



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104876888 B

(45)授权公告日 2018.06.15

(21)申请号 201510160505.9

(22)申请日 2010.04.01

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104876888 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据

61/166,498 2009.04.03 US

(62)分案原申请数据

201080014307.7 2010.04.01

(73)专利权人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 R·波尔尼阿杰克 S·费弗

R·于 A·卡伦 E·道蒂

D·德兰 K·肯特 周忠信

D·科尔都 L·伊斯顿

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51)Int.Cl.

C07D 277/28(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07C 307/06(2006.01)

(56)对比文件

WO 2008/103949 A1,2008.08.28,

CN 100418527 C,2008.09.17,

Mark E. D., et al.Preparation of optically active 2-aminoalkyl phosphinic and phosphonic acids.《Tetrahedron Letter》.1983,第24卷(第29期),第2936页.

审查员 童瑶

权利要求书1页 说明书29页

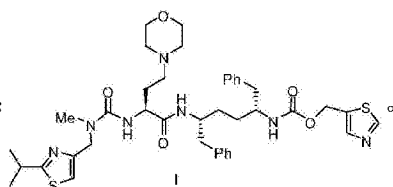
(54)发明名称

用于制备药物药剂的方法和中间体

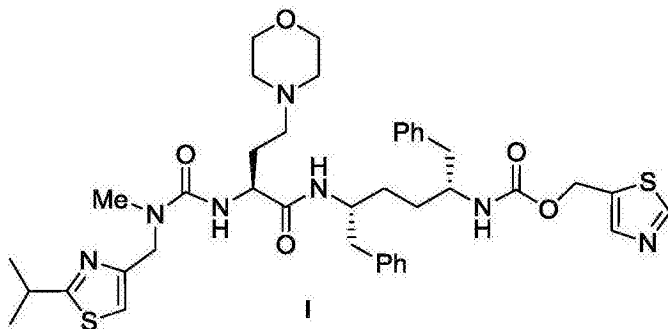
(57)摘要

本发明提供了可用于制备式I化合物的方法

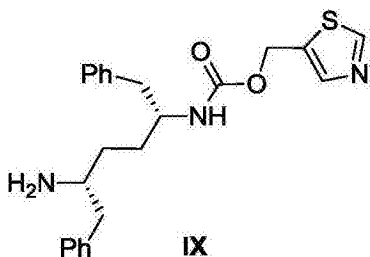
和中间体:



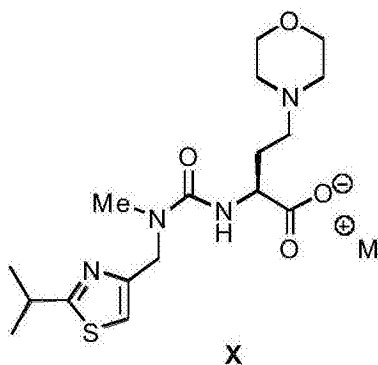
1. 制备式I化合物或其盐的方法：



包括在二氯甲烷中使式IX化合物或其盐：



与式X化合物偶联：



其中M⁺是合适的抗衡离子；
形成式I化合物。

2. 根据权利要求1的方法，其中M⁺是K⁺。

3. 根据权利要求1的方法，其中所述偶联是在偶联剂的存在下、
在二氯甲烷中、在-30℃至20℃的温度下进行。

4. 根据权利要求3的方法，其中所述偶联剂是EDC·HCl和HOBT，或正丙烷膦酸环酐。

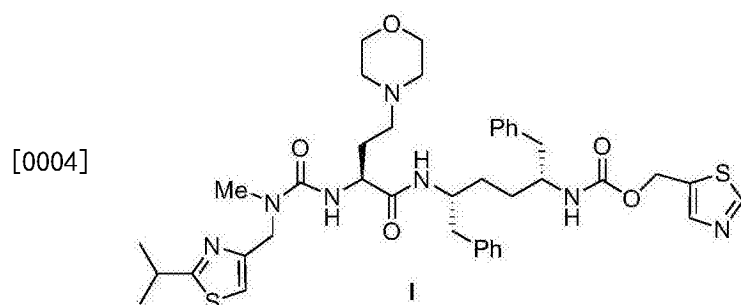
用于制备药物药剂的方法和中间体

[0001] 本申请是申请号为201080014307.7 (PCT/US2010/029633)、申请日为2010年4月1日、发明名称为“用于制备药物药剂的方法和中间体”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2009年4月3日提交的美国临时专利申请号61/166,498的优先权。该申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 国际专利申请公开号W0 2008/010921和国际专利申请公开号W0 2008/103949公开了某些化合物,据报道,所述化合物可用于改变共同施用的药物的药代动力学,例如通过抑制细胞色素P450单加氧酶。其中鉴别出的一种具体的化合物是下式I化合物:



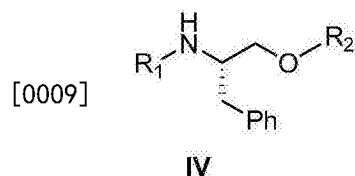
[0005] 目前,需要可以用于制备式I化合物和其盐的改进的合成方法和中间体。也需要改进的制备中间体化合物的方法,所述中间体化合物可以用于制备式I化合物和其盐。改进的方法和中间体可以减少与现有的制备式I化合物和其盐的方法有关的成本、时间和/或废物量。

发明内容

[0006] 已经鉴别出一种改进的制备式I化合物和其盐的合成途径。该改进的合成途径使用下文鉴别出的式IV、V、XIV、XVI、XVII、和XVIII的新的中间体。

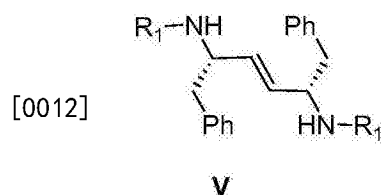
[0007] 该途径减少与式I化合物和其盐的制备有关的成本、时间、和废物量。

[0008] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了式IV化合物或其盐:



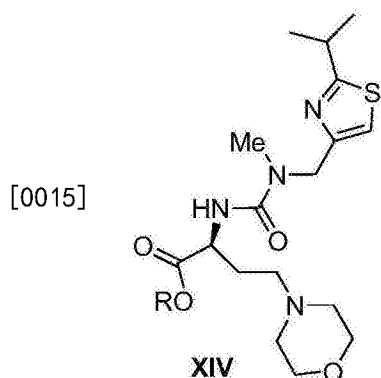
[0010] 其中R₁和R₂各自独立地是合适的保护基。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明提供了式V化合物或其盐:



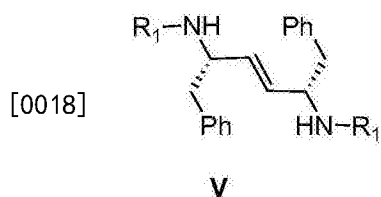
[0013] 其中每个R₁是除了叔丁基磺酰基以外的合适的保护基。

[0014] 在另一个实施方案中,本发明提供了式XIV化合物或其盐:

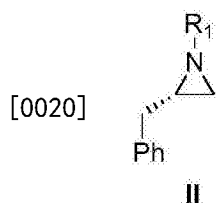


[0016] 其中R是 (C₂-C₈) 烷基。

[0017] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式V化合物或其盐的方法:

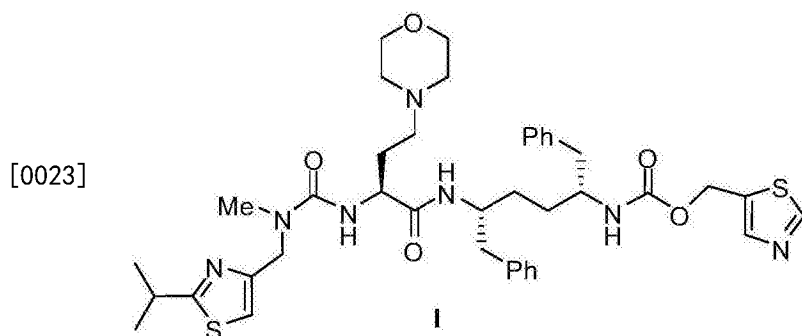


[0019] 其中每个R₁是除了叔丁基磺酰基以外的合适的保护基,所述方法包括,二聚化对应的式II化合物:

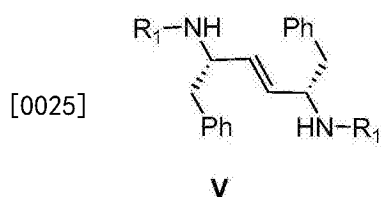


[0021] 以得到式V化合物或其盐。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法:

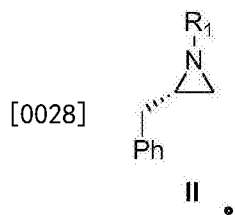


[0024] 其中制备式V化合物或其盐:

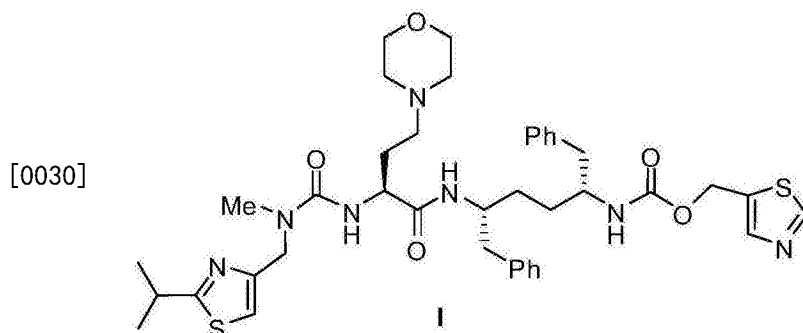


[0026] 其中R₁是合适的保护基,

[0027] 并将式V化合物或其盐转化成式I化合物,其特征在于,通过二聚化式II化合物,从对应的式II化合物或其盐制备式V化合物:

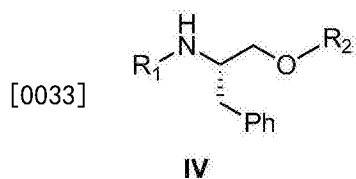


[0029] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方



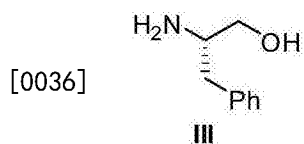
[0031] 法:

[0032] 其中制备式IV化合物或其盐:

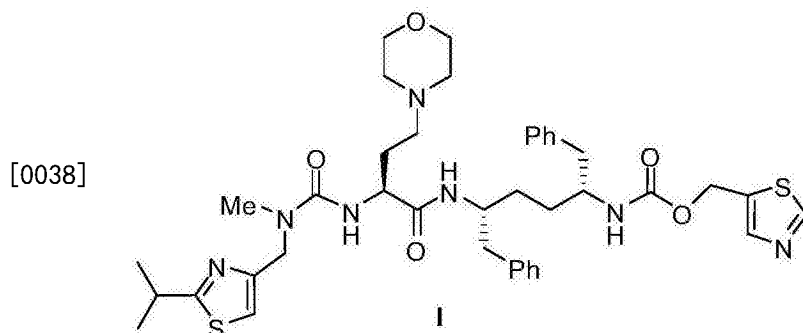


[0034] 其中R₁和R₂各自独立地是合适的保护基,

[0035] 并将式IV化合物或其盐转化成式I化合物,其特征在于,通过保护式III化合物,从式III化合物或其盐制备式IV化合物:

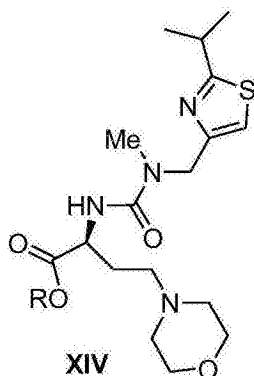


[0037] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法:



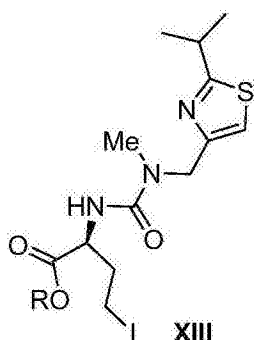
[0039] 其中制备式XIV化合物或其盐:

[0040]

[0041] 其中R是H或(C₁-C₈)烷基,

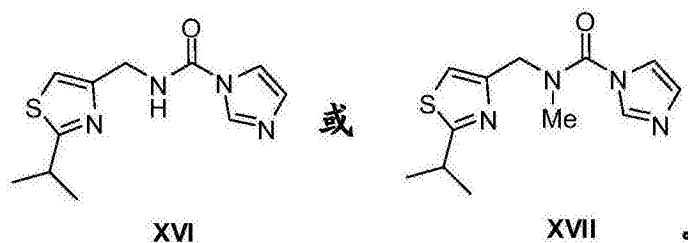
[0042] 并将式XIV化合物或其盐转化成式I化合物,其特征在于,通过用合适的吗啉试剂置换碘化物,从式XIII化合物或其盐制备式XIV化合物或其盐:

[0043]

[0044] 其中R是H或(C₁-C₈)烷基。在本发明该方法的另一个实施方案中,在式XIII和XIV化合物中,R是(C₂-C₈)烷基。

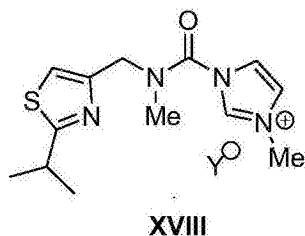
[0045] 在另一个实施方案中,本发明提供了式XVI或XVII的化合物或其盐:

[0046]



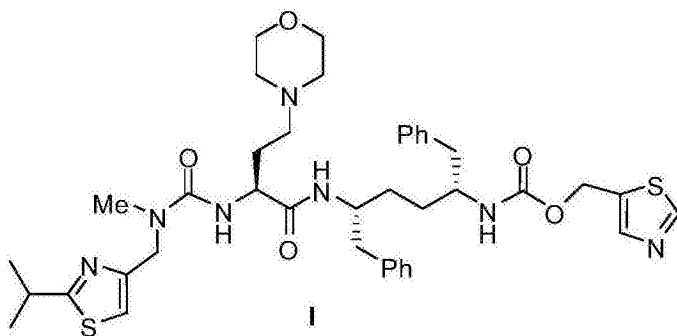
[0047] 在另一个实施方案中,本发明提供了式XVIII的盐:

