

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03807566.0

[51] Int. Cl.

C07C 213/02 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年12月27日

[11] 授权公告号 CN 1291970C

[22] 申请日 2003.4.9 [21] 申请号 03807566.0

[30] 优先权

[32] 2002.4.11 [33] FR [31] 02/04499

[86] 国际申请 PCT/FR2003/001117 2003.4.9

[87] 国际公布 WO2003/084919 法 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.29

[73] 专利权人 安万特医药股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 S·穆蒂 M·拉维涅

I·马莱约诺克 J-P·卡齐米尔

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 3 页 说明书 20 页

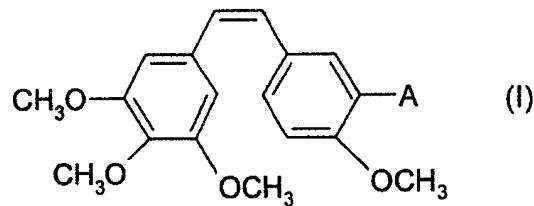
[54] 发明名称

制备考布他汀的方法

[57] 摘要

本发明涉及通过使硝基甲氧基苯甲醛与三甲氧基苄基磷或使硝基甲氧基苄基磷与三甲氧基苯甲醛发生维悌希缩合反应或者使它们的衍生物发生维悌希反应从而将其中的硝基官能团还原为氨基官能团来制备考布他汀的新方法。

1. 制备下列通式(I)的考布他汀的方法:

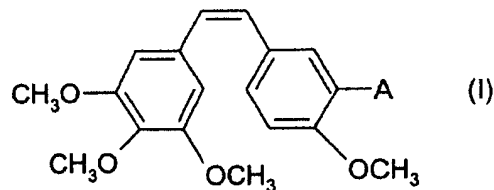


其中 A 代表氨基, 该方法的特征在于, 在(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯磷溴化物或氯化物与 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛或 3,4,5-三甲氧基苯甲醛与(4-甲氧基-3-硝基苄基)三苯磷溴化物或氯化物存在的条件下进行维悌希缩合反应, 所述反应在碱存在下进行, 然后将硝基在铁存在的条件下还原。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征是使用过量的铁。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其特征是所述过量指对于每 1mol 硝基衍生物原料使用大于 2 当量的铁。

4. 制备下列通式(I)的考布他汀的方法:



其中 A 代表一个氨基, 该方法的特征在于, 使(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯磷溴化物或氯化物与 3-氨基-4-甲氧基苯甲醛缩合或者使(3-氨基-4-甲氧基苄基)三苯磷盐与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛缩合。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于, 使(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯磷溴化物或氯化物与 3-氨基-4-甲氧基苯甲醛缩合。

6. 根据权利要求 4 或权利要求 5 的方法, 其特征在于所述反应在碱存在的条件下进行, 所述碱选自叔-丁醇钾、叔-戊醇钠、氯化钠、丁基锂、二异丙基氯化锂、甲醇钠、碳酸钾或六甲基二硅氮烷的碱性衍生物。

7. 根据权利要求 4 或权利要求 5 的方法, 其特征在于采用甲醇钠。

8. 根据权利要求 4 或权利要求 5 的方法, 其特征在于所述反应溶剂对

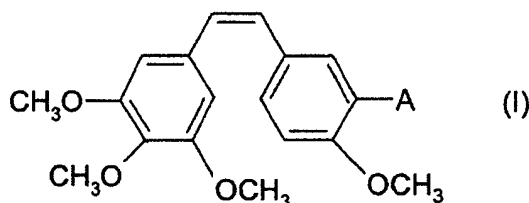
该反应呈惰性，所述溶剂选自醚、极性非质子溶剂、醇、芳族溶剂或水。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中所述醚为四氢呋喃。

10. 根据权利要求 8 的方法，其中所述极性非质子溶剂为乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷。

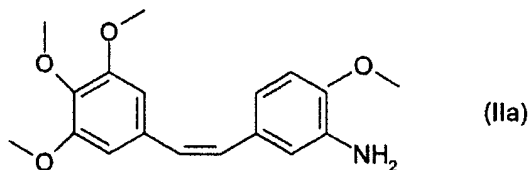
11. 根据权利要求 7 的方法，其特征在于所述反应温度为 0-10℃。

12. 制备丝氨酸盐形式的式(I)化合物的方法，

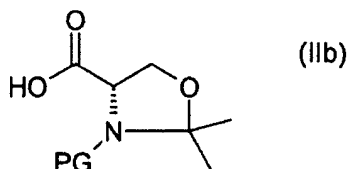


其中 A 代表氨基，

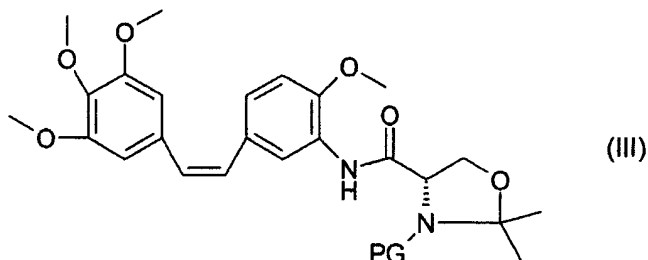
所述方法包括：使式(IIa)衍生物：



与式(IIb)的保护的丝氨酸环状衍生物偶合：

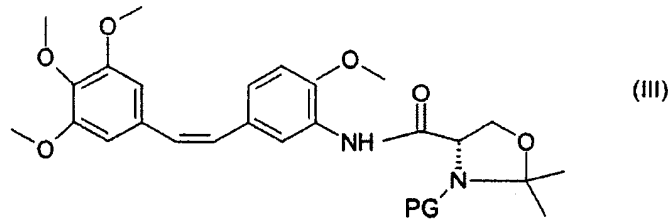


其中 PG 代表一个胺官能团的保护基团，从而得到新的下列通式的中间体：



随后脱保护。

13. 氨基考布他汀和保护的丝氨酸状环衍生物偶合得到的中间体，其特征在于具有下式：



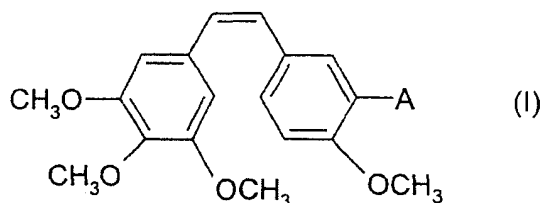
其中 PG 为胺官能团的保护基团。

14. 根据权利要求 13 的中间体, 其特征在于 PG 代表选自下列的保护基团: 叔-丁氧基羰基、苄氧基羰基或 9-芴基甲氧基羰基。

制备考布他汀的方法

本发明涉及制备考布他汀及其衍生物的新方法。

术语“考布他汀”或“1,2-二苯乙烯衍生物”意指下列通式的衍生物及其药学上可接受的盐：



其中 A 代表羟基或氨基。

在这些盐中，值得注意的是盐酸盐、乙酸盐、磷酸盐或甲磺酸盐。当化合物中的 A 为氨基时，它也可以与氨基酸偶合为酰胺，以及其药学上可接受的盐。

可以以药学上可接受的盐的形式存在的 1,2-二苯乙烯衍生物或考布他汀的合成方法以及含有它们的药物组合物公开于下列专利文献：US 4 996 237、US 5 525 632、US 5 731 353 以及 US 5 674 906。这些专利中公开了考布他汀和它们的代谢物，同时也公开了它们在体外的抗肿瘤活性。

