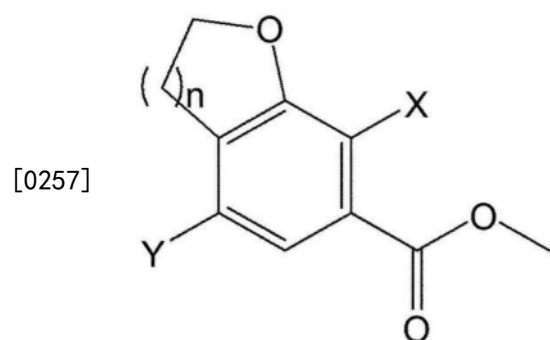
[0252] 在酸性条件下将式10化合物的呋喃糖环形成吡喃糖环,然后向其引入保护基团以制得下面式11化合物,以及

[0253] 用硫脲处理式11化合物并使其与C1-7卤代烷反应,然后还原:

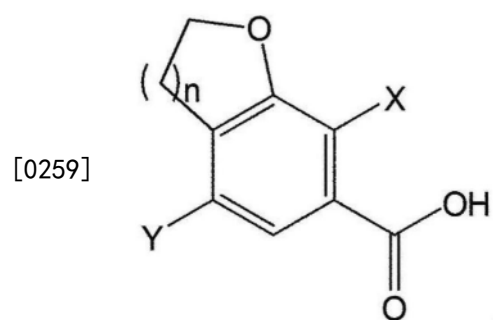
[0254] [式1b]



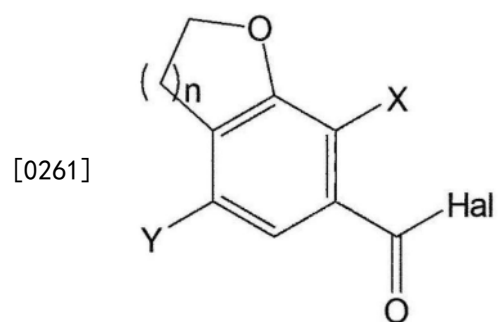
[0256] [式2]



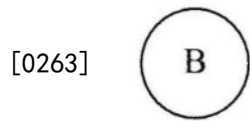
[0258] [式3]



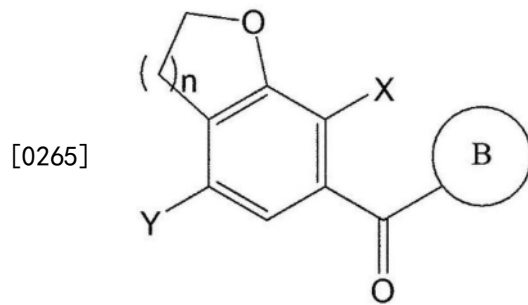
[0260] [式4]



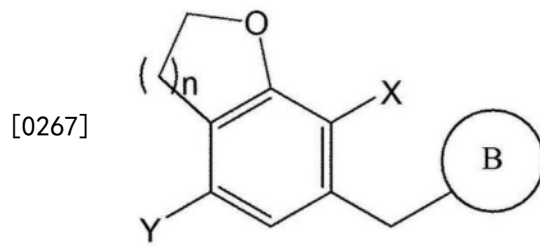
[0262] [式5]



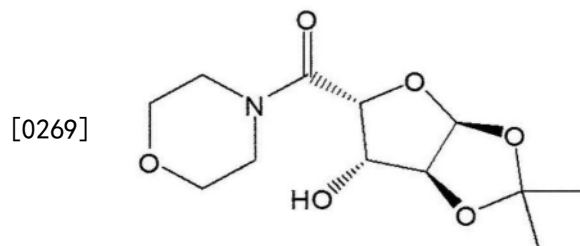
[0264] [式6]



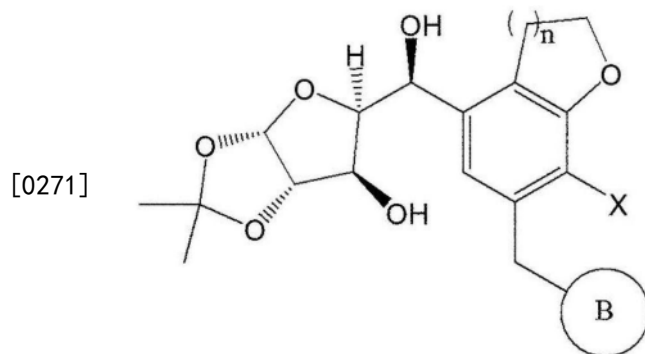
[0266] [式7]



