

# 發明專利說明書 200424213

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92137505

※申請日期：92年12月30日

※IPC分類：C07H  $\frac{5}{6}$ ,  $\frac{7}{6}$ ,  $\frac{15}{20}$ , A61K  $\frac{31}{70}$ ,  
A61P  $\frac{31}{10}$

## 壹、發明名稱：

(中) 製備C-芳基葡糖甙SGLT2抑制劑的方法

(外) Methods of producing C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors

## 貳、申請人：(共1人)

1. 姓名：(中) 必治妥施貴寶公司

(英) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 史蒂芬 戴維斯

(英) 1. DAVIS, STEPHEN B.

地址：(中) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路

(英) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000,  
U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 參、發明人：(共8人)

1. 姓名：(中) 普拉桑特 戴許潘迪

(英) DESHPANDE, PRASHANT P.

地址：(中) 美國新澤西州普林斯頓哈洛蓋特圓環五號

(英) 5 Harrogate Circle, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

2. 姓名：(中) 布魯斯 艾爾斯沃茲

(英) ELLSWORTH, BRUCE

地址：(中) 美國新澤西州普林斯頓葛蘭景大道七號

(英) 7 Glenview Drive, Princeton, NJ 08540, U. S. A.

3. 姓名：(中) 賈納克 西賽

(英) SINGH, JANAK

地址：(中) 美國新澤西州勞倫斯谷雪利路F十三號

(英) F13 Shirley Lane, Lawrenceville, NJ 08648, U.S.A.

4. 姓名：(中) 賴佳仁

(英) LAI, CHIAJEN

地 址：(中) 美國新澤西州肯德爾公園拉布拉多大道二十四號  
(英) 24 Labrador Dr., Kendall Park, NJ 08824, U. S. A.

5. 姓 名：(中) 吉瑞德 克里斯賓諾  
(英) CRISPINO, GERARD

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓奧林匹克廣場一〇四號四號公寓  
(英) 104 Olympic Court #4, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

6. 姓 名：(中) 麥可 藍德羅  
(英) RANDAZZO, MICHAEL E.

地 址：(中) 美國新澤西州東溫瑟百博頓巷二十七號  
(英) 27 Pemberton Lane, East Windsor, NJ 08520, U.S.A.

7. 姓 名：(中) 傑克 郭究塔斯  
(英) GOUGOUTAS, JACK Z.

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓維士特立路一〇一號  
(英) 101 Westerly Road, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

8. 姓 名：(中) 希德爾 丹左  
(英) DENZEL, THEODOR

地 址：(中) 德國雷金斯堡林辛街十二號  
(英) Lessingstrasse 12, D-93049 Regensburg, Germany

#### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/01/03 ; 60/437,847  有主張優先權

地 址：(中) 美國新澤西州肯德爾公園拉布拉多大道二十四號  
(英) 24 Labrador Dr., Kendall Park, NJ 08824, U. S. A.

5. 姓 名：(中) 吉瑞德 克里斯賓諾  
(英) CRISPINO, GERARD

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓奧林匹克廣場一〇四號四號公寓  
(英) 104 Olympic Court #4, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

6. 姓 名：(中) 麥可 藍德羅  
(英) RANDAZZO, MICHAEL E.

地 址：(中) 美國新澤西州東溫瑟百博頓巷二十七號  
(英) 27 Pemberton Lane, East Windsor, NJ 08520, U.S.A.

7. 姓 名：(中) 傑克 郭究塔斯  
(英) GOUGOUTAS, JACK Z.

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓維士特立路一〇一號  
(英) 101 Westerly Road, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

8. 姓 名：(中) 希德爾 丹左  
(英) DENZEL, THEODOR

地 址：(中) 德國雷金斯堡林辛街十二號  
(英) Lessingstrasse 12, D-93049 Regensburg, Germany

#### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/01/03 ; 60/437,847  有主張優先權

(1)

**玖、發明說明****【發明所屬之技術領域】**

本發明有關一種 C-芳基葡萄糖甙化合物，其係為在腸及腎中發現之鈉依賴型葡萄糖轉運劑 (SGLT2) 的抑制劑，尤其有關一種經由製造其有效之中間體的獨方法來製造化合物例如 1-C-(經取代二苯基甲烷-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之方法，此方法之進行方式係可在需單離較少中間體化合物之情況下，以單鍋法製得最終產物。本發明亦有關該 C-芳基葡萄糖甙化合物與胺基複合物形成劑形成之結晶複合物。

**【先前技術】**

全世界約有 1 億人為第 II 型糖尿病 [非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM)] 所苦，此種糖尿病之特徵為因肝糖生產過剩及未稍胰島素抵抗所致之血糖過高，尚未明瞭其病因。血糖過高被視為是發展糖尿病併發症之主要危險因子，且易直接導致在晚期 NIDDM 中所見到之胰島素排出減少。預測 NIDDM 患者體內之血漿葡萄糖正常化會改善胰島素作用，且避免發展出糖尿病併發症。預測鈉依賴型葡萄糖轉運劑 (SGLT2) 於腎臟中之抑制劑藉著促進葡萄糖排出而幫助血漿葡萄糖濃度 (也許體重) 之正常化。

血糖過高係為第 II 型糖尿病之標誌；在糖尿病患者體內固定控制血漿葡萄糖濃度可避免發展出糖尿病併發症及在晚期疾病中所出現之  $\beta$  細胞衰竭。血漿葡萄糖一般係

(2)

於腎臟中於腎小球中過濾，且主動於近端小管中再吸收。SGLT2 顯然係為此部位負責再次攝取葡萄糖的主要轉運劑。該 SGLT 專一性抑制劑根皮苷(phlorizin)或與其密切相關之同質物於糖尿病齧齒動物及犬隻體內抑制此種再攝取過程，藉著促進葡萄糖排出來使血漿葡萄糖濃度正常化，而無血糖過低之副作用。根據記載長期(6個月)使用 SGLT2 抑制劑治療 Zucker 糖尿病大白鼠可改善胰島素對血糖過高之反應、改善胰島素敏感度、且延遲此等動物之腎病變及神經病變開始之時間，未測得腎臟病理變化，且血漿中未出電電解質不平衡。預期於糖尿病患者體內選擇性抑制 SGLT2 可藉著促進尿液中之葡萄糖排出而使血漿葡萄糖正常，藉以改善胰島素敏感性，且延遲糖尿病併發症之發展。

腎臟中葡萄糖再攝取有九十百分比係發生於腎皮質近端小管之早期 S1 節段的上皮細胞中，而 SGLT2 可能是負責此種再攝取之主要轉運劑。SGLT2 係為含有 14 個跨膜節段(membrane-spanning segments)的 672 胺基蛋白質，主要表現於該腎近端小管之早期 S1 節段中。SGLT2 之基質專一性、鈉依賴性及局限化皆與先前於人類皮質腎近端小管中定性之高能力、低親和性、鈉依賴型葡萄糖轉運劑的性質相符。此外，混合耗竭研究顯示 SGLT2 為該近端小管之 S1 節段中的主要  $\text{Na}^+$ /葡萄糖協同轉運劑，因為來自大白鼠腎皮質而編碼於 mRNA 中之所有 Na 依賴型葡萄糖轉運活性實質上皆被針對於大白鼠 SGLT2 之反義寡核

(3)

苷酸所抑制。

SGLT2 係為某些家族性葡萄糖尿的可能基因，該種疾病係為一種腎葡萄糖再吸收受到不同程度之損傷的基因異常。此等目前研究之徵候群皆未計劃針對染色體 16 之 SGLT2 部位進行。然而，涉及高度同源性嚙齒類 SGLTs 之研究強烈顯示 SGLT2 係為腎臟之葡萄糖主要的鈉依賴性轉運劑，且暗示已與圖化之葡萄糖尿部位係編碼 SGLT2 調節劑。預期 SGLT2 之抑制可經由促進糖尿病患者之葡萄糖排出，而降低血漿葡萄糖濃度。

已發現 C-芳基葡萄糖甙 -- 一種 SGLT2 抑制劑 -- 可作為經口活性抗糖尿病劑。尤其，發現此等 C-芳基葡萄糖甙 SGLT2 抑制劑可用以治療或延遲糖尿病之加劇或發生，特別是第 I 型及第 II 型糖尿病，包括糖尿病之併發症，諸如視網膜病變、神經病變、腎病變及傷口癒合延遲，及相關疾病諸如胰島素抵抗及葡萄糖持穩度不良 (IGH)、血糖過高、高胰島素血症、脂肪酸或甘油之血液濃度高、肥胖、血脂過高包括高甘油三酯血症、X 徵候群、高血壓、動脈硬化及相關疾病，且用以增加高密度脂質濃度。總稱為「X 徵候群」(亦稱為代謝徵候群)之病症、疾病及病變係詳述於 Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)。

該等 C-芳基葡萄糖甙 SGLT2 抑制劑可單獨使用或用以補充現存之治療，包括磺醯脲、噻唑烷二酮、二甲雙胍、及胰島素，且用來避免使用此等其他藥劑時一般會出現的

(4)

可能副作用。有關 C-芳基葡萄糖甙及其衍生物的其他細節可參照 PCT 國際申請案 WO 01/27128-A1、美國專利第 6,414,126 號、美國專利申請案第 10/151,436 號及美國專利申請案第 10/117,914 號，其整體揭示係以提及方式併入本文。

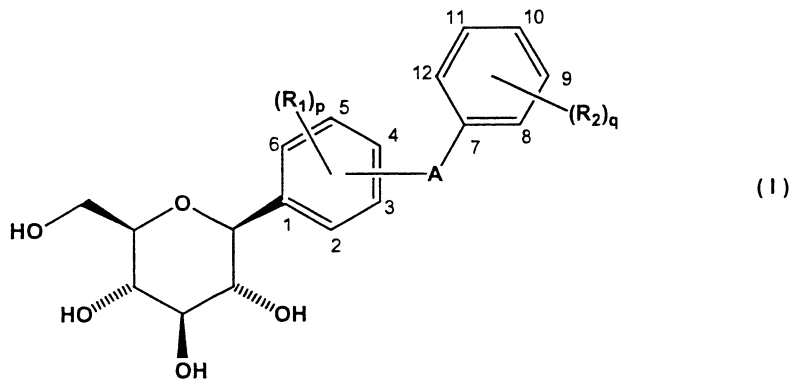
期望一種製造 C-芳基葡萄糖甙 SGLT2 抑制劑之方法，其提供連續或單鍋式操作、或視情況進行之多容器反應，且使最終產物製造期間產生中間體之情況減至最少，以改善產率及純度。另外可使用立體選擇性操作之方法，以製得實質上具有鏡像異構純度之產物。該方法可應用於製備化合物包括(但不限於)1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖。亦期望一種形成所合成之化合物的結晶複合物的方法。

#### 【發明內容】

本發明有關一種製造 C-芳基葡萄糖甙之新穎立體選擇性方法，其可選擇以單鍋式操作進行，使用步驟少於包括一或多次單離中間反應產物之備擇方法。本發明另外包括在此等過程中形成之特定中間體。另一實施例中，本發明另外包括製備 C-芳基葡萄糖甙之結晶複合物。

本發明之一態樣中，提供一種製備通式(I)化合物及其醫藥上可接受之複合物的方法

(5)



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為

當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

當  $R_1$  中之一係為溴時；且若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

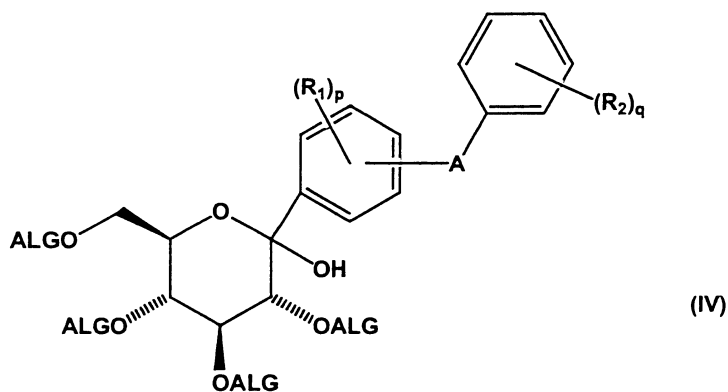
當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且



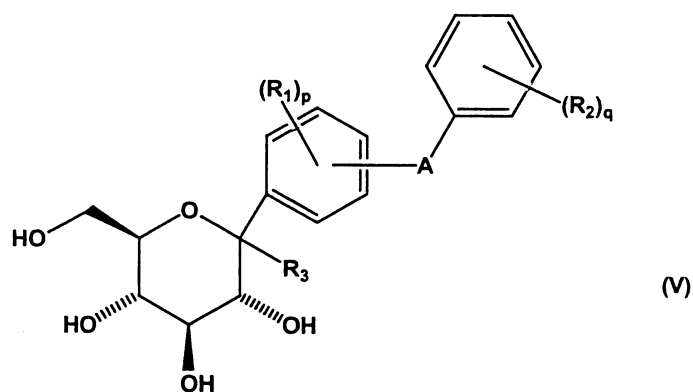
(6)

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；該方法係包括

a) 自以酸不安定性保護基保護之內酯形成具有通式 (IV) 之化合物

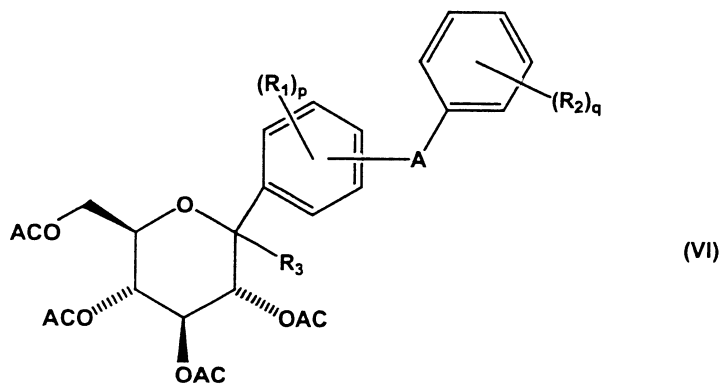


b) 通式 (IV) 之化合物進行氫化，同時移除酸不安定性保護基，以形成具有通式 (V) 之化合物；

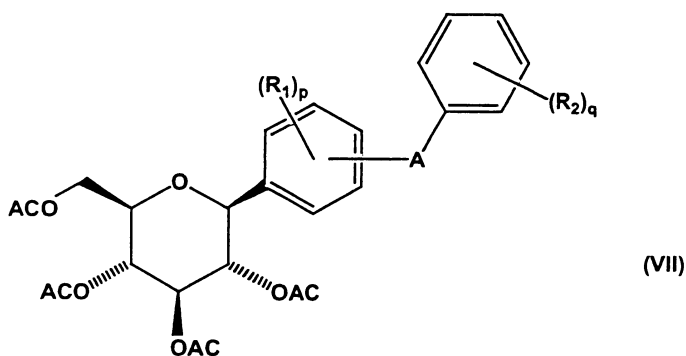


c) 通式 (V) 之化合物與醯化劑反應，以形成具有通式 (VI) 之化合物；

(7)



d) 將通式 (VI) 之化合物還原以產生通式 (VII) 之化合物；及

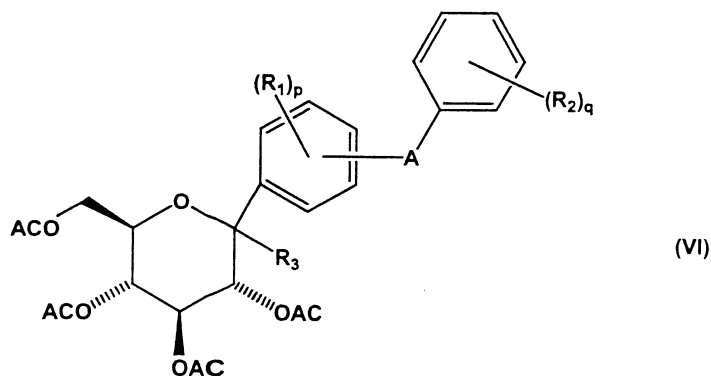


e) 自通式 (VII) 化合物移除醯基保護基，以提供通式 (I) 之化合物；

其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前定所定義，且  $AC$  係為醯基保護基。

另一實施例中，本發明係包括一種形成 C-芳基葡萄糖甙化合物之方法，其包括使通式 (VI) 之化合物

(8)



與還原劑反應；其中

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4 之整數，且其先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5 之整數；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3 之整數，且

先決條件為

當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

當  $R_1$  中之一係為溴時；且若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則位

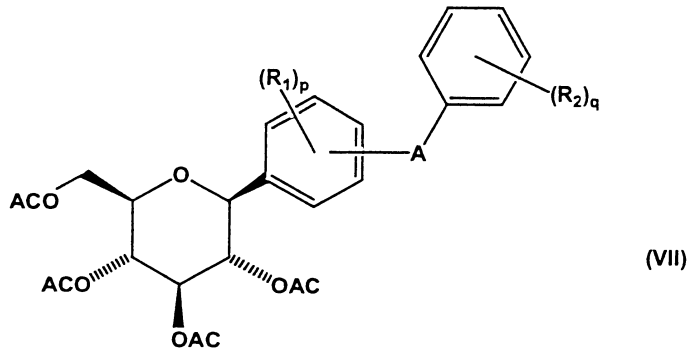
(9)

於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；

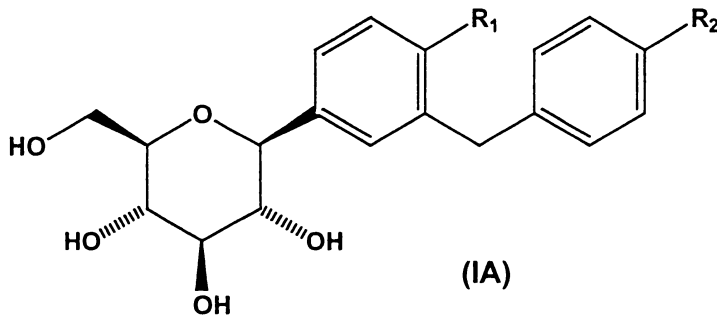
$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

AC 係為醯基保護基；

以形成具有通式 (VII) 之化合物



本發明較佳實施例中，提出一種製備通式 (IA) 化合物及其醫藥上可接受之複合物的方法



其中：

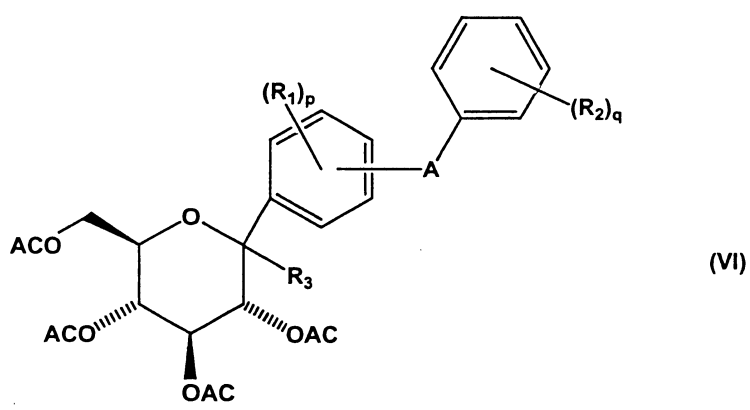
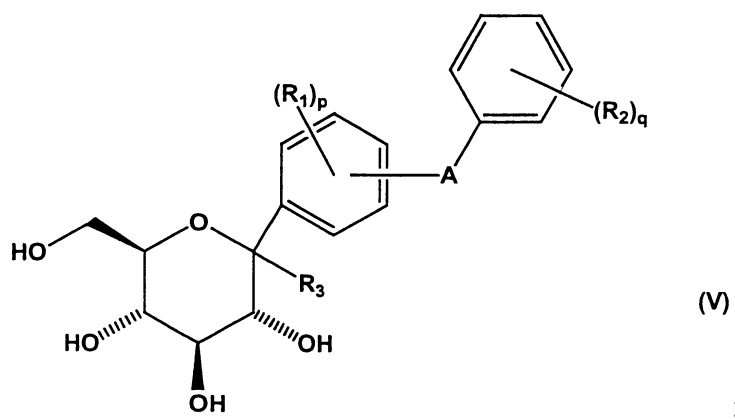
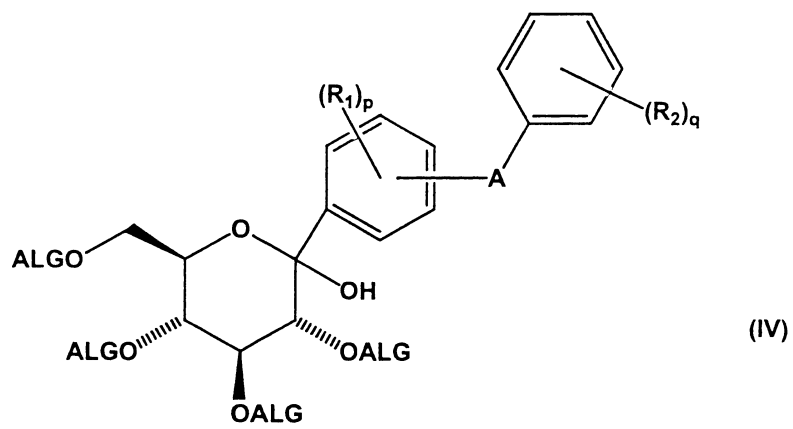
$R_1$  係選自氫、烷基及氯；且

