



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817760.0

[43] 公开日 2003 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 1413188A

[22] 申请日 2000.10.25 [21] 申请号 00817760.0

[30] 优先权

[32] 1999.10.27 [33] US [31] 60/161,884

[86] 国际申请 PCT/US00/41609 2000.10.25

[87] 国际公布 WO01/34563 英 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.24

[71] 申请人 诺贝克斯公司

地址 美国北卡罗莱纳州

[72] 发明人 N·N·埃克乌里贝

K·D·詹姆斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏 刘 冬

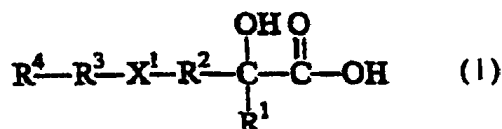
权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图 3 页

[54] 发明名称 基本纯的比卡鲁胺合成中中间体的拆分

[57] 摘要

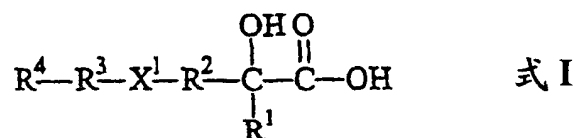
本发明涉及制备 N-酰基苯胺如 Casodex[®] (比卡鲁胺) 和/或其衍生物的基本上纯的对映体的方法, 该方法包括拆分具有式(I)结构的中间体化合物, 其中: R¹是具有最多可达 4 个碳原子的烷基或卤代烷基; R²是具有最多可达 6 个碳原子的烷基; R³是直接键或者具有最多可达 6 个碳原子的烷基; R⁴是各自具有最多可达 6 个碳原子的烷基、链烯基、羟基烷基或环烷基; 或者 R⁴是带有 1、2 或 3 个独立选自以下基团的取代基的苯基: 氢、卤素、硝基、羧基、氨基甲酰基和氰基, 以及各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基、全氟烷基磺酰基、烷氧基羰基和 N-烷基氨基甲酰基, 以及苯基、苯硫基、苯基亚磺酰基和苯基磺酰基; 或者 R⁴是萘基; 或者 R⁴是含有 1、2 或 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-或 6-元饱和或不饱和杂环, 该杂环可以是单环或者可以稠合成为苯并环, 该杂环是未取代的或者带有 1 或 2 个卤素、氰基或氨基, 或者各

自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基, 或者氧基或羟基的取代基, 或者该环如果足够饱和, 可带有 1 或 2 个氧代取代基; 以及 X¹是氧、硫、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(-SO₂-)、亚氨基(-NH-)或者烷基亚氨基(-NR⁵-), 其中 R⁵是具有最多可达 6 个碳原子的烷基。然后在充分的条件下, 处理被拆分的式(I)中间体化合物生成 N-酰基苯胺如 Casodex[®] (比卡鲁胺) 和/或其衍生物的基本上纯的对映体。



1. 一种制备 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体的方法, 该方法包括:

5 (a) 拆分具有式 I 结构的中间体化合物:



其中

R^1 是具有最多可达 4 个碳原子的烷基或卤代烷基;

R^2 是具有最多可达 6 个碳原子的烷基;

R^3 是直接键或者具有最多可达 6 个碳原子的烷基;

10 R^4 是各自具有最多可达 6 个碳原子的烷基、链烯基、羟基烷基或环烷基; 或者 R^4 是带有 1、2 或 3 个独立选自以下基团的取代基的苯基: 氢、卤素、硝基、羧基、氨基甲酰基和氰基, 以及各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基、全氟烷基磺酰基、烷氧基羰基和 N-烷基氨基甲酰基, 以及苯基、苯硫基、苯基亚磺酰基和苯基磺酰基; 或者 R^4 是萘基; 或者 R^4 是含有 1、2 或 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-或 6-元饱和或不饱和杂环, 该杂环可以是单环或者可以稠合成为苯并环, 该杂环是未取代的或者带有 1 或 2 个卤素、氰基或氨基, 或者各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷
15 氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基或烷磺酰基, 或者氧基或羟基的取代基, 或者该环如果足够饱和, 可带有 1 或 2 个氧代取代基; 以及

X^1 是氧、硫、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(-SO₂-)、亚氨基(-NH-)或者烷基亚氨基(-NR⁵-), 其中 R^5 是具有最多可达 6 个碳原子的烷基; 和

(b) 在充分的条件下, 处理被拆分的式 I 中间体化合物生成 N-酰基
25 苯胺的基本上纯的对映体。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述拆分步骤包括结晶化拆分式 I 的中间体化合物。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述结晶化拆分步骤包括：

5 将式 I 的中间体化合物与手性碱接触，得到手性盐的非对映体混合物；

结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物，得到手性盐的基本上纯的对映体；和

回收式 I 中间体化合物的基本上纯的对映体。

10 4. 权利要求 3 的方法，其中所述接触步骤包括使式 I 中间体化合物与(-)-辛可尼丁接触，生成中间体化合物-辛可尼丁手性盐的非对映体混合物。

5. 权利要求 3 的方法，其中所述结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物的步骤包括使该手性盐的非对映体混合物与含有二氯甲烷和乙醚的溶剂体系接触。

15 6. 权利要求 5 的方法，其中所述溶剂体系含有约 1-40%体积的二氯甲烷以及约 60-99%体积的乙醚。

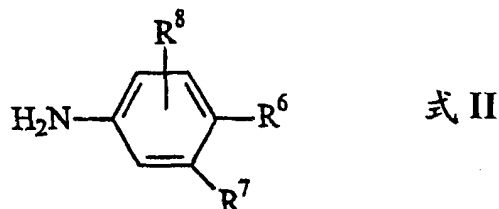
7. 权利要求 6 的方法，其中所述溶剂体系基本上由约 10-20%体积的二氯甲烷以及约 80-90%体积的乙醚组成。

20 8. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 是具有最多可达 4 个碳原子的烷基； R^2 是具有最多可达 6 个碳原子的烷基； R^3 是直接键； R^4 是带有 1、2 或 3 个独立选自以下基团的取代基的苯基：氢、卤素、硝基、羧基、氨基甲酰基和氰基，以及各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基、全氟烷基磺酰基、烷氧基羰基和 N-烷基氨基甲酰基，以及苯基、苯硫基、苯基亚磺酰基和苯基磺酰基；及
25 X^1 是硫、亚磺酰基、磺酰基或亚氨基。

9. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 是甲基， R^2 是亚甲基， R^3 是直接键， R^4 是 4-氟苯基，及 X^1 是硫、亚磺酰基或磺酰基。

10. 权利要求 1 的方法, 其中所述拆分步骤包括高效液相色谱法拆分式 I 的中间体化合物。

11. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(b)包括在充分的条件下, 使被拆分的中间体与具有式 II 结构的苯胺化合物接触:



5 其中

R⁶ 是氰基、氨基甲酰基、硝基、氟代、氯代、溴代、碘代或氢, 或者各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基或者全氟烷基磺酰基, 或者苯硫基、苯基亚磺酰基或苯基磺

10 酰基;

R⁷ 是氰基、氨基甲酰基、硝基、氟代、氯代、溴代或碘代, 或者各自具有最多可达 4 个碳原子的链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基或全氟烷基磺酰基, 或者苯硫基、苯基亚磺酰基或苯基磺酰基; 以及

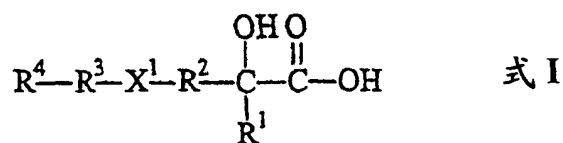
15 R⁸ 是氢或卤素;

生成 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体。

12. 权利要求 11 的方法, 其中 R⁶ 是氰基, R⁷ 是全氟甲基, R⁸ 是氢。

13. 一种制备 Casodex[®](比卡鲁胺)或其衍生物的基本上纯的对映体的方法, 该方法包括:

(a) 拆分具有式 I 结构的中间体化合物:



其中

R^1 是甲基;

R^2 是亚甲基;

R^3 是直接键;

5 R^4 是 4-氟苯基; 以及

X^1 是硫、亚磺酰基(-SO-)或磺酰基(-SO₂-); 和

(b) 在充分的条件下, 处理被拆分的式 I 中间体化合物生成 Casodex[®] (比卡鲁胺)或其衍生物的基本上纯的对映体。

14. 权利要求 1 的方法, 其中所述拆分步骤包括结晶化拆分式 I
10 的中间体化合物。

15. 权利要求 14 的方法, 其中所述结晶化拆分步骤包括:

将式 I 的中间体化合物与手性碱接触, 得到手性盐的非对映体混合物;

15 结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物, 得到手性盐的基本上纯的对映体; 和

回收式 I 中间体化合物的基本上纯的对映体。

16. 权利要求 15 的方法, 其中所述接触步骤包括使式 I 中间体化合物与(-)-辛可尼丁接触, 生成中间体化合物-辛可尼丁手性盐的非对映体混合物。

20 17. 权利要求 15 的方法, 其中所述结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物的步骤包括使该手性盐的非对映体混合物与含有二氯甲烷和乙醚的溶剂体系接触。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述溶剂体系包含约 1-40%体积的二氯甲烷以及约 60-99%体积的乙醚。

25 19. 权利要求 17 的方法, 其中所述溶剂体系基本上由约 10-20%体积的二氯甲烷以及约 80-90%体积的乙醚组成。

20. 权利要求 13 的方法, 其中步骤(b)包括在充分的条件下, 使被拆分的中间体与具有式 II 结构的苯胺化合物接触:

基本纯的比卡鲁胺合成中中间体的拆分

5

相关申请

本申请要求 N.Ekwuribe 在 1999 年 10 月 27 日递交的美国临时申请 60/161,884 的优先权, 该申请的公开内容全部结合到本申请中作为参考。

10

发明领域

本发明涉及拆分光学活性有机化合物的方法, 尤其是拆分光学活性的药用化合物的方法。

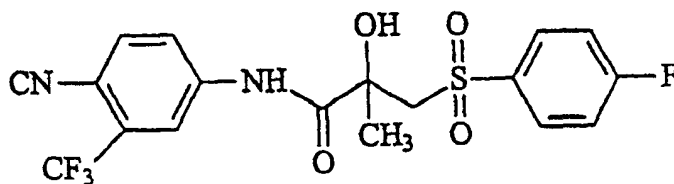
发明背景

15

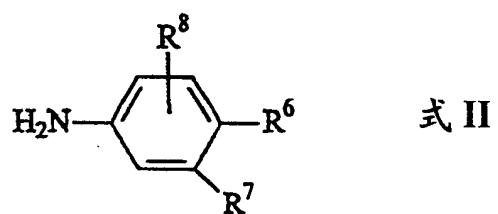
雄激素剥夺是治疗前列腺癌患者的常用方法。已知各种用于治疗前列腺癌的非甾体抗雄激素物质。例如, 比卡鲁胺(bicalutamide)是治疗前列腺癌中使用的典型药物, 它是世界上最常用的非甾体抗雄激素物质之一。可购买到的比卡鲁胺是 Astra Zeneca Pharmaceuticals 销售的 Casodex® (比卡鲁胺)。

20

比卡鲁胺的化学名为 N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(4-氟苯基)磺酰基]-2-羟基-2-甲基-丙酰胺, (+-)。比卡鲁胺的结构式为:



该丙酰胺的 β -碳原子是手性碳。因此, 比卡鲁胺是光学活性化合物。



其中

R⁶ 是氰基;

5 R⁷ 是全氟烷基; 以及

R⁸ 是氢;

生成 Casodex[®] (比卡鲁胺) 的基本上纯的对映体。

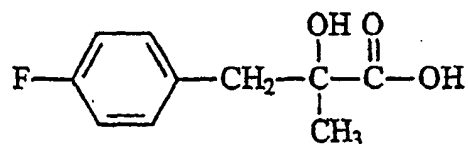
光学活性化合物具有使偏振光平面旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀 D 和 L 或者 R 和 S 指明分子手性中心的绝对构型。用前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 指明该化合物的旋光性(即该光学活性化合物旋转偏振光平面的方向)。l 或 (-) 前缀指该化合物是左旋的(即使偏振光平面向左或逆时针旋转)，而 d 或 (+) 前缀指该化合物是右旋的(即使偏振光平面向右或顺时针旋转)。旋光性的符号，(-) 和 (+)，与该分子的绝对构型 R 和 S 无关。