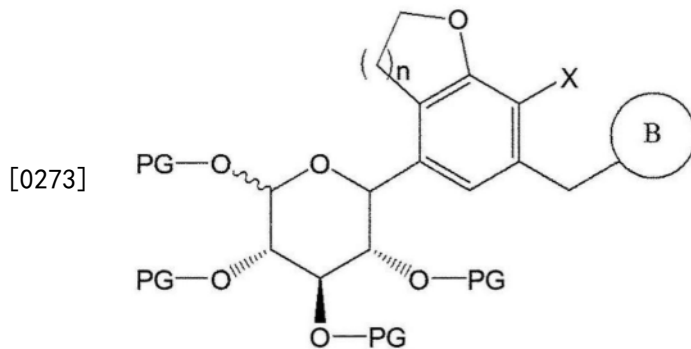
[0268] [式9]



[0270] [式10]



[0272] [式11]



[0274] 其中A是氧(O)或硫(S)；

[0275] R为C1-7烷基硫基；

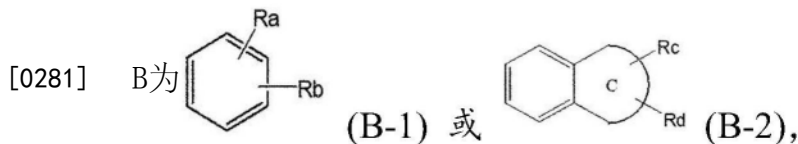
[0276] PG是一个保护基团；

[0277] X'是卤素或C1-7烷基；

[0278] n为1或2；

[0279] X、Y和Ha1各自独立地为卤素；

[0280] 以及



[0282] 其中,Ra、Rb、Rc和Rd各自独立地为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、羧基、氧基、C1-7烷基、C1-7烷基硫基、C2-7烯基、C2-7炔基、C1-7烷氧基、C1-7烷氧基-C1-7烷基、C2-7烯基-C1-7烷氧基、C2-7炔基-C1-7烷氧基、C3-10环烷基、C3-7环烷硫基、C5-10环烯基、C3-10环烷氧基、C3-10环烷氧基-C1-7烷氧基、苯基-C1-7烷基、C1-7烷硫基苯基、苯基-C1-7烷氧基、单或二-C1-7烷基氨基、单或二-C1-7烷基氨基-C1-7烷基、C1-7烷酰基、C1-7烷酰基氨基、C1-7烷基羰基、C1-7烷氧羰基、氨甲酰基、单或二-C1-7烷基氨甲酰基、C1-7烷基磺酰基氨基、苯磺酰氨基、C1-7烷基亚磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基磺酰基、C6-14芳基、5-13元杂芳基、5-10元杂环烷基、5-10元杂环烷基-C1-7烷基或5-10元杂环烷基-C1-7烷氧基；

[0283] 碳环为C3-10环烷基、C5-10环烯基、C6-14芳基、5-13元杂芳基或5-10元杂环烷基；

[0284] 所述烷基、烯基、炔基和烷氧基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-7烷基和C2-7炔基的一个或多个取代基；

[0285] 所述环烷基、环烯基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立地未经取代或具有选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、巯基、C1-4烷基和C1-4烷氧基的一个或多个取代基；以及

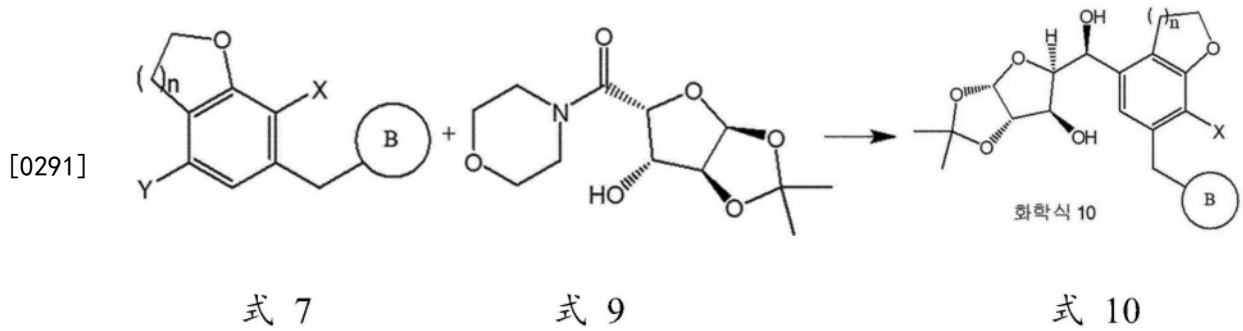
[0286] 所述杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、S和O的杂原子。