$R_2$  係選自氫、烷基、烷氧基、及烷硫基。

本發明另一態樣中，提出一種新穎之中間體化合物及其製備方法，其可用於製備通式 (I) 之化合物。本發明新

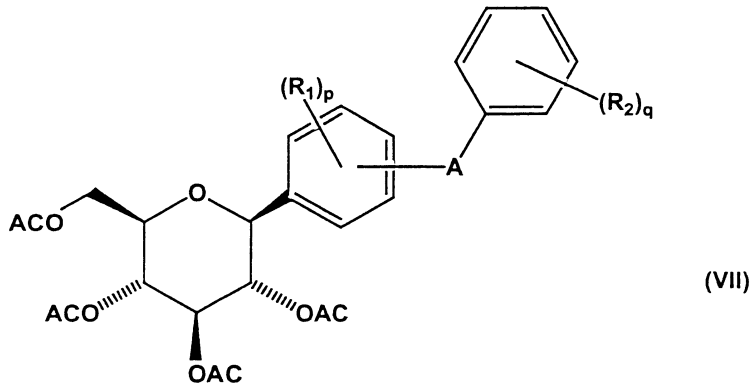
(10)

類中間體化合物係包括：



; 及

(11)



其中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前文定義；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；

$AC$  係為醯基保護基，諸如  $CH_3CO-$ ；且

$ALG$  係為酸不安定性保護基。

### 【實施方式】

本發明有關一種製造 C-芳基葡糖甙及其結晶複合物之方法、有關一種製造中間體化合物之方法、且有關新穎之中間體化合物。本發明方法可於包括一或多次單離中間體之多容器反應中進行，或選擇性地於需要較該多容器反應或其他用於製備該化合物之習用方法少的步驟之連續反應下進行。特定之本發明方法因此可於較低成本下且較不費力地製得 C-芳基葡糖甙、其複合物及中間體。

現在發現在本發明方法之對應步驟使用酸不安定性保護基，尤其是有成本效率之含甲矽烷基酸不安定性保護基，來保護羥基，可大幅增進本發明化合物之合成的產率、立體選擇性及經濟性。本發明過程中，該羥基之脫保

(12)

護可視該保護基之性質，藉技術界已知之標準方法，於酸性或鹼性條件下達成。適於將羥基脫保護之方法的概要係由 Greene, T.W.及 Wuts, P.G.M.描述於 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Son. Inc. (1999)中，該文獻以提及方式併入本文。

下文列出本發明描述中所使用之各種辭彙的定義。此等定義係於文案全文中應用於個別或作為較大基團之一部分的辭彙(除非其另於特定情況下受到限制)。

本發明使用以下縮寫：

Ph=苯基

t-Bu=第三丁基

Me=甲基

Et=乙基

TMS=三甲基甲矽烷基

THF=四氫呋喃

Tol=甲苯

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ =三氟化硼合乙醚

$\text{CH}_3\text{CN}$ =乙腈

EtOAc=乙酸乙酯

MeOH=甲醇

MSOH=甲磺酸

EtOH=乙醇

$\text{Et}_3\text{SiH}$ =三乙基甲矽烷基氫

i-PrOH=異丙醇

(13)

Ac<sub>2</sub>O=乙酸酐

AcOH=乙酸

Et<sub>3</sub>N=三乙胺DIPEA= I-Pr<sub>2</sub>NEt= N,N'-二異丙基乙胺

DMAP=4-二甲胺基吡啶

n-BuLi=正丁基鋰

NaOH=氫氧化鈉

TLC=薄層層析

HPLC=高效液相層析

GC=氣體層析

AP=面積百分比

KF=卡爾-費雪(Karl Fisher)

LOD=乾燥損失

本發明所使用之「葡糖甙」一辭可與「甙」、「吡喃葡糖」、或「吡喃葡糖甙」可同等且交換地使用，表示由羥基化合物與作為糖成份之葡萄糖結合所衍生的縮醛分子。

除非另有陳述，否則本發明單獨或作為另一基團之部分使用的「低烷基」係包括含有 1 至 8 個碳之直鏈及分支鏈烴，而本發明單獨或作為另一基團之一部分使用的「烷基(alkyl)」及「烷(alk)」係包括在正鏈中含有 1 至 20 個碳(以 1 至 10 個為佳，1 至 8 個更佳)之直鏈及分支鏈烴，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛



(14)

基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一碳基、十二碳基、其各種分支鏈異構物、及其類者，及包括 1 至 4 個取代基之該等基團，該取代基係諸如鹵基(例如 F、Br、Cl 或 I)或 CF<sub>3</sub>、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、環烷基、環烯基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、視情況經取代之胺基、羥基、羥基烷基、醯基、烷醯基、雜芳基、雜芳氧基、環雜烷基、芳基雜芳基、芳基烷氧羰基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基醯胺基、烷醯基胺基、芳基羰胺基、硝基、氰基、硫醇、鹵烷基、三鹵基烷基及/或烷硫基。

除非另有陳述，否則本發明所單獨或作為另一基團之一部分使用的「環烷基」一辭係包括含有 1 至 3 個環之飽和或部分飽和(含有 1 或 2 個雙鍵)環狀烴基，包括單環烷基、二環烷基及三環烷基，共含有 3 至 20 個形成環之碳，以 3 至 10 個碳為佳，且可稠合於 1 或 2 個芳基所述之芳族環，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二基、環己烯基及其類者，該等基團中任一者皆可視情況經 1 至 4 個取代基所取代，該取代基係諸如鹵素、烷基、烷氧基、羥基、芳基、芳氧基、芳基烷基、環烷基、烷基醯胺基、烷醯基胺基、合氧基、醯基、芳基羰胺基、胺基、硝基、氰基、硫醇、及/或烷硫基及/或該烷基取代基中任一種。

本發明中單獨或作為另一基團之一部分使用的「環烯

(15)

基」一辭係表示含有 3 至 12 個碳(以 5 至 10 個碳為佳)及 1 或 2 個雙鍵之環狀烴。例示環烯基係包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環己二烯基及環庚二烯基，其可視情況如環烷基所定義般地經取代。

本發明所單獨或作為另一基團之一部分使用的「烷醯基」一辭係表示鍵合於羰基之烷基。

除非另有陳述，否則本發明所使用之「低烯基」一辭本身或作為另一基團之一部分時係表示具有 2 至 8 個碳之直鏈或分支鏈基團，而本發明所使用之「烯基」本身或作為另一基團之一部分時係表示正鏈中具有 2 至 20 個碳(以 2 至 12 個碳為佳，而 2 至 8 個碳更佳)之直鏈或分支鏈基團，其正鏈中包括一至六個雙鍵，諸如乙烯基、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、及其類者，且其可視情況經 1 至 4 個取代基所取代，該取代基即為鹵素、鹵烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、胺基、羥基、雜芳基、環雜烷基、烷醯基胺基、烷基醯胺基、芳基羰胺基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、及/或本文所列之烷基取代基中任一種。

除非另有陳述，本發明所使用之「低炔基」一辭本身或作為另一基團之一部分時係表示具有 2 至 8 個碳之直鏈或分支鏈基團，本發明所使用之「炔基」一辭本身或作為

(16)

另一基團之一部分時係表示正鏈中具有 2 至 30 個碳(以 2 至 12 個碳為佳，而 2 至 8 個碳更佳)之直鏈或分支鏈基團，諸如 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、4-十二碳炔基及其類者，且其可視情況經 1 至 4 個取代基所取代，該取代基即為鹵素、鹵烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、胺基、雜芳基、環雜烷基、羥基、烷醯基胺基、烷基醯胺基、芳基羰胺基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、及/或本文所列之烷基取代基中任一種。

單獨或作為另一基團之一部分使用的「芳基烷基」、「芳基烯基」及「芳基炔基」等辭係表示具有芳基取代基之前述烷基、烯基及炔基。

當前文定義之烷基具有位在兩不同碳原子上之用以連接其他基團的單鍵時，其係稱為「伸烷基」，且可視情況如前文「烷基」所定義般地經取代。

當前文定義之烯基及前文定義之炔基個別具有位在兩個不同碳原子上而用以連接之單鍵時，其個別稱為「伸烯基」及「伸炔基」，且可視情況如前文「烯基」及「炔基」所定義般地經取代。

本發明所定義之適當伸烷基、伸烯基或伸炔基  $(\text{CH}_2)_s$  或  $(\text{CH}_2)_r$  (其中  $r$  係為 1 至 8，以 1 至 5 為佳，且  $s$  係為 1 至 5，以 1 至 3 為佳，其包括伸烷基、伸烯基或伸炔基)

(17)

可視情況包括 1、2 或 3 個取代基，其包括烷基、烯基、鹵素、氰基、羥基、烷氧基、胺基、硫烷基、酮基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、烷基羰胺基或烷基羰氧基。

本發明單獨或作為另一基團之一部分使用的「鹵素」或「鹵基」一辭係意指氟、溴、氯及碘。

除非另有陳述，否則本發明單獨或作為另一基團之一部分使用的「芳基」一辭係表示環部分中含有 6 至 10 個碳之單環及二環芳族基團(諸如苯基或萘基，包括 1-萘基及 2-萘基)，可視情況包括一至三個稠合於碳環或雜環(諸如例如芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基環)之附加環，且可視情況經由有效碳原子經 1、2 或 3 個基團所取代，該取代基團係選自氫、鹵基、鹵烷基、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、環烷基-烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳基烯基、胺基羰基芳基、芳硫基、芳基亞磺醯基、芳基偶氮基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基雜芳基、雜芳氧基、羥基、硝基、氰基、胺基、經取代之胺基(其中胺基包括 1 或 2 個取代基，此取代基係為烷基、芳基或定義中所述之其他芳基化合物中任一種)、硫醇、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰胺基、芳基羰胺基、芳基亞磺醯基、芳基亞磺醯基烷基、芳

(18)

基磺醯胺基及芳基磺醯胺基羰基及/或本文所列之烷基取代基中任一種。

除非另有陳述，否則本文中單獨或作為另一基團之一部分使用的「低烷氧基」、「烷氧基」、「芳氧基」或「芳烷氧基」係包括鍵合於氧原子之前述烷基、芳烷基或芳基中的任一種。

除非另有陳述，否則本文單獨或作為另一基團之一部分使用的「經取代胺基」係表示經一或兩個取代基所取代之胺基，該取代基可相同或相異，諸如烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基、羥基烷基、烷氧基烷基及硫烷基。此等取代基可另外經羧酸及/或前述烷基取代基中任一種所取代。

除非另有陳述，否則本發明單獨或作為另一基團之一部分的「低烷硫基」、「烷硫基」、「芳硫基」或「芳烷硫基」係包括鍵合於硫原子之前述烷基、芳烷基或芳基中的任一種。

除非另有陳述，否則本文單獨或作為另一基團之一部分使用的「低烷基胺基」、「烷基胺基」、「芳基胺基」、或「芳基烷基胺基」係包括鍵合於氮原子之前述烷基、芳基或芳基烷基中的任一種。

除非另有陳述，否則本文所單獨或作為另一基團之一部分使用的「醯基」在本發明中係定義成表示鍵合於羰基(C=O)之有機基團；醯基之實例係包括連接於羰基之任何

(19)

烷基取代基，諸如烷醯基、烯醯基、芳醯基、芳烷醯基、雜芳醯基、環烷醯基、環雜烷醯基及其類者。

除非另有陳述，否則本發明單獨或作為另一基團之一部分使用的「環雜烷基」係表示包括 1 至 2 個雜原子(諸如氮、氧及/或硫)而經碳原子或雜原子鍵合之 5-、6-或 7-員飽和或部分飽和環，若可能，則經由鍵合基  $(\text{CH}_2)_r$  (其中  $r$  係 1、2 或 3) 鍵合。前述基團可包括 1 至 4 個取代基，諸如烷基、鹵基、合氧基、及/或本文所列烷基取代基中之任一種。此外，該環雜烷基環中之任一種可稠合於環烷基、芳基、雜芳基或環雜烷基環。

除非另有陳述，否則本文中單獨或作為另一基團之一部分使用的「雜芳基」係表示包括 1、2、3 或 4 個雜原子(諸如氮、氧或硫)之 5-或 6-員芳族環，該環係稠合於芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基環(例如苯并噻吩基或吡啶基)，且包括可能之 N-氧化物。該雜芳基可視情況包括 1 至 4 個取代基，諸如前述烷基取代基中任一種。

本文中單獨或作為另一基團之一部分使用的「環雜烷基烷基」係表示經由 C 原子或雜原子鍵合於  $(\text{CH}_2)_r$  鏈之前述環雜烷基。

本文中單獨或作為另一基團之一部分使用的「雜芳基烷基」或「雜烷基烯基」係表示經由 C 原子或雜原子鍵合於  $-(\text{CH}_2)_r-$  鏈、前文定義之伸烷基或伸烯基的前文定義雜芳基。

本文所使用之「五、六或七員碳環或雜環」係表示前

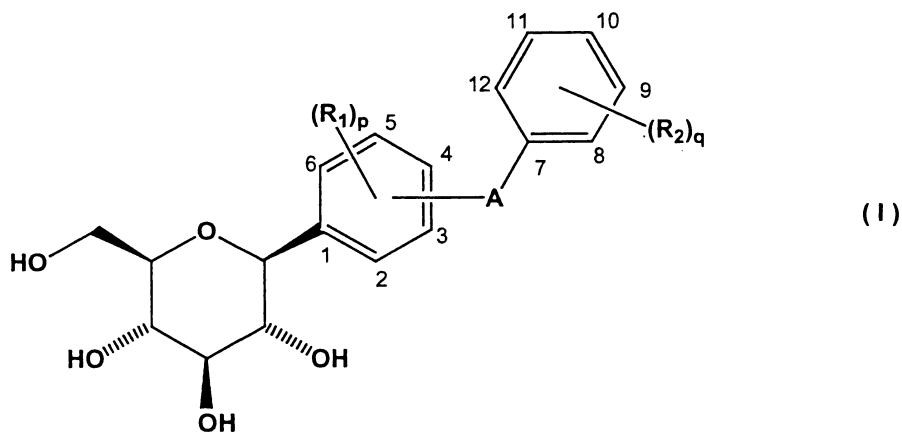
(20)

文定義之環烷基或環烯基或前文定義之雜芳基或環雜芳基，諸如噻二唑、四唑、咪唑或嘮唑。

本文所使用之「多鹵基烷基」係表示包括 2 至 9 個(以 2 至 5 個為佳)鹵素取代基(諸如 F 或 Cl，以 F 為佳)之前文定義「烷基」，諸如  $\text{CF}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3$  或  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ 。

本發明所使用之「多鹵基烷氧基」係表示包括 2 至 9 個(以 2 至 5 個為佳)鹵素取代基(諸如 F 或 Cl，以 F 為佳)之前述「烷氧基」或「烷基氧基」，諸如  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$  或  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。

於一特別態樣中，本發明有關一種製備具有通式(I)之化合物的新穎方法



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，以 1 至 2 為佳，而 1 最佳，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷

(21)

硫基，其中  $q$  係為 1 至 5，以 1 至 2 為佳，且 1 最佳；且

A 係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為

當 A 係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

當  $R_1$  中之一係為溴時；且若 A 係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

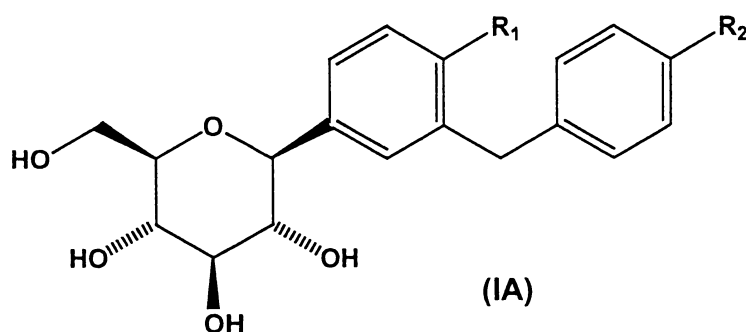
若 A 係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而 A 係位於 2-或 5-位置時，則位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟。

較佳實施例中，本發明新穎方法極適於製備由通式 (IA) 所包括之較佳化合物



其中：

$R_1$  係選自氫、烷基、氯；且

$R_2$  係選自氫、烷基、烷氧基、及烷硫基；及其醫藥



(22)

上可接受之複合物。

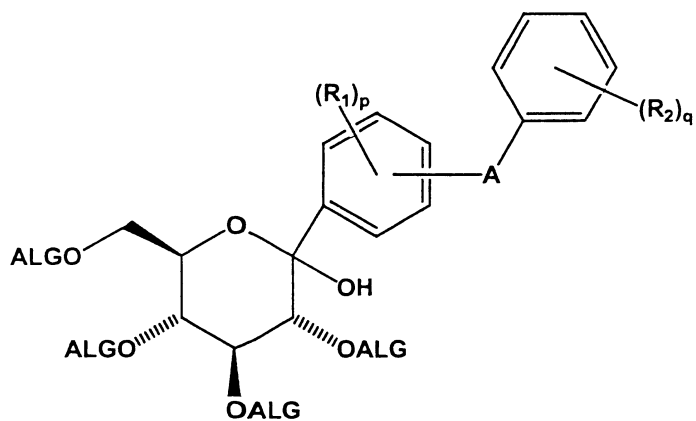
特佳實施例中，本發明新穎方法特別適於製備前述較佳之通式(IA)化合物及其醫藥上可接受之複合物，其中：

- 1)  $R_1$  係為氫且  $R_2$  係為乙基；
- 2)  $R_1$  係為氫且  $R_2$  係為乙氧基；及
- 3)  $R_1$  係為甲基且  $R_2$  係為甲硫基。

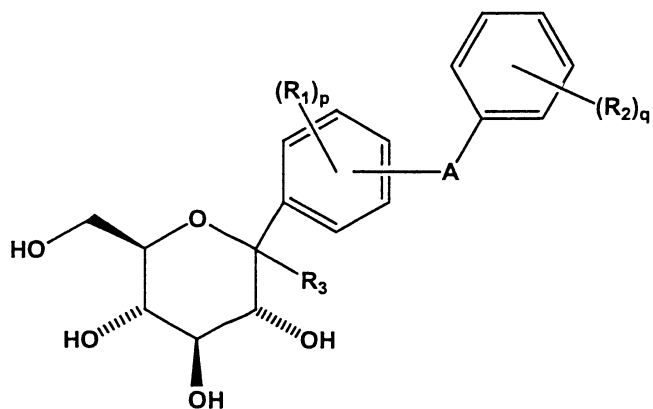
通式(I)化合物具有作為在溫血動物(包括人類)之腸及腎中發現鈉依賴性葡萄糖轉運劑的抑制劑之活性，因此可用於治療糖尿病及糖尿病之微血管及大血管併發症，諸如視網膜病變、神經病變、腎病變、及外傷癒合。此外，已發現通式(I)化合物特別可用於治療或延遲糖尿病(尤其是第 I 型及第 II 型糖尿病)之惡化或開始，包括糖尿病併發症諸如視網膜病變、神經病變、腎病變、及外傷癒合延遲，及相關疾病諸如胰島素抵抗、高胰島素血症、血脂肪酸或甘油濃度過高、肥胖、血脂過高包括高甘油三酯血症、X 徵候群、高血壓、動脈硬化及相關疾病，及用以增加高密度脂質濃度。總稱為「X 徵候群」(亦稱為代謝徵候群)之病症、疾病及病變係詳述於 Johannsson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997)。