光学活性化合物，如比卡鲁胺，存在一对立体异构体，它们的显著不同之处是：它们是彼此不可重叠的镜像关系。一种特定的立体异构体，如 R 异构体，可被称为对映体。R 和 S 对映体的混合物可被称为外消旋混合物。

比卡鲁胺，现市售提供的为外消旋混合物。比卡鲁胺的外消旋混合物可通过各种方法合成，包括如 Tucker 在美国专利 No.4,636,505 中说明的方法。Tucker 还介绍了多种具有抗雄激素性质的比卡鲁胺的衍生物和类似物。另外，Tucker 指出可将 N-酰基苯胺衍生物的外消旋混合物拆分成具有抗雄激素活性的光学活性形式。该方法要求全合成该药物的外消旋混合物，然后酯化，拆分该非对映体，最后水解得到所要求的对映体。Tucker 未能指出实现该拆分的特定方法。

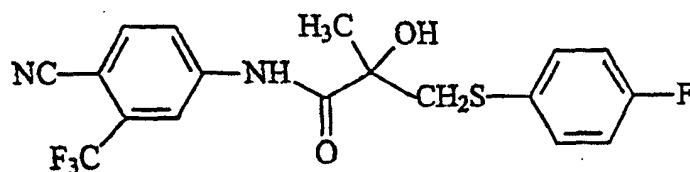
Gray 在美国专利 No.5,985,868 中提出采用 Tucker 的美国专利 No.4,636,505 中说明的方法，合成 Casodex®(比卡鲁胺)的外消旋混合物，然后通过采用分级结晶或层析手性酸的非对映体酯拆分 Casodex®(比卡鲁胺)对映体，得到 Casodex®(比卡鲁胺)的 R-(-)对映体。Gray 指出也能够使用其它拆分的标准方法例如简单结晶和层析拆分方法。Gray 的方法要求全合成该药物的外消旋混合物。然后将该药物的外消旋混合物修饰成适于拆分形式，再变化为活性对映体化合物。Gray 还指出可用分级结晶或层析手性酸的非对映体酯拆分 Casodex®(比卡鲁胺)的中间体。但是，Gray 未提出完成该拆分的特定的中间体、特定的方法、特定的酯和/或特定的手性酸。Gray 还指

出可通过分级结晶手性胺的非对映体盐的方法拆分羧酸前体, 3-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙酸, 它具有以下结构:

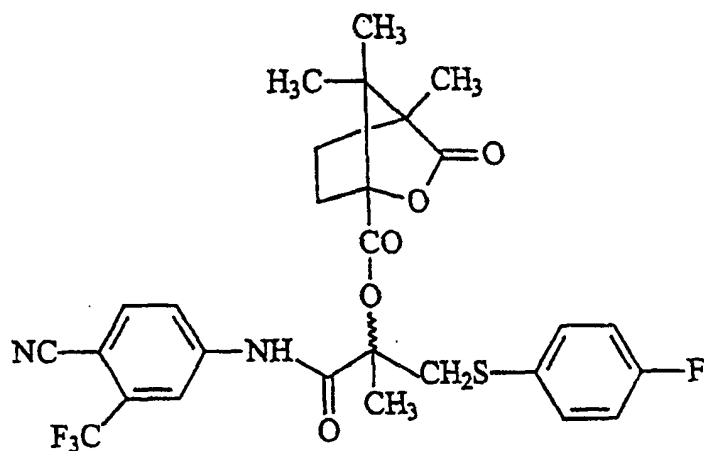


但是, Gray 未提出完成该拆分的特定的方法、特定的非对映体盐和/或特定的手性胺。

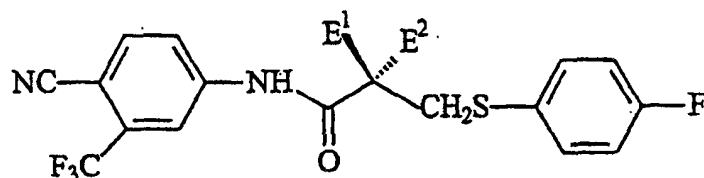
Howard Tucker 等在 31 J. MED. CHEM. 885-887(1988)中的非甾体抗雄激素物质 4'-氟基-3-[(4-氟苯基)磺酰基]-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)-丙酰苯胺的拆分以及该活性对映体绝对构型的测定中, 提出通过拆分所述硫醚:



制备手性比卡鲁胺。拆分后, 立即通过已知的方法将该硫醚的对映体氧化成砜。作者还提出通过在吡啶中使该硫醚与(R)-(-)-樟脑酰氯反应生成该非对映体的酯:



来拆分该硫醚。然后经细心硅胶快速层析可分离该非对映体酯。之后，用氢氧化钠甲醇溶液，将单一纯的非对映异构体水解，未发生外消旋化下生成对映体醇类：



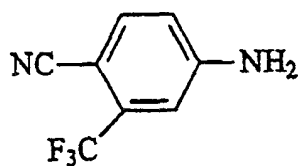
- 5 其中 S 构型的 E^1 是 CH_3 , E^2 是 OH , 或 R 构型的 E^1 是 OH , E^2 是 CH_3 。这些方法要求全合成该药物的外消旋混合物。然后将该药物的外消旋混合物修饰成适于拆分形式，再变化生成该活性对映体化合物。

- 10 拆分之前完整合成该药物可引起进行额外步骤所需的时间和劳力的损失，并造成用于形成不优选的 S-对映体组分的昂贵原料的无效使用，可除去或回收该 S-对映体组分，结果造成更高的成本。因此，本领域需要一种更合理化的方法来制备基本上对映体纯的比卡鲁胺，该方法消除了这些附加的步骤，能有效地利用原料并使消耗降至最低。

15

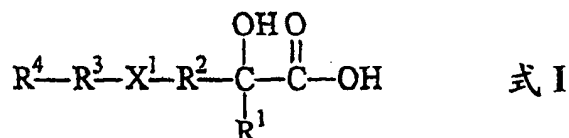
发明概述

- 本发明的实施方案提供一种合成方法，它包括在加入该活性化合物的最昂贵的组分之前进行的拆分步骤。通过拆分中间体化合物，而不是按以上常用方法拆分全合成的药物，本发明方法可减少或免去对附加的合成后步骤的需要和/或减少或免去对回收该不优选的对映体的需要。另外，可避免为制备不优选的对映体所用的昂贵原料，如



