

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 51/56

C07D215/48

C07C229/02

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97125365. X

[45] 授权公告日 2001 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1073080C

[22] 申请日 1997. 12. 10

[21] 申请号 97125365. X

[30] 优先权

[32]1996. 12. 11 [33]EP [31]96119853. 8

[73] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·卡夫 R·楚萨底

[56] 参考文献

US4874558 1989. 10. 17 C07C51/56

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 混合酐的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备混合酐的改进方法,该方法包括将辅助碱添加到酸和反应活性 酸衍生物的混合物中。该方法特别适用于肽的合成和/或药物活性物质或相应的中间体的制备。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

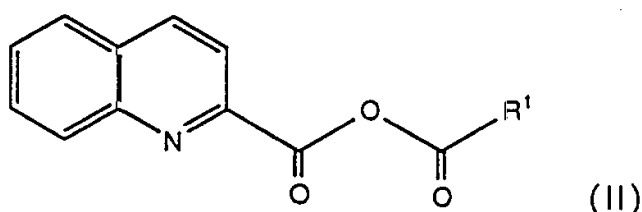
1. 一种制备混合酸酐的方法，其包括在选自未取代和取代脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、杂芳香族或杂芳香脂肪族羧酸或保护的氨基酸的酸和选自酰卤，酸酐或卤代甲酸烷基酯的反应活性酸衍生物中添加辅助碱。

2. 权利要求 1 的方法，其中新戊酰氯，异戊酰氯或氯甲酸乙酯被用作反应活性酸衍生物。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中叔胺或羧酸的碱金属或碱土金属盐在反应中被用作辅助碱。

4. 权利要求 1 的方法，其中链烷羧酸或保护的氨基酸被用作酸。

5. 权利要求 1 的方法，其中用酸 R^1 -COOH 的反应活性衍生物将喹啉-2-羧酸转化成式 II 的喹啉-2-羧酸酐，



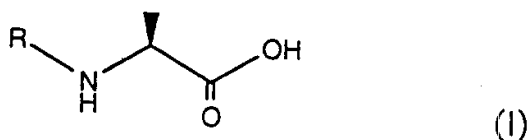
其中 R^1 是烷基，环烷基，杂芳基或芳基。

6. 制备 N-(2-喹啉基羧基)-L-天冬酰胺的方法，其包括用天冬酰胺将权利要求 5 所得式 II 的喹啉-2-羧酸酐转化成 N-(2-喹啉基羧基)-L-天冬酰胺。

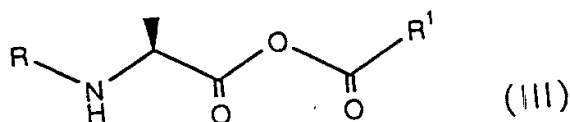
7. 权利要求 6 的方法，其中用 L-天冬酰胺将式 II 的喹啉-2-羧酸

酐转化成 N-(2-喹啉基羧基)-L-天冬酰胺,接着,其与 2-[3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-十氢-(4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)-甲酰胺反应,如果需要,将所得 N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羧基)-L-天冬酰胺基]-氨基]-丁基]-(4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)-甲酰胺转化成可药用盐或可药用酯。

8. 权利要求 1 的方法,其中用酸 R^1 -COOH 的反应活性衍生物将式 I 的酸



其中 R 代表氨基保护基,转化成式 III 的酐,

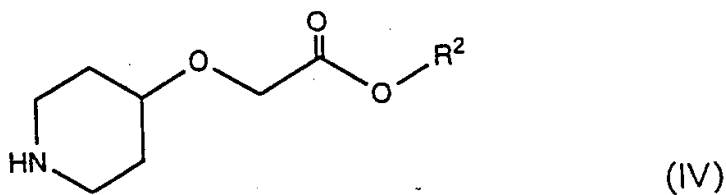


其中 R 定义如上, R^1 是烷基, 环烷基, 杂芳基或芳基。

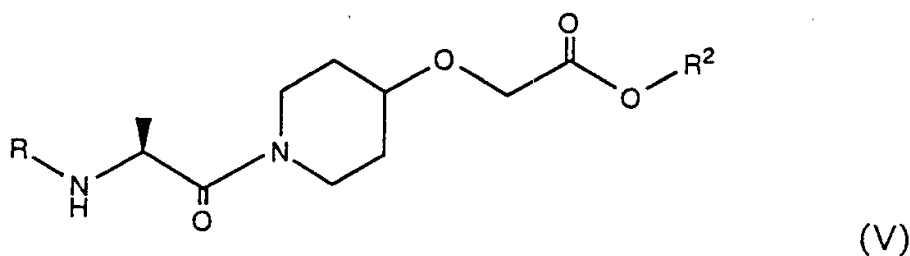
9. 一种根据权利要求 8 制备(S)-2-苄氧羰基氨基-丙酸-2,2-二甲基-丙酸酐或(S)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸-2,2-二甲基-丙酸酐的方法,包括将(S)-2-苄氧羰基氨基-丙酸或(S)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸与 2,2-二甲基-丙酸的反应活性酸衍生物反应。

10. 制备[Z]- (S)- [[1- [2- [[4- (氨基-羟亚氨基-甲基)苯甲酰基]氨基]-1-氧丙基]-4-哌啶基]氧]乙酸乙酯或其可药用盐的方法;其包括将权利要求 8 或 9 的方法所得的酐