本發明亦有關可用於製備通式(I)化合物之新穎中間體化合物。本發明新穎之中間體化合物係包括：

(23)



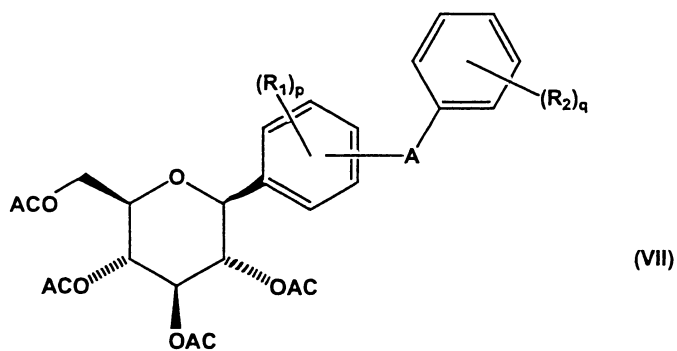
;



;



; 及



(24)

其中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前述通式 (I) 化合物所定義；

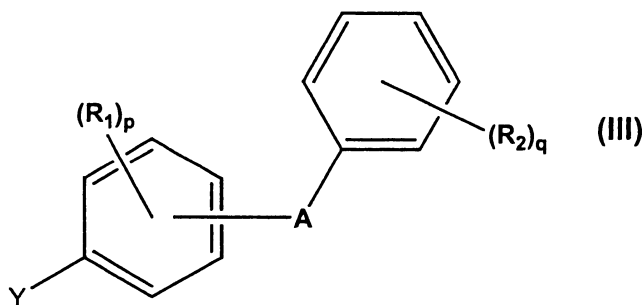
$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；

$AC$  係為醯基保護基，諸如  $CH_3CO-$ ；且

$ALG$  係為酸不安定性保護基。

可用以保護羥基之酸不安定性保護基較佳係選自例如甲氧甲基醚、甲基硫基甲基醚、2-甲氧乙氧甲基醚、雙(2-氧乙氧)甲基醚、四氫吡喃基醚、四氫噻喃基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、4-甲氧基四氫噻喃基醚、四氫呋喃醚、四氫硫代呋喃醚、1-乙氧乙基醚、1-甲基-1-甲氧乙基醚、2-(苯基氫硒基)乙基醚、第三丁基醚、烯丙基醚、三苯基甲基醚、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基醚、對-甲氧苯基二苯基甲基醚、三烷基甲矽烷基醚諸如三甲基甲矽烷基醚及三乙基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚及第三丁基二苯基甲矽烷基醚。

本發明之一特定態樣中，製備通式 (I) 化合物之方法通常係藉著使具有藉酸不安定性保護基 (ALG) 保護之羥基的葡糖酸-1,5-內酯與通式 (III) 之化合物反應來進行



(25)

其中 Y 係為金屬，以選自鹼金屬及鹼土金屬為佳，產生新穎之通式 (IV) 中間體化合物。通式 (IV) 中間體化合物隨之於親核性化合物 (諸如例如醇) 存在下以甙化劑 (例如甲磺酸) 處理，以移除該 ALG 保護基，且以前述 R<sub>3</sub> 基團置換位於變旋異構碳部位上之羥基，產生新穎之通式 (V) 葡糖甙中間體化合物。

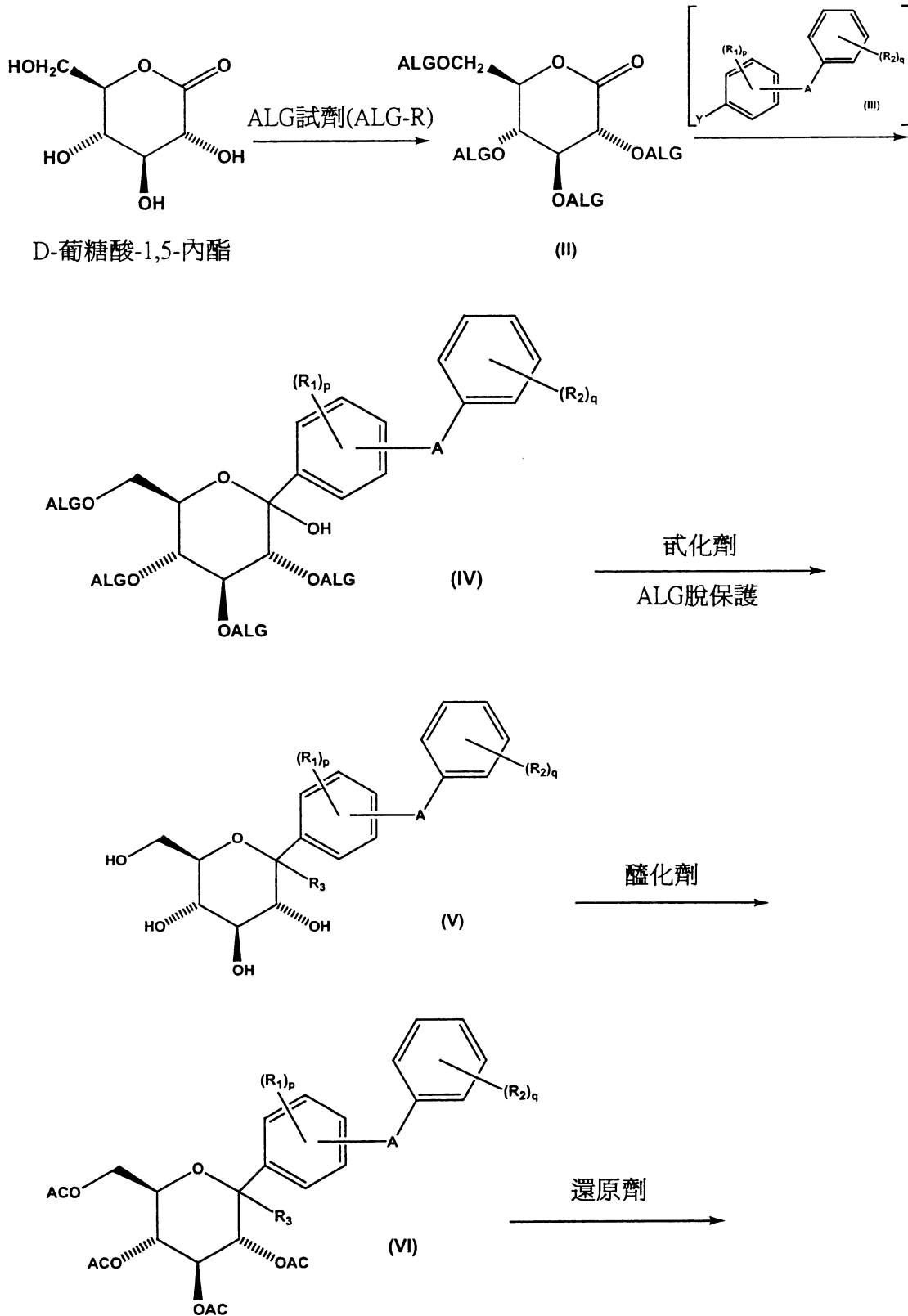
通式 (V) 之中間體化合物隨之與醯化劑反應，產生新穎之通式 (VI) 經醯基保護中間體化合物。通式 (VI) 之中間體化合物隨之於活化劑 (例如路易士酸) 存在下以還原劑 (例如甲矽烷基氫化物) 還原，產生新穎之通式 VII 中間體化合物。申請人發現本發明方法中之還原反應對於通式 (VII) 所示中間體化合物之所期望 β-芳基異構物形式具有極高之立體選擇性，其中鍵結於該變旋異構碳上之二苯基取代基係定向於赤道位置，且與位在吡喃糖環上之相鄰醯基取代基成反式。

通式 (VII) 之中間體化合物隨之與醯基保護基移除劑反應，將羥基脫保護，產生最終期望之通式 (I) β-D-吡喃葡糖化合物。

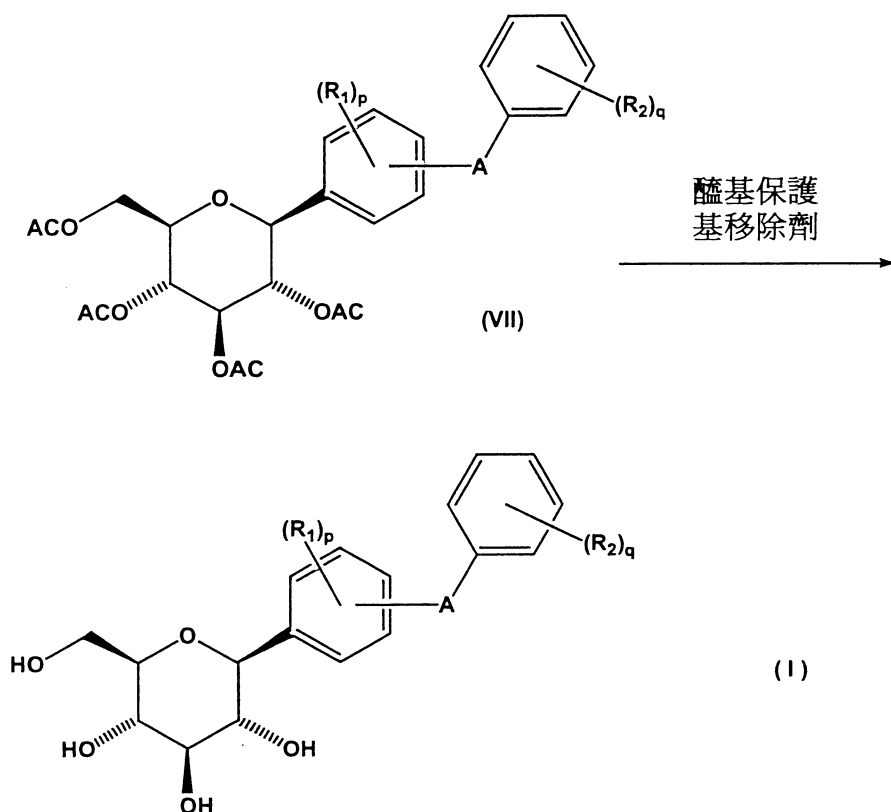
該最終通式 (I) 化合物視情況使用複合物形成劑進一步處理，以產生對應之通式 (I) 化合物結晶複合物，該複合物形成劑係選自美國專利申請案 10/117,914 (以提及方式併入本文) 所揭示之類型的胺基酸。

(26)

流程圖 1



(27)



根據本發明之一態樣，新穎之通式 (IV) 中間體化合物可如流程圖 1 所示般，藉著通式 (II) 化合物與通式 (III) 化合物偶聯而製備，較佳係存有溶劑 (諸如甲苯)，且於例如低溫 (例如  $-78^{\circ}\text{C}$ ) 下進行。在添加通式 (II) 內酯化合物之前，通式 (III) 化合物可經活化，以在例如低溫 (例如  $-78^{\circ}\text{C}$ ) 下，於溶劑 (諸如 THF 中)，於例如甲苯存在下，與例如烷基-(鹼金屬) 化合物 (諸如  $n\text{-BuLi}$  及  $t\text{-BuLi}$ ) 或烷基-(鹼土金屬) 化合物偶聯。

通式 (II) 化合物可藉著使用酸不安定性保護基提供劑 (ALG-R) 處理 D-葡萄糖酸-1,5-內酯，以經由酸不安定性保護基 (ALG) 來保護該羥基而製備。

較佳酸不安定性保護基可選自甲氧甲基醚、甲基硫基

(28)

甲基醚、2-甲氧乙氧甲基醚、雙(2-氯乙氧)甲基醚、四氫吡喃基醚、四氫噻喃基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、4-甲氧基四氫噻喃基醚、四氫呋喃醚、四氫硫代呋喃醚、1-乙氧乙基醚、1-甲基-1-甲氧乙基醚、2-(苯基氫硒基)乙基醚、第三丁基醚、烯丙基醚、三苯基甲基醚、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基醚、對-甲氧苯基二苯基甲基醚、三烷基甲矽烷基醚諸如三甲基甲矽烷基醚及三乙基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二苯基甲矽烷基醚及其組合物。

更佳之酸不安定性保護基係選自甲氧基甲基醚、2-甲氧乙氧甲基醚、四氫吡喃基醚、三甲基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二苯基甲矽烷基醚、及其組合物。

本發明中，適當之酸不安定性基團提供試劑可包括可提供前文定義用以保護羥基之對應 ALG 保護基的任何試劑。該試劑可包括(但不限於)三甲基甲矽烷基氯、三甲基甲矽烷基三氟甲磺酸、甲氧基甲基氯、苄氧甲基氯、三乙基甲矽烷基氯、二氫呋喃、四氫吡喃、及其類者。

本發明另一態樣中，新穎之通式(V)中間體化合物可如流程圖1所示般製備，其係使用選自例如無機酸諸如鹽酸、硫酸、硝酸及其類者；有機酸諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、及其類者；及路易士酸諸如二乙醚合三氟化硼、三氟甲磺酸銦(III)、異丙醇鈦(IV)、氯化錫(IV)、溴化鋅(II)、及氯化鋅(II)之武化試劑，於選自硫醇諸如例

(29)

如烷基硫醇或烯基硫醇及醇諸如例如甲醇、丁醇、乙醇、正丙醇及異丙醇之親核性化合物存在下，處理通式(IV)之中間體化合物。該式化試劑可經由移除該酸不安定性保護基(ALG)而幫助羥基之脫保護。

本發明另一態樣中，新穎之通式(VI)中間體化合物可如流程圖1所示般製備，其係使用選自醯基衍生物、醯基鹵諸如乙醯氯及其類者、及酸酐諸如乙酐、丙酐、及其類者(與通式(V)化合物之羥基反應)之醯化劑處理通式(V)中間體化合物。該醯化反應較佳係於可用以促進醯化反應中之反應性的鹼(諸如例如三乙胺、三甲胺、N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)、吡啶及4-二甲基胺基吡啶(DMAP))及反應溶劑(諸如甲苯)存在下進行。

本發明另一態樣中，新穎之通式(VII)中間體化合物可如流程圖1所示般製備，其係使用選自甲矽烷基氫化物(包括烷基甲矽烷基氫化物，以三烷基甲矽烷基氫為佳，諸如例如 $\text{Et}_3\text{SiH}$ )之還原劑，較佳於活化基(包括路易士酸，諸如例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )及反應溶劑(諸如例如 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ /甲苯混合物、或 $\text{CH}_3\text{CN}$ /二氯甲烷混合物)存在下，於環境溫度(例如 $15^\circ\text{C}$ )下處理通式(VI)化合物。

本發明另一態樣中，通式(I)化合物可如流程圖1所示般製備，其係於鹼性條件下，使通式(VII)化合物與選自鹼(諸如例如 $\text{NaOH}$ )之AC保護基移除劑反應，以促使該羥基脫保護。該反應較佳係於選自醇(諸如例如乙醇)之溶劑存在下進行。

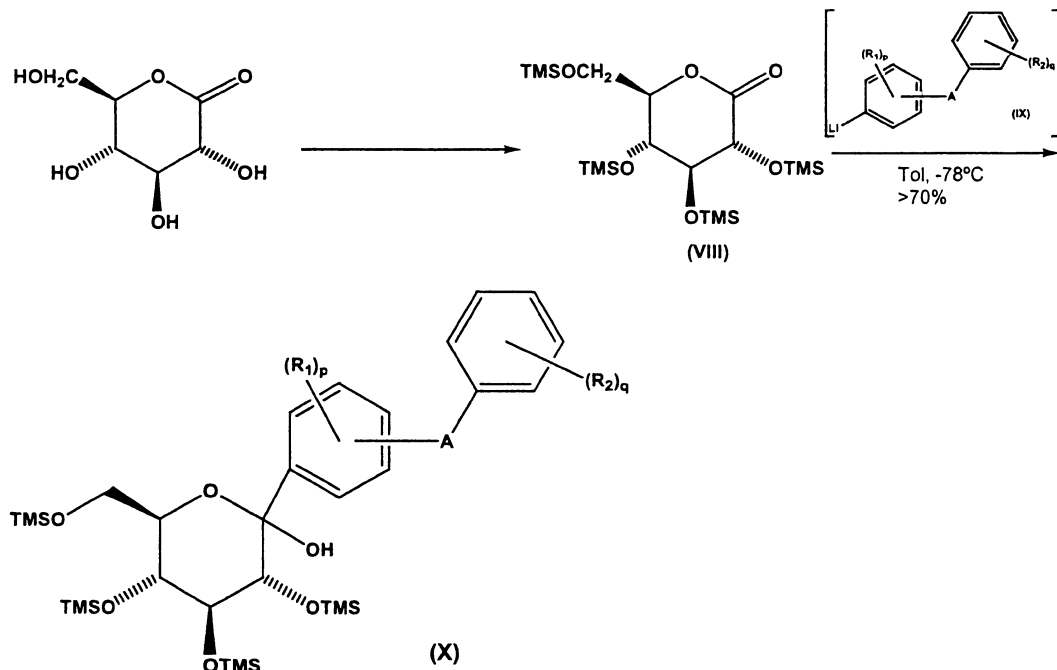


(30)

根據本發明，通式(I)化合物可如下列反應流程圖所示及其描述般地製備。已知雖出示典型或較佳程序條件(即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等)，但亦可使用其他程序條件，除非另有陳述。此等反應所使用之例示試劑及方法係出示於下文及實施例中。

以下反應流程圖中之保護及脫保護方法可藉由技術界所公認之方法(參照例如 Greene, T.W.及 Wuts, P.G.M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999 [Wiley])使用本文所述之適當試劑進行。

流程圖 2



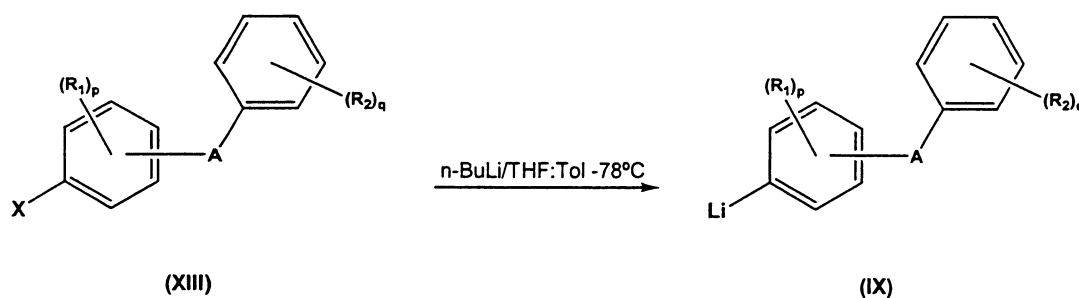
根據本發明，提供一種如流程圖 2 所示製備通式(VIII)之中間體 2,3,4,6-四-O-(經取代甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯的方法，其係係使 D-葡萄糖酸-1,5-內酯與酸不

(31)

安定性基團提供劑 (ALG-R) (以含有甲矽烷基之酸不安定性基團提供劑為佳，烷基甲矽烷基鹵素化合物更佳，三烷基甲矽烷基鹵素化合物 (例如三甲基甲矽烷基氯 (TMSCl)) 最佳) 於鹼 (諸如例如 N-Me-嗎福啉) 及質子惰性溶劑 (諸如例如四氫呋喃) 存在下進行反應，產生通式 (VIII) 之中間體化合物 2,3,4,6-四-O-(經取代甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯。此反應步驟較佳係提供酸不安定性保護基 (ALG)，以作為 D-葡萄糖酸-1,5-內酯欲於製備最終產物之後續反應中保存 (即保持不反應) 之羥基的保護基。

形成之通式 (VIII) 中間體化合物係於反應溶劑 (諸如例如甲苯) 存在下，於約  $-78^{\circ}\text{C}$  之溫度下與通式 (IX) 之經鋰化陰離子偶聯，產生通式 (X) 之中間體化合物。