[0048]

[0049] 其中Y⁻是合适的抗衡离子。

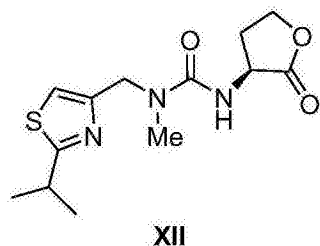
[0050] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法:

[0051]



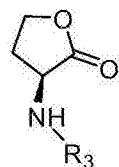
[0052] 其中制备式XII化合物或其盐:

[0053]



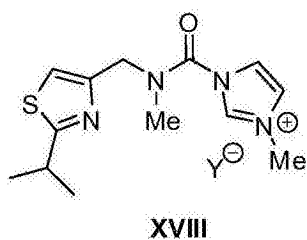
[0054] 并将式XII化合物或其盐转化成式I化合物,其特征在于,通过在有碱存在下,用式XI化合物处理:

[0055]

[0056] 其中R₃是H或保护基,

[0057] 并任选地去除R₃ (如果它是保护基),以得到式XII化合物,从而从对应的式XVIII化合物制备式XII化合物:

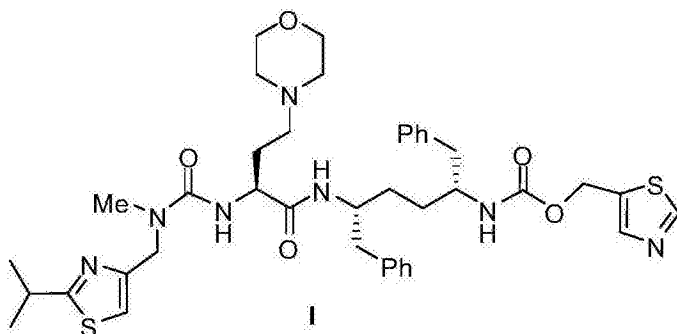
[0058]



[0059] 其中Y是合适的抗衡离子。

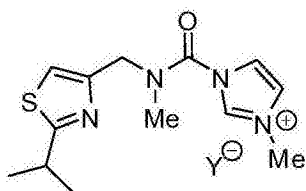
[0060] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法:

[0061]



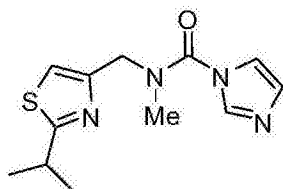
[0062] 其中制备式XVIII的盐:

[0063]

**XVIII**[0064] 其中Y⁻是合适的抗衡离子，

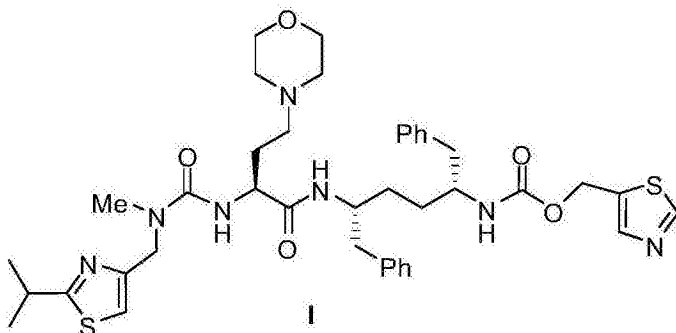
[0065] 并将式XVIII的盐转化成式I化合物，其特征在于，通过用甲基化剂处理以得到式XVIII的盐，从而从式XVII化合物或其盐制备式XVIII的盐：

[0066]

**XVII**

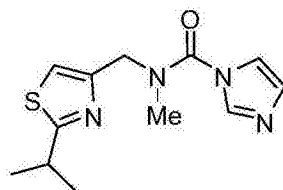
[0067] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法：

[0068]

**I**

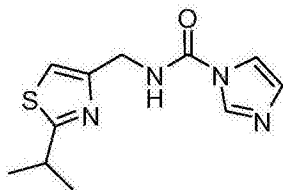
[0069] 其中制备式XVII化合物或其盐：

[0070]

**XVII**

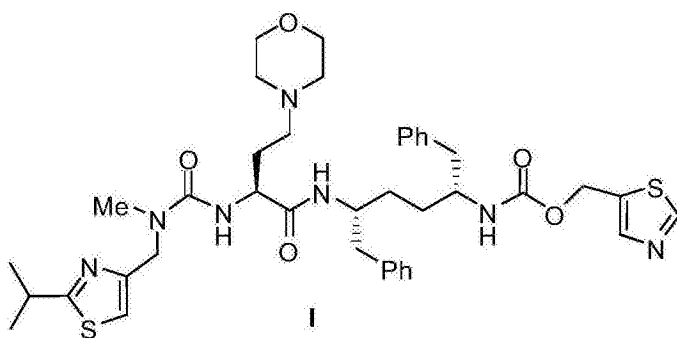
[0071] 并将式XVII化合物或其盐转化成式I化合物，其特征在于，通过用甲基化剂处理以得到式XVII化合物或其盐，从而从对应的式XVI化合物或其盐制备式XVII化合物：

[0072]

**XVI**

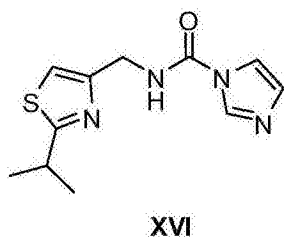
[0073] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法：

[0074]



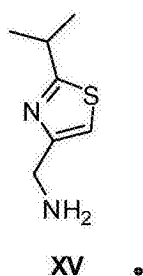
[0075] 其中制备式XVI化合物或其盐:

[0076]



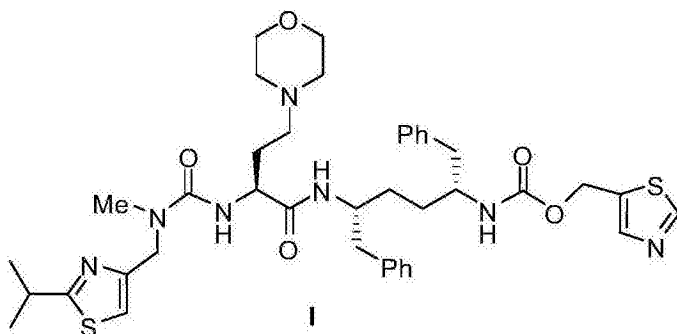
[0077] 并将式XVI化合物或其盐转化成式I化合物,其特征在于,通过在有碱存在下,用羰二咪唑处理以得到式XVI化合物,从而从对应的式XV化合物或其盐制备式XVI化合物:

[0078]



[0079] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物或其盐的方法(方法A):

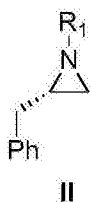
[0080]



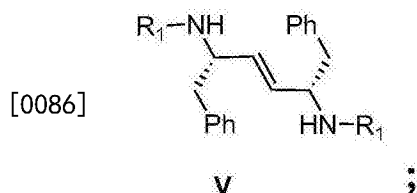
[0081] 所述方法包括:

[0082] a) 二聚化对应的式II化合物:

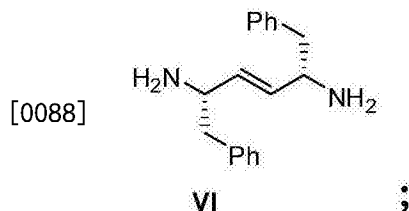
[0083]

[0084] 其中R₁是合适的保护基,

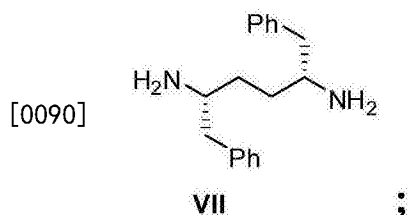
[0085] 以得到对应的式V化合物或其盐:



[0087] b) 使式V化合物或其盐去保护,以得到式VI化合物或其盐:

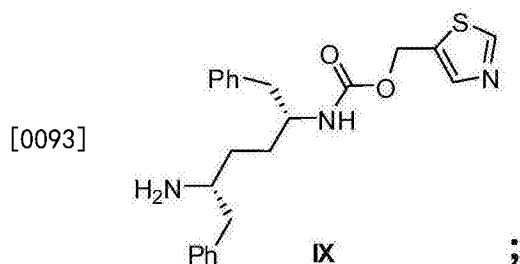


[0089] c) 使式VI化合物或其盐还原为式VII化合物或其盐:

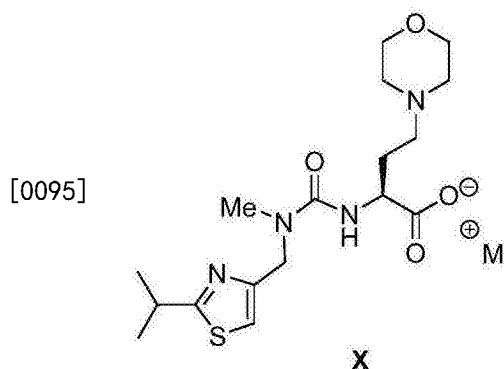


[0091] d) 通过在有机溶剂中用酸处理,将式VII化合物转化成对应的盐;

[0092] e) 将来自d) 的对应的盐转化成式IX化合物或其盐(例如无机酸盐诸如HCl盐):



[0094] 和f) 使式IX化合物或其盐与式X的盐偶联:



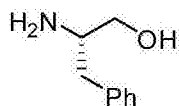
[0096] 其中M⁺是合适的抗衡离子,以得到式I化合物。在本发明的一个具体实施方案中,可以使式IX化合物的盐(例如HCl盐)与式X的盐偶联,以得到式I化合物。

[0097] 在另一个实施方案中,方法A可以另外包括,如下制备式II化合物:通过使(S)-2-苄基氮丙啶与对应的化合物R₁-X反应,其中X是离去基团(例如Cl),以得到式II化合物。

[0098] 在另一个实施方案中,方法A可以另外包括,如下制备式II化合物:

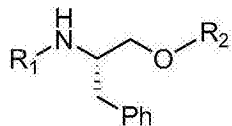
[0099] a) 保护式III化合物或其盐:

[0100]

**III**

[0101] 以得到对应的式IV化合物或其盐:

[0102]

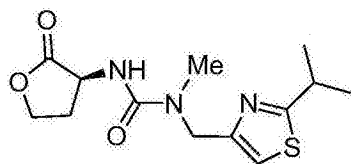
**IV**[0103] 其中R₁和R₂各自独立地是合适的保护基;和

[0104] b) 用合适的碱处理式IV化合物或其盐,以得到式II化合物。

[0105] 在另一个实施方案中,方法A可以另外包括,如下制备式X的盐:

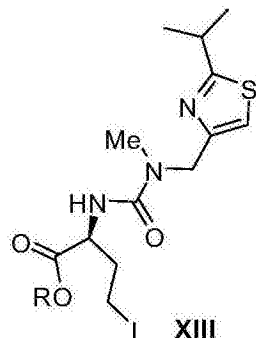
[0106] a) 在有醇ROH存在下,用合适的碘化物源处理式XII化合物或其盐:

[0107]

**XII**

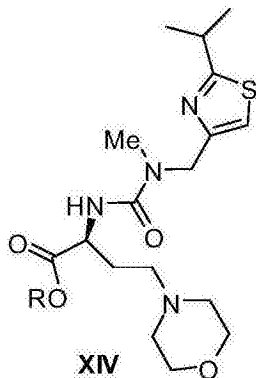
[0108] 以得到式XIII化合物或其盐:

[0109]

**XIII**[0110] 其中R是 (C₁-C₈) 烷基;

[0111] b) 用吗啉处理式XIII化合物或其盐,以得到式XIV的酯或其盐:

[0112]

**XIV**

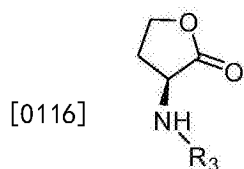
且

;

[0113] c) 水解式XIV的酯,以得到式X的盐。

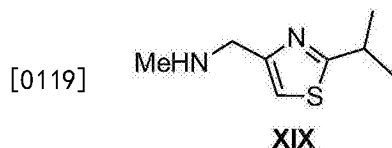
[0114] 在另一个实施方案中,方法A可以另外包括,如下制备式XII化合物或其盐:

[0115] a) 用烷基化剂处理L-甲硫氨酸,并任选地保护得到的胺,以得到式XI的胺或其盐:

**XI**

[0117] 其中R₃是H或保护基；和

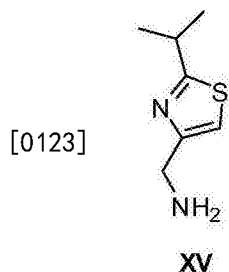
[0118] b) 用式XIX化合物或其盐处理式XI的胺或其盐：

**XIX**

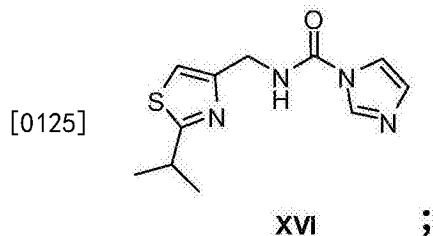
[0120] 以得到式XII化合物或其盐。

[0121] 在另一个实施方案中，方法A可以另外包括，如下制备式XII化合物或其盐：

[0122] a) 在有碱存在下，用羰二咪唑处理式XV化合物或其盐：

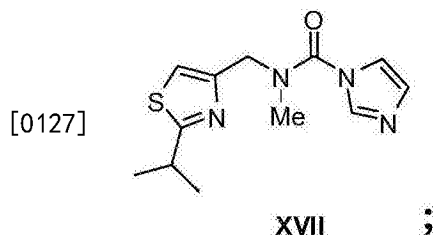
**XV**

[0124] 以得到式XVI化合物或其盐：

**XVI**

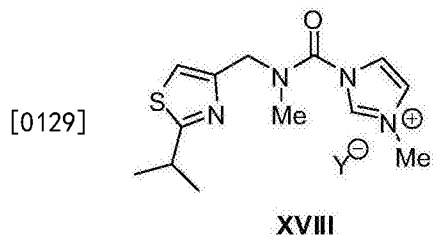
；

[0126] b) 在有碱存在下，用合适的甲基化剂处理式XVI化合物或其盐，以得到式XVII化合物或其盐：

**XVII**

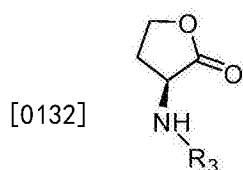
；

[0128] c) 甲基化式XVII化合物或其盐，以得到式XVIII的盐：

**XVIII**

[0130] 其中Y⁻是合适的抗衡离子；且

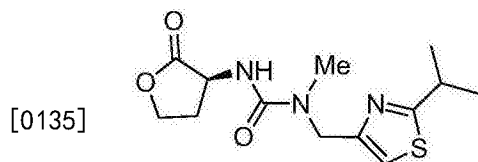
[0131] d) 使用合适的碱，用式XI的胺或其盐处理式XVIII的盐：



XI

[0133] 其中R₃是H或保护基，

[0134] 并去保护，以去除R₃ (如果它是保护基)，以得到式XII化合物或其盐。



XII

[0136] 本发明也提供了本文所述的新的合成的中间体以及制备这样的中间体的方法。

[0137] 发明详述

[0138] 本文使用的烷基、烷氧基等表示直链和支链基团；但是提及的单个基团 (诸如丙基) 仅包括直链基团，支链异构体 (诸如异丙基) 被特别地提及。卤代烷基表示被1个或多个 (例如1、2、3、4等) 卤素基团取代的烷基。芳基表示苯基残基或邻位耦合的具有约9-10个环原子的二环碳环基团，其中至少1个环是芳族的。

