

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480006481.1

C07C 209/14 (2006.01)

C07C 209/16 (2006.01)

C07C 229/48 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100545145C

[22] 申请日 2004.3.10

[21] 申请号 200480006481.1

[30] 优先权

[32] 2003.3.13 [33] US [31] 10/388,064

[86] 国际申请 PCT/EP2004/002428 2004.3.10

[87] 国际公布 WO2004/080944 英 2004.9.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.9

[73] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·D·布朗 P·J·哈林顿

R·C·休斯

[56] 参考文献

CN1277957A 2000.12.27

CN1317481A 2001.10.17

CN1230946A 1999.10.6

审查员 白帆

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

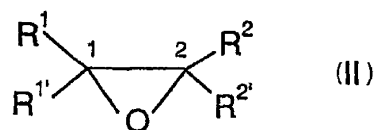
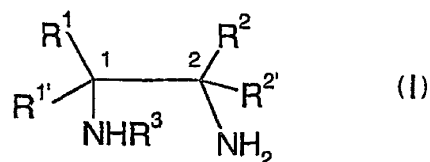
权利要求书 3 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

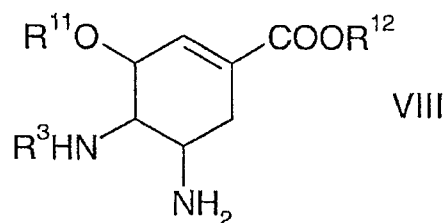
用于制备 1,2-二氨基化合物的不使用叠氮化物的方法

[57] 摘要

本发明提供了由其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 和 $R^{2'}$ 具有说明书中所给出的含义的式(II)的 1,2-环氧化物制备其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和 R^3 具有说明书中所给出的含义的式(I)的 1,2-二氨基化合物及其可药用的加成盐的多步方法。



1. 制备式(VIII)化合物及其可药用的加成盐的方法,

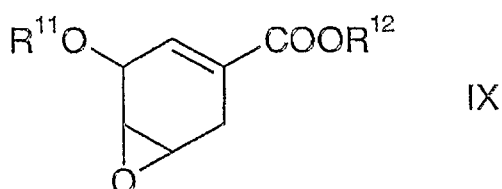


其中:

R^{11} 是 1 至 20 个 C-原子的直链或支链烷基或被具有 1 至 20 个 C-原子的烷基、具有 2 至 20 个 C-原子的链烯基、具有 3 至 6 个 C-原子的环烷基、羟基、具有 1 至 20 个 C-原子的烷氧基、具有 1 至 20 个 C-原子的烷氧基羰基、F、Cl、Br 和 I 所取代的所述烷基, R^{12} 是 1 至 12 个 C-原子的直链或支链烷基且 R^3 是具有 1-6 个 C-原子的烷酰基,

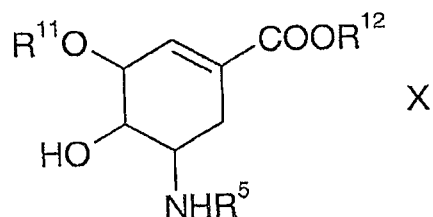
所述方法包括以下步骤:

a) 使式(IX)的环氧化物



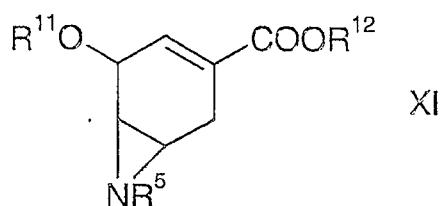
其中 R^{11} 和 R^{12} 如上所述

与其中 R^5 是 1 至 6 个 C-原子的直链或支链烷基的式 R^5NH_2 的胺反应, 形成式(X)的化合物



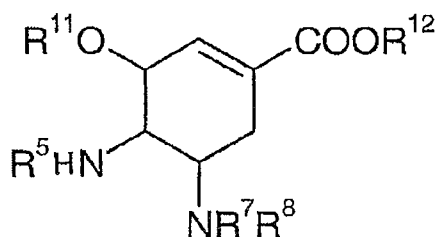
其中 R^5 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述;

b) 将式(X)的化合物转化成式(XI)的化合物



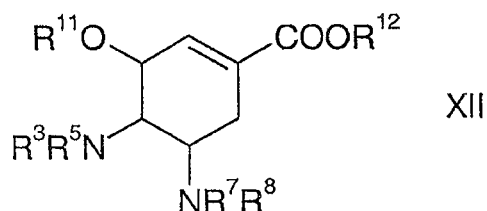
其中 R^5 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述;

c) 使式(XI)的化合物与式 R^7NHR^8 的胺反应, 其中 R^7 和 R^8 分别是烯丙基, 从而式 R^7NHR^8 的胺是二烯丙胺, 得到下式的化合物



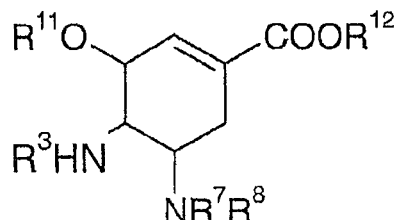
其中 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述;

d) 将步骤 c) 获得的化合物 4 位上的仲氨基酰化, 形成式(XII)的化合物



其中 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述;

e) 从酰化的式(XII)的化合物上除去 R^5 , 生成下式的化合物



其中 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述; 和

f) 将步骤 e) 获得的化合物 5 位上的氨基去保护, 生成式(VIII)的化合物。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述的式(IX)的环己烯化氧是

(1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯并且所得的式(VIII)化合物选自(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯和与磷酸以 1:1 的比例形成的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯磷酸盐。

3. 权利要求 1 的方法, 其中式 R^5NH_2 的胺是叔丁胺。

4. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 a) 的反应于催化剂存在下进行。

5. 权利要求 4 的方法, 其中所述的催化剂是金属催化剂。

6. 权利要求 5 的方法, 其中所述的催化剂是卤化镁或卤化镁衍生物。

7. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(b)的环化于磺酰化剂存在下进行。

8. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 c) 中的开环于催化剂存在下进行。

9. 权利要求 8 的方法, 其中所述的催化剂是磺酸、磺酸的衍生物或路易斯酸。

10. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(d)的反应于酰化剂存在下进行。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述的酰化剂是乙酸酐。

12. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(d)的反应于作为催化剂的有机或无机碱存在下、在 70°C 至 120°C 的温度下进行。

13. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 e) 中烷基 R^5 的去除于酸存在下进行。

14. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 f) 中的去保护于催化剂存在下进行。

用于制备 1,2-二氨基化合物的不使用叠氮化物的方法

本发明涉及一种新的由 1,2-环氧化物制备 1,2-二氨基化合物、特别是制备可用作病毒或细菌神经氨酸酶抑制剂的 1,2-二氨基化合物的多步方法，以及可用于该多步方法的特定中间体。

PCT 专利公开 No. 96/26933 描述了一大类可用作病毒或细菌神经氨酸酶抑制剂的化合物和它们的制备。这些化合物包括可以被多种不同的取代基取代的部分不饱和的 6-元碳环或杂环体系。

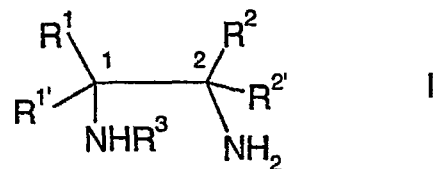
PCT 专利公开 No. 98/07685 公开了许多用于制备上述类型的为环己烯羧酸酯衍生物的化合物的方法。一种特别值得关注的化合物是 (3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-甲酸乙酯(C. U. Kim 等, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 681-690). J. C. Rohloff 等, J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550 描述了一种由莽草酸开始用 10 步或者由奎尼酸开始用 12 步制备 1,2-二氨基化合物的方法。所述的 10 步法包括一种由 1,2-环氧化物(1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯通过三种可能有高毒性和爆炸性的叠氮化物中间体进行的最后的 4-步反应序列。进行该方法需要专门的技术诀窍和昂贵的设备。在一种技术方法中，优选避免使用叠氮化物试剂和叠氮化物中间体。

