

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992726 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/085* (2006.01)
C07C 41/01 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.11

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (S,S)-СЕКОИЗОЛАРИЦИРЕЗИНОЛА ДИГЛЮКОЗИДА И (R,R)-СЕКОИЗОЛАРИЦИРЕЗИНОЛА ДИГЛЮКОЗИДА

(31) 62/518,196

(32) 2017.06.12

(33) US

(86) PCT/US2018/036859

(87) WO 2018/231691 2018.12.20

(71) Заявитель:
ЛИНГАМЕД, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
Ли Ке, Сиелеки Таис (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Обеспечивается способ синтеза (S,S)-секоизоларицирезинола диглюкозида и (R,R)-секоизоларицирезинола диглюкозида.

A1

201992726

201992726

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (S,S)-СЕКОИЗОЛАРИЦИРЕЗИНОЛА ДИГЛЮКОЗИДА И (R,R)-СЕКОИЗОЛАРИЦИРЕЗИНОЛА ДИГЛЮКОЗИДА

ОПИСАНИЕ

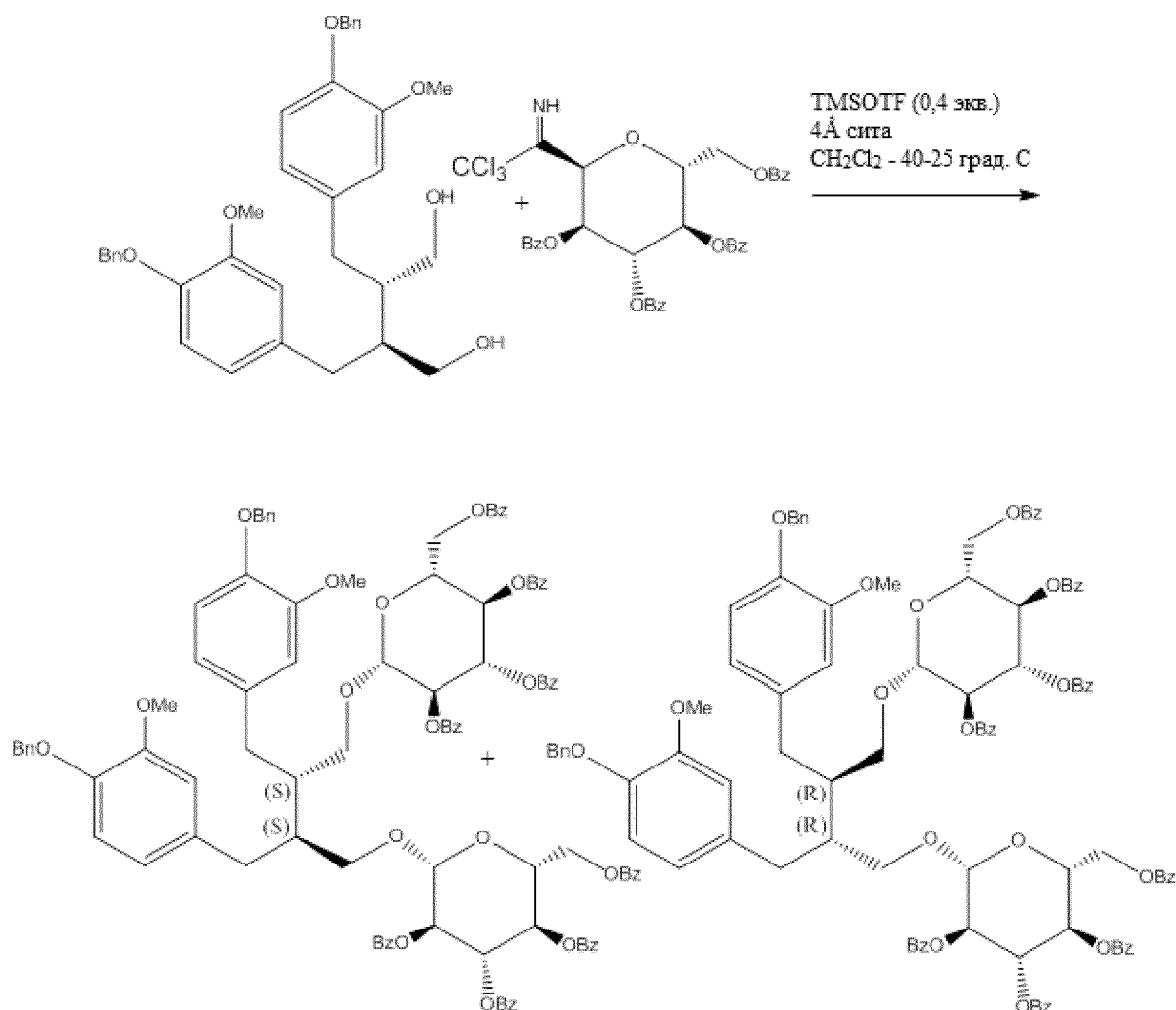
Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Область относится к получению (S,S)-секоизоларицирезинола диглюкозида и (R,R)-секоизоларицирезинола диглюкозида.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Секоизоларицирезинола диглюкозид (SDG) является основным лигнином в семенах льна. SDG является сильным антиоксидантом и поглотителем свободных радикалов. Химически синтезированный SDG (S,S- и R,R-энантиомеры), как было показано, имеет противолучевые свойства природного продукта. Смотрите Mishra *et al.*, *Radiation Research* 182:102-110 (2014) и публикацию патента США №2016/0137682.

Синтетический (S,S)- и (R,R)-SDG получали многостадийным способом, который предусматривает реакцию конденсации между диолом и защищенным пербензоилом трихлорацетимидатом в качестве донора гликозилирования под воздействием триметилсилилтрифторметансульфоната (TMSOTf) с получением смеси неразделимых блокированных диастереомеров:

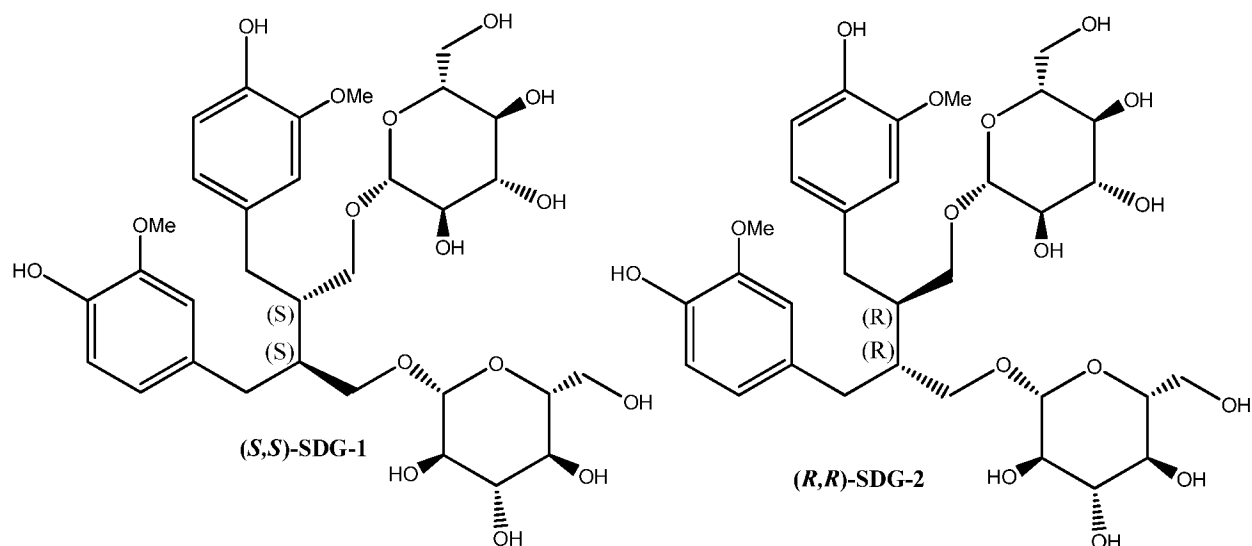


Смотрите публикацию патента США 2016/0137682. Однако защищенный пербензоилом трихлорацетимидат нестабилен и быстро разлагается гидролизом после получения. Его следует использовать в реакции конденсации сразу после получения. В результате продолжающегося разложения трихлорацетимидата при реакции с диолом выход стадии конденсации и одновременно общий выход желаемых конечных продуктов (*S,S*)- и/или (*R,R*)-SDG значительно снижается.

Необходим способ получения (*S,S*)- и (*R,R*)-SDG, который избегает потерь выхода продукта, связанных с использованием вышеуказанного защищенного пербензоилом трихлорацетимидата в реакции конденсации с диолом.

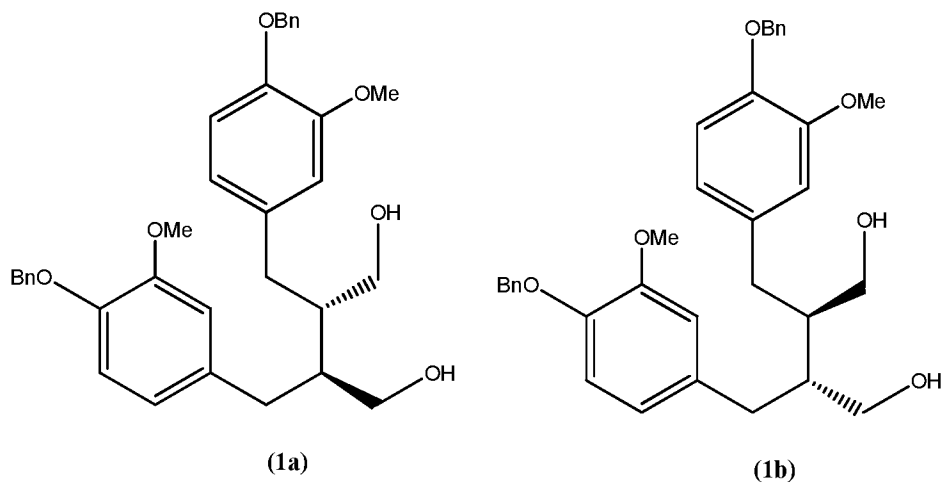
Краткое раскрытие настоящего изобретения

Обеспечивается способ получения соединения формулы ((*S,S*)-SDG-1), ((*RR*)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((*S,S*)-SDG-1) и ((*RR*)-SDG-2):

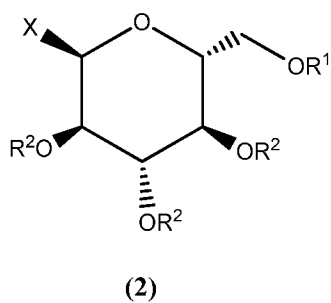


Способ предусматривает:

(a) реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b):

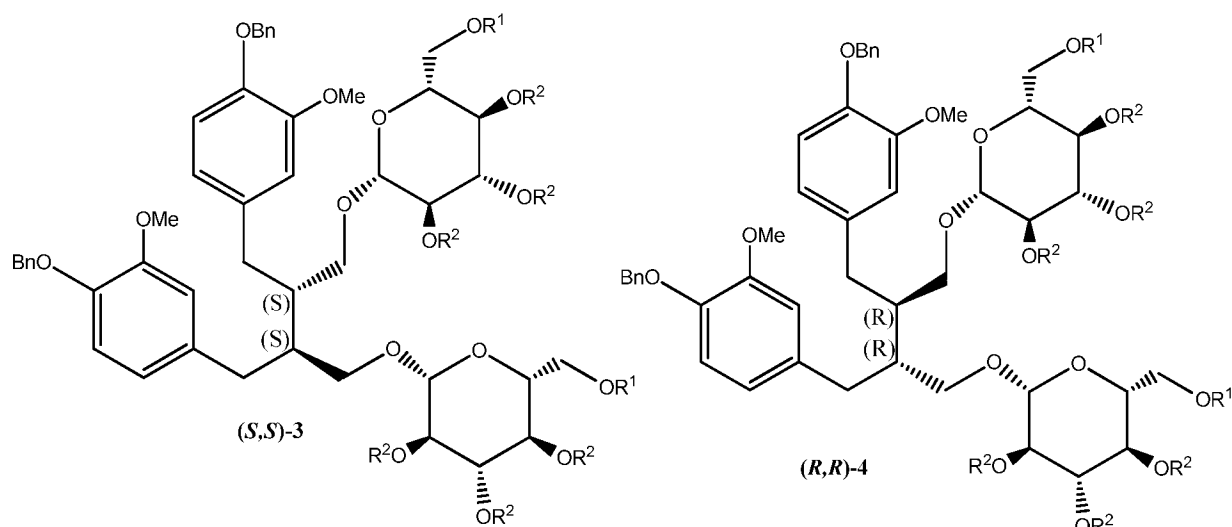


с соединением формулы (2):