[0139] 下面关于基团、取代基、和范围所列出的具体值仅仅用于例证；它们不排除其它定义的值或在定义的基团和取代基范围内的其它值。

[0140] 具体地，(C₁-C₈) 烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基、己基、庚基、或辛基；(C₁-C₈) 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、或辛氧基；卤代 (C₁-C₈) 烷基可以是氟甲基、二氟甲基、和三氟甲基；芳基- (C₁-C₈) 烷氧基可以是苄氧基；且芳基可以是苯基、茚基、或萘基。

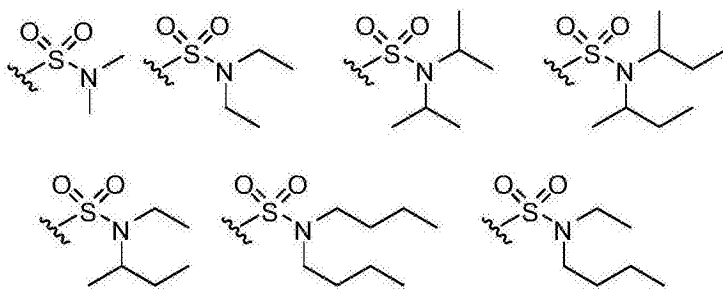
[0141] R₁的一个具体值是N,N-二取代的氨基磺酰基。

[0142] R₁的另一个具体值是N,N-二烷基氨基磺酰基。

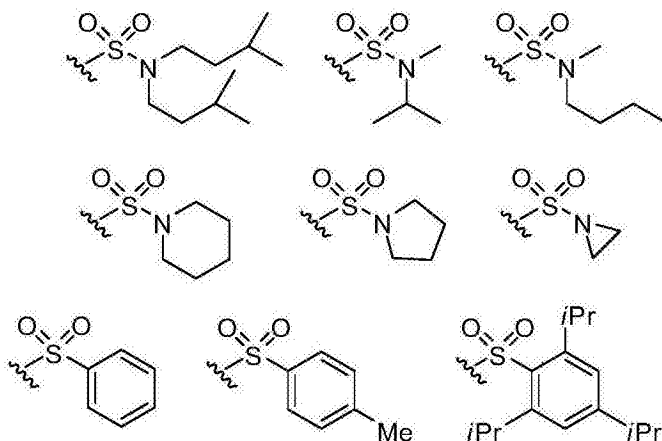
[0143] R₁的另一个具体值是-S(=O)₂NR_aR_b、-S(=O)₂R_c、-C(=O)R_c、或-C(=O)NR_aR_b，其中R_a和R_b中的每一个独立地是(C₁-C₈) 烷基；或R_a和R_b与它们连接的氮一起形成3或4元饱和环或5、6、或7元饱和或部分不饱和环，所述环含有1或2个杂原子 (例如氮丙啶、氮杂环丁烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、高哌嗪、高哌啶、或哌嗪)；且R_c是芳基、(C₁-C₈) 烷基、卤代 (C₁-C₈) 烷基 (C₁-C₈) 烷氧基、或芳基- (C₁-C₈) 烷氧基，其中任意芳基可以任选地被1个或多个 (C₁-C₈) 烷基取代。在本发明的一个实施方案中，R₁不是叔丁基磺酰基 (例如对于式V化合物)。

[0144] R₁的另一个具体值是-S(=O)₂NR_aR_b，其中R_a和R_b中的每一个独立地是(C₁-C₈) 烷基；或R_a和R_b与它们连接的氮一起形成3或4元饱和环或5、6、或7元饱和或部分不饱和环，所述环含有1或2个杂原子 (例如氮丙啶、氮杂环丁烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、高哌嗪、高哌啶、或哌嗪)。

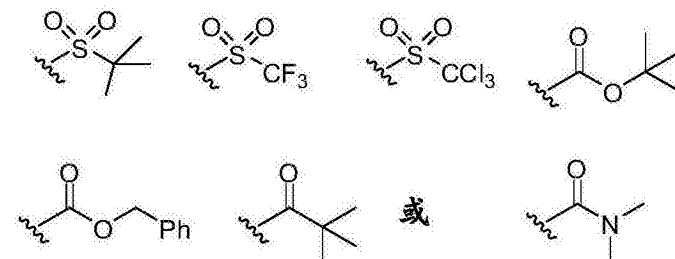
[0145] R_1 的另一个具体值是:



[0146]



[0147]



[0148] R_1 的另一个具体值是 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 。

[0149] R_1 的另一个具体值是苄氧基羰基。

[0150] R_2 的一个具体值是N,N-二取代的氨基磺酰基。

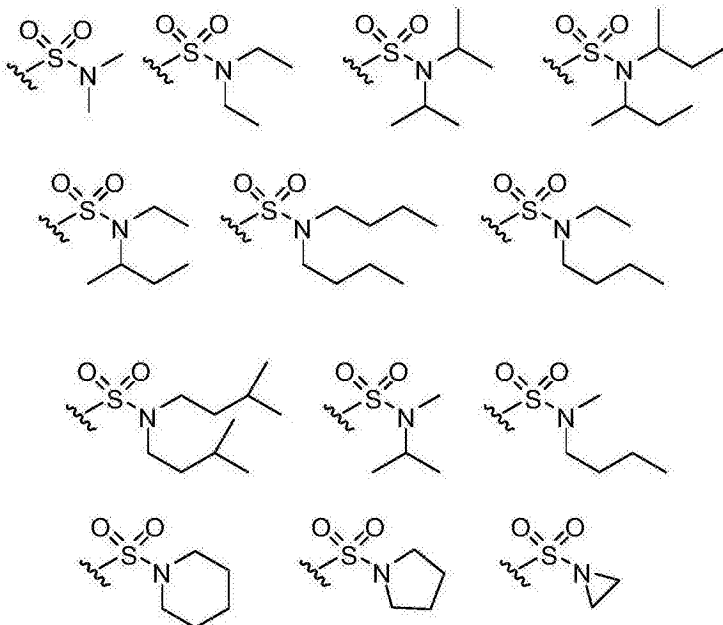
[0151] R_2 的另一个具体值是N,N-二烷基氨基磺酰基。

[0152] R_2 的另一个具体值是 $-S(=O)_2NR_aR_b$ 、 $-S(=O)_2R_c$ 、 $-C(=O)R_c$ 、或 $-C(=O)NR_aR_b$,其中 R_a 和 R_b 中的每一个独立地是 (C_1-C_8) 烷基;或 R_a 和 R_b 与它们连接的氮一起形成3或4元饱和环或5、6、或7元饱和或部分不饱和环,所述环含有1或2个杂原子(例如氮丙啶、氮杂环丁烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、高哌嗪、高哌啶、或哌嗪);且 R_c 是芳基、 (C_1-C_8) 烷基、卤代 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基卤代 (C_1-C_8) 烷基 (C_1-C_8) 烷氧基、或芳基- (C_1-C_8) 烷氧基,其中任意芳基可以任选地被1个或多个 (C_1-C_8) 烷基取代。

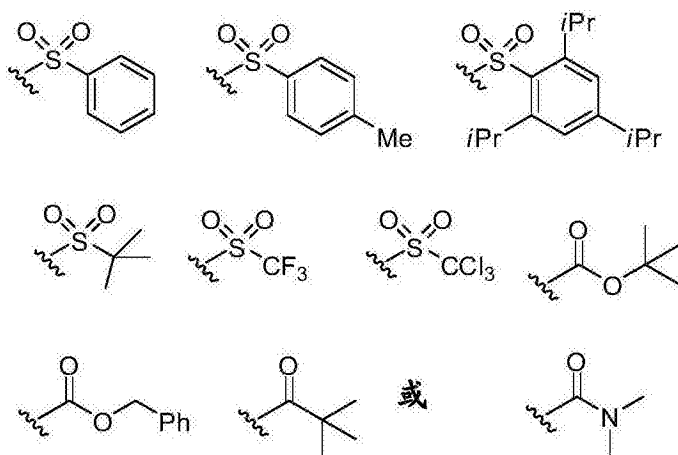
[0153] R_2 的另一个具体值是 $-S(=O)_2NR_dR_e$,其中 R_d 和 R_e 中的每个独立地是 (C_1-C_8) 烷基;或 R_d 和 R_e 与它们连接的氮一起形成3或4元饱和环或5、6、或7元饱和或部分不饱和环,所述环含有1或2个杂原子(例如氮丙啶、氮杂环丁烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、高哌嗪、高哌啶、或哌嗪)。

[0154] R_2 的另一个具体值是离去基团诸如4-甲基苯基-磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基。

[0155] R_2 的另一个具体值是：



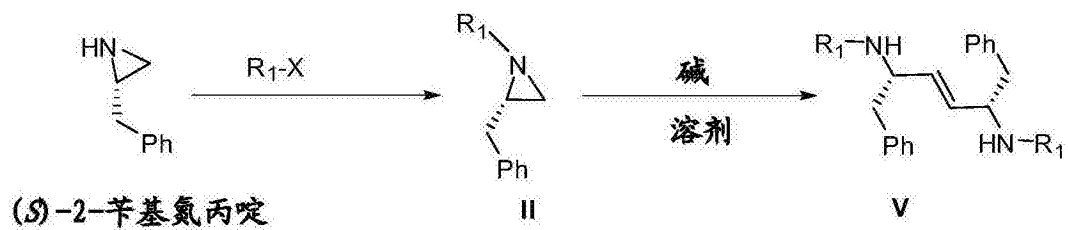
[0156]



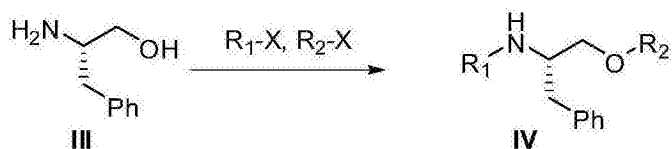
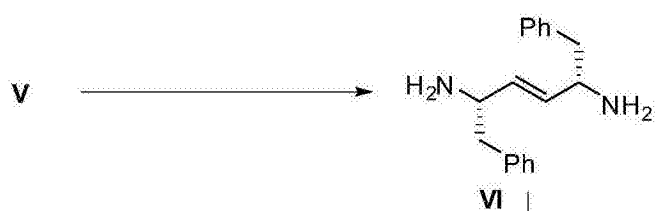
[0157] R^3 的一个具体值是H。