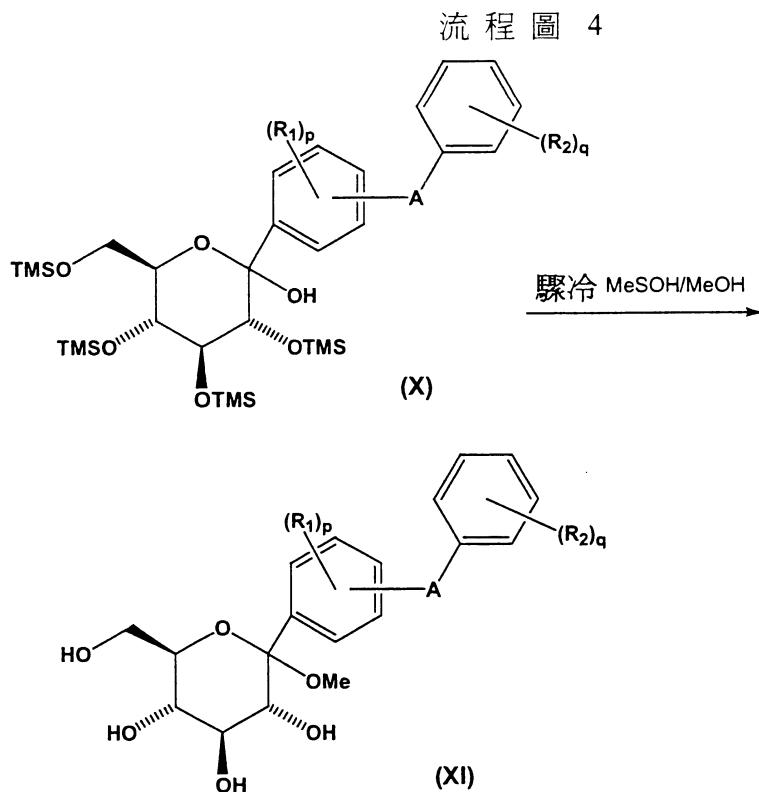
流程圖 3



通式 (IX) 之經鋰化陰離子係藉著通式 (XIII) 之起始化合物 (其中 X 係選自溴及碘) 於金屬供體 (一般為鹼金屬或鹼土金屬供體，諸如例如鋰供體，較佳係選自烷基-(鹼金屬) 化合物，包括烷基鋰化合物，以正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰為佳) 及溶劑 (諸如例如四氫呋喃: 甲苯或四

(32)

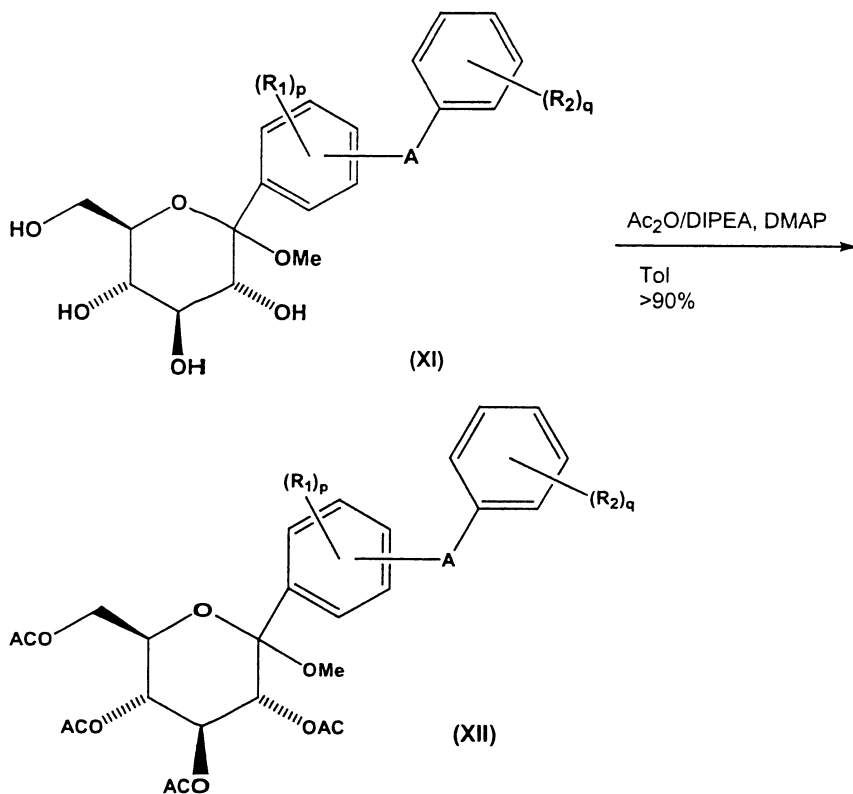
氫呋喃：庚烷(1:4))存在下如流程圖 3 般進行反應而製得。



形成之通式(X)中間體化合物隨之進行甙化，藉著使用選自烷硫基、烯硫基、烯氧基、及烷氧基(以甲氧基為佳)之取代基置換位於該變旋異構碳部位上之羥基，而產生葡糖甙。本發明較佳實施例中，通式(X)化合物係於醇(以甲醇為佳)存在下使用酸(以甲磺酸為佳)處理，移除含有甲矽烷基之酸不安定性保護基三甲基甲矽烷基(TMS)，根據流程圖 4 將該變旋異構碳羥基轉化成甲氧基，產生通式(XI)之中間體化合物。

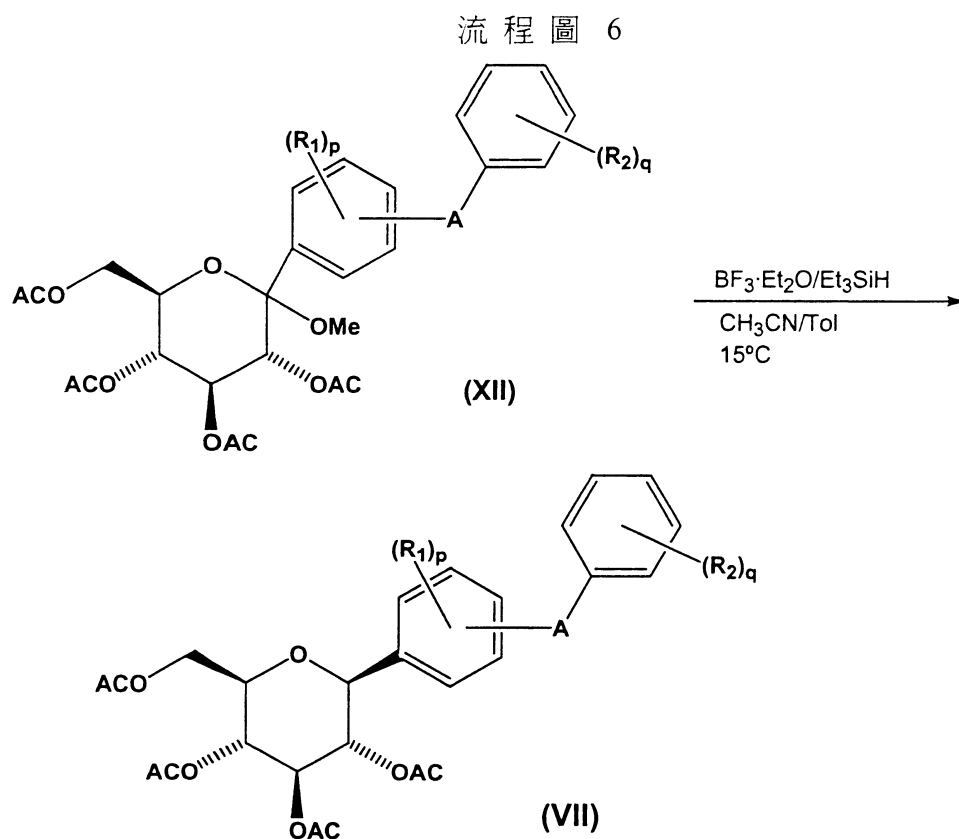
(33)

流程圖 5



通式 (XI) 中間體化合物之反應性羥基隨之藉著選自醯基衍生物、醯基鹵化物 (諸如乙醯氯及其類者) 及酸酐 (諸如乙酐、丙酐、及其類者) 之醯化劑醯化。本發明較佳實施例中，通式 (XI) 之中間體化合物係於 N,N'-二異丙基乙胺 (DIPEA) 及 4-二甲基胺基吡啶 (DMAP) 及溶劑 (諸如例如甲苯) 存在下與乙酐反應，產生通式 (XII) 之中間體化合物，如流程圖 5 所示。

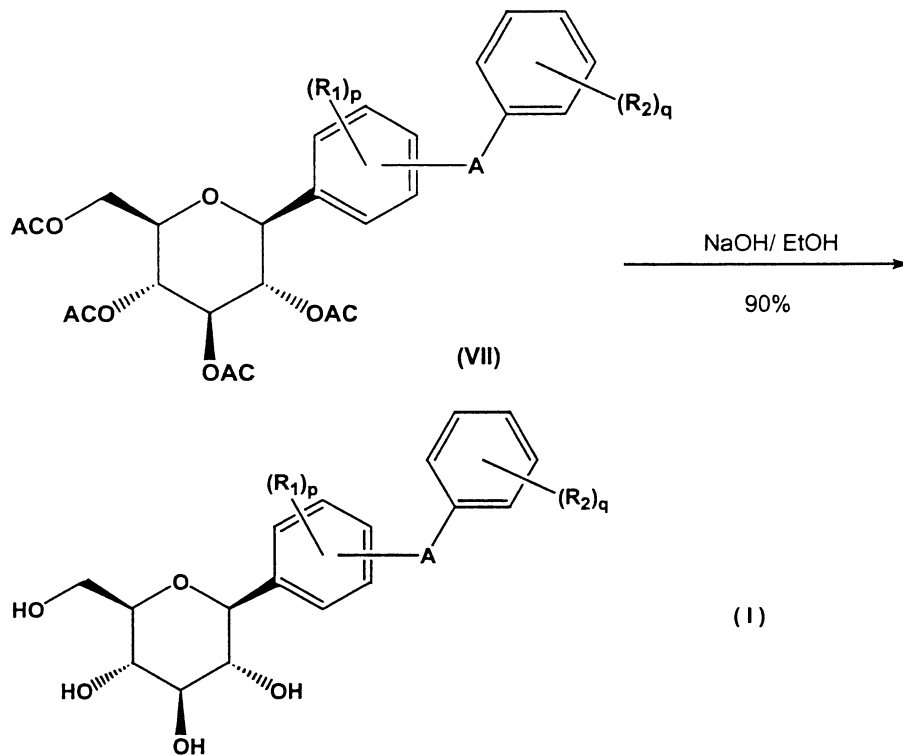
(34)



通式 (XII) 中間體化合物之甲氧基隨之如流程圖 6 所示，藉著以還原劑 (諸如例如甲矽烷基氫化物，以烷基甲矽烷基氫為佳，而三乙基甲矽烷基氫更佳) 處理該化合物而移除，產生通式 (VII) 之中間體化合物。該還原反應較佳係於活化基 (諸如例如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) 及溶劑 (諸如例如  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ /甲苯、或  $\text{CH}_3\text{CN}$ /二氯甲烷) 存在下於約  $15^\circ\text{C}$  之溫度下進行。通式 (XII) 化合物如流程圖 6 所示之轉化產生通式 (VII) 所示化合物之立體有擇性  $\beta$ -芳基形式。

(35)

流程圖 7



通式 (VII) 之  $\beta$ -芳基中間體化合物隨之以選自鹼 (以氫氧化鈉為佳) 之醯基保護基移除劑處理，以恢復羥基，產生所需之通式 (I) 最終產物化合物，如流程圖 7 所示。該醯基移除反應以於溶劑 (諸如例如乙醇) 存在下進行為佳。

通式 (I) 之最終所需產物可視情況另外以選自美國專利申請案編號 10/117,914 (其整體揭示內容以提及方式併入本文) 所揭示之類型的胺基酸的複合物形成劑 (諸如例如 L-苯基丙胺酸) 處理，產生對應之通式 (I) 結晶複合物。該複合物反應反應以於 (例如) 溶劑 (諸如例如水與乙醇之混合物) 存在下進行為佳。

適用於本發明最終脫保護步驟過程之鹼係包括 (但不

(36)

限於)鹼金屬硼氫化物氫化物諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁及其類者)、鹼金屬氫氧化物(諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、及其類者)、醇鹽(諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀及其類者)、碳酸鈉及碳酸鉀及胺(包括三級胺諸如 4-甲基嗎福啉、三乙胺、N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)及其類者)。較佳鹼係包括鈉及鉀氫氧化物,及芳族胺,諸如咪唑、吡啶及其類者。適用於本發明葡糖酸鈉酯步驟之甲矽烷基化的鹼係包括三級胺(諸如 4-甲基嗎福啉、三乙胺、N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)、及其類者)及芳族胺(諸如咪唑、吡啶及其類者)。較佳鹼係包括三級胺鹼,以 4-甲基嗎福啉為特佳鹼。

適用於本發明芳基鋰偶聯及葡糖甙還原方法之質子惰性反應溶劑係包括(但不限於)醚(諸如二噁烷、四氫呋喃及其類者)、芳族烴(諸如苯、甲苯、二甲苯及其類者)、酯(諸如乙酸乙酯及其類者)、鹵化烴(諸如氯仿、二氯甲烷及其類者)、腈(諸如乙腈及其類者)、醯胺(諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺及其類者)、及亞碸(諸如二甲基亞碸及其類者)。用於偶聯反應之較佳質子惰性溶劑係為甲苯及四氫呋喃,此等溶劑之 4:1 混合物係為特佳介質。而葡糖甙還原步驟所用之較佳質子惰性溶劑係為  $\text{CH}_3\text{CN}$ 。

最重要的是發現前述酸不安定性保護基(尤其是含有甲矽烷基者)在與其他保護基(諸如苄基)比較之下,可得該方法可於單鍋操作下進行,形成需單離之中間體化合物

(37)

的情況較少。該酸不安定性保護基較佳係與 D-葡萄糖酸-1,5-內酯之羥基反應，且在期望移除之前保持優先與其鍵結。

本發明酸不安定性保護基(尤其是三甲基甲矽烷基)因為成本較低且使用可輕易取得之起始物質而極有利於大量合成。而且，在本發明方法中使用此種酸不安定性保護基提供一種較安全之合成方法，其使危險性反應條件減至最少，同時使立體選擇性(35:1)及產物純度較使用苄基保護基之先前技術方法改良。

該酸不安定性保護基提供劑之量一般大於化學計量，且需足以保護 D-葡萄糖酸-1,5-內酯之所有標的羥基(在合成期間不反應之羥基)。以大於 4.0 之莫耳比為佳，而約 6.0 更佳。該保護基反應以於不超過 10°C 之溫度下進行為佳。

本發明較佳實施例中，流程圖 2 所示之通式(VIII)中間體化合物係藉著先混合 D-葡萄糖酸-1,5-內酯與適當之溶劑，之後添加鹼(以 D-葡萄糖酸-1,5-內酯之量計約 5 至 8 莫耳當量為佳)而製得。隨之添加該酸不安定性基團提供劑，用量以 6 莫耳當量為佳，產生通式(VIII)之中間體化合物，其隨之與通式(IX)之經鋰化陰離子反應。

通式(VIII)中間體化合物之形成一般係於約 0°C 至 50°C 之溫度下進行，以約 35°C 為佳，直至完成反應，一般約 5 小時。隨之冷卻該反應混合物，使用緩衝劑(諸如例如磷酸二氫鈉)中和，洗滌且蒸餾，以得到通式(VIII)之中



(38)

間體化合物。

通式(VIII)之中間體化合物隨之與通式(IX)之經鋰化陰離子反應產生通式(X)之中間體化合物，該經鋰化陰離子係如流程圖 3 所示，藉著通式(XIII)化合物於質子惰性溶劑中之溶液，與稍高於化學計量之烷基鋰化合物(以正烷基鋰為佳，正丁基鋰更佳)於一般低於  $-70^{\circ}\text{C}$  之低溫下於惰性氛圍中反應而製得。

通式(X)之中間體化合物於親核性化合物(諸如例如低級醇，以甲醇、丁醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及其類者)存在下與氫化劑(諸如例如硫酸、鹽酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、及三氟甲磺酸，以甲磺酸為佳)反應。該反應係於約  $40^{\circ}\text{C}$  溫度下進行。反應溶液隨之以驟冷劑(諸如例如碳酸氫鈉)於低於  $30^{\circ}\text{C}$  之溫度下驟冷，產生通式(XI)之中間體化合物，如流程圖 4 所示。

通式(XI)之中間體化合物係藉過量之醯基供體(諸如例如乙酐)轉化成醯化衍生物。該醯基供體之量應足以提供羥基之最大轉化，以通式(XI)化合物之量計一般約 4 至 6 當量。該反應係於過量 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)及觸媒(諸如例如 4-二甲基胺基吡啶(DMAP))存在下進行。反應溫度通常保持低於約  $35^{\circ}\text{C}$ ，直至反應完成。該反應隨之藉著添加酸(諸如例如磷酸)將反應 pH 降低至約 3 或更低而驟冷，如流程圖 5 所示。

在該方法之此步驟中，通式(XII)化合物係使用還原劑處理，以自該吡喃葡萄糖甙環上之變旋異構部位移除甲氧

(39)

基。申請人已確定以甲矽烷基為主之還原劑(以三烷基甲矽烷基氫化物為佳，三乙基甲矽烷基氫更佳)於酸存在下有利於將通式(XII)之吡喃葡萄糖甙化合物還原成通式(VII)之吡喃葡萄糖化合物，且具有令人意外之立體選擇性(約98%)及產率(一般約80至90%)。該還原反應以於二乙醚合三氟化硼( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )及乙腈( $\text{CH}_3\text{CN}$ )存在下進行為佳，如流程圖6所示。最重要的是，與對應之經苄基保護的中間體不同的，使用乙醯基保護基使得可以不使用高度受阻之甲矽烷基氫，而在非低溫條件下，於意外之立體選擇性下進行該還原步驟。

通式(VIII)中間體化合物隨之如前文所述般於溶劑(諸如例如低級醇，例如乙醇)存在下以鹼(諸如例如氫氧化鈉或氫氧化鋰)處理。得到最終形成之通式(I)產物。形成之通式(I)化合物可視情況於適當之溶劑(諸如例如低級醇及水)中與選自胺基酸(諸如例如L-苯基丙胺酸)之複合物形成劑反應，得到對應之結晶複合物，諸如例如通式(I)化合物之L-苯基丙胺酸複合物。

本發明另一態樣中，前述方法可用以製備通式(I)之C-芳基葡萄糖甙化合物，包括1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-甲基-4'-(甲硫基)二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖、1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖及其複合物。

本發明之較佳實施例中，採用基本上與前文所述相同之步驟製得1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡

(40)

糖。尤其，通式 (IX) 之經鋰化陰離子 (其中  $R_1$  係為氫， $R_2$  係為 4'-乙基且 A 係為  $-CH_2-$ ，其與通式 (VIII) 之 2,3,4,6-四-O-(經取代甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯反應) 係藉著通式 (XIII) 之 3-溴-4'-甲基二苯基甲烷與正烷基鋰反應而形成。

本發明更佳實施例中，1-C-(6-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖係採用基本上與前文所述相同之步驟製得。尤其，通式 (IX) 之經鋰化陰離子 (其中  $R_1$  係為 4-甲基， $R_2$  係為 4'-(甲基硫基) 且 A 係為  $-CH_2-$ ，其與通式 (VIII) 之 2,3,4,6-四-O-(經取代甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯反應) 係藉著通式 (XIII) 之 3-溴-4-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲烷與正烷基鋰反應而形成。

本發明較佳實施例中，1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖係採用與前述相同步驟製得。尤其，通式 (IX) 之經鋰化陰離子 (其中  $R_1$  係為 4-氯， $R_2$  係為 4'-乙氧基且 A 係為  $-CH_2-$ ，其與通式 (VIII) 之 2,3,4,6-四-O-(經取代甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯反應) 係藉著通式 (XIII) 之 3-溴-4-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷與正烷基鋰反應而形成。

通式 (XIII) 之起始化合物係技術界已知，且可立即使用一般熟習此項技術者已知之標準方法製備。

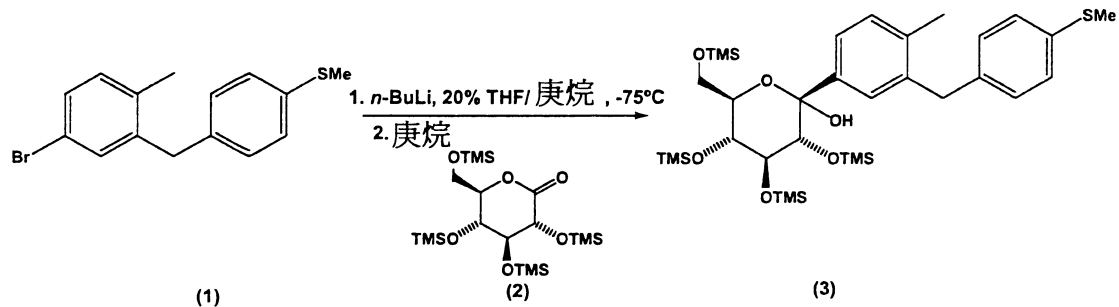
以下實施例僅用以說明本發明，應不構成限制。例如，最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變，但一般熟習此項技術者可經由例行最佳化方法決定該反應