这样可降低制备该基本纯形式的更优选对映体的成本。

本发明的实施方案提供制备一种 N-酰基苯胺，如 Casodex®(比卡鲁胺)和/或其衍生物的基本纯的对映体的方法。该方法包括拆分具有式 I 结构的中间体化合物：



5

其中

R¹是具有最多可达 4 个碳原子的烷基或卤代烷基；

R²是具有最多可达 6 个碳原子的烷基；

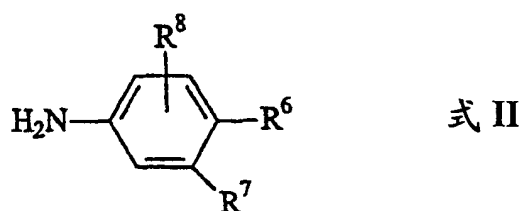
R³是直接键或者具有最多可达 6 个碳原子的烷基；

10 R⁴是各自具有最多可达 6 个碳原子的烷基、链烯基、羟基烷基或环烷基；或者 R⁴是带有 1、2 或 3 个独立选自以下基团的取代基的苯基：氢、卤素、硝基、羧基、氨基甲酰基和氰基，以及各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基、全氟烷基磺酰基、烷氧基羰基和 N-烷基氨基甲酰基，以及苯基、苯硫基、苯基亚磺酰基和苯基磺酰基；或者 R⁴是萘基；或者 R⁴是含有
15 1、2 或 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-或 6-元饱和或不饱和杂环，该杂环可以是单环或者可以稠合成为苯并环，该杂环是未取代的或者带有 1 或 2 个卤素、氰基或氨基，或者各自具有最多可达 4 个碳
20 原子的烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基，或者氧基或羟基的取代基，或者该环如果足够饱和，可带有 1 或 2 个氧代取代基；以及

25 X¹是氧、硫、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(-SO₂-)、亚氨基(-NH-)或者烷基亚氨基(-NR⁵-)，其中 R⁵是具有最多可达 6 个碳原子的烷基；然后在充分的条件下，处理拆分的式 I 中间体化合物生成该 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体。

在本发明的某些实施方案中，拆分式 I 中间体化合物的步骤包括结晶化拆分式 I 中间体化合物。该结晶化拆分步骤包括将式 I 的中间体化合物与手性碱接触生成手性盐的非对映体混合物，结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物生成手性盐的基本上纯的对映体，然后回收式 I 中间体化合物的基本上纯的对映体。该接触步骤优选包括使式 I 中间体化合物与(-)-辛可尼丁接触，生成该手性盐的非对映体混合物。结晶化拆分该手性盐的非对映体混合物的步骤优选包括使该手性盐的非对映体混合物与含有如二氯甲烷和乙醚的溶剂体系接触。在另一些实施方案中，拆分式 I 中间体化合物的步骤可包括高效液相色谱法拆分式 I 中间体化合物。

在充分的条件下，优选将该被拆分的中间体与具有式 II 结构的苯胺化合物接触：



其中

R^6 是氰基、氨基甲酰基、硝基、氟代、氯代、溴代、碘代或氢，或者各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基或者全氟烷基磺酰基，或者苯硫基、苯基亚磺酰基或苯基磺酰基；

R^7 是氰基、氨基甲酰基、硝基、氟代、氯代、溴代或碘代，或者各自具有最多可达 4 个碳原子的链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基或全氟烷基磺酰基；或者苯硫基、苯基亚磺酰基或苯基磺酰基；以及

R^8 是氢或卤素；

生成 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体。该 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体优选是 Casodex®(比卡鲁胺)的(R)-对映体。

通过拆分中间体，而不是拆分全合成的药物，与通过常用的拆分技术相比，本发明方法可提供成本更低的合成 N-酰基苯胺如
5 Casodex®(比卡鲁胺)和其衍生物的基本上纯的对映体的方法。例如，由于本发明方法在使中间体与昂贵的苯胺组分反应之前，拆分中间体，避免了与一般消耗在制备不优选对映体中的昂贵的苯胺组分相关的不必要损失，所以本发明方法成本更低。

10

附图简介

图 1 说明纯的(R)-羟基酸和(-)-辛可尼丁盐的 ^{19}F NMR 光谱。

图 2 说明拆分前外消旋的(R,S)-羟基酸和(-)-辛可尼丁盐的 ^{19}F NMR 光谱。

图 3 说明一次结晶后外消旋的(R,S)-羟基酸和(-)-辛可尼丁盐的
15 ^{19}F NMR 光谱。

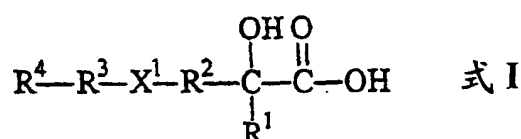
优选实施方案的详述

现在通过此处说明的优选实施方案说明本发明。但是应清楚的是，这些实施方案只用于说明本发明，并限定权利要求书中定义的本发明的范围。由于取代基 $\text{R}^1\text{-R}^8$ 和 X^1 以上已经定义，除对于优选实施方案的优选取代基外，不再另外说明。除另有说明外，此处所有的百分数都是重量百分数。此处所用术语“基本上对映体纯的”是指优选具有约 95-100%的一种形式(R 或 S)以及约 5-0%的另一种形式，更优选具有约 99-100%的一种形式(R 或 S)以及约 1-0%的另一种形式，最优选具有约 99.9-100%的一种形式(R 或 S)以及约 0.1-0%的
20 另一种形式的物质。

25 本发明的实施方案提供制备一种 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体的方法。与常用的拆分 Casodex®(比卡鲁胺)和/或其衍生物的外消

旋混合物的方法相比，本发明特别优选的方法拆分中间体化合物的外消旋混合物，以成本更低的方式提供 Casodex®(比卡鲁胺)和/或其衍生物。

5 本发明的实施方案提供制备一种 N-酰基苯胺，如 Casodex®(比卡鲁胺)和/或其衍生物的基本上纯的对映体的方法。该方法包括拆分具有式 I 结构的中间体化合物：