[0158] 如下面的方案1-4所示,可以制备式I化合物或其盐。

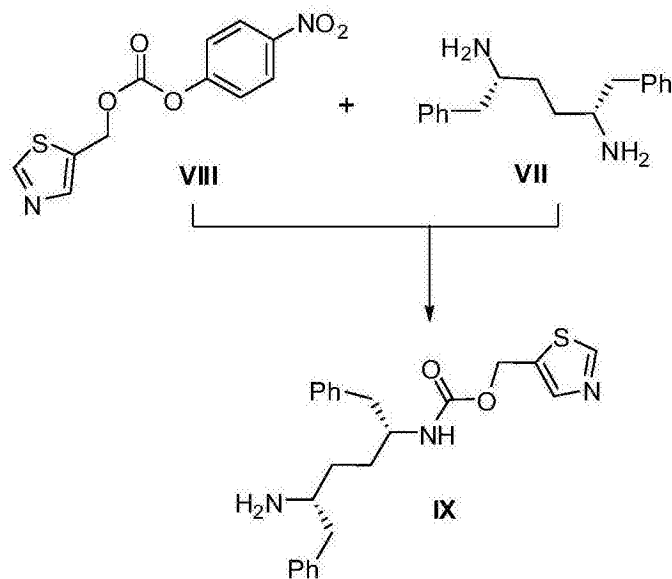
[0159] 方案1

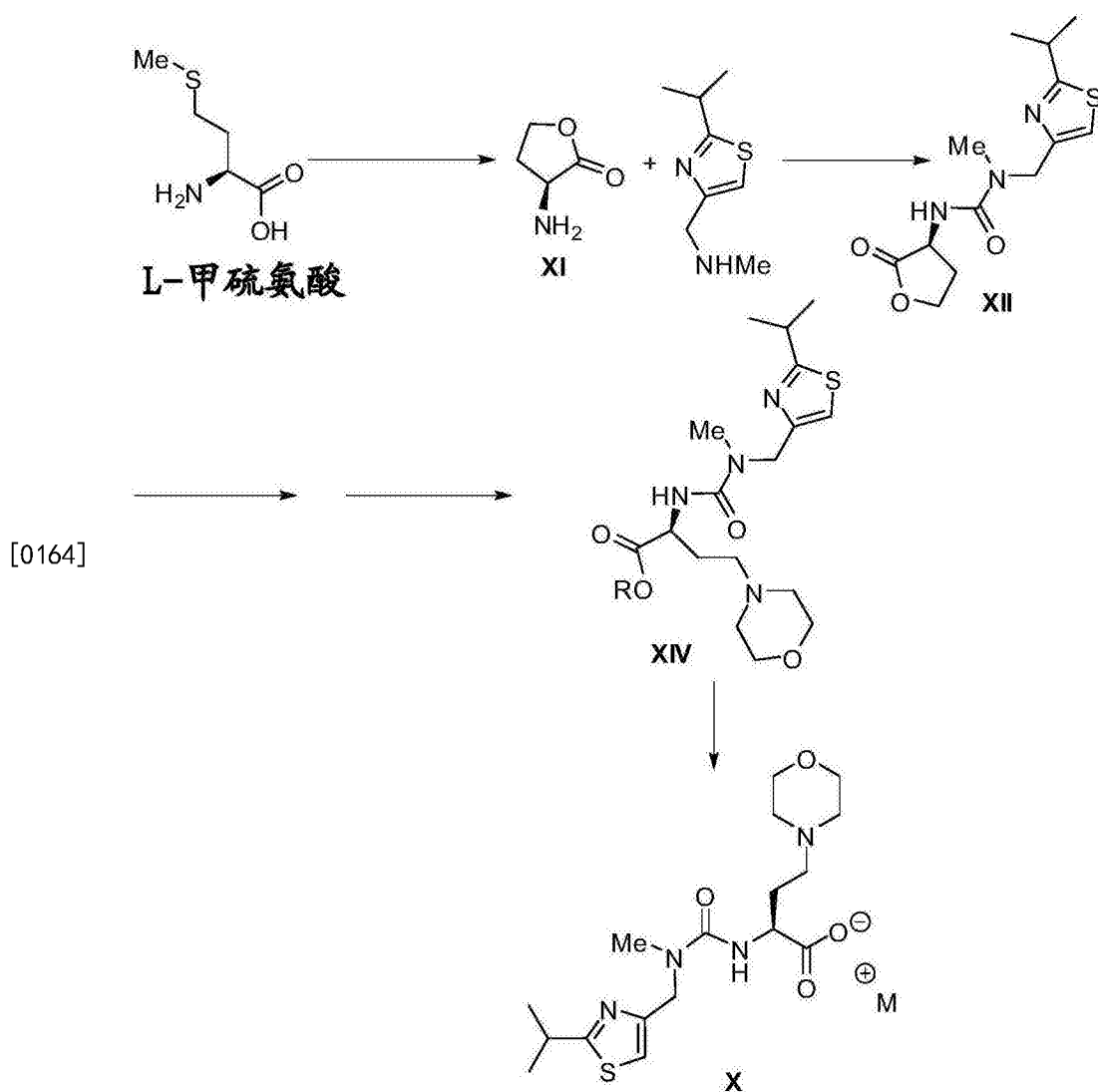


[0160]

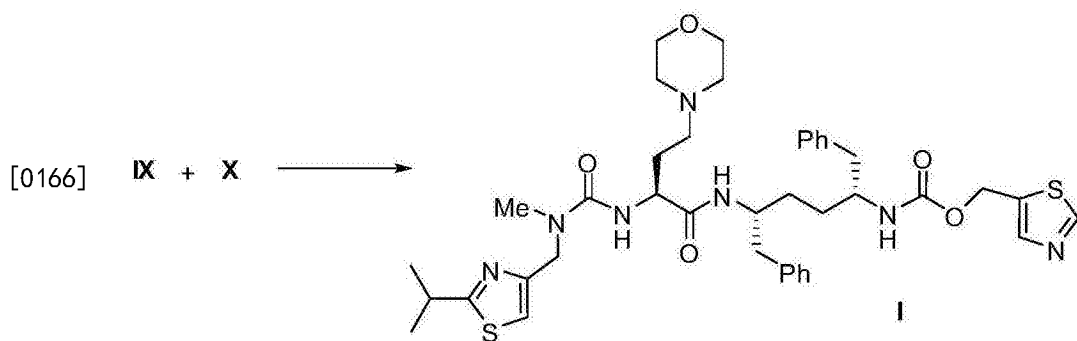
[0161] 方案2

[0162]

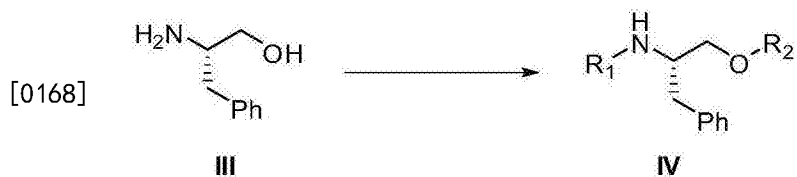
[0163] 方案3



[0165] 方案4



[0167] 式IV化合物的制备

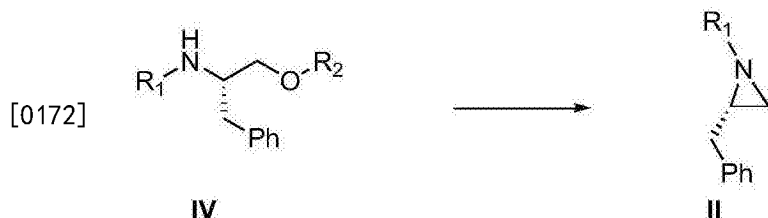


[0169] 可以在标准条件下,用任意合适的保护基(R_1 和 R_2 ,它们可以是相同的或不同的)保护式III化合物,以得到对应的式IV化合物。例如可以合适的溶剂中,在有碱存在下,进行反

应。合适的溶剂包括非质子溶剂,例如二氯甲烷、四氢呋喃、和2-甲基四氢呋喃,以及其它非质子的有机溶剂及其混合物。合适的碱包括三烷基胺(诸如三乙胺、二异丙基乙胺、和N-甲基吗啉)以及氢化物碱(诸如氢化钠)。该反应可以方便地在约-20℃至40℃的温度进行。

[0170] 合适的保护基包括叔丁基磺酰基(Bus)、N,N-二烷基氨磺酰基诸如N,N-二异丙基氨磺酰基、N-氮丙啶基氨磺酰基和其它含有N-杂环(诸如吡咯烷或哌啶)的氨磺酰基、以及N-乙基和N-甲基氨磺酰基和其它混合的N-烷基氨磺酰基。

[0171] 式II化合物的制备



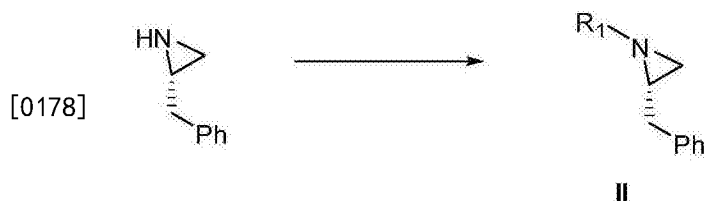
[0173] 通过在合适的溶剂中用碱处理,可以从式IV化合物制备式II化合物。合适的碱包括金属氢化物(诸如氢化钠和氢化钾);2,2,6,6-四甲基哌啶化锂;烷醇盐(诸如叔丁醇钠或叔丁醇锂)、六甲基二硅基氨基盐(hexamethyldisilazide)(诸如六甲基二硅基氨基锂),和碳酸盐碱(诸如碳酸钾或碳酸铯)。

[0174] 合适的溶剂包括非质子溶剂(诸如二氯甲烷、四氢呋喃、和2-甲基四氢呋喃)以及其它非质子的有机溶剂及其混合物。该反应可以方便地在约0℃-22℃的温度进行。

[0175] 合适的R₁基团包括叔丁基磺酰基(Bus)、N,N-二烷基氨磺酰基诸如N,N-二异丙基氨磺酰基、N-氮丙啶基氨磺酰基和其它含有N-杂环(诸如吡咯烷或哌啶)的氨磺酰基、以及N-乙基和N-甲基氨磺酰基和其它混合的N-烷基氨磺酰基。

[0176] 通过从合适的溶剂或溶剂混合物重结晶,可以纯化得到的式II化合物。例如,也可实施醚溶剂和非极性溶剂的组合,诸如异丙醚/庚烷,也可以使浓缩的溶液从纯醚溶剂(诸如叔丁基甲基醚)结晶。

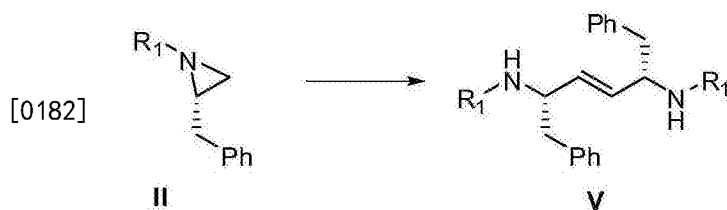
[0177] 式II化合物的备选制备



[0179] 可以在标准条件下,使用任意合适的保护基(R₁)保护原料氮丙啶,例如,通过用化合物R₁-X(其中X是离去基团)处理,以得到对应的式II化合物。例如,该反应可以在有碱存在下在合适的溶剂中进行。合适的溶剂包括非质子溶剂,诸如二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,2-二氯乙烷、及其混合物。合适的碱包括三烷基胺诸如三乙胺、N-甲基吗啉、奎宁环、N-甲基哌啶、N,N-二异丙基乙胺、和N-甲基吡咯烷;以及其它弱的、非亲核的碱,例如,碳酸钾和碳酸氢钠。该反应可以方便地在约-10℃至40℃的温度进行。

[0180] 通过从合适的溶剂或溶剂混合物重结晶,可以纯化得到的式II化合物。例如,可以使用醚溶剂和非极性溶剂的组合,所述醚溶剂和非极性溶剂诸如乙醚、正丁基醚、四氢呋喃、四氢吡喃、1,2-二甲氧基乙烷、己烷、叔丁基甲基醚、庚烷、戊烷、环己烷、甲苯。

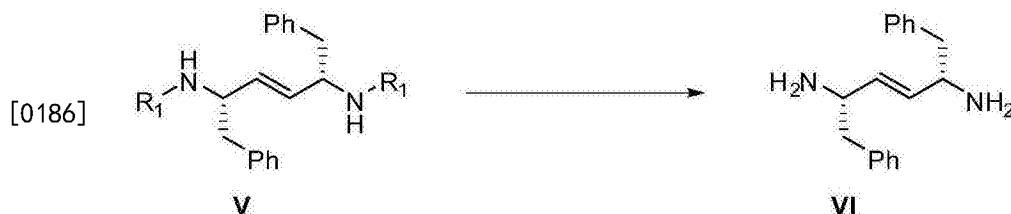
[0181] 式V化合物的制备:



[0183] 通过在合适的溶剂中用非亲核的氨化物碱处理,可以二聚化原料氮丙啶。合适的溶剂包括醚诸如乙醚、叔丁基甲基醚、正丁基醚、四氢吡喃、和四氢呋喃,以及烃类诸如己烷和庚烷、及其混合物。合适的非亲核的氨化物碱包括二异丙基氨基锂、2,2,6,6-四甲基哌啶化锂、六甲基二硅基氨基锂、六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基钾、二叔丁基氨基锂、和异丙基环己基氨基锂。该反应可以方便地在约-78℃至22℃的温度进行。

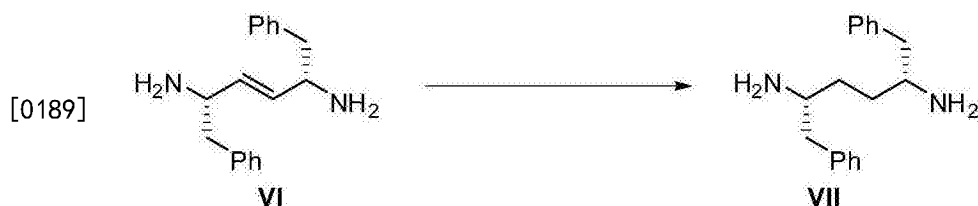
[0184] 通过从合适的溶剂或溶剂混合物重结晶,可以纯化得到的式V化合物。例如,可以使用醚溶剂和非极性溶剂的组合,所述醚溶剂和非极性溶剂诸如乙醚、正丁基醚、四氢呋喃、四氢吡喃、1,2-二甲氧基乙烷、和叔丁基甲基醚。

[0185] 式VI化合物的制备:



[0187] 可以在标准条件下使原料式V化合物去保护,以得到对应的式VI化合物。该反应可以在溶剂中进行,所述溶剂包括:胺;例如,单胺诸如乙醇胺,二胺诸如1,3-二氨基丙烷、乙二胺、1,2-二氨基环己烷、1,2-苯二胺、腐胺(putrescene)、或尸胺,或多胺诸如二亚乙基三胺、三亚乙基三胺、或多亚乙基亚胺。所述溶剂也可以包括甲苯、茴香醚等或其混合物。该反应可以方便地在约100℃至约140℃的温度进行。

[0188] 氢化以得到式VII化合物

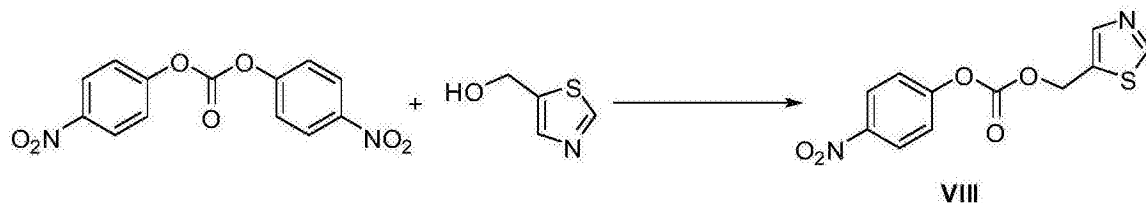


[0190] 可以在标准条件下氢化原料烯烃VI。例如,使用含有金属的催化剂,可以在醇溶剂中进行氢化。合适的溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇、乙酸乙酯、甲苯、二噁烷、和茴香醚、及其混合物。合适的催化剂包括碳载钨、碳载铂、拉尼镍、威尔金森氏催化剂、和氢氧化钨。该反应可以方便地在约环境压力至约60psi的压力下进行。

[0191] 通过在有机溶剂中用酸处理,可以方便地分离式VII化合物,以得到对应的盐。合适的酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、和硫酸。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、叔丁基甲基醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯、和茴香醚、及其混合物。向盐的转化可以方便地在约-10℃至约40℃的温度进行。