a) 与式 IV 化合物反应,



其中 R^2 代表烷基，被转化成式 V 的酯，

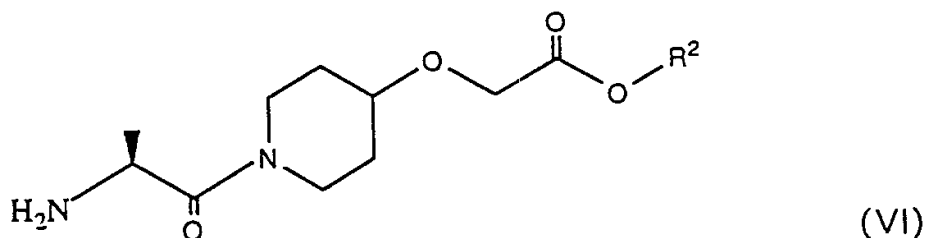


其中 R 代表氨基保护基和 R^2 定义如上，

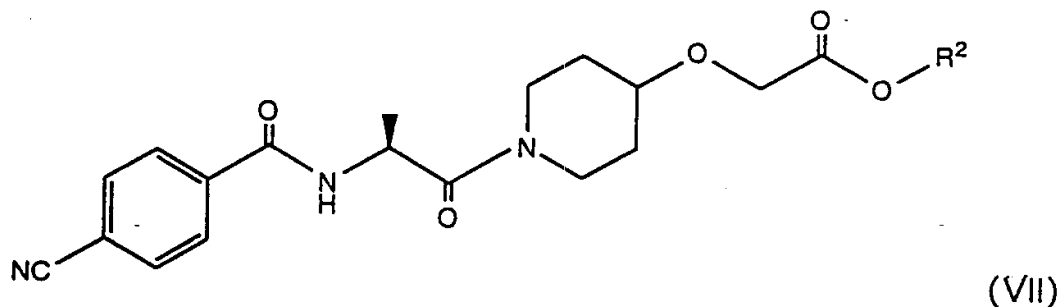
b) 除去氨基保护基 R，且

c) 如果需要，通过反应步骤 b)，同时任选步骤 c)，将 R^2 基团酯基转移成乙酯，然后

d) 将所得式 VI 的胺



其中 R^2 定义如上，用 4-氰基苯甲酰氯转化成式 VII 化合物，



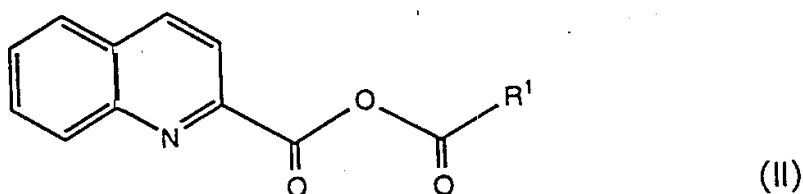
其中 R^2 定义如上，如果需要，将 R^2 转移成乙酯，然后

e) 通过羟胺盐酸盐与式 V 化合物的反应得到 [Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) 苯甲酰基] 氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 哌啶基]

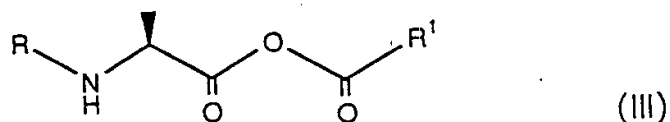
氧]乙酸乙酯, 以及

f) 如果需要, 将所得[Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) 苯甲酰基]氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 哌啶基]氧]乙酸乙酯转化成可药用盐。

11. 下式的酐,



或



其中 R 定义如上, R¹ 是烷基, 环烷基, 杂芳基或芳基。

12. 权利要求 11 的酐, 其为选自下列化合物的酐: (S) - 2 - 苄氧羰基氨基 - 丙酸 - 2,2 - 二甲基丙酸酐, (S) - 2 - 叔丁氧羰基氨基丙酸 - 2,2 - 二甲基丙酸酐和 2,2 - 二甲基 - 丙酸 - 喹啉 - 2 - 羧酸酐。

说明书

混合酐的制备方法

本发明涉及一种改进的制备混合酐的方法。

混合酐的制备本身是已知的，它以酸与反应活性酸衍生物如酰氯或酸酐在辅助碱存在下的反应为基础。混合酐的生产已经在，例如，Bodansky 在“肽合成原理”，第2版，Springer Berlin 出版，1993年，21-29页和“肽合成实践”，第2版，Springer Berlin 出版，1994年，以及Stelzel 在Houben-Weyl，第XV/2卷，“现代有机化学：肽合成”，第II部分上有所描述。

混合酐在活化和偶合反应中起主要作用。因此，Bodansky 在上述文献中描述了应用于肽合成中的混合酐与新戊酰氯的合成反应。例如，对于苄氧羰基- α -甲基丙氨酸- α -甲基丙氨酸甲酯的生产要用酸和辅助碱，并添加酰氯。将混合物在-5℃搅拌2小时，接着在室温搅拌1小时。苄氧羰基-N^ε- α -对甲苯磺酰基-L-赖氨酸甘氨酸乙酯有类似的生产过程。

Stelzel 在上述文献中描述了基于将异戊酰氯加到Z-Pro-OH和三乙胺的甲苯混合物中来合成N-苄氧羰基-L-丙酰基-L-亮氨酸甘氨酸乙酯的方法。

但是，这些方法和其它已知生产混合酐的方法有非常明显的缺点，因为这些反应不能长期定量进行。这主要是由于有副产品形成，例如，经过相应的对称酐的歧化作用。因此，需要花费大量费用对反应混合物进行处理和纯化。

但是，我们惊喜地发现，如果在制备混合酐时不在酸和辅助碱混合物中加入反应活性酸衍生物，而是先提供酸和反应活性衍生物，并将碱加到相应的溶液或悬浮液中，则可以大大避免上述不足。