(41)

條件。

## 實施例 1

2,3,4,6-四-O-三甲基甲矽烷基-1-C-(6-甲基-4'-硫甲基)二  
 苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖之製備



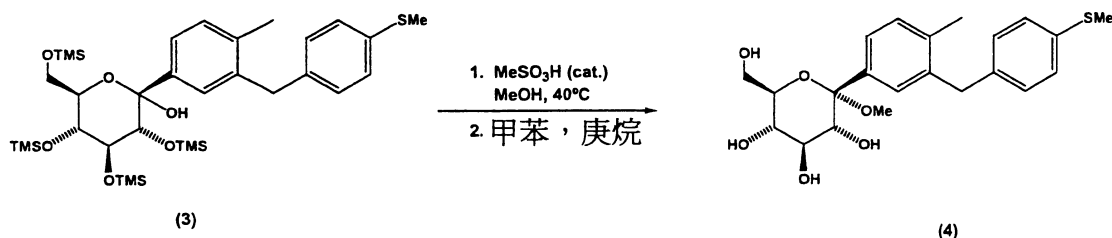
在單頸 1 公升圓底燒瓶中，將芳基溴化合物 (1) (20.7 克，67.4 毫莫耳，1.1 當量) 溶解於四氫呋喃 (THF) (61 毫升) 及庚烷 (245 毫升) 中，冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，以生成沉澱物。使用 20 分鐘將 2.3 M *n*-BuLi (29.3 毫升，67.4 毫莫耳) 逐滴添加於不均勻反應混合物中，產生帶紅之顏色。30 分鐘後，將反應混合物移至裝有三甲基甲矽烷基內酯化合物 (2) (29.5 克，63.2 毫莫耳，1 當量) 及庚烷 (306 毫升) 於  $-78^{\circ}\text{C}$  之單頸 2 公升燒瓶中，產生無任何沉澱物之混濁混合物。自冷浴取出該反應混合物，以 1% AcOH (290 毫升) 驟冷，之後移至分液漏斗。添加 200 毫升乙酸乙酯 (EtOAc) 且分層。該有機層以水 (1x200 毫升) 及鹽水 (2x200 毫升) 洗滌。水層以 EtOAc 逆萃取。TLC 分析 (約 750 毫升 EtOAc) 不再測得經 TMS 保護之化合物 (3)。結合之有機層以

(42)

MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且濃縮，產生 48 克黃色泡沫狀油，其攪拌且於高度真空下乾燥約 0.5 小時。形成之經 TMS 保護的化合物 (3) 使用於後續實施例。

## 實施例 2

甲基-1-C-(6-甲基-4'-(硫甲基)二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡糖之製備



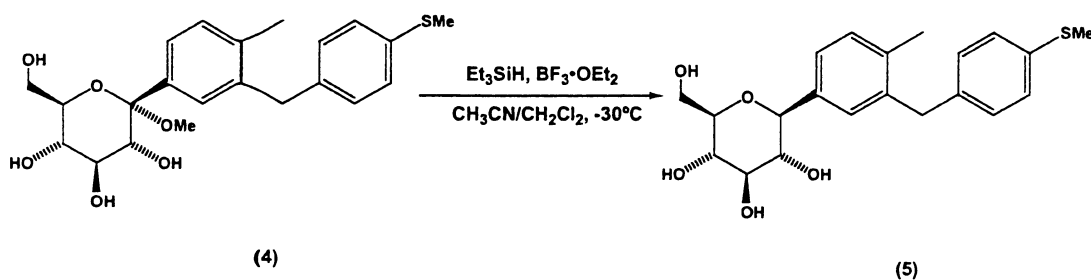
得自實施例 1 之經 TMS 保護的化合物 (3) (48 克) 溶解於 MeOH (196 毫升) 中，添加甲磺酸 (200 微升)。形成之溶液溫至 40°C 歷經約 20 分鐘。之後，將溶液冷卻至室溫且濃縮。殘留物溶解於 EtOAc (200 毫升) 中，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2x100 毫升) 及鹽水 (2x100 毫升) 洗滌。結合之水層以 EtOAc (2x100 毫升) 逆萃取，結合之有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。殘留物於高度真空下乾燥隔夜，之後溶解於 60°C 甲苯 (約 75 毫升) 中。形成之混合物逐滴添加於裝有 450 毫升庚烷之圓底燒瓶中，以產生白色沉澱物。該混合物於室溫下攪拌約 3 小時，之後過濾產生 27 克化合物 (4) 之白色固體。經由 HPLC 分析，確定白色固體係為 87% 純度。於濾液上進行 HPLC 分析，顯示不含

(43)

化合物 (4)。

## 實施例 3

1-C-(6-甲基-4'-(硫甲基)二苯基甲-3-基)-β-D-吡喃葡糖之製備



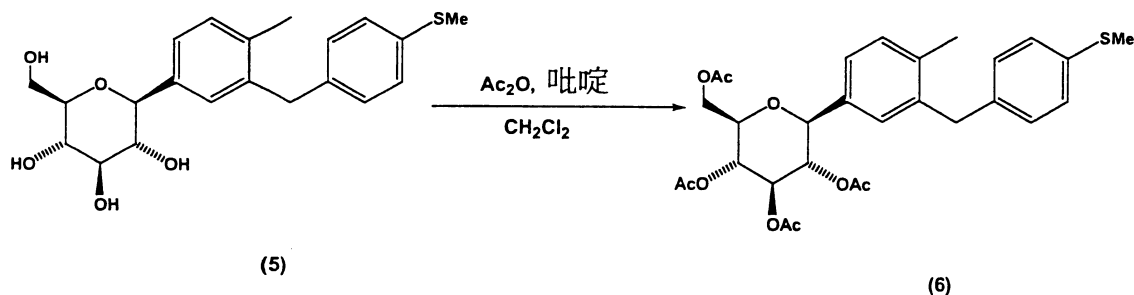
得自實施例 2 之化合物 (4) 分兩半以製備兩份反應混合物。在第一個 1 公升圓底燒瓶中，化合物 (4) (13 克，30.9 毫莫耳，1 當量) 溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (86 毫升) 及  $\text{CH}_3\text{CN}$  (223 毫升) 中，冷卻至  $-20^\circ\text{C}$ ，使起始物質沉澱。在攪拌下，添加  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (9.9 毫升，61.8 毫莫耳，2 當量)，之後  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5.9 毫升，46.4 毫莫耳，1.5 當量)。在第二個 1 公升圓底燒瓶中，藉著將 11 克化合物 (4) 溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (73 毫升)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (190 毫升)、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (8.4 毫升) 及  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5.0 毫升) 中，製備另一反應混合物。反應混合物放置約 30 分鐘，以產生橙色且均勻之溶液。該反應混合物各以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (約 200 毫升) 驟冷，之後溫至室溫。結合反應混合物，於減壓下移除有機溶劑。添加 500 毫升  $\text{EtOAc}$ ，於分液漏斗中分層。該有機層以飽和

(44)

NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2x300 毫升) 及鹽水 (2x200 毫升) 洗滌。結合之水層以 EtOAc 逆萃取，直至以 TLC 分析 (約 600 毫升 EtOAc) 未發現任何量之所需產物。結合之有機層以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮，產生 23 克化合物 (5) 之淡黃色發泡物。非晶形化合物 (5) 藉著如下文實施例 4 及 5 所述一般地轉化成結晶衍生物四乙酸鹽 (6) 且水解而進行純化。

## 實施例 4

2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(6-甲基-4'-(硫甲基)二苯基甲-3-基)-β-D-吡喃葡糖之製備



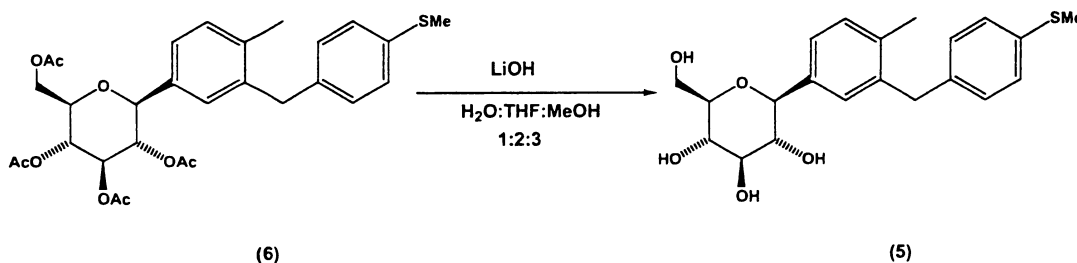
得自實施例 3 之化合物 (5) (8.3 克，21.3 毫莫耳，1 當量) 溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53 毫升) 及吡啶 (17 毫升，210 毫莫耳，9.9 當量) 中。將乙酐 (20 毫升，212 毫莫耳，10 當量) 添加於反應混合物中，之後添加 4-二甲基胺基吡啶 (DMAP) (130 毫升，1.1 毫莫耳，0.05 當量)。反應混合物攪拌約 50 分鐘。添加水 (200 毫升) 及 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 毫升)，於分液漏斗中分層。有機層以 1N HCl (3x200 毫升) 及鹽水 (2x100 毫升) 洗滌。結合之水層以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 逆萃取，直至

(45)

TLC 分析顯示該萃取液中已無所需產物。結合之有機層以  $MgSO_4$  乾燥，過濾且濃縮，產生 11 克淡黃色固體。形成之產物藉著將該固體溶解於  $50^\circ C$  之 EtOAc (48 毫升) 中，添加己烷 (119 毫升) 於該混合物中，將該混合物緩緩冷卻至室溫，之後冷卻至  $4^\circ C$  隔夜，而經由再結晶使用 EtOAc/己烷純化。再結晶之後，得到 7.7 克化合物 (6) 之白色固體 (經 HPLC 測定為 100% 純度)。

## 實施例 5

1-C-(6-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之製備



得自實施例 4 之化合物 (6) (22.3 克，39.9 毫莫耳，1 當量) 溶解於 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 中且於室溫下攪拌。於反應混合物中添加 LiOH·H<sub>2</sub>O (1.65 克，39.3 毫莫耳，1 當量)，產生淡黃色溶液。反應混合物保持於室溫下歷經約 5.2 小時，之後於減壓下濃縮。殘留物溶解於 EtOAc (300 毫升) 中，之後添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 毫升)。分層，有機層以 NaHCO<sub>3</sub> (1x200 毫升) 及鹽水 (1x200 毫升) 洗滌。水層以 EtOAc (3x300 毫升) 逆萃取。結合之有機層以



(46)

MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮，產生 15.5 克 1-C-(6-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖(5)之白色玻璃狀固體。

## 實施例 6

## 3-溴-2-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲烷之製備

100.0 克鄰-甲苯酸懸浮於反應器中 115 毫升二氯甲烷，以形成漿液。於該漿液中添加 2.6 克鐵粉，之後以 40 分鐘添加 143.1 克溴，同時使該反應溫度保持於約 30°C。

形成之反應混合物(151.0 克)於輕度攪拌下添加於 450 毫升乙醇中，之後加熱至約 70°C 至 80°C 之溫度。反應混合物隨之冷卻至環境溫度。抽氣濾出 3-溴-2-甲基-苄酸之結晶，以乙醇水溶液洗滌。

分液漏斗中置入 770 毫升二氯甲烷。於輕度攪拌下添加 100.0 克 3-溴-2-甲基-苄酸於該反應器。於環境溫度下攪拌 24 小時下，70.3 克草醯氯與 0.3 毫升二甲基甲醯胺一起添加於該反應器，產生 5-溴-2-甲基-苄醯氯，其隨之溶解於 500 毫升二氯甲烷中。於反應器中添加 57.8 克苯硫基甲烷，將其冷卻至 10°C，之後於攪拌下添加第一批 12.4 克氯化鋁歷經 15 分鐘。之後，連續添加四次氯化鋁，每次反應溫度皆達到 10°C。隨之將反應混合物倒於 300.0 克冰及 435 毫升 2N 鹽酸上，攪拌一小時。分離水層及有機層，有機層以 210 毫升 2N 鹽酸洗滌，且以每份 160 毫升之碳酸氫鈉溶液洗滌兩次。

(47)

隨之移除二氯甲烷及水，之後添加 270 毫升乙醇。形成之溶液冷卻至 0°C，得到 3-溴-2-甲基-4'-(甲基硫基)二苯基甲烷之結晶。

## 實施例 7

2,3,4,6-四-O-(三甲基甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯之製備

700.0 克 D-葡萄糖酸-1,5-內酯及 7 公升四氫呋喃與 3185.0 克 4-甲基嗎福啉一起添加於 60 公升反應器中，其保持 5°C 以下。將 2590 克三甲基甲矽烷基氫添加於該容器，該內容物於 35°C 下保持 5 小時。之後，將容器冷卻至 0°C。將 10.5 公升甲苯及 14 公升水添加於該容器。分離水相及有機相，有機相以磷酸二氫單水合物水溶液洗滌，移除過量鹼，且將溶液之 pH 調至 7 至 8。

以水洗滌之後，有機相於減壓下 (23 in. Hg) 於 50°C 蒸餾，直至有機相之水含量不大於 0.05%，而得到約 1.0 g/10 ml 之濃度的標的化合物。

## 實施例 8

3-溴-4'-乙基二苯基甲烷之製備

A. 3-溴-4'-乙基二苯基甲醇

乾燥 Mg 鋸屑 (4.4 克，0.178 莫耳) 於 Ar 下攪拌隔夜，此時添加 100 毫升無水 Et<sub>2</sub>O，之後以 1 小時添加在 20 毫升 Et<sub>2</sub>O 中之對-溴乙基苯 (22 克，0.119 莫耳)。(若反應未開始，則添加 0.5 毫升 1,2-二溴乙烷)。攪拌隔夜之

(48)

後，緩緩添加在 20 毫升 Et<sub>2</sub>O 中之間-溴苯醛(11 克，0.06 莫耳)。形成之輕溶液以 HPLC 偵測約 4 稅 6 小時時間，以決定反應完全。該反應在以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液驟冷之後，以 EtOAc 萃取 3 次。結合之有機層以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且使用旋轉蒸發器濃縮。形成之黃色油於矽膠上使用 5% EtOAc/己烷層析，以溶離非極性雜質，且以 7 至 9%EtOAc/己烷溶離 12.4 克(71%)3-溴-4'-乙基二苯基甲醇之淡黃色油。

#### B · 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷

A 部分之 3-溴-4'-乙基二苯基甲醇(12.4 克，0.0426 莫耳)於 120 毫升 MeCN 中之攪動 -30℃ 溶液中添加 BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O (6.04 克，0.0426 莫耳)，之後添加 Et<sub>3</sub>SiH (9.9 克，0.852 莫耳)。暗色溶液在 -30℃ 下攪拌 1 小時之後，緩緩溫至 -5℃。藉 TLC 測得完成後，反應藉添加飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液而驟冷。添加 100 毫升 H<sub>2</sub>O 之後，混合物以 Et<sub>2</sub>O 萃取 3 次。結合之有機層以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。使用旋轉蒸發器濃縮之後，得到 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(11.17 克，95%)之淡黃色油，其不加純化直接使用。

#### 實施例 9

甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)-α-D-吡喃葡萄糖甙之製備

895.0 克 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(得自 Austin

(49)

Chemicals of Chicago, Illinois)、1.6 公升四氫呋喃及 6.5 公升甲苯於惰性氛圍下添加於 20 公升反應器中，且冷卻至  $-80^{\circ}\text{C}$ 。使用 30 分鐘添加 1.4 公升正丁基鋰於該反應器，此時反應溫度保持於約  $-80^{\circ}\text{C}$ 。在保持該惰性氛圍下攪拌該反應混合物，直至反應完全，以得到 3-鋰-4'-乙基-二苯基甲烷。

該反應混合物與實施例 7 製備之 2,3,4,6-四-O-(三甲基甲矽烷基)-D-葡萄糖酸-1,5-內酯結合，於  $-80^{\circ}\text{C}$  下於惰性氛圍中攪拌 30 分鐘。

所製備之經鋰化中間體化合物以 30 分鐘與 443.0 克 (4.61 莫耳) 甲磺酸及 7.2 公升甲醇之溶液結合，此時反應器溫度保持低於  $-60^{\circ}\text{C}$ ，以製得甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖甙，產率為 76.9%。

#### 實施例 10

甲基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖之製備

550 毫升 60.2 毫克/毫升實施例 9 所製備之甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖甙於甲苯中的溶液及 0.1 克 4-(二甲基胺基)吡啶係於惰性氮氛圍中於攪拌下添加於反應器，之後添加 84 毫升 N,N'-二異丙基乙胺 (DIPEA) 及 40.9 毫升乙酐，此時溫度保持不高於約  $35^{\circ}\text{C}$ 。反應混合物攪拌約 4 至 7 小時，以製得甲基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖

(50)

貳。

反應混合物隨之以 330 毫升 17% 磷酸驟冷，直至底層水相之 pH 不大於 3。丟棄含有過量酸之底層水相。

富頂層有機相係以 325 毫升水洗滌。有機相於大氣壓下濃縮，產生甲基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖貳。

之後，於不高於 15°C 之溫度下將在 1.5 毫升水(1 當量)中之 232 毫升乙腈添加於反應器。之後，使用 20 分鐘將 40 毫升三乙基矽烷及 21.1 毫升二乙醚合三氟化硼添加於反應器，此時反應溫度保持不高於 25°C，且攪拌該反應物歷經 4 至 7 小時，以得到 2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖，產率 86%。

#### 實施例 11

##### 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之製備

2.0 克實施例 10 所製備之 2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖於 20°C 溫度下添加於 20 毫升乙醇中，之後添加 0.83 克氫氧化鋰單水合物。該混合物攪拌隔夜，之後添加 10 毫升水。藉添加 2 毫升 6N 鹽酸將 pH 調至 5.5。

形成之溶液蒸發成 5 毫升體積(大部分為乙醇)，製得 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖。

#### 實施例 12

(51)

1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 L-苯基丙胺酸複合物之製備

實施例 11 所製備之 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖溶液與 0.63 克 L-苯基丙胺酸及 45 毫升水結合。混合物加熱至 83°C，之後於攪拌下冷卻至 60°C。溫度每降低 2°C 即添加 L-苯基丙胺酸複合物之種晶，直至原來澄清溶液變成明顯含有固體之稀薄漿液。

形成之漿液於 40 至 42°C 下攪拌四小時，之後於室溫下隔夜。過濾該漿液，洗滌，且於 40°C 下乾燥，產生 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-L-苯基丙胺酸複合物。

實施例 13

1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之製備

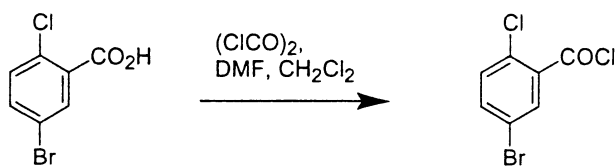
使用基本上與實施例 9 至 12 相同之方法，不同處係使用 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷取代 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷，製得 1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖及其對應之 L-苯基丙胺酸複合物。

或可根據實施例 14 至 21 所述之方法製備 1-C-(6-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖。

實施例 14

2-氯-5-溴苄醯氯之製備

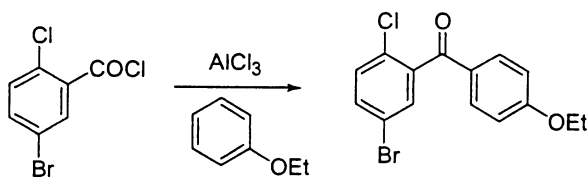
(52)



8.00 公斤 2-氯-5-溴苯酸懸浮於 80.00 公升二氯甲烷 (二氯甲烷之 KF<0.1% H<sub>2</sub>O) 且於 20℃ 下添加 0.02 公升 DMF。緩緩添加 5.18 公斤草酰氯，內部溫度保持低於 25℃。該添加係輕度放熱；釋出 HCl 及 CO<sub>2</sub> 氣體。該反應係於 20 至 25℃ 下進行隔夜；得到澄清溶液。該混合物於真空中濃縮成油狀殘留物，於 40℃ 下於真空中脫氣。2-氯-5-溴苯酰氯之產量：8.63 公斤 (33,98 莫耳，產率 100,0%)。