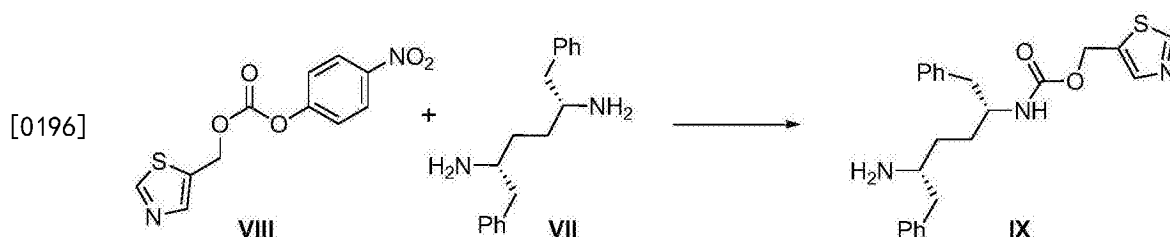
[0192] 式VIII化合物的制备:

[0193]



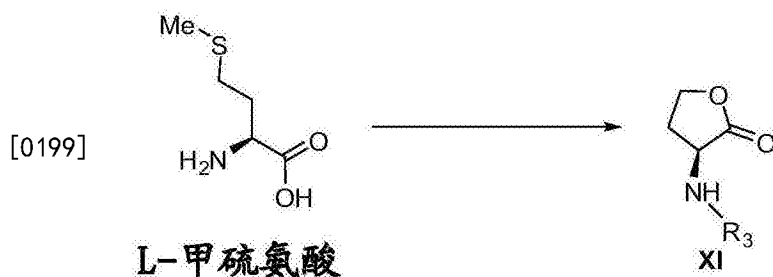
[0194] 通过在有碱存在下,用合适的碳酸酯或碳酸酯等效物(其具有邻近羰基碳的离去基团,诸如光气)处理5-羟甲基噻唑,可以制备混合的式VIII碳酸盐。例如,合适的碳酸酯包括二-(4-硝基苯基)碳酸酯和二琥珀酰亚氨基碳酸酯。该反应可以方便地在合适的非质子的有机溶剂中进行,诸如二氯甲烷、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、或二乙醚、或其混合物。合适的碱包括三烷基胺碱,诸如二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、和三乙胺。

[0195] 式IX化合物或其盐的制备



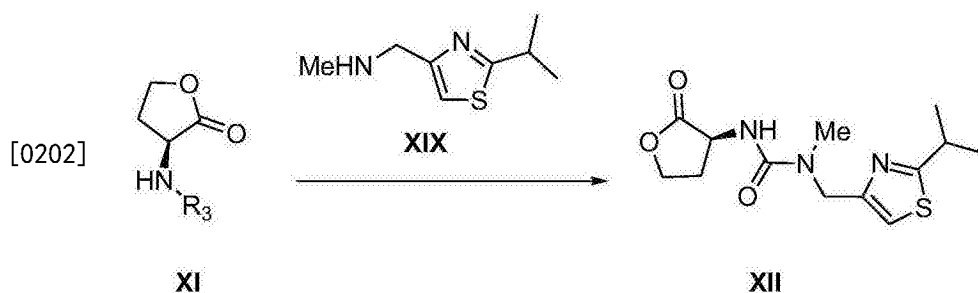
[0197] 通过在有合适的碱存在下,在合适的溶剂中,用式VIII碳酸酯或其盐处理,可以从式VII化合物或其盐制备式IX化合物或其盐。合适的碱包括碳酸盐碱(例如碳酸钾)和三烷基胺(例如二异丙基乙胺或N-甲基吗啉)。合适的溶剂包括溶剂诸如二氯甲烷、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、乙酸异丙酯、和二乙醚、及其混合物。

[0198] 式XI化合物的制备:



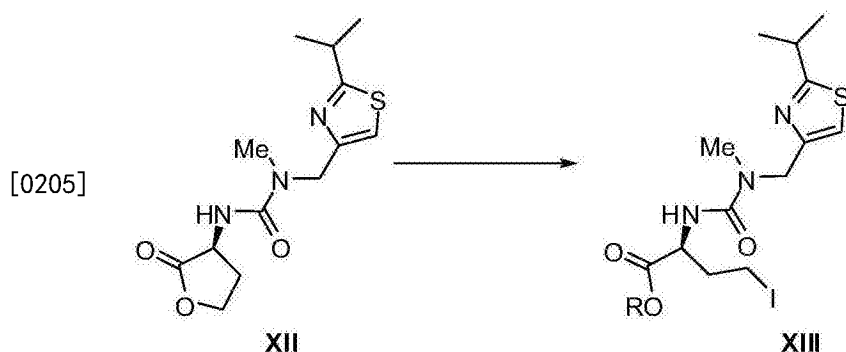
[0200] 通过在有水和醋酸存在下用烷基化剂处理L-甲硫氨酸,可以制备式XI(其中R₃是H)化合物或其盐。合适的烷基化剂包括烷基溴化物(溴醋酸)、烷基碘化物、烷基氯化物、和硫酸二甲酯。该反应可以方便地在溶剂中进行,所述溶剂包括醇(例如异丙醇)、水、和醋酸。该反应可以在约22℃至约90℃的温度进行。通过保护对应的式XI(其中R₃是氢)化合物,以得到式XI(其中R₃是保护基)化合物或其盐,可以制备式XI(其中R₃是保护基(例如氨基甲酸酯、酰胺、或苄基保护基))化合物或其盐。

[0201] 式XII化合物的制备:



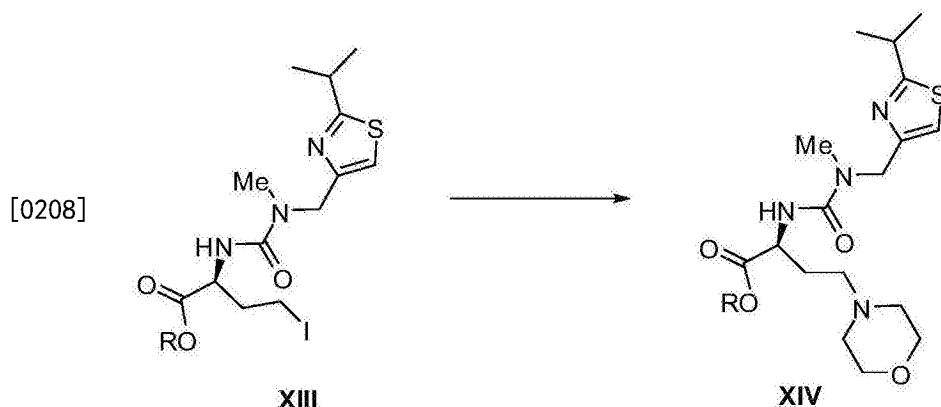
[0203] 通过在合适的碱和羰基源 (诸如CDI) 存在下,在约0℃至约30℃的温度,在非质子溶剂中,用式XIX化合物或其盐处理式XI (其中R₃是H或保护基 (例如氨基甲酸酯、酰胺、或苄基保护基)) 化合物或其盐,可以制备式XII化合物。当R₃是保护基时,可以在以后去除它,以得到式XII化合物或其盐。合适的碱包括金属氢化物 (例如氢化钠) 和三烷基胺 (例如二异丙基乙胺、三乙胺、N-甲基吗啉或DBU)。合适的非质子溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、和二氯甲烷、及其混合物。

[0204] 式XIII化合物的制备:



[0206] 通过在有醇ROH存在下,在非质子溶剂中,用合适的碘化物源 (例如三甲基甲硅烷基碘、碘化氢、或碘化钠和三甲基甲硅烷基氯) 处理式XII化合物或其盐,以得到式XIII化合物 (其中R是(C₁-C₈) 烷基),可以制备式XIII化合物。合适的非质子溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、和乙腈、及其混合物。该反应通常可以在约0℃至约22℃的温度进行。

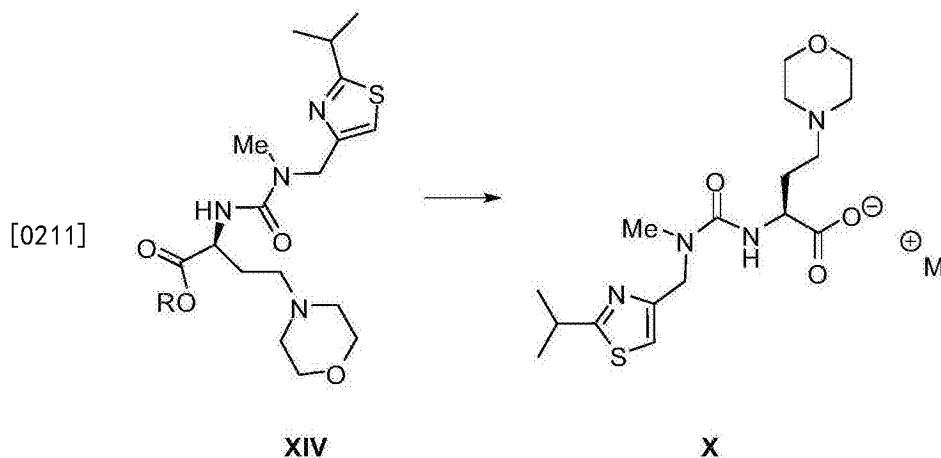
[0207] 式XIV化合物或其盐的制备:



[0209] 通过用吗啉处理式XIII化合物 (其中R是(C₁-C₈) 烷基),以得到式XIV化合物或其盐,可以制备式XIV化合物或其盐。通过在有机溶剂中用酸 (例如有机酸诸如草酸、柠檬酸、或富马酸、或无机酸) 处理,可以将得到的式XIV化合物转化成对应的盐。合适的溶剂包括叔

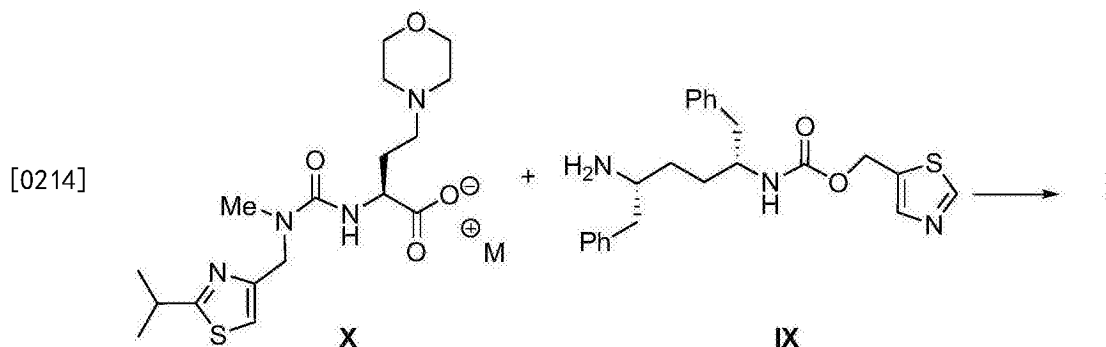
丁基甲基醚、二氯甲烷、四氢呋喃、丙酮、乙腈、甲苯、庚烷、乙酸异丙酯、乙酸乙酯和醇、及其混合物。盐形成通常可以在约22℃至约60℃的温度进行。

[0210] 式X化合物的制备:



[0212] 通过在标准条件下水解式XIV (其中R是(C₁-C₈) 烷基) 的酯或其盐,可以制备式X (其中M⁺是抗衡离子) 化合物或其盐。例如,该水解可以在有碱(例如氢氧化钾或氢氧化锂)存在下在含水溶剂(例如水和二氯甲烷)中在约-10℃至约28℃的温度进行。

[0213] 式I化合物的制备:



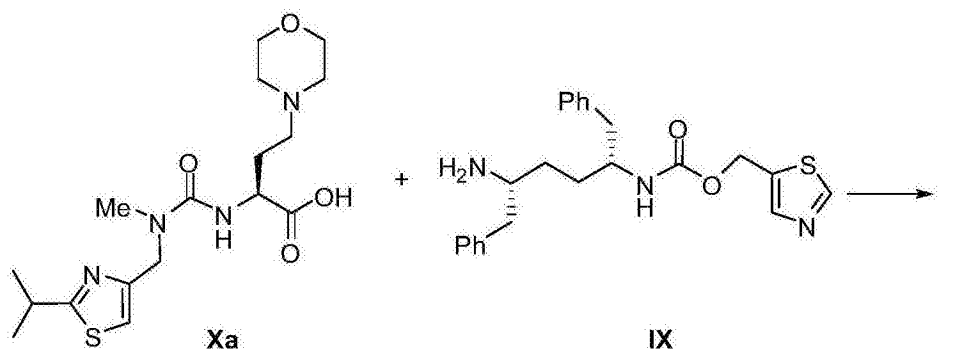
[0215] 通过使式X (其中M⁺是抗衡离子) 的酸盐与式IX的胺偶联,以形成对应的酰胺,可以制备式I化合物或其盐。该酰胺形成反应可以在标准条件下进行。例如,它可以在有合适的偶联剂(例如EDC • HCl、HOBt或正丙烷膦酸环酐)存在下在合适的有机溶剂(例如二氯甲烷)中进行。其它合适的酰胺偶联剂和条件是本领域已知的。该反应通常可以在约-30℃至约20℃的温度进行。

[0216] 与在国际专利申请公开号W0 2008/103949的第254页上描述的在四氢呋喃中的偶联相比,当在二氯甲烷或甲苯或其混合物中进行时,该偶联反应会意外地提供提高的结果。因此,在一个实施方案中,本发明提供了制备式I化合物的方法,所述方法包括,在二氯甲烷或甲苯或其混合物中,偶联式X的酸盐和式IX的胺或其盐。该反应可以方便地在有偶联剂(例如EDC • HCl、HOBt或正丙烷膦酸环酐)存在下在约-30℃至约20℃的温度进行。

[0217] 使用标准技术,可以分离得到的式I化合物。使用在国际专利申请公开号W0 2009/135179中描述的固体支持物,可以分离式I化合物。

[0218] 式I化合物的备选制备:

[0219]

