

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 229/00 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819641.4

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1279019C

[22] 申请日 2002.8.23 [21] 申请号 02819641.4

[30] 优先权

[32] 2001.8.29 [33] US [31] 60/315,832

[86] 国际申请 PCT/US2002/026990 2002.8.23

[87] 国际公布 WO2003/020209 英 2003.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.2

[71] 专利权人 皮肤护理有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 朱敬阳 斯科特 T·查德威克

本杰明 A·普赖斯 香农 X·赵

卡丽 A·科斯特洛

普鲁肖坦·韦米谢蒂

审查员 吕青

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有
限责任公司

代理人 王达佐 梁兴龙

权利要求书 8 页 说明书 21 页

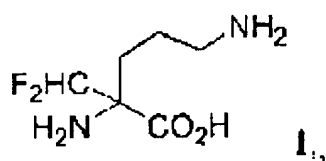
[54] 发明名称

α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)的制备方法

[57] 摘要

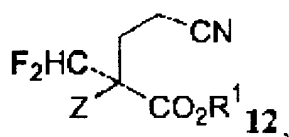
本发明提供了用于制备具有式 1 结构的 α -二氟甲基鸟氨酸的新方法和新的合成中间体。

1. 一种制备式 1 化合物的方法



该方法包括:

(a) 选择性地还原式 12 化合物的腈基部分



其中 R¹ 是直链或支链的 C₁-C₄ 烷基和 Z 是

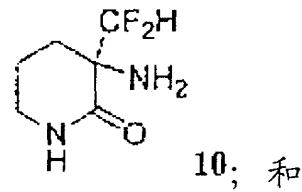
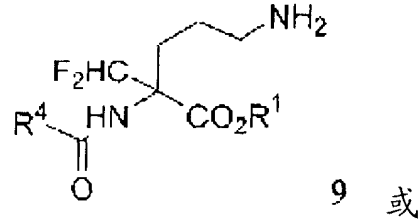
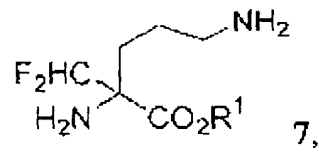
(i)-NH₂ 或

(ii) 一部分, 该部分选自

, 其中的 R² 是氢, 直链或支链的 C₁-C₄ 烷基或芳基, 和

, 其中的 R⁴ 是直链或支链的 C₁-C₄ 烷基、烷氧基或芳基;

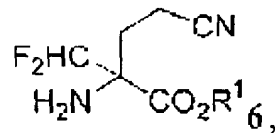
(b) 假如存在, 水解 部分, 作为步骤(a)或步骤(a)和步骤(b)的产物, 得到下式的化合物



(c) 水解式 7、9 或 10 的酯基、酰氨基和内酰胺部分以得到式 1 的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法，包括步骤：

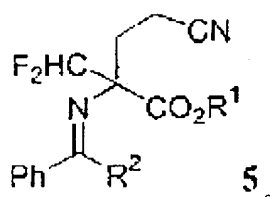
(a) 选择性地还原式 6 的化合物



得到式 7 的二氨基化合物或其盐；和

(cl) 水解式 7 二氨基化合物的酯基部分，得到式 1 化合物。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中式 6 化合物是通过水解下式化合物的 Schiff 碱部分得到

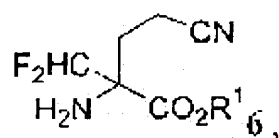


4. 根据权利要求 2 的方法, 其中 (a1) 的选择性还原包括在酸性条件下用多相过渡金属催化剂还原。

5. 根据权利要求 2 的方法, 其中 (c1) 的水解包括用无机酸处理。

6. 根据权利要求 1 的方法, 包括步骤:

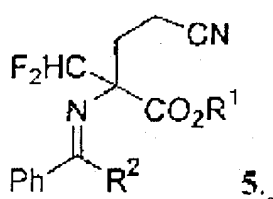
(a2) 选择性地还原式 6 化合物



得到式 10 的内酰胺化合物; 和

(c2) 水解式 10 化合物的内酰胺, 得到式 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中式 6 的化合物是通过水解下式化合物的 Schiff 碱部分得到



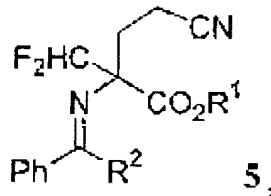
8. 根据权利要求 6 的方法，其中 (a2) 的选择性还原包括用一种碱金属催化剂处理。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中该碱金属催化剂包含钴。

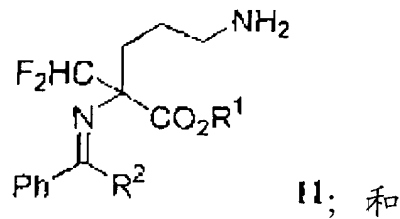
10. 根据权利要求 6 的方法，其中 (c2) 的水解包括用无机酸处理。

11. 根据权利要求 1 的方法，包括步骤：

(a3) 选择性地还原式 5 化合物



得到式 11 的化合物或其盐



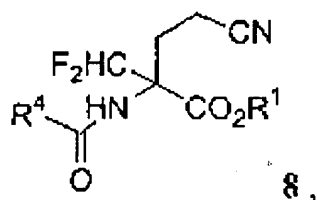
(b3) 在酸性条件下水解式 11 化合物的 Schiff 碱部分，得到式 7 的二氨基化合物；和

(c3) 水解式 7 二氨基化合物的酯基部分，得到式 1 的化合物。

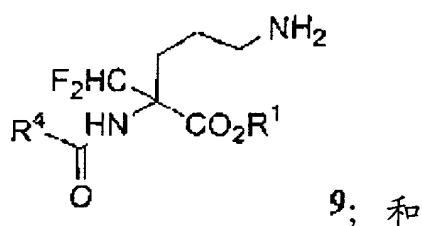
12. 根据权利要求 11 的方法，其中 (a3) 的选择性还原包括用阮内镍处理。

13. 根据权利要求 11 的方法，其中 (c3) 和 (b3) 的水解包括用酸处理。

14. 根据权利要求 1 的方法, 包括步骤
(a4) 选择性地还原式 8 化合物的腈基部分

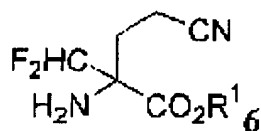


得到式 9 的化合物



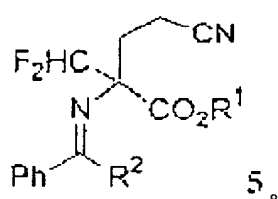
- (c4) 水解式 9 化合物的酰氨基和酯基部分, 得到式 1 的化合物。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中式 8 的化合物是由式 6 化合物的氨基部分