#### 實施例 15

##### 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲酮之製備



65.32 公升二氯甲烷置入反應器，之後添加 7.44 公斤氯化鋁。反應混合物冷卻至 0℃，添加 6.81 公斤苯乙醚，此時溫度保持 0 至 5℃。添加完全之後，混合物冷卻至 0℃，在進行之前先攪拌 15 至 20 分鐘。

(53)

在個別反應器中，使用 25.49 公升二氯甲烷稀釋 14.16 公斤 2-氯-5-溴苄醯氯。取樣以進行 HPLC 分析。此溶液以溫度保持 0 至 5°C 之速率添加於先前製備之混合物。得到紅色溶液。混合物於 0 至 5°C 下攪拌，取出供 HPLC 使用之試樣，每 45 分鐘以 MeOH 驟冷。若甲酯低於 1 AP(面積百分比純度)，則視為反應完全。反應混合物藉著於劇烈攪拌且冷卻下添加於 32.66 公升 2M HCl 及 16.33 公斤冰之混合物中而驟冷。該溫度保持低於 25°C。混合物於 20 至 25°C 下攪拌 20 分鐘，之後分相。有機相稍有混濁。有機相以 26.13 公升 2M HCl 洗滌，結合之水相以 13.06 公升二氯甲烷萃取。來自前述步驟之結合有機層以 39.19 公升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌兩次，之後各攪拌至少 30 分鐘。所結合之有機層以 13.06 公升二氯甲烷萃取。結合之有機層最後以 19.6 公升鹽水洗滌。有機相於真空中濃縮乾燥，殘留物於 50 至 60°C 下使用 32.66 公升乙醇溶解。緩緩添加 13.06 公升水，此時開始結晶。

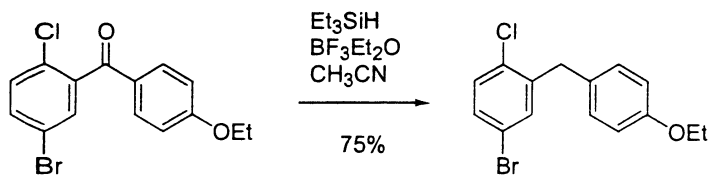
該漿液於 20 至 25°C 下攪拌 1 小時，之後添加另外 6.53 公升水且持續攪拌 1 小時。收集沉澱物，濾渣以總共 23.52 公升水/乙醇(2:1，預先冷卻至 -5°C)分批洗滌。產物乾燥至最終水含量低於 0.1%，產量 17.31 公斤(91.3%)標的二苯基甲酮。產物係為對-及鄰-異構物之混合物(比例 93:7)。於後續反應步驟中移除不需要之鄰-異構物。

實施例 16



(54)

2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲烷之製備

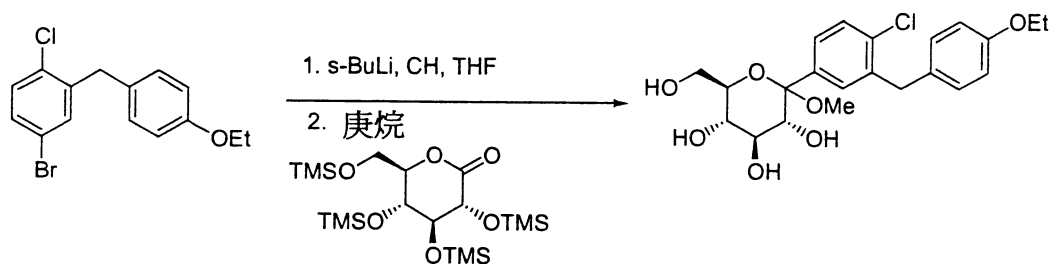


10.81 公斤 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲酮溶解於 109.72 公升乙腈中，且溶液冷卻至 10℃。添加 9.99 公斤三乙基矽烷，取樣供 HPLC 使用。緩緩添加 12.18 公斤二乙醚合三氟化硼，反應溫度保持低於 20℃。(通常在添加之後，溫度可能在不加熱之下升至 20 至 25℃)。反應混合物於偶而冷卻下於此溫度下攪拌，每小時取樣供 HPLC 分析，直至反應完全。反應期間，形成沉澱物。若起始物質之殘留物低於 0.1 AP(在 4 至 6 小時之後)，則視為反應完全。於反應混合物中添加 47.01 公升 MTBE，混合物以 47 公升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌兩次。結合之水相以 15.67 公升 MTBE 萃取；結合之有機相以 15.67 公升鹽水洗滌。有機相於真空中濃縮乾燥。半固體殘留物隨之於加熱下溶解於 21.55 公升乙醇中。於溶液中加入種晶，冷卻隔夜至 20 至 25℃ 下結晶。此步驟結束時，該漿液於 0℃ 下攪拌 1 小時。收集沉澱物，濾渣以 3.92 公升預先冷卻之乙醇(-5 至 0℃)洗滌兩次。產物於真空中於 40℃ 下乾燥至定重(最終水含量：KF<0.08%)。產量：7.80 公斤標的化合物(23.97 莫耳，75,3%)。

(55)

## 實施例 17

甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖之製備



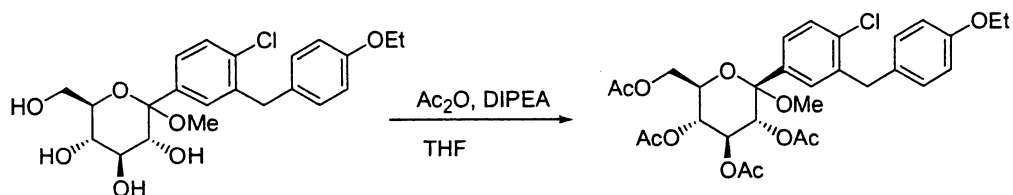
11.97 克 2-氯-5-溴-4'-乙氧基-二苯基甲烷之溶液置入裝有 120 公升 THF 之第一反應器中。取樣供 HPLC 使用，之後將溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。於第二反應器中，將 17.16 公斤 2,3,4,6-四-O-三甲基甲矽烷基-D-葡萄糖酸內酯溶解於 87 公升庚烷中，溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。第一反應器中添加 23.15 公斤 *s*-BuLi (於環己烷中 12%)，速率係使反應溫度不超過  $-68^{\circ}\text{C}$ 。添加完全之後，混合物於  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 1 小時，之後取樣進行 HPLC。取樣期間謹慎避免與濕氣接觸。(此時，若測定起始物質含量低於 3AP，則反應可持續至後續步驟；或若否，則可能需要附加 *s*-BuLi)。反應器一之內容物係經由經冷卻之管線 ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) 添加於經冷卻之第二反應器 ( $-78^{\circ}\text{C}$ )，速率係使該溫度不超過  $-68^{\circ}\text{C}$ 。在完全添加之後，該第二反應器中之混合物於  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘，之後取樣進行 HPLC。每小時重複取樣直至完成。若發現兩連續取得之試樣中的 AP 不變，則視為反應完全。該混合物溫至  $-40^{\circ}\text{C}$ ，之後極謹慎地添加 100 公升

(56)

水。該混合物劇烈攪拌 10 分鐘，之後分相，水相以 35 公升 MTBE 萃取。結合之有機相以 35 公升鹽水洗滌。有機相隨之濃縮成油狀殘留物，於 40°C 下於真空中謹慎地脫氣以移除所有揮發物。該油狀殘留物溶解於 100 公升甲醇中，緩緩添加 1.72 公斤甲磺酸。(此階段之反應溫度可能增高至 30°C)。該反應係於 20 至 25°C 攪拌約 12 小時，之後加熱至 40°C 歷經 3 小時，取樣進行 HPLC。該 HPLC 層析譜中，發現兩個 95:5 至 90:10 比例之波峰。所確定之主要化合物係對應於產物。添加 2.49 公斤三乙胺，混合物於真空中濃縮成油狀殘留物。此殘留物溶解於 150 公升乙酸乙酯中，溶液以 50 公升水洗滌兩次。有機相於真空中濃縮成油狀殘留物，謹慎脫氣以移除所有揮發物。該油狀殘留物溶解於 37 公升甲苯，甲苯溶液緩緩添加於 300 公升庚烷中。產物沉澱；懸浮液攪拌 3 分鐘。收集沉澱物，濾渣以極少量庚烷洗滌。隨之於循環空氣中乾燥至定重。產量：12.63 公斤標的化合物(28.78 莫耳；78.3%)。

## 實施例 18

甲基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖之製備

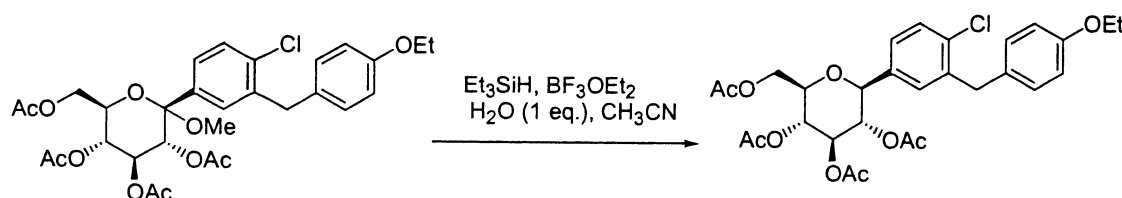


(57)

6.0 公斤 甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖甙溶解於 30 公升 THF 中，添加 13.04 公斤 DIPEA 及 0.06 公斤 DMAP。取樣供 HPLC 分析。混合物冷卻至 0 至 5°C，添加 9.14 公斤 乙酐，速率係使溫度不超過 +5°C。完全添加之後，混合物於 0 至 5°C 攪拌 1.5 小時，之後取樣進行 HPLC。於 0 至 5°C 下持續攪拌另外 1.5 小時，之後取樣進行 HPLC。添加 30 公升預先冷卻 (5°C) 之 MTBE，混合物以 30 公升冰水洗滌，隨之於 5°C 攪拌約 30 分鐘。分層，水層以 12 公升 MTBE 萃取。結合之有機相連續以 12 公升 10% 磷酸水溶液洗滌，之後以 12 公升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌兩次且以 8 公升鹽水洗滌。於 40°C 於真空中蒸發溶劑，該油狀殘留物謹慎脫氣得到標的化合物：產量 7.52 公斤 (12.39 莫耳，90.6%)。

#### 實施例 19

2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之製備



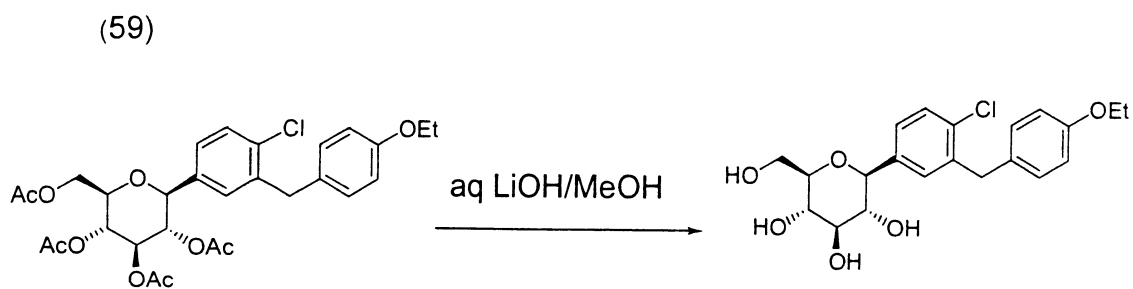
5.01 公斤 甲基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖甙 (謹慎脫氣，無殘留

(58)

MTBE)溶解於 25 公升乙腈中。(一般，該溶液之水含量應為 0.02 至 0.07% K.F.; 較高含量可能需要校正水)。該混合物冷卻至 10°C，添加 0.15 公升水。添加 3.04 公升三乙基矽烷，之後取樣進行 HPLC。添加 2.34 公斤二乙醚合三氟化硼，速率係使內溫不超過 15°C。(添加完全之後，溫度一般增至約 25°C。可能需要偶而加熱或冷卻，而反應時間一般係約 18 至 20 小時)。持續攪拌至起始物質有至少 90%轉化。(註：可能需要附加 TES 及  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )。該混合物冷卻至 15°C，添加 25 公升 MTBE 及 14.7 公升飽和碳酸氫鈉溶液。混合物攪拌 20 分鐘，分相且有機相以另外 14.7 公升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。水相以 6 公升 MTBE 萃取，結合之有機相以 9 公升鹽水洗滌。有機相濃縮成固體殘留物。殘留物隨之於 50 至 60°C 下溶解於 40 公升乙醇中。添加 0.5 公斤活性碳，混合物於回流下攪拌 10 分鐘。熱溶液拋光過濾(polish filtered)，濾渣以 4.4 公升熱乙醇洗滌。溶液於 3 小時內冷卻至室溫，之後冷卻至 0°C，且攪拌 1 小時。收集沉澱物，濾渣以 8.8 公升冷(0 至 5°C)乙醇洗滌。產物於 40°C 於真空中乾燥至定重。產量：3.10 公斤標的化合物(5.36 毫莫耳，65.0%)。

#### 實施例 20

1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之製備

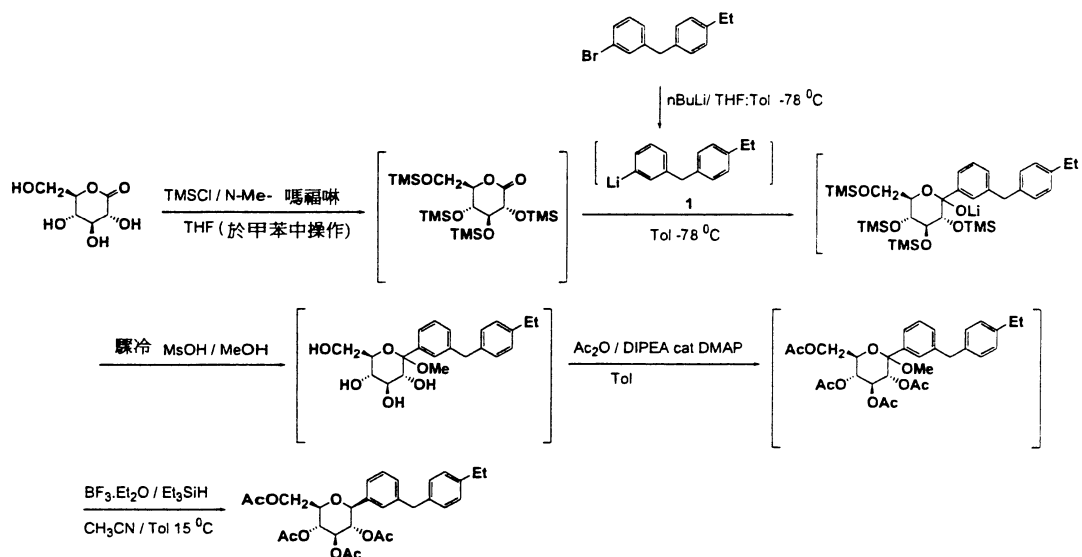


根據例如實施例 19 所製備之四乙醯化  $\beta$ -D-葡萄糖甙 (27.2 克, 49 毫莫耳) 於 480 毫升 2:3:1 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 中之攪拌溶液於 20°C 下添加 LiOH 單水合物 (2.3 克, 57 毫莫耳)。攪拌隔夜之後, 使用旋轉蒸發器移除揮發物。該殘留物在溶解於 EtOAc (300 毫升) 中之後, 以鹽水 (150 毫升) 洗滌一次, 以含有 10 毫升 5% KHSO<sub>4</sub> 水溶液之鹽水 (50 毫升) 洗滌一次, 最後以鹽水 (50 毫升) 洗滌一次, 之後以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。使用旋轉蒸發器移除揮發物, 形成之油自少量 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 再蒸發, 產生 20.4 克所需標的 C-芳基葡萄糖甙之玻璃狀蒼白色固體。

#### 實施例 21

2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙氧基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖之連續製備

(60)



35 公斤 D-葡萄糖酸-1,5-內酯置入裝置有熱偶、機械攪拌器、及添液漏斗之赫斯特合金(hastelloy)反應器中。之後添加 344.8 公斤 THF(無水)。之後，將 146.5 公斤 4-甲基嗎福啉(～8 當量)置入相同反應混合物中，漿液冷卻至 5℃。添加 110.9 公斤三甲基甲矽烷基氯(6 當量)，該漿液攪拌 15 分鐘，之後以 0.5 小時將反應混合物溫至 30 至 35℃。5 小時之後，反應完全(藉 GC 測定)。反應混合物冷卻至 0 至 5℃，添加 454.1 公斤甲苯。反應以 700 公斤水驟冷。反應混合物攪拌 10 至 15 分鐘，分相。移除底層水層。於有機溶液中置入 13.0 公斤 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 於 260 公斤水中之溶液。反應混合物攪拌 10 分鐘，之後再分相。取出底層水層，於其中添加 273 公斤水。混合物攪拌 10 分鐘，再次分離所形成之水相。有機溶液於 40 至 60℃ 於減壓下(一般 23 至 25 Hg)蒸餾，同時添加甲苯直至經甲矽烷基化之產物於甲苯中之溶液具有 <0.05% 水之 KF。經甲矽烷基化之產物的濃度視需要藉著添加無水甲苯或蒸餾而調

(61)

至 ~ 0.1 克 / 毫升。自第一步驟起之 2,3,4,6-四-O-三甲基甲矽烷基-D-葡萄糖酸內酯之產率係為 91 至 98%，其係基於產物標準曲線之 GC 檢定(GC 方法)或藉著於減壓下移除溶劑直至乾燥而測量。

在裝置有熱偶、機械攪拌器、及添液漏斗之另一反應中置入 44.8 公斤 5-溴-4'-乙基二苯基甲烷。之後添加 78.8 公斤無水 THF，之後為 281 公斤甲苯。反應器冷卻至  $<-70^{\circ}\text{C}$ 。添加約 48.9 公斤 n-BuLi(於己烷中 2.5 M)。溶液於  $<-70^{\circ}\text{C}$  於  $\text{N}_2$  下攪拌，直至藉 HPLC 分析確定鋰化完全。自 5-溴-4'-乙基二苯基甲烷衍生之經鋰化陰離子溶液隨之添加於先前製備之經冷卻 2,3,4,6-四-O-三甲基甲矽烷基-D-葡萄糖酸內酯溶液，速率係使該溫度保持  $<-70^{\circ}\text{C}$ 。混合物於  $<-70^{\circ}\text{C}$  下攪拌至少 30 分鐘，取出 HPLC 試樣以確認反應完全。在溫度保持  $<-60^{\circ}\text{C}$  下置入 22.2 公斤  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1.4 當量)於 334 公斤 MeOH 中之溶液，同時保持溫度  $<-60^{\circ}\text{C}$ 。藉著取出 50 微升反應混合物，使用 10 毫升供 HPLC 分析使用之  $\text{CH}_3\text{CN}$  驟冷，而取出試樣來確認甲基甙化完全。當確認反應完全時，藉添加碳酸氫鈉水溶液(11 公斤  $\text{NaHCO}_3$  於 200 公斤水中)而驟冷。含產物之富有機層以 220 公斤水洗滌，分相，之後結合水相。所結合之水層以 223 公斤乙酸乙酯萃取(此步驟係視需要進行)。結合富含產物之有機層，溶劑於 35 至  $60^{\circ}\text{C}$  於減壓下(一般 ~ 25Hg)下蒸餾直至溶液  $\text{KF} < 0.07\% \text{ H}_2\text{O}$ ，且藉 GC 分析測量之 EtOAc 相對於甲苯的量係  $< 1\%$ 。



(62)

使用此種方法進行之偶聯所得產物的產率係為 72 至 89M%；此濃度係藉 HPLC 檢定基於產物之標準曲線決定。

甲基葡萄糖甙之溶液中置入 0.11 公斤 DMAP、64.33 公斤二異丙基乙胺、及 45.56 公斤乙酐。溶液於  $\leq 35^{\circ}\text{C}$  下攪拌至藉 HPLC 分析決定反應完全。點中間經乙醯化物種之面積百分比例 (AP)  $\leq$  該經四乙醯化產物之面積的 2% 時，則評斷此反應完全。此步驟之一般反應時間係 4 至 7 小時。