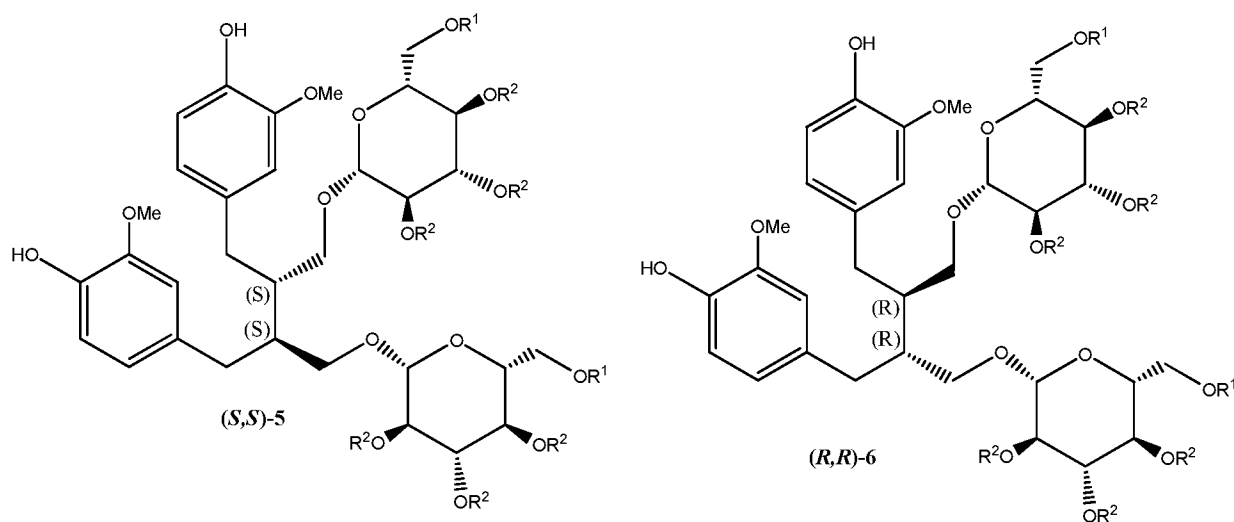


где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

с получением смеси соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4):



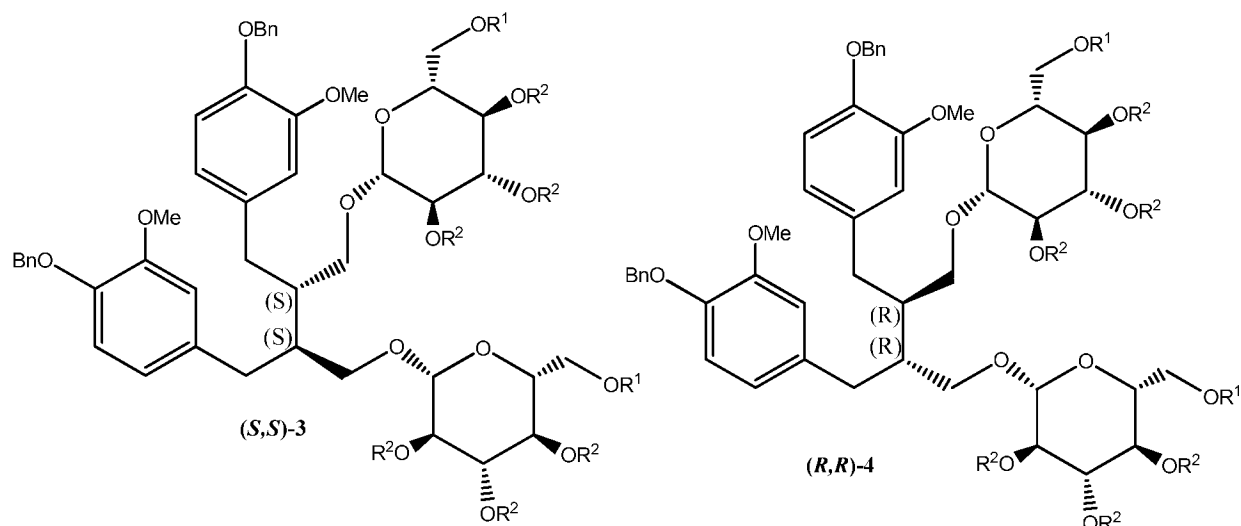
(b) отщепление бензиловых эфиров соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4) с получением смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6):



(c) необязательно разделение смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-5) или соединения формулы (R,R)-6); и

(d) снятие защитных групп с соединения формулы ((S,S)-5), соединения формулы ((R,R)-6) или смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-SDG-1), ((RR)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((S,S)-SDG-1) и ((RR)-SDG-2).

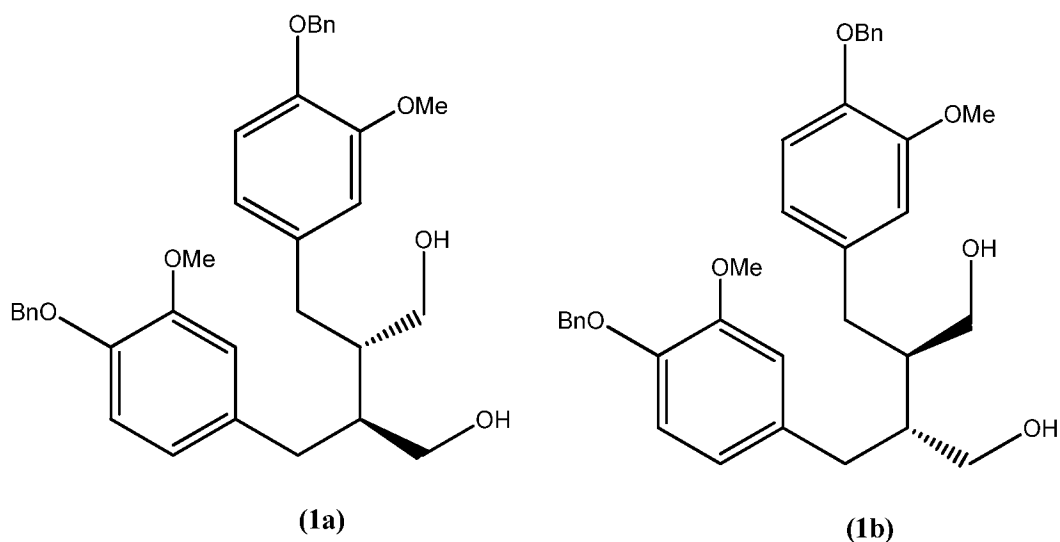
Также обеспечивается способ получения смеси соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4):



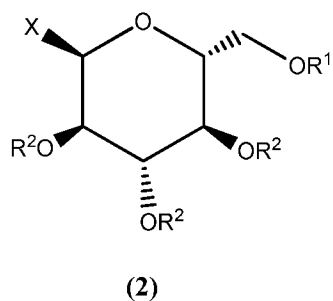
где R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу.

Способ предусматривает:

(a) реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b):



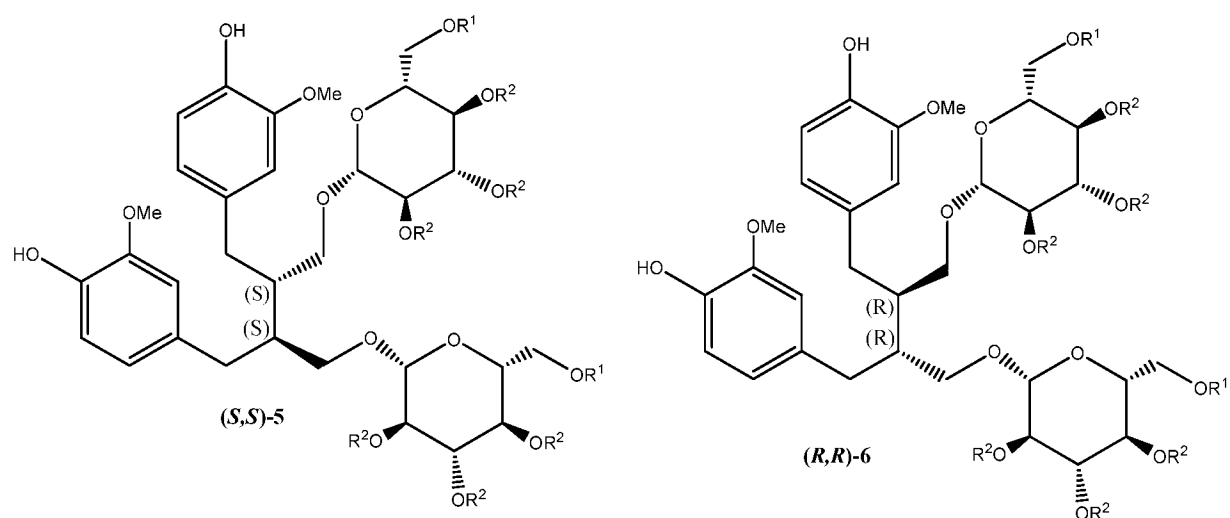
с соединением формулы (2):



где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

с получением смеси соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4).

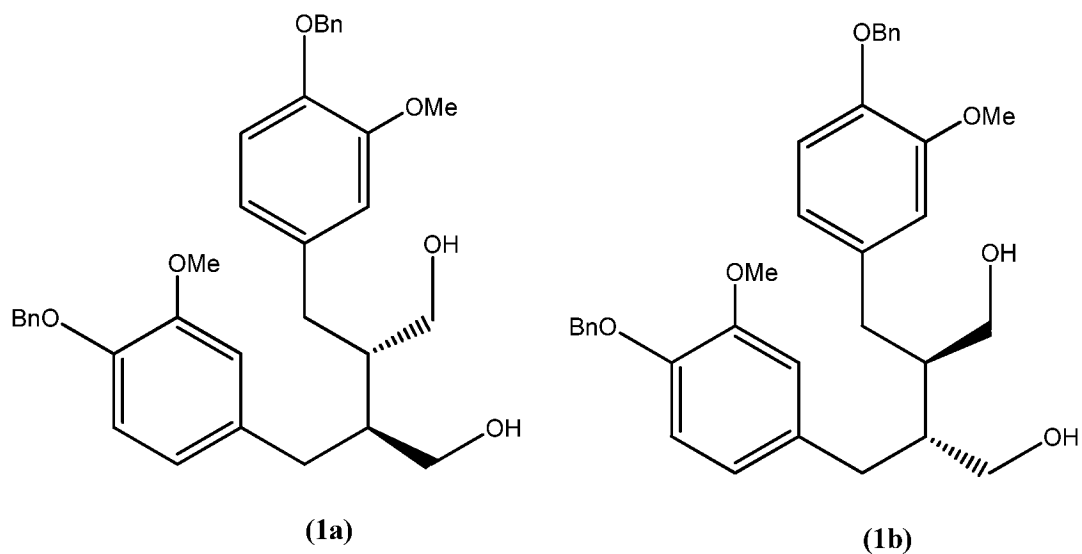
Также обеспечивается способ получения соединения формулы ((S,S)-5), ((R,R)-6) или смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6):



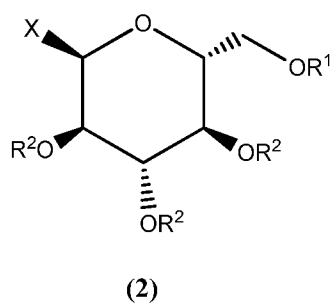
где R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу.

