



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104245668 B

(45)授权公告日 2017.05.17

(21)申请号 201380020005.4
 (22)申请日 2013.02.20
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104245668 A
 (43)申请公布日 2014.12.24
 (30)优先权数据
 61/601,226 2012.02.21 US
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2014.10.15
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2013/026780 2013.02.20
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02013/126360 EN 2013.08.29
 (73)专利权人 细胞基因公司
 地址 美国新泽西州
 (72)发明人 贾斯提·文卡特斯瓦拉鲁
 奇恩纳皮莱·拉詹迪兰
 纳尔拉马迪·拉维库马·雷迪
 泰伦斯·约瑟夫·康诺利
 亚历山大·L·卢切尔曼
 杰弗里·埃克特
 安东尼·约瑟夫·弗兰克

C07C 315/04(2006.01)
 C07C 317/24(2006.01)
 C07C 317/28(2006.01)
 (56)对比文件
 US 3697512 A,1972.10.10,
 CN 102209709 A,2011.10.05,
 US 6020358 A,2000.02.01,
 US 6011050 A,2000.01.04,
 US 2010324108 A1,2010.12.23,
 Hua Zhang 等.Practical and
 stereoselective synthesis of b-amino
 sulfones from alkyl phenyl sulfones and
 N-(tert-butylsulfinyl) aldimines.
 《Org.Biomol.Chem.》.2011,第9卷第6502-6505
 页.
 Guangcheng Liu 等.Synthesis of
 Enantiomerically Pure N-tert-
 Butanesulfinyl Imines (tert-
 Butanesulfinimines) by the Direct
 Condensation of tert-Butanesulfinamide
 with Aldehydes and Ketones.《J.Org.Chem.》
 .1999,第64卷(第4期),第1278-1284页. (续)

审查员 靳贝贝

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
 有限公司 11262
 代理人 王思琪 郑霞

(51)Int.Cl.
 C07C 315/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书20页

(54)发明名称
 用于制备(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯
 基)-2-甲烷磺酰基乙胺的工艺

(57)摘要
 本发明提供的是用于制备2-[1-(3-乙氧基-
 4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基
 氨基异吡啶啉-1,3-二酮合成中的氨基砜中间体的
 新工艺,2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-

甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吡啶啉-1,3-
 二酮可用于预防或治疗与异常高水平或活性的
 TNF-α有关的疾病或病症。本发明进一步提供的是
 用于商业生产(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯
 基)-2-甲烷磺酰基乙胺的工艺。

CN 104245668 B

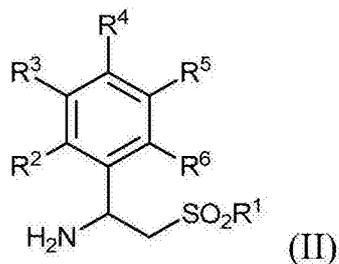
[接上页]

(56)对比文件

Chunbo Lai 等. One-pot approach for the regioselective synthesis of β -keto sulfones based on acid-catalyzed reaction of sulfonyl chlorides with arylacetylenes and water. 《Tetrahedron Letters》. 2005, 第46卷(第3期), 第513-515页.

Francisco Vela^zquez 等
. Stereoselective Synthesis of α -Substituted α -Amino Sulfones and Sulfonamides via Addition of Sulfonyl Anions to Chiral N-Sulfinyl Imines. 《ORGANIC LETTERS》. 2006, 第18卷(第4期), 第789-792页.

1. 用于制备式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的工艺:



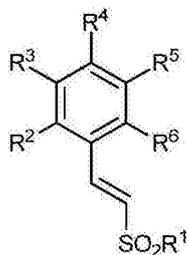
其中:

R^1 为 C_1 - C_6 烷基; 且

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时独立地为氢、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$,

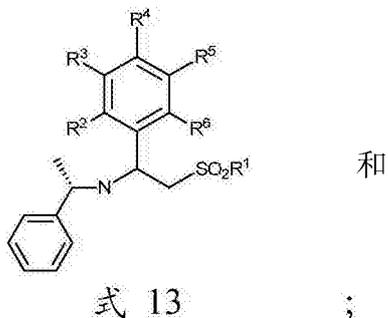
所述工艺包括:

1) 将 (S)- α -甲基苄胺与式 14 的化合物



式 14

接触, 以获得式 13 的化合物



2) 对式 13 的化合物脱保护。

2. 权利要求 1 的工艺, 其中 R^1 为 $-CH_3$; R^2 为 H; R^3 为 H; R^4 为 $-OCH_3$; R^5 为 $-OCH_2CH_3$; 且 R^6 为 H。

3. 权利要求 1 的工艺, 其中采用催化氢化对式 13 的化合物脱保护。

用于制备(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺的工艺

[0001] 本申请要求2012年2月21日提交的美国临时申请顺序号第61/601,226号的权益,该美国临时申请通过引用其全部结合到本文中并且用于所有目的。

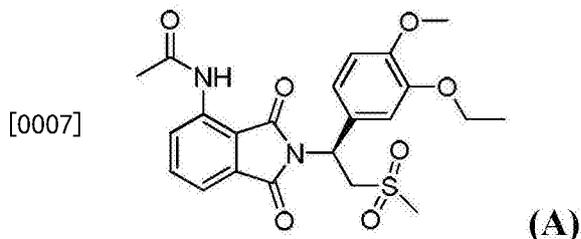
[0002] 1.发明领域

[0003] 本文提供的是用于制备2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮合成中的氨基磺中间体的新工艺,2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮可用于预防或治疗与异常高水平或活性的TNF- α 有关的疾病或病症。本文进一步提供的是用于商业生产(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺的工艺。

[0004] 2.发明背景

[0005] 炎症性疾病例如关节炎、相关的关节炎病症(例如,骨关节炎、类风湿性关节炎和银屑病性关节炎)、炎症性肠疾病(例如,克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎)、脓毒病、银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎和慢性阻塞性肺疾病、慢性炎症性肺疾病是常见的疑难疾病。增强的或不受调节的TNF- α 产生在炎症反应中起重要作用,在炎症性疾病的动物模型中,给予其拮抗剂能阻断慢性和急性反应。许多小分子抑制剂已经证明能够治疗或预防由TNF- α 引起的炎症性疾病(有关综述参见Lowe,1998Exp.Opin.Ther.Patents 8:1309-1332)。这样的一类分子是取代的苯乙基磺,如在美国专利号6,020,358、6,962,940、7,208,526和7,659,302及美国专利公布号2008/0234359中所描述的,所述美国专利和美国专利公布均通过引用其全部结合到本文中。例如,2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮(也称为阿普斯特(Apremilast))或其药学上可接受的前药、代谢物、多晶型物、盐、溶剂化物或笼形包合物(clathrate)的(+)-对映异构体是一种新型口服多功能免疫调节剂,其特异性地抑制PDE4和抑制由人的类风湿性滑膜细胞自发产生TNF- α ,因此缓解实验性关节炎。(McCann等人,Arthritis Res.Ther.2010,12(3):R107)。这种化合物是在加速程序中用于治疗银屑病。

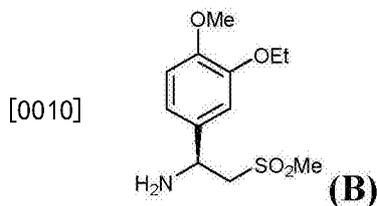
[0006] 不受理论的限制,2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮的(+)-对映异构体被认为是(S)-N-(2-(1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)乙酰胺,其具有下列结构(化合物A):



[0008] 用于合成化合物A的现有方法描述于美国专利第6,962,940号,名称为“(+) -2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl ethyl]-4-acetylaminois oindoline-1,3-dione:Methods Of Using And Compositions Thereof (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧

基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吡啶啉-1,3-二酮:使用方法及其组合物”,或美国专利公布号2010/0168475,所述美国专利和美国专利公布各自通过引用其全部结合到本文中。一般而言,采用美国专利第6,020,358号(通过引用其全部结合到本文中)中描述的方法,可以容易地制备外消旋的2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吡啶啉-1,3-二酮。相应的(+)-对映异构体可以通过本领域已知的技术由外消旋化合物分离得到。实例包括但不限于手性盐的形成及手性或高效液相色谱法“HPLC”的使用,以及手性盐的形成和结晶。参见例如, Jacques, J. 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel 编著, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0009] 在一个具体的方法中, 2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吡啶啉-1,3-二酮的(+)-对映异构体是由3-乙酰氨基邻苯二甲酸酐和(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)的手性氨基酸盐合成。



[0011] (S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺的手性氨基酸盐包括但不限于用以下各氨基酸的L-异构体形成的盐:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、鸟氨酸、4-氨基丁酸、2-氨基异丁酸、3-氨基丙氨酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟基脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、半胱氨酸(cysteic acid)、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸和N-乙酰基-L-亮氨酸。一种具体的手性氨基酸盐是(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺N-乙酰基-L-亮氨酸盐,其由在甲醇中的1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺和N-乙酰基-L-亮氨酸解析得到。