美国专利 US 6,437,171 公开了一种改进的由 1,2-环氧化物制备 1,2-二氨基化合物的方法，该方法使用烯丙基胺-溴化镁醚合物来打开所述环氧化物并使用烯丙基胺-布朗斯台德酸来打开氮丙啶。虽然这种新方法解决了叠氮化物处理问题，但是其具有从环氧化物得到最后的药物物质时总收率低的问题。

因此，本发明要解决的问题是发现一种具有更高的总收率的不使用叠氮化物的由 1,2-环氧化物制备 1,2-二氨基化合物的方法。

如下所述和如所附的权利要求中所定义的那样，本发明已经解决了该问题。

本发明提供了一种制备式(I)的 1,2-二氨基化合物及其可药用的加成盐的方法，



其中：

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基-低级烷基、环烷基-低级链烯基、环烷基-低级炔基、杂环基、杂环基-低级烷基、杂环基-低级链烯基、杂环基-低级炔基、芳基、芳基-低级烷基、芳基-低级链烯基或芳基-低级炔基，或者

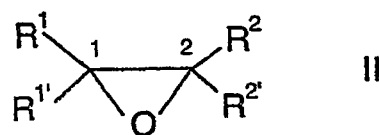
R^1 和 R^2 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{2'}$ 、 R^1 和 $\text{R}^{2'}$ 或 $\text{R}^{1'}$ 和 R^2 与它们所连接的两个碳原子一起是碳环或杂环体系，或

R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 或 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起是碳环或杂环体系，条件是 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 中至少一个不是 H，且

R^3 是氨基的取代基，

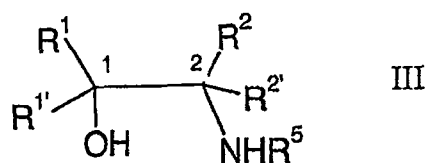
该方法的特征在于其包括以下步骤：

a) 使式(II)的 1,2-环氧化物



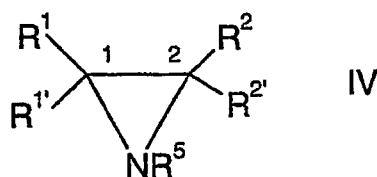
其中 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 如上所述

与其中 R^5 是氨基的取代基但不是 H 的式 R^5NH_2 的胺反应，形成式(III)的 2-氨基醇



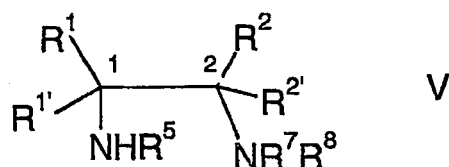
其中 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 和 R^5 如上所述；

b) 将式(III)的 2-氨基醇转化成式(IV)的氮丙啶



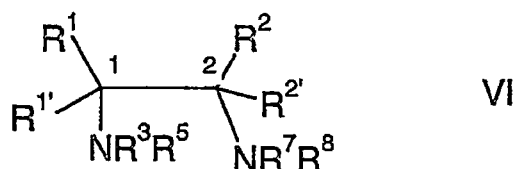
其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和 R^5 如上所述;

c) 使式(IV)的氮丙啶与式 R^7NHR^8 的胺反应, 其中 R^7 和 R^8 彼此独立地是 H 或氨基的取代基, 条件是 R^7 和 R^8 不都是 H, 得到式(V)的 1,2-二氨基化合物



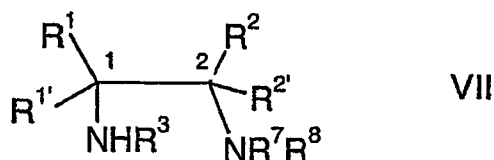
其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如上所述;

d) 将式(V)的 1,2-二氨基化合物 1 位上的仲氨基酰化, 形成式(VI)的酰化的 1,2-二氨基化合物



其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如上所述;

e) 从酰化的 1,2-二氨基化合物(VI)上除去 R^5 , 生成式(VII)的酰化的 1,2-二氨基化合物



其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^7 和 R^8 如上所述; 和

f) 将式(VII)的 1,2-二氨基化合物 2 位上的氨基去保护, 生成式(I)的 1,2-二氨基化合物。

如果需要, 可以将所得的式(I)的 1,2-二氨基化合物进一步转化成可药用的加成盐。

术语“烷基”指的是具有 1-20 个、优选 1-12 个 C-原子的直链或支链的饱和烷基，其可以带有一个或多个取代基。

术语“链烯基”指的是具有 2-20 个、优选 2-12 个 C-原子的直链或支链的链烯基，其可以带有一个或多个取代基。

术语“炔基”指的是具有 2-20 个、优选 2-12 个 C-原子的直链或支链的炔基，其可以带有一个或多个取代基。

术语“环烷基”表示具有 3-12 个、优选 5-7 个 C-原子的饱和环状烷基，其可以带有一个或多个取代基。

术语“芳基”表示可以带有一个或多个取代基的单-核或二-核的芳族基团，例如苯基、取代的苯基、萘基或取代的萘基。

术语“杂环基”指的是具有 1 或 2 个氮、硫和/或氧原子的饱和或不饱和的单环或二环基团，例如吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、异苯并呋喃基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、二氢噻吩基、苯并[b]二氢呋喃基、四氢噻吩基、噻唞烷基、二唞烷基、二噻烷基、色满基、异色满基、二硫戊环基、吡啶基、哌啶基(pyperidyl)、咪唑烷基、吡咯烷基、喹啉基或异喹啉基，其可以带有一个或多个取代基。

术语“碳环环体系”指的是具有 3-12 个、优选 5-7 个 C-原子的环状烷基，其可以包括一个或两个碳-碳双键，并且其可以带有一个或多个取代基，例如环戊烯、取代的环戊烯、环己烯、取代的环己烯、环庚烯或取代的环庚烯。

术语“杂环环体系”指的是具有 1 或 2 个氮、硫和/或氧原子的单环或二环基团，其可以包括一个或两个双键并且带有一个或多个取代基，如以上在术语“杂环基”项下例举的那些，例如四氢吡喃、二氢吡喃、取代的二氢吡喃、四氢呋喃、异苯并四氢呋喃、噻唞烷、1,4-二唞烷、二噻烷、二硫戊环、哌啶或哌嗪。

上述基团上的适宜取代基是在所涉及的反应中为惰性的那些基团。

所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基-低级烷基、环烷基-低级链烯基、环烷基-低级炔基、杂环基、杂环基-低级烷基、杂环基-低级链烯

基、杂环基-低级炔基、芳基或芳基-低级烷基、芳基-低级链烯基、芳基-低级炔基上的适宜取代基的实例有低级烷基、低级烷氧基、羧酸低级烷基酯、羧酸、酰胺、N-(单/二-低级烷基)-酰胺。

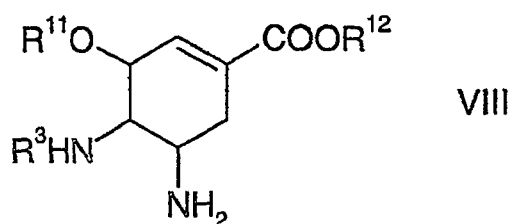
所述碳环或杂环体系上的适宜取代基的实例有 1 至 12 个 C-原子的烷基、2 至 12 个 C-原子的链烯基、2 至 12 个 C-原子的炔基、1 至 12 个 C-原子的烷氧基、羧酸 1 至 12 个 C-原子的烷基酯、羧酸、酰胺、N-(单/二-1 至 12 个 C-原子的烷基)-酰胺。优选的取代基是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧基、羧酸、羧酸低级烷基酯、酰胺、N-(单/二-低级烷基)-酰胺。