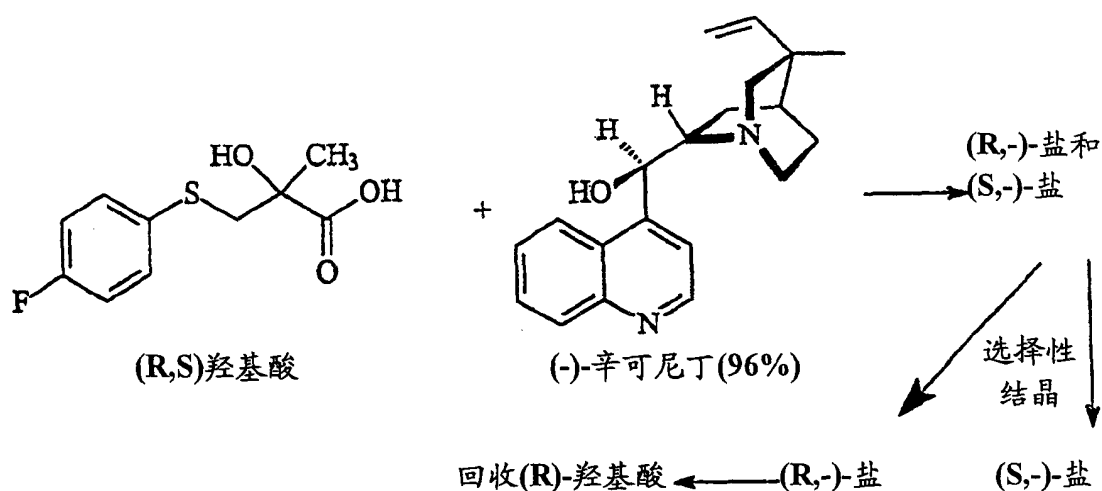
10 然后，在充分的条件下，处理被拆分的式 I 中间体化合物生成该 N-酰基苯胺的基本上纯的对映体。优选 R¹ 是具有最多可达 4 个碳原子的低级烷基，R² 是具有最多可达 6 个碳原子的低级烷基。更优选 R¹ 是甲基，R² 是亚甲基。R³ 优选是直接键(即 X¹ 和 R⁴ 之间的一个或多个键)。R⁴ 优选是带有 1、2 或 3 个独立选自以下基团的取代基的苯基：氢、卤素、硝基、羧基、氨基甲酰基和氰基，以及各自具有最多可达 4 个碳原子的烷基、烷氧基、链烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、全氟烷基、全氟烷硫基、全氟烷基亚磺酰基、全氟烷基磺酰基、烷氧基羰基和 N-烷基氨基甲酰基，以及苯基、苯硫基、苯基亚磺酰基和苯基磺酰基。更优选 R⁴ 是带有 1、2 或 3 个独立选自氢和卤素的取代基的苯基。最优选 R⁴ 是 4-氟苯基。优选 X¹ 是硫、亚磺酰基、磺酰基或亚氨基。X¹ 更优选是硫、亚磺酰基或磺酰基，X¹ 15 最优选是硫。可通过如本领域技术人员所知的多种方法制备本发明的中间体化合物。以下说明制备特别优选的中间体化合物的实例方法。

25 在本发明的优选实施方案中，结晶化拆分式 I 中间体化合物的外消旋混合物。将式 I 中间体化合物与手性碱接触，得到手性盐的非对映体混合物。然后将该手性盐的非对映体混合物选择性结晶，将

该手性盐拆分为(R)-和(S)-盐对映体。然后处理该更优选的盐对映体以便回收更优选的羧基酸。

该手性碱优选是(-)-辛可尼丁。更优选该手性碱是由 Aldrich of Milwaukee, Wisconsin 市售提供的(-)-辛可尼丁(96%)。尽管该手性碱
5 优选是(-)-辛可尼丁,但是可使用其它手性碱,包括但不限于番木鳖碱。

在特别优选的实施方案中,按以下方法拆分更优选的(R)-羧基酸的基本上纯的对映体:



10 该选择性结晶化优选通过使该(R)-盐和(S)-盐的非对映体混合物与一种溶剂体系接触进行。该溶剂体系优选包括二氯甲烷和乙醚。该二氯甲烷/乙醚溶剂体系优选包含约 1-40%体积的二氯甲烷以及约 60-99%体积的乙醚,更优选包含约 5-30%体积的二氯甲烷以及约 70-95%体积的乙醚,最优选包含约 10-20%体积的二氯甲烷以及约 80-90%体
15 积的乙醚。特别优选的溶剂体系基本上由约 10-20%体积的二氯甲烷以及约 80-90%体积的乙醚组成。

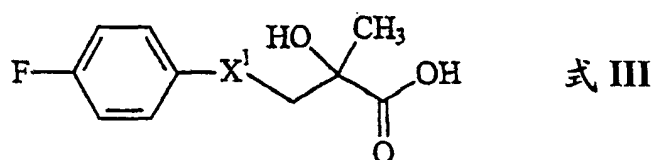
拆分的过程可通过 ^{19}F NMR 分析监测,见图 1-3。图 1 说明纯的(R)-羧基酸和(-)-辛可尼丁盐的 ^{19}F NMR 光谱。可通过 Nnochiri N. Ekwuribe 在标题为“Methods of Asymmetrically Synthesizing
20 Enantiomers of Casodex, Its Derivatives and Intermediates Thereof”的

同时待审和同时转让的申请中说明的不对称合成方法制备该(R)-羧基
酸。采用该光谱作为比较的标准确定外消旋体混合物的拆分。图 2
说明拆分前外消旋的(R,S)-羧基酸和(-)-辛可尼丁盐的 ^{19}F NMR 光谱。
该信号的左边部分是(S)-羧基酸的, 右边部分是(R)-羧基酸的。图 3
5 说明一次结晶后外消旋的(R,S)-羧基酸和(-)-辛可尼丁盐的 ^{19}F NMR
光谱。该光谱说明形成的该晶体的大约 78%是(S)-羧基酸的辛可尼丁
盐。因此, 该溶液变得富含更优选的(R)-羧基酸的盐。

尽管本领域技术人员知道如何从该盐中回收所述中间体化合物,
但是优选通过用 1M HCl 水溶液酸化, 接着用有机溶剂(如二氯
10 甲烷或乙酸乙酯)提取, 从该盐中回收该(R)-中间体化合物(如(R)-羧
基酸)。