[0287] 在制备式1b化合物的方法中,由式2化合物制备式7化合物的步骤可以与制备式1a化合物的方法相同的方式进行。

[0288] 下文中,描述从式7化合物制得式1b化合物的方法:

[0289] 式10化合物的制备

[0290] [反应式5]



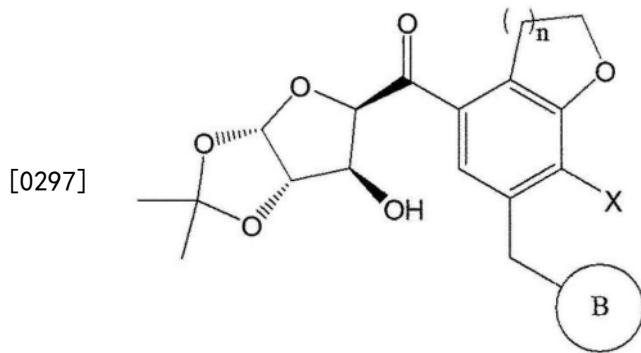
[0292] 通过式7化合物与式9化合物反应并还原得到式10化合物。

[0293] 式9化合物可藉由已知方法制备,例如W0 2009/014970中公开之方法。

[0294] 具体而言,上述式9化合物可根据W0 2009/014970中公开的方法从L-木糖开始制备。

[0295] 根据实施例,可通过使式7化合物与式9化合物反应来制得下式10a化合物:

[0296] [式10a]

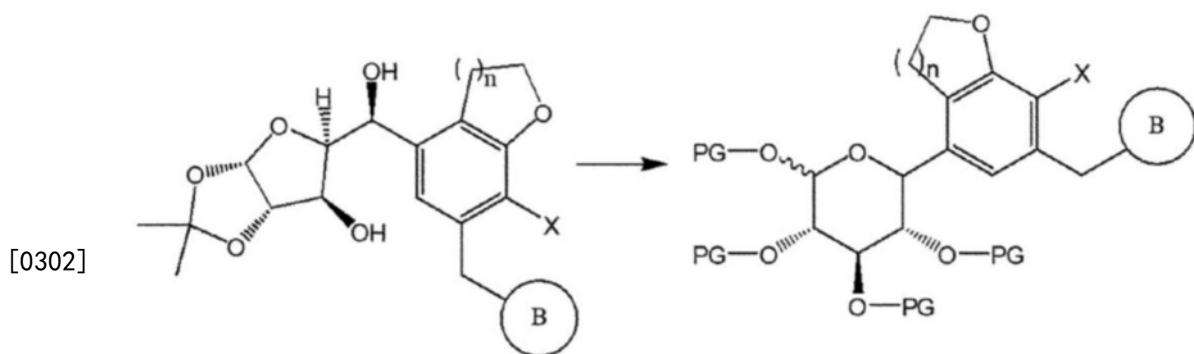


[0298] 其中B、n和X与式1中定义的相同。

[0299] 接下来,可通过还原式10a化合物制得式10化合物。

[0300] 式11化合物的制备

[0301] [反应式6]