此处的术语“低级”表示具有 1-6 个、优选 1-4 个 C-原子的基团。低级烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基及其异构体和己基及其异构体。低级烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和 1-乙基-丙氧基。羧酸低级烷基酯的实例有羧酸甲酯、羧酸乙酯、羧酸丙酯、羧酸异丙酯和羧酸丁酯。低级烷酰基的实例有乙酰基、丙酰基和丁酰基。

根据本发明，术语“氨基的取代基”指的是常规用来阻止氨基的反应性的任何取代基，如 Green, T., “Protective Groups in Organic Synthesis”，第 7 章, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 315-385 中所述的取代基，将其引入本文中作为参考。该类优选的取代基有酰基、烷基、链烯基、炔基、芳基-低级烷基、甲硅烷基甲基，其中甲硅烷基被低级烷基、低级链烯基、低级炔基和/或芳基三取代。还可以有利地通过质子化、例如用包括 H^+ 的路易斯酸质子化来阻止氨基的反应性。

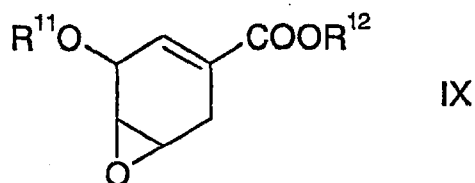
术语“酰基”指的是烷酰基，优选低级烷酰基、烷氧基-羰基，优选低级烷氧基-羰基、芳氧基-羰基或芳酰基如苯甲酰基。

在一个优选的实施方案中，本发明包括一种制备式(VIII)的 4,5-二氨基-莽草酸衍生物及其可药用的加成盐的方法，



其中

R^{11} 是任选取代的烷基, R^{12} 是烷基且 R^3 是氨基的取代基, 其由式(IX)的环己烯化氧制备得到,



其中 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

R^{11} 中的术语烷基的含义是 1 至 20 个 C-原子、优选 1 至 12 个 C-原子的直链或支链的烷基。该类烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基及其异构体、己基及其异构体、庚基及其异构体、辛基及其异构体、壬基及其异构体、癸基及其异构体、十一烷基及其异构体和十二烷基及其异构体。

该烷基可以被一个或多个例如 WO 98/07685 中所定义的取代基所取代。适宜的取代基是具有 1 至 20 个 C-原子的烷基(如上所定义的烷基)、具有 2 至 20 个 C-原子的链烯基、具有 3 至 6 个 C-原子的环烷基、羟基、具有 1 至 20 个 C-原子的烷氧基、具有 1 至 20 个 C-原子的烷氧基羰基、F、Cl、Br 和 I。

R^{11} 的优选含义是 1-乙基丙基。

此处的 R^{12} 是 1 至 12 个 C-原子、优选 1 至 6 个 C-原子的直链或支链烷基, 如以上所列举的那些。

R^{12} 的优选含义是乙基。

在式(VIII)的化合物中, 氨基的取代基如以上所定义。氨基的适宜取代基在例如 WO 98/07685 中也有描述。

就 R^3 而言, 优选的氨基的取代基是烷酰基, 更优选具有 1 至 6 个 C-

原子的低级-烷基, 如己酰基、戊酰基、丁酰基(丁酰基)、丙酰基(丙酰基)、乙酰基(乙酰基)和甲酰基(甲酰基)。优选的烷基和因此而优选的 R^3 的含义是乙酰基。

因此, 优选的式(I)的 1,2-二氨基化合物或式(VIII)的 4,5-二氨基-莽草酸衍生物是(3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-甲酸乙酯或(3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-甲酸乙酯磷酸盐(1:1)。因此, 优选的式(II)的 1,2-环氧化物或式(IX)的环己烯化氧是(1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯。

步骤(a)

步骤(a)包括使式(II)的 1,2-环氧化物与式 R^5NH_2 的胺反应, 形成各个的式(III)的 2-氨基醇。

步骤(a)中式 R^5NH_2 的胺是表现出打开 1,2-环氧化物环的反应性的伯胺。

式 R^5NH_2 的胺中的 R^5 优选是 1 至 6 个 C-原子的直链或支链烷基。

1 至 6 个 C-原子的直链或支链烷基优选是叔丁基或其类似物, 如叔丁基或具有连接在氮上的叔碳原子的任何支链烷基。适宜的实例有例如 2-甲基丁基和 2-甲基戊基。因此, 优选的具有 1 至 6 个 C-原子团的直链或支链烷基含义的式 R^5NH_2 的胺包括叔丁胺、2-甲基丁胺或 2-甲基戊胺, 更优选是叔丁胺。

优选的式 R^5NH_2 的胺是叔丁胺。

以一当量的式(II)的 1,2-环氧化物为基础, 式 R^5NH_2 的胺一般以 1.0 至 3.0 当量、优选 1.5 至 2.5 当量的摩尔量被使用。

步骤(a)可以在正常或升高的压力下、在无催化剂的情况下进行, 但是, 在催化剂存在下步骤(a)的反应时间被显著减少。

适宜地, 催化剂是金属催化剂或卤化镁。

已知可催化 1,2-环氧化物与胺的开环反应的常规金属催化剂有镧系元素化合物如镧系元素三氟甲磺酸盐如 $Yb(OTf)_3$ 、 $Gd(OTf)_3$ 和 $Nd(OTf)_3$ (M.

Chini 等, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 433-436)、钐的碘化物(P. Van de Weghe, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1649-1652)或其它金属催化剂如氨基铜(amide cuprate)试剂(Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1201-1203)和 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (M. Caron 等, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 1557 和 M. Müller 等, *J. Org. Chem.*, 1998, 68, 9753)。

使用金属催化剂进行的开环于惰性溶剂如四氢呋喃存在下、在 20℃ 至 150℃ 的温度下进行。

根据本发明, 卤化镁是用于 1,2-环氧化物与胺的开环反应的优选催化剂。此处的术语“卤化镁衍生物”表示无水的或水合的氯化镁、溴化镁或碘化镁, 或其醚合物, 特别是其二甲醚醚合物、乙醚醚合物、二丙醚醚合物或二异丙醚醚合物。

无水氯化镁是优选的催化剂。

卤化镁可适宜地以 50-120mol%、优选 100mol% 的摩尔量被使用。

用于卤化镁催化的适宜溶剂是质子溶剂如乙醇或甲醇, 或者优选地是非质子溶剂如四氢呋喃、二噁烷、叔丁基甲基醚、二异丙醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、苯、甲苯、吡啶、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、N-甲基甲酰胺和二甲基亚砷或其混合物。

非质子溶剂优选选自四氢呋喃、二异丙醚、叔丁基甲基醚、乙腈、甲苯或其混合物, 并且更优选地是甲苯或 MTBE-乙腈。

有利地, 卤化镁催化在 0℃ 至 200℃、优选 25℃ 至 70℃ 的温度下进行。

在反应结束后可以将各个式(III)的 2-氨基醇分离出来, 并且如果需要, 可以用本领域技术人员已知的方法对其进行纯化。

步骤(b)

步骤(b)包括将式(III)的 2-氨基醇转化成式(IV)的氮丙啶。

因为 R^5 是以上步骤(a)中所概述的 1 至 6 个 C-原子的直链或支链的烷基, 所以甲磺酰化-环化是步骤(b)的转化的主要步骤。

甲磺酰化-环化通过使用磺酰化剂如下列磺酸的卤化物或酸酐来进行: 甲磺酸、对甲苯磺酸、对硝基苯磺酸、对溴苯磺酸和三氟甲磺酸。

优选的磺酰化剂是甲磺酸的卤化物或酸酐，如甲磺酰氯。

相对于一当量式(III)的 2-氨基醇而言，磺酰化剂优选以 1.0 至 2.0 当量的量被加入。

有利地，甲磺酰化-环化在含水非质子溶剂如二氯甲烷或甲苯中进行。

反应温度优选为 25℃ 至 70℃。

步骤(c)