与式 $(R^4CO)_2O$ 的化合物反应得到。

16. 根据权利要求 15 的方法, 其中式 6 的化合物是通过水解式 5 的 Schiff 碱部分得到

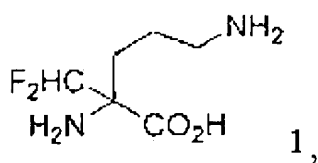


17. 根据权利要求 14 的方法，其中 R⁴ 是甲基。

18. 根据权利要求 14 的方法，其中 (a4) 的选择性还原包括在酸性条件下用多相过渡金属催化剂催化还原。

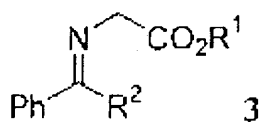
19. 根据权利要求 14 的方法，其中 (c4) 的水解包括用无机酸处理。

20. 一种制备式 1 化合物或其药学上可接受盐的方法

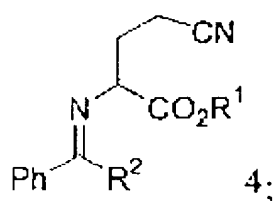


该方法包括：

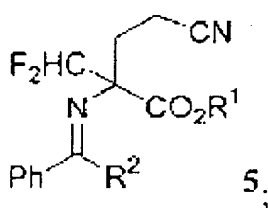
(a) 将式 3 化合物



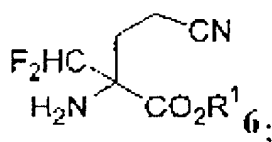
与丙烯腈或 3-卤代丙腈反应得到式 4 化合物



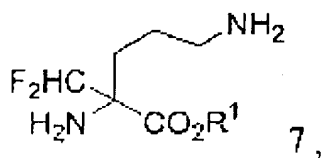
(b) 用氯二氟甲烷使式 4 的化合物烷基化得到式 5 化合物



(c) 水解式 5 的化合物得到式 6 化合物



(d) 用多相过渡金属催化剂在酸存在的情况下选择性地还原式 6 的化合物，得到式 7 的二氨基化合物或其盐

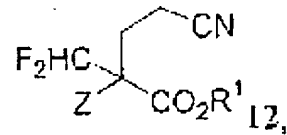


其中所述催化剂选自钨和铂催化剂；和

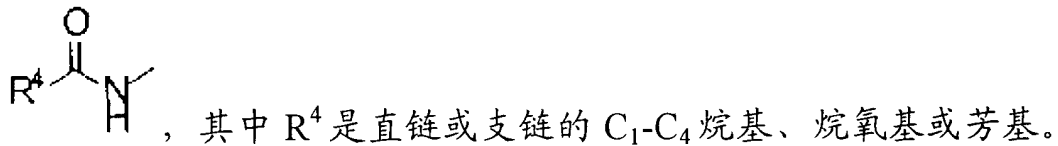
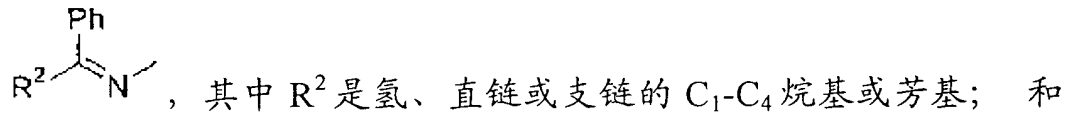
(e) 用酸水解式 7 二氨基化合物的酯基部分，得到式 1 化合物。

21. 权利要求 20 的方法，其中 (b) 的烷基化是在式 MOR^3 的醇碱存在的情况下完成的，其中 R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的直链或支链烷基和 M 是一种碱金属。

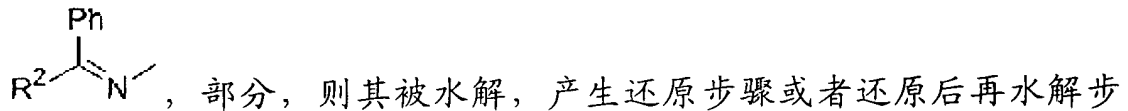
该方法包括选择性地还原下式化合物的腈基部分的步骤:



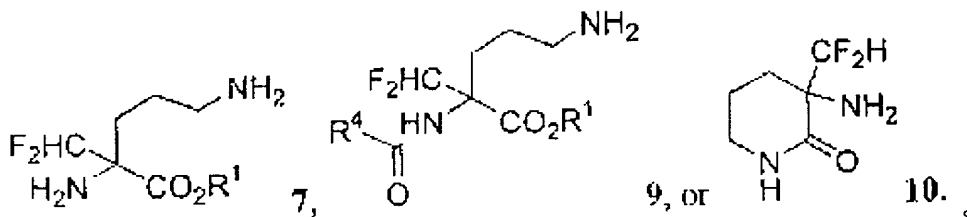
其中 R¹ 是直链或支链的 C₁-C₄ 烷基和 Z 是 (i)-NH₂ 或 (ii) 被保护的氨基部分, 其选自



在另一或同一步骤中, 假如存在

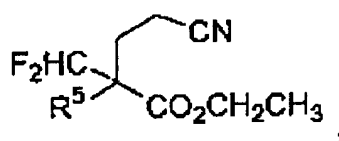


骤得到下式之一的化合物:



在另一步骤中, 结构式 7、9 或 10 的酯、酰氨基和内酰胺部分被水解成式 1 的化合物。

另一方面, 本发明涉及到用于制备 DFMO 的中间体, 该中间体包括下式的化合物:



其中 R^5 是: (a) $\begin{array}{c} \text{N}=\text{R}^2 \\ | \\ \text{Ph} \end{array}$, 其中 R^2 是氢、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或芳基; (b)

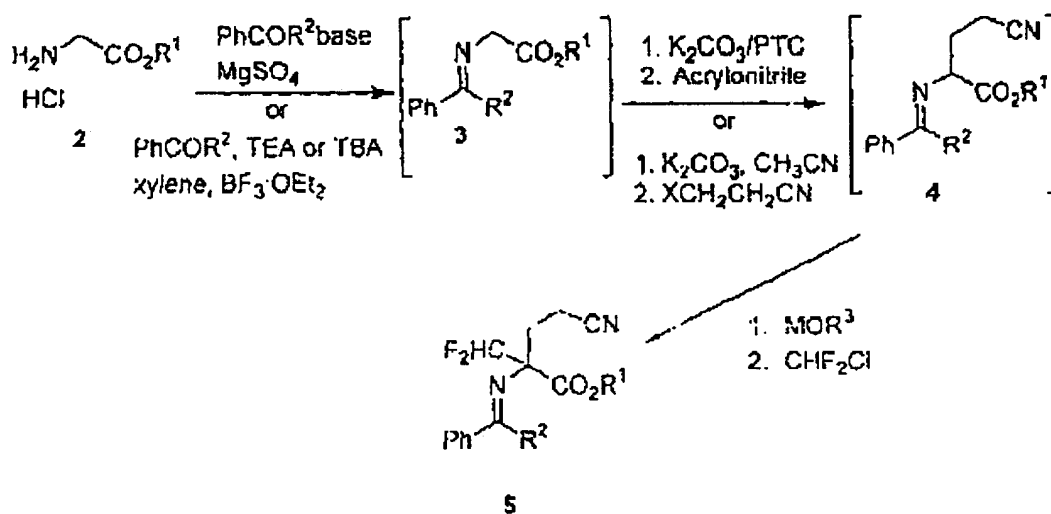
NH_2 ; 或 (c) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{R}^4$, 其中 R^4 是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、烷氧基或芳基。优选的中间体包括: 2-苯亚甲基氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯、2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯、2-氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯或 2-乙酰氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯及其盐。