[0012] 尽管这些方法能够并且可用于制备化合物A,但是对这些方法作出修改有可能性,这可导致产生更高效率、更有成本效益、更具商业利益和更安全的合成。

[0013] 在本申请第2节中的任何参考文献的引用都不得视为是承认这些参考文献就是本申请的现有技术。

[0014] 3. 发明概述

[0015] 本文提供的是用于生产在阿普斯特制备中的关键中间体化合物即氨基砜(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)的工艺,所述工艺是有成本效益的和用商业试剂容易规模化的,并且不涉及任何经典的手性分离。在一个实施方案中,本文提供的是用于制备氨基砜的工艺,包括以下步骤:(a)使任选取代的苯甲腈与二烷基砜偶联;(b)水解偶联产物,得到β-酮基砜;(c)使β-酮基砜与手性助剂反应,生成手性烯胺;(d)将手性烯胺还原,得到N-保护的氨基砜;和(e)任选地将N-保护的氨基砜脱保护。

[0016] 在另一个实施方案中,本文提供的是用于制备氨基砜的工艺,包括以下步骤:(a)使手性助剂与醛或酮缩合;(b)向缩合产物中加入亲核试剂;和(c)将所得加成产物脱保护。

[0017] 在再一些实施方案中,本文提供的是如流程1中叙述的用于制备氨基砜的工艺,其中R和R¹-R⁶如下所述。

[0018] 在又一些实施方案中,本文提供的是如流程2和流程3中叙述的用于制备氨基砜的工艺,其中R¹-R⁶如下所述。

[0019] 在又一个实施方案中,本文提供的工艺可用于制备氨基砜或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。在再又一个实施方案中,本文提供的工艺可用于制备用于预防或治疗与异常高水平或活性的TNF- α 有关的疾病或病症的化合物。在再又一个实施方案中,本文提供的工艺可用于制备用于治疗或预防炎症性病症的化合物。

[0020] 4.发明详述

[0021] 4.1术语

[0022] 如本文所用的和除非另外说明,术语“卤代(halo)”、“卤素(halogen)”或诸如此类的术语是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0023] 如本文所用的和除非另外说明,术语“较低分子量卤代”是指-F或-Cl。

[0024] 如本文所用的和除非另外说明,术语“较高分子量卤代”是指-Br或-I。

[0025] 如本文所用的和除非另外说明,术语“烷基”是指饱和、单价、直链或支链的烃链。烷基基团的实例包括但不限于(C₁-C₆)烷基基团,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基。较长的烷基基团包括庚基、辛基、壬基和癸基基团。烷基基团可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。

[0026] 如本文所用的和除非另外说明,术语“烷氧基”是指通过氧原子连接到另一个基团上的烷基基团(即,-O-烷基)。烷氧基基团可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷氧基基团的实例包括但不限于(C₁-C₆)烷氧基基团,例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-异丙基、-O-2-甲基-1-丙基、-O-2-甲基-2-丙基、-O-2-甲基-1-丁基、-O-3-甲基-1-丁基、-O-2-甲基-3-丁基、-O-2,2-二甲基-1-丙基、-O-2-甲基-1-戊基、3-O--甲基-1-戊基、-O-4-甲基-1-戊基、-O-2-甲基-2-戊基、-O-3-甲基-2-戊基、-O-4-甲基-2-戊基、-O-2,2-二甲基-1-丁基、-O-3,3-二甲基-1-丁基、-O-2-乙基-1-丁基、-O-丁基、-O-异丁基、-O-叔丁基、-O-戊基、-O-异戊基、-O-新戊基和-O-己基。

[0027] 如本文所用的和除非另外说明,术语“低级烷基”是指具有1至4个碳原子的烷基。实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基和叔丁基(^tBu或叔丁基)。

[0028] 如本文所用的和除非另外说明,术语“低级烷氧基”是指通过氧原子连接到另一个基团的低级烷基基团(即,-O-低级烷基)。实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基和叔丁氧基(^tOBu或t-丁氧基)。

[0029] 如本文所用的和除非另外说明,术语“醇”是指被-OH基团取代的任何化合物。

[0030] 除非另外说明,本文提供的化合物(包括可用于制备本文提供的化合物的中间体,其含有反应性官能基团(例如但不限于羧基、羟基和氨基部分))也包括其被保护的衍生物。

“被保护的衍生物”是其中一个或多个反应位点被一个或多个保护基(也称为封闭基团)封闭的那些化合物。对于羧基部分,合适的保护基包括苄基、叔丁基等。对于氨基和酰氨基基团,合适的保护基包括乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。对于羟基,合适的保护基包括苄基等。其它合适的保护基是本领域普通技术人员众所周知的。用于安装和脱去保护基的保护基和反应条件的选择和使用描述于T.W.Green,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York,1999,所述文献通过引用其全部结合到本文中。

[0031] 如本文所用的和除非另外说明,术语“取代的”当用于描述化合物或化学部分时是指该化合物或化学部分的至少一个氢原子被第二个化学部分置换。在一个实施方案中,第二个化学部分可以是不影响该化合物的所需活性的任何所需取代基。取代基的实例是在本文公开的示例性化合物和实施方案中找到那些,以及卤素;C₁₋₈烷基;C₂₋₈烯基;C₂₋₈炔基;羟基;C₁₋₆烷氧基;氨基;硝基;硫醇;硫醚;亚胺;氰基;酰氨基;膦酸酯基(phosphonato);膦;羧基;硫代羰基;磺酰基;磺酰胺;酮;醛;酯;氧代(=O);卤代烷基(例如,三氟甲基);碳环的环烷基,其可以是单环的或稠合或非稠合多环的(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)或杂环烷基,其可以是单环的或稠合或非稠合多环的(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噁嗪基);碳环的或杂环的、单环的或稠合或非稠合的多环芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基);氨基(伯、仲或叔);o-低级烷基;o-芳基;芳基-低级烷基;CO₂CH₃;CONH₂;OCH₂CONH₂;NH₂;SO₂NH₂;OCHF₂;CF₃;OCF₃; -NH((C₁₋₈)烷基); -N((C₁₋₈)烷基)₂; -NH((C₆)芳基); -N((C₆)芳基)₂; -CHO; -CO((C₁₋₈)烷基); -CO((C₆)芳基); -CO₂((C₁₋₈)烷基); 和-CO₂((C₆)芳基); 和这样的部分也可以任选被稠合-环结构或桥取代,例如-OCH₂O-。这些取代基可以任选地被选自所述基团的取代基进一步取代。

[0032] 如本文所用的和除非另外说明,“基本上不含(substantially free)”某种化合物的组合物是指该组合物含有小于约20%(重量)、更优选小于约10%(重量)、甚至更优选小于约5%(重量)和最优选小于约3%(重量)的所述化合物。

[0033] 如本文所用的和除非另外说明,术语“立体化学纯的”是指包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体的组合物。在如本文所用的某些实施方案中,具有对映异构体过量(“ee”)约99%、95%、90%、85%或80%的组合物是立体化学纯的。

[0034] 如本文所用的和除非另外说明,术语“对映异构体纯的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。

[0035] 如本文所用的和除非另外说明,术语“外消旋的”或“外消旋物”是指相对于分子中的所有手性中心,约50%的一种对映异构体和约50%的相应对映异构体。本公开包括本文提供的化合物的所有对映异构体纯的、对映异构体富集的、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的和外消旋的混合物。

[0036] 如本文所用的和除非另外说明,术语“本文提供的工艺(process(es) provided herein)”是指可用于制备本文提供的化合物的本文公开的方法(the methods disclosed herein)。本实施方案也包括对本文公开的方法(例如,起始材料、试剂、保护基、溶剂、温度、反应时间、纯化)的修改。

[0037] 如本文所用的和除非另外说明,术语“加入”或诸如此类的术语是指使一种反应物、试剂、溶剂、催化剂等与另一种反应物、试剂、溶剂、催化剂等接触。反应物、试剂、溶剂、催化剂等可以单独、同时或分开加入并且可以以任何顺序加入。它们可以在热的存在或不存在下加入并且可以任选地在惰性气氛下加入。

[0038] 如本文所用的和除非另外说明,术语“偶联”或诸如此类的术语是指两种或两种以上反应物通过化学反应共价连接。这种连接可以通过酸、碱、活化剂、催化剂等促进。这种连接可以在热、光、声(超声)、微波辐射等的存在或不存在下发生并且任选地在惰性气氛下发生。

[0039] 如本文所用的和除非另外说明,“基本上完成”或被推进至“基本上完成(substantial completion)”的反应是指反应物含有超过约80%(%收率)、更优选超过约90%(%收率)、甚至更优选超过约95%(%收率)和最优选超过约97%(%收率)的所需产物。