隨之將  $\text{H}_3\text{PO}_4$  溶液 (48.44 公斤於 528 公斤水中) 置入該反應器。形成之底層水層之 pH 係  $\leq 3$ 。(若 pH 並非  $\leq 3$ ，則需另外添加  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ，直到達到所需之 pH)。反應攪拌 10 分鐘，之後分相。分離底層水相，有機相以 245.54 公斤水洗滌，之後分離水性洗滌層。有機溶液於大氣壓下濃縮成 4-6 公升/公斤體積之甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖甙(經乙醯化之中間體)。

裝有經乙醯化中間體之反應器隨之置入 174.8 公斤乙腈及 1.6 公斤水(相對於經乙醯化之中間體係 1 莫耳當量)。混合物隨之冷卻至  $\leq 15^{\circ}\text{C}$ ，添加 30.3 公斤  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 。使用至少 20 分鐘置入 24.5 公斤  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (2.1 當量)，此時保持溫度  $< 15^{\circ}\text{C}$ 。該反應混合物係攪拌至以 HPLC 評判完全，約 4 至 7 小時。反應混合物隨之冷卻至  $\leq 20^{\circ}\text{C}$ 。所需量之 2,2-二甲氧基丙烷係基於用以測定  $\text{Et}_3\text{SiH}$  殘留量之 GC 檢定及用以測定  $\text{H}_2\text{O}$  殘留量之 KF。

(63)

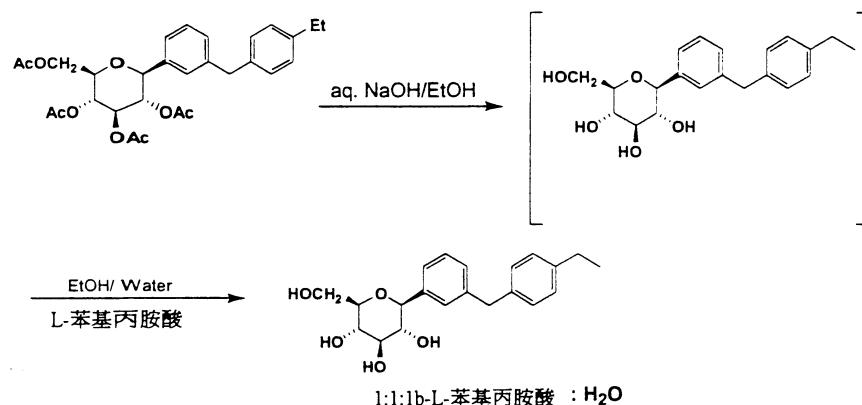
反應混合物攪拌至藉 GC 分析測定時  $\text{Et}_3\text{SiH}$  完全消失為止，一般 < 2 小時。於環境溫度下添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (12.02 公斤於 120.17 公斤水中之  $\text{NaHCO}_3$ )，直至水相之 pH 係  $\geq 6$ 。混合物隨之攪拌至少 10 分鐘，使該相沉降，此時取出底層水相。於有機層中置入 20%  $\text{NaCl}$  (24.03 公斤  $\text{NaCl}$  於 120.17 公斤水)，分離水相。富含產物之有機相隨之於大氣壓下蒸餾，直至移除大部分乙腈。

置入 223.49 公斤甲苯，該蒸餾持續至鍋溫達到至少  $112^\circ\text{C}$ ，且達到 4-6 公升/公斤濃度之甲基-1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖甙。在溫度保持  $>70^\circ\text{C}$  下，添加 240 公斤庚烷。溶液以至少一小時冷卻至約  $60^\circ\text{C}$ ，該漿液保持於  $60 \pm 10^\circ\text{C}$  至少一小時。

之後，使用至少一小時將漿液冷卻至  $20 \pm 10^\circ\text{C}$  溫度。之後於 Robatel Centrifuge 中過濾，濾渣以至少 2 倍濾渣體積之庚烷 (57.7 公斤) 洗滌。潮濕濾渣於真空下於  $\leq 60^\circ\text{C}$  下乾燥至  $\text{LOD} \leq 0.2\%$ ，產生  $\geq 40$  公斤之標的化合物 (86%，實驗室 HPLC: 99AP)。

B · 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 L-苯基丙胺酸複合物之製備

(64)



68.7 公斤水置入裝置有機械攪拌器及氮氣入口之反應器內。於相同反應器內置入 64.40 公斤 2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(4'-乙基二苯基-甲-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖。添加 62.44 公斤 EtOH (SDA-3A 190 標準強度)，懸浮液於最低攪拌下於室溫 (20°C) 於氮氛圍下攪拌。

於室溫下添加 0.1N NaOH(aq) (57.02 公斤)(適度攪拌)，且緩緩加熱至 40 至 50°C，之後混合物攪拌 1 至 2 小時，直至該溶液中脫乙醯化之產物的過程中 HPLC AP 測量值係 >97%(不包括溶劑前沿及系統波峰)。

溶液冷卻至 20°C，之後於室溫下添加 154.46 公斤去離子水；溶液溫度調整至 18 至 25°C。反應攪拌 1 小時(混濁溶液)。之後添加濃 HCl (37%，~123.44 公斤)以將 pH 調整至 6.3。添加 20.20 公斤之 L-苯基丙胺酸，之後添加 141.68 公斤水。該漿液加熱至 75°C，該澄清溶液通經拋光濾器。置入 51.52 公斤熱(75°C)去離子水，以淋洗過濾燒瓶，洗液添加於該反應混合物，以將溶劑組成調整至在溶液中 ~12 體積% EtOH。該漿液於 75°C 下加熱，之後將澄清溶液冷卻至約 57°C。添加 322 克標的化合物種

(65)

晶。該漿液以一小時冷卻至 40°C，鍋溫保持於 40°C 歷經 4 小時。該漿液以 2 小時冷卻至 18 至 25°C，於此溫度下攪拌 12 至 16 小時，之後經 Robatel Centrifuge 濾器過濾。濾渣以冷 (<10°C) 322 公斤水洗滌，以移除副產物 NaCl 及 NaOAc。持續水洗至洗液之電導係數低於 0.001  $\Omega^{-1}$ 。濾渣以 290 公斤 EtOAc 洗滌，去除過量產物。潮濕濾渣於真空下於 18 至 25°C 下乾燥至少 4 小時，之後於 40°C 下至少 12 小時。當一份物料之 KF 讀數係為 2.8 至 3.6% 水時，則停止乾燥。單離 1-C-(4'-乙基二苯基甲-3-基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 L-苯基丙胺酸複合物之白色固體 (54 至 58 公斤，80 至 88%)。

前文討論僅揭示且描述本發明例示實施例。熟習此項技術者由該討論、附圖及申請專利範圍即可得知可在不偏離以下申請專利範圍所定義之精神及範圍下，進行各種改變、修飾及變動。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：製備 C-芳基葡糖甙 SGLT2 抑制劑的方法  
一種製備可用於治療糖尿病及相關疾病之 C-芳基葡糖甙 SGLT2 抑制劑的方法、及其中間體。該 C-芳基葡糖甙可與胺基複合物形成試劑複合。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

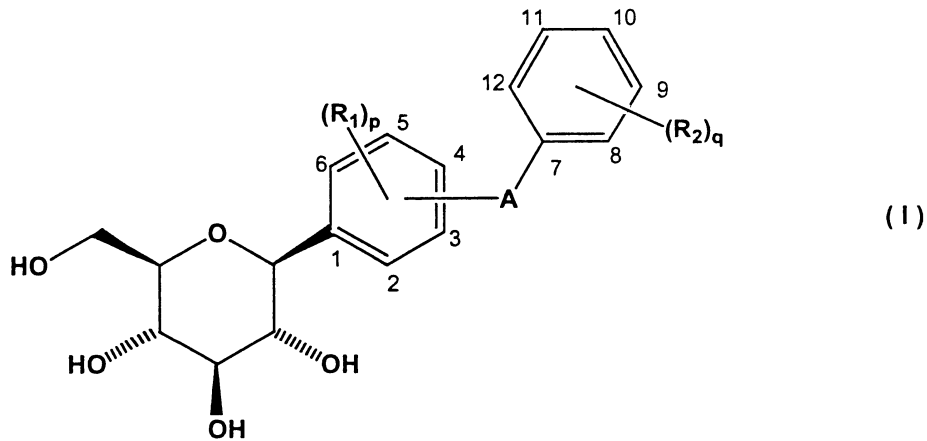
METHODS OF PRODUCING C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS

Method for the production of C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors useful for the treatment of diabetes and related diseases. and intermediates thereof. The C-aryl glucosides may be complexed with amino acid complex forming reagents.

(1)

## 拾、申請專利範圍

1、一種製備具有通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之複合物的方法



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為

當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

(2)

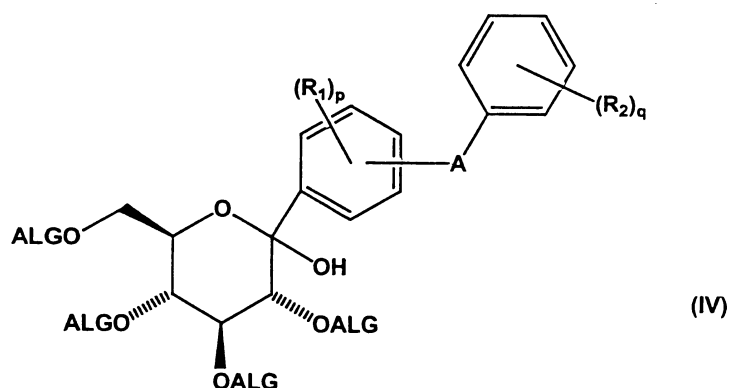
若 A 係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

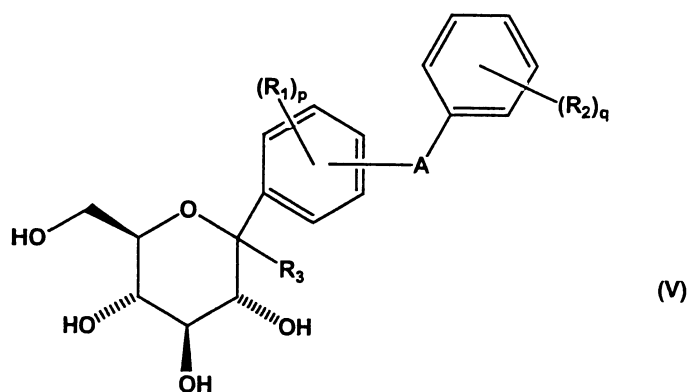
當溴係位於 3-位置，而 A 係位於 2-或 5-位置時，則位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；該方法係包括

a) 自以酸不安定性保護基保護之內酯形成具有通式 (IV) 之化合物

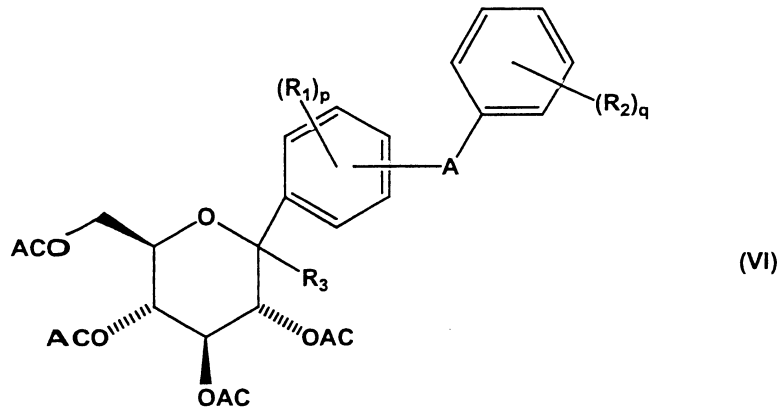


b) 通式 (IV) 之化合物進行貳化，同時移除酸不安定性保護基，以形成具有通式 (V) 之化合物；

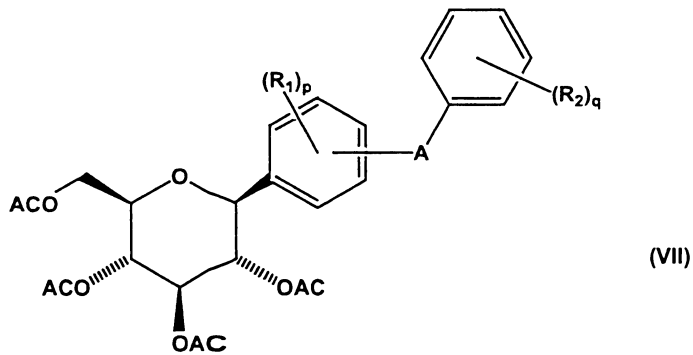


(3)

c) 通式 (V) 之化合物與 醯化劑反應，以形成具有通式 (VI) 之化合物；



d) 將通式 (VI) 之化合物還原以產生通式 (VII) 之化合物；及



e) 自通式 (VII) 化合物移除 醯基保護基，以提供通式 (I) 之化合物；

其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前定所定義，且  $AC$  係為 醯基保護基。

2、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $p$  係為 1 至



(4)

2。

3、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $q$  係為 1 至 2。

4、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_1$  係選自氫、烷基、氫及氟。

5、如申請專利範圍第 4 項之方法，其中  $p$  係為 1，且  $R_1$  係選自氫、氫及甲基。

6、如申請專利範圍第 5 項之方法，其中  $R_1$  係位於 4-位置。

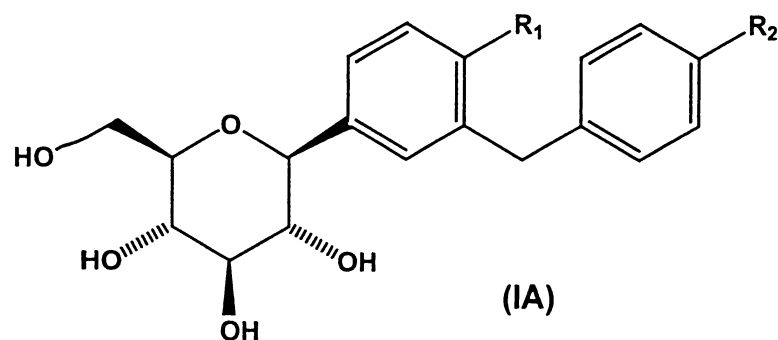
7、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_2$  係選自氫、烷基、烷氧基及烷硫基。

8、如申請專利範圍第 7 項之方法，其中  $q$  係為 1，且  $R_2$  係選自乙基、乙氧基及甲硫基。

9、如申請專利範圍第 8 項之方法，其中  $R_2$  係位於 4-位置。

10、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $A$  係為位於 3-位置之  $(CH_2)$ 。

11、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中通式 (I) 化合物係為具有通式 (IA) 之化合物：



(5)

其中：

$R_1$  係選自氫、烷基及氯；且

$R_2$  係選自氫、烷基、烷氧基、及烷硫基。

12、如申請專利範圍第 11 項之方法，其中  $R_1$  係為氫且  $R_2$  係為乙基。

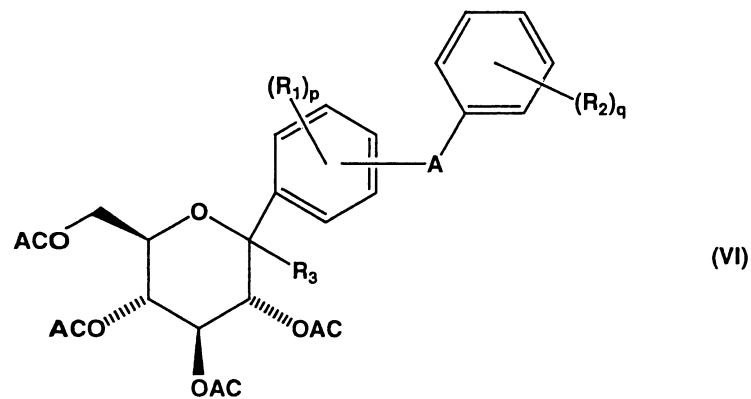
13、如申請專利範圍第 11 項之方法，其中  $R_1$  係為氯且  $R_2$  係為乙氧基。

14、如申請專利範圍第 11 項之方法，其中  $R_1$  係為甲基且  $R_2$  係為甲硫基。

15、如申請專利範圍第 1 項之方法，其另外包括通式 (I) 之化合物與至少一種胺基酸複合物形成劑反應，以產生通式 (I) 化合物之醫藥上可接受之複合物。

16、如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該胺基酸係為 L-苯基丙胺酸。

17、一種形成 C-芳基葡糖甙化合物之方法，其包括使通式 (VI) 之化合物



(6)

與還原劑反應；其中

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4 之整數，且其先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5 之整數；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3 之整數，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

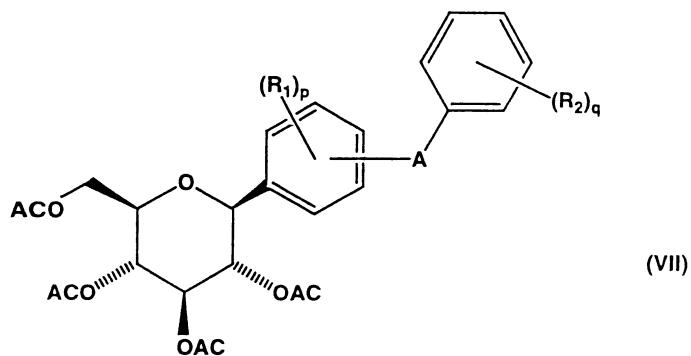
當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

$AC$  係為醯基保護基；

以形成具有通式(VII)之化合物

(7)



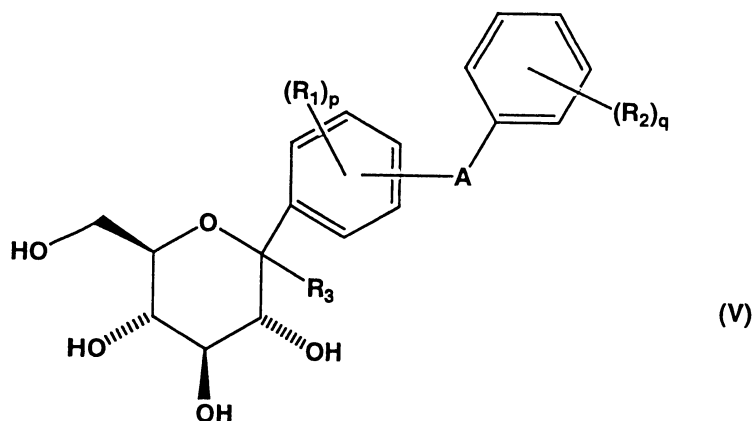
18、如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該還原劑係選自甲矽烷基氫化物。

19、如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該還原劑係為烷基甲矽烷基氫。

20、如申請專利範圍第 17 項之方法，其中介於通式 (VI) 化合物與還原劑之間的反應係於活化劑存在下進行。

21、如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該活化劑係選自路易士酸。

22、如申請專利範圍第 17 項之方法，其另外包括使通式 (V) 化合物



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $p$ 、 $q$  及  $A$  係如同申請專利範圍第 18

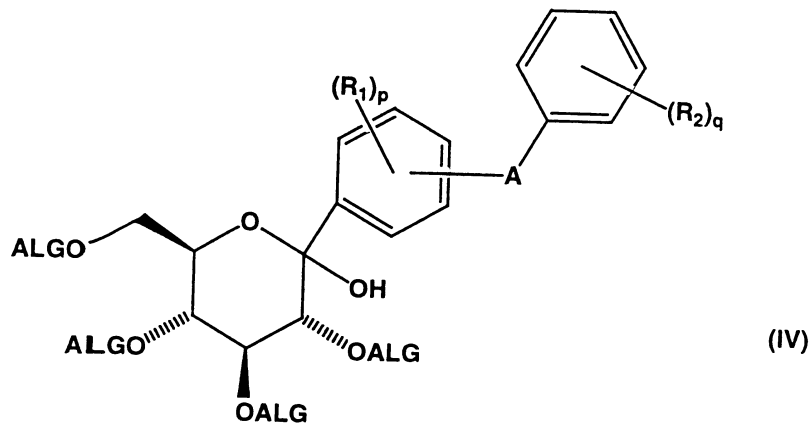
(8)

項所定義，

與醯化劑反應以形成通式(VI)之化合物。

23、如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該醯化劑係選自醯基衍生物、醯基鹵、乙醯氯、酸酐、乙酐、丙酐及其組合物。