步骤(c)包括用式 R^7NHR^8 的胺将式(IV)的氮丙啶转化成式(V)的 1,2-二氨基化合物，其中 R^7 和 R^8 彼此独立地是 H 或氨基的取代基，条件是 R^7 和 R^8 不都是 H。

步骤(c)的式 R^7NHR^8 的胺是对打开氮丙啶环表现出反应性的伯胺或仲胺。

式 R^7NHR^8 的胺中的 R^7 或 R^8 优选是 2 至 6 个 C-原子的直链或支链的链烯基、任选取代的苄基或杂环基甲基。

所述的 2 至 6 个 C-原子的直链或支链的链烯基优选是烯丙基或其类似物，如烯丙基或在 α -、 β -或 γ -碳上被一个低级烷基、低级链烯基、低级炔基或芳基取代的烯丙基。适宜的实例有例如 2-甲基烯丙基、3,3-二甲基烯丙基、2-苄基烯丙基和 3-甲基烯丙基。因此，优选的具有 1 至 6 个 C-原子团的直链或支链链烯基含义的式 R^7NHR^8 的胺包括烯丙胺、二烯丙胺或 2-甲基烯丙胺，更优选是二烯丙胺。

任选取代的苄基优选是苄基或在 α -碳原子上被一个或两个低级烷基、低级链烯基、低级炔基或芳基取代或者在苯环上被一个或多个低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级-烷氧基或硝基取代的苄基类似物。适宜的实例有 α -甲基苄基、 α -苄基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基或 3-甲基苄基。优选的具有任选取代的苄基含义的式 R^7NHR^8 的胺包括苄胺、二苄胺、甲基苄胺、2-甲氧基苄胺、3-甲氧基苄胺或 4-甲氧基苄胺，更优选的是苄胺。

杂环基甲基优选是其中甲基被一个或两个低级烷基、低级链烯基、低级炔基或芳基取代或者杂环基环被一个或多个低级烷基、低级链烯基、低

级炔基或低级烷氧基取代的杂环基甲基。适宜的实例有糠基或吡啶甲基。

优选的式 R^7NHR^8 的胺是二烯丙胺。

以一当量式(IV)的氮丙啶为基础,式 R^7NHR^8 的胺一般以 1.0 至 2.0 当量、优选 1.0 至 1.5 当量的摩尔量被使用。

步骤(c)可以于正常或升高的压力下、在无催化剂的情况下进行,但是,一般而言,在催化剂存在下步骤(c)的反应时间可显著减少。

如果 R^7 或 R^8 是苄基或苄基类似物,则适宜的催化剂可以是三氟甲磺酸铯(20mol%)或高氯酸锂(1 当量)。

如果 R^7NHR^8 是脂族胺,则适宜的催化剂可以是磺酸及其衍生物,如甲磺酸、苯磺酸和 10-樟脑磺酸(CSA)。

相对于一当量式(IV)的氮丙啶而言,磺酸催化剂优选以 1.0 至 2.0 当量的量被加入。

如果使用过量的二烯丙胺,则路易斯酸催化剂(10-20mol%)如氯化铜(II)、溴化铜(II)或三氟甲磺酸铜(II)、氯化锌、三氟甲磺酸锌或三氟化硼乙醚合物也是适宜的。

优选的催化剂是 10-樟脑磺酸和甲磺酸。

适宜地,用磺酸进行的开环于 100℃ 至 120℃ 的温度下、在无溶剂的情况下进行。

步骤(d)

步骤(d)包括将式(V)的 1,2-二氨基化合物 1 位上的仲氨基酰化,形成式(VI)的酰化的 1,2-二氨基化合物。

可以在强酸性条件下通过使式(V)的 1,2-二氨基化合物与本领域技术人员已知的酰化剂反应来进行酰化。酰化剂可以是脂族或芳族羧酸或其活性衍生物,如酰卤、羧酸酯或羧酸酐。适宜的酰化剂优选是乙酰化剂如乙酰氯、三氟乙酰氯或乙酸酐。适宜的芳族酰化剂是苯甲酰氯。

该反应可以在无催化剂的情况下进行,但是不存在催化剂时产率低。所述的催化剂可选自有机碱如吡啶及其衍生物如 N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、乙酸钠或乙酸钾,或者可以选自无机碱如磷酸氢二钾或磷酸三

钾或氧化钙。

优选地,酰化在酸性条件下进行,使用 0.5 至 2.0 当量的乙酸酐混合物,使用乙酸钠或吡啶作为催化剂。优选的催化剂是乙酸钠。

可以加入惰性溶剂如叔丁基甲基醚,但是也可以在不加入任何溶剂的情况下进行该反应。

相对于一当量式(V)的 1,2-二氨基化合物而言,乙酸酐优选以 1.0 至 10.0 当量、优选 5 当量的量被加入。当乙酸酐的量为 1.5 至 5.0 当量时,反应速率随着所加入的乙酸酐量的增加而增加。

所选择的温度为 70℃ 至 120℃, 优选的温度为 100℃ 至 120℃。

步骤(e)

步骤(e)包括从酰化的 1,2-二氨基化合物(VI)的 1 位上除去烷基,生成式(VII)的酰化的 1,2-二氨基化合物。因为 R^5 的优选含义是叔丁基,所以步骤(e)的优选方法是从式(VI)的酰化的 1,2-二氨基化合物上除去叔丁基。

通过在酸例如 2N HCl 中于回流下加热持续很长的一段时间来裂解式(VI)的乙酰胺的叔丁基。

从式(VI)的乙酰胺上裂解叔丁基的优选方法是用三氟乙酸(TFA)在 25℃ 下进行或者用在乙醇中的氯化氢于回流下进行。

相对于一当量式(VI)的 1,2-二氨基化合物而言,TFA 优选以 1.0 至 10.0 当量、优选 5 当量的量被加入。

使用 TFA 的的反应的反应温度为 25℃ 至 50℃。

相对于一当量式(VI)的 1,2-二氨基化合物而言,在乙醇中的氯化氢优选以 1.0 至 2.0 当量的量被加入。

使用在乙醇中的氯化氢的的反应的反应温度为 50℃ 至 70℃, 优选为 64℃。

可以加入惰性溶剂,但是也可以在不加入任何溶剂的情况下进行该反应。

步骤(f)

步骤(f)包括将式(VII)的 1,2-二氨基 2 位上的氨基去保护,并且如果需

要, 进一步将所得的式(I)的 1,2-二氨基化合物转化成可药用的加成盐。

氨基的去保护, 即 2 位上的氨基的取代基的去除取决于残基 R^7 和 R^8 。

因为 R^7 和 R^8 的优选含义是以上步骤(c)中所概述的 2 至 6 个 C-原子的直链或支链的链烯基, 所以该链烯基的去除于适宜金属催化剂、优选贵金属催化剂如 Pt、Pd 或 Rh 存在下进行, 所述的催化剂可以在惰性支持物如炭或矾土上或者以复合形式被应用。因为步骤(c)优选的 R^7NHR^8 的胺是二烯丙胺, 所以优选的催化剂是乙酸钯, 并且在存在用作烯丙基-转移受体的 1,3-二甲基巴比妥酸(NDMBA)的情况下更优选的催化剂是四(三苯基膦)钯。

例如, 相对于式(VII)的 1,2-二氨基而言, 用 1mol% 乙酸钯可有效地进行该反应。更低的催化剂用量(0.1-0.5mol%)也可以发生反应, 但反应时间更长。