根据这些专利，考布他汀可以这样制备：将(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯磷与 3-硝基-或 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(其中羟基被保护)在氯化钠或锂衍生物存在下缩合，如果得到的衍生物是硝化的话，则在锌存在下将其还原。随后将混合物进行光处理或层析分离来制备具有顺式构型的异构体。

本发明涉及制备考布他汀或它们的衍生物的新方法以及对已有方法的改良。

首先被发现的第一个方法的途径 V0 1 是用于制备其中 A 代表氨基的式(I)衍生物，该方法是对上述专利中所述方法的改良，该方法包括在(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯磷溴化物或氯化物和 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛存在下，进行 Wittig 缩合，并且用铁代替以前所述的锌，进行还原反应，这

使得就采用的醛而言，产率可达到 60%，而在专利 US 5 525 632 中，以采用的醛计，产率仅为 21%-33%。

第一个方法的途径 V0 2 包括将 3,4,5-三甲氧基苯甲醛与(4-甲氧基-3-硝基苄基)三苯膦溴化物或氯化物缩合。在前述途径 V0 1 和 V0 2 中，反应在碱存在下进行，所述碱特别是指叔-丁醇钾、叔-戊醇钠、氢化钠、丁基锂、LDA(二异丙基氨基化锂)、甲醇钠、碳酸钾或六甲基二硅氮烷的碱性衍生物。

该反应可以在各种不同的溶剂中进行，例如醚(THF)、极性非质子溶剂(乙腈、NMP、DMF、DMSO 等)、醇、芳族溶剂或水，反应温度则可以由本领域技术人员根据所采用的碱和溶剂来调整。

第一个方法途径 V0 2 所述的反应，在 K.G. Piney 的 *Bioorg. Med. Chem.*, 8(2000), 2417-2425 中有详尽描述。

按照本发明改良的方法，采用铁还原 2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]硝基苯。如果需要原料完全转化，则优选采用过量的铁。所述过量最好为每摩尔的硝基衍生物加入 2 当量以上的铁。

已经证实，在锌存在的条件下在乙酸中进行相同的反应，采用常规的溶剂进行锌还原反应，不能使其完全反应(专利 US 5 525 632，纯 Z 异构体的还原产率为 46-66%)，此外，锌的用量很大，因此在工业上造成极大的消耗。另外，在该方法中，还原反应中形成的氨基和亚硝基中间体发生偶合产生了大量的“偶氮”化合物。

采用自甲酸铵得到的新生的氢，在常规催化剂(例如钨或铂)存在下进行还原，可以使不需要的 E 异构体的双键产生高异构化并使双键发生部分饱和。

上述 Piney 出版物中描述了通过将纯硝基 Z 异构体用亚硫酸氢钠还原，经层析及结晶后得到氨基 Z 异构体的方法，但是产率只有 37%。

经铂或钨催化采用分子氢进行氢化作用，反应极少可以完全，并且还使乙烯双键饱和。

已经发现了第二个方法，该方法避免了以硝基衍生物作为原料时的中间体的还原步骤。因此，这种方法使缩合变得更加经济，可以使(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯膦溴化物或氯化物与 3-氨基-4-甲氧基苯甲醛缩合，也可以

使 3,4,5-三甲氧基苯甲醛与(3-氨基-4-甲氧基苄基)三苯膦盐缩合。

第二个方法的两种备选途径与第一个方法的途径 V0 1 及 V0 2 相比, 其所需步骤可以产生更少的 CMR(致癌、致突变或致畸)产物, 因此, 这个方法在工业安全性及产出成本上的优点均是显而易见的。

根据第二个方法的途径 V0 3, 为实现本发明, 使(3,4,5-三甲氧基苄基)三苯膦盐与 3-氨基-4-甲氧基苯甲醛反应, 反应优选在碱存在的条件下进行, 所述碱特别是指叔-丁醇钾、叔-戊醇钠、氯化钠、丁基锂、LDA、甲醇钠、碳酸钾或六甲基二硅氮烷的碱性衍生物。优选采用甲醇钠。

该反应可以在不同的溶剂(例如醚(THF)、极性非质子溶剂(乙腈、NMP、DMF、DMSO)、醇、芳族溶剂或水)中进行, 至于温度则可以由本领域技术人员根据所使用的碱及溶剂进行调节。

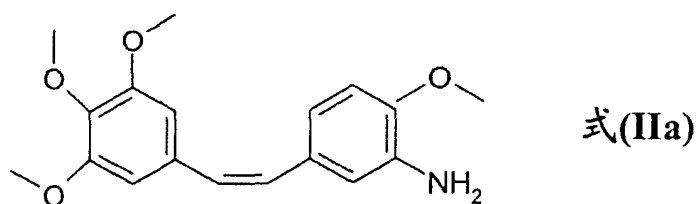
如上所述, 反应温度可以由本领域技术人员根据所用碱来调节。当采用甲醇盐时, 优选温度为 0-10°C。反应后, 用酸的水溶液中和碱, 洗涤并浓缩有机相, 层析粗品浓缩液后得到目标产物。

按照第二个方法的途径 V0 4, 为实现本发明, 使(3-氨基-4-甲氧基苄基)三苯膦盐及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛反应, 反应优选在碱存在的条件下进行, 所述碱特别是指叔-丁醇钾、叔-戊醇钠、氯化钠、丁基锂、LDA、甲醇钠、碳酸钾或六甲基二硅氮烷的碱性衍生物。优选采用甲醇钠。

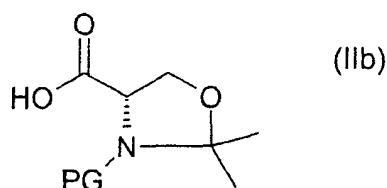
该反应可以在不同的溶剂(例如醚(THF)、极性非质子溶剂(乙腈、NMP、DMF、DMSO)、醇、芳族溶剂或水)中进行, 至于温度则可以由本领域技术人员根据所使用的碱及溶剂进行调节。

如上所述, 反应温度可以由本领域技术人员根据所用碱来调节。当采用甲醇盐时, 优选温度为 0-10°C。反应后, 用酸的水溶液中和碱, 洗涤并浓缩有机相, 层析粗品浓缩液后得到目标产物。

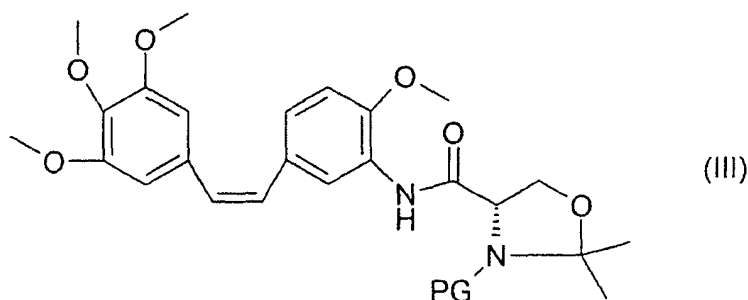
根据第二个方法的途径 V0 3 或 V0 4 或第一个方法的途径 V0 1 或 V0 2 获得下式衍生物:



当需要使丝氨酸与式(IIa)化合物偶合时, 优选采用在通式(IIb)的丝氨酸氮上和羟基官能基团上双保护的 L-丝氨酸作为原料:



其中 PG 代表一个本领域技术人员已知的胺官能团的保护基团, 得到新的下列通式的中间体:



随后将该中间体裂解, 优选根据本领域技术人员已知的脱保护反应, 同时通过酸水解进行开环反应。优选地, 式(IIb)或(III)的 PG 基团代表选自下列的保护基团: 叔-丁氧基羰基、苄氧基羰基(CBZ)或 9-芴基甲氧基羰基(FMOC)。

上述式(III)化合物为新化合物并且在此要求进行保护。

缩合优选在 EDCI(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氯化物)存在或 DCC(二环己基碳二亚胺)和 HOBT(羟基苯并三唑)存在或 DCC(二环己基碳二亚胺)及 HOSU(N-羟基琥珀酰亚胺)存在, 或者, 最终, TOTU(O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲六氟代硼酸盐)或 HBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐)或 N,N-羰基二咪唑存在的条件下进行。反应优选在一个对反应惰性的溶剂中进行, 该溶剂特别可选自极性非质子溶剂, 例如乙腈、二甲基甲酰胺、四氢呋喃或氯

化脂族溶剂，例如二氯甲烷或酯。

当然，式(IIa)衍生物的偶合也可以通过混合酐进行，所述混合酐可以通过使氯代甲酸酯或酰氯(例如新戊酰氯)与双保护的式(IIb)的 L-丝氨酸反应就地合成，并且该反应在各种对反应惰性的溶剂中在 NMM(N-甲基吗啉)型的叔碱存在的条件下进行，所述溶剂包括酯、醚、氯化溶剂、乙腈等。混合酐优选在温度 0-10°C 下制备，然后反应在室温下进行。反应后，反应混合物用水溶液水解，然后沉淀分离混合物，得到的有机相用羟基化的碱洗涤。

式(III)化合物的双脱保护采用有机或无机酸进行。优选采用醇介质中的浓盐酸溶液。根据本发明的优选实施方案，反应温度为 50-70°C。

下列实施例将更详尽地阐述本发明，但这些实施例不以任何方式限制本发明的范围。

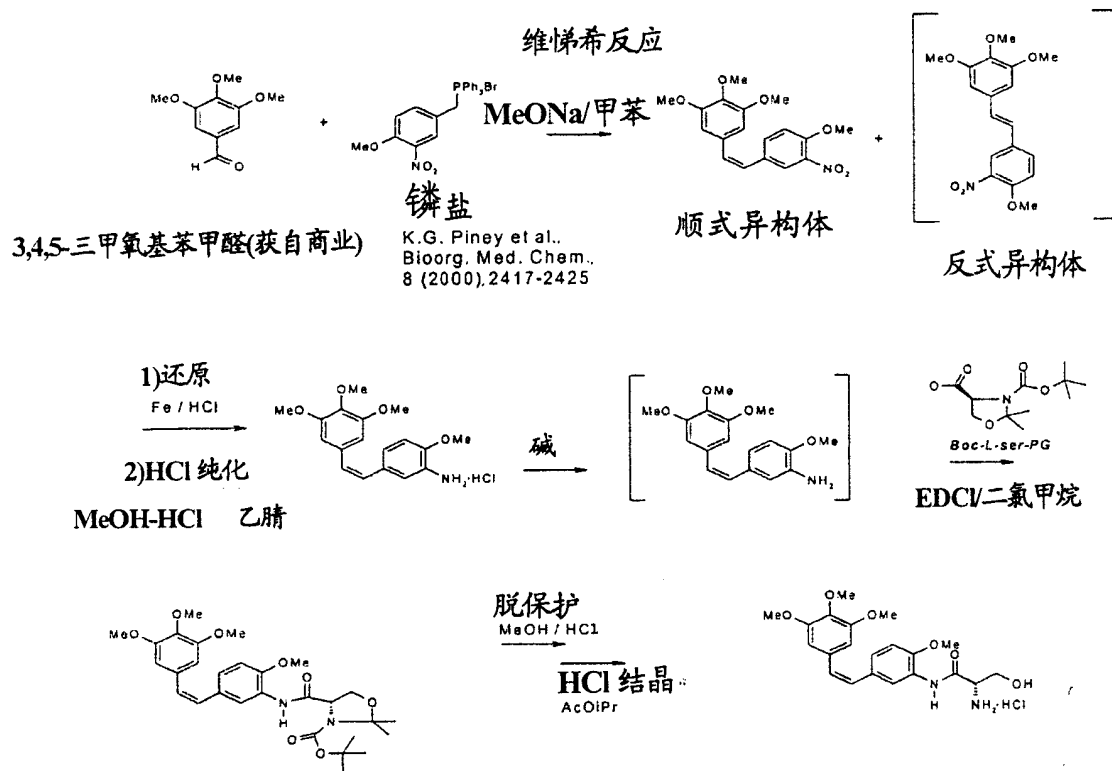
混合物的组成、反应的监测和进展，以及未分离产物/中间体的产率及它们的测定通过 HPLC(高效液相层析法)来进行。

实施例 1 - 本发明的第一个方法的途径 V0 2

(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐

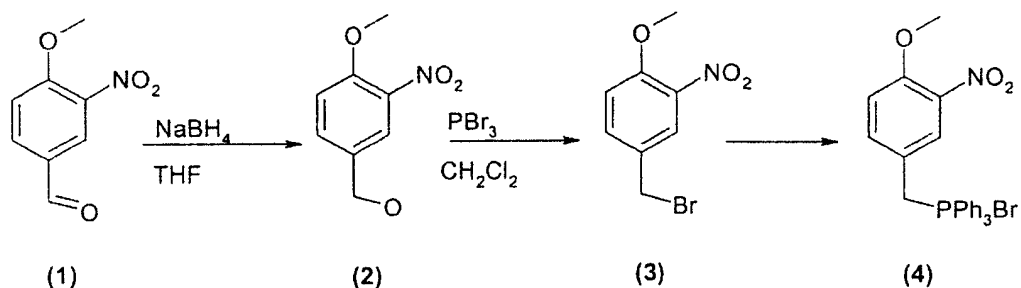
通用合成方法

新的“反向维悌希(Wittig inverse)”方法，采用(4-甲氧基-3-硝基苄基)三苯磷溴化物及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛作为原料，可以得到 2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]硝基苯的 Z 和 E 异构体混合物，其 Z/E 比率为 75/25。



Z 硝基异构体的比率足够高，因此可以直接对 Z/E 混合物进行还原，并且通过使盐酸盐结晶获得 Z 氨基异构体，经 HPLC 测定为 97%(内标)。

(4-甲氧基-3-硝基苄基)三苯磷溴化物(4)可以根据下列实施例制备：



3-硝基-4-甲氧基苄基醇(2):