24、如申請專利範圍第 22 項之方法，其另外包括使通式(IV)之化合物



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前定義，且  $ALG$  係為酸不安定性保護基，

與甙化劑反應以形成通式(V)之化合物。

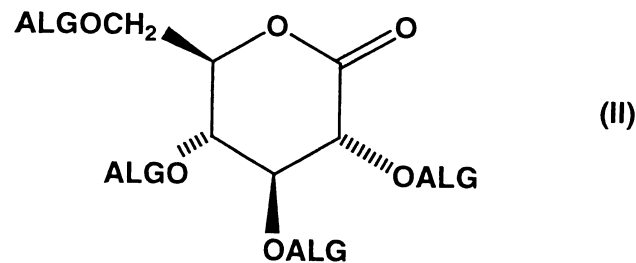
25、如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該酸不安定性保護基係選自甲氧甲基醚、甲基硫基甲基醚、2-甲氧乙氧甲基醚、雙(2-氯乙氧)甲基醚、四氫吡喃基醚、四氫噻喃基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、4-甲氧基四氫噻喃基醚、四氫呋喃醚、四氫硫代呋喃醚、1-乙氧乙基醚、1-甲基-1-甲氧乙基醚、2-(苯基氫硒基)乙基醚、第三丁基醚、

(9)

烯丙基醚、三苯基甲基醚、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基醚、對-甲氧苯基二苯基甲基醚、三烷基甲矽烷基醚、三甲基甲矽烷基醚、三乙基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二苯基甲矽烷基醚及其組合物。

26、如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該酸不安定性保護基係選自甲氧基甲基醚、2-甲氧乙氧甲基醚、四氫吡喃基醚、三甲基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二苯基甲矽烷基醚、及其組合物。

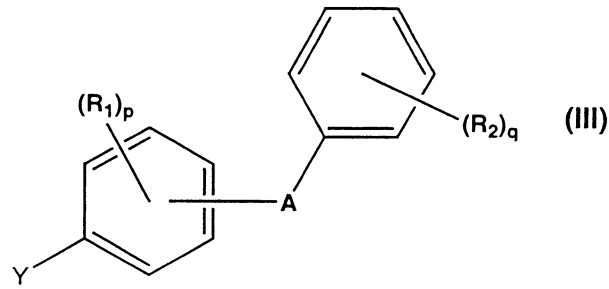
27、如申請專利範圍第 24 項之方法，其另外包括通式 (II) 之化合物



其中 ALG 係如前文定義，

與通式 (III) 化合物反應

(10)



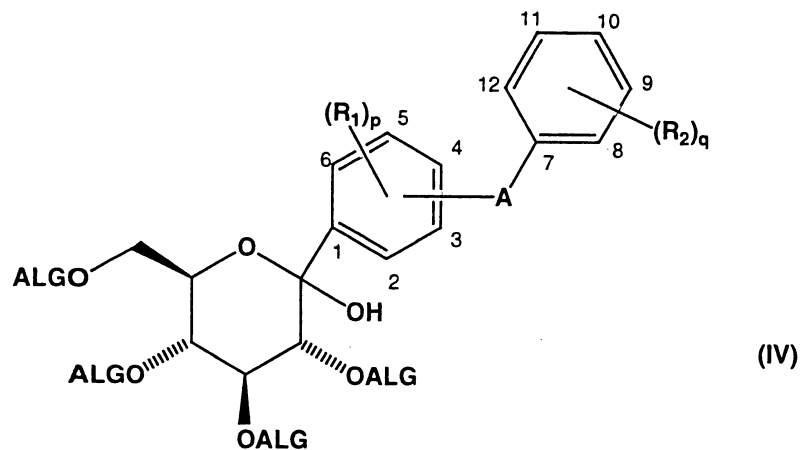
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前文定義，且  $Y$  係為金屬，以形成通式 (IV) 之化合物。

28、如申請專利範圍第 27 項之方法，其中  $Y$  係選自鹼金屬及鹼土金屬。

29、如申請專利範圍第 27 項之方法，其另外包括 D-葡萄糖酸-1,5-內酯與酸不安定性保護基提供劑反應，以形成通式 (II) 之化合物。

30、如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該酸不安定性保護基提供劑係選自三甲基甲矽烷基氯、三甲基甲矽烷基三氟甲磺酸、甲氧基甲基氯、苄氧甲基氯、三乙基甲矽烷基氯、二氫呋喃及四氫吡喃。

31、一種製備通式 (IV) 之中間體化合物的方法



(11)

其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則

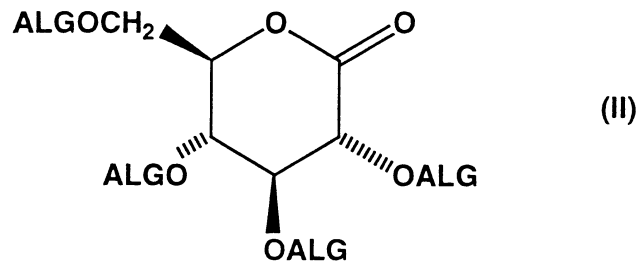
位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

ALG 係為酸不安定性保護基，該方法係包括使通式

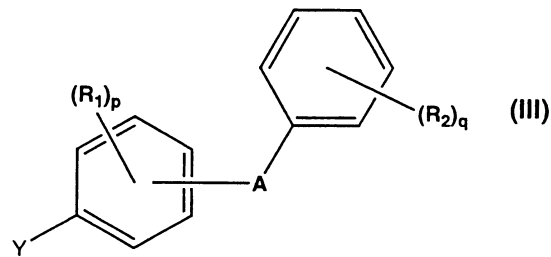
(II)之化合物



(12)

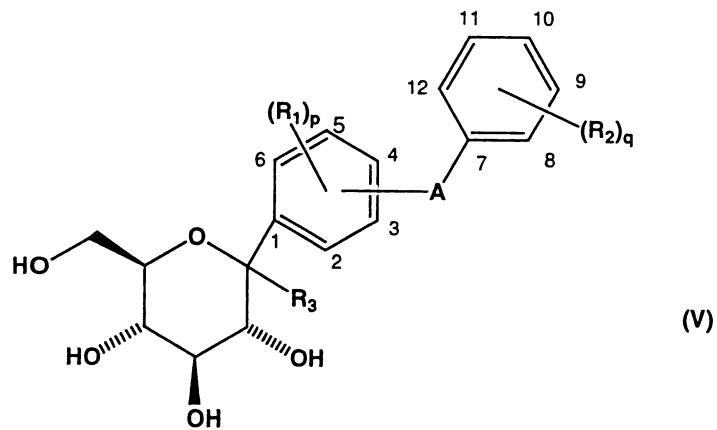


其中 ALG 係如前文定義，與通式 (III) 之化合物反應



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前文定義，且  $Y$  係為金屬，以形成通式 (IV) 之化合物。

32、一種製備通式 (V) 之中間體化合物的方法



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、

(13)

烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

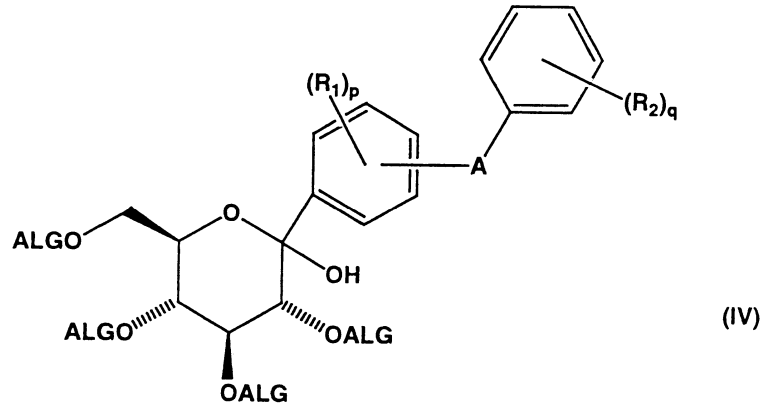
位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；該方法係包括：

使通式(IV)之化合物

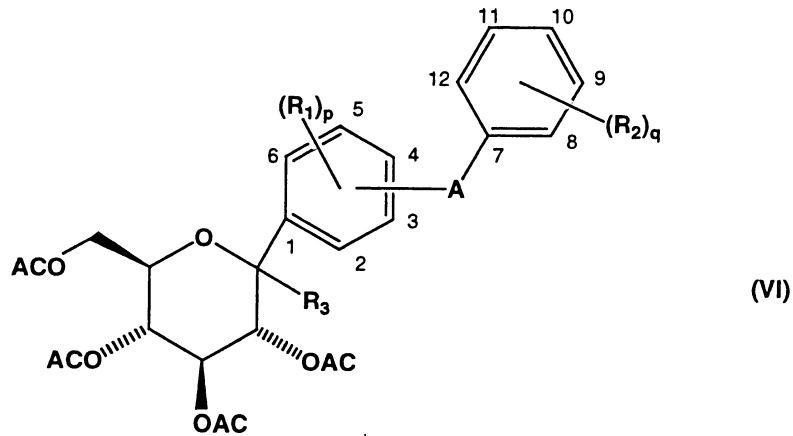
(14)



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前文所定義，且  $ALG$  係為酸不安定性保護基，與甙化劑反應以形成通式 (V) 之化合物。

33、如申請專利範圍第 32 項之方法，其另外包括自該反應混合物單離通式 (V) 之化合物。

34、一種製備通式 (VI) 之中間體化合物的方法



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至

(15)

少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

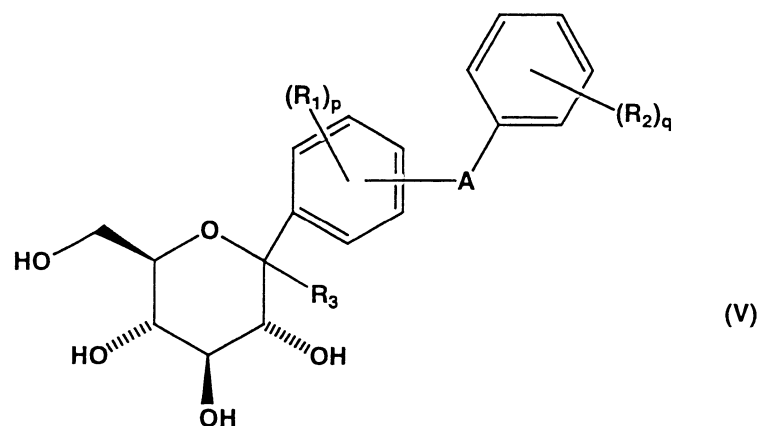
當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

$AC$  係為醯基保護基，該方法係包括：

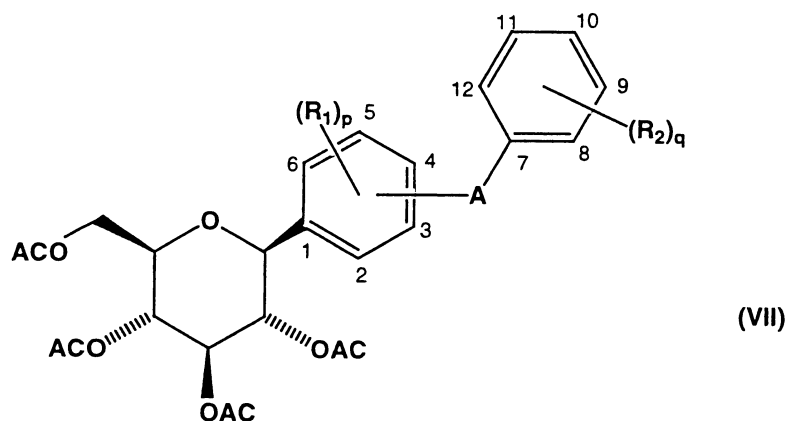
使通式(V)之化合物

(16)



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $p$  及  $q$  係如前文所定義，與醯化劑反應以形成通式 (VI) 之化合物。

35、一種製備通式 (VII) 之中間體化合物的方法



$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

(17)

A 係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中 n 係為 1 至 3，且

先決條件為當 A 係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若 A 係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若 A 係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而 A 係位於 2-或 5-位置時，則

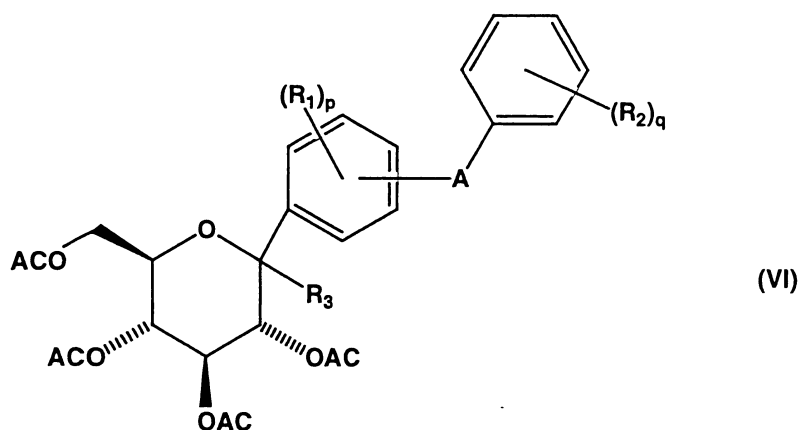
位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

AC 係為醯基保護基，該方法係包括：

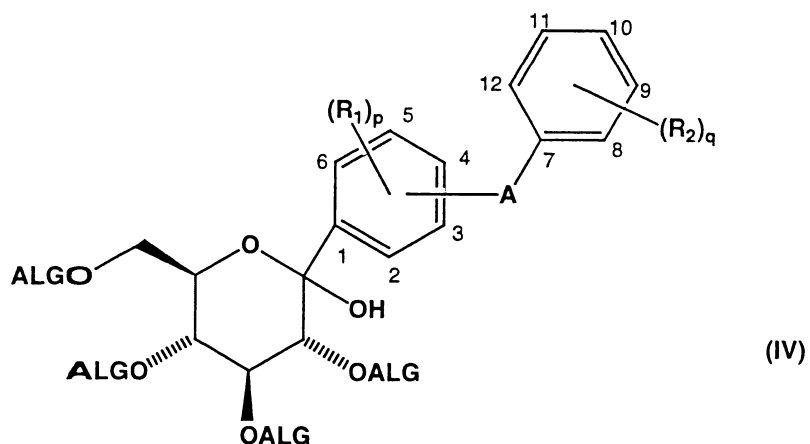
使通式 (VI) 之化合物



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、A、AC、p 及 q 係如前文所定義，反應以形成通式 (VII) 之化合物。

(18)

36、一種具有通式(IV)之化合物



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

(19)

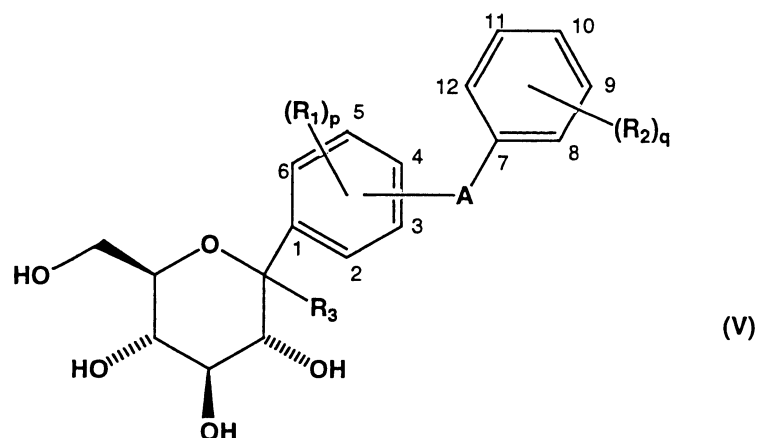
位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

ALG 係為酸不安定性保護基。

37、一種具有通式 (V) 之化合物



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

A 係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$



(20)

係為 1 至 3，且

先決條件為當 A 係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若 A 係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若 A 係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

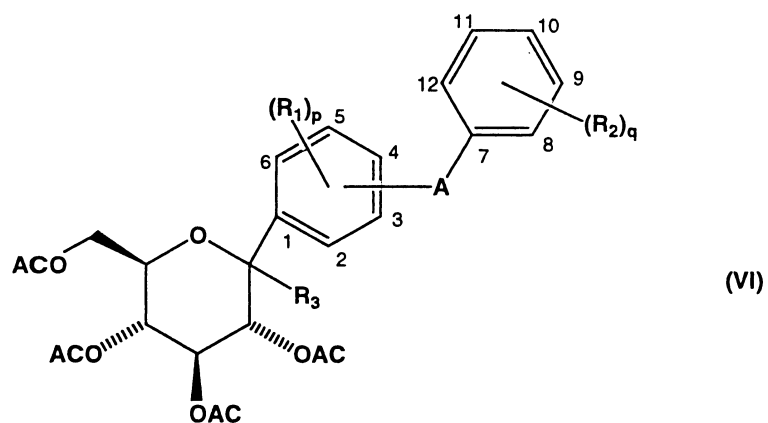
且

當溴係位於 3-位置，而 A 係位於 2-或 5-位置時，則

位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且 A 係位於 3-或 6-位置時，則位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟。

38、一種具有通式 (VI) 之化合物



其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

(21)

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

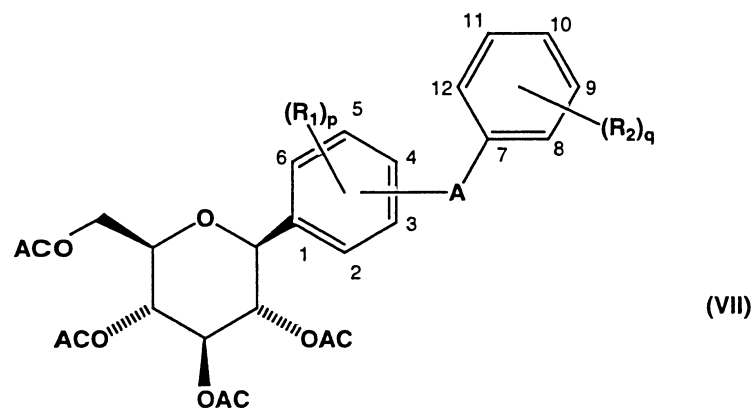
位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

$AC$  係為 醯基保護基。

39、一種具有通式 (VII) 之化合物



(22)

其中：

$R_1$  係選自氫、羥基、溴、氯、氟、烷基、烷氧基、烷硫基、及芳硫基，其中  $p$  係為 1 至 4，且先決條件為當存在溴、氯及氟時，其僅存在於 3-、4-及 5-位置中之至少一位置上；

$R_2$  係選自氫、羥基、氯、氟、烷基、烷氧基、及烷硫基，其中  $q$  係為 1 至 5；

$R_3$  係選自烷氧基、烯氧基、烷硫基及烯硫基；且

$A$  係選自共價鍵結、O、S、NH、及  $(CH_2)_n$ ，其中  $n$  係為 1 至 3，且

先決條件為當  $A$  係位於 4-位置上時， $R_1$  不為溴；

先決條件為當  $R_1$  中之一係為溴時；且

若  $A$  係位於 3-或 6-位置，則溴係位於 5-位置，

若  $A$  係位於 2-或 5-位置，則溴係位於 3-位置，

且

當溴係位於 3-位置，而  $A$  係位於 2-或 5-位置時，則

位於 4-及 6-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟，且

當溴係位於 5-位置且  $A$  係位於 3-或 6-位置時，則

位於 2-及 4-位置之  $R_1$  基團係相同且不為溴、氯或氟；且

$AC$  係為醯基保護基。

40、如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟(a)至(e)

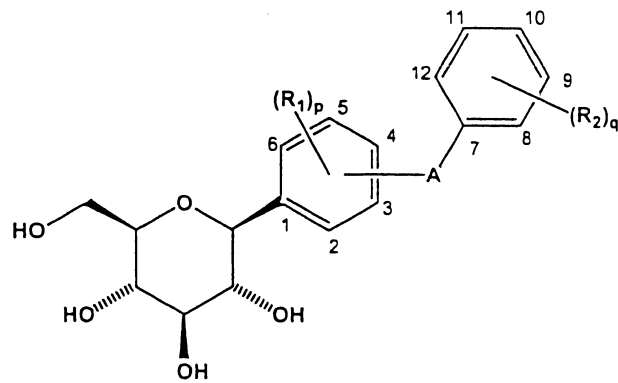
(23)

係於原位進行。

- 柒、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_圖  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)