发明的详细描述

根据本发明, 提供了制备二氟甲基鸟氨酸(DFMO 或式 1 的化合物)的新方法和新中间体。用容易得到且价格便宜的起始材料实施本发明的方法。而且, 该方法 DFMO 产量高、分离和纯化简单, 且避免使用卤代溶剂。

在本发明的一个具体实施方式中, 式 2 的一种氨基乙酸烷基酯作为便利的起始原料来简单合成 2-二氟甲基-4 氰基丁酸烷基酯中间体(式 5 的化合物), 其中 R^1 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的直链或支链烷基和 R^2 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的直链或支链烷基或芳基, 经过多个步骤, 式 5 的化合物转变为 DFMO。

反应方案 1



式 3 的化合物可以由式 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ (式 2) 的氨基乙酸酯得到, 其中 R^1 是 C_1 - C_4 烷基。优选地, 烷基是甲基、乙基或叔丁基。氨基乙酸酯以其盐酸盐形式可以容易地从许多商业供应商处获得。式 3 的化合物可以通过处理式 1 的氨基乙酸酯和式 $\text{PhC}(\text{O})\text{R}^2$ 的芳香醛或芳香酮获得, 其中的 R^2 是氢、 C_1 - C_4 烷基或芳基(反应方案 1)。脱水剂如硫酸镁或硫酸钠可以任意地用来除去反应中产生的水。如果提供的式 2 的氨基乙酸酯是酸式加成盐, 那么叔胺碱, 如三乙胺 (TEA)、三丁基胺 (TBA) 或 N,N -二异丙基乙胺可被加到反应混合物中以产生中性形式的酯。

当通过常规方法利用卤代反应溶剂如二氯甲烷制备由氨基乙酸烷基酯衍生的希夫碱时, 申请人发现在乙腈中制备醛亚胺型中间体 ($\text{R}^2=\text{H}$) 的反应能顺利地进行, 温度大约为 $10-35^\circ\text{C}$, 优选为大约 $20-25^\circ\text{C}$ 。用乙腈作为反应溶剂简化了反应流程和处理步骤。硫酸镁和叔胺碱的酸式加成盐 (如使用) 能被简单地除去, 例如, 通过过滤, 滤液直接用于下一步骤, 其中乙腈仍然作为反应溶剂。

上述反应条件能保证式 3 的化合物的高产率和高转化率, 优选地, 式 3 的化合物的产率和转化率都可大于 98%。

在本发明方法的实施方案中, 如果氨基被保护为酮亚胺 (即 $\text{R}^2=\text{C}_1$ - C_4 烷基或芳基), 缩合反应也可以利用一种疏质子溶剂, 如二甲苯或甲苯 (优

选为甲苯)和催化量的路易斯酸,如三氟化硼乙醚化物、三苯基硼、氯化锌、氯化铝及类似物来完成。该缩合反应使用了迪安斯达克榻分水器和/或普通技术人员公知的其它类似的脱水技术有效地除去生成的水以加快反应速度。

在一具体实施方式中,式4的4-氰基丁酸烷基酯通过迈克尔加成反应从式3的化合物获得。例如,用丙烯腈,一种碱如碳酸钾以及相转移催化剂(PTC)如氯化三乙基苄基胺、氯化四丁基胺、氯化四乙基胺或氯化三甲基苄基胺处理式3的化合物,温度为大约10-45°C,优选为大约20-25°C。Yaozhong等, *Tetrahedron* 1988, 44, 5343-5353 公开了相转移催化迈克尔加成 α -氨基酸的方法,其中的 α -氨基被保护成为苯醛亚胺。

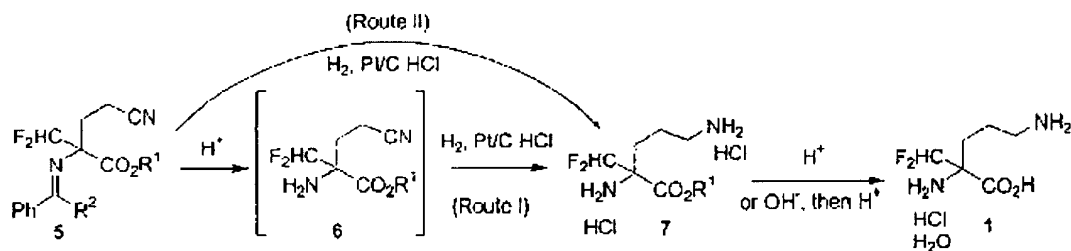
用一种强碱和一种卤二氟甲烷烷基化试剂使式4的化合物烷基化,形成式5的化合物。合适的强碱包括能有效地使式4化合物的 α 位点去质子化而形成羧酸盐的那些碱,例如式 MOR^3 的碱金属醇盐、碱金属氢化物或碱金属氨基化合物(如氨基钠、二甲基硅烷基氨基化合物),其中 R^3 是 C_1 - C_4 的直链或支链烷基。优选地,M是Na、Li或K。更优选地,醇化物是醇钠或醇钾,更优选为醇钠,如乙醇钠或叔丁醇钠,更优选地,稍微过量的碱被用于反应中,如大约1.6-2.0当量。

烷基化反应在例如大约-35-25°C下去质子化完成。当 α 阴离子产生时,加入烷基化试剂,反应地温度可以是,例如大约-5-20°C(对于 R^2 =芳基)。有用的卤二氟甲烷烷基化试剂包括二氟碘甲烷、氯二氟甲烷、溴二氟甲烷。优选地,该卤二氟甲烷烷基化试剂是氯二氟甲烷。典型地,在反应中使用过量的卤二氟甲烷烷基化试剂,大约1.05-2.0当量。如果烷基化反应在一压力容器中进行,可以使用较少量的卤二氟甲烷烷基化试剂。

烷基化反应在合适的质子惰性溶剂中进行,如二甲基甲酰胺、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺,或一种醚如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁醚、乙醚、二噁烷或其混合物。优选地,用于烷基化反应的溶剂是一种醚,优选为四氢呋喃或四氢呋喃/乙腈。

在合成 DFMO 的方法 A 中（反应方案 2，路线 1），合成步骤包括：Schiff 碱保护基的水解，腈基部分的还原和烷基酯的水解。用公知的酸水溶液处理使式 5 的 Schiff 碱保护基水解，产生式 6 的化合物。合适的酸包括无机酸、甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸及其类似物。该反应通常是在酸溶液和有机溶剂的混合物中进行。例如，甲基叔丁醚和 4N HCl 混合物在室温下搅拌以水解 Schiff 碱。如果用氢氧化物溶液来碱化反应混合物，式 6 的化合物能在中性形式下分离，不需要经过进一步纯化就能直接用于下一合成步骤。