将 90.5g 的 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛(1)、450ml 的 THF 及 90ml 的乙醇顺次加入装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个固体加料漏斗和一个装有计泡计的回流冷凝器的 2-升的三颈烧瓶中。将得到的淡黄色溶液冷却至 10°C，然后于 10/15°C、40 分钟内，加入 10g 硼氢化钠(反应放热，所以必须用冰/丙酮浴保持温度)；加入完成后，棕色溶液变为深蓝色。于 10°C，搅拌溶液 30 分钟，经 TLC(薄层层析)监测反应的完成，于 10°C，再搅拌溶液 1 小时，然后温热至室温。

用一个 500ml 等压滴液漏斗(ampoule de coulée isobare)代替加液漏

斗, 通过该滴液漏斗, 在 30 分钟内滴加 300ml 蒸馏水, 同时保持混合物温度为 20℃。加入水的同时观察气体的变化。

将混合物在旋转蒸发仪(50℃/20mmHg)上浓缩至 2/3, 白色产物自浓缩溶液中以块状形式结晶。

冷却的水相先用 250ml、然后用 150ml 二氯甲烷提取, 然后将合并的有机相用 250ml 蒸馏水洗涤, 经硫酸镁干燥。

过滤后, 二氯甲烷溶液可用于下列溴化反应。

该步骤的产率为 100%。

注意: 醇(2)可自商业获得, 但很难处理。

3-硝基-4-甲氧基苄基溴(3):

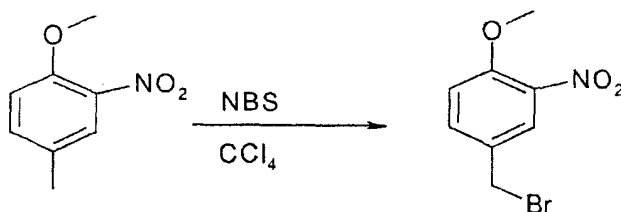
将 3-硝基-4-甲氧基苄基醇(2)的二氯甲烷溶液加入装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个固体加料漏斗和一个装有计泡计的回流冷凝器的 1-升的三颈烧瓶中, 加入 100ml 二氯甲烷。将搅拌的溶液冷却至 5℃, 然后滴加入 135.4g 的三溴化磷, 同时保持温度 5℃。

于 5℃, 将溶液搅拌 1 小时 30 分钟, 经 TLC(薄层层析法)监测反应的完成, 然后保持在温度 15℃, 滴加入 250ml 饱和的碳酸氢钠溶液。稍后有大量气体产生。

从漏斗中分离的有机相顺次用 250ml 蒸馏水及 200ml 饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并于旋转蒸发器(50℃/20mmHg)上浓缩。

经两个步骤得到 119g 黄绿色针状固体, 化学产率 97%。

注意: 产物(3)也可以按照在出版物 K.G. Piney 等, *Bioorg. Med. Chem.*, 8 (2000), 2417-2425 中描述的方法制备。



(3-硝基-4-甲氧基苄基)三苯磷溴化物(4):

在搅拌下, 将 119g 的 3-硝基-4-甲氧基苄基溴(3)加入装有一个机械搅

拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个可以加入固体的漏斗和一个装有计泡计的回流冷凝器的 1000ml 甲苯的 2-升的三颈烧瓶中，温热至 25℃，变为溶液。然后加入 126.5g 三苯膦，随后将获得的溶液逐渐加热至 60℃；自 30℃ 开始形成沉淀物。将混合物保持于 60/65℃ 4 小时，然后冷却至 30℃ 并用烧结玻璃过滤器过滤。过滤后的残留物用 300ml 甲苯在过滤器上洗涤 2 次，在烘箱中干燥(35℃/20 mmHg/20 小时)。

得到 217g(4-甲氧基-3-硝基苄基)三苯膦溴化物，化学产率为 88%。

合成方法在下列出版物中有所描述：(溶剂：二氯甲烷)

K.G. Piney 等, *Bioorg. Med. Chem.*, 8(2000), 2417-2425.

色谱 No.=4 865-V

¹H N.M.R. 色谱(300MHz, (CD₃)₂SO, δ 为 ppm): 3.90 (s, 3H), 5.26 (d, J=15Hz, 2H), 7.33 (mt, 2H), 7.41 (mt, 1H), 7.65 - 8.05 (mt, 15H).

质谱 No. 212217, m = 428

EI m/z = 262 [PPh₃]⁺ 基峰

DCI m/z = 445 MNH₃⁺

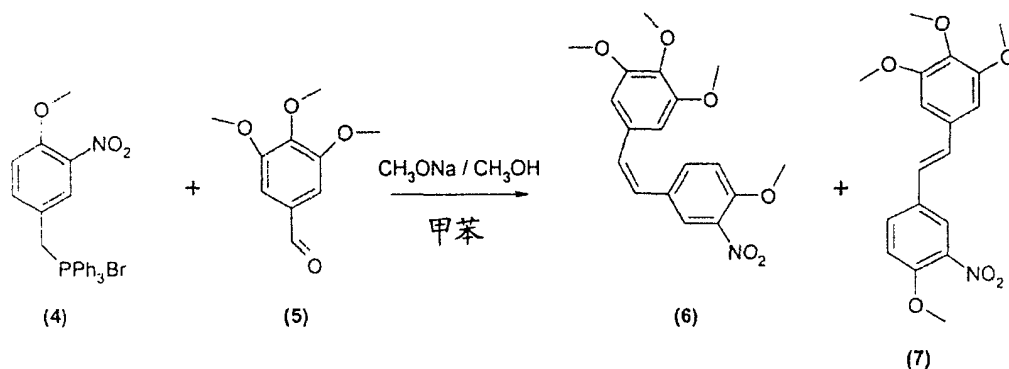
m/z = 428 M⁺

m/z = 263 [PPh₃H]⁺ 基峰

IR 色谱 426469 KBr

2869, 2843, 2776, 1619, 1527, 1438, 1362, 1287, 1270, 1111, 752, 692 及 502 cm⁻¹

2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苄基)乙烯基]硝基苯(6)及(7)的 Z 和 E 混合物:



于 20℃、氮气氛下，将 54.7g 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(5)、148.6g (4-甲

氧基-3-硝基苄基)三苯磷溴化物(4)及 1300ml 甲苯加入装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个加液漏斗和一个装有计泡计的回流冷凝器的 2-升的三颈烧瓶中。

采用冰浴将搅拌的悬浮液冷却至 5°C, 然后于 5°C、用 40 分钟, 加入 63.2g 25%w/w 的甲醇钠的甲醇溶液。

在加入过程中, 悬浮液的颜色由灰白变为黄色、然后又变为棕色。

于 5°C, 搅拌混合物 1 小时, 用 HPLC 监测反应完成(醛完全消耗), 然后加入 3g (0.05mol) 乙酸。

加热悬浮液至 40°C, 并保持于 40°C 30 分钟。在该温度下, 只有盐未溶解。于 40°C, 经过烧结玻璃过滤器 No.3 过滤混合物, 盐在过滤器上, 用 100ml 甲苯洗涤 3 次。