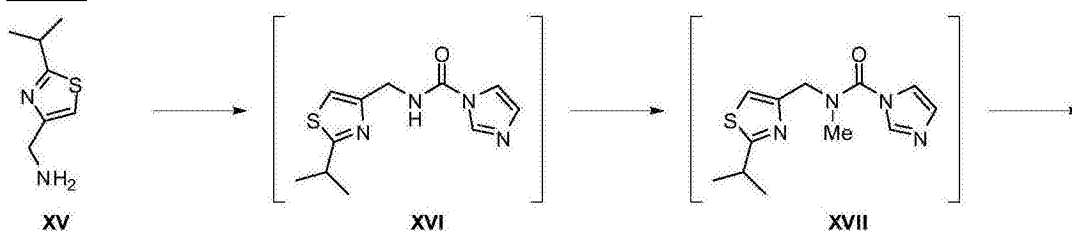


[0220] 通过偶联式Xa的酸或其盐与式IX的胺或其盐,以形成对应的酰胺,可以制备式I化合物或其盐。该酰胺形成反应可以在标准条件下进行。例如,它可以在合适的偶联剂(例如EDC·HCl、HOBt或正丙烷膦酸环酐)存在下在合适的有机溶剂(例如二氯甲烷)中进行。其它合适的酰胺偶联剂和条件是本领域已知的。该反应通常可以在约-30℃至约20℃的温度进行。

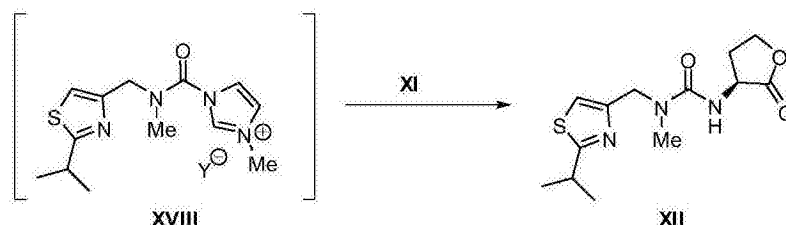
[0221] 式XII化合物的备选制备

[0222] 也可以如方案V所示,制备在上面的方案III中显示的式XII化合物。

[0223] 方案V



[0224]

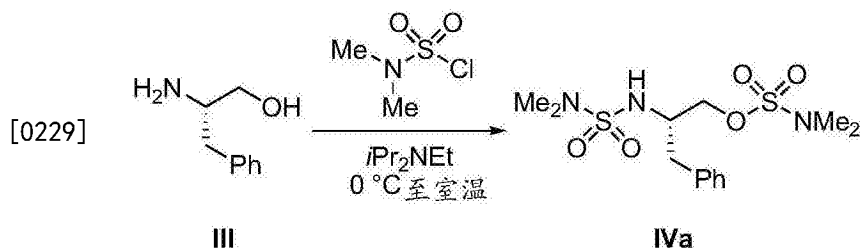


[0225] 式XII化合物的制备

[0226] 可以在有合适的碱(例如三烷基胺诸如三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、或DBU;氢化物碱诸如氢氧化钠;或氢化物,诸如LiHMDS)存在下,在非质子溶剂(例如四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃)中,用羰二咪唑处理式XV的胺或其盐,以得到式XVI的脒。在有碱存在下,在非质子溶剂中,用合适的甲基化剂(例如碘代甲烷)烷基化式XVI的脒,得到式XVII的化合物。用合适的甲基化剂(例如碘代甲烷)进一步烷基化,得到式XVIII的盐。在有合适的碱(例如三烷基胺诸如三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、或DBU)存在下,在合适的非质子溶剂(例如四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃)中,用式XI的N-未保护的氨基γ-内酯或用对应的N-保护的氨基γ-内酯(例如氨基甲酸酯、酰胺或苄基胺)处理式XVIII的盐,得到式XII的化合物。如果在前述步骤中使用N-保护的氨基γ-内酯(即R₃是保护基),可以使得到的保护的产物去保护,以得到式XII化合物。

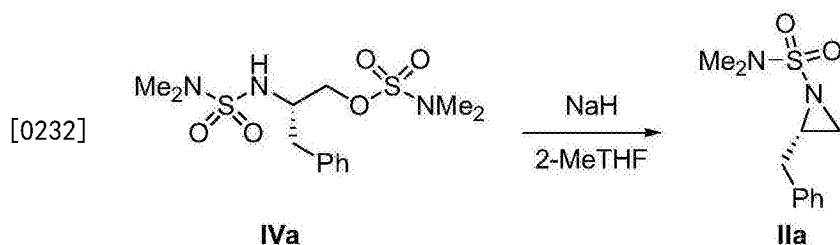
[0227] 现在通过下面的非限制性实施例来例证本发明。

[0228] 实施例1. 受保护的(L)-苯丙氨醇IVa的制备:



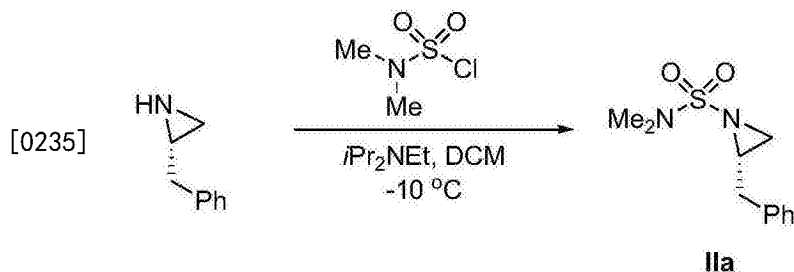
[0230] 将L-苯丙氨醇III (5.0g) 溶解于二氯甲烷 (150mL) 中。将得到的溶液冷却至0℃, 并将二异丙基乙胺 (21.4g) 加入反应混合物, 随后加入N,N-二甲基氨磺酰氯 (10g)。将反应温热至室温, 并进行搅拌。20小时后, 用饱和氯化铵水溶液 (100mL) 和水 (50mL) 淬灭反应。然后分离各层, 并用1M HCl (2x 10体积) 和水 (2x 50mL) 洗涤有机相。然后经硫酸钠干燥有机相。滤出固体, 并在真空中浓缩滤液, 以得到97%的化合物IVa, 为黄橙色油。然后通常不经进一步纯化地使用化合物IVa。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (m, 5H), 4.94 (d, 1H, J=8Hz), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 6H)。

[0231] 实施例2. (S)-2-苄基-N,N-二甲基氮丙啶-1-磺酰胺IIa的制备



[0233] 将受保护的氨基醇IVa (10g) 溶解于2-MeTHF (300mL) 中。将得到的溶液冷却至0℃。然后逐份加入氢化钠 (2.0g)。然后将反应温热至室温, 并进行搅拌。4.5小时后, 将反应冷却至0℃, 并用饱和氯化铵水溶液 (150mL) 和水 (100mL) 将其淬灭。分离各层, 用1M HCl (150mL)、随后用饱和NaCl水溶液 (150mL) 洗涤有机层。有机相经硫酸钠干燥。滤出固体, 并浓缩滤液。可以如下进一步纯化: 通过柱色谱法, 用100%二氯甲烷洗脱, 或通过从MTBE/己烷中重结晶, 最终产生64%的化合物IIa, 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (m, 5H), 2.94 (dd, 1H, J=14, 5Hz), 2.83 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, J=14, 7Hz), 2.66 (s, 6H), 2.56 (d, 1H, J=7Hz), 2.14 (d, 1H, J=4Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 137.4, 129.3, 128.9, 127.2, 77.6, 77.3, 77.0, 40.6, 38.3, 38.1, 33.0。

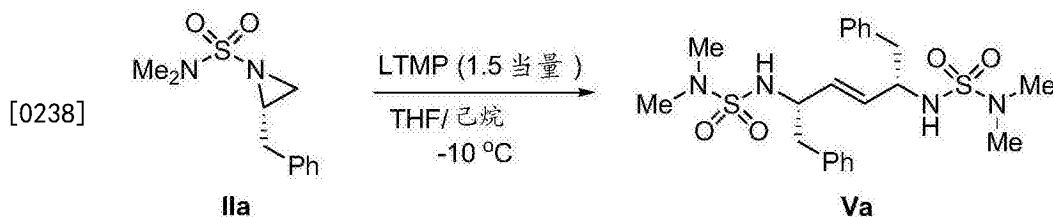
[0234] 实施例3. (S)-2-苄基-N,N-二甲基氮丙啶-1-磺酰胺IIa的备选制备:



[0236] 向(S)-2-苄基氮丙啶 (100g, 0.751mol) 和N,N-二甲基氨磺酰氯 (84.5mL, 0.787mol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的冷却的 (-10℃) 溶液中, 加入N,N-二异丙基乙胺 (131mL, 0.751mol)。将得到的黄色溶液在-10℃搅拌最少16小时。该阶段以后, 加入0.5M柠檬酸溶液

(500mL), 并分离各相。然后用1.0M碳酸氢钠溶液(500mL)洗涤有机相。然后将有机相溶剂交换进叔丁基甲基醚(500mL)中。然后将溶液冷却至0℃, 并经2小时时段逐滴加入庚烷(100mL)。然后将混合物在0℃放置另外2小时, 然后冷却(-10℃), 以使化合物IIa沉淀出来, 为白色结晶固体(27.8g, 77%)。Tlc试验: R_f :0.53(SiO₂;1:1庚烷:乙酸乙酯, KMnO₄)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.29(m, 5H), 2.94(dd, J=14, 5Hz, 1H), 2.80-2.88(m, 1H), 2.70(dd, J=14, 7Hz, 1H), 2.66(s, 6H), 2.56(d, J=7Hz, 1H), 2.14(d, J=4Hz, 1H)。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): δ 137.4, 129.3, 128.9, 127.2, 40.6, 38.3, 38.1, 33.0。

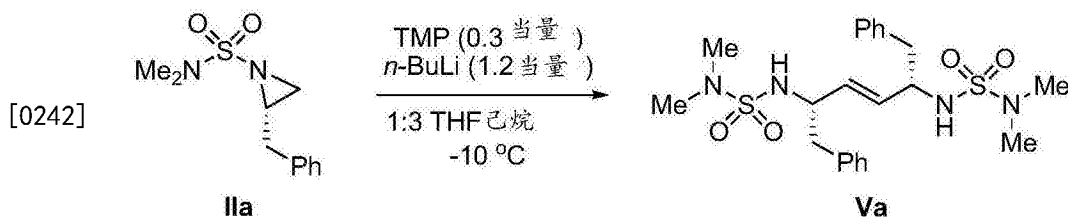
[0237] 实施例4. 受保护的二胺Va的制备:



[0239] 向2,2,6,6-四甲基哌啶(5.5mL)在四氢呋喃(14mL)中的冷却的(0℃)溶液中, 加入正丁基锂(10M在己烷中, 3.1mL)。将得到的浑浊的黄色溶液温热至22℃, 并在该温度搅拌20分钟。

[0240] 向IIa(5.0g)在四氢呋喃(7mL)中的冷却的(-10℃)浑浊的溶液中, 通过注射泵逐滴加入预形成的四甲基哌啶化锂(LTMP)(加入速率:40mL/小时, LTMP温度:22℃)。在加入过程中, 反应物逐渐变成紫褐色溶液。然后经45分钟的时段, 将反应缓慢地温热至0℃。然后将10%(w/v)的柠檬酸溶液(15mL)加入冷的反应中, 并将得到的亮黄色溶液在0℃剧烈搅拌几分钟。然后用乙酸乙酯(75mL)稀释两相混合物, 并分离各相。用10%(w/v)柠檬酸(1x 15mL)、饱和碳酸氢钠(2x 15mL)和盐水(1x 15mL)洗涤有机相。有机相随后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以得到亮黄色固体。将粗混合物悬浮于热的叔丁基甲基醚中, 冷却至-16℃, 并过滤, 以得到Va, 为白色粉末(3.2g, 64%)。Tlc试验: R_f :0.32(SiO₂, 1:1庚烷:乙酸乙酯, KMnO₄)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.35(m, 10H), 5.59(s, 2H), 3.95-4.10(m, 4H), 2.80(ddd, J=22, 13, 6Hz, 4H), 2.59(s, 12H)。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1。

[0241] 实施例5. 受保护的二胺Va的备选制备:

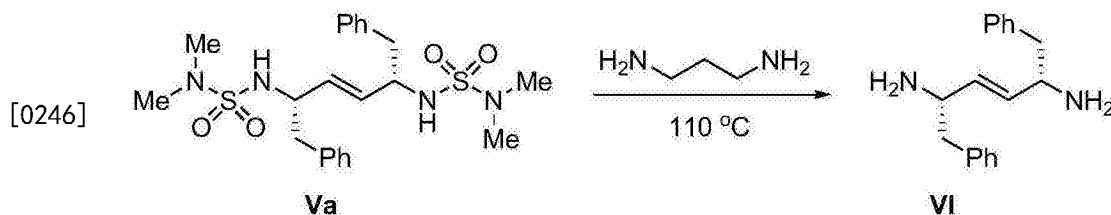


[0243] 向IIa(10.0g)和2,2,6,6-四甲基哌啶(2.1mL)在1:3四氢呋喃:庚烷(30mL)中的冷却的(-10℃)浆料中, 经3小时时段缓慢地加入正丁基锂(2.6M在己烷中, 19mL)。在加入过程中, 反应物逐渐变成紫褐色溶液; 在结束后, 将得到的溶液在该温度搅拌另外20分钟。

[0244] 然后将冰醋酸(4.0mL)加入冷却的反应物中, 并将得到的亮黄色悬浮液在5℃剧烈搅拌几分钟。然后过滤混合物, 并用3:1叔丁基甲基醚:庚烷(2x 30mL)、水(3x 30mL)、再用3:1叔丁基甲基醚:庚烷(2x 30mL)洗涤固体物。然后彻底干燥湿饼, 以得到Va, 为白色粉末

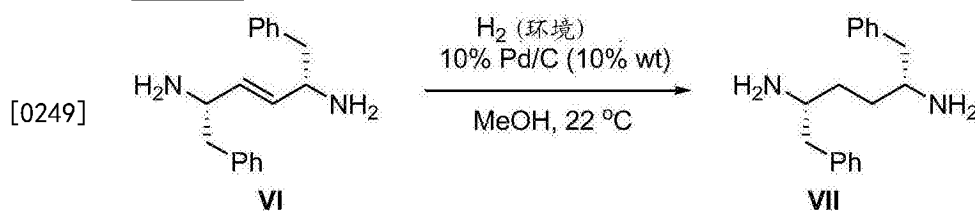
(7.22g, 72%)。Tlc试验: R_f : 0.32 (SiO_2 , 1:1 庚烷: 乙酸乙酯, KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.10–7.35 (m, 10H), 5.59 (s, 2H), 3.95–4.10 (m, 4H), 2.80 (ddd, $J=22, 13, 6\text{Hz}$, 4H), 2.59 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1。