反应方案 2



接着，式 6 的化合物通过还原腈基部分转化为式 7 的二氨基化合物。能选择性地将腈基部分还原为胺而具有最小的酯还原竞争性的任何有效还原步骤都可以使用于此。例如，多相过渡金属催化剂是使腈基部分氢化的有效催化剂，典型地，向反应混合物中加入一种酸，如盐酸。上述过渡金属催化剂优选为钨和铂催化剂，它们的例子包括碳载钨、碳载铂和氧化铂。优选地，用于还原的催化剂是 5 - 10% 的碳载铂。

典型地，用于反应的盐酸的量为 1 - 5 当量，更优选为 3 - 4 当量。氢化反应溶剂可以是醇，优选地是乙醇或醚，优选为叔丁基甲醚。该反应在合适的耐腐蚀容器中，如 Hastelloy 高压釜和一定的氢压，如大约 80 - 120psi 下进行。典型地，氢化是在大约 25 - 40°C，优选为大约 25 - 30°C 下进行。

通过水解式 7 的二氨基化合物的烷基酯部分可以获得 DFMO。在一实施方案中，烷基酯部分可以用本领域的普通技术人员公知的碱性水溶液条件水解。可选择地，烷基酯部分可以用酸性条件水解。用于该水解

反应的合适的酸包括无机酸或甲苯磺酸，优选地，使用过量的无机酸进行水解是有效的，例如使用 12N HCl 回流。在这种情况下，如果 R¹ 是叔丁酯，则该叔丁酯也能用本领域公知的温和酸水解方法水解，如用甲酸或三氟乙酸处理。

DFMO 能以一水合物一氯化物盐形式被方便地分离，例如，制备一种 pH 小于 0.5 的溶液，该溶液含有重量大约占 9-13% 的 DFMO，重量比为 1:3-3.5 的 12N 盐酸水溶液和醇，优选为乙醇。用足量的三乙胺处理该溶液使其 pH 大约为 4 以形成含有沉淀的 DFMO 二氯化物浆状物。该沉淀的 DFMO 一水合物氯化物用本领域普通技术人员公知的方法，如过滤和离心回收。回收的 DFMO 粗产品在合适的重结晶溶剂，如乙醇/水中重结晶而被进一步纯化。优选地，DFMO 的纯度至少为 98%，更优选为至少 99%。

在方法 A 的可选择的实施方案中，金属氢化物反应剂可以用于选择性还原腈基部分，这些氢化物反应剂包括 NaBH₃(O₂CCF₃)，和其它改性的硼氢化物和铝氢化物反应剂使其在羧酸酯部分存在的情况下能选择性还原腈基部分。

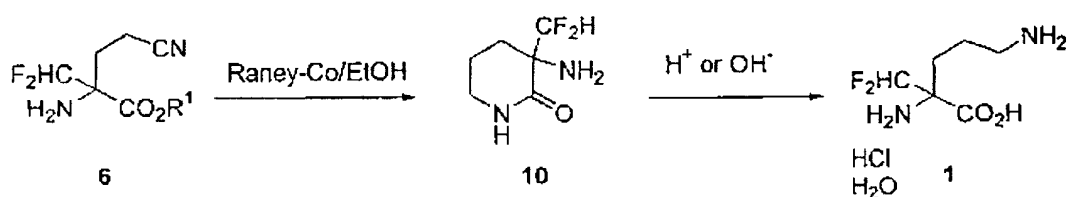
在一与上述金属氢化物处理非常相关的实施方案中，用一种金属氢化物还原腈基部分之前，水解式 6 的氨基化合物的烷基酯。例如，皂化式 6 的氨基化合物的烷基酯，得到一种羧酸盐。然后用氢化物反应剂选择性地将腈基部分还原为氨基，这些氢化物反应剂包括 NaBH₃(O₂CCF₃) 和其它改性的硼氢化物和铝氢化物反应剂使其在羧酸酯存在的情况下能选择性还原腈基部分。

在方法 A 的另一实施方案中（反应方案 2，路线 II），利用多相过渡金属催化剂如碳载铂，使用盐酸和一种溶剂如乙醇直接将式 5 的化合物氢化为式 7 的二氨基化合物。

在方法 B 中，式 6 的化合物通过式 10 的内酰胺化合物转化为式 1 的化合物（反应方案 3）。在这种情况下，用一种碱金属催化剂在中性条件下处理式 6 的化合物（如其 R¹=乙基）以将腈基部分还原为氨基。对于还原腈基有效的碱金属催化剂包括镍-、钴-或铜-铝合金催化剂，优选的催化剂是钴-铝合金催化剂，该催化剂与阮内钴-铝催化剂都由 Engelhard 公

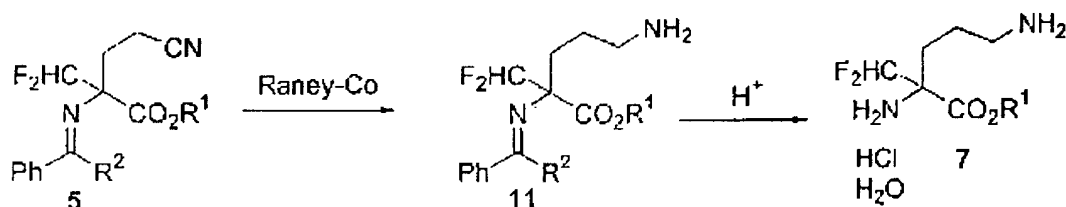
司出售。用于还原的合适溶剂包括乙醇、甲基叔丁醚、四氢呋喃、异丙醇及类似物。上述内酰胺在碱性条件下，如 10N 的氢氧化物溶液或在使用合适强度的酸，如 12N HCl 的酸性条件下水解。优选地，内酰胺在使用无机酸的酸性条件下水解。DFMO 及其一水合物一氯化物盐用上文所述的方法顺利地分离。

反应方案 3



在方法 C 中，2-氨基保护基被除去之前还原式 5 化合物（优选地其 R 是芳基）的腈基部分（反应方案 4）。用碱金属催化剂处理式 5 的化合物使腈基部分还原，产生式 11 化合物。能用于该还原反应的碱金属催化剂包括镍-、钴-或铜-铝合金催化剂，优选的催化剂是钴-铝合金催化剂或阮内镍。用于还原反应的溶剂包括醇类如乙醇，和醚类如甲基叔丁醚。如同上文方法 A 所描述，Schiff 碱能通过酸水解除去，并进一步地除去酯基，从而完成 DFMO 的制备。