再将滤液放入装有 250ml 蒸馏水的圆底烧瓶中, 于 40°C, 搅拌双相混合物 20 分钟, 然后通过分液漏斗分离。再用 250ml 蒸馏水洗涤甲苯层 2 次, 然后在旋转蒸发器上浓缩至干。

于 40°C, 将残留物溶于 600ml 异丙醇和 12ml 甲苯, 目标产物开始结晶, 在缓慢搅拌下, 温热至室温过夜。

搅拌的悬浮液冷却至 5°C 并持续 1 小时, 然后经过烧结玻璃过滤器过滤, 过滤垫用 125ml 异丙醇洗涤 2 次, 于真空下在烘箱中蒸发至干 (35°C/30 mmHg/18 小时)。

得到 91.7g Z 和 E 异构体(6)和(7)的混合物, Z/E 比率为 75/25 (IS HPLC), 产率为 95%。

合成方法在下列出版物中有所描述: (溶剂: 二氯甲烷: 碱: NaH)

K.G. Piney 等, *Bioorg. Med. Chem.*, 8(2000), 2417-2425。

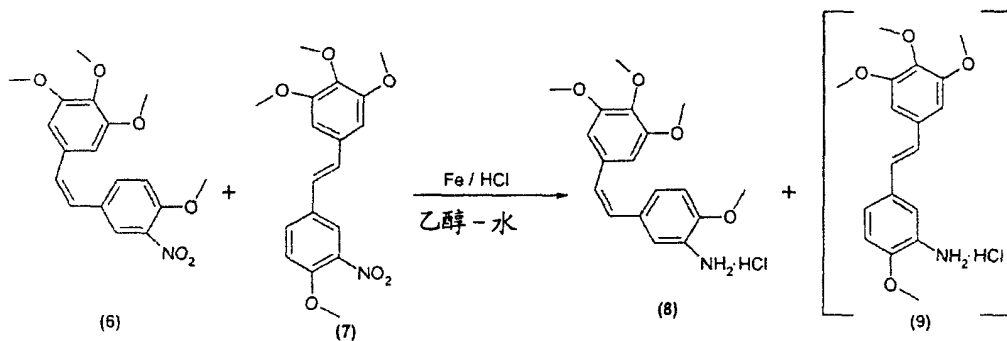
注意: 反应条件分别为例如:

溶剂: THF、乙腈、甲醇和其它醇、二氯甲烷、NMP、DMF、DMSO 等。

碱: 叔丁醇钾、叔戊醇钠、氢氧化钠、NaH、BuLi/LDA、碳酸钾等。

温度: 自 -10°C 至溶剂的回流温度。

Z-2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯胺盐酸盐(8):



于 20℃、在氮气氛下、将 80g 2-甲氧基-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]硝基苯(6)和(7)的 75/25 的 Z 及 E 混合物、640ml 无水乙醇和 160ml 蒸馏水加入装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个可加入固体的漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和热浴的 2-升的三颈烧瓶中。

迅速搅拌混合物并在油浴上加热，于 50℃，向悬浮液中加入 7.8ml 6N 盐酸，然后将混合物的温度提高至 77±2℃。混合物全部溶解。

用 5 分钟，逐份加入 52g 铁粉。加入后，混合物变为溶液，随后在圆底烧瓶壁上形成黑色沉淀。

将混合物保持于 77±2℃ 2 小时并用 HPLC 监测原料硝基化合物(6)和(7)的消失。

混合物冷却至 40℃ 并经覆有 clarcel 的烧结玻璃过滤器过滤，滤垫用 160ml 的 80/20 乙醇/水的混合物清洗 2 次。

在旋转蒸发器上浓缩滤液、母液以及洗涤液。共沸水合物一经洗涤，即在残留的液相中形成油沉淀。

在分液漏斗中用 300ml 二氯甲烷提取水相 2 次，然后将有机相用半饱和的氯化钠水溶液及 300ml 蒸馏水洗涤 2 次。

在旋转蒸发器上将有机相浓缩至干，得到 76g 油状物，该油经 HPLC 测定显示 Z/E 比率为 80/20。将油溶于 591ml 甲醇并在搅拌下转入 1 升的圆底烧瓶中，然后加入 100ml 的 2.32N 甲醇制盐酸溶液，开始形成沉淀，于搅拌下，将混合物沉淀过夜。

甲醇+甲醇制盐酸溶液的量使 Z 异构体终浓度(经 HPLC 测定)为 8.8%w/v。

清晨，混合物经一个烧结玻璃过滤器过滤。干燥的垫重 8.2g，并只含

E 异构体(HPLC)。

在旋转蒸发器上将滤液(693g)(Z/E 比率=86/14(IS HPLC))浓缩至一半,将 400ml 乙腈加入 347g 浓缩液并将混合物再浓缩至得到 347g 浓缩液。然后加入 1000ml 乙腈并将混合物浓缩至结晶形成。然后于 60℃,将浓缩液转入搅拌的含有 1500ml 乙腈的 4 升圆底烧瓶中。混合物大量沉淀。

于 60℃,继续搅拌混合物 2.5 小时并用约 1 小时冷却至 30℃。用烧结玻璃过滤器过滤浆状物(E 异构体(9)溶于滤液)。将垫用 200ml 乙腈洗涤两次并在烘箱中干燥(35℃/30mmHg/18 小时)。

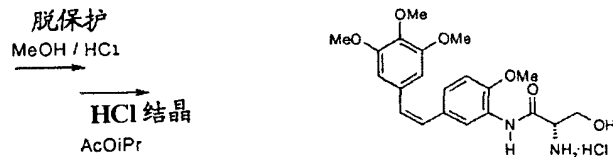
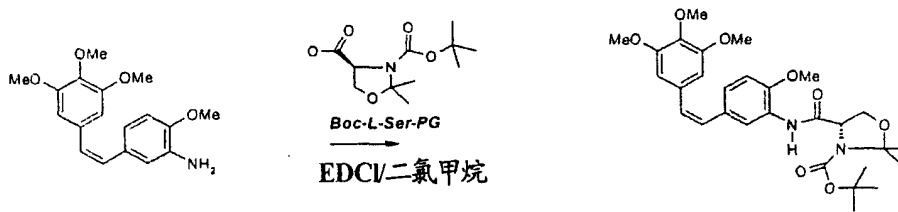
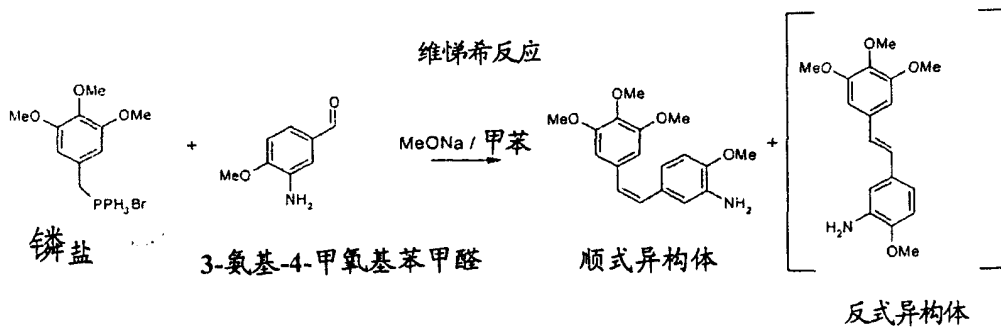
得到 45.7g Z-2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯胺(8),经 IS HPLC 测定为 97%,产率为 56%,即相对于加入 72%的 Z 异构体的 Z 异构体产率。