式 10

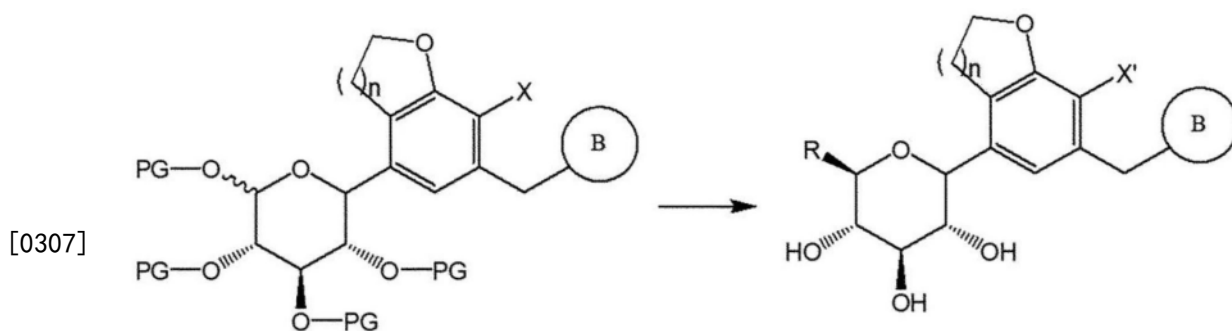
式 11

[0303] 式11化合物通过在酸性条件下将式10化合物的呋喃糖环形成吡喃糖环,然后向其引入保护基团而制得。通过该步骤,可完成构成葡萄糖基的吡喃糖环。

[0304] 上述保护基团可以是例如乙酰基。

[0305] 式12化合物的制备

[0306] [反应式7]



式 11

式 1b

[0308] 式11化合物用硫脲处理并与C1-7卤代烷反应,然后还原。

[0309] 通过该步骤,可将烷基硫基引入最终产物(式1b化合物)。上述C1-7卤代烷可以是例如C1-7卤代烷。

[0310] 此外,在该步骤之后,可另外包括烷基化反应。结果,可制得式1b化合物,其中X'系C1-7烷基。

[0311] 根据本发明的另一实施例,提供根据上述方法制备的化合物的晶型。

[0312] 发明效果

[0313] 根据本发明的合成式7化合物的方法,可以解决现有合成工艺的问题:即,由于格氏试剂的合成而需要追加的工艺,以及相关物质的管理问题。此外,根据本发明的方法可以产生最少的相关物质,因此,无需对反应产物进行再处理,从而能够简化过程。并且,可以使二苯基甲烷衍生物的产率最大化。

实施例1

[0314] 现在,将参照以下示例更详细地描述本发明。提供这些示例仅用于说明目的,不应被解释为限制本发明的范围和精神。

[0315] 以下示例中所述缩写的含义如下。

[0316] -DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0317] -EtOH:乙醇

[0318] -Et₃SiH:三乙基硅烷

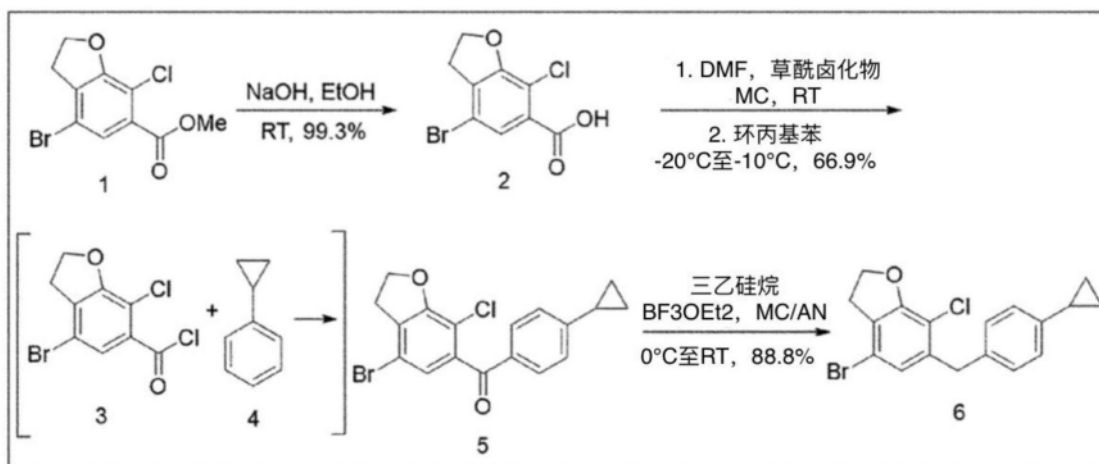
[0319] -MC:二氯甲烷

[0320] -MC/AN:二氯甲烷和乙腈

[0321] -NaOH:氢氧化钠

[0322] -RT或rt:室温

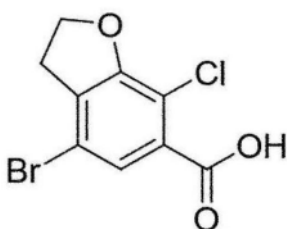
[0323] 反应模式图



[0324]