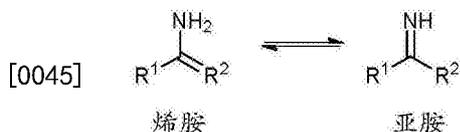
[0040] 如本文所用的和除非另外说明,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的无机酸或有机酸制备的盐。合适的无毒酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。例如,具体的药学上可接受的盐是盐酸盐、马来酸盐和酒石酸盐。

[0041] 如本文所用的和除非另外说明,术语“水合物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的水的本文提供的化合物或其盐。

[0042] 如本文所用的和除非另外说明,术语“溶剂化物”是指由一个或多个溶剂分子与本文提供的化合物的缔合形成的溶剂化物。术语“溶剂化物”包括水合物(例如,一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0043] 如本文所用的和除非另外说明,术语“多晶型物”是指本文提供的化合物或其络合物的固体结晶形式。同一种化合物的不同多晶型物可以表现出不同的物理、化学和/或光谱性质。

[0044] 如本文所用的和除非另外说明,术语“互变异构体(tautomer)”是指可以彼此平衡的化合物的异构体形式。该异构体形式的浓度将取决于化合物在其中存在的环境并且可以根据例如该化合物是固体还是在有机溶液或水性溶液中而不同。例如,烯胺和亚胺可以呈现出下列异构体形式,它们被称为彼此的互变异构体:



[0046] 如本文所用的和除非另外说明,短语“与异常高水平或活性的TNF- α 有关的疾病或病症”是指如果TNF- α 的水平或活性较低则不会产生、经受或引起症状的疾病或病症,或者可通过降低TNF- α 水平或活性预防或治疗的疾病或病症。

[0047] 如本文所用的和除非另外说明,术语“治疗”或诸如此类的术语是指因给予一种或多种疗法(例如,一种或多种治疗剂,例如本文提供的化合物)所导致的疾病或病症的进展、严重程度和/或持续时间的降低或改善,或者疾病或病症的一个或多个症状(优选地,一个或多个可辨别的症状)的改善。

[0048] 如本文所用的和除非另外说明,术语“预防”或诸如此类的术语是指使获得或发生给定疾病或病症的风险降低,或者降低或抑制给定疾病或病症的一个或多个症状的复发、发作或发展。

[0049] 基团或试剂的首字母缩略词或符号具有下述定义:ProtG=保护基;Cbz=苄氧基羰基;Boc=叔丁氧基羰基;Fmoc=9-芴基甲氧基羰基;p-TsOH=对甲苯磺酸;TFA=三氟乙酸;TMSCl=三甲基甲硅烷基氯;DMAP=N,N-二甲基氨基吡啶;DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;CDI=1,1'-羰基二咪唑;NBS=N-溴代琥珀酰亚胺;VAZO[®]=1,1'-偶氮双-(环己烷甲腈);DMF=N,N-二甲基甲酰胺;THF=四氢呋喃;DCM=二氯甲烷;MTBE=甲基叔丁基醚。

[0050] 如果在描绘的结构和给出该结构的名称之间有出入,则应该偏重于该描绘的结构。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学没有用例如加粗线或虚线标出,则该结构或该结构的一部分应该被解释为包括该结构的所有立体异构体。

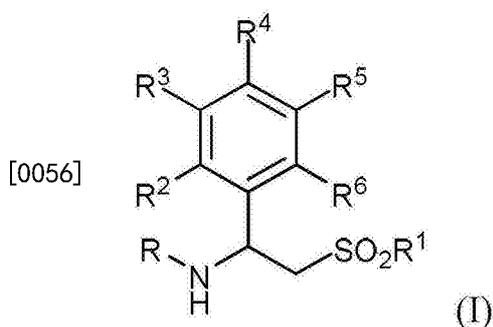
[0051] 本文提供的实施方案可以参考下面的发明详述和说明性的实施例来更全面地理解,这些实施例意欲例举本发明的非限制性的实施方案。

[0052] 4.2 工艺

[0053] 本文提供的是用于商业生产手性氨基砜的有成本效益的和高效率的工艺,手性氨基砜可以是用于合成2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮(阿普斯特(Apremilast))的中间体,阿普斯特可用于预防或治疗与异常高水平或活性的TNF- α 有关的疾病或病症。具体地说,本文提供的是用于商业生产(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)的工艺。

[0054] 在有些实施方案中,本文提供的工艺利用手性助剂诱导手性并且消除对经典拆分的需求。在其它实施方案中,本文提供的工艺采用了酶促转氨基作用。在其它实施方案中,本文提供的工艺采用了不对称环氧化和开环。

[0055] 在一个实施方案中,本文提供的是用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的工艺:



[0057] 其中:

[0058] R为-CH(C₁-C₆烷基)Ar或氢;

[0059] R¹为C₁-C₆烷基;

[0060] R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中的每一个在每次出现时独立地为氢、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CF₃、-CN或-NO₂;和

[0061] Ar为芳基,

[0062] 所述工艺包括以下步骤的替代顺序(alternative sequence): (a) 使任选取代的苯甲腈与二烷基砒偶联; (b) 水解偶联产物, 得到 β -酮基砒; (c) 使 β -酮基砒与手性助剂反应, 生成手性烯胺; (d) 将手性烯胺还原, 得到N-保护的氨基砒; 和 (e) 任选地将N-保护的氨基砒脱保护。

[0063] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R为-CH(CH₃) 苯基。

[0064] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R为氢。

[0065] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R¹为-CH₃。

[0066] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R²、R³和R⁶各自为H, 和R⁴和R⁵各自为C₁-C₆烷氧基。

[0067] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R为-CH(C₁-C₆烷基) 芳基, R²、R³和R⁶各自为H, R¹为C₁-C₆烷基, R⁴为C₁-C₆烷氧基, 和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

[0068] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R为-CH(CH₃) 苯基, R²、R³和R⁶各自为H, R¹为-CH₃, R⁴为-OCH₃, 和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0069] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R、R²、R³和R⁶各自为H, R¹为C₁-C₆烷基, R⁴为C₁-C₆烷氧基, 和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

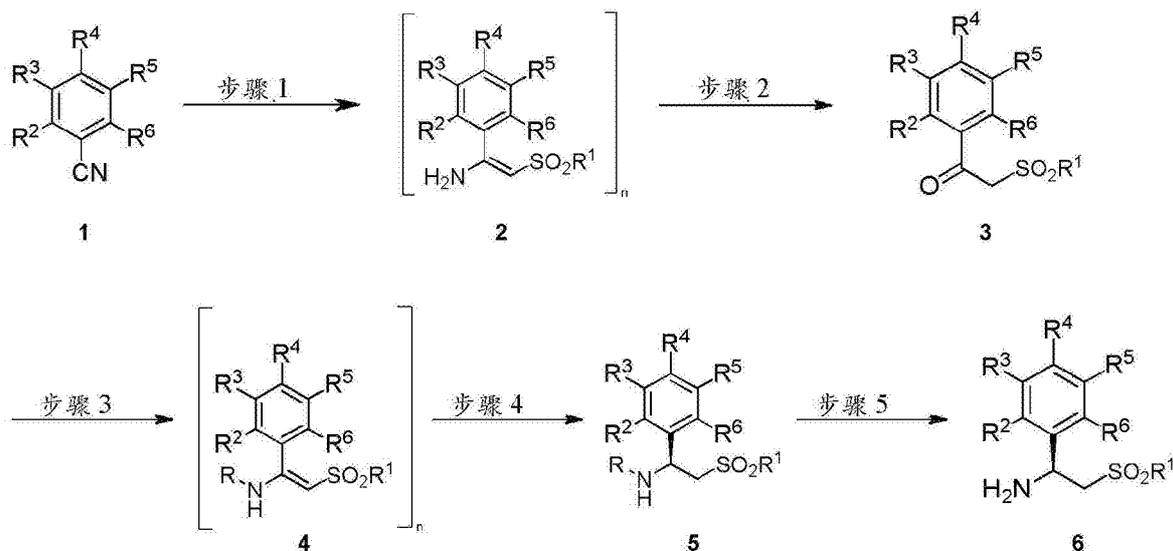
[0070] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺, 其中R、R²、R³和R⁶各自为H, R¹为-CH₃, R⁴为-OCH₃, 和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0071] 在有些实施方案中, 在以上描述的工艺中的偶联步骤在碱性条件下发生。在有些实施方案中, 在以上描述的工艺中的水解步骤在酸性条件下发生。在有些实施方案中, 在以上工艺中描述的与手性助剂反应的步骤在酸存在下发生。在有些实施方案中, 所述手性烯胺在手性条件下被还原, 得到N-保护的氨基砒。