实施例 2 - 根据本发明按照第二个方法的途径 V03 进行合成

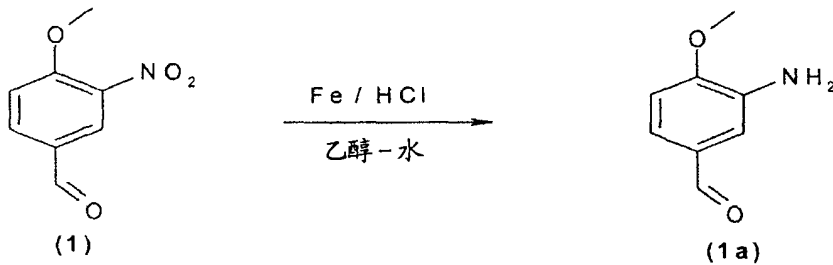
相对于第一个“反向维悌希”方法的途径 V02,第二个方法的途径 V03 的优点是在已还原的产物即氨基醛(1a)及磷(2a)之间进行维悌希反应,因此可以消除产生 CMR 产物的化学步骤。

(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸酰胺
盐酸盐

通用合成方法



3-氨基-4-甲氧基苯甲醛(1a):



将 20g 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛(1)和 350ml 无水乙醇装入 2 升充有惰性气体氩气的三颈烧瓶中，该烧瓶装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个可以加入固体的漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和加热浴。搅拌并于 60℃ 加热混合物，混合物变为溶液。

于 60℃，滴加 115ml 蒸馏水，随后再加入 14ml 2N 盐酸。然后分份加入 24.7g 铁粉。

用 2 小时，将混合物的温度升至室温。至此，反应完成(TLC)。

混合物经硅藻土垫过滤，并真空浓缩，残留物溶于二氯甲烷，有机溶液用蒸馏水洗涤两次，然后经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩至干。

获得 16g 粗品(1a)并经硅胶柱层析纯化, 洗脱液为二氯甲烷。

获得 2 份含有纯目标产物的流分, 经浓缩后, 得到 11.5g 纯化合物(1a), 即产率 69%。

$^1\text{H N.M.R.}$ 色谱 No. 2810-V (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ in ppm): 3.88 (s, 3H), 5.11 (mf, 2H), 7.01 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.53 (s, 1H)。

质谱 No. 210112, $m = 151$

EI $m/z = 151$ M^+ 基峰

$m/z = 136$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$

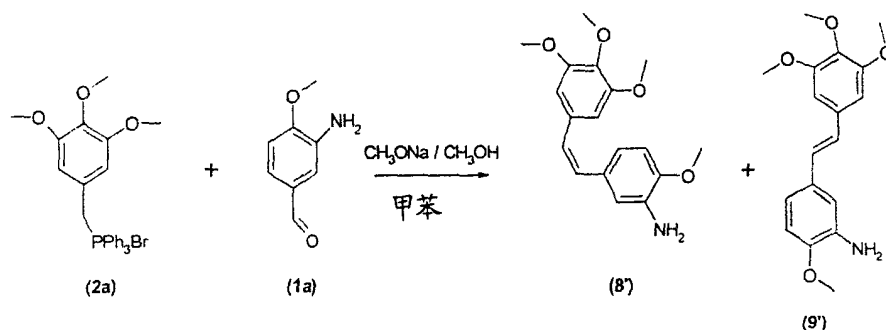
$m/z = 108$ $[\text{136}-\text{CO}]^+$

$m/z = 80$ $[\text{108}-\text{CO}]^+$

IR 色谱: 425135 KBr

3464, 3437, 3367, 3349, 1675, 1655, 1582, 1513, 1293, 1241, 1139, 1023, 803 及 640 cm^{-1}

Z-及 E-2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯胺(8')及(9'):



注意: 磷盐(2a)作为原料, 并已经被公开于专利 Ajinomoto Co. Ltd, US 5 525 632 及 WO 01/12579 A2 中。

先将 8.0g 磷盐(2a)、随后将 2.20g 氨基苯甲醛(1a)及 100ml 甲苯装入充有惰性气体氮气的 250ml 三颈烧瓶中, 该烧瓶装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个加液漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和冷浴。将搅拌的悬浮液冷却至 5°C , 并用 15 分钟通入 3.51ml 25% w/w 甲醇钠的甲醇溶液。于 5°C , 2.5 小时后, 反应仍未完成(TT: 45%), 但未进一步变化(HPLC), Z/E 比率为 61/39。然后通入用 50ml 水稀释的 0.2ml 乙酸, 温度升至 13°C , 搅拌混合物 30 分钟, 然后倾入分液漏斗中分离。在旋转

蒸发器上真空浓缩有机相，得到 8g 黄色油状物。

经 HPLC 检测，该油状物含有原料醛、膦氧化物，并且所需 Z/E 混合物的比率为 61/39。

该油状物经硅胶柱层析(40 份 w/w)，洗脱液为：环己烷/乙酸乙酯/三乙胺(50/50/2)的混合物。

将合并的 2 个系列的流分浓缩至干：第一提取物干燥后为 360mg，含有 93% Z 异构体+不明杂质；第二部分为 2.09g，经 IS HPLC 测定含有 39 和 37.5%的原料醛及 Z/E 混合物。

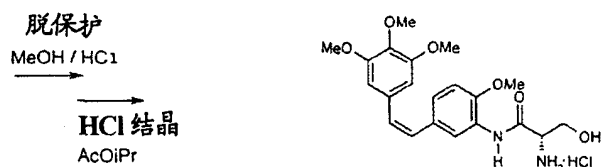
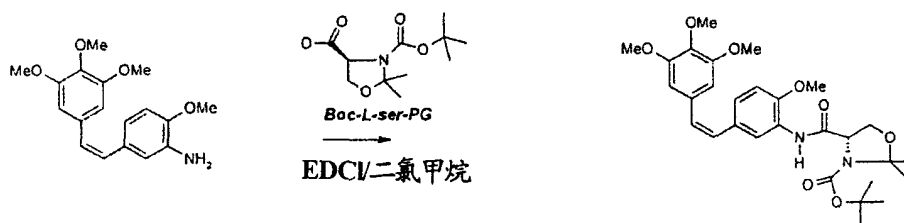
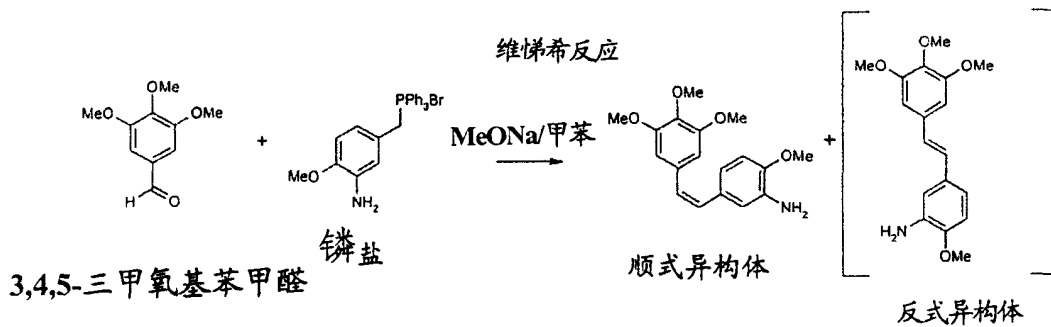
Z 异构体(8')的重量，经 IS HPLC 测定，为 1.15g，相对于采用的 2.20g 醛，产率为 24%。