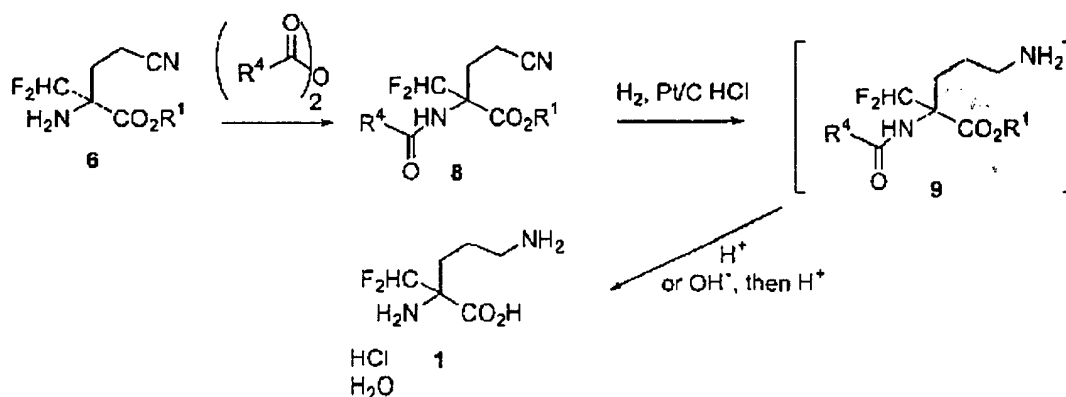
反应方案 4



在方法 D 中，式 5 的化合物的氨基保护基由 Schiff 碱保护基转变为氨基化合物（或氨基甲酸盐）保护基（反应方案 5）。利用合适的酰基化剂处理式 5 的化合物而得到式 8 的化合物，其中 R^4 是直链或支链的 $\text{C}_1\text{-C}_4$

烷基、烷氧基或芳基。所述酰基化剂包括：所酸酐，酰氯，氯甲酸酯，活性酯如 N-琥珀酰亚胺酯或本领域普通技术人员公知的其他酰化试剂。优选地，该酰化试剂是乙酸酐，式 8 化合物的 R⁴ 是甲基。在有机碱如三乙胺或吡啶存在的情况下，该酰化反应可在醚类、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、酯类（如乙酸乙酯）和其它的溶剂中进行。

反应方案 5



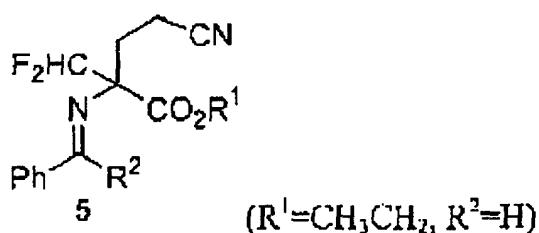
然后，用与上文描述的方法 A 相似的步骤还原式 8 化合物的腈基，产生式 9 的化合物。虽然式 9 的化合物也能分离和进一步纯化，但是不经过纯化用于下一步骤是方便的。在最后步骤中，水解式 9 化合物的酯和酰氨部分，产生 DFMO。完成该水解首先要用碱溶液水解掉羧酸酯部分，接着用酸例如用无机酸水解酰胺部分。可选择地，酯和酰胺部分在酸性如 12N HCl 条件下同时水解。DFMO 及其一水合物一氯化物盐如上文所述能被分离和进一步纯化。

已经证实，利用本领域的普通技术人员公知的再分离技术可以将式 1 的化合物或其合成前体再拆分成其单一的异构体。例如，制备结构式所示化合物的内酰胺，即式 10 的化合物，然后用如美国专利 No.4,309,442 的描述的方式以具有同手性的酸如(+)-或(-)-联萘磷酸制备内酰胺的酸加成盐。也可以使用本领域公知的其它拆分试剂如同手性酸。可选择地，手性反相色谱技术在需要时也可以被用来拆分目的产品。

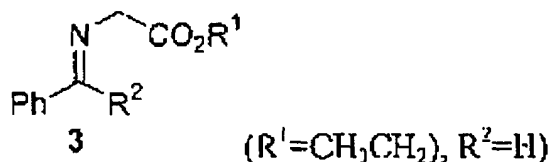
典型地，利用本发明的方法制备的 DFMO 是一种盐形式。根据需要该盐能与一种药学上可接受的盐互换以形成理想的制剂。

下面的实施例进一步地阐述本发明，但是它们当然地不对本发明的范围构成任何限制。

实施例 1 2-苯亚甲基氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯的制备

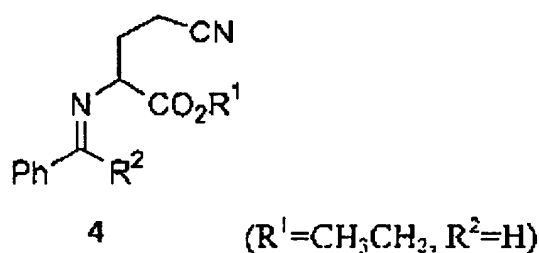


2-苯亚甲基氨基乙酸乙酯的制备



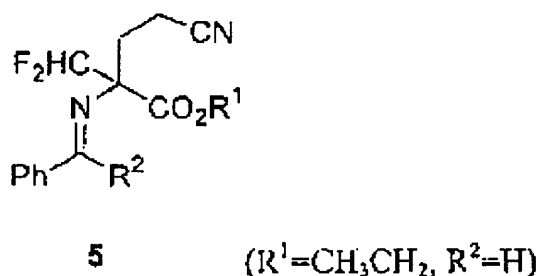
在一个装备有悬挂式搅拌器的 2L 的烧瓶中，加入 101.1g 氨基乙酸乙酯氢氯化物盐(1.05 当量)、82.1g 硫酸镁(1.0 当量)、0.5L 乙腈、72.7g 苯甲醛(1.0 当量)和 138.7g 三乙胺(2 当量)。在 20-25℃ 下搅拌该反应混合物 4h，过滤掉固体，用 2×0.1L 乙腈洗涤，得到的粗产物用于下一步骤。

2-苯亚甲基氨基-4-腈基丁酸乙酯的制备



向上述获得的反应混合物中加入 274.2g 碳酸钾(3 当量)和 14.9g 氯化三乙基苄基胺(0.1 当量), 在 20 - 25°C 下搅拌该反应混合物 1h, 然后在保持低于 35°C (温度的增加在 10°C 内) 的温度下加入丙烯腈(32.9g, 0.95 当量), 在 20 - 25°C 下搅拌混合物 ~ 2h。反应完成后, 过滤掉固体, 用乙腈(2×0.25L)洗涤, 减压条件下除去乙腈直到约 85% 的溶剂被除去; 得到的粗产物 4 用于下一步骤。

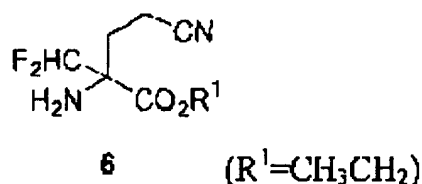
2-苯亚甲基氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯的制备



在 5°C 下向上述获得的 2-苯亚甲基氨基-4-腈基丁酸乙酯(4)粗产物溶液中加入 0.35L 四氢呋喃(THF)和 28.0g 叔丁醇锂(1.6 当量), 5°C 下搅拌该混合物 0.5h, 20 - 25°C 下搅拌 2h, 然后在 40°C 下保温。缓慢地鼓泡加入氯二氟甲烷(34.2g, 1.8 当量)到反应混合物中, 保持温度在 40 - 50°C。当放热量降低时, 继续鼓泡 15min, 然后停止。在 40°C 下搅拌该反应混合物 1 - 2h。反应完成后, 减压条件下除去溶剂, 得到的粗产物 5 用于下一步骤。