[0072] 在一个实施方案中, 所述苯甲腈是3-乙氧基-4-甲氧基苯甲腈。在一个实施方案中, 所述二烷基砒是二甲基砒。在一个实施方案中, 所述手性助剂是(S)- α -甲基苄胺, 它也被称为(S)-苯基乙胺。在一个实施方案中, 所述手性助剂是(R)-叔丁基亚磺酰胺。在一个实施方案中, 当手性助剂反应时所用的酸是路易斯酸(Lewis acid)。在一个实施方案中, 当与手性助剂反应时所用的酸是路易斯酸四乙醇钛(Ti(OEt)₄)。在一个实施方案中, 当与手性助剂反应时所用的酸是布忍司特酸(Bronsted acid)对甲苯磺酸(p-TsOH)。在一个实施方案中, 将所述N-保护的氨基砒脱保护是通过脱苄基。在一个实施方案中, 所述脱苄基是通过催化氢化。在一个实施方案中, 所述还原剂是硼氢化钠(NaBH₄)。

[0073] 在有些实施方案中, 本文提供的是用于制备氨基砒的工艺, 包括衍生自手性助剂的烯胺的非对映选择性还原(diastereoselective reduction), 如以下流程1中所描绘的。

[0074]



流程 1

[0075] 在这些实施方案中, R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个如上定义。在流程 1 的一个实施方案中, 步骤 1 的特征为偶联, 步骤 2 是烯胺水解, 步骤 3 是采用手性助剂的烯胺形成, 步骤 4 是非对映选择性烯胺还原, 和步骤 5 是 N -保护的氨基磺的任选脱保护。

[0076] 在流程 1 的一个实施方案中, 在步骤 1 中, 二甲基磺 ($R^1 = -CH_3$) 用丁基锂脱质子化, 和向所得阴离子中加入 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲腈 1 (其中 $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$)。然后在步骤 2 中, 所得烯胺 2 (其中 $R^1 = -CH_3$) 用 HCl 水溶液水解, 提供 β -酮基磺 3。然后在步骤 3 中, 在 2.0 当量的四乙醇钛或催化量 (0.2 当量) 的对甲苯磺酸的存在下, 使这种中间体与手性助剂 (S)- α -甲基苄胺反应, 生成手性烯胺 4 (其中 $R = (S)$ - α -甲基苄基), 该产物不经过分离, 而是在步骤 4 中通过加入硼氢化钠和乙酸而在原位被还原, 提供苄基-保护的氨基磺 5。在一个实施方案中, 化合物 5 可任选地转变成盐 (例如盐酸盐), 然后分离 (例如, 分离为异丙醇溶剂化物 HCl 盐) 而被纯化。在最后的步骤 5 中, 通过在 10% $Pd-C$ 或 5% $Pd-C$ 催化剂上在甲醇中催化氢化脱苄基, 从而选择性地脱去 α -甲基苄基基团 “ R ” 并且得到氨基磺 6, 氨基磺 6 是化合物 B (其中 $R = R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$)。

[0077] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工艺, 其中 R 为 $-CH(CH_3)$ 苄基。

[0078] 在一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工艺, 其中 R 为氢。

[0079] 在流程 1 的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工艺, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

[0080] 在流程 1 的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为 H , 和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0081] 在流程 1 的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工艺, 其中 R 为 $-CH(C_1-C_6$ 烷基) 芳基, R^2 、 R^3 和 R^6 各自为 H , R^1 为 C_1 - C_6 烷基, R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基, 和 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基。

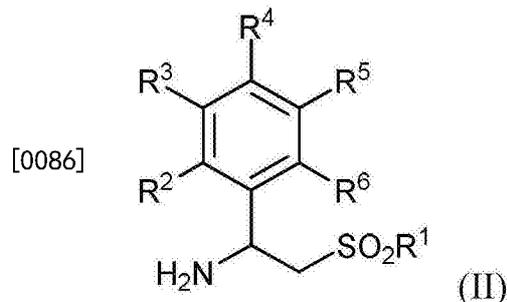
[0082] 在流程 1 的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式 I 的化合物的工

艺,其中R为-CH(CH₃)苯基,R²、R³和R⁶各自为H,R¹为-CH₃,R⁴为-OCH₃和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0083] 在流程1的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺,其中R、R²、R³和R⁶各自为H,R¹为C₁-C₆烷基,R⁴为C₁-C₆烷氧基,和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

[0084] 在流程1的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式I的化合物的工艺,其中R、R²、R³和R⁶各自为H,R¹为-CH₃,R⁴为-OCH₃和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0085] 在另一个实施方案中,本文提供的是用于制备式II的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的工艺:



[0087] 其中:

[0088] R¹为C₁-C₆烷基;和

[0089] R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中的每一个在每次出现时独立地为氢、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CF₃、-CN或-NO₂;

[0090] 所述工艺包括以下步骤的替代顺序:(a)使手性助剂与醛或酮缩合;(b)向缩合产物中加入亲核试剂;和(c)将所得加成产物脱保护。

[0091] 在一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R¹为-CH₃。

[0092] 在一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H,和R⁴和R⁵各自为C₁-C₆烷氧基。

[0093] 在一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为C₁-C₆烷基,R⁴为C₁-C₆烷氧基,和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

[0094] 在一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为-CH₃,R⁴为-OCH₃,和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0095] 在有些实施方案中,在以上描述的工艺中的加成步骤在碱性条件下发生。在有些实施方案中,将所得加成产物脱保护在酸性条件下发生。

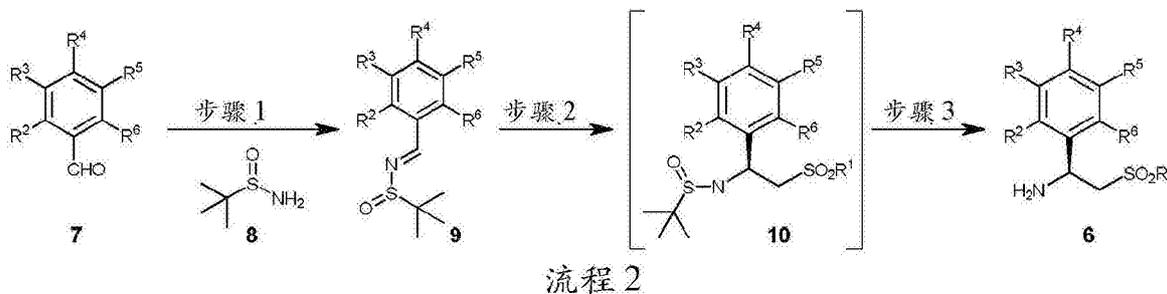
[0096] 在该工艺的一个实施方案中,所述醛是3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛。在该工艺的一个实施方案中,所述手性助剂是(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺或(R)-叔丁基亚磺酰胺(所谓的埃尔曼助剂(Ellman's auxiliary))。参见Liu等人,JACS,(1997)119:9913。在该工艺的一个实施方案中,所述手性助剂是(S)- α -甲基苄胺。在该工艺的一个实施方案中,所述亲核试剂是二甲基砷的锂阴离子,该锂阴离子可以任选地通过用丁基锂脱质子化来制备。

[0097] 市售的叔丁基亚磺酰胺与醛和酮的缩合在温和条件下进行并且提供高收率的叔丁基亚磺酰基胺。该叔丁基亚磺酰基基团能活化这些亚胺进行许多不同种类的亲核试剂的加成反应。后续在温和条件下去除该叔丁基亚磺酰基基团,干净利落地提供胺产物。这些叔丁基亚磺酰基胺在许多通用的构建单元(Ellman等人,Acc.Chem.Res.,(2002)35:984)

包括 β -氨基酸和酯的不对称合成中已经被作为中间体来使用(参见例如, Jacobsen和Skrydstrup, *J.Org.Chem.*, (2003) 68:7122; Tang和Ellman, *J.Org.Chem.*, (2002) 67:7819; Tang和Ellman, *J.Org.Chem.*, (1999) 64:12)。

[0098] 在有些实施方案中, 本文提供的是用于制备氨基砜的工艺, 包括在衍生自手性助剂的亚胺上的非对映选择性加成反应, 如以下流程2中所描绘的。

[0099]



[0100] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。在流程2的一个实施方案中, 步骤1的特征为亚胺形成, 步骤2是非对映选择性加成反应, 步骤3是N-保护的氨基砜的脱保护。

[0101] 在流程2的一个实施方案中, 在步骤1中, 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛7 (其中 $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) 与(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(所谓的埃尔蒙助剂(Ellman's auxiliary))8缩合, 得到亚胺9。在步骤2中, 二甲基砜($R^1 = -CH_3$)用丁基锂脱质子化, 然后加成得到亚胺9。在最后的步骤3中, 将所得加成产物中间体10在温和条件下(例如, HCl的甲醇溶液)脱保护, 得到氨基砜6, 氨基砜6是化合物B (其中 $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$)。