Способ предусматривает:

(a) реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b):

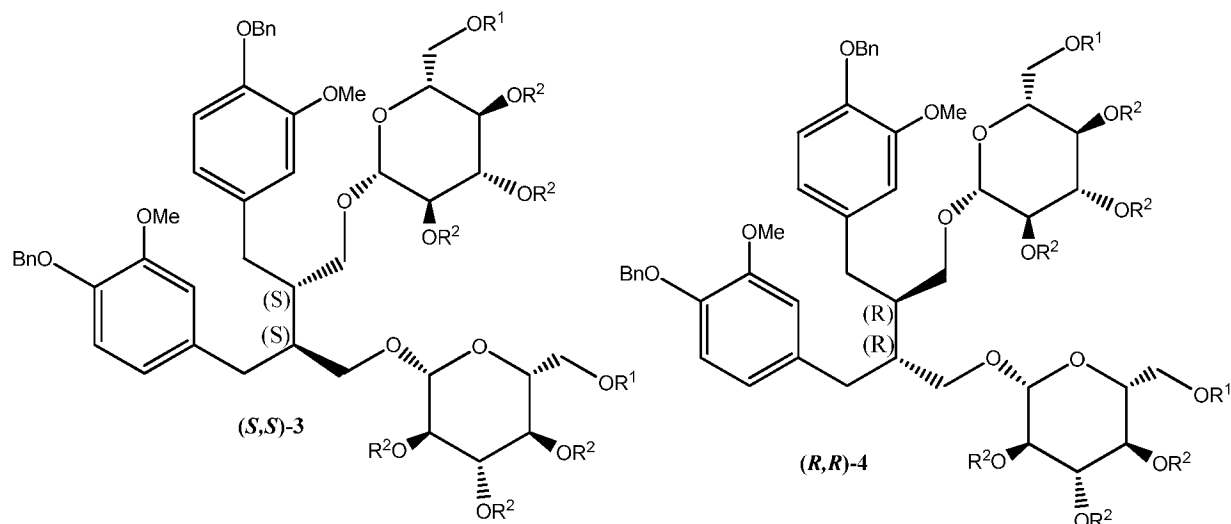


с соединением формулы (2):



где X представляет собой галоген, а R¹ и каждый R² независимо представляют собой защитную группу,

с получением смеси соединений формулы ((*S,S*)-3) и ((*R,R*)-4):



(b) отщепления бензиловых эфиров смеси соединений формулы ((*S,S*)-3) и ((*R,R*)-4) с получением смеси соединений формулы ((*S,S*)-5) и ((*R,R*)-6).

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов соединение формулы (1a) реагирует на стадии (a).

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов соединение формулы (1b) реагирует на стадии (a).

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов смесь соединения формулы (1a) и соединения формулы (1b) реагирует на стадии (a).

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из ацетила и бензоила. В некоторых вариантах осуществления R^1 и каждый R^2 представляют собой бензоил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов X в соединении формулы (2) представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов X в соединении формулы (2) представляет собой бром, а R^1 и каждый R^2 представляют собой бензоил.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов стадию (a) проводят в присутствии акцептора галогенид-ионов. Акцептор галогенид-ионов может, например, содержать в любом из вариантов осуществления вышеуказанных способов соль тяжелого металла. В некоторых вариантах осуществления акцептор галогенид-ионов представляет собой соль серебра или ртути. В некоторых вариантах осуществления соль серебра или ртути выбирают из группы, состоящей из $CAgF_3O_3$, Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgO_2CCH_3 , $AgClO_4$, $Hg(CN)_2$, $HgBr_2$ и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов стадию (a) проводят в присутствии активированных молекулярных сит.

В некоторых вариантах осуществления смесь соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6), полученную на стадии (b), разделяют с получением соединения формулы ((S,S)-5) или соединения формулы ((R,R)-6) и по меньшей мере на одном из них снимают защитные группы на стадии (d).

Как предусмотрено в настоящем изобретении относительно раскрытых химических соединений и способов, в одном аспекте варианты осуществления настоящего изобретения содержат компоненты и/или стадии, раскрытые в настоящем документе. В другом аспекте варианты осуществления настоящего изобретения состоят главным образом из компонентов и/или стадий, раскрытых в настоящем документе. В еще одном аспекте варианты осуществления настоящего изобретения состоят из компонентов и/или стадий, раскрытых в настоящем документе.

Любая открытая валентность, возникающая на атоме углерода, кислорода или азота в структурах настоящего документе, показывает наличие атома водорода.

Определения

Если не определено иное, все технические и научные выражения, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, как обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно использовать на практике для тестирования настоящего изобретения, предпочтительные материалы и способы описаны в настоящем документе. В описании и формуле изобретения настоящего изобретения будет использоваться следующая терминология.

Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, представлена только с целью описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Объекты в единственном числе используются в настоящем документе для ссылки на один или более чем один (например, по меньшей мере один) грамматический объект документа. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

«Приблизительно» при использовании в настоящем документе при ссылке на измеряемую величину, такую как количество, продолжительность и подобное, предполагает включение изменений +/- 20% или +/- 10%, более предпочтительно +/- 5%, еще более предпочтительно +/- 1% и еще более предпочтительно +/- 0,1%, от конкретного значения, когда такие изменения подходят для выполнения раскрытых способов.

Диапазоны: во всем настоящем раскрытии различные аспекты настоящего изобретения могут быть представлены в виде диапазона. Следует понимать, что описание в виде диапазона представлено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения. Следовательно, описание диапазона следует рассматривать как конкретно раскрывающее все возможные поддиапазоны, а также отдельные численные значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как конкретно раскрывающее поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и пр., а также отдельные числа в диапазоне, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

«Вп» означает бензильную группу, $C_6H_5CH_2$ -.

«Вз» означает бензоильную группу, $C_6H_5C(O)$ -.

«Ме» означает метильную группу, $-CH_3$.

«Ас» означает ацильную группу.

Под «по существу чистыми» понимаются композиции, содержащие по меньшей мере около 80 масс. % желаемого диастереоизомера.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 изображает схему синтеза согласно настоящему изобретению.

Фиг. 2 представляет спектр ^{13}C -ЯМР смеси (*S,S*)-SDG-1 и (*R,R*)-SDG-2, полученной способом настоящего изобретения.

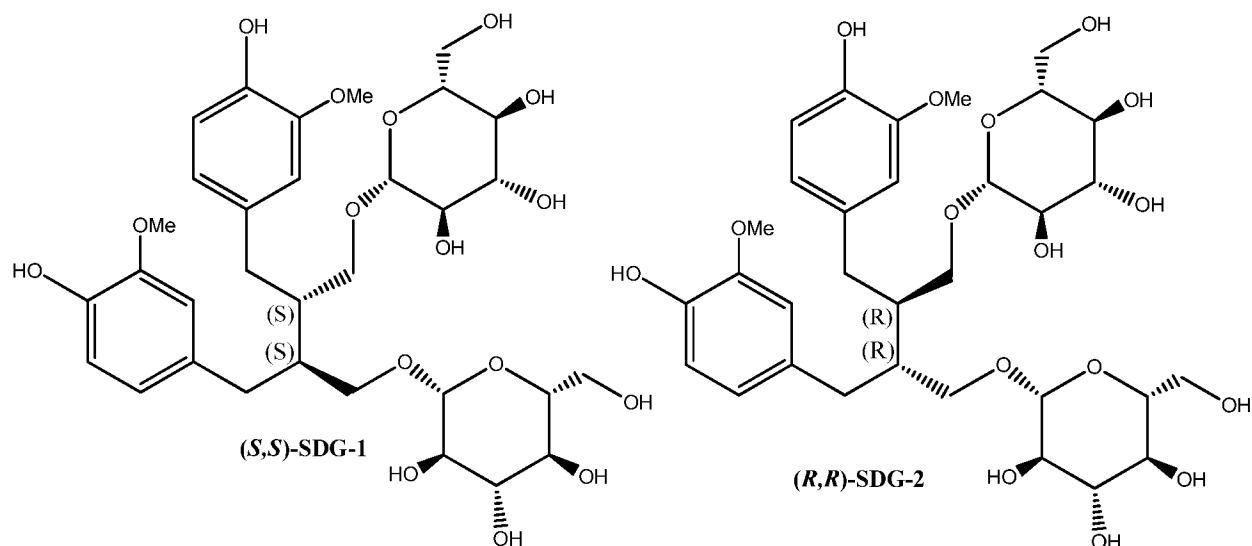
Фиг. 3А представляет спектр 1H -ЯМР смеси (*S,S*)-SDG-1 и (*R,R*)-SDG-2, полученной способом настоящего изобретения.

Фиг. 3В показывает условия работы прибора, дающего спектр 1H -ЯМР фиг. 3А.

Фиг. 4 изображает альтернативную схему синтеза согласно настоящему изобретению.

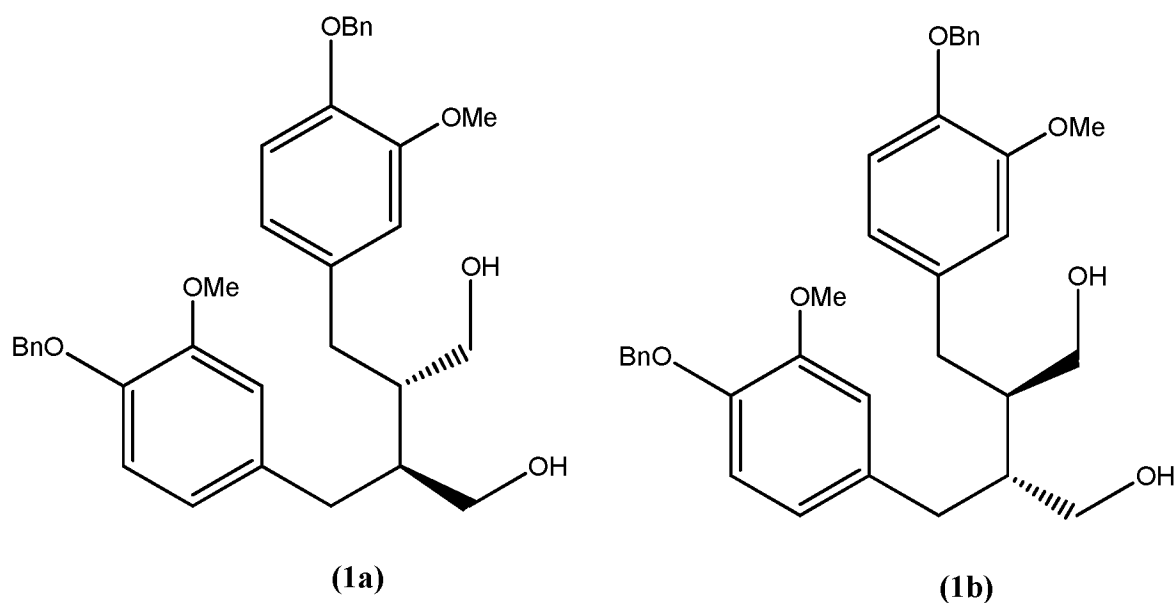
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Обеспечивается способ получения соединения формулы ((*S,S*)-SDG-1), ((*RR*)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((*S,S*)-SDG-1) и ((*RR*)-SDG-2):

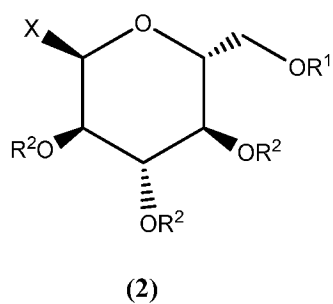


Способ предусматривает:

(а) реакцию соединения формулы (1а), (1b) или смеси (1а) и (1b):

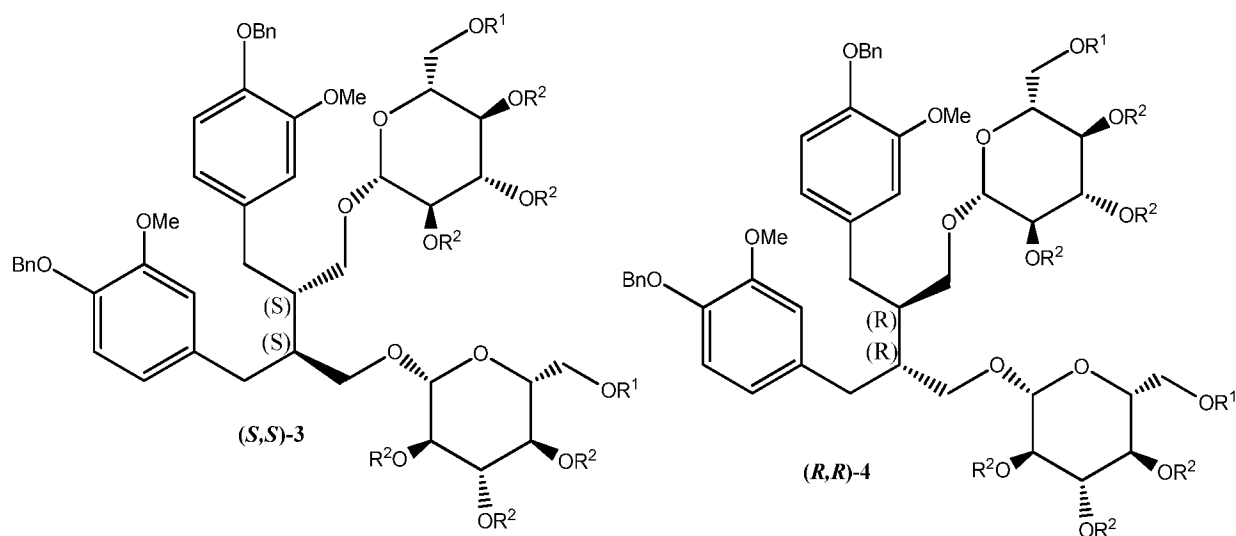


с соединением формулы (2):