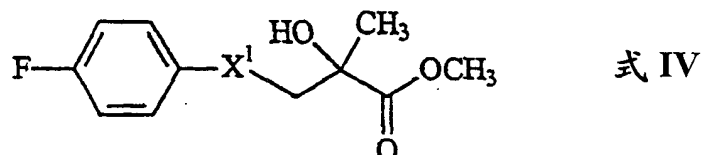
根据本发明的另一方面, 可通过本领域已知的各种物理化学分
离方法, 如色谱拆分法, 分离式 I 中间体化合物。实例性方法可见 G.
Subramanian, *A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid*
15 *Chromatography*, John Wiley & Sons, 1994; Thomas E. Beesley,
Raymond P. W. Scoff, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Son Ltd.,
1999; 和 Satinder Ahuja, *Chiral Separations: Applications and*
Technology, American Chemical Society, 1996。在优选的方法中, 可根
据如 Krstulovic, A.M., ed. *Chiral Separations by HPLC: Applications to*
20 *Pharmacological Compounds*, Halsted Press, 1989 说明的方法, 采用高
效液相色谱(HPLC)分离该中间体。本领域技术人员清楚如何用色谱
法拆分在此所述的中间体化合物。

在优选的实施方案中, 该中间体化合物具有式 III 的结构:



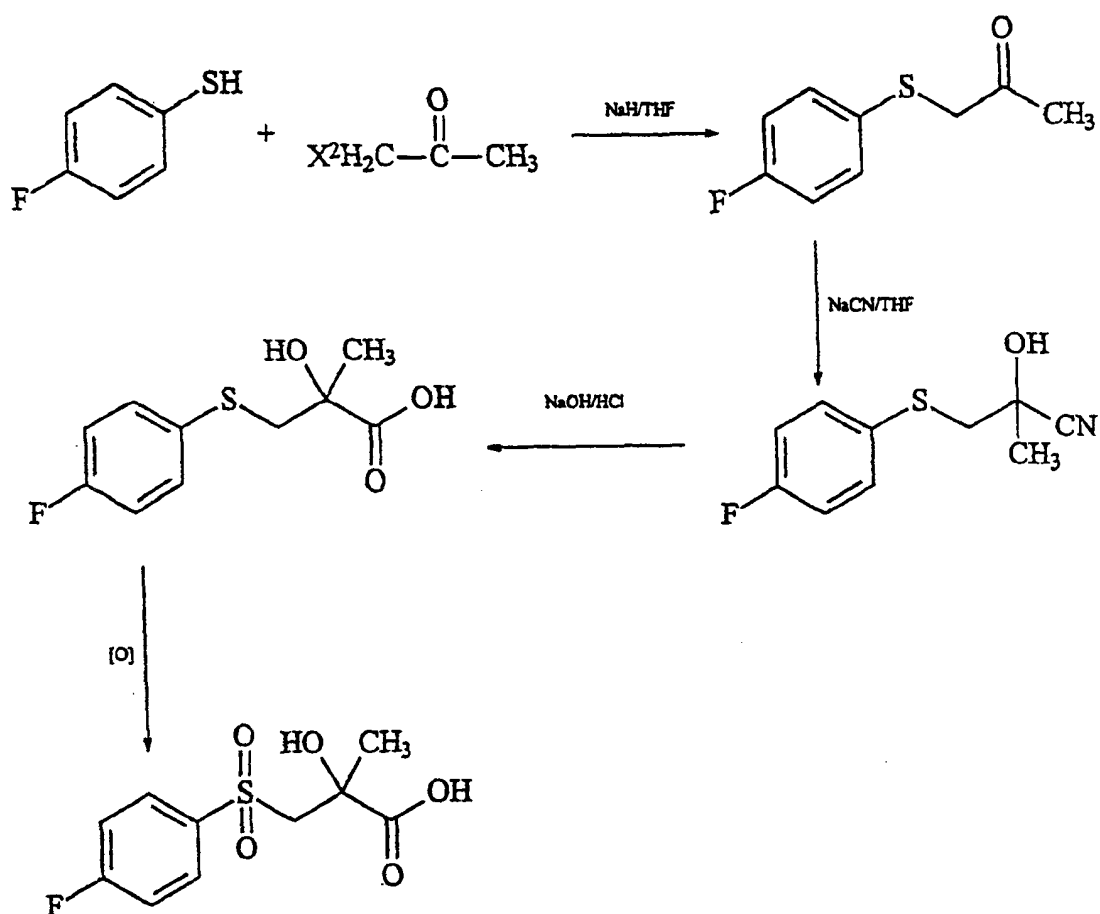
其中 X^1 是硫或磺酰基。如本领域技术人员所知, 可通过多种方法制
备式 III 的中间体化合物。例如可根据其公开内容全文结合到本发明
25 中作为参考的 Howard Tucker 等在 31 J. MED. CHEM. 885-887(1988)

中的非甾体抗雄激素物质 4'-氟基-3-[(4-氟苯基)磺酰基]-2-羟基-2-甲基-3'--(三氟甲基)-丙酰苯胺的拆分以及该活性对映体绝对构型的测定说明的方法, 制备式 III 中间体化合物。另一实施例中, 式 III 中间体化合物可用式 IV 化合物制备:



- 5 其中 X^1 是硫或磺酰基。将式 IV 化合物水解生成式 III 化合物。当 X^1 是硫时, 可将该化合物进一步氧化生成其中 X^1 是磺酰基的化合物。