[0102] 在流程2的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

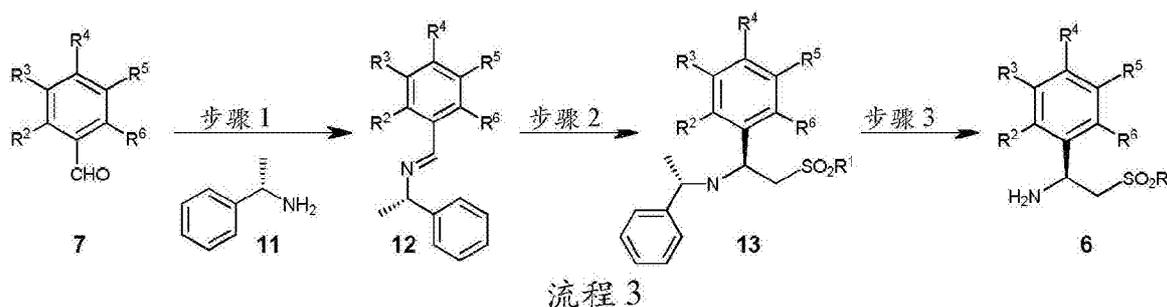
[0103] 在流程2的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H, 和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0104] 在流程2的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 C_1 - C_6 烷基, R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基, 和 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0105] 在流程2的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 $-CH_3$, R^4 为 $-OCH_3$, 和 R^5 为 $-OCH_2CH_3$ 。

[0106] 在有些实施方案中, 本文提供的是用于制备氨基砜的工艺, 包括在衍生自手性助剂的亚胺上的非对映选择性加成反应, 如以下流程3中所描绘的。

[0107]



[0108] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。在流程3的一个实施方案中, 步骤1的特征为亚胺形成, 步骤2是非对映选择性加成反应, 步骤3是N-保护的氨基砜的脱保护。

[0109] 在流程3的一个实施方案中, 在步骤1中, 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛7 (其中 $R^2=R^3=R^6=H$; $R^4=-OCH_3$, $R^5=-OCH_2CH_3$) 与(S)- α -甲基苄胺11缩合, 得到亚胺12。在步骤2中, 二甲基砜($R^1=-CH_3$) 用丁基锂脱质子化, 然后加成得到亚胺12 (有关亚胺的非对映选择性加成的一个实例参见例如美国专利第5,932,749号, 其中将烯丙基格氏试剂(Grignard) 加到3,4-亚甲基二氧基苯甲醛的(S)- α -甲基苄胺中, 82%收率和99% d.e.)。在最后的步骤3中, 然后将所得加成产物中间体13 (注意: 该产物与以上流程1的某些实施方案中获得的化合物5相同) 脱保护 (例如催化氢化), 得到氨基砜6, 氨基砜6是化合物B (其中 $R^2=R^3=R^6=H$; $R^1=-CH_3$, $R^4=-OCH_3$, $R^5=-OCH_2CH_3$)。

[0110] 在流程3的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

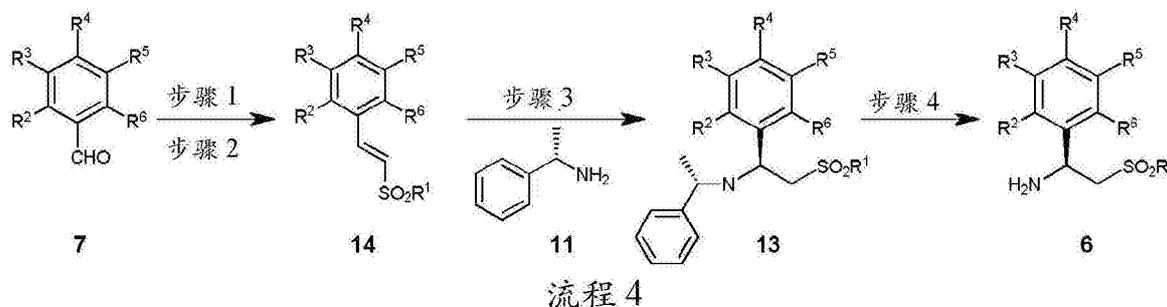
[0111] 在流程3的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H, 和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0112] 在流程3的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 C_1 - C_6 烷基, R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基, 和 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0113] 在流程3的一个实施方案中, 本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺, 其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 $-CH_3$, R^4 为 $-OCH_3$ 和 R^5 为 $-OCH_2CH_3$ 。

[0114] 在另一个实施方案中, 本文提供的是用于制备氨基砜的工艺, 包括在手性砜上, 手性助剂的非对映选择性加成反应, 如以下流程4中所描绘的。

[0115]



[0116] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。在流程4的一个实施方案中, 步骤1的特征为亲核加成, 步骤2是脱水, 步骤3是非对映选择性加成反应, 和步骤4是N-保护的氨基砜的脱保护。

[0117] 在流程4的一个实施方案中, 在步骤1和2中, 使3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛7 (其中 $R^2=R^3=R^6=H$; $R^4=-OCH_3$, $R^5=-OCH_2CH_3$) 与二烷基砜 (例如, 用丁基锂脱质子化的二甲基砜, 其中 $R^1=-CH_3$) 缩合, 得到 α , β -不饱和苯乙烯基砜14。在步骤3中, 将手性助剂(S)- α -甲基苄胺11 (其可以是脱质子化的 (例如用丁基锂碱) 或以中性形式) 加到加成产物14中, 得到中间体产物13 (注意: 该产物与以上流程1的某些实施方案中获得的化合物5相同)。在最后的步骤4中, 然后将产物13脱保护 (例如催化氢化), 得到氨基砜6, 氨基砜6是化合物B (其中 $R^2=R^3=R^6=H$; $R^1=-CH_3$, $R^4=-OCH_3$, $R^5=-OCH_2CH_3$)。

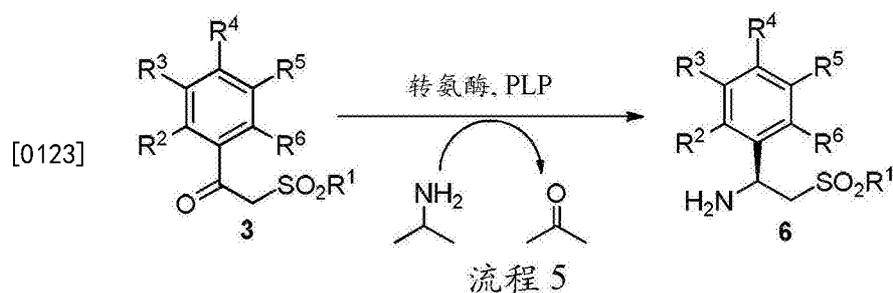
[0118] 在流程4的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R¹为-CH₃。

[0119] 在流程4的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H,和R⁴和R⁵各自为C₁-C₆烷氧基。

[0120] 在流程4的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为C₁-C₆烷基,R⁴为C₁-C₆烷氧基,和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

[0121] 在流程4的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为-CH₃,R⁴为-OCH₃,和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0122] 在其它实施方案中,本文提供的是用于制备氨基砜的工艺,包括酶促转氨基作用,如以下流程5中所描绘的。



[0124] 在这些实施方案中,R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中的每一个在每次出现时如上所定义。胺的生物催化产生利用了转氨酶类的酶,这类酶将氨基基团从供体有机化合物例如异丙胺转移到酮或醛受体上(Curr.Org.Chem,(2010),14:1914-1927;在API形成步骤中利用酶促转氨基作用的一个实例,参见Angew.Chem.Int.Ed.,(2011),50:1974-1976)。在本文提供的某些实施方案中,底物将是β-酮基砜3,β-酮基砜3也是本文描述的流程中的中间体。

[0125] 在流程5的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R¹为-CH₃。

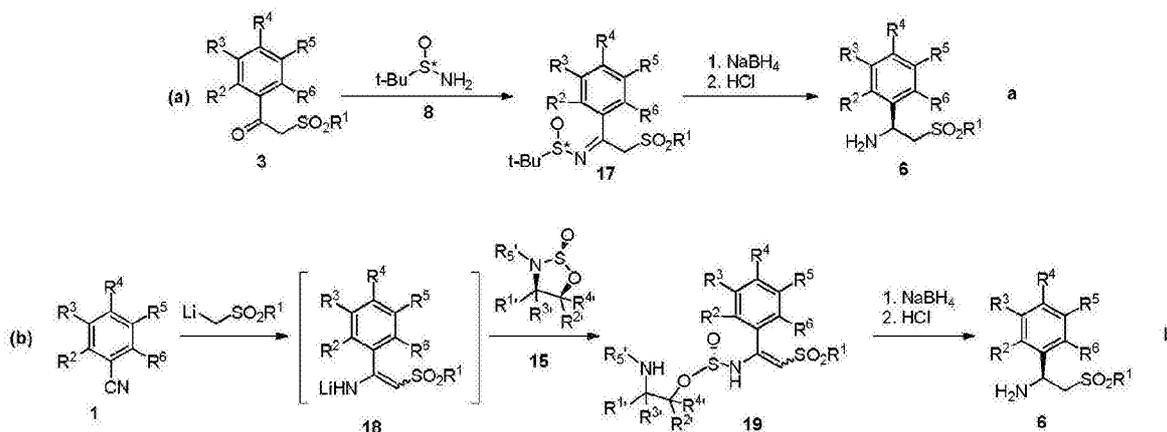
[0126] 在流程5的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H,和R⁴和R⁵各自为C₁-C₆烷氧基。