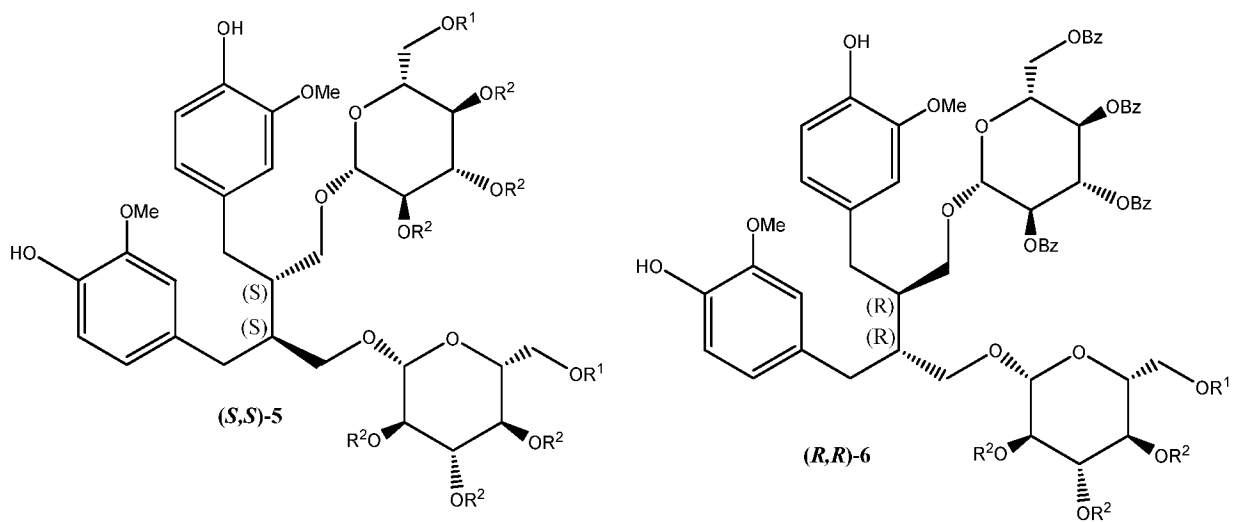


где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

с получением смеси соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4):



(b) отщепление бензиловых эфиров смеси соединений формулы ((S,S)-3) и ((R,R)-4) с получением смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6):



(c) необязательно разделение смеси соединений формулы ((S,S)-5) и формулы ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-5) или соединения формулы ((R,R)-6); и

(d) снятие защитных групп с соединения формулы ((S,S)-5), соединения формулы ((R,R)-6) или смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-SDG-1), соединения формулы ((R,R)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((S,S)-SDG-1) и ((R,R)-SDG-2).

Фиг. 1 показывает схему реакции согласно настоящему изобретению, где соединение формулы 2 представляет собой тетрабензоат α -D-глюкопиранозилбромида (формула 2, X = Br; R¹ = Bz; R² = Bz).

Фиг. 4 показывает альтернативную схему реакции согласно настоящему изобретению, использующую другое соединение формулы 2 (X = Br; R¹ = Ac; R² = Ac). Полученный «LGM2605» представляет собой смесь соединений формулы ((S,S)-SDG-1) и

((R,R)-SDG-2). На стадии (d) очистку проводят при помощи колонки со смолой Dowex 50w8.

В некоторых вариантах осуществления реакцию между соединением формулы (1a) или (1b) или смесью соединений формулы (1a) и (1b) с соединением формулы (2) (далее «реакция сочетания», «стадия сочетания» или «реакция гликозилирования») проводят в присутствии акцептора галогенид-ионов, который промотирует реакцию. В некоторых вариантах осуществления акцептор галогенид-ионов представляет собой соль тяжелого металла. В некоторых вариантах осуществления соль тяжелого металла представляет собой соль серебра, такую как трифторметансульфонат серебра ($\text{C}(\text{AgF}_3\text{O}_3$ или «AgOTf»), Ag_2O , Ag_2CO_3 , ацетат серебра (AgO_2CCH_3), AgClO_4 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соль тяжелого металла представляет собой соль ртути, такую как $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 или их комбинация. Ag_2CO_3 является предпочтительным акцептором галогенид-ионов с точки зрения эффективности и стоимости. Для информации о получении *O*-гликозидов посредством реакций сочетания, катализируемых акцепторами ионов галогенидов тяжелых металлов, смотрите Brito-Arias, *Synthesis and Characterization of Glycosides*, Chapter 2, “*O*-Glycoside Formation”, p. 68-136, Springer US, 2007.

Реакцию сочетания можно проводить в растворителе. Подходящие растворители включают толуол, дихлорметан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, тетрахлорид углерода и подобные.

Активированные молекулярные сита можно необязательно добавлять в реакционную смесь перед добавлением акцептора галогенид-ионов для поглощения добавочной воды и галогенида водорода, высвободившегося при реакции сочетания. Молекулярные сита можно активировать для использования известными способами сушки. Сушку можно проводить, например, нагреванием молекулярных сит в сухой емкости до 120°C в течение ночи под вакуумом. Активированные молекулярные сита могут иметь соответствующую форму, например, шариков или порошков. Особенно пригодный размер сита составляет приблизительно 3 ангстрема или приблизительно 4 ангстрема.

Диол является энантиомерным и может существовать или как (2*S*,3*S*)-2,3-бис(4-(бензилокси)-3-метоксибензил)бутан-1,4-диол (формула (1a)), или (2*R*,3*R*)-2,3-бис(4-(бензилокси)-3-метоксибензил)бутан-1,4-диол (формула (1b)). Диастереоизомерно чистое соединение формулы (1b) можно получать согласно известным способам. Смотрите, например, синтез ванилина, указанный в публикации патента США №2016/0137682, примерах 1-5, и Mishra *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett* 2013, 23(19):5325-8. Полное раскрытие вышеуказанных документов включено в настоящий документ ссылкой.

Соединение формулы 2 содержит защитные группы R^1 и R^2 . R^1 и каждый случай R^2 можно независимо выбирать. Защитные группы включают любые подходящие группы для защиты функциональной группы $-OH$. Соответствующие защитные группы для гидроксильных и фенольных групп и способы их удаления хорошо известны в данной области и включают, например, описанные в главах 2 и 3 *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons, Inc., 2007, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene.

Защитные группы включают, например, алифатические ацильные группы и ароматические ацильные группы, которые могут быть необязательно замещенными. Примеры ацильных групп включают (C_1-C_7) ацильные группы (например, алканоил или бензоил), которые могут быть необязательно замещенными. Заместители могут включать, например, (C_1-C_3) алкокси, галоген, (C_1-C_3) алканоилокси, нитро или гидроксил. Возможно множество заместителей на ацильных группах.

Конкретные примеры ацильных групп включают формил, ацетил, этоксиацетил, фторацетил, дифторацетил, трифторацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, бромацетил, дибромацетил, трибромацетил, пропионил, 2-хлорпропионил, 3-хлорпропионил, бутирил, 2-хлорбутирил, 3-хлорбутирил, 4-хлорбутирил, 2-метилбутирил, 2-этилбутирил, валерил, 2-метилвалерил, 4-метилвалерил, гексаноил, изобутирил, изовалерил, пивалоил, бензоил, *o*-хлорбензоил, *m*-хлорбензоил, *n*-хлорбензоил, *o*-гидроксibenзоил, *m*-гидроксibenзоил, *n*-гидроксibenзоил, *o*-ацетоксibenзоил, *o*-метоксibenзоил, *m*-метоксibenзоил, *n*-метоксibenзоил, *n*-нитробензоил и подобные.

Защитные группы могут включать три-замещенные силильные группы. Три-замещенные силильные группы включают силильные группы, замещенные 3 группами заместителей, выбранными из, например, фенила и (C_1-C_4) алкила. Конкретные примеры таких силильных групп включают триметилсилил, трифенилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил и подобные.

Защитные группы также включают алкоксиалкильные группы, такие как тетрагидропиранил, метоксиметил, метоксиэтоксиметил и 1-этоксиэтил. Длина углеродной цепи алкокси- и алкильных остатков предпочтительно составляет от C_1 до C_6 .

Защитные группы также включают насыщенные или ненасыщенные гидрокарбилоксикарбонильные группы, которые могут быть необязательно замещенными. Примеры включают (C_1-C_4) алкоксикарбонил, который может быть замещен атомом или атомами галогена, и аллилоксикарбонил. Примеры необязательно замещенных (C_1-C_4) алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонил, этоксикарбонил и 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил.

Защитные группы также включают необязательно замещенный бензил, в частности (C₁-C₆)алкоксизамещенный бензил. Примеры включают бензил и *n*-метоксибензил.

Защитные группы также включают группы с третичным углеродом, замещенные арильной или алкильной группой. Примеры включают группу с третичным углеродом, замещенную тремя группами заместителей, выбранными из арильной группы (например, фенила) и (C₁-C₃) алкила. Конкретные примеры включают тритил и *трет*-бутил.

Вышеуказанные списки защитных групп предназначены для примера, а не ограничения. Предпочтительными являются ацильные группы, наиболее конкретно, ацетил и бензоил.

Соединения формулы 2, где R¹ и R² представляют собой бензоил, коммерчески доступны или могут быть получены согласно известным способам. Смотрите, например, Ravindranathan *et al.*, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 777-781; Dowlut *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9809, описывающие получение тетрабензоата α-D-глюкопиранозилбромида (формула 2, X = Br). Последнее соединение также доступно коммерчески (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури) и определено номером CAS 14218-11-2. Предпочтительные соединения формулы 2 представляют собой соединения, где X представляет собой бром, хлор или йод, причем бром предпочтителен. Также предпочтительны соединения, где X представляет собой бром, хлор или йод, а R¹ и R² выбирают из ацетила и бензоила.

В отличие от защищенного пербензоилом трихлорацетимидата из публикации патента США 2016/0137682, соединения формулы 2 стабильны в течение длительных периодов. В частности, тетрабензоат α-D-глюкопиранозилбромида, как наблюдали, стабилен при хранении при комнатной температуре в течение по меньшей мере до приблизительно 1 года. Дополнительное преимущество соединения формулы 2 состоит в способности останавливать и повторно запускать его реакцию сочетания с диолом (1a/1b), причем всю реакцию можно проводить приблизительно при комнатной температуре. Реакция гетерогенная по природе, что позволяет легко останавливать реакцию путем удаления гетерогенных солей металлов из реакционного раствора. Соответствующая реакция сочетания с защищенным пербензоилом трихлорацетимидатом в качестве донора гликозилирования инициируется при -40°C, и ей позволяют нагреваться в течение ночи до 25°C. Как только она началась, реакцию сочетания защищенного пербензоилом трихлорацетимидата нельзя легко остановить, поскольку это гомогенная реакция. Реакцию можно остановить только быстрым охлаждением.

Реакция сочетания с соединением формулы 2 в качестве донора гликозилирования легко масштабируется. Реакция сочетания с защищенным пербензоилом трихлорацетимидатом криогенная по природе. Сниженная температура требует

специального оборудования, дорогого при эксплуатации, при этом ограничивая масштабируемость. Наиболее существенно, что повышенная стабильность соединения формулы 2 приводит к выходу стадии сочетания и одновременно общему выходу (S,S) - / (R,R) -SDG, который по меньшей мере приблизительно вдвое больше выхода, получаемого с защищенным пербензоилом трихлорацетимидатом.

Защищенный пербензоилом трихлорацетимидат, используемый в способе публикации патента США 2016/0137682, обычно получают селективным гидролизом бромида формулы 2 с соответствующим спиртом (ОН для Br) с последующим превращением гидроксильного соединения в трихлорацетимидат. Непосредственное использование бромида формулы 2 в качестве донора гликозилирования в реакции сочетания способа настоящего изобретения, не рассматриваемое целесообразным в способе, описанном в публикации патента США 2016/0137682, приводит к дополнительному повышенному выходу продукта, экономии реагентов и времени путем исключения двух стадий, необходимых для превращения бромида в трихлорацетимидат.