因此，本发明包括制备混合酐的方法，该方法包括将辅助碱添加到酸和反应活性酸衍生物的混合物中。

本发明范围内的“酸”主要考虑羧酸。这些羧酸，例如，可以是未取代

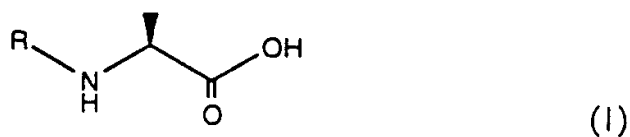
和取代的脂肪族，芳香族，芳香-脂肪族，杂芳香族或杂芳香-脂肪族羧酸，或是保护的氨基酸，例如，N-酰化氨基酸如具有L-构型的天然N-酰化 α -氨基酸，或相应的具有D-构型的非天然N-酰化 α -氨基酸，以及L-和D-氨基酸相应的外消旋体。另外，这些氨基酸的同类物也可以使用，例如，氨基酸侧链被1或2个亚甲基加长或缩短的氨基酸，和/或是其中甲基被氢取代的氨基酸。此外，取代的芳香族N-酰化 α -氨基酸如取代的苯丙氨酸(phenylalanine)或苯基甘氨酸也可以使用，这些氨基酸可以带有下列彼此独立的取代基：烷基如甲基，卤素，保护的羟基，烷氧基，例如甲氧基，烷酰氧基，例如乙酰氧基，保护的氨基或烷基氨基，烷酰基氨基如乙酰氨基或新戊酰氨基，烷氧羰基氨基如叔丁氧羰基氨基，芳基甲氧羰基氨基如苄氧羰基氨基或9-芴基甲氧羰基，和/或硝基。而且，苯并稠合的苯丙氨酸或苯基甘氨酸如 α -萘基氨基，或者氢化的苯丙氨酸或苯基甘氨酸如环己基丙氨酸或环己基甘氨酸，5-或6-员环苯并稠合的N-酰化 α -氨基酸如二氢吡啶-2-羧酸或1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸也可以考虑。另外，天然或同源N-酰化 α -氨基酸也可以使用，在这些氨基酸中侧链上的羧基以酯化或酰胺化形式存在，例如，以烷基酯如甲氧羰基或叔丁氧羰基形式存在，或者以氨基甲酰基，烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基，或二烷基氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基形式存在；以及其中侧链上的氨基以酰化形式存在，例如，以烷酰基氨基如乙酰基氨基或新戊酰基氨基形式存在，或以烷氧羰基氨基如叔丁氧羰基氨基形式存在。另外，侧链上羧基以芳基甲氧羰基氨基如苄氧羰基氨基形式存在的氨基酸也可以使用。侧链上的羟基可以醚化或酯化形式，例如，以烷氧基如甲氧基，芳基烷氧基如苄氧基，或低级烷酰氧基如乙酰氧基形式存在。合适的N-酰基有：烷酰基如乙酰基或新戊酰基，烷氧羰基如叔丁氧羰基，和芳基烷氧羰基如苄氧羰基。

可任意以它们保护的衍生物形式使用的合适的未取代和取代的脂肪族和芳香-脂肪族羧酸的实例有丙酸，异丁酸，(R)-和(S)-乳酸及其相应的外消旋体，2-苯二甲酰亚氨基氧基-异丁酸和苯甲酸，3,4-二羟基苯甲酸，水杨酸，1-萘甲酸，2-萘甲酸，苯乙酸，对羟基苯乙酸，(S)- α

-[(叔丁基磺酰基)甲基]氨基肉桂酸和(S)- α -[[[1-(吗啉代羰基)-1-甲基乙基]磺酰基]甲基]氨基肉桂酸。可用作适合的杂芳香族或杂芳香-脂肪族羧酸的实例有 2-吡啶羧酸, 3-吡啶羧酸, 4-吡啶羧酸, 5-氯-2-吡啶羧酸, 2-嘧啶羧酸, 4-嘧啶羧酸, 2-喹啉羧酸, 3-喹啉羧酸, 2-吡啶基乙酸, 3-吡啶基乙酸, 3-(3-吡啶基)丙酸, 异喹啉-1-羧酸和(4-咪唑基)乙酸。

可任意以它们保护的衍生物形式使用的合适的上述氨基酸的实例有甘氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸, 正亮氨酸, 丝氨酸, 高丝氨酸, 苏氨酸, 甲硫氨酸, 半胱氨酸, 脯氨酸, 反-3-和反-4-羟基脯氨酸, 苯丙氨酸, 酪氨酸, 4-硝基苯丙氨酸, 4-氨基苯丙氨酸, 4-氯苯丙氨酸, β -苯基丝氨酸, 苯基甘氨酸, α -萘基丙氨酸, 环己基丙氨酸, 环己基甘氨酸, 色氨酸, 二氢咪唑-2-羧酸, 1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸, 天冬氨酸, 天冬酰胺, 氨基丙二酸, 氨基丙二酸单酰胺, 谷氨酸, 谷氨酸单叔丁酯, 谷氨酰胺, N-二甲基谷氨酰胺, 组氨酸, 精氨酸, 赖氨酸, N-叔丁氧羰基赖氨酸, δ -羟基赖氨酸, 鸟氨酸, N-新戊酰基鸟氨酸, α, γ -二氨基丁酸或 α, β -二氨基丙酸等等。还包括上述氨基酸组成的相应的肽。

优选的羧酸是喹啉-2-羧酸以及式 I 表示的保护的氨基酸,



其中 R 是氨基保护基。特别优选的羧酸是喹啉羧酸以及式 I 中 R 代表苄氧羰基或叔丁氧羰基保护基的酸, 如(S)-2-苄氧羰基氨基-丙酸或(S)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸。

上述酸是商品或可以通过与氨基保护基的反应活性衍生物反应生成。

术语“烷基”指有 1-8, 优选 1-4 个碳原子的环状的, 支链或直链烷基。

术语“芳基”或“芳香族的”单独或结合使用指可以被下列基团单一或多-取代的苯基或萘基: 烷基如甲基, 卤素, 保护的羟基, 烷氧基如甲氧

基，烷酰氧基如乙酰氧基，保护的氨基或烷基氨基，烷酰基氨基，如乙酰基氨基或新戊酰基氨基，烷氧羰基氨基如叔丁氧羰基氨基，芳基甲氧羰基氨基如苄氧羰基氨基或 9-苄基甲氧羰基，和/或硝基。优选被烷基或卤素取代，被烷基取代是最优选的。