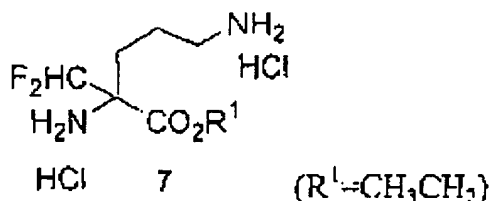
实施例 2: 方法 A(路线 I)-DFMO 的制备

2-氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(式 6 的化合物)的制备



向上述获得的 2-苯亚甲基氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(5)粗产物中加入 0.15L 4N HCl(2.7 当量)和 0.15L 甲基叔二丁醚 (MTBE), 20 - 25°C 下搅拌该混合物 1 - 2h, 分离各相。用 0.2L MTBE 抽提水相, 5°C 下用 ~0.04L 10N NaOH 调节其 pH 值到 9.5 - 10。碱性水相 (pH 9.5 - 10) 用 MTBE (3×0.25L) 抽提, 每次抽提之前重新调节该水相的 pH 值到 9.5 - 10。混合各有机相, 真空浓缩。得到的粗产物 6 用于下一步骤。

2,5-二氨基-2-二氟甲基戊酸乙酯二氢氯化物的制备

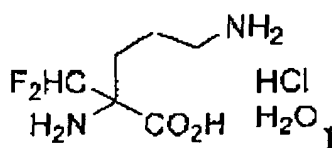


向配有搅拌棒的 Hastelloy 高压釜中加入 10% Pt/C(0 - 42g)和 MTBE (10mL), 用压强 120psi 的氢气吹洗该容器的内容物三次, 再加压到 120psi 保持 1h。然后向该容器中加入 2-氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯 (6, 0.0189mol, 1.0 当量)、29mL MTBE 和 5.47g 12N HCl(0.0568mol, 3.0 当量)。用压强 120psi 的氢气吹洗该容器三次, 隔夜搅拌 16h, 然后去掉该容器中的压强, 通过硅藻土 (elite®) 过滤其内容物, 用 MTBE 和甲醇洗涤硅藻土, 真空浓缩滤液产生 5.53g 粗产物(重量产率为 103.4%, ¹H NMR 检测其纯度约为 75%)。

2,5-二氨基-2-二氟甲基戊乙酸二氢氯化物的纯化

向一个配备有搅拌棒的 10mL 瓶中加入 1.1g 2,5-二氨基-2-二氟甲基戊乙酸二氢氧化物(7)的粗制品和 3.3mL 异丙醇以形成一种 33% w/v 的浆状物, 搅拌该浆状物 30min 后过滤, 然后用母液和 2×2mL 新鲜异丙醇洗涤滤饼, 干燥滤饼产生 0.86g(产品的回收率为 89.3%)洁白粉末用于下一步骤。

DFMO 一水合物一氢氯化物(式 1 的化合物)的制备

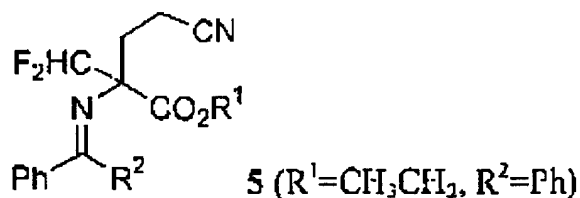


向一个备配有搅拌棒、冷凝器和热电偶的 3 颈 50mL 园底烧瓶中加入 3.39g 2,5-二氨基-2-二氟甲基戊酸乙酯二氢氯化物(7, 12mmol, 1.0 当量)和 18.7mL 12N HCl(224mmol, 18.75 当量)。搅拌烧瓶中的内容物, 加热回流 18h, 然后冷却到常温, 减压浓缩。

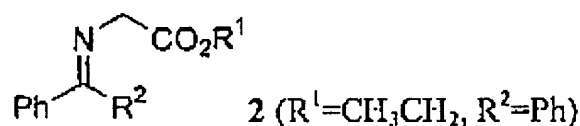
DFMO 一水合物一氢氯化物的结晶

将 37% 的 2.2g DFMO(12mmol, 1.0 当量)的 6mL 水溶液用 EtOH(18.2g)稀释成 pH 值为 0 浓度为 9% 的溶液, 室温下逐滴加入 4.2mL 三乙胺(0.030mol, 2.52 当量)使 pH 值上升到 4 从而形成一种浆状物, 接着搅拌该浆状物 30min。滤饼在被滤掉之前用 EtOH 洗涤, 然后干燥固体物产生 1.64g(产率为 57.9%)的纯白色粉末(纯度 ~ 97%), 该产物进一步用活性炭处理纯化, 用乙醇/水再结晶。

实施例 3: N-(二苯亚甲基)氨基 2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯

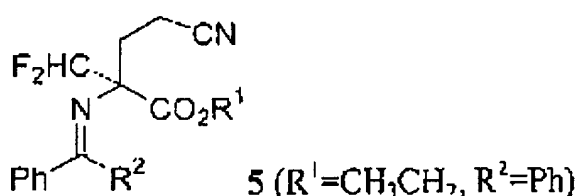


N-(二苯亚甲基)氨基乙酸乙酯的制备



向 250mL 圆底瓶中加入 5.52g 二苯甲酮(1 当量)、8.46g 的氨基乙酸乙酯氢氯化物(1.2 当量)、67mL 甲苯和痕量的 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ 。加热回流该浆状物(112 - 113 $^\circ\text{C}$)，然后逐滴加入三丁基胺(11.2g)120min，搅拌回流(114 - 116 $^\circ\text{C}$)该反应混合物直到 HPLC(22 - 29h)分析的苯甲酮的面积百分比小于 9.0%。冷却该反应混合物到 15 - 25 $^\circ\text{C}$ ，加入水(35mL)。分离各相后，在低于 40 $^\circ\text{C}$ 的温度下减压浓缩有机相到 50%(w/w)。然后冷却浓缩的溶液到 20 $^\circ\text{C}$ ，再加入甲醇 (3mL)，冷却该浆状物到 10 $^\circ\text{C}$ ，搅拌 30min。过滤产生的浆状物，用冷的水/甲醇(5 : 1 v/v, 2 \times 20mL)洗涤湿滤饼，20 $^\circ\text{C}$ 下真空干燥 24h 产生一种白色偏黄的固体 N-(二苯亚甲基)氨基乙酸乙酯 (2)(5.5g, HPLC 分析纯度为 95%，分离率为 65.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.27 (t, $J=7.25\text{Hz}$, 3H), 4.20(s, 2H), 4.20(q, $J=7.07$, 2H), 7.17-7.67 (m, 10H)。