Продукт реакции сочетания согласно настоящему изобретению представляет собой диастереоизомерную смесь, содержащую соединения формул $((S,S)-3)$ и $((R,R)-4)$. Отщепление бензиловозфирных групп (-OBn) продукта реакции сочетания приводит к диастереоизомерной смеси соединений формул $((S,S)-5)$ и $((R,R)-6)$. В некоторых вариантах осуществления отщепление бензиловозфирных групп проводят в присутствии H_2 и катализатора, содержащего палладий на активированном угле (Pd/C). Загрузка Pd в массовых процентах может составлять, например, 10 масс. %. Возможны другие уровни загрузки. Реакцию гидрирования можно проводить при повышенном давлении, например, 75 фунтов/кв. дюйм, или при атмосферном давлении. Реакция гидрирования проходит при комнатной температуре. Продукт суспензионной реакции отфильтровывают, и твердое вещество промывают соответствующим растворителем (например, этилацетатом) и концентрируют.

Согласно стадии (с) $((S,S)-5)/((R,R)-6)$ диастереоизомерную смесь можно необязательно разделять с получением по существу очищенных $((S,S)-5)$ и/или $((R,R)-6)$. По существу очищенный диастереоизомер может содержать в предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 85 масс. %, по меньшей мере приблизительно 90 масс. %, по меньшей мере приблизительно 95 масс. %, по меньшей мере приблизительно 97 масс. %, по меньшей мере приблизительно 98 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99,5 масс. % или по меньшей мере приблизительно 99,9 масс. % желаемого диастереоизомера. Разделение диастереоизомеров может достигаться, например, тонкослойной хроматографией.

Типичные условия тонкослойной хроматографии могут включать, например: диоксид кремния, 2 мм, множество тарелок, 7:20 EtOAc: гексаны, > 10 циклов элюирования. Смотрите, публикацию патента США №2016/0137682, пример 7.

Стадия (d) способа предусматривает снятие защитных групп с необязательно по существу очищенного соединения формулы ((S,S)-5) и/или ((R,R)-6) или смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с получением по существу очищенного соединения формулы ((S,S)-SDG-1) и/или ((RR,)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((S,S)-SDG-1) и ((RR,)-SDG-2). Снятие защитных групп происходит посредством гидролиза фрагментов O-R¹ и O-R² на ((S,S)-5)/((R,R)-6) до соответствующего спирта путем обработки подходящим реагентом(ами) для гидролиза. Описан выбор соответствующего реагента для гидролиза на основе природы защитной группы, например, в *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons, Inc., 2007, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, полное раскрытие которого включено в настоящий документ ссылкой. В некоторых вариантах осуществления, например, когда защитная группа представляет собой ацильную группу, реагент для гидролиза представляет собой раствор NaOMe в MeOH. Реакция гидролиза после завершения может быть быстро охлаждена при помощи, например, HCl в растворе изопропилового спирта, и раствор продукта концентрируют досуха. Полученный неочищенный твердый продукт можно очищать, например, колоночной хроматографией.

По существу чистый готовый продукционный SDG можно получать разделением диастереоизомерных диглюкозидных промежуточных соединений ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с последующим снятием защитных групп с разделенных промежуточных соединений с получением соответствующих отдельных соединений ((S,S)-SDG-1) и ((RR,)-SDG-2).

Продукт, полученный согласно способу настоящего изобретения, может быть аморфным или кристаллическим.

Способ настоящего изобретения, таким образом, может давать по существу чистый ((S,S)-SDG-1) или ((RR,)-SDG-2), по желанию. Под «по существу чистыми» понимаются композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 80 масс. %, по меньшей мере приблизительно 80 масс. %, по меньшей мере приблизительно 85 масс. %, по меньшей мере приблизительно 90 масс. %, по меньшей мере приблизительно 95 масс. %, по меньшей мере приблизительно 97 масс. %, по меньшей мере приблизительно 98 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99,5 масс. % или по меньшей мере приблизительно 99,9 масс. % желаемого диастереоизомера. В некоторых вариантах осуществления по существу очищенный диастереоизомер может содержать по меньшей мере приблизительно 85 масс. %, по меньшей мере приблизительно 90 масс. %, по меньшей мере приблизительно 95 масс. %, по меньшей мере приблизительно 97 масс. %, по меньшей мере

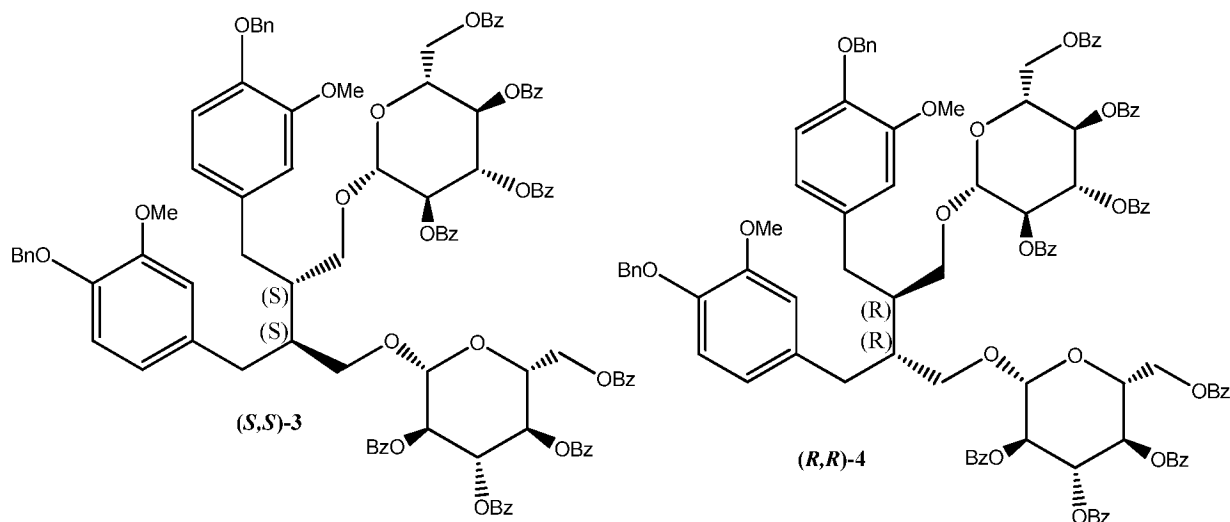
мере приблизительно 98 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99 масс. %, по меньшей мере приблизительно 99,5 масс. % или по меньшей мере приблизительно 99,9 масс. % желаемого диастереоизомера.

Осуществление настоящего изобретения на практике показано следующими неорганичивающими примерами. Специалист в данной области оценит, что может потребоваться изменение процедур для любого данного варианта осуществления настоящего изобретения. Например, контроль за реакцией, например, при помощи тонкослойной хроматографии или ВЭЖХ, можно использовать для определения оптимального времени реакции. Продукты можно очищать обычными техниками, которые будут изменяться, например, согласно количеству полученных побочных продуктов и физическим свойствам соединений. На лабораторном уровне перекристаллизация из подходящего растворителя, колоночная хроматография, нормальная или обращенно-фазовая ВЭЖХ или дистилляция представляют собой все техники, которые могут быть пригодными. Специалист в данной области оценит, как изменять условия реакции для синтеза любого заданного соединения в объеме настоящего изобретения без чрезмерного экспериментирования. Смотрите, *например*, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, A. I. Vogel, et al., Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, L. M. Harwood et al. (2nd Ed., Blackwell Scientific Publications, 1998), и Advanced Practical Organic Chemistry, J. Leonard, et al. (2nd Edition, CRC Press 1994).

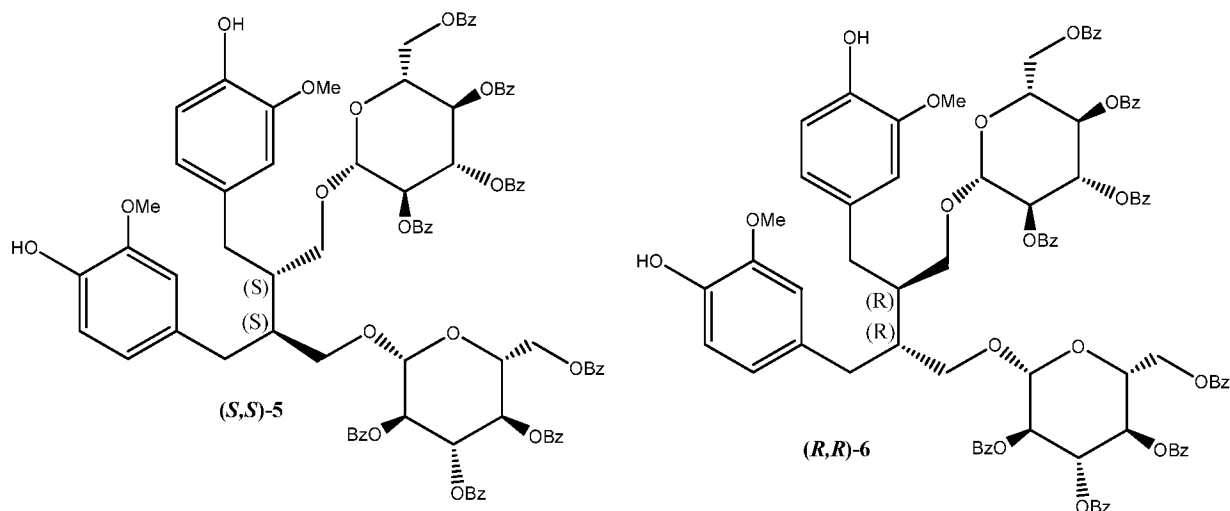
Примеры

Пример 1

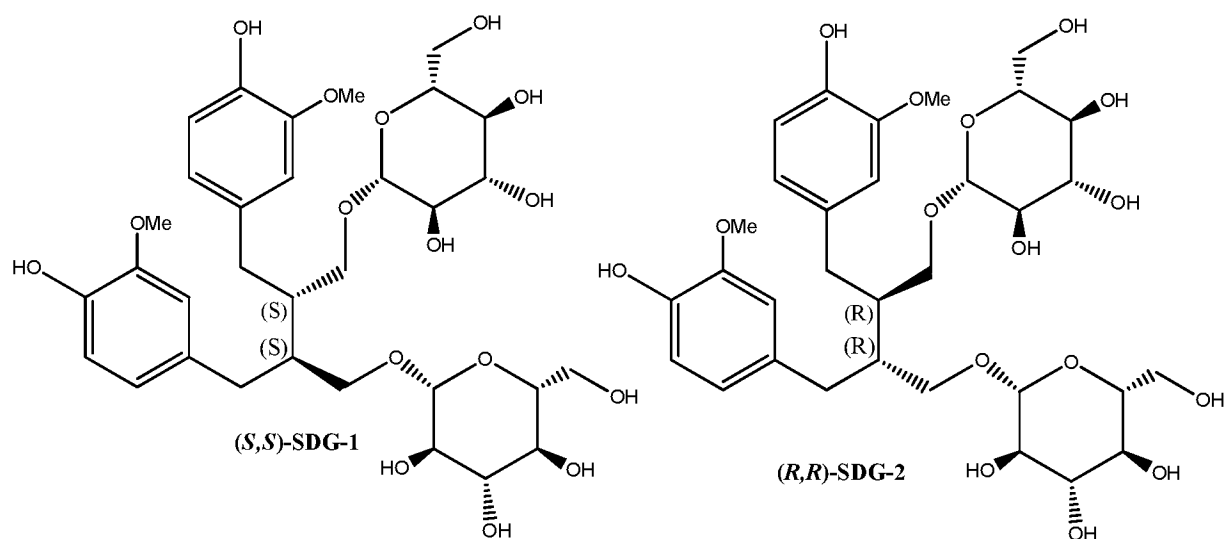
Синтез ((*S,S*)-3) и ((*R,R*)-4)



Смесь диолов (**1a**) и (**1b**) (217 г, 0,4 моль) сушили азеотропно с толуолом (700 мл) перед объединением с тетрабензоатом α-D-глюкопиранозилбромида (791,4 г, 1,2 моль) в круглодонной колбе с еще 6000 мл толуола. Молекулярные сита (200 г) добавляли в суспензию перед добавлением карбоната серебра (220,6 г, 0,8 моль) в качестве промотора в смесь в темноте при комнатной температуре. Реакцию поддерживали в атмосфере азота, пока анализ при помощи ВЭЖХ не показал завершение реакции. Суспензию затем фильтровали через набивку из диатомитовой земли Celite® для удаления всех твердых веществ. Твердые вещества тщательно промывали этилацетатом. Объединенный раствор продукта реакции концентрировали, растворяли в дихлорметане и очищали колоночной хроматографией. Чистоту каждой фракции проверяли при помощи TLC и HPLC. Фракции с чистотой >95% объединяли и концентрировали с получением ~500 г смеси 1:1 (*S,S*)-3 и (*R,R*)-4 в виде белого пенистого продукта.