术语“环烷基”指优选 3 - 8 个碳原子的环状烷基。

术语“卤素”指氟，氯，溴和碘。

术语“杂芳基”指含有 1 或 2 个氮，氧或硫原子的芳香族 5 - 或 6 - 员环，它还可以有上面在“芳基”中定义的取代形式。

术语“氨基保护基”指对现有技术中已知的氨基功能团如肽化学中所用的氨基功能团进行保护的基团。苄氧羰基和叔丁氧羰基是这种氨基保护基的例子。

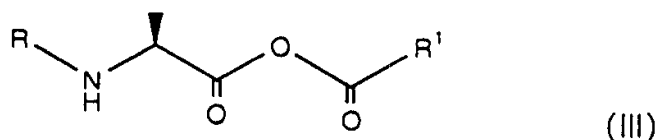
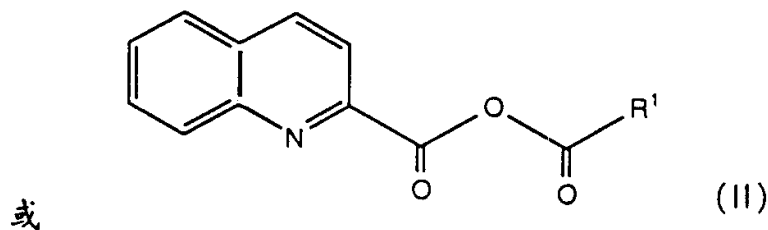
上述酸的衍生物，尤其是酰卤（优选酰氯），酸酐或卤代甲酸烷基酯可被用作“反应活性酸衍生物”。相应的羧酰氯和相应的保护的氨基羧酰氯如链烷羧酰氯是优选的。特别优选的反应活性衍生物是从 R^1 -COOH 衍生的酐或酰卤，其中 R^1 为烷基，环烷基，杂芳基或芳基，优选其中 R^1 是烷基或芳基的化合物；特别优选其中 R^1 是烷基的化合物。因此，相应的酰卤（ R^1 -C(O)Hal），特别是酰氯（ R^1 -C(O)Cl），是优选的。因为空间和阳性诱导作用，所以优选支链脂肪族羧酰卤如 2-乙基丁酰氯，环己烷羧酰氯，2,2-二甲基-丙酰氯（新戊酰氯）和异戊酰氯。另外，相应的酐也可以被用于本发明方法。此外，还可以使用氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯。特别优选的反应活性酸衍生物是新戊酰氯，异戊酰氯和氯甲酸乙酯。相应的卤化物是商品或用已知方法制成。例如，相应的酰氯可以通过酸与亚硫酸酰氯，三氯化磷或五氯化磷反应制成。酐可以根据本说明书所述方法制成。上述氯甲酸烷基酯是商品或可以根据已知方法制成。

碱如叔胺，脂肪族或芳香族的碱都可以用作“辅助碱”。例如，可以使用吡啶，N-烷基吗啉如 N-甲基-和 N-乙基吗啉，及二烷基苯胺如二甲基苯胺。而且，用于相关反应的羧酸盐金属和碱土金属盐也可以使用，优选钠盐和钾盐。最优选的碱是叔胺如 N-乙基吗啉，二甲基苯胺，三乙胺和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺，尤其是三乙胺。

惰性溶剂如四氢吡喃，甲苯，己烷，丙酮，二噁烷都可以用作溶剂，优选低级羧酸酯如乙酸烷基酯，乙酸甲基、乙基和异丙基酯。

反应最好在温度被控制在 -25 $-$ $+25$ $^{\circ}\text{C}$ ，优选 0 $-$ $+5$ $^{\circ}\text{C}$ 的变化范围内进行。

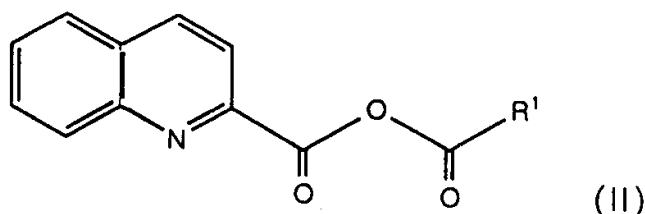
根据本发明方法制成的酐也是本发明的一个目的。因此，本发明还包括下式酐



其中 R 是氨基保护基， R^1 是烷基，环烷基，杂芳基或芳基，优选其中 R^1 是烷基或芳基的化合物；特别优选其中 R^1 是烷基的化合物。(S)-2-苄氧羰基氨基丙酸-2,2-二甲基-丙酸酐，(S)-2-叔丁氧羰基氨基丙酸-2,2-二甲基-丙酸酐和 2,2-二甲基-丙酸-喹啉-2-羧酸酐是这些化合物的实例。

上述方法适用于，例如，肽合成和/或药物活性物质或相应的起始原料或中间体的制备。

因此，本发明包括根据所述方法制备下式混合的喹啉-2-羧酸酐的方法，



其中 R^1 定义如上。将喹啉-2-羧酸酐与相应的反应活性酸衍生物如优选从相应的酸 R^1 -COOH 衍生的酐或酰卤反应，相应的酰氯是优选的。

通过与天冬酰胺反应可将所得上述式 II 的酐转化成，例如，N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺 (quinargine)。quinargine 是目前已知

的，并且在如欧洲专利申请 611774 中有所描述，它是制备药物活性化合物的有价值的中间体。因此，可以按照上述欧洲专利申请中实施例 7 所述方法将 quinargine 转化为主要适合于治疗病毒感染，特别是由 HIV 或其它逆转录病毒引起的感染的药物活性化合物。

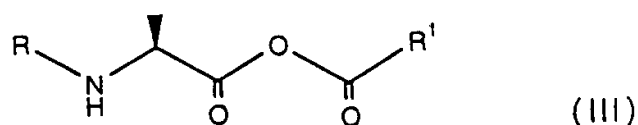
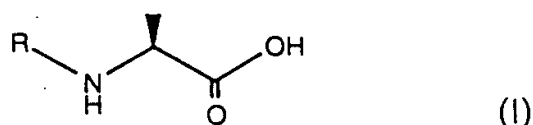
对于用上述方法制备 quinargine，可以将喹啉-2-羧酸与酸 R^1 -COOH 的反应活性衍生物反应，其中 R^1 定义如上，例如与新戊酰氯，以及辅助碱如三乙胺反应。该反应（将在下面实施例 1 中详述）产生相应的混合酐如 2,2-二甲基-丙酸-喹啉-2-羧酸酐，产物被分离之后，甚至不用进一步纯化，即可与天冬酰胺在碱性水溶液中反应生成 quinargine。与天冬酰胺的反应优选在 NaOH/NaHCO₃ 水溶液中进行。采用这种方法，不用分离中间体便可以高产率从离析物直接制成 N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺 (S-quinargine)。