由 N-(二苯亚甲基)氨基乙酸乙酯制备 2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯



向一个配备有热电偶、回流冷凝器和机械搅拌器的 2L 反应器中装入 N-(二苯亚甲基)氨基乙酸乙酯(3, 100.0g, 374.1mmol, 1.0 当量), 向反应器中加入乙腈(600mL), 搅拌混合物直到固体溶解, 加入 K_2CO_3 (103.5g, 748.2mmol, 2.0 当量), 接着加入 3-氯丙腈(30.7mL, 392.8mmol, 1.05 当量)。加热反应物到 $80^\circ C$ 并用力搅拌 7-10h, 式 3 的化合物向式 4 化合物的转化达 95AP。将反应物冷却到室温, 过滤得到的浆状物, 用 200mL 乙腈洗涤, 将滤出液转到配备有热电偶和机械搅拌器的 2L 反应器中, 浓缩该滤出液到体积约 300mL。向反应器中加入 THF(400mL), 用 N_2 吹洗并冷却到 $-20^\circ C$, 将 NaOtBu(53.9g, 561.1mmol, 1.5 当量)溶解到 THF(560mL) 中, 冷却该混合物到 $-25^\circ C$, 向反应器中加冷的 NaOtBu 3-4min, 搅拌该反应物共 7-10min, 然后通过一个喷射管以保持反应物的温度不高于 $-10^\circ C$ 的速率加入氯二氟甲烷(Freon-22®)。放热结束时表明反应完成, 同时颜色由深红黑色变为浅棕色。该反应混合物可以加温到 $20-25^\circ C$, 然后浓缩体积到约 500mL。向上述反应混合物中加入 EtOAc(600mL) 和 H_2O (600mL), 搅拌得到的混合物, 分离各相, 浓缩富含 EtOAc 的溶液到体积约 300mL, 加入 EtOH(400mL), 再次浓缩混合物到体积约 300mL, 通过加入 EtOH(400mL)重复更换溶剂, 最后将溶液浓缩到约 500mL, 冷却富含 EtOH 的溶液到 $0-5^\circ C$ 。形成浆状物后, 搅拌溶液 15min, 以保持浆状物温度不高于 $5^\circ C$ 的速率加入 H_2O (156mL), 加水完成后, 搅拌浆状物 5-10min, 过滤该冷的浆状物, 用 $-10^\circ C$ 的 EtOH/ H_2O (200mL, 50:50)冲洗滤饼。在不高于 $50^\circ C$ 的温度下真空干燥产物, 产生 113.4g 橙色的 2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(5), 纯度为 69.9 M%。

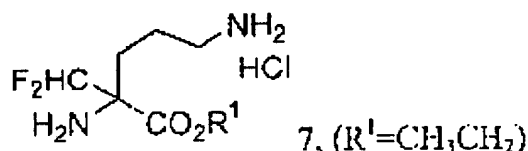
2-(二苯亚甲基)氨基-4-腈基丁酸乙酯(4)

1H NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 4.21 (m, 3H), 7.23-7.71 (m, 10H)。

2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(5)

1H NMR ($CDCl_3$): 1.15 (t, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 7.14-7.63 (m, 10H)。

实施例 4: (方法 A, 路线 II) 用 10% Pt-C 还原 2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(5)以制备 2-(二氟甲基)鸟氨酸乙基酯二氢氯化物



向 460mL 的 Hastelloy 高压釜中加入 10% Pt-C(2.2g)和 EtOH(30mL), 在氢压(95psi)下搅拌该内容物 1h。然后向容器中加入浓 HCl(20.8g, 4 当量)和式 5 的化合物(20g)以形成 EtOH 溶液(170mL)。加压并搅拌该反应物直至底物溶解(8 - 9h), 然后通过一个瓷漏斗过滤该反应混合物, w/2×20mL EtOH 洗涤。然后通过硅藻土(Celite®)再次过滤得到的滤出液, 用 2×20mL EtOH 洗涤填充物, 然后在 40℃下真空浓缩该滤出液, 加入 EtOH(310mL)以弥补体积损失。持续加入双蒸水直至最后的质量约为 80g(25% w/w)。然后在 40℃下加入 MTBE(120mL)10min 以利于式 7 化合物的结晶, 冷却到室温后, 搅拌该浆状物 1h, 通过瓷漏斗过滤, 用 2×20mL MTBE 洗涤滤饼, 干燥后粗重为 11.65g(产率为 76.2%)。

¹H NMR (MeOD): δ 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.93 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.31-4.40 (m, 2H), 6.49 (dd, J₁=54.0Hz, J₂=50.4Hz, 1Hz)。

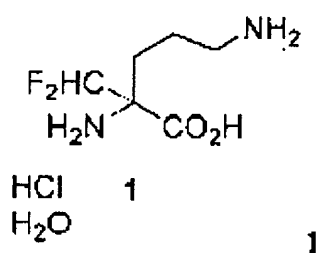
计算值: C₈H₈Cl₂F₂N₂O₂: C(33.94%), H(6.41%), Cl(25.04%), F(13.42%), N(9.89%), O(11.30%)。

实测值: C(32.57%), H(6.49%), Cl(26.15%), F(12.82%), N(9.90%), O(12.07%)。用 NaBH₃(OCOCF₃)可选择性地将 2-(二苯亚甲基)氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯还原为式 7 的化合物。

向配备有搅拌棒和热电偶的 3 颈 50ml 烧瓶中加入 NaBH₄ (0.52g, 5 当量)和 THF(15mL), 冷却该烧瓶到 10 - 20℃, 加入 CF₃CO₂H(1.04mL, 5 当量)10min 以形成 THF 溶液 (5ml), 然后, 向反应混合物中加入式 5 的化合物(R¹=CH₃CH₂, R²=Ph)(1g)在 5min 形成 THF 溶液 (5ml), 移去水

浴槽，在室温下搅拌反应混合物直至底物转化完全(5h)。然后在冰水槽中冷却反应混合物到 0 - 5°C，加入冷水(40mL)以淬灭残余的氢化剂。产物用 MTBE (3×20mL)抽提，混合的有机层与 6N HCl(1.4mL, 3 当量)一起搅拌，得到的产品混合物在真空下浓缩。产品的转化率大约为 54%，其他的是未确认的副产品。

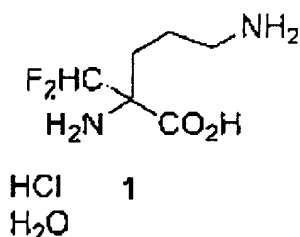
酸水解制备 DFMO



向式 7 的化合物 (30g, 105.95mmol, 1.0 当量) 中加入 12N HCl(141.3mL, 1695.3mmol, 16 当量), 110°C 搅拌 16 - 18h, 然后浓缩反应物到 2.0 - 2.5mL/g, 接着加入乙醇(6.0 - 7.5mL/g)。回流 30min 后, 冷却到室温, 加入三乙胺调节 pH 值到 3.8 - 4.4, 于是形成结晶的浆状物, 冷却到 0°C 后分离出式 1 化合物的粗产物, 产率为 88.2%

将式 1 的化合物的粗产物(20.0g)溶解在水中(70mL), 90°C 下用活性炭处理 1h。过滤掉活性炭, 用 10mL 的水清洗, 然后向滤液中加入乙醇(240mL), 产生的浆状物被加热到 40°C 保温 3h, 然后冷却到 0°C 得到式 1 的化合物, 其产率为 84.6%, 总产率为 74.6%。