Пример 2Синтез ((*S,S*)-5) и ((*R,R*)-6)

Перемешанный раствор смеси 1:1 (*S,S*)-3 и (*R,R*)-4 (530,0 г, 0,31 моль) в EtOAc (2000 мл) насыщали атмосферой азота путем краткого воздействия вакуума и заполнения азотом несколько раз. Добавляли палладий на угле (10 масс. % Pd, 30,0 г) и раствор насыщали H₂ под вакуумом/заполнением H₂. Всю реакционную смесь перемешивали в течение 18-36 часов в атмосфере H₂ под давлением окружающей среды в круглодонной колбе. Реакционную смесь контролировали при помощи TLC. После завершения реакции раствор помещали в атмосферу азота, фильтровали через набивку диатомитовой земли Celite® и промывали при помощи EtOAc (500 мл) и CH₂Cl₂ (500 мл), и фильтрат концентрировали с получением 400 г смеси 1:1 (*S,S*)-5 и (*R,R*)-6 в виде белого твердого вещества. Твердое вещество использовали в следующем примере без дополнительной очистки.

Пример 3Синтез ((*S,S*)-SDG-1 и ((*R,R*)-SDG-2)

В перемешанный раствор смеси 1:1 (*S,S*)-5 и (*R,R*)-6 из примера 2 (400,0 г, 0,26 моль) в MeOH (2500 мл) добавляли раствор 30% NaOMe в MeOH (140 мл) при 5°C в атмосфере N₂ через капельную воронку в течение 30 минут. После завершения добавления раствор перемешивали в течение 40 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали и гасили при помощи HCl в изопропиловом спирте (IPA) для достижения pH ~5 (~4M HCl в IPA). Через 10 минут летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в MeOH (1000 мл) и охлаждали в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрацией. Раствор затем абсорбировали на силикагеле и сушили под вакуумом. Полученную смесь диоксида кремния загружали в колонку с набивкой. Продукт очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 60-120 меш) при помощи 10-20% MeOH/дихлорметана. Продукт проверяли при помощи TLC и HPLC. Фракции с чистотой >97% объединяли и концентрировали с получением ~100 г смеси 1:1 (*S,S*)-SDG-1 и (*R,R*)-SDG-2 в виде белого твердого вещества.

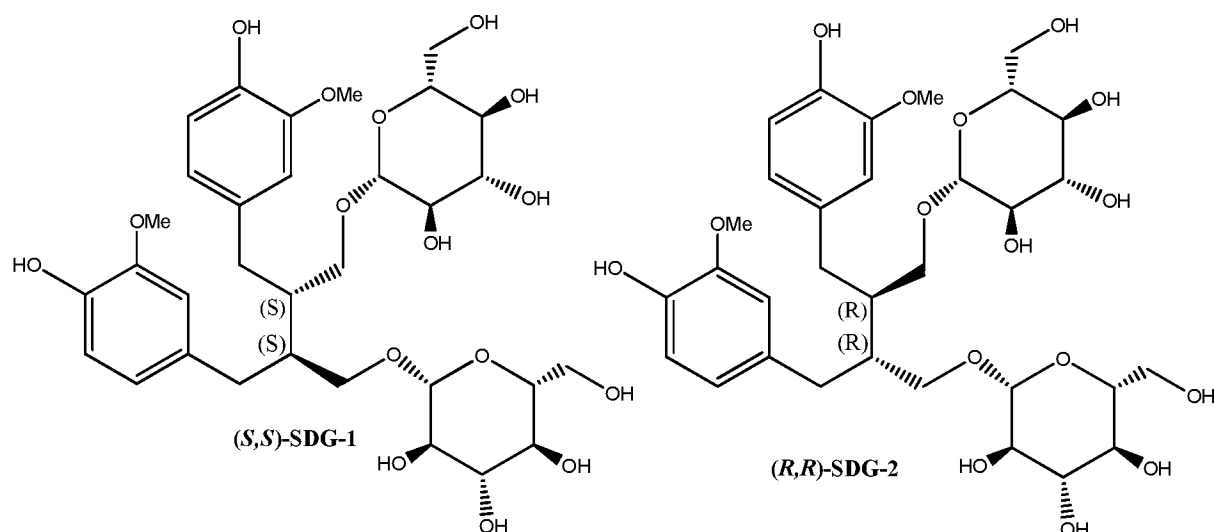
Аналитический: Две партии вышеуказанного продукционного SDG объединяли и гомогенизировали в растворе метанола на роторном испарителе, а затем растворитель удаляли снова с получением белого твердого вещества. Этот готовый продукт сушили в вакуумной печи при 40°C до получения постоянной массы. Продукт анализировали при помощи ¹H- и ¹³C-ЯМР и LC-MS для подтверждения идентичности продукта как смеси (*S,S*)-SDG-1 и (*R,R*)-SDG-2. Спектр ¹³C-ЯМР готового продукта (100 МГц; MeOD) показан на фиг. 2. Спектр ¹H-ЯМР готового продукта (400 МГц; MeOD) показан на фиг. 3А. Фиг. 3В показывает условия работы прибора, дающего спектр ¹H-ЯМР фиг. 3А.

Общий выход для примеров 1-3: Получали 43% общий выход продукционной смеси (*S,S*)-SDG-1 и (*R,R*)-SDG-2 в пересчете на количество исходной диольной смеси (1a)/(1b).

Все ссылки, раскрытые в настоящем документе, включены ссылкой. Специалист в данной области оценит, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для выполнения объектов и достижения указанных целей и преимуществ, а также тех, что характерны для него. Настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отклонения от сущности или его важных признаков, и, следовательно, ссылка должна быть сделана на приложенную формулу изобретения, а не на вышеуказанное описание, в качестве выражения объема настоящего изобретения.

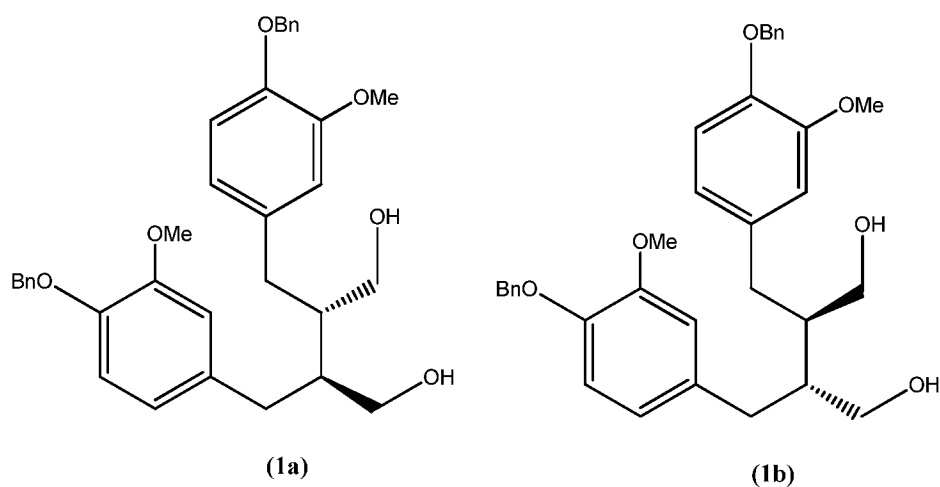
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы ((*S,S*)-SDG-1), ((*RR*,-)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((*S,S*)-SDG-1) и ((*RR*,-)-SDG-2):

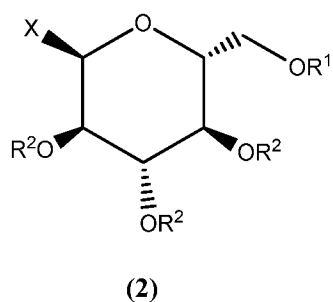


причем способ предусматривает:

(a) реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b)

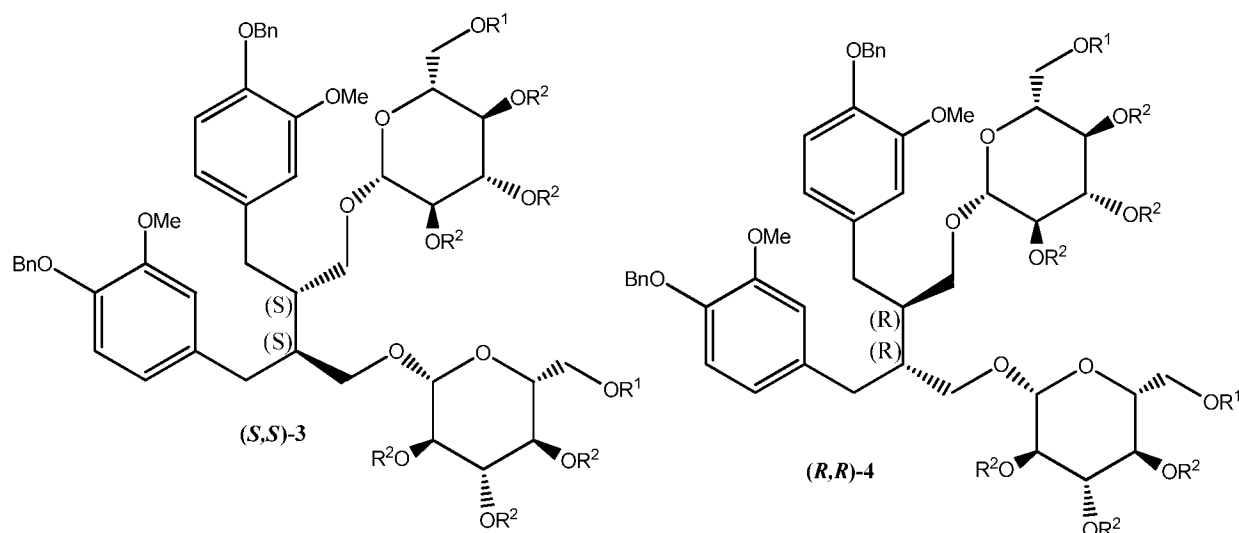


с соединением формулы (2):

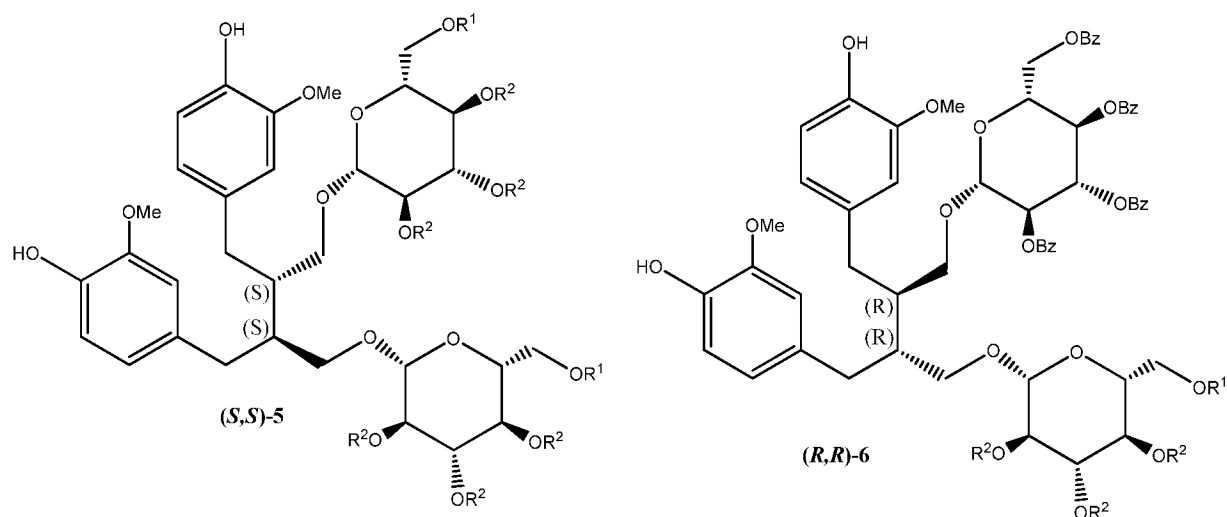


где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

с получением смеси соединений формулы ((*S,S*)-3) и ((*R,R*)-4):