相对于一当量式(VII)的 1,2-二氨基而言, NDMBA 优选以 0.6 至 1.5 当量的量被加入。

有利地, 链烯基的去除在含水溶剂中进行。溶剂本身可以是质子或非质子溶剂。适宜的质子溶剂有例如醇如甲醇、乙醇和异丙醇。适宜的非质子溶剂有例如乙腈、四氢呋喃(THF)、甲苯和二噁烷。优选的溶剂是乙醇。

反应温度优选为 20℃ 至 70℃。

可以分离出式(I)的 1,2-二氨基化合物, 例如通过蒸发和结晶进行分离, 但是优选将其保留在例如乙醇溶液中, 然后用 J. C. Rohloff 等, J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550; WO 98/07685 中所述的方法将其进一步转化成可药用的加成盐。

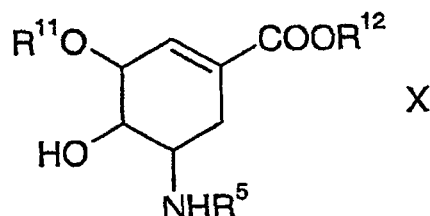
术语“可药用的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

可以用本身已知的和本领域技术人员熟知的方法来实现盐的形成。不仅可以考虑与无机酸成盐, 而且还可以考虑与有机酸成盐。盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺

酸盐、对甲苯磺酸盐等是该类盐的实例。

优选的可药用的酸加成盐是与磷酸的 1:1 盐，其可以优选地在乙醇溶液中于 -20℃ 至 50℃ 的温度下形成。

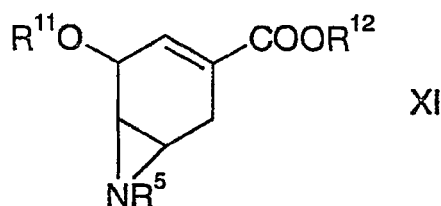
本发明还涉及以下的新中间体或其加成盐：



其中 R^5 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

式(X)化合物的一个优选的代表是(3R,4S,5R)-5-N-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-4-羟基-环己烯-1-甲酸乙酯(R^{11} =1-乙基-丙基, R^{12} =乙基, 且 R^5 =叔丁基)。

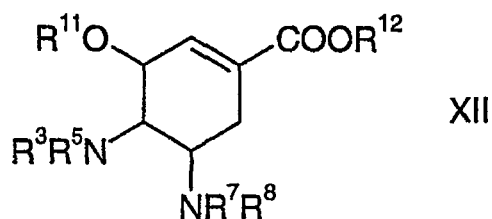
另一种新中间体是式(XI)的化合物或其加成盐：



其中 R^5 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

式(XI)化合物的一个优选的代表是(3R,4S,5R)-4,5-(1,1-二甲基乙基)亚氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(R^{11} =1-乙基-丙基, R^{12} =乙基, 且 R^5 =叔丁基)。

本发明的另一种新中间体是式(XII)的化合物或其加成盐：

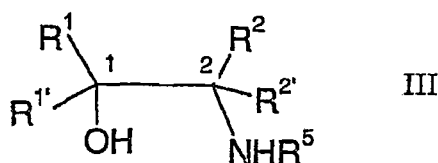


其中 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

式(XII)化合物的优选的代表有(3R,4R,5S)-5-N,N-二烯丙基氨基-4-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(R^{11} =1-乙

基丙基, R^{12} =乙基, R^5 =叔丁基, R^3 =H, R^7 =烯丙基, R^8 =烯丙基)、
(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(R^{11} =1-乙基丙基, R^{12} =乙基, R^5 =叔丁基, R^3 =乙酰基, R^7 =烯丙基, R^8 =烯丙基)和(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯盐酸盐(R^{11} =1-乙基丙基, R^{12} =乙基, R^5 =叔丁基, R^3 =乙酰基, R^7 =烯丙基, R^8 =烯丙基)。

本发明还涉及制备式(III)的 2-氨基醇的新方法:



其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基-低级烷基、环烷基-低级链烯基、环烷基-低级炔基、杂环基、杂环基-低级烷基、杂环基-低级链烯基、杂环基-低级炔基、芳基或芳基-低级烷基、芳基-低级链烯基、芳基-低级炔基, 或

R^1 和 R^2 、 R^1 和 $R^{2'}$ 、 $R^{1'}$ 和 R^2 或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的两个碳原子一起是碳环或杂环体系, 或

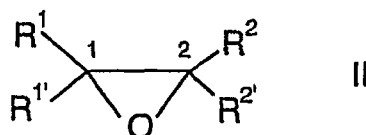
R^1 和 $R^{1'}$ 或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起是碳环或杂环体系,

条件是 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 和 $R^{2'}$ 中至少一个不是 H, 且

R^5 是氨基的取代基但不是 H,

该方法包括:

于卤化镁催化剂存在下, 使式(II)的 1,2-环氧化物



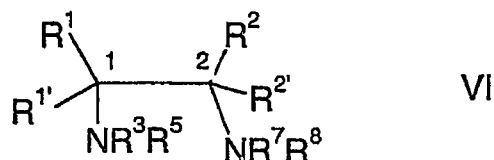
其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 和 $R^{2'}$ 如上所述

与其中 R^5 如上所述的式 R^5NH_2 的胺反应。

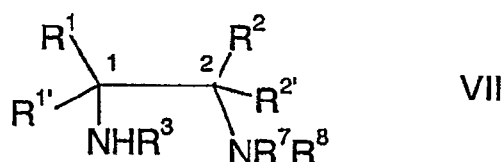
该方法与本文所述的步骤 a) 的优选方法相对应。因此, 步骤 a) 中的各描述在此引入作为参考。

因此, 优选的式 R^5NH_2 的胺是叔丁胺、2-甲基丁胺和 2-甲基戊胺, 更优选叔丁胺, 优选的卤化镁催化剂是氯化镁。

本发明还涉及将式(VI)的酰化的 1,2-二氨基化合物



其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如上所述, 转化成式(VII)的酰化的 1,2-二氨基化合物的新方法,



其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^7 和 R^8 如上所述。

该方法与本文前面所述的步骤 e) 相对应。因此, 步骤 e) 的全部描述在此引入作为参考。另外, 步骤 e) 下所给出的相同的优选在此处也适用。

如上所述, 该方法包括从式 VI 的酰化的 1,2-二氨基的 1 位氮上除去烷基。

用以下实施例对本发明进行进一步说明。

实施例 1

由 (1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯制备 (3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-甲酸乙酯。

a) (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-4-羟基-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有带干燥氮气接管的冷凝器、顶置式桨式搅拌器和具有聚四氟乙烯热电偶的隔板的 500mL 3-颈圆底烧瓶中, 在 25℃ 下(冷 H_2O 浴), 将 21.1mL (14.67g, 200.6mmol, 1.7 当量)叔丁胺加入到 21.32g (82.6mmol, 70mol%) 溴化镁乙醚合物在 70mL 干燥甲苯中的混悬液中, 将所得的无色

浆液搅拌 60 分钟。在一个用隔板覆盖的 100mL 1-颈圆底烧瓶中，制备 30.00g (118.00mmol) (1S,5R,6S)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯在 60mL 干燥甲苯中的溶液，然后在 20-25℃下通过 18 号不锈钢套管将其加入到溴化镁-胺复合物混悬液中。将所得的混悬液在 50℃下(硅油浴)加热 23 小时。