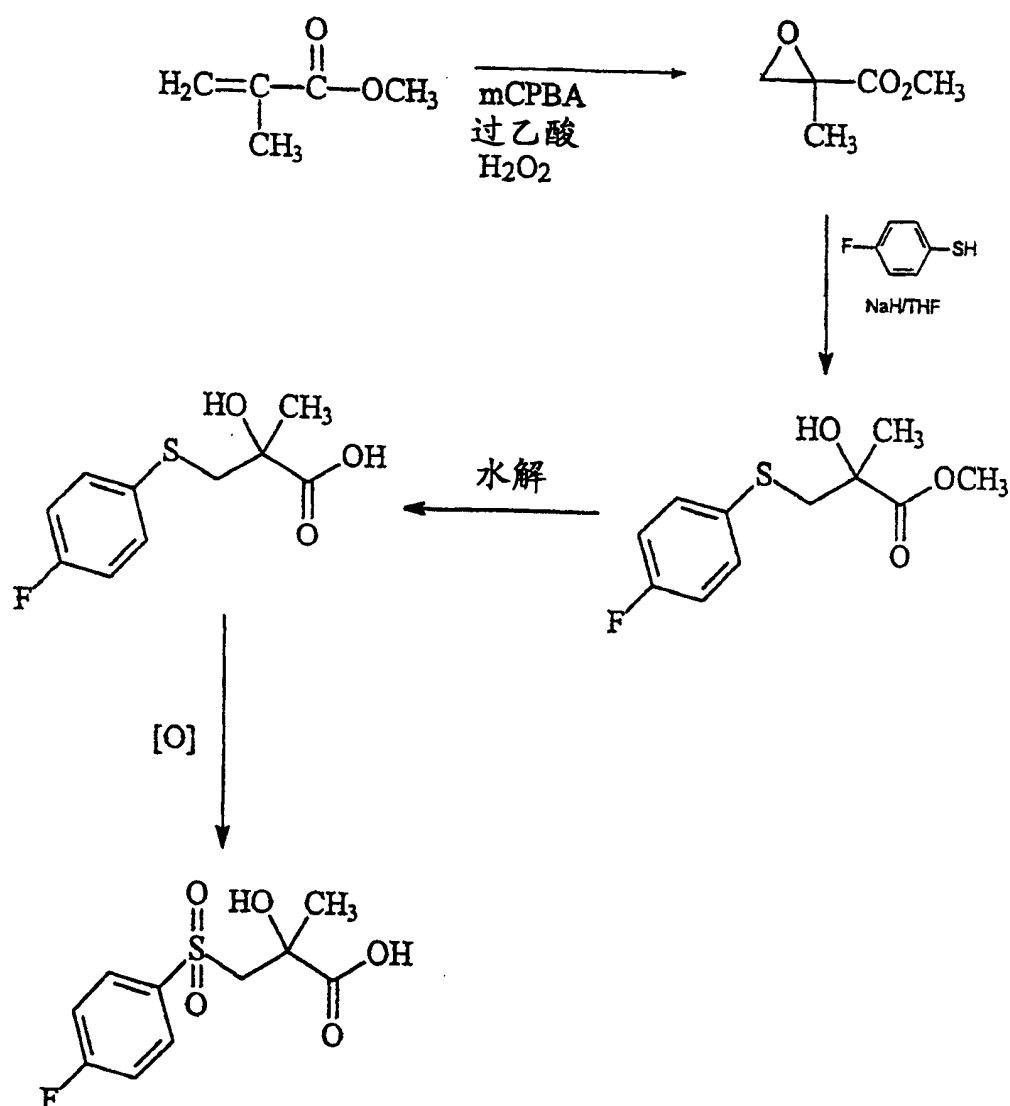
在另一实施例中, 可按如下方法用市售提供的化合物制备式 III 中间体化合物:



- 10 其中 X^2 是离去基团, 优选是氯代、溴代或碘代; NaH 是氢化钠; THF 是四氢呋喃; [O] 是本领域技术人员熟知的氧化剂。

另一实施例中, 可按如下方法用市售提供的原料制备式 III 中间

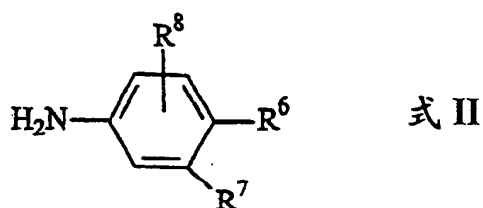
体化合物:



其中 mCPBA 是间氯过苯甲酸, 水解优选采用酸或碱的水溶液进行。可根据以上说明的本发明方法, 拆分式 III 中间体化合物的外消旋混合物。

5

当根据以上说明的拆分方法制备式 I 或 III 的中间体化合物的更优选的、基本上纯的对映体后, 可立即将该化合物与式 II 苯胺化合物接触:



生成所述 N-酰基苯胺的更优选的、基本上纯的对映体。R⁶ 优选是氰基、氟代、氯代、溴代、碘代或氢。更优选 R⁶ 是氰基、氟代、氯代、溴代、碘代，最优选 R⁶ 是氰基。R⁷ 优选是各自具有最多可达 4 个碳原子的全氟烷基、全氟烷基硫基、全氟烷基亚磺酰基或全氟烷基磺酰基。更优选 R⁷ 是全氟烷基，最优选 R⁷ 是全氟甲基。最优选 R⁸ 是氢。

通过在用较昂贵的苯胺化合物合成所述中间体之前拆分该中间体化合物的外消旋混合物，本发明方法可提供成本更低的制备 N-酰基苯胺如 Casodex[®](比卡鲁胺)和/或其衍生物的基本上纯的对映体的途径。

现参照下列实施例说明本发明。应清楚的是该实施例用于说明本发明的各个方面，并不限定权利要求书中定义的本发明的范围。

实施例

15 盐的形成

(R,S)-羧基酸与(-)-辛可尼丁的盐可通过将该羧基酸(1 当量)溶液与(-)-辛可尼丁(1 当量)溶液混合形成。通常将辛可尼丁溶于氯仿中，但是可先将所述羧基酸溶解于溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醇中。然后在室温下，将混合液搅拌过夜。旋转蒸发除去溶剂，然后将残留的盐再溶于所要求的重结晶溶剂中。