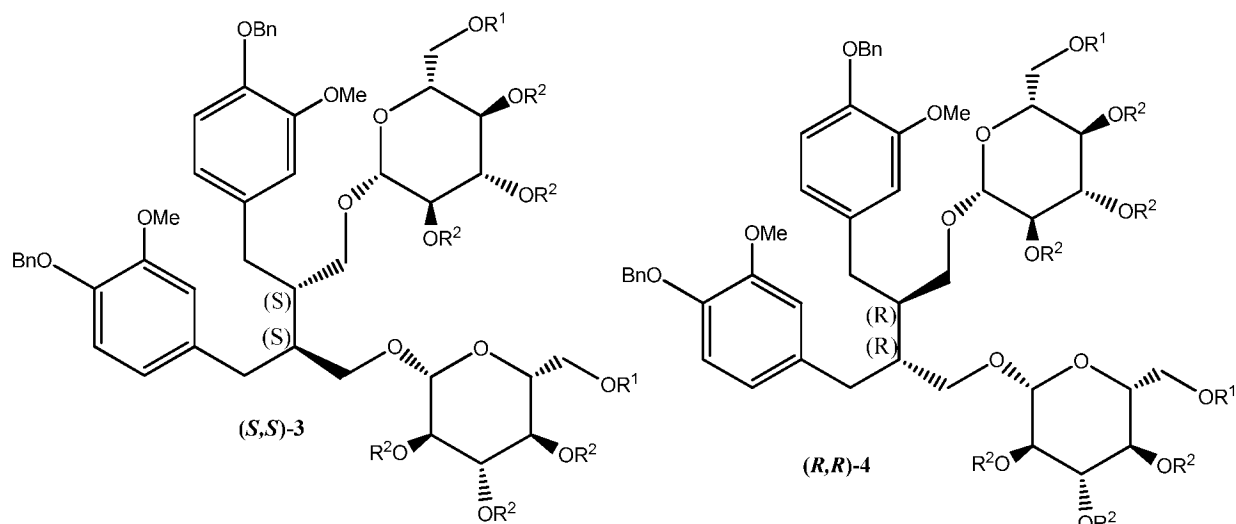
(b) отщепление бензиловых эфиров соединений формулы ((*S,S*)-3) и ((*R,R*)-4) с получением смеси соединений формулы ((*S,S*)-5) и ((*R,R*)-6):



(с) необязательно разделение смеси соединений формулы ((S,S)-5) и формулы ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-5) или соединения формулы ((R,R)-6); и

(d) снятие защитных групп с соединения формулы ((S,S)-5), соединения формулы ((R,R)-6) или смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6) с получением соединения формулы ((S,S)-SDG-1), соединения формулы ((R,R)-SDG-2) или смеси соединений формулы ((S,S)-SDG-1) и ((R,R)-SDG-2).

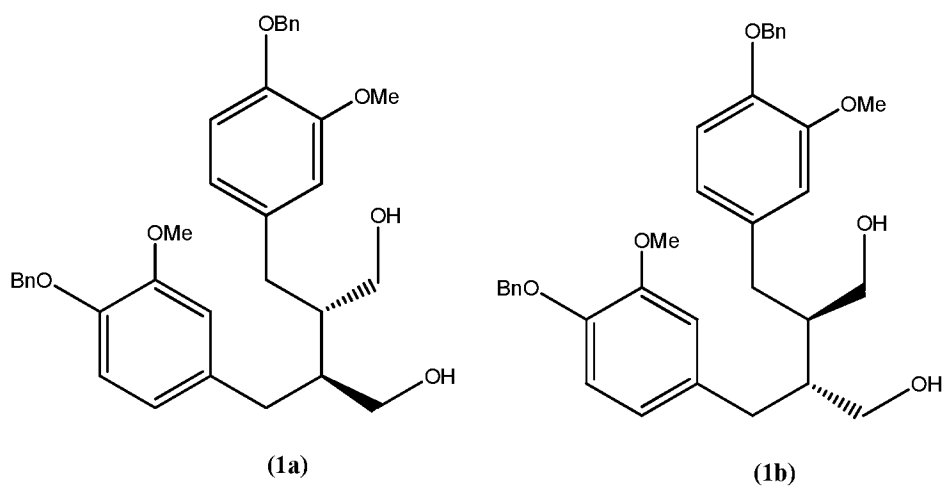
2. Способ получения смеси соединений формулы ((S,S)-3) и формулы ((R,R)-4):



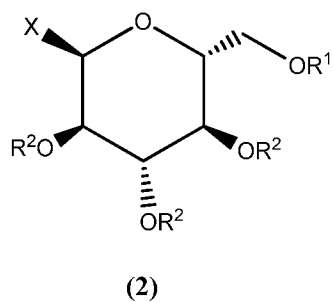
где R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

причем способ предусматривает:

реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b):



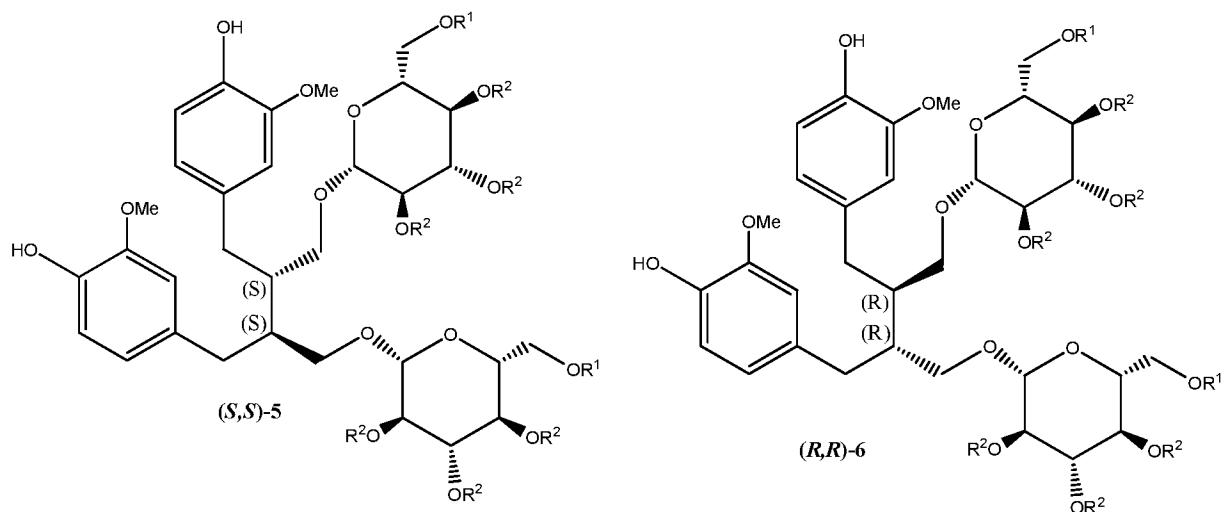
с соединением формулы (2):



где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,

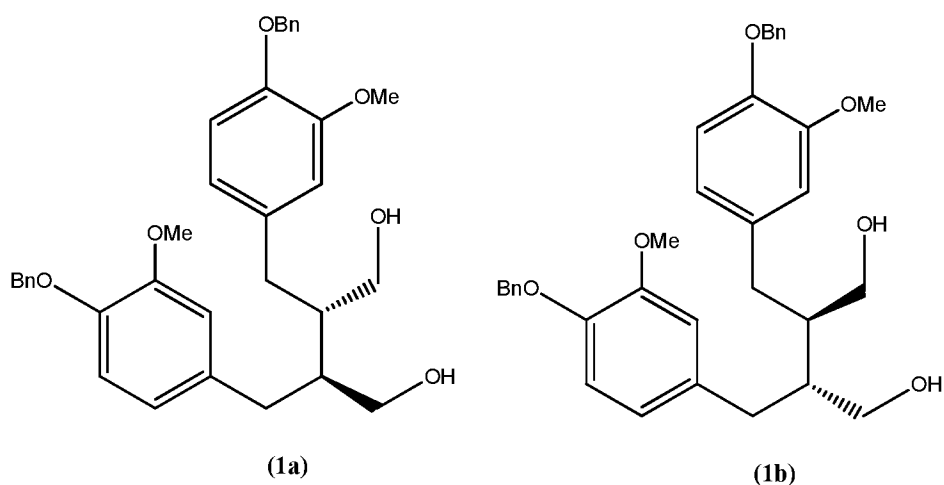
с получением смеси соединений формулы ((S,S)-3) и формулы ((R,R)-4).

3. Способ получения смеси соединений формулы ((S,S)-5) и ((R,R)-6):

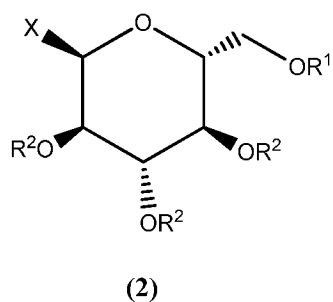


где R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,
причем способ предусматривает:

(а) реакцию соединения формулы (1a), (1b) или смеси соединений формулы (1a) и (1b):



с соединением формулы (2):

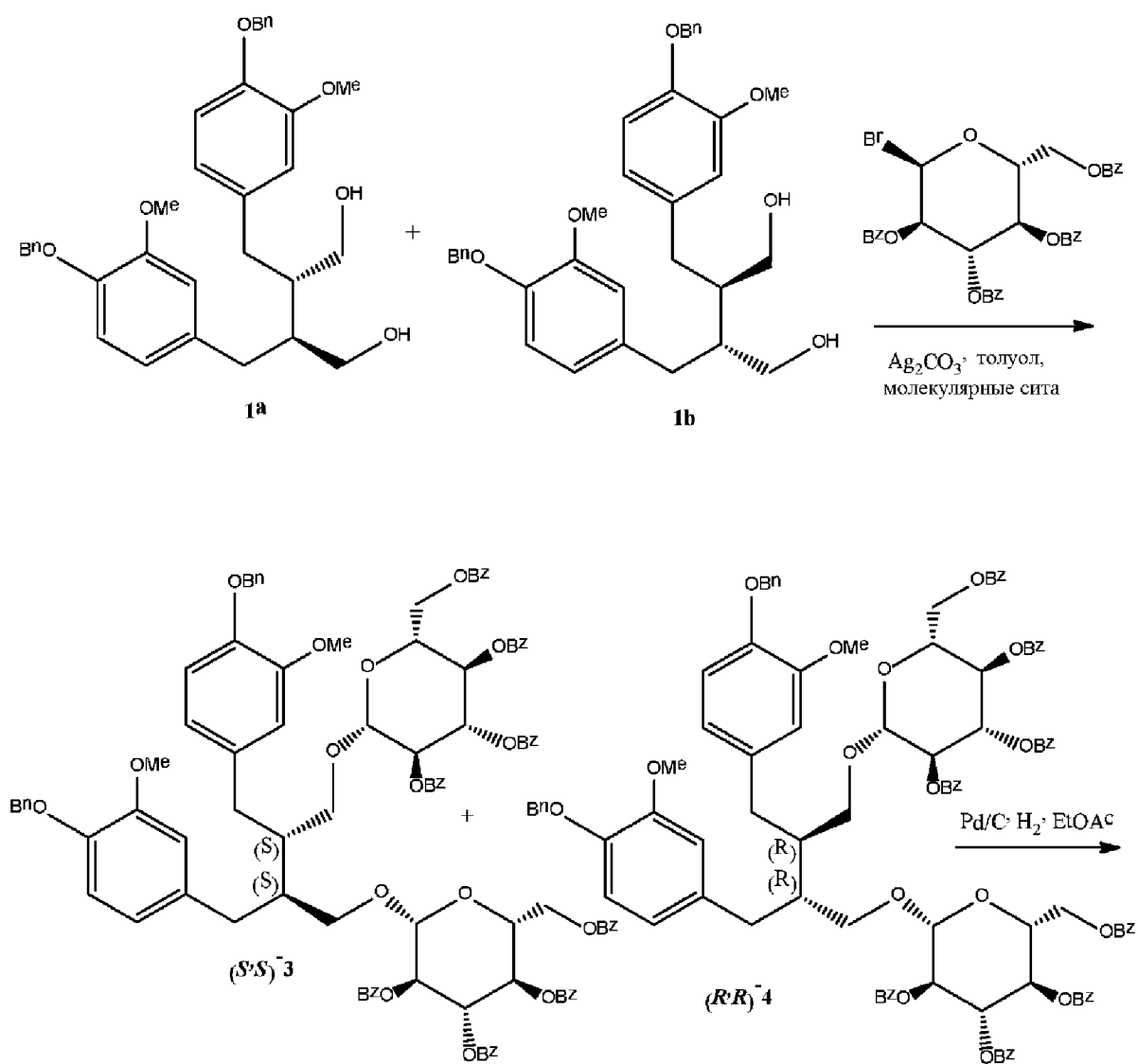


где X представляет собой галоген, а R^1 и каждый R^2 независимо представляют собой защитную группу,
с получением смеси соединений формулы ((S,S)-3) и формулы ((R,R)-4):