[0325] 第一步:4-溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸(化合物2)

[0326]

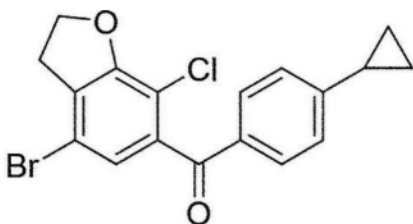


[0327] 在室温下将4N氢氧化钠(51.4mL,205.8mmol)添加到4-溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸甲酯(化合物1)(20.0g,68.6mmol)的乙醇(200mL)混合物中。在室温下搅拌该混合物2小时,并且在通过TLC确认反应完成后,向反应溶液中添加1N-HCl(酸性,pH~1.0)以终止反应,随后用乙酸乙酯萃取EtOAc。使用无水硫酸镁干燥有机层,过滤,并在真空中浓缩,由此制得呈白色固体形式的标题化合物2(18.3g,44.4mmol,96.3%)。产品直接用于后续步骤,无需进一步纯化。

[0328] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDC13): δ 7.69(s,1H),4.76(t,J=9.0Hz,2H),3.35(t,J=9.0Hz,2H);LC-MS:[M+H] $^+$ +277.

[0329] 第二步:(4-溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)(4-环丙基苯基)甲酮(化合物5)

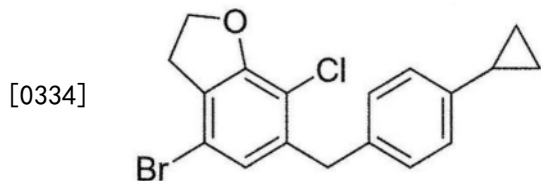
[0330]



[0331] 在室温、氮气气氛下,将DMF(0.01mL,0.13mmol)添加到化合物2(1.00g,3.60mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中,然后向其中逐滴添加(COCl) $_2$ (0.34mL,3.96mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后冷却至-15°C。接着,向反应混合物中加入环丙基苯(化合物4)(0.91mL,7.20mmol)并搅拌5分钟,然后向反应混合物中加入AlCl $_3$ (0.58g,4.32mmol)并在相同温度下搅拌60分钟。在TLC确认反应完成后,向反应溶液中加入NaHCO $_3$ 水溶液终止反应,然后用乙酸乙酯萃取。使用无水硫酸镁干燥通过萃取制得的有机层,然后过滤并在真空中浓缩。通过硅胶层析纯化浓缩残余物,从而制得呈白色固体状的标题化合物,化合物5(1.18g,86.7%)。

[0332] ^1H NMR (500MHz, CDC13) : δ 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 6.99 (s, 1H) , 4.78 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) , 3.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 1.97-1.94 (m, 1H) , 1.10-1.07 (m, 2H) , 0.82-0.81 (m, 2H) ; LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ +377.

[0333] 第三步:4-溴-7-氯-6-(4-环丙基苄基)-2,3-二氢苯并呋喃(化合物6)



[0335] 将 Et_3SiH (1.2mL, 7.71mmol) 和 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.79mL, 6.42mmol) 依次添加到 -15°C 下二氯甲烷 (9.7mL) 和乙腈 (9.7mL) 混合物中的(4-溴-7-氯-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)(4-环丙基苄基)甲酮(化合物5) (0.97g, 2.57mmol) 溶液中。在室温下加热反应混合物, 然后搅拌4小时。在通过TLC确认反应完成后, 向反应溶液中添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (40mL) 以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取。通过萃取制得的有机层在无水硫酸镁上干燥、过滤并在真空中浓缩。浓缩残渣通过硅胶层析纯化, 从而制得灰白色固体状的标题化合物, 化合物6 (0.84g, 89.9%)。

[0336] ^1H NMR (500MHz, CDC13) : δ 7.07 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) , 6.99 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) , 6.80 (s, 1H) , 4.70 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H) , 3.97 (s, 2H) , 3.26 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H) , 1.88-1.84 (m, 1H) , 0.95-0.90 (m, 2H) , 0.68-0.64 (m, 2H) ; LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ +363.