[0127] 在流程5的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为C₁-C₆烷基,R⁴为C₁-C₆烷氧基,和R⁵为C₁-C₆烷氧基。

[0128] 在流程5的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中R²、R³和R⁶各自为H;R¹为-CH₃,R⁴为-OCH₃,和R⁵为-OCH₂CH₃。

[0129] 在其它实施方案中,本文提供的是用于制备氨基砜的工艺,包括手性助剂加合物的非对映选择性硼氢化物还原,如以下流程6中所描绘的。

[0130]



流程 6

[0131] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。 R^1 – R^4 在每次出现时独立地为氢或 C_1 – C_6 烷基。在流程6a的某些实施方案中,使 β -酮基砜3与手性亚磺酰胺8缩合。然后使用硼氢化钠将所得手性亚磺酰基亚胺17非对映选择性还原,得到氨基砜6,这类似于流程1中描述的路线,其中手性助剂是亚磺酰胺而不是 α -甲基苄胺。在流程6a的一个实施方案中,手性磺酰胺8是埃尔曼助剂叔丁基亚磺酰胺。在另一个实施方案中,如流程6b中所描绘的,然后,使衍生自丁基锂脱质子化的苯甲腈1与二烷基砜偶联获得的锂烯酰胺18,与手性噁唑烷-2-氧化物衍生物15反应,生成亚磺酸酯酮亚胺19,然后再经历用硼氢化钠处理后的非对映选择性还原,得到氨基砜6(参见例如, *Org. Proc. Res. Dev.*, (2006), 10:327–333)。

[0132] 在流程6的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$ 。

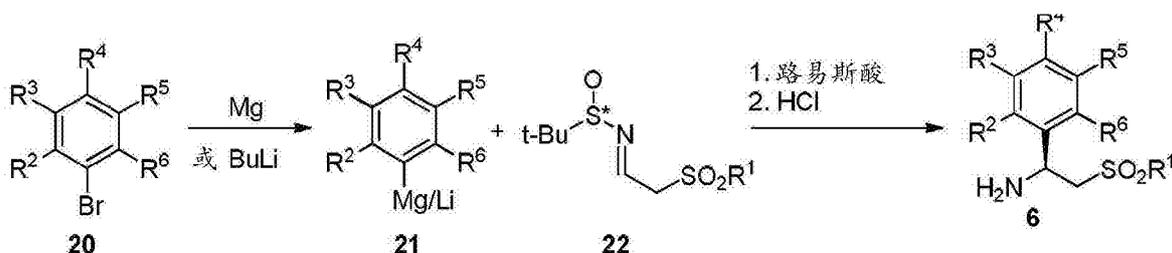
[0133] 在流程6的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H,和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 – C_6 烷氧基。

[0134] 在流程6的某些实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 C_1 – C_6 烷基, R^4 为 C_1 – C_6 烷氧基,和 R^5 为 C_1 – C_6 烷氧基。

[0135] 在流程6的某些实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^4 为 $-\text{OCH}_3$,和 R^5 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0136] 在又一些实施方案中,本文提供的是用于制备氨基砜的工艺,包括用手性助剂,芳基阴离子与醛亚胺的立体选择性加成反应,如以下流程7中所描绘的。

[0137]



流程 7

[0138] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。在

流程7的某些实施方案中,使由溴苯20制得的金属化芳烃21与2-(甲基磺酰基)乙醛的手性亚磺酰基亚胺衍生物22(例如,手性叔丁基亚磺酰基亚胺)反应。在流程7的有些实施方案中,将亚磺酰基亚胺活化是必需的,例如用路易斯酸,例如三氟化硼。非对映选择性加成反应得到磺酰胺,随后水解提供手性氨基磺6。类似的转化在参考文献(JACS, (1997), 119: 9913-9914; Tet. Lett., (2001), 42: 2051-2054)中已有报道。

[0139] 在流程7的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

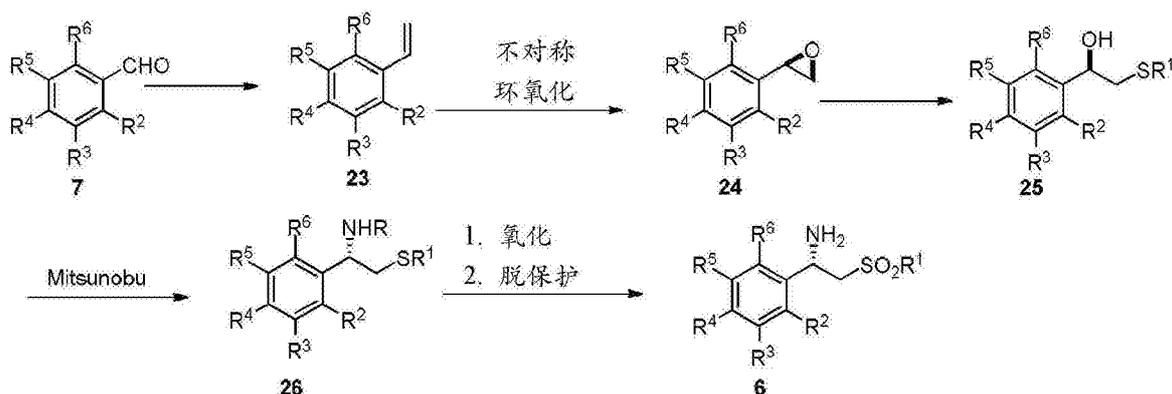
[0140] 在流程7的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H,和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0141] 在流程7的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 C_1 - C_6 烷基, R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基,和 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0142] 在流程7的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 $-CH_3$, R^4 为 $-OCH_3$,和 R^5 为 $-OCH_2CH_3$ 。

[0143] 在另一个实施方案中,本文提供的是用于制备氨基磺的工艺,包括不对称环氧化和用硫亲核试剂开环,如以下流程8中所描绘的。

[0144]



[0145] 在这些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时如上所定义。在流程8的某些实施方案中,通过各种亚甲基化反应(例如Wittig反应),可以完成苯甲醛7转变成相应的苯乙烯23。后续的不对称环氧化则提供手性环氧化物24;苯乙烯不对称环氧化以提供对映异构体富集的氧化苯乙烯的各种方法在参考文献(Tet., (2010), 66: 6309-6320; J. Inorg. Organomet. Polym, (2010), 20: 675-683)中是已知。这种环氧化物可以用硫亲核试剂例如硫代甲醇化物($R^1 = -CH_3$)开环,得到2-(烷硫基)乙醇衍生物25。然后可以用常规的官能团相互转变(例如用光延(Mitsunobu)反应),将醇转变成胺26(游离的或被保护的),构型视需要保留或转变。硫化物氧化成磺,然后再任选氮脱保护,提供手性氨基磺6。

[0146] 在流程8的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

[0147] 在流程8的一个实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H,和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

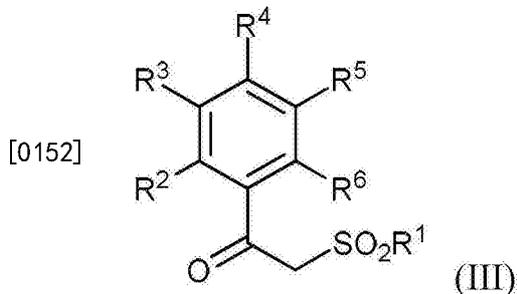
[0148] 在流程8的某些实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的

工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 C_1 - C_6 烷基, R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基,和 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0149] 在流程8的某些实施方案中,本文提供的是以上描述的用于制备式II的化合物的工艺,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H; R^1 为 $-CH_3$, R^4 为 $-OCH_3$,和 R^5 为 $-OCH_2CH_3$ 。

[0150] 4.3 化合物

[0151] 在某些实施方案中,本文提供的是式(III)的化合物:



[0153] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型物,其中:

[0154] R^1 为 C_1 - C_6 烷基;和

[0155] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时独立地为氢、卤代、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。

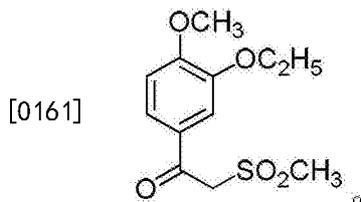
[0156] 在一个实施方案中,本文提供的是式(III)的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

[0157] 在一个实施方案中,本文提供的是式(III)的化合物,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H,和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

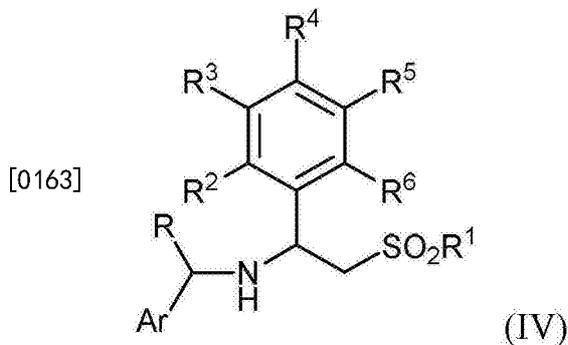
[0158] 在一个实施方案中,本文提供的是式(III)的化合物,其中 R^1 为烷基; R^2 为H; R^3 为H; R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基; R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基;和 R^6 为H。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供的是式(III)的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$; R^2 为H; R^3 为H; R^4 为 $-OCH_3$; R^5 为 $-OCH_2CH_3$;和 R^6 为H。