重结晶

一般方法包括将 20mg (R,S)-羧基酸与(-)-辛可尼丁的盐加入到管形瓶中。然后加入乙醚(2mL)。之后滴加二氯甲烷(偶尔振摇)直至该

盐溶解。然后在 4℃，将该溶液放置结晶。

拆分测试

- 5 结晶出现后，除去上清液。然后将该结晶溶于氘代氯仿(CDCl_3)中。采用 ^{19}F NMR，通过氟信号积分法测定(R)-与(S)-对映体的比率。

在附图和说明书中，已公开了本发明典型的优选实施方案，虽然采用了特定的术语，但它们仅用于通用和说明之意，并限定以下权利要求书中给出本发明的范围。

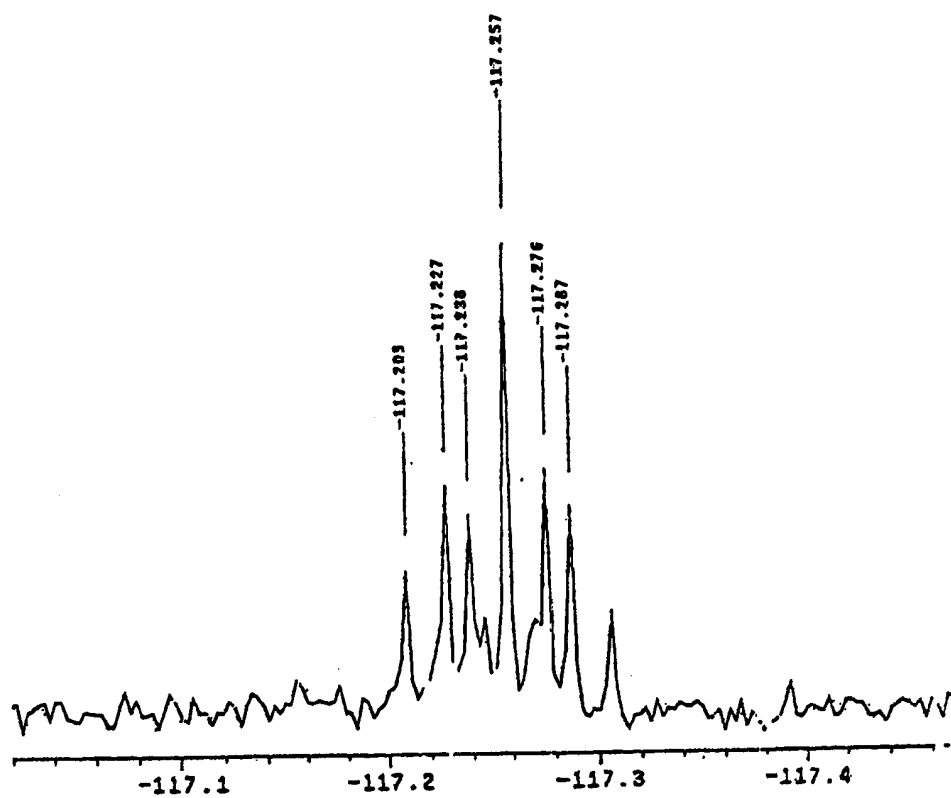


图 1

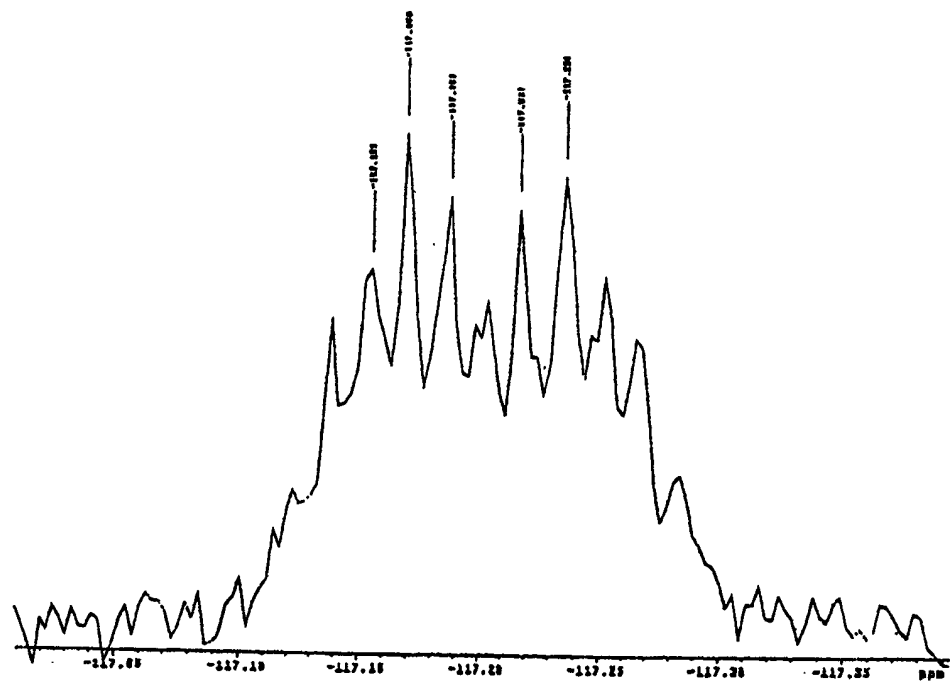


图 2

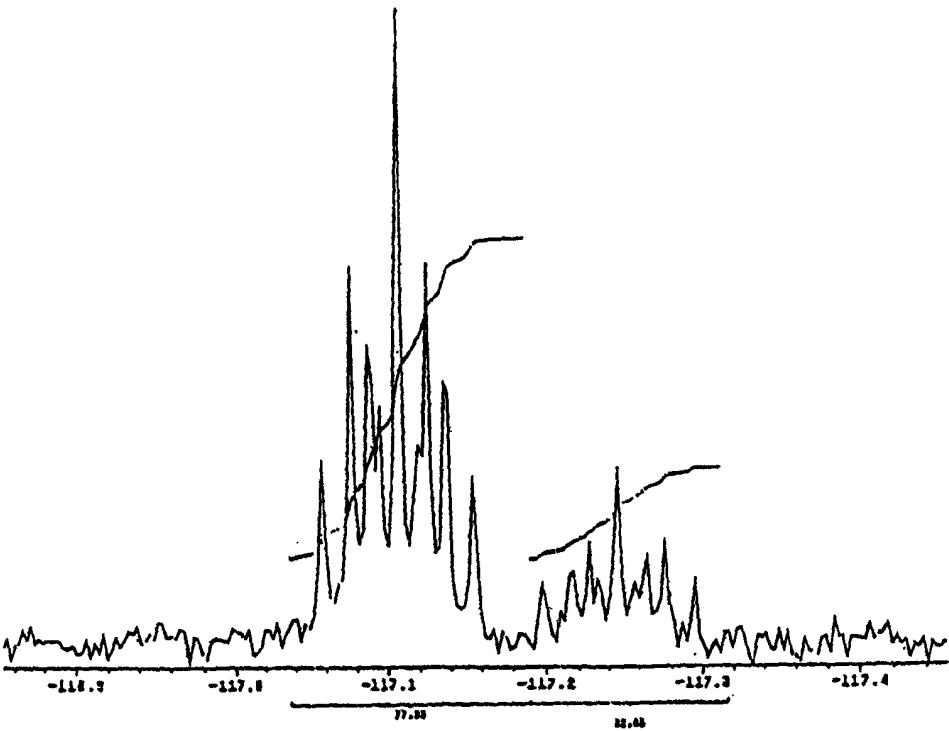


图 3