另外，本发明还包括药物活性物质的制备。例如，在偶合剂如碳化二亚胺存在下，通过 2-[3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-十氢-(4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)甲酰胺(其根据欧洲专利申请 635,493 是已知的)与催化量的 N-羟基化合物的反应转化 N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺。正如欧洲专利申请 611,774 中实施例 7 所述，上述物质可以在二环己基碳化二亚胺存在下，使用催化量的 1-羟基-2(1H)-吡啶酮，在惰性溶剂或如乙酸乙酯/四氢呋喃的溶剂混合物中被转化成 N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰基]-氨基]-丁基]-(4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)-甲酰胺，或者转化成它们的可药用盐或相应的酯。

因此，本发明还包括这些化合物的制备方法。该方法包括第一步制备混合酐，然后将其转化成上述 quinargine。通过将辅助碱如三乙胺添加到喹啉-2-羧酸和反应活性酸衍生物，优选新戊酰氯中，得到混合酐如 2,2-二甲基丙酸-喹啉-2-羧酸酐。接着，将所得混合酐与天冬酰胺在碱溶液中反应，得到 N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺。然后，所得物质通过与 2-[3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基-丁基]-N-叔丁基-十氢-(4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)-甲酰胺反应被转化成上述 N-叔丁基

- 十氢 - 2 - [2(R) - 羟基 - 4 - 苯基 - 3(S) - [[N - (2 - 喹啉基羰基) - L - 天冬酰胺酰基] - 氨基] - 丁基] - (4aS, 8aS) - 异喹啉 - 3(S) - 甲酰胺, 也可以选择转化成相应的盐, 优选甲磺酸盐, 或转化成酯。

另外, 采用本发明方法可以将带有酸 R^1 -COOH 的反应活性衍生物的式 I 的酸转化成式 III 的酐,



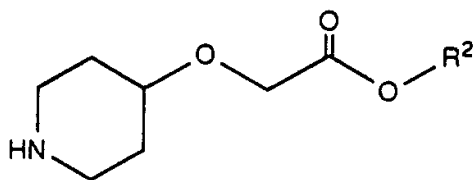
其中 R 是如上定义的氨基保护基, R^1 是烷基, 环烷基, 杂芳基或芳基。优选的方法是使用其中 R^1 是烷基或芳基的化合物; 特别优选其中 R^1 是烷基的化合物。氨基保护基是现有技术中已知的保护基, 如用在肽化学中的保护基。苄氧羰基和叔丁氧羰基是这种氨基保护基的实例。

因此, 用本发明方法可以制备(S) - [1 - (2 - 苄氧羰基氨基 - 丙酰基) - 哌啶 - 4 - 基氧基] - 乙酸乙酯和(S) - [1 - (2 - 叔丁氧羰基氨基 - 丙酰基) - 哌啶 - 4 - 基氧基] - 乙酸乙酯, 它们还是重要的药物中间体。如实施例 2 和 3 所述, 可以很高的产率得到相应的中间体, 甚至不用分离相应的混合酐。特别是通过保护的氨基丙酸如(S) - 2 - 苄氧羰基氨基 - 丙酸或(S) - 2 - 叔丁氧羰基氨基 - 丙酸与上述反应活性酸衍生物 (在上述两种反应的情况下都是新戊酰氯) 反应, 用叔胺 (这里用三乙胺) 作辅助碱, 可以实现上述反应。氨基丙酸的氨基保护基可以是任何合适的氨基保护基, 优选带有苄氧羰基和叔丁氧羰基的保护基。所得混合酐 (S) - 2 - 苄氧羰基氨基丙酸 - 2,2 - 二甲基丙酸酐和(S) - 2 - 叔丁氧羰基氨基丙酸 - 2,2 - 二甲基丙酸酐可与 (哌啶 - 4 - 基氧基) 乙酸乙酯, 例如, 在磷酸钾的乙酸乙酯水性悬浮液的缓冲液中反应, 得到上述中间体。这些中间体经过进一步处理后可以得到药物活性物质。

例如, 根据本发明方法可用这些中间体制备[Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) 苯甲酰基] 氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 哌啶基] 氧]

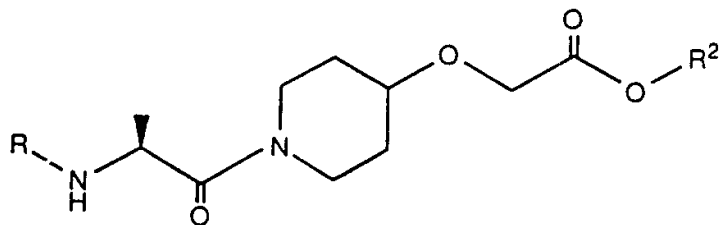
乙酸乙酯，一种血纤蛋白原受体拮抗剂 (Alig 等人, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 39, 3139 - 3147)。可以按下面步骤进行上述方法来制备该物质: 从上述中间体上除去保护基, 然后将所得胺与相应的酰氯, 接着与羟胺反应转化成所需物质。特别是可以通过氢化除去苄氧羰基, 或者分别由(S)-[1 - (2 - 苄氧羰基氨基丙酰基) - 哌啶 - 4 - 基氧]乙酸乙酯和(S)-[1 - (2 - 叔丁氧羰基氨基丙酰基) - 哌啶 - 4 - 基氧基]乙酸乙酯通过酸化除去叔丁氧羰基保护基。然后将得到的胺与 4 - 氟基苯甲酰氯(可以从硫酸氯和 4 - 氟基苯甲酸制备)反应, 然后根据实施例 4, 通过与羟胺盐酸盐和三乙胺反应, 并在酸性介质中处理, 将其转化成的[Z]-(S)-[[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) 苯甲酰基]氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 哌啶基]氧]乙酸乙酯。

因此, 本发明方法还涉及[Z]-(S)-[[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) 苯甲酰基]氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 哌啶基]氧基]乙酸乙酯的制备, 方法是先在上述第一步生成混合酐, 然后通过式 IV 化合物反应,



(IV)