实施例 3 - 根据本发明按照第二个方法的途径 V04 进行合成

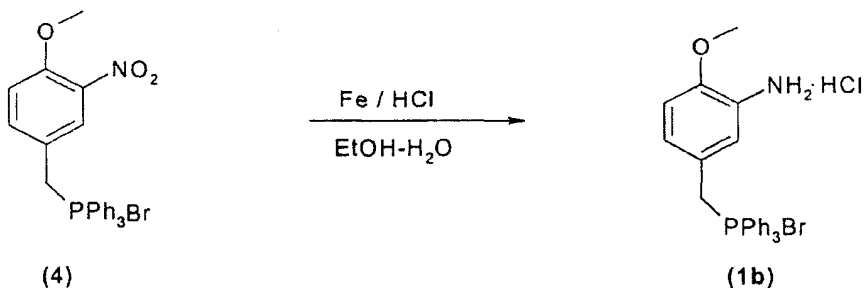
如途径 V0 2，相对于第一个“反向维悌希”方法的途径 V0 2，第二个方法的途径 V04 的优点是在已还原的产物即(3-氨基-4-甲氧基苄基)三苯膦溴化物(1b)及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(5)之间进行维悌希反应，因此可以消除产生 CMR 产物的化学步骤。

(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸酰胺
盐酸盐

通用合成方法



(4-甲氧基-3-氨基苄基)三苯磷溴化物(1b)



将 30g (4)、240ml 乙醇及 60ml 蒸馏水装入装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个可加入固体的漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和加热浴的 1-升的三颈烧瓶中。

将 1.76ml 的 6N 盐酸加入搅拌的悬浮液中，加热至 70℃。

然后用 15 分钟，分份加入 9.9g 铁粉，混合物仍然不溶。将混合物保持于 75℃ 2 小时；有机物缓慢变为溶液，同时形成褐色铁沉淀和铁氧化物。

经 HPLC 监测，仍残留了 5% 的原料；再加入 2g 铁并继续加热 1 小时；TT 完全。

将混合物冷却至 40℃ 并经 clarcel 过滤，过滤残留物用 100ml 含有 20%

水的乙醇清洗，将滤液在旋转蒸发器上真空浓缩至干。

残留物溶于 300ml 异丙醇并自混合物中结晶，搅拌并加热至 50℃，再次变为溶液。然后通入 14ml 的 5N 盐酸的异丙醇溶液，混合物沉淀，并于 50℃ 持续 1 小时后恢复至室温。

浆状物经烧结玻璃过滤器过滤并用 50ml 异丙醇洗涤垫，在真空烤箱中充分干燥。

得到 27.3g (1b)，产率为 89.9%。

¹H N.M.R. 色谱 No. 4584-V (300MHz, (CD₃)₂SO, δ in ppm): 3.78 (s, 3H), 5.03 (宽峰 d, J = 15 Hz, 2H), 6.43 (mf, 1H), 6.62 (宽峰 s, 1H), 6.82 (宽峰 d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 - 8.00 (mt, 15H).

质谱 No. 211915, m = 397

EI m/z = 397 M⁺

m/z = 382 [M-CH₃]⁺

m/z = 262 [PPh₃]⁺ 基峰

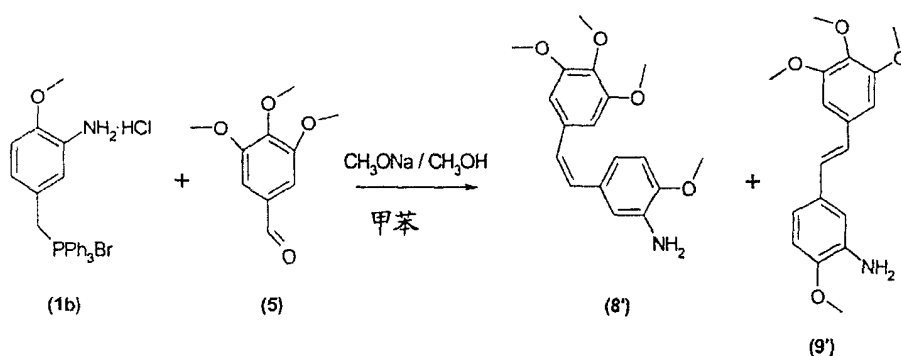
DCI m/z = 398 MNH₄⁺

M/z = 263 [PPh₃H]⁺ 基峰

IR 色谱 426386 KBr

3254, 2474, 1920, 1628, 1520, 1439, 1433, 1279, 1110, 736, 690, 527 及 511 cm⁻¹

Z-和 E-2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯胺(8')和(9'):



将 11.02g (1b)、4g (5)和 70ml 甲苯装入 250ml 充有惰性气体氮气的三颈烧瓶中，该烧瓶装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个固体加料漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和冷浴。

将搅拌的悬浮液冷却至 5°C，然后用 15 分钟，通入 4.92ml 25%w/w 的甲醇钠的甲醇溶液。于 5°C，搅拌悬浮液 2.5 小时，然后加入用 50ml 水稀释的 0.2ml 乙酸，升温至 14°C，混合物变浓。用 10ml 甲苯及 10ml 水稀释。得到棕色不溶物。

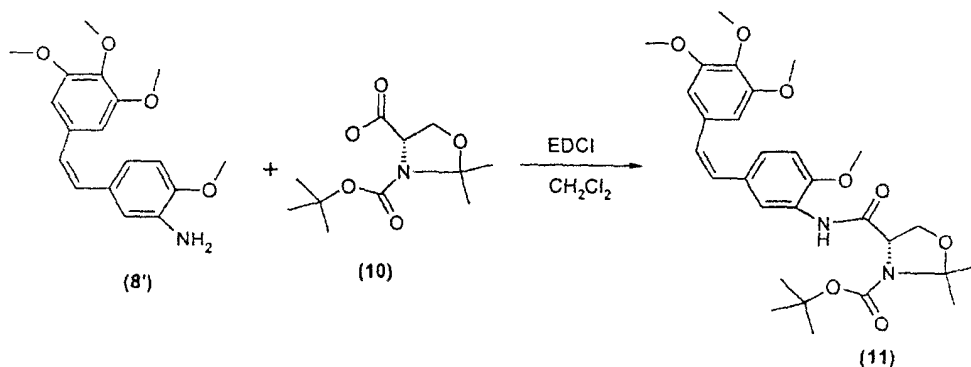
混合物经 clarcel 过滤，用 50ml 甲苯(洗涤液最终只含有原料醛，不加至双相滤液中)洗涤垫 3 次，澄清的滤液(pH 12)通过转移至分液漏斗中进行分离，于 40°C，真空浓缩有机相至干。经 HPLC 测定 Z/E 的比率为 43/57。