[0160] 在一个实施方案中,所述式(III)的化合物是:



[0162] 在某些实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物:



[0164] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型物,其中:

[0165] R为 C_1 - C_6 烷基;

[0166] R^1 为 C_1 - C_6 烷基;

[0167] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每一个在每次出现时独立地为氢、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$;和

[0168] Ar为芳基。

[0169] 在某些实施方案中,所述式(IV)的化合物是外消旋的。在某些实施方案中,所述式4的化合物是(+)-或(-)-对映异构体。

[0170] 在某些实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

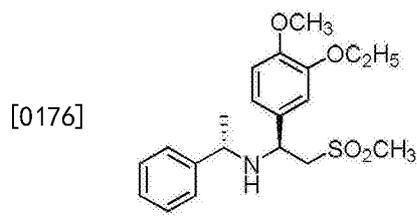
[0171] 在某些实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物,其中 R^2 、 R^3 和 R^6 各自为H,和 R^4 和 R^5 各自为 C_1 - C_6 烷氧基。

[0172] 在一个实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物,其中R为 $-CH_3$,和Ar为苯基。

[0173] 在某些实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物,其中R为 C_1 - C_6 烷基; R^1 为 C_1 - C_6 烷基; R^2 为H; R^3 为H; R^4 为 C_1 - C_6 烷氧基; R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基;和 R^6 为H。

[0174] 在某些实施方案中,本文提供的是式(IV)的化合物,其中R为 $-CH_3$; R^1 为 $-CH_3$; R^2 为H; R^3 为H; R^4 为 $-OCH_3$; R^5 为 $-OCH_2CH_3$; R^6 为H;和Ar为苯基。在一个实施方案中,所述化合物是盐酸盐。在一个实施方案中,所述盐酸盐是异丙醇溶剂化物。

[0175] 在一个实施方案中,所述式(IV)的化合物是:



[0177] 本文提供的特别实施方案在以上流程中用氨基砷化合物B的合成举例说明。在化合物B合成的特别实施方案中,包括但不限于反应溶剂、反应时间、反应温度、试剂、起始材料和官能团在内的变量的改变对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0178] 5. 实施例

[0179] 实施例1

[0180] 经由流程1合成(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)

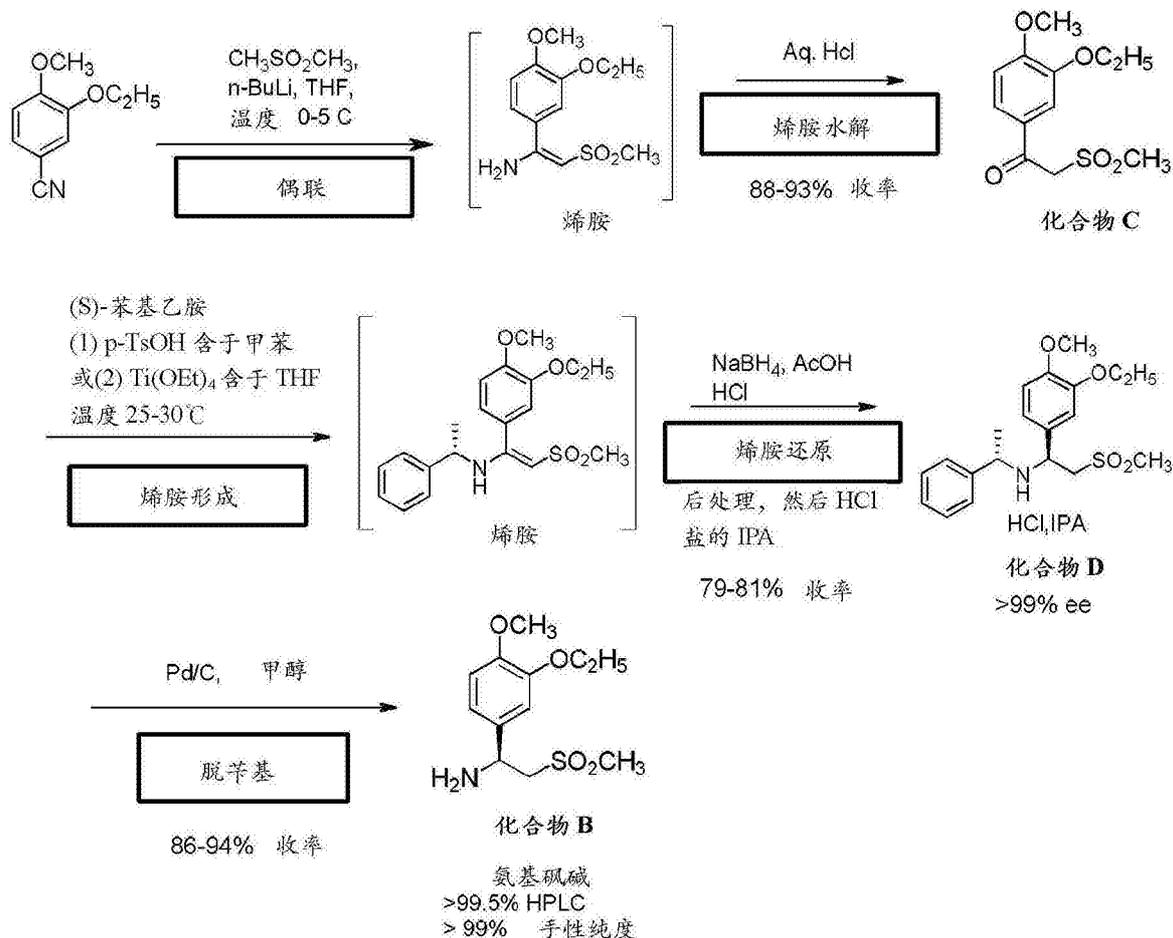
[0181] 在第一个步骤中,3-乙氧基-4-甲氧基苯甲腈(100g,0.564mol)用二甲基砷的阴离子(106.2g,1.128mol,2.0eq),用n-BuLi(640ml,1.019mol,1.8eq,15%的正己烷溶液)和在作为溶剂的四氢呋喃(900ml)中处理,得到烯胺,烯胺用2N盐酸水溶液(800ml)进行原位水解,得到1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙酮(135-143g)(化合物C),收率为88-93%,化学纯度为>98%(HPLC)。

[0182] 在第二个步骤中,酮基衍生物(100g,0.367mol)化合物C用(S)-(-)-1-苯基乙胺(150ml,1.165mol,3.17eq)在作为溶剂的甲苯(500ml)中,用催化性的对甲苯磺酸(14.0g,0.073mol,0.2eq)处理,通过迪安-斯达克(Dean-Stark)蒸馏法把水去掉后,生成中间体亚胺,再用硼氢化钠(20.8g,0.551mol,1.5eq)在酸性介质中处理,但不经过分离,然后用氢氧化钠或盐酸水溶液水解所得硼酸酯,得到氨基砷的手性N-苯基化衍生物[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙基]-(1-苯基乙基)胺(化合物D)。将这种产物作为其盐酸盐的异丙醇溶剂化物分离出来,得到纯的产物(137-141g),收率为79-81%(历经两个步骤),

化学纯度为>99%，手性纯度为>99%。使用路易斯酸Ti(OEt)₄强酸，在作为溶剂的四氢呋喃中，也可以完成烯胺形成。

[0183] 最后，在甲醇溶剂(1000ml)中，在室温下，N-苄基化氨基磺衍生物化合物D(100g, 0.211mol)用5%Pd/C(5.0g)加氢，得到纯的S-氨基磺化合物B(49-54g)，收率为86-94%，手性纯度和化学纯度均为>99%。

[0184]



[0185] 对于1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙酮(化合物C)的数据

[0186] 该化合物是白色固体;M R(°C) 140.1-142.0;ESI MS:271.3 [M-1]。

[0187] IR(cm^{-1}) 3448.8, 3325.7, 2977.1, 2929.3, 1671.9, 1594.0, 1580.0, 1522.7, 1405.1, 1343.2, 1270.1, 1248.2, 1207.2, 1179.8, 1162.1, 1124.5, 1041.0, 1015.0, 961.1, 949.1, 825.1, 804.7, 777.7.

[0188] ¹H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 1.48 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.9Hz, J=8.4Hz, 1H).

[0189] ¹³C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 14.6, 41.7, 56.2, 61.0, 64.4, 110.3, 111.6, 124.8, 128.7, 148.6, 154.9, 187.5.