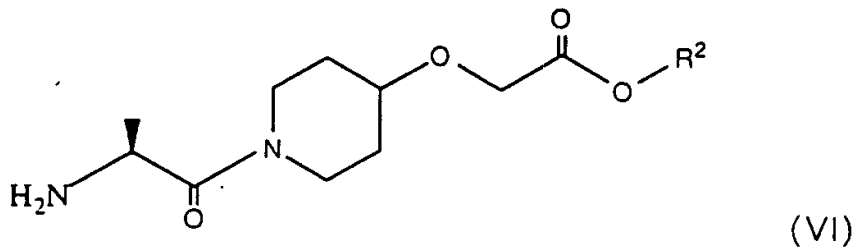
其中 R² 代表烷基, 优选乙基或叔丁基, 将其转化成式 V 的酯,



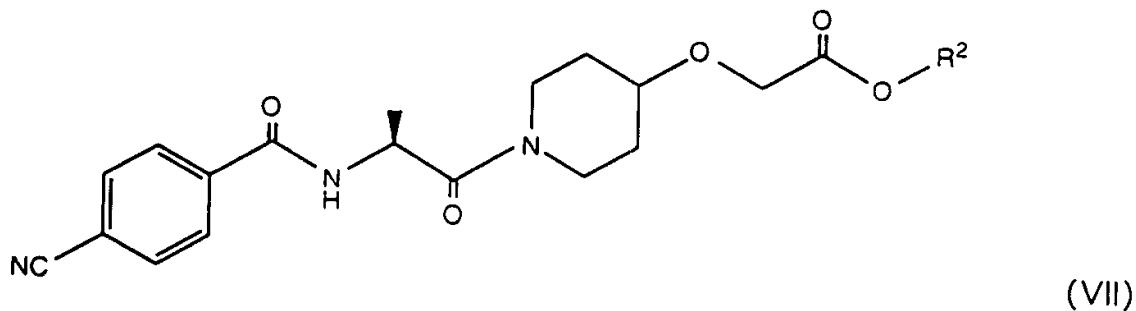
(V)

其中 R 和 R² 定义如上。结果, 通过氨基保护基的去除和任意同时进行的酯基转移为乙酯, 可以除去氨基保护基 R, 也可以选择让 R² 基团酯基转移成乙酯。酯基转移为乙酯是否同时进行可根据所用的保护基, 如果用叔丁基保护基, 就要与 H₂SO₄/乙醇反应。因此, 所得式 VI 的胺可与 4 - 氟基苯

甲酰氯反应,



其中 R^2 定义如上, 得到式 VII 化合物。



其中 R^2 定义如上。或者, 例如, 如果使用苄氧羰基保护基, 裂解保护基可以通过氢化反应实现, 然后与 4-氨基苯甲酰氯反应, 并酯基转移成相应的乙酯 ($R^2 =$ 乙基)。当然, 如实施例 4 所述, 相应的乙酯可以同时通过 $R^2 =$ 乙基的化合物 IV 引入。因此, [Z]-(S)-[[1-[2-[[4-(氨基-羟亚氨基-甲基)苯甲酰基]氨基]-1-氧丙基]-4-哌啶基]氧]乙酸乙酯可以通过羟胺盐酸盐与式 VI 化合物的反应得到。如果需要, 可将所得化合物转化成可药用盐。

下列实施例将说明本发明, 它们没有任何限制性。

实施例

实施例 1 N-(2-喹啉基羧基)-L-天冬酰胺 (S-quinargine) 的制备

将 34.60g (200mmol) 喹啉-2-羧酸 (Benachim S.A.) 悬浮于 350mL 乙酸乙酯 (Fluka) 中, 同时在 0-5℃ 保护性气体下搅拌, 并用 25.0mL

(200mmol)新戊酰氯 (Fluka) 处理。30 分钟内在所得白色悬浮液中加入 28.0mL (200mmol)三乙胺 (Fluka), 并保持温度在 0 - 5 °C。然后, 将悬浮液在 0 - 5 °C 搅拌 30 分钟。过滤白色悬浮液, 滤饼用 100mL 冷 (0 - 5 °C) 乙酸乙酯 (Fluka) 洗涤。含有 2,2 - 二甲基丙酸 - 喹啉 - 2 - 羧酸酐的滤液具有以下性质: 熔点: 47 °C; MS: $[M+H]^+$ 258; IR: 1750cm^{-1} , 1775cm^{-1} 。合并浅黄色冷 (0 - 5 °C) 滤液, 并在剧烈搅拌的同时在 5 分钟内用 30.0g (200mmol) L - 天冬酰胺 (Fluka), 8.0g (200mmol) 氢氧化钠 (Fluka) 和 16.80g (200mmol) 碳酸氢钠的 350mL 去离子冷水 (0 - 5 °C) 的预冷溶液处理, 保持温度在 0 - 5 °C 之间。然后, 去除冷却装置, 将所得淡绿色两相系统在室温搅拌约 17 小时。在氩气中搅拌的同时用 200mL 甲醇 (Merck) 处理新的两相系统的水相。然后, 滴加 49mL 25 % 盐酸 (Merck) 使之达到 pH 3.0。经过这一番处理后温度升到 28 °C, 并产生结晶。将白色悬浮液在室温搅拌 1 小时, 然后冷却到 0 - 5 °C, 并在此温度搅拌 1 小时。过滤后的滤饼用总共 80mL 去离子冷水 (0 - 5 °C) 洗涤, 然后在 5 °C/10mbar 旋转蒸发器中干燥 6 小时, 产生 47.52g (83%) N - (2 - 喹啉基羰基) - L - 天冬酰胺为白色晶体 [熔点: 209 °C (分解), HPLC 分析 99.8% (面积)]。

实施例 2 (S) - [1 - 2 - 2 (苄氧羰基氨基丙酰基) - 哌啶 - 4 - 基氧基] - 乙酸乙酯的制备

将 55.8g (250mmol) (S) - 2 - 苄氧羰基氨基丙酸 (可通过用苄氧羰基衍生物保护的氨基官能团的相应氨基酸得到; Bodansky 等人, loc. cit) 溶解于 560mL 乙酸乙酯 (Fluka), 同时在氩气中搅拌, 并冷却到 0 - 5 °C, 然后用 31.0mL (250mmol) 新戊酰氯 (Fluka) 处理。30 分钟内在所得浅黄色悬浮液中滴加 35.0mL 三乙胺 (Fluka), 并保持温度在 0 - 5 °C, 形成白色悬浮液。用预冷玻璃过滤器 (G3) 滤出白色沉淀, 滤饼用 140mL 冷乙酸乙酯 (0 - 5 °C, Fluka) 洗涤。向含有酐的合并的透明无色滤液中加入 55.9g (250mmol) (哌啶 - 4 - 基氧基) - 乙酸乙酯盐酸盐 (可通过用乙醇/盐酸的酯基转移反应从相应的叔丁基化合物 (Alig 等人, loc. cit) 得到) 和 66.6g (250mmol) $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 。30 秒内在氩气和 5