[0245] 实施例6. 不饱和的二胺VI的制备:



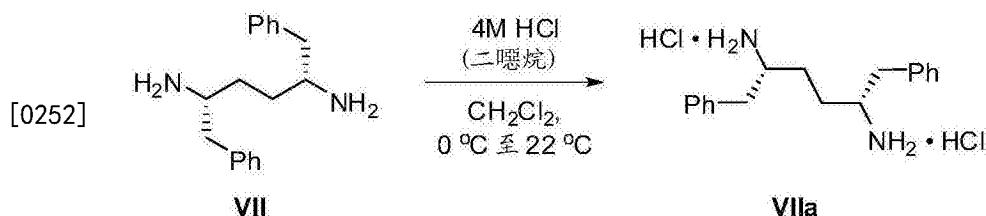
[0247] 将受保护的二胺Va (2.0g) 在1,3-二氨基丙烷 (4mL) 中的溶液加热至110℃, 并在该温度搅拌90分钟。将黄色溶液冷却到22℃以后, 加入水 (16mL)、然后加入二氯甲烷 (20mL)。分离各相, 用另外一部分二氯甲烷 (1x 10mL) 洗涤水相。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以得到VI, 为浓的黄色油 (1.1g, 100%)。该物质不经进一步纯化, 直接地用于下一反应。Tlc试验: R_f : 0.61 (SiO_2 , 4:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH w/5% Et_3N , KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.10–7.35 (m, 10H), 5.60 (dd, $J=4, 2\text{Hz}$, 2H), 3.50–3.60 (br, 2H), 2.85 (dd, $J=13, 5\text{Hz}$, 2H), 2.60 (13, 8Hz, 2H), 1.15 (br, 4H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 139.0, 134.1, 129.7, 128.6, 126.5, 54.9, 44.9。

[0248] 实施例7. 化合物VII的制备:



[0250] 向不饱和的二胺VI (1.1g) 在甲醇 (8.2mL) 中的溶液中, 加入10%碳载钯 (110mg, 10wt%)。用氢气净化得到的黑色悬浮液, 并在氢气氛 (气球) 下保持16小时。然后通过硅藻土过滤反应物, 并在减压下浓缩, 以得到VII, 为浓的黄色油 (1.11g, 100%)。该物质不经进一步纯化地进入下一反应。Tlc试验: R_f : 0.60 (SiO_2 , 4:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH w/5% Et_3N , KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.15–7.35 (m, 10H), 2.95–3.05 (m, 2H), 2.82 (dd, $J=13, 5\text{Hz}$, 2H), 2.50 (dd, $J=13, 9\text{Hz}$, 2H), 1.45–1.66 (m, 4H), 1.36 (br, 4H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 139.7, 129.5, 128.7, 126.5, 53.2, 45.1, 34.6。

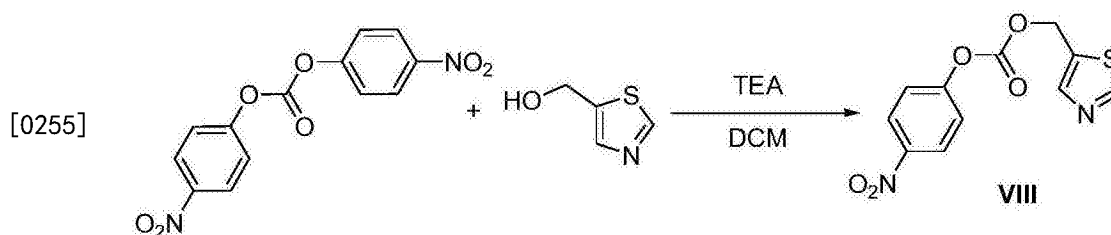
[0251] 实施例8. 二胺-二氯化氢VIIa的制备:



[0253] 向VII (1.11g) 在二氯甲烷 (14mL) 中的冷却的 (0℃) 溶液中, 加入4M盐酸在二噁烷 (2.6mL) 中的溶液。将得到的淡粉红色的悬浮液温热至22℃, 并在该温度搅拌90分钟。然后过滤混合物; 用大量二氯甲烷洗涤沉淀物, 并在真空中干燥, 以得到VIIa, 为淡粉红色的粉末 (1.32g, 从V计算, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.10–7.35 (m, 10H), 3.38–3.48 (m, 2H),

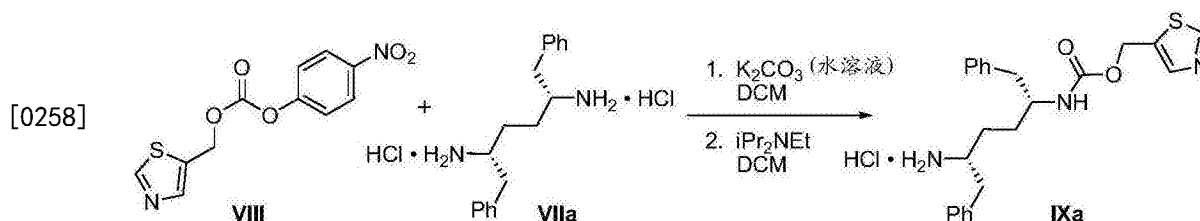
2.92 (dd, $J=14, 7\text{Hz}$, 2H), 2.76 (dd, $J=14, 8\text{Hz}$, 2H), 1.58–1.74 (m, 4H)。

[0254] 实施例9. 碳酸酯VIII的制备。



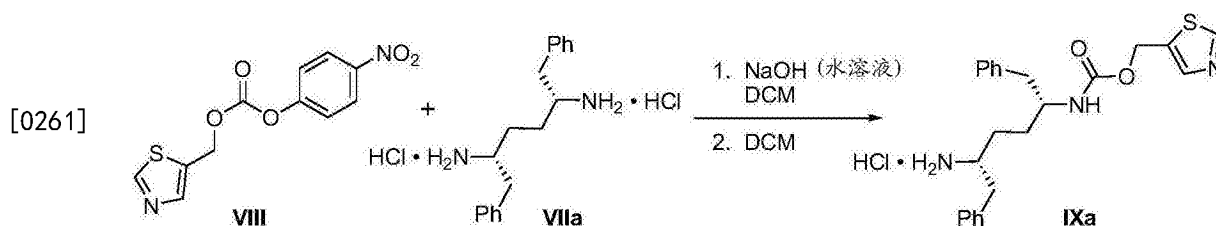
[0256] 将5-羟甲基噻唑 (5kg) 溶解于二氯甲烷 (210kg) 中。向该溶液中加入二-(4-硝基苯基) 碳酸酯 (15kg) 和三乙胺 (7.5kg)。将反应混合物搅拌过夜。在反应结束后, 用1.0M K_2CO_3 水溶液 (50kg) 洗涤反应混合物, 以完全去除4-硝基苯酚。然后用1.0M柠檬酸水溶液洗涤有机层, 直到有机溶液的pH小于8。有机层经 Na_2SO_4 干燥。然后滤出固体, 将有机层溶剂交换进乙酸异丙酯中, 并浓缩至大约4体积的体积。向该溶液中, 缓慢地加入正庚烷 (100L), 并放置5小时或更长的时段。这得到VIII, 为固体, 其随后通过过滤进行分离。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 5.51 (s, 2H)。

[0257] 实施例10a. 单-氨基甲酸酯氢氯化物IXa的制备。



[0259] 将二胺-二氢氯化物VIIa (2.37kg)、碳酸钾水溶液 (1M, 27kg)、和二氯甲烷 (68kg) 在20℃搅拌1小时。分离二氯甲烷层, 经硫酸钠 (7.1kg) 干燥, 过滤, 以得到二胺游离碱。向该溶液中, 加入另外的二氯甲烷 (66kg) 和混合的-碳酸酯VIII (1.95kg)。所有固体已经溶解后, 加入二异丙基乙胺 (1.1kg, 8.3mol), 并通过tlc试验 (SiO_2 , 在甲醇中的80%乙基二氯甲烷作为洗脱液, 产物 $R_f=0.73$, 紫外显影) 监测反应。用0.25N NaOH水溶液洗涤反应内容物, 直到通过tlc试验检测不到残余的VIII和4-硝基苯酚的存在。用水洗涤有机层, 经硫酸钠 (7kg) 干燥, 过滤, 浓缩, 并溶解在乙酸异丙酯 (约50L) 中, 用二氯甲烷 (47kg) 稀释。向该溶液中, 加入HCl (1.88kg 4N HCl在二噁烷中, 约8.2mol HCl), 以诱导沉淀。过滤产物IXa, 并用乙酸异丙酯 (21kg) 冲洗, 在真空下干燥, 以得到白色粉末 (2.57kg, 83%产率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4–7.14 (m, 10H), 5.2 (d, 1H), 4.8 (s, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.3 (s, 1H), 2.6–2.8 (m, 2H), 1.8–1.4 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 154.4, 143.2, 129.6, 128.0, 126.0, 58.0, 52.4, 44.3, 41.6, 33.8, 30.5。

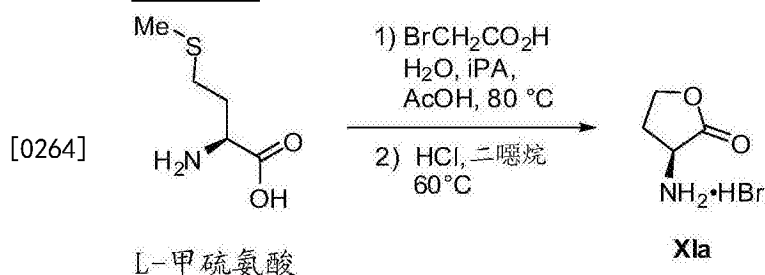
[0260] 实施例10b. 单-氨基甲酸酯氢氯化物IXa的制备。



[0262] 将二胺-二氢氯化物VIIa (2.0g)、氢氧化钠水溶液 (3M, 4.1g)、和二氯甲烷 (13.3g)

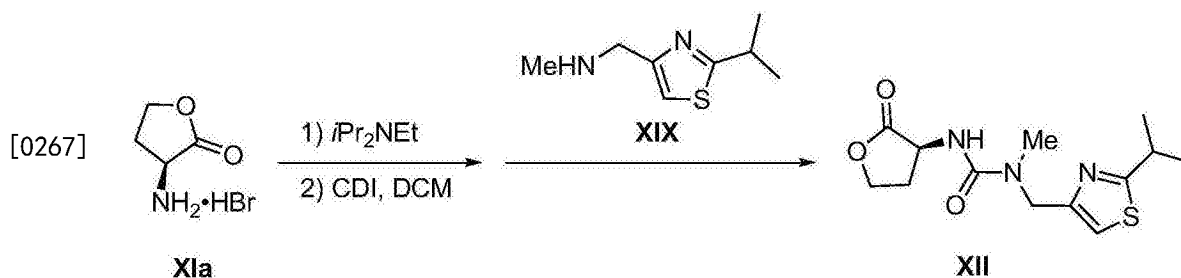
在20℃搅拌1小时。分离二氯甲烷层,随后用水(10g)洗涤,以得到二胺游离碱。向该溶液中,加入另外的二氯甲烷(26.6g)和混合的-碳酸酯VIII(1.72g)。将得到的溶液加热至40℃,并保持在温度,直到通过HPLC确认反应结束。然后在真空中去除溶剂,与四氢呋喃(17.8g)共蒸馏,然后用四氢呋喃(35.6g)重新稀释。然后向该溶液中加入浓盐酸(12M,0.588g),以诱导沉淀。过滤产物IXa,用在1:1THF:CH₂Cl₂中的1%H₂O(2x 40mL)冲洗,并在真空下干燥,以得到白色粉末(2.15g,82%产率)。¹H NMR(CD₃OD) δ9.0(s,1H),7.8(s,1H),7.4-7.14(m,10H),5.2(d,1H),4.8(s,5H),3.7(m,1H),3.6(m,1H),3.3(s,1H),2.6-2.8(m,2H),1.8-1.4(m,4H)。¹³C NMR(CD₃OD) δ154.4,143.2,129.6,128.0,126.0,58.0,52.4,44.3,41.6,33.8,30.5。

[0263] 实施例11. 氨基内酯XIa的制备:



[0265] 在环境温度,向L-甲硫氨酸(46kg)在水(69kg)中的溶液中,加入溴醋酸(46.0kg)、2-丙醇(69.0kg)和醋酸(69.0kg)。将得到的混合物加热至回流(85℃至95℃),并在该温度搅拌,直到通过¹H NMR判断反应结束。在减压下浓缩混合物,并与2-丙醇共蒸发。将2-丙醇(161.0kg)加入浓缩的混合物中,随后在环境温度缓慢地加入10wt% HCl/二噁烷溶液(102kg)。将得到的浆料加热至约60℃,并搅拌约4小时。将锅温度调节至约22℃,并搅拌约2小时。过滤产物XIa,用2份2-丙醇(每份28kg)洗涤,并在真空下在40℃干燥,以得到白色至灰白色固体(39.3kg,70%产率)。¹H NMR(D₂O) δ4.79(s,2H),4.61(dd,1H),4.49-4.41(m,2H),2.80(m,1H),2.42(m,1H)。

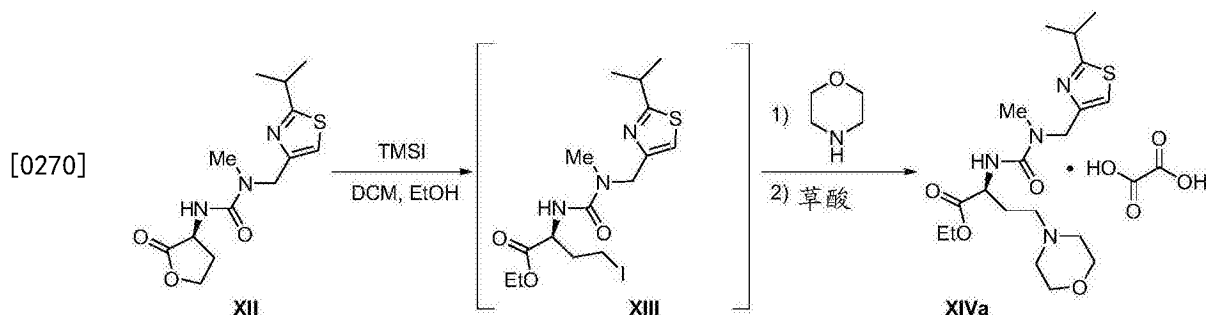
[0266] 实施例12. 脲XII的制备:



[0268] 向(L)-氨基内酯XIa 31.5kg)在二氯甲烷(105kg)中的浆料中,加入二异丙基乙胺(28.8kg)。将反应混合物冷却至约10℃,并逐份加入羰二咪唑(27.1kg),同时维持内容物温度小于或等于25℃。搅拌得到的混合物,直到判断反应结束。加入甲基氨基甲基噻唑XIX(21.0kg),同时维持内容物温度小于或等于25℃,并搅拌。结束后,用水(63.0kg)洗涤反应混合物,然后用20wt%柠檬酸水溶液(63.0kg)洗涤2次。合并所有水层,并用二氯甲烷(63.0kg)萃取。合并有机层,并用8wt%碳酸氢钠水溶液(63.0kg)洗涤1次,用水(63.0kg)洗涤1次。在减压下浓缩有机层至3体积,并与二氯甲烷共蒸发。释放产物XII,为在二氯甲烷中的储备溶液(33.4kg,91%产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ7.02(s,1H),4.55-4.41(m,4H),4.27(m,

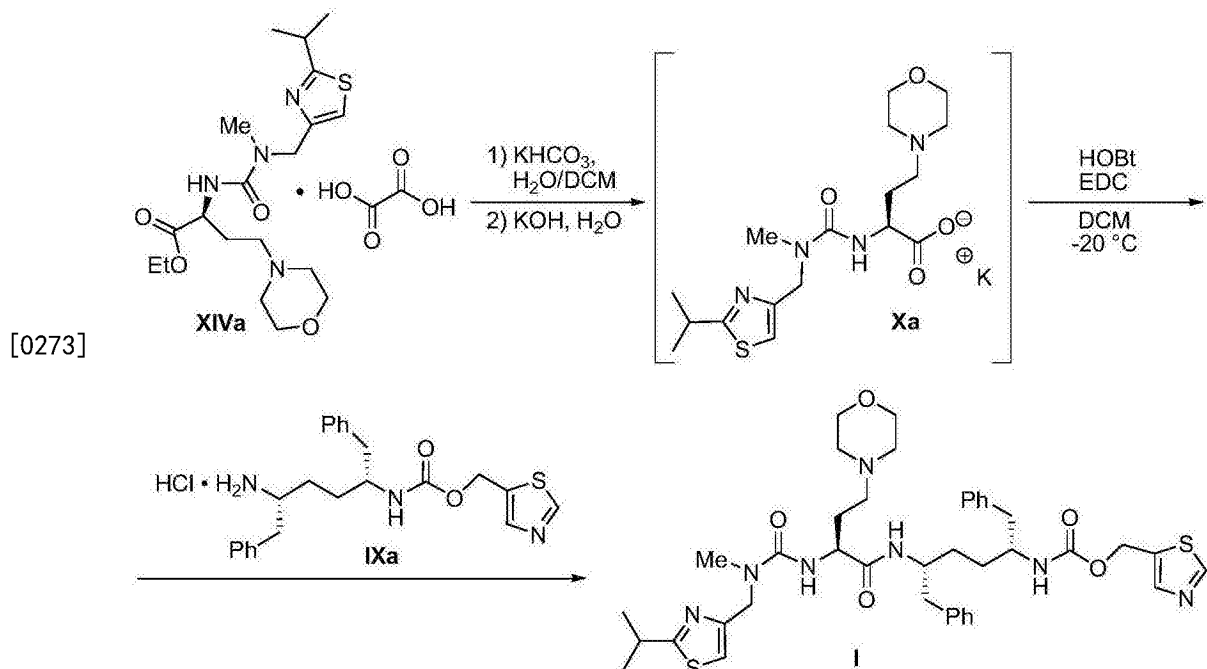
1H), 3.29 (七重峰, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.38 (d, 6H)。

[0269] 实施例13.L-噻唑吗啉乙基酯草酸盐XIVa的制备:



[0271] 向(L)-噻唑氨基内酯XII (33.4kg) 在二氯甲烷 (89.5kg) 中的溶液中, 加入二氯甲烷 (150kg) 和无水乙醇 (33.4kg)。然后调节内容物温度至约10℃, 随后缓慢地加入TMSI (78.8kg) 同时维持内容物温度小于或等于22℃, 并搅拌至判断反应结束。将内容物温度调节至约10℃, 随后缓慢地加入吗啉 (49.1kg), 同时维持内容物温度小于或等于22℃。结束后, 过滤反应混合物, 以去除吗啉·HI盐, 并用2份二氯甲烷 (33.4kg) 冲洗滤饼。用水 (100kg) 洗涤滤液2次。在真空下浓缩有机层至干燥。然后将丙酮 (100kg) 加入浓缩物中, 并在减压下浓缩溶液至干燥。将丙酮 (233.8kg) 加入浓缩物中, 随后缓慢地加入草酸 (10kg) 在丙酮 (100kg) 中的溶液。将得到的浆料回流约1小时, 然后冷却至约3℃, 进行分离。过滤产物 XIVa, 并用丙酮 (66.8kg) 冲洗, 在真空下在40℃干燥, 以得到白色至灰白色固体 (40kg, 71% 产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.35 (宽s, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.19 (四重峰, 2H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.35-3.10 (m, 7H), 3.00 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.38 (d, 6H), 1.25 (三重峰, 3H)。

[0272] 实施例14. 化合物I的制备:

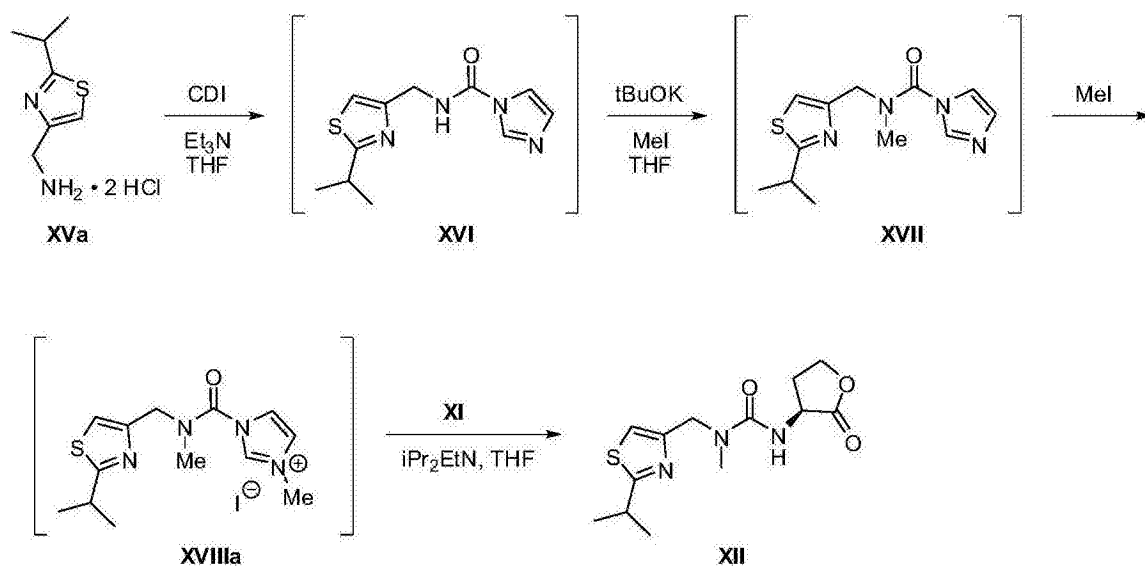


[0274] 向L-噻唑吗啉乙基酯草酸盐XIVa (35.6kg) 在水 (66.0kg) 中的溶液中, 加入二氯甲烷 (264kg), 随后缓慢地加入15wt% KHCO₃溶液 (184.8kg)。将得到的混合物搅拌约1小时。分离各层, 并用水 (132kg) 洗涤有机层。在真空下浓缩有机层至干燥。加入水 (26.5kg), 将内容

物温度调节至约10℃,随后缓慢地加入45%KOH溶液(9.8kg),同时维持内容物温度小于或等于20℃。在小于或等于20℃,搅拌混合物,直到通过HPLC判断反应结束。在真空下浓缩反应混合物至干燥,并在减压下与二氯甲烷(每次132kg)共蒸发5次至干燥。继续与二氯甲烷(132kg)共蒸发,直到通过Karl Fischer滴定测得水含量<4%。加入另外的二氯甲烷(264kg),将内容物温度调节至-18℃至-20℃,随后加入单氨基甲酸酯·HCl盐IXa(26.4kg)。将得到的混合物在-18℃至-20℃搅拌约1小时。加入HOBt(11.4kg),并将反应混合物再在-18℃至-20℃搅拌约1小时。将EDC·HCl(21.4kg)在二氯甲烷(396kg)中的预冷却的溶液(-20℃)加入反应混合物中,同时维持内容物温度小于或等于-20℃。在-18℃至-20℃搅拌反应混合物,直到判断反应结束。将内容物温度调节至约3℃,并用10wt%柠檬酸水溶液(290kg)淬灭反应混合物。分离各层,用15wt%碳酸氢钾溶液(467kg)和水(132kg)洗涤有机层1次。在减压下浓缩有机层,然后与无水乙醇共蒸发。分离产物I,为在乙醇中的储备溶液(35.0kg产物,76.1%产率)。¹H NMR(^dDMSO) δ9.05(s,1H),7.85(s,1H),7.52(d,1H),7.25-7.02(m,12H),6.60(d,1H),5.16(s,2H),4.45(s,2H),4.12-4.05(m,1H),3.97-3.85(m,1H),3.68-3.59(m,1H),3.57-3.45(m,4H),3.22(七重峰,1H),2.88(s,3H),2.70-2.55(m,4H),2.35-2.10(m,6H),1.75(m,1H),1.62(m,1H),1.50-1.30(m,4H),1.32(d,6H)。¹³C NMR(CD₃OD) δ180.54,174.,160.1,157.7,156.9,153.8,143.8,140.1,140.0,136.0,130.53,130.49,129.4,127.4,127.3,115.5,67.7,58.8,56.9,55.9,54.9,53.9,51.6,49.8,42.7,42.0,35.4,34.5,32.4,32.1,29.1,23.7。

[0275] 实施例15.脲XII的备选制备:

[0276]



[0277] 如下面的步骤a-d所述,也可以制备式XII的脲。

[0278] a. 在约10℃,向羰二咪唑(8.5g,0.052mol,1.2当量)在四氢呋喃(100g)中的浆料中,加入三乙胺(6.6g,0.065mol,1.5当量),同时维持反应温度在约10℃。向得到的浆料中,逐份加入原料氨基异丙基噻唑diHCl(XVa,10g,0.044mol),同时将锅温度维持在约10℃。加入结束后,使锅温度温热至环境温度,并在该温度搅拌反应混合物,直到通过HPLC判断反应结束(目标:原料≤1%)。结束后,过滤出三乙胺HCl盐。用THF(80kg)洗涤湿滤饼,并在约40℃在真空下浓缩滤液,与乙酸乙酯(50kg)共蒸发。向得到的浆料中,加入乙酸乙酯(20kg),

然后冷却至约0℃,并在该温度搅拌约1小时。滤出产物,并用庚烷(20kg)洗涤。在真空下在过滤器中抽吸滤饼至干燥。

[0279] b.将上述的湿滤饼在四氢呋喃(80g)中制成浆料,并将锅温度调节至约0℃。向该浆料中,缓慢地加入叔BuOK(6.9g,0.061mol,1.4当量),同时维持反应温度在约0℃,随后在约0℃加入碘代甲烷(8.7g,0.061mol,1.4当量)。加入结束后,将反应混合物温热至环境温度,并在该温度搅拌,直到通过HPLC判断反应结束(目标:产物 $\geq 70\%$)。结束后,将反应混合物调节至约3℃,并在该温度搅拌约1小时。滤出碘化钾盐,并用THF(20g)洗涤滤饼。收集含有产物的母液,并使之进入下一步。

[0280] c.向上述母液中,加入碘代甲烷(18.6g,0.131mol,3当量),并将反应混合物温热至约35℃,并在该温度搅拌,直到通过HPLC判断反应结束(目标:原料 $\leq 1\%$,大约24小时)。结束后,将反应混合物调节至环境温度,并过滤。用THF(20g)洗涤产物滤饼。在真空下在过滤器中抽吸滤饼至干燥。

[0281] d.向上述的湿滤饼中,加入THF(80g),随后逐份加入L-氨基内酯XI(7g,0.038mol,0.9当量)。向得到的混合物中,缓慢地加入二异丙基乙胺(8.5g,0.066mol,1.5当量),同时维持反应温度低于30℃。加入结束后,调节反应温度至环境温度,并搅拌至通过HPLC判断反应结束(目标:原料 $\leq 1\%$,大约48小时)。结束后,在真空下浓缩反应混合物至大约3体积,同时将浴温度设定在最大(40℃)。然后将浓缩物调节至环境温度,并加入二氯甲烷(50g)。用20%柠檬酸溶液(30g)、然后用水(30g)洗涤得到的有机溶液。合并水层,并用二氯甲烷(50g)回萃取。合并有机层,并在减压下将其浓缩至约3体积,同时将浴温度设定在 $\leq 40^\circ\text{C}$ 。重复浓缩,直到满足KF限(目标:KF $\leq 0.5\%$)。满足KF限以后,释放产物XII,为在二氯甲烷中的储备溶液(5.8g,45%产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.02(s,1H),4.55-4.41(m,4H),4.27(m,1H),3.29(七重峰,1H),2.98(s,3H),2.78(m,1H),2.20(m,1H),1.38(d,6H)。

[0282] 所有出版物、专利、和专利文件都通过引用并入本文,如同单个地通过引用并入。已经结合不同的具体的且优选的实施方案和技术,描述了本发明。但是,应当理解,可以做出许多变动和修饰,同时保持在本发明的精神和范围内。