将混悬液冷却至 25℃后，加入 57mL 2.5M 的氯化铵溶液并将所得的混悬液在 25℃下搅拌 30 分钟。通过抽滤取出固体并分离各层。将有机层真空浓缩(在 35℃和 25 mmHg 下使用旋转蒸发器，然后在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 17 小时)，得到 37.73g (理论值为 38.63g) (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-4-羟基-环己烯-1-甲酸乙酯粗产物，为具有痕量固体的橙色油状物。通过硅胶径向展开色谱法制备分析样品。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.84-6.82 (m, 1H), 4.23 (t, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.20 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.6-3.0 (宽峰, 1H, NH 或 OH), 3.55 (p, 1H, $J=6.0$ Hz), 3.37 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=9.5$ Hz), 3.12-3.08 (m, 1H, $J=5.0$ Hz), 2.91 (dd, 1H, $J=5.5$ Hz, $J=17$ Hz), 1.97-1.91 (m, 1H, $J=8.0$ Hz, $J=17$ Hz), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.29 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.13 (s, 9H), 0.95 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.91 (t, 3H, $J=7.5$ Hz)。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 166.9, 135.7, 131.7, 82.8, 72.6, 71.3, 61.0, 51.3, 48.9, 34.3, 30.5, 26.8, 26.7, 14.5, 10.4, 9.5。

IR (纯净的) 3600-3300, 2970, 2940, 2880, 1720, 1660, 1470, 1400, 1370, 1240, 1110, 1080, 1060, 670 cm^{-1} 。

HRFABMS 实测值 m/z 328.2481 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ 的计算值: 328.2488。

(b) (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-二甲基乙基)亚氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有带干燥氮气接管的冷凝器、顶置式桨式搅拌器和具有聚四氟乙烯热电偶的隔板的 500mL 3-颈圆底烧瓶中，在 20-25℃下(冷 H_2O 浴)，于 6 分钟期间，将 9.36mL 甲磺酰氯(13.86g, 121.0mmol, 1.05 当量)加入到 37.73g (a)所获得的叔丁基氨基醇粗品在 150mL 干燥甲苯中的溶液中。

将所得溶液在 25℃下搅拌 60 分钟。然后, 在 20-30℃(冷 H₂O 浴)下, 于 12 分钟期间, 滴加 32.1mL 三乙胺(23.31g, 230.4mmol, 2.0 当量)。将所得的混悬液在 25℃下搅拌 67 分钟, 然后将其在 70℃下(硅油浴)加热 3 小时。

将该混悬液冷却至 25℃后, 加入 16.7g (120.8mmol)无水碳酸钾在 60mL H₂O 中的溶液。将该混悬液搅拌 15 分钟, 然后分离各层。将有机层真空浓缩(在 35℃和 25mmHg 下使用旋转蒸发器, 然后在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 17 小时), 得到 35.66g (理论值为 35.65g) (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-二甲基乙基)亚氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯粗品, 为具有痕量固体的橙色油状物。通过硅胶径向展开色谱法制备分析样品。

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.80-6.78 (m, 1H), 4.17 (dq, 2H, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.39 (p, 1H, J = 6.0 Hz), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.00 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.00 (s, 9H), 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.3, 134.4, 128.6, 82.4, 70.9, 60.7, 53.3, 33.2, 29.9, 27.0, 26.9, 26.8, 25.0, 14.5, 10.2, 9.9。

IR (纯净的) 3575, 2970, 2930, 2875, 1720, 1650, 1460, 1370, 1250, 1230, 1215, 1080, 1070, 1050, 670cm⁻¹。

HRFABMS 实测值 m/z 310.2378 (M+H⁺), C₁₈H₃₂NO₃ 的计算值: 310.2382。

(c) (3R,4R,5S)-5-N,N-二烯丙基氨基-4-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有冷凝器、干燥氮气接管和磁力搅拌棒的 500mL 1-颈圆底烧瓶中, 将 29.45g 10-樟脑磺酸(126.8mmol, 1.1 当量)加入到 35.66g (b)所获得的(3R,4S,5R)-4,5-(1,1-二甲基乙基)亚氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯和 17.1mL (13.44g, 138.3mmol, 1.2 当量)二烯丙胺的混合物中。将所得的混悬液在 120℃下(硅油浴)加热 4 小时。

将该混悬液冷却至 25℃并加入 5.27g (132mmol)氢氧化钠在 70mL H₂O 中的溶液。将混悬液搅拌 15 分钟, 然后分离各层。将有机层真空浓

缩(在 35℃和 25mmHg 下使用旋转蒸发器,然后在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 18 小时),得到 44.00g (理论值为 46.86g) (3R,4R,5S)-5-N,N-二烯丙基氨基-4-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯,为具有痕量固体的棕色油状物。通过硅胶径向展开色谱法制备分析样品。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.87 (t, 1H, $J=2.5$ Hz), 5.79 (m, 2H), 5.17 (d, 2H, $J=17.5$ Hz), 5.11 (d, 2H, $J=10.5$ Hz), 4.22 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.31-3.27 (dm, 2H, $J=14$ Hz), 2.92 (dd, 2H, $J=14$ Hz, $J=8.0$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, $J=6.5$ Hz), 2.69 (dt, 1H, $J=10.5$ Hz, $J=4.5$ Hz), 2.56 (dd, 1H, $J=17.0$ Hz, $J=4.5$ Hz), 2.19 (dt, 1H, $J=17.0$ Hz, $J=3$ Hz), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.15 (s, 9H), 0.91 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J=7.5$ Hz)。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.1, 137.9, 136.9, 130.3, 117.7, 80.1, 78.8, 60.9, 58.5, 55.3, 52.6, 50.7, 31.1, 26.7, 25.3, 22.5, 14.5, 10.5, 9.87。

IR (纯净的) 3590, 3640-3000, 2980, 2930, 2875, 2820, 1720, 1665, 1640, 1230, 675 cm^{-1} 。

HRFABMS 实测值 m/z 407.3280 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值: 407.3274。

(d) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有冷凝器、干燥氮气接管和磁力搅拌棒的 500mL 1-颈圆底烧瓶中,在 20-25℃下(冷 H_2O 浴),将 20.4mL 乙酸酐(22.09g, 216.4mmol, 2.0 当量)加入到 44.00g (c)中制得的(3R,4R,5S)-5-N,N-二烯丙基氨基-4-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯和 44mL 干燥吡啶的混合物中。将所得的澄清的棕色溶液在 100℃下(硅油浴)加热 22 小时。

将该溶液冷却至 25℃并在真空下回收 40mL 吡啶(在 35℃和 15mmHg 下使用旋转蒸发器)。将残余的油状物用 150mL 甲苯吸收。制备 14.00g (350mmol)氢氧化钠在 45mL H_2O 中的溶液并将 50mL 这种 NaOH 溶液加入到混合物中。然后,将混悬液搅拌 15 分钟,然后分离各层。将有机层真空浓缩(在 35℃和 25 mmHg 下使用旋转蒸发器,然后在 25℃和 1mmHg 下

使用真空泵达 19 小时), 得到 49.52g 具有固体的不透明的棕色油状物。

将该棕色油状物(49.52g)用 250mL 己烷吸收并加入 12.5g 活性炭, 例如 Darco G60TM。搅拌 15 分钟后, 将混悬液用 10.0g 硅石-矾土 135 垫抽滤。用 50mL 新鲜己烷洗涤滤饼。将合并的母液真空浓缩(在 30℃和 80mmHg 下使用旋转蒸发器, 然后在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 25 小时), 得到 42.56g (理论值为 48.12g) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯, 为橙色浆状物。通过硅胶径向展开色谱法制备分析样品。制备盐酸盐, 然后将其用乙酸乙酯重结晶, 得到无色针状物, 熔点 131-133℃(分解时放出气体)。

对于游离碱:

¹H NMR (CDCl₃)δ 6.87 (m, 1H), 5.81-5.73 (m, 2H), 5.12 (d, 2H, J=17Hz), 5.07 (d, 2H, J=10.5 Hz), 5.02-4.85 (br), 4.22 (dt, 2H, J=7Hz), 3.85-3.75 (br), 3.58-3.46 (br), 3.28 (br), 3.24 (br d, 2H, J=14Hz), 2.88 (dd, 2H, J=14 Hz, J=8Hz), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.28-2.18 (br, 3H), 1.88 (br), 1.63-1.54 和 1.44-1.34 (m, m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.31 (t, 3H, J=7Hz), 0.93 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.81 (t, 3H, J=7.5Hz)。

¹³C NMR (CDCl₃)δ 172.5, 166.8, 140.5, 137.2, 130.7, 117.1, 79.5, 73.2, 62.2, 60.9, 56.0, 53.2, 32.2, 31.8, 27.2, 26.6, 25.4, 23.6, 14.5, 10.0, 9.9。

IR (纯净的) 3570, 3090, 2975, 2940, 2880, 2820, 1720, 1625, 1475, 1450, 1370, 1240, 1120, 1060, 675 cm⁻¹。

HRFABMS 实测值 m/z 449.3368 (M+H⁺), C₂₆H₄₅N₂O₄ 的计算值: 449.3379。

对于其盐酸盐:

¹H NMR (CDCl₃)δ 6.97 (br, 1H), 6.61-6.51 (m, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.53-5.39 (m, 4H), 5.01-4.98 (br d, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.26 (q, 2H, J=7Hz), 4.24-4.18 (br, 1H), 4.06-3.99 (br, 1H), 3.88 (br t, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.80-2.73 (br d, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J=7 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.5 Hz), 0.82 (t, 3H, J=7.5 Hz)。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.9, 165.5, 140.0, 128.3, 127.4, 127.0, 125.1, 124.0, 79.7, 71.0, 61.4, 59.3, 58.9, 58.2, 55.4, 53.0, 32.5, 28.1, 26.6, 25.1, 24.2, 14.3, 10.1, 10.0.

(e) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有干燥氮气接管和磁力搅拌棒的 500mL 1-颈圆底烧瓶中, 将 210mL 预先冷却(0-5℃)的三氟乙酸(311g)加入到 42.56g (d)中获得的 (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯中, 并将该溶液在 25℃下搅拌 5.5 小时。然后, 在真空下蒸除三氟乙酸(~145mL)(在 30℃和 90 至 30mmHg 下使用旋转蒸发器)。加入 150mL 甲苯-己烷(1:1, v:v)并再次将该溶液真空浓缩(在 30℃和 80 至 30mmHg 下使用旋转蒸发器)。将残余的油状物(80g)用 150mL 1:1 (v:v)的甲苯-己烷稀释, 然后加入 150mL 饱和碳酸钠溶液。将该混悬液搅拌 15 分钟, 然后加入 150mL 水, 分离各层。将水层用 50mL 1:1(v:v)的甲苯-己烷萃取。将合并的有机层用 3.0M HCl 萃取 2 次(第一次使用 30mL, 第二次使用 15mL)。将合并的水层用 100mL 甲苯稀释, 在 20-25℃下(冰水浴), 加入通过将 5.67g (142mmol)氢氧化钠溶解于 17mL H_2O 中所制得的溶液(水相=pH 13-14)。分离各层, 将水层用 50mL 甲苯萃取 3 次。将合并的甲苯萃取物干燥(MgSO_4), 过滤并真空浓缩(在 35℃和 25mmHg 下使用旋转蒸发器), 得到 38.73g 棕色的浆状物。

将该浆状物在 25℃下用己烷研磨 5 次(第一次使用 200mL, 后四次使用 100mL)。每次研磨后将上清液轻轻倒出。将最后的混悬液抽滤, 将固体真空干燥(在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 17 小时), 得到 26.76g (理论值为 37.24g, 5 步的产率为 72%)具有一些略微发粘的米色固体的 (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯。通过用庚烷-乙酸乙酯重结晶制备分析样品, 熔点 101.8-102.3℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.73 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.16 (d, 2H,

J=16.5 Hz), 5.07 (d, 2H, J=10 Hz), 4.21 (q, 2H, J=7 Hz), 4.08 (dm, 1H, J=9 Hz), 3.91 (dt, 1H, J=11.5 Hz, J=9 Hz), 3.32 (p, 1H, J=5.5 Hz), 3.28 (dm, 2H, J=14.5 Hz), 3.05 (dt, 1H, J=11.5 Hz, J=5 Hz), 2.92 (dd, 2H, J=14.5 Hz, J=7.5 Hz), 2.58 (dd, 1H, J=17 Hz, J=5 Hz), 2.17 (ddt, 1H, J=17 Hz, J=10.5 Hz, J=3.5 Hz), 2.00 (s, 3H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.30 (t, 3H, J=7 Hz), 0.91 (t, 3H, J=7 Hz), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz)。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.4, 166.9, 138.5, 137.3, 129.9, 116.9, 82.4, 77.7, 61.1, 56.5, 53.5, 52.5, 26.3, 25.8, 23.9, 23.7, 14.5, 9.8, 9.5。

IR (KBr) 270, 3110, 2980-2960, 2930, 2880, 2810, 1720, 1650, 1580, 1470, 1450, 1380, 1270, 1235, 1120, 1075, 1055, 925 cm^{-1} 。

HRFABMS 实测值 m/z 393.2756 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值: 393.2753。
 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: C, 67.32; H, 9.24; N, 7.14。实测值: C, 67.00; H, 9.42; N, 7.03。

(f) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

向一个装配有隔板和磁力搅拌器的 50mL 无空气烧瓶(在侧臂(sidearm)上有 N_2 -真空线)中加入 1.874g 1,3-二甲基巴比妥酸(NDMBA) (12.00mmol)。将该烧瓶封闭并将气氛换成干燥的氮气(10 次氮-真空循环)。将该烧瓶转移到套袋(glove bag)中并加入 50.0mg (0.0433mmol)四(三苯基膦)钯。

在一个用隔板覆盖的 15mL 1-颈烧瓶中制备 3.925g (10.00mmol) (e)中制得的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯在 5mL 干燥 THF 中的溶液(在加入 THF 之前进行 10 次氮-真空循环)。然后,用 20-号不锈钢套管将该溶液转移到反应烧瓶中。用 2mL 新鲜的干燥 THF 使转移完全。将所得的黄色混悬液在 50℃ 下加热 133 分钟。

将该混悬液冷却至 25℃ 并加入 10mL 甲苯和 8mL 1.5M HCl。分离各层(水层 pH=1)。将水层用 10mL 甲苯洗涤 3 次。将 0.52g (13mmol) NaOH 在 1.5mL H_2O 中的溶液缓慢加入到水层中(水层 pH=12)。然后,加入 5mL

盐水。将所得的混悬液用 10mL 乙酸异丙酯萃取 3 次。将合并的萃取物真空浓缩(在 30-35℃和 60mmHg 下使用旋转蒸发器, 己烷研磨, 然后在 25℃和 1mmHg 下使用真空泵达 16 小时), 得到 2.770g (理论值为 3.124g, 产率为 88.7%) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯, 为无色固体。

实施例 2

由(1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯制备(3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-甲酸乙酯。

如以上实施例 1 中所述的那样进行步骤(a)、(b)和(c)。

(d1) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

在一个装配有 Claisen 接管、顶置式(桨式)搅拌器和带干燥氮气接管的水冷却冷凝器的 500mL 1-颈圆底烧瓶中, 将 40.9mL 乙酸酐(44.2g, 433mmol, 4.83 当量)加入到 45.55g (在 80.1 重量%下 36.49g 或 89.7mmol) (c) 中获得的(3R,4R,5S)-5-N,N-二烯丙基氨基-4-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯和 10.66g (130mmol, 1.45 当量)无水乙酸钠的混合物中。将所得的混悬液在 120℃下(硅油浴)加热 4 小时。