- 10 °C 下用 500mL 去离子水处理所得白色悬浮液，同时剧烈搅拌，使温度升至 20 °C。在 20 - 25 °C 剧烈搅拌该无色两相系统 1 小时。然后分离水相，有机相先后用 1M 碳酸氢钠溶液和 1N 氨水溶液洗涤。有机相在约 50g 硫酸钠中干燥，过滤，滤饼用约 100mL 乙酸乙酯洗涤。合并的滤液在旋转蒸发器中蒸发，将油状剩余物溶于 100mL 乙醇。在 50 °C/20mbar 下蒸发所得透明溶液，得到 90.2g (92wt%) (S)-[1 - (2 - 苄氧羰基氨基丙酰基) - 吡啶 - 4 - 基氧] - 乙酸乙酯为透明无色油。

实施例 3 (S)-[1 - (2 - 叔丁氧羰基氨基丙酰基) - 吡啶 - 4 - 基氧] - 乙酸乙酯的制备

将 47.3g (250mmol) (S)-2 - 叔丁氧羰基氨基丙酸 (Fluka) 溶解于 560mL 乙酸乙酯 (Fluka)，同时在氨气中搅拌，并冷却到 0 - 5 °C，然后用 31.0mL (250mmol) 新戊酰氯 (d = 98; Fluka) 处理。30 分钟内在所得浅黄色溶液中滴加 35.0mL (250mmol) 三乙胺 (d = 0.726; Fluka)，并保持温度在 0 - 5 °C，形成白色悬浮液。用预冷的烧结玻璃过滤器 (G3) 滤出白色沉淀，滤饼用 140mL 冷乙酸乙酯 (0 - 5 °C) 洗涤。向合并的浅黄色滤液中加入 55.9g (17 · HCl; 250mmol) (吡啶 - 4 - 基氧) - 乙酸乙酯盐酸盐和 66.6g (250mmol; Merck) K₃PO₄ · 3H₂O。在氨气和 5 - 10 °C 下用 500mL 去离子水处理所得白色悬浮液，同时剧烈搅拌，使温度升至 20 °C。在 20 - 25 °C 剧烈搅拌该无色两相系统 2 小时。然后分离水相，有机相用 500mL 1M 碳酸氢钠溶液洗涤。有机相在约 50g 硫酸钠中干燥，过滤，滤饼用约 100mL 乙酸乙酯洗涤。合并的滤液在 50 °C/20mbar 的旋转蒸发器中蒸发，得到 85.5g (95wt%) (S)-[1 - (2 - 叔丁氧羰基氨基丙酰基) - 吡啶 - 4 - 基氧] - 乙酸乙酯为透明黄色油状粗产物 (HPLC 分析: 88.9%(面积))。

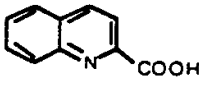
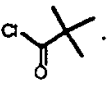
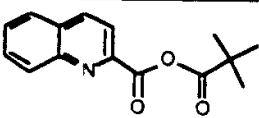
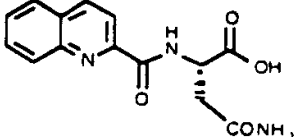
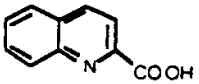
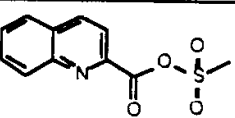
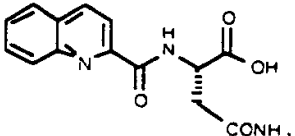
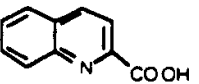

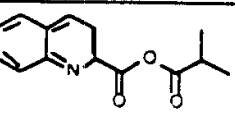
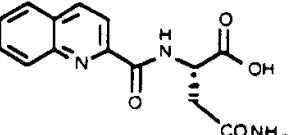
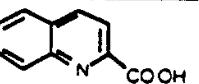
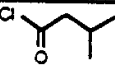
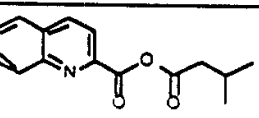
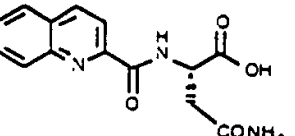
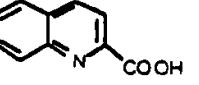
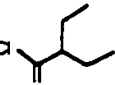
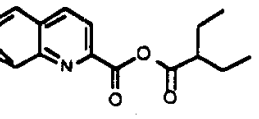
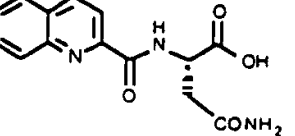
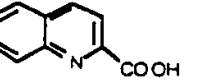
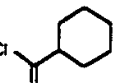
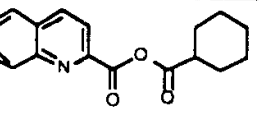
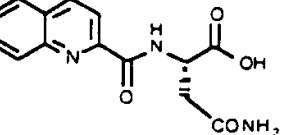
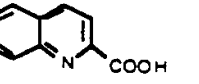
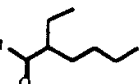
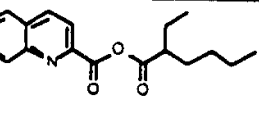
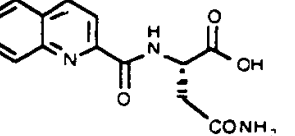
实施例 4 [Z]-(S)-[[1 - [2 - [[4 - (氨基 - 羟亚氨基 - 甲基) - 苯甲酰基] - 氨基] - 1 - 氧丙基] - 4 - 吡啶基氧] - 乙酸乙酯的制备