获得棕色油状物(4g)，经硅胶柱层析(100 份 w/w)，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯/三乙胺(50/50/2)混合物。

将 2 个系列的流分合并并浓缩至干：第一份 1.1g，含有 14% 的 E 异构体和 59% 的 Z 异构体；第二份为 1.08g，含有 86% 的 E 异构和 7% 的 Z 异构体。

经 IS HPLC 测定，Z 异构体(8')的重量为 0.725g，相对于采用的 4g 醛，产率为 11.3%。

Z-4-{2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基氨基甲酰基}-2,2-二甲基哌啶烷-3-甲酸叔-丁酯(11)：



自盐酸盐(8)中释出碱(8')：

先将 44g (8)、16g 碳酸氢钠，然后再将 200ml 蒸馏水和 375ml 二氯甲烷装入 1 升的厄伦美厄烧瓶中。于室温下，搅拌混合物 20 分钟，获得澄清的双相。

分离有机相，经硫酸钠干燥并过滤。

获得约 400ml 含有(8')的二氯甲烷溶液。

2,2-二甲基哌啶烷-3,4-二甲酸 3-叔-丁酯(10)的制备

尽管可以从商业获得, 但该产物很难处理。因此可以根据 J. Org. Chem., 63(12), 第 3983 页(1998)所述的方法, 通过将甲酯用氢氧化锂皂化制备:

$^1\text{H N.M.R.}$ 色谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm): 1.38 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 3.95 (mt, 1H), 4.16 (mt, 1H), 4.31 (mt, 1H), 12.50 - 13.10 (宽峰 mf, 1H)。

质谱: No.213135, $m = 245$

DCI $m/z = 263$ MNH_4^+

$m/z = 246$ MH^+

$m/z = 207$ $[\text{MNH}_4\text{-t-Bu}]^+$ 基峰

$m/z = 146$ $[\text{MH-BOC}]^+$

IR 色谱: 426759 KBr

1744, 1704, 1638, 1407, 1368, 1164, 1104, 856, 836 和 623cm^{-1}

偶合:

将溶液(8')装入 2 升的装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个可以加入固体的漏斗、一个装有计泡计的回流冷凝器和冰浴的三颈烧瓶中, 加入 600ml 二氯甲烷, 搅拌下冷却混合物。

于 5°C , 加入 42.9g 的 2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔-丁酯(10), 变为溶液, 然后于 $5\text{-}10^\circ\text{C}$, 分份加入 48g 的 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)。

用冰浴融化过夜, 使混合物缓慢恢复至室温。

清晨, 再加入 330ml 蒸馏水, 剧烈搅拌混合物。经 30 分钟, 混合物变得浑浊(EDCI 水解)。再持续搅拌 30 分钟。

用分液漏斗分离混合物, 顺次用 280ml 的 0.55N 氢氧化钠溶液和 300ml 蒸馏水洗涤有机相 2 次。

在旋转蒸发器($50^\circ\text{C}/50\text{mmHg}$)上将有机相浓缩至干。

获得 79.4g 粘性油状物(11), 该油于 20°C 变硬, 产率为 117%, 以所使用的(8)计。

色谱 No. = 5 578-V

$^1\text{H N.M.R.}$ 色谱 (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 温度 373K, δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 9 和 3Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9 和 7Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 7 和 3Hz, 1H), 6.48 (d, J = 12.5Hz, 1H), 6.55 (d, J = 12.5Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.02 (mt, 2H), 8.13 (宽峰 s, 1H), 8.82 (宽峰 s, 1H)。

质谱 No. 213565, m = 542

DCI m/z = 560 MNH_4^+ 基峰

m/z = 543 MH^+

m/z = 504 $[\text{MNH}_4\text{-t-Bu}]^+$

m/z = 443 $[\text{MH-BOC}]^+$

IR 色谱: 425857 CCl_4

3409, 2982, 2938, 2837, 1712, 1698, 1534, 1363, 1249, 1133, 1092 及 851cm^{-1}

其它所采用的偶合条件如:

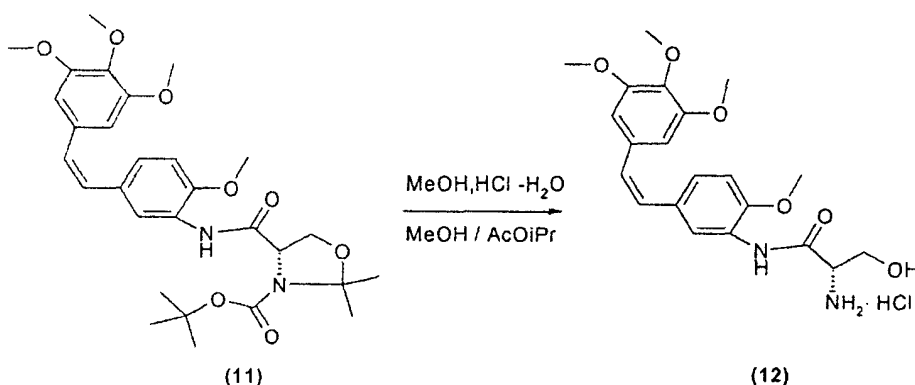
-混合酐(新戊酰氯/(10))。

-DCC/HOBT、DCC/HOSU、TOTU、N,N-羰基二咪唑等。

-在乙腈、DMF、THF、二氯甲烷、酯等中。

效果最好的是采用二氯甲烷中的 EDCI·HCl。

(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐



于 20°C , 将在 54ml 甲醇中的 61.8g (11) 溶液装入 1 升的装有一个机械搅拌器、一个温度计、一个 Y 型管、一个装有计泡计的回流冷凝器和加热浴的三颈烧瓶中, 加入 150ml 乙酸异丙酯、99ml 的 2.3N 甲醇制盐酸溶液和 8.2ml 蒸馏水。搅拌混合物并于 60°C 加热 3 小时。冷却溶液至 40°C , 经

烧结玻璃过滤器 No.4 过滤，用 40ml 甲醇洗涤。滤液再装入三颈烧瓶中搅拌，加入 194ml 乙酸异丙酯，再次加热混合物至 40℃，加入 0.2g (12)使溶液开始反应，然后用 1 小时，滴加入 194ml 乙酸异丙酯。加入乙酸异丙酯的同时，混合物开始缓慢结晶。

混合物恢复至室温，然后冷却并保持于 5℃ 过夜。

清晨，将浆状物经烧结玻璃过滤器过滤，并将垫干燥，用 50ml 乙酸异丙酯洗涤 4 次，在烤箱中充分干燥至稳定重量(35℃/10mmHg)。

得到 28g (12)，经过 2 个步骤(偶合后脱保护处理)后的产率为 56%，IS HPLC 测定 >98%，

根据第一个方法的途径 V0 2 进行合成，总产率为 30% [得到的(12)相对于使用的(5)]。