将该混悬液冷却至 25℃, 用 150mL 庚烷稀释, 冷却至-5℃, 然后通过-5 至 0℃下于 40 分钟期间滴加通过将 31.0g (776mmol)氢氧化钠溶于 155mL H₂O 中所制得的溶液(153.4g)来使其停止反应。将所得的混悬液升温至 25℃, 然后搅拌 30 分钟。分离各层, 用 25mL 庚烷萃取水层。将合并的有机层用 25mL H₂O 洗涤, 然后真空浓缩(在 30℃和 40-10mmHg 下使用旋转蒸发器), 得到 49.72g (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(LC 分析: 81.6 重量%, 理论值为 40.26g, 产率为 100.8%), 为具有痕量固体的棕色浆状物。

(d2) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯盐酸盐的制备

在一个装配有聚四氟乙烯桨、玻璃搅拌轴、水冷却的玻璃支撑物、干燥氮气接管和带聚四氟乙烯涂层的热电偶的隔板的 500mL 3-颈烧瓶中,在 250-300 rpm 下制备(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯粗品(49.54g, 在 81.6 重量%下 40.0g, 89.2mmol)在 85mL 无水乙醇中的溶液。在<25℃下另外制备另一种干燥氯化氢(3.86g HCl, 106mmol, 1.19 当量)在 15mL 无水乙醇中的溶液,然后将其在 20℃下于数分钟内加入到在烧瓶中的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯溶液中。用另外 5mL 乙醇使转移完全。然后,将该混悬液冷却至 0-5℃。

在数分钟内滴加 105mL 庚烷并将混悬液冷却至-15℃,然后将其在 150 rpm 下搅拌 1 小时。将沉淀抽滤滤出,首先在-15℃下用 15mL 1:1 的乙醇-庚烷洗涤,然后在-5℃下用 35mL 庚烷洗涤,最后在 25℃下用 35mL 庚烷洗涤。然后,将该进行了洗涤的沉淀真空干燥(在 25℃和~1mmHg 下使用真空泵达 15 小时),得到 41.38g (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯盐酸盐(LC 分析: 97.9 重量%盐酸盐,理论值为 43.3g,产率为 93.6%),为松散的近无色的晶体。

(e) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

向一个装配有顶置式(桨式)搅拌器、带干燥氮气接管的冷凝器和具有热电偶的隔板的 500mL 3-颈圆底烧瓶中加入 41.28g (在 98.0 重量%下 40.45g, 83.4mmol) (d2)中获得的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基(1,1-二甲基乙基)氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯盐酸盐。向烧瓶中加入 70mL 无水乙醇,然后在 25-30℃下加入 3.20g (87.8mmol, 1.05 当量)干燥氯化氢在 10mL 无水乙醇中的溶液(聚四氟乙烯套管)。将该混悬

液在 62-63℃下(反应器)(70℃浴)加热 3.5 小时。在 45℃下加入 200mL 甲苯(金属罐)并将所得的溶液在大气压力、干燥的氮气下蒸馏,直至反应器温度达到 92℃。将该溶液冷却至 0 至-5℃并加入 35mL H₂O。然后,在 0 至-5℃下,分份加入通过将 4.81g (120mmol)氢氧化钠溶解于 9.85mL H₂O 中所制得的溶液,直至水层的 pH 为 13 至 14 (需要 10.79g 溶液, 3.54g NaOH, 97.1mmol, 0.57 当量)。将混悬液升温至 20℃并分离各层。然后,用 25mL 甲苯萃取水层。将合并的有机层真空浓缩(在 30-33℃和 30-10mmHg 下使用旋转蒸发器),得到 44.63g (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(LC 分析: 68.7 重量%, 理论值为 32.73g, 产率为 93.7%), 为具有痕量固体的黄色浆状物。

(f) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

将 31.78g (0.08096mol) (e)中所制备的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-N,N-二烯丙基氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯粗品溶解于 77mL EtOH 中,并将其加入到一个装配有顶置式(桨式)搅拌器、氮气入口和具有热电偶的隔板的 500mL 3-颈圆底夹套烧瓶中。用 56mL 乙醇洗涤转移容器并将清洗液加入到反应器中。向烧瓶反应器中加入 15.17g 二甲基巴比妥酸(0.09715mol), 然后加入 0.8493g 三苯基膦(0.003238mol)。将反应器用氮气净化 5 分钟并加入乙酸钨(0.1817g, 0.0008096mol)和乙醇(58mL), 将夹套温度设定为 36℃。将反应混合物在氮气氛下搅拌(284RPM)2 小时。对反应取样进行 LC 分析, 反应完全。将夹套温度设定为 10℃放置过夜。

(g) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯磷酸盐[1:1]的制备

向一个装配有顶置式(桨式)搅拌器、具有氮气入口的加料漏斗和具有热电偶的隔板的 500mL 3-颈圆底夹套烧瓶中加入 9.40g (0.08153mol) 85% 的磷酸溶液, 然后加入 120mL 无水 EtOH。将溶液加热至 52℃。将得自(f)的(3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯粗品溶液升温至 25℃, 然后将约 2/3 的该溶液迅速加入到结晶容器中。

将结晶混合物用 102mg 磷酸奥塞米引入晶种，立即发生结晶。将该浆液老化 30 分钟，然后在 30 分钟期间加入剩余的氨基乙酰胺溶液。将该浆液在 15 小时内冷却至 -18.8°C (夹套温度为 -20°C) 并老化 2 小时。用一个具有 N_2 吹扫的 600mL 夹套烧结漏斗(设定温度为 -17°C) 进行分离。将浆液倾入漏斗中，溶剂前沿一达到滤饼的顶部就用丙酮(50mL)洗涤该结晶容器并将其倾倒在滤饼顶部。将湿滤饼用丙酮洗涤($4 \times 50\text{mL}$)，然后用庚烷洗涤($3 \times 50\text{mL}$)。将产物真空干燥(在 45°C 和 $\sim 20\text{mmHg}$ 、 N_2 吹扫下 18 小时)，得到 29.86g (产率为 89.9%) (3R,4R,5S)-4-N-乙酰基氨基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯磷酸盐[1:1]，为无色固体。

实施例 3

由(1S,5R,6R)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酸乙酯制备(3R,4R,5S)-5-氨基-4-乙酰基氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯-1-甲酸乙酯。

a) (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-二甲基乙基)氨基-3-(1-乙基丙氧基)-4-羟基-环己烯-1-甲酸乙酯的制备

首先通过在 25°C 下将 65mL (45.2g, 0.619mol, 1.50 当量)叔丁胺加入到 35.7g (0.375mol, 0.90 当量)氯化镁在 200mL 干燥甲苯中的混悬液中来制备氯化镁-胺复合物。将所得的无色浆液在 25°C 下搅拌 6 小时。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下，通过 18 号不锈钢套管将 105.0g (0.413mol)环氧化物在 250mL 干燥甲苯中的溶液加入到该氯化镁-胺复合物混悬液中。将所得的混悬液在 50°C 下加热 8 小时。再加入叔丁胺(52mL, 36.2g, 0.495mol, 1.20 当量)并将该溶液再加热 12 小时，产生一种黄色溶液。

将该黄色溶液冷却至 25°C 后，加入 200mL 10%w/w 的柠檬酸水溶液并将该溶液在 25°C 下搅拌 30 分钟。然后分离各层。将有机层真空浓缩(在 40°C 和 25mmHg 下使用旋转蒸发器，然后在 25°C 和 1mmHg 下使用真空泵达 17 小时)，得到 135.3g 橙色油状物(LC 分析: 96.0 重量%，产率为 96.1%)。

如以上实施例 1 中所述的那样进行步骤(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。