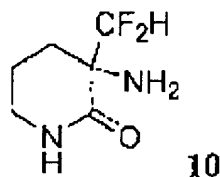
碱水解制备 DFMO



向溶于水(18.2mL)的式 7 的化合物(7.0g, 24.72mmol, 1.0 当量)中搅拌加入 10N 氢氧化钠(8.2mL, 81.6mmol, 3.3 当量), 加热该混合物到 100 °C 保温 3 - 5h, 然后用 12N HCl 调节 pH 值到 7, 接着浓缩至干燥。另加入 12N HCl(8.6mL/g)和乙醇(42mL), 然后回流该浆状物并冷却到 50 - 60 °C, 过滤掉无机盐, 然后用三乙胺调节清液的 pH 值到 3.8 - 4.4, 于是形成结晶的浆状物, 回流 15min 后, 冷却到 0 °C, 分离出式 1 化合物的粗产物(4.4g), 产率为 74%。

将式 1 化合物的粗产物 (4g) 溶解在水(12mL)中, 在 90 °C 下用活性炭处理 1h, 过滤掉活性炭, 用 4mL 的水清洗, 然后向滤液中加入乙醇(36mL), 产生的浆状物被加热到 40 °C 保温 3h, 然后冷却到 0 °C 得到式 1 的化合物, 其产率为 71.5%, 总产率为 52.7%(AP: 99.34)。

实施例 5: (方法 B) 用阮内钴将 2-氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯还原为 DFMO 内酰胺氢氯化物

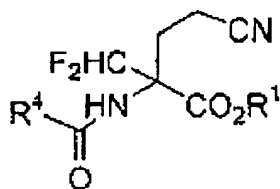


向配备有塑料杆的高压釜中加入 2-氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯(6, 0.5g)、阮内钴(5g)和 EtOH(15mL), 加热上述内容物到 45 °C, 加压到 125psi, 用搅拌棒搅拌直到反应完全(2 - 3h), 然后通过瓷漏斗过滤反应混合物, 用 EtOH 冲洗催化剂填充物, 然后在一个旋转的汽化器中浓缩滤出液至 1g(40% w/w), 加入己烷(5mL)以利于搅拌式 10 化合物的浆状物。通过瓷漏斗过滤, 用己烷冲洗, 干燥, 得到 0.14g 式 10 的化合物(36.1%)。

¹H NMR (MeOD): δ 1.60-1.72 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 2H), 5.88 (dd, J₁=57.6Hz, J₂=57.6Hz, 1H)。

实施例 6: (方法 D)

2-乙酰基氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯的制备

8, (R¹=CH₂CH₂, R⁴=CH₃)

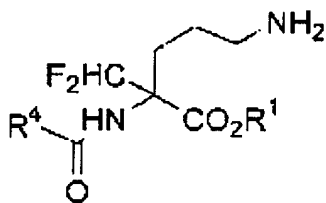
在 0 - 5℃ 下向 250mL 圆底烧瓶中加入 28.9g 2-氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯(6)、60mL 二氯甲烷、0.71g DMAP 和 29.4g TEA，然后通过另一漏斗逐滴加入 29g 无水乙酸，加热(42℃)回流该反应混合物 5h，完成后，向该反应混合物中加入 90mL 水，用 2N NaOH 调节 pH 值到 7。用二氯甲烷(2×70mL)抽提水相，混合的有机相用 MgSO₄ 干燥，减压除去溶剂后得到粗产物 (109.7%的产率)，该粗产物可以通过柱层析纯化。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.35 (t, J=7.0, 3H), 2.09(s, 3H), 2.31-2.46 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 4.31-4.42 (m, 2H), 6.3 (dd, J₁= ~ 55.5, J₂= ~ 56.0, 1H), 6.55 (s, 1H)。

实测值: C (49.63%), H (5.51), N(11.11%), O(18.96%)。

计算值: C₁₀H₁₄F₂N₂O₃: C(48.39%), H(5.68%), N(11.29%), O(19.34%)。

用 10% Pt-C 将 2-乙酰基氨基-2-二氟甲基-4-腈基丁酸乙酯还原为 2-乙酰基氨基-2-二氟甲基-5-氨基丁酸乙酯氢氯化物

9, (R¹=CH₂CH₂, R⁴=CH₃)

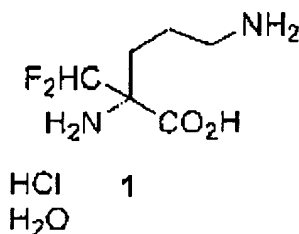
向 460 mL Hastelloy 高压釜中加入 Pt-C(1.1g)和 MTBE(40mL), 加氢压(125psi)并搅拌该内容物 1h, 然后向容器中加入浓 HCl(11.2g, 3 当量)和式 8 的化合物(9.6g)以形成 MTBE(60mL)溶液, 将该容器及其内容物加热到 40°C, 加压到 125psi, 搅拌 5h, 然后冷却容器到室温, 再搅拌 15h, 反应完成后, 通过硅藻土(Celite®)过滤该反应混合物, 用 MeOH 洗涤填充物。然后浓缩滤液, 干燥后, 粗产物重量为 11.19g(101.3%的产率)。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 1.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.86 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.16 (q, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 6.24 (dd, $J_1=57.6\text{Hz}$, $J_2=54.0\text{Hz}$, 1H)。

计算值: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C(41.6%), H(6.63%), Cl(12.28%), F(13.16%), N(9.7%), O(16.62%)。

实测值: C(41.29%), H(6.48%), F(10.92%), N(8.83%)。

通过酸水解由 2-乙酰基氨基-2-二氟甲基-4-氰基丁酸乙酯制备 DFMO



将 12N HCl(9.6mL, 115mmol, 16.6 当量)加入到式 9 的化合物(2.0g, 6.927mmol, 1.0 当量)中, 100 °C 搅拌 16h, 然后浓缩反应物到 2.0 - 2.5mL/g, 接着另加入乙醇(6.0 - 7.5mL/g), 回流 30min 后, 冷却到室温, 加入三乙胺使 pH 值到 3.8 - 4.4, 于是形成结晶的浆状物, 冷却到 0 °C 后分离出式 1 化合物的粗产物(1.02g), 产率为 59%。

将式 1 化合物的粗产物(0.8g)溶解在水(2.1mL)中, 90°C 用活性炭(0.12g)处理 1h, 过滤掉活性炭, 用 0.4mL 水清洗, 然后向滤液中加入乙醇(9.6mL), 产生的浆液被加热到 40°C 保温 3h, 然后冷却到 0°C 得到式 1 的化合物, 产率为 65.3%, 总产率为 38.5% (AP: 100)。

定义

为了实现本申请的目的，下面的术语具有下列各自的含义：

芳基意指苯基或取代的苯基，优选的苯取代基包括 C₁-C₆ 的烷基、C₁-C₆ 烷氧基和卤素。

本发明通过强调优选实施方案的方式进行了描述，对于本领域的普通技术人员来说使用不同于优选的策略和方法和使用不同于本文详细描述的方法来实施本发明是显而易见的，因此，本发明包括了所有的包含在权利要求所限定的发明的精神和范围之内内的任何修改。