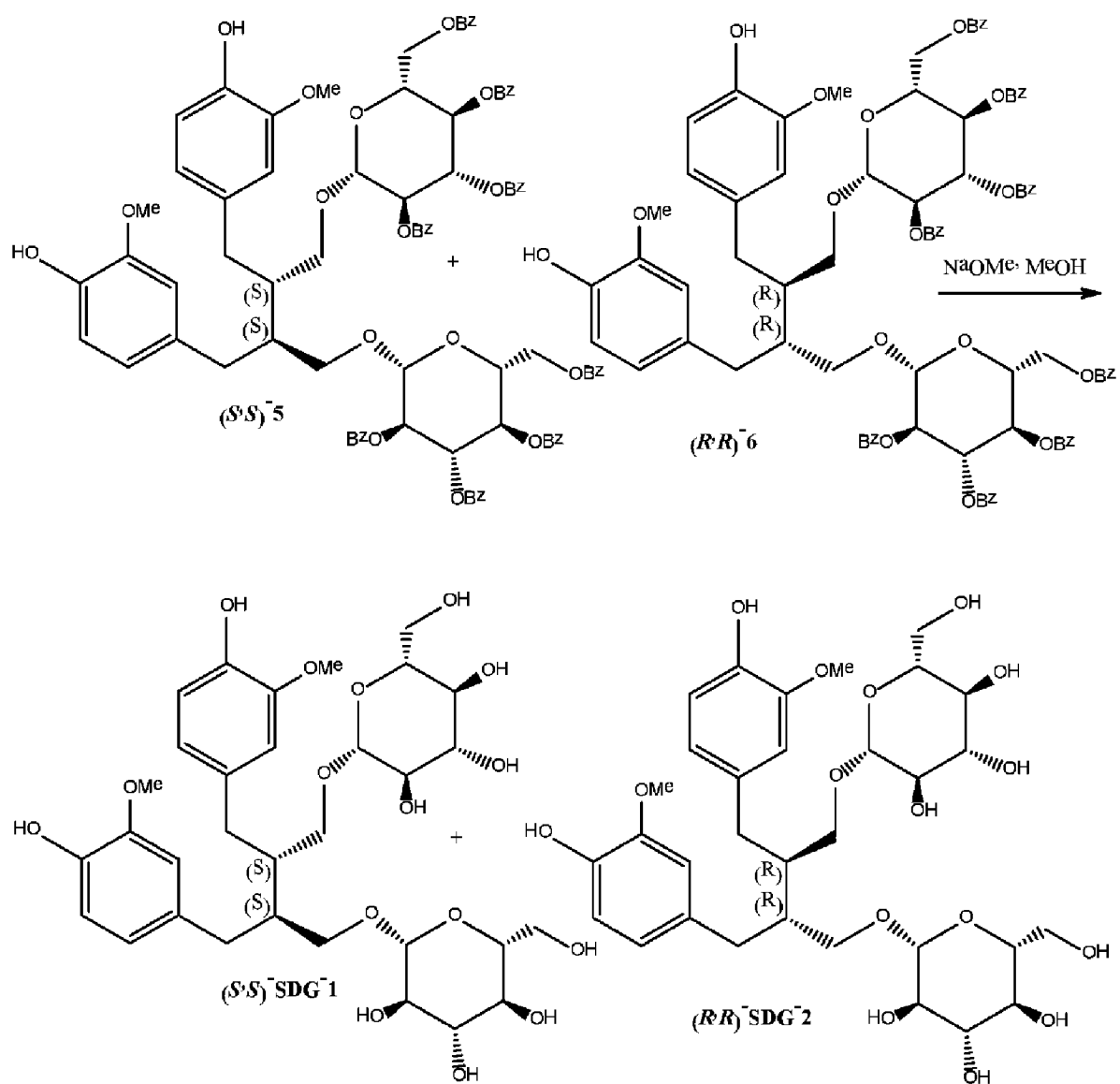
14. Способ по п. 13, в котором соль тяжелого металла выбирают из группы, состоящей из CAgF_3O , Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgO_2CCH_3 , AgClO_4 , $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 и их комбинаций.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором стадию (а) проводят в присутствии активированных молекулярных сит.

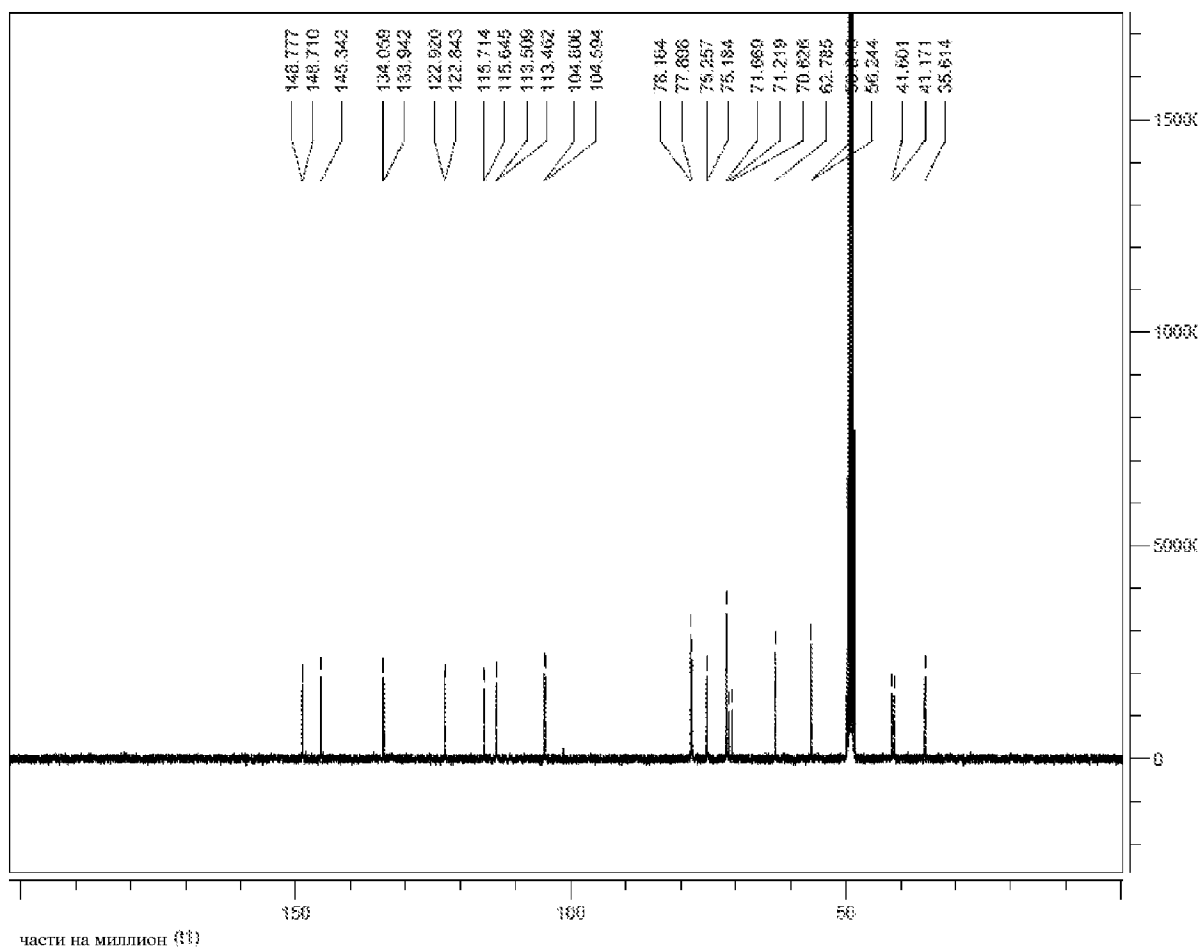
Фиг. 1



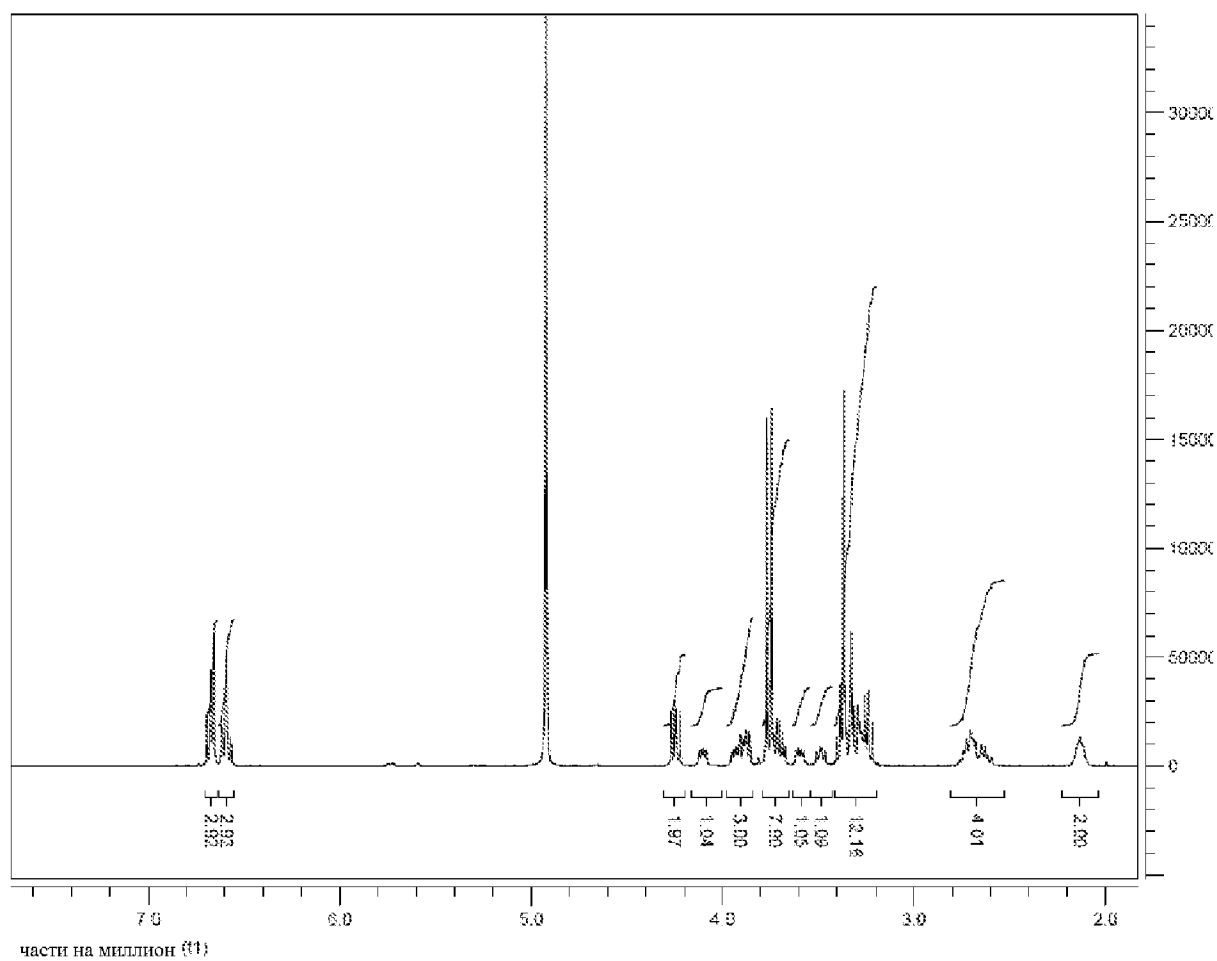
Фиг. 1 (продолжение)



Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3В

```

NAME          2038-22
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20170126
Time          8.51
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPQNP 1H/
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       MeOD
NS            32
DS            4
SWH           23980.814 Hz
FIDRES        0.365918 Hz
AQ            1.3664756 sec
RG            512
DW            20.850 usec
DE            18.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.60000000 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1

```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.25 usec
PL1           0.55 dB
PL1W          35.18820572 W
SFO1          100.6228298 MHz

```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         90.00 usec
PL2           4.90 dB
PL12          20.46 dB
PL13          21.00 dB
PL2W          3.30822015 W
PL12W         0.09195905 W
PL13W         0.08120718 W
SFO2          400.1316005 MHz
SI            32768
SF            100.6127690 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40

```

Фиг. 4