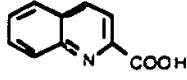
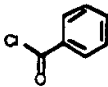
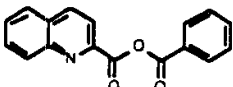
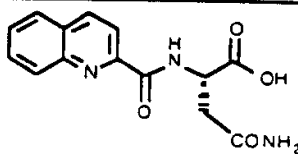
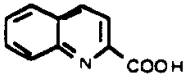
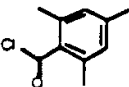
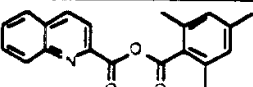
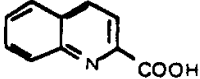

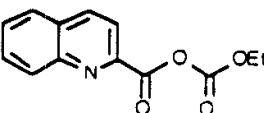
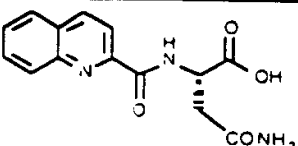
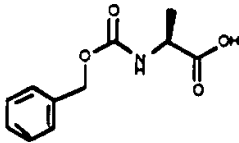

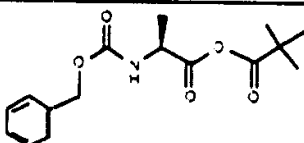
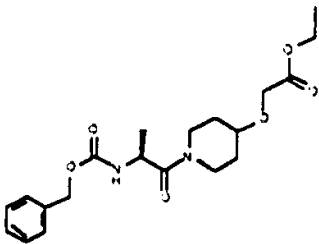
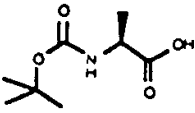

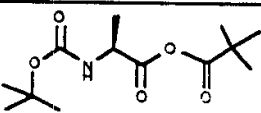
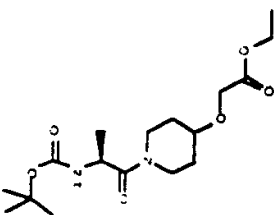
为了制备上述化合物，先用 4.5g 10% 钯炭处理 (S)-[1 - (2 - 苄氧羰基氨基丙酰基) - 吡啶 - 4 - 基氧] - 乙酸乙酯的 450mL 乙醇溶液，然后在剧烈搅拌的同时在 22 - 24 °C 和 1.1 bar 氨气压下氢化 40 分钟。将氢化

罐抽空后再充入氩气,并搅拌30分钟。接着,悬浮液用30g Speedex (Dicalite Speedex)过滤,所得滤饼用450mL乙醇洗,并将合并的透明滤液冷却到0-5℃,用32mL (230mmol)三乙胺处理。搅拌的同时向所得溶液中加入38g (230mmol) 4-氨基苯甲酰氯的80mL甲苯的浅黄色溶液,并保持温度在0-5℃。将此浅黄色溶液在室温搅拌1小时,然后用31.9g (460mmol)羟胺盐酸盐(Fluka)和64mL (460mmol)三乙胺(Fluka)处理,使温度升至约28℃。将白色悬浮液在室温(20-25℃)搅拌17小时,1小时后形成几乎透明的悬浮液,随后生成白色沉淀。用36mL 25%盐酸处理白色悬浮液。将该悬浮液冷却至0-5℃,搅拌1小时,用预冷的烧结玻璃过滤器(G3)过滤,滤饼用250mL冷乙醇洗涤。干燥成固态后得到70.6g (73wt%) [Z]-(S)-[[1-[2-[[4-(氨基-羟亚氨基-甲基)-苯甲酰基]-氨基]-1-氧丙基]-4-吡啶基]氧]-乙酸乙酯。搅拌的同时并在回流下将所得粉末溶解于560mL乙醇和140mL水的混合物中,然后将溶液在2小时内冷却到室温,之后在0-5℃搅拌1小时。溶液经预冷玻璃过滤器(G3)过滤,滤饼用140mL冷乙醇(0-5℃)和35mL冷水(0-5℃)的混合物洗涤。产物在50℃/20mbar下被干燥成固态。将所得白色晶体(65.6g, 68wt%)悬浮于528mL乙醇和132mL水的混合物,并用3.3g活性炭(Norit SX-1)处理。回流下加热所得深色悬浮液15分钟,然后冷却至65-70℃,并经过一个玻璃滤器加到一个预热的漏斗中。搅拌滤液,60℃时开始出现沉淀。3小时内将白色悬浮液冷却至室温,然后冷却至0-5℃。搅拌1小时后用预冷的烧结玻璃过滤器(G3)过滤,滤饼用132mL冷乙醇和33mL冷水(0-5℃)的混合物洗涤,产物在50℃/20mbar下被干燥成固态。产率60.15g (55%); m.p. 212-213℃; ee (HPLC) > 99.9%; 旋光率 $[\alpha]_{365} +223.5$ (c = 1.0; HCl)。

实施例5 其它混合酐的制备

用类似本发明实施例1-3的方法可制备其它化合物。这些反应的结果被列入下表。

高析物 1	高析物 2	酰	偶合产物
			
17.32 g	12.1 g	IR: 1775, 1755 cm ⁻¹	25.73 g (90%)
	CH ₃ SO ₂ Cl		
1.73 g	1.15 g	IR: 1782, 1739 cm ⁻¹	1.53 g (53%)
			
1.73 g	1.06 g	IR: 1808, 1753 cm ⁻¹	1.59 g (61%)
			
1.73 g	1.20 g	IR: 1812, 1756 cm ⁻¹	2.14 g (75%)
			
1.73 g	1.35 g	IR: 1805, 1749 cm ⁻¹	2.0 g (74%)
			
1.73 g	1.47 g	IR: 1807, 1753 cm ⁻¹	2.14 g (83%)
			

1.73 g	1.63 g	IR: 1804, 1750 cm ⁻¹	2.2 g (77%)
			
1.73 g	1.41 g	IR: 1795, 1731 cm ⁻¹	2.31 g (81%)
			
1.73 g	1.83 g	IR: 1787, 1731 cm ⁻¹	
			
1.73 g	1.08 g	IR: 1790, 1735 cm ⁻¹	1.64 g (57%)
			
55.8 g	30.14 g	IR: 1817, 1750 cm ⁻¹	90.20 g (92%)
			
47.3 g	30.14 g	IR: 1817, 1748 cm ⁻¹	85.50 g (95%)