[0190] 对于(1S,1'S)-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基]乙基-N-(1'-苯基乙基)胺(化合物D)的数据

[0191] 该化合物是白色固体;M R(°C) 143.8-147.3;ESI MS:378.2 [M+1]。

[0192] IR (cm^{-1}) 3297.2, 2981.3, 2941.0, 2629.5, 2463.6, 1595.7, 1520.0, 1456.7, 1442.5, 1304.6, 1266.5, 1147.1, 1133.0, 1028.9, 945.9, 873.1, 762.6, 702.9.

[0193] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.60 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.20 (bs, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 3H), 9.86 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H).

[0194] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 14.6, 18.3, 25.2 (2C), 42.2, 55.8, 57.1, 57.4, 57.6, 64.2, 64.7, 111.3, 112.0, 122.2, 123.7, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 129.1, 135.7, 149.2, 150.4.

[0195] 对于(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)的数据

[0196] 该化合物是白色固体; M R ($^{\circ}\text{C}$) 107.6-108.7; ESI MS: 274.3 [M+1].

[0197] IR (cm^{-1}) 3390.8, 3321.0, 2973.0, 2933.6, 1590.9, 1523.9, 1478.3, 1448.5, 1435.4, 1396.1, 1328.8, 1267.3, 1247.5, 1137.2, 1048.9, 1024.7, 963.4, 777.7.

[0198] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.87 (bs, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.20 (dd, $J_{1,2}=3.0\text{Hz}$, $J_{1,3}=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (dd, $J_{1,2}=9.5\text{Hz}$, $J_{1,3}=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.08 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.55 (dd, $J_{1,2}=3.0\text{Hz}$, $J_{1,3}=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.90 (m, 3H).

[0199] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 14.7, 42.3, 50.9, 55.9, 63.0, 64.3, 110.6, 111.5, 118.1, 135.5, 148.6, 148.9.

[0200] 这个路线已经在100kg规模上得到证明。化合物C和化合物D在以前的参考文献中是未知的,因此是用于合成(S)-氨基砒的新中间体。

[0201] 有15%总收率,它被提高到45%,优于在传统工艺中通常观察到的30%总收率。

[0202] 实施例2

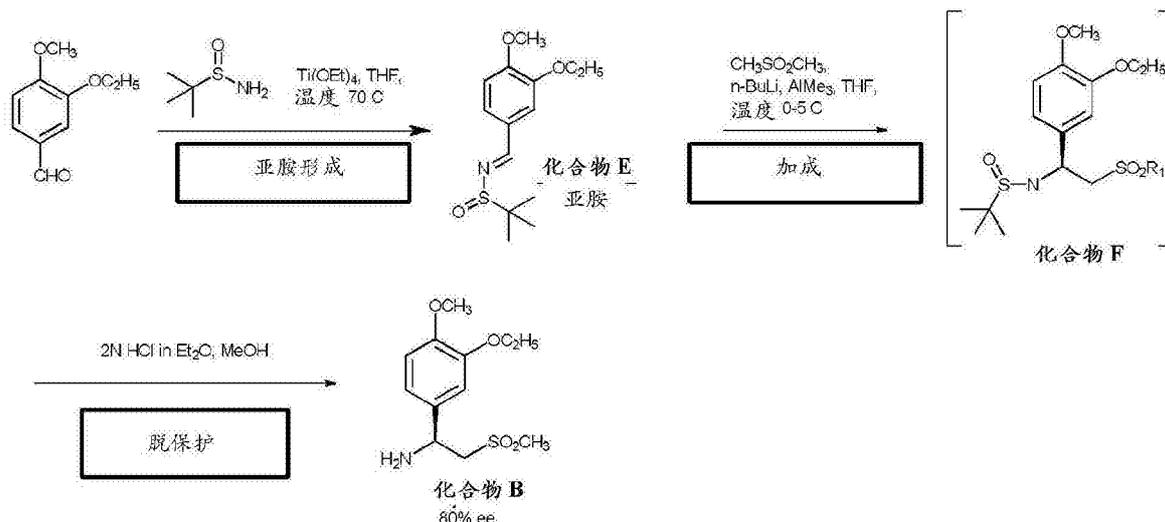
[0203] 经由流程2合成(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)

[0204] 在第一个步骤中,反应烧瓶装入3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛(2.0g, 11mmol)、(R)-叔丁基亚磺酰胺(埃尔曼助剂(Ellman's auxiliary))(1.5g, 12.2mmol, 1.1当量)和THF(20体积),然后用 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4.6mL, 22mmol, 2.0当量, ~20%Ti)处理。反应物在65-67 $^{\circ}\text{C}$ 下加热~6h,然后冷却至20-25 $^{\circ}\text{C}$,加到2%NaCl水溶液(20体积)中。将浆液过滤,白色沉淀(钛盐)用EtOAc洗涤。有机部分用 MgSO_4 干燥后浓缩,得到(E)-N-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物E)。

[0205] 在第二个步骤中,反应烧瓶装入化合物E(1.0g, 3.5mmol)、 AlMe_3 (1.9mL, 3.9mmol, 1.1当量)的THF(7体积)溶液,然后冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。滴加 Me_2SO_2 (0.4g, 4.2mmol, 1.2当量)、 $n\text{-BuLi}$ (1.4mL, 3.5mmol, 1.0当量)的THF(3体积)溶液。将反应混合物搅拌30min,然后升温至20-25 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌3-4h。加入含于*i*-PrOH的6N HCl(1.0mL, 1.2当量),再加入MTBE(10-15mL),然后搅拌12h。通过过滤把固体收集起来,用MTBE洗涤,得到N-(1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物F)。

[0206] 最后,在20-25 $^{\circ}\text{C}$ 下,反应烧瓶装入含于MeOH的化合物F(10体积),然后用2N HCl/Et₂O(~2mL, 2.0当量)处理并搅拌12h。将反应混合物浓缩至干,将所得固体溶于水/EtOAc中。然后,将含水部分中和,用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥后浓缩,提供(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)。

[0207]



[0208] 对于(E)-N-(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物E)的数据

[0209] HPLC参数:Aquity UPLC C18, 2.1x 150mm, 1.7 μ m, 10:90 to 90:10, CH₃CN:0.1% H₃PO₄水, 35 $^{\circ}$ C, 0.85mL/min, 240nm, 98%面积。¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.4 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.1 (d, 1H, J=9Hz), 4.07 (q, 2H, J=6Hz), 3.9 (s, 3H), 1.4 (t, J=6Hz), 1.2 (s, 9H)。

[0210] 对于(E)-N-(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物F)的数据

[0211] LC/MS ES⁺ (M+1) 378; HPLC参数:Aquity UPLC C18, 2.1x 150mm, 1.7 μ m, 10:90 to 90:10, CH₃CN:0.1% H₃PO₄水, 35 $^{\circ}$ C, 0.85mL/min, 240nm, >98%面积。

[0212] 对于(S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苄基)-2-甲烷磺酰基乙胺(化合物B)的数据

[0213] HPLC参数:Aquity UPLC C18, 2.1x 150mm, 1.7 μ m, 10:90 to 90:10, CH₃CN:0.1% H₃PO₄水, 35 $^{\circ}$ C, 0.85mL/min, 240nm, >89%面积。

[0214] 手性HPLC参数:ChiralPak AD, 250x 4.6mm, 10 μ m, 55/45/0.1v/v, 庚烷/IPA/二乙胺, 25 $^{\circ}$ C, 1mL/min, 240nm, R(10%), S(90%), 80% ee。

[0215] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.0 (s, 1H), 6.99-6.8 (d, 2H), 4.3-4.0 (m, 1H), 4.0 (q, 2H, J=6Hz), 3.96 (s, 3H), 3.5-3.1 (m, 4H), 2.9 (s, 3H), 1.4 (t, 3H, J=6Hz)。

[0216] 本文描述的工艺提供了一种用于制备手性氨基磺的高效率、有成本效益、具商业利益、环境友好和安全的合成路线, 避免了为了将不需要的对映异构体从外消旋混合物中分离出来的传统拆分方法(这种方法在传统工艺中是必需的)。具体地说, 本文提供的某些工艺不需要任何手性分离就能合成手性氨基磺化合物B, 从而消除了进行手性拆分时使用手性N-乙酰基-L-亮氨酸的需要。在朝向化合物阿普斯特的下游化学中能够分离得到手性纯的目标单一一对映异构体氨基磺并且避免了形成亮氨酸盐(即, 消除了不需要的N-乙酰基-L-亮氨酸和(R)-异构体的额外负担(extra weight))是一种额外的优势, 从而允许在现有的制造产能中可以有更大的批量。

[0217] 本文提供的工艺规避了去除多余的对映异构体(例如, 在分离出目标(S)-氨基磺化合物B之后的(R)-氨基磺异构体)。本文提供的工艺具有更高效率、更加环境友好, 因为不形成不需要的对映异构体, 所以不需要处理或焚烧不需要的异构体; 相应地, 目标异构体的

收率和质量均得到了提高,这是一种绿色化学的开发。由于收率的提高,因此生产力也随之提高,操作所需的时间也会更少。