



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101823965 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 19

(21) 申请号 201010163251. 3

C07D 209/52 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 06. 15

C07C 223/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/479516 2003. 06. 17 US

(56) 对比文件

WO 02/08244 A2, 2002. 01. 31, 说明书第 240 页化合物 XXIIIM.

(62) 分案原申请数据

200480016639. 3 2004. 06. 15

审查员 孟超

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·帕 A·苏哈卡 G·S·王 M·陈

J·韦伯 X·杨 D·郭 I·永

R·R·拉哈文 M·塔马雷斯 W·童

E·J·瓦特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵苏林 李连涛

(51) Int. Cl.

C07C 69/74 (2006. 01)

C07C 233/58 (2006. 01)

C07C 215/20 (2006. 01)

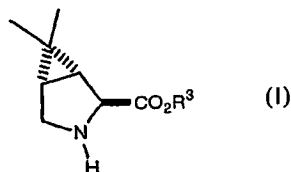
权利要求书 1 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

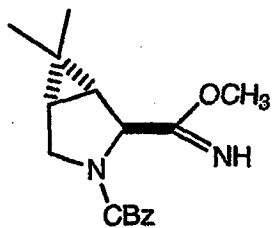
制备 (1R, 2S, 5S)-6, 6-二甲基-3-氮杂双环 [3, 1, 0] 己烷-2-羧酸酯或其盐的方法和中间体

(57) 摘要

在一项实施方案中, 本申请涉及制备式 (I) 化合物的方法, 和涉及在制备式 (I) 化合物的方法中制备的某些中间体化合物。

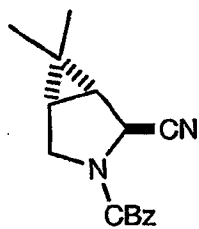


1. 下式的化合物：



其中所述 CBz 表示苄氧羰基。

2. 下式的化合物：



其中所述 CBz 表示苄氧羰基。

制备 (1R, 2S, 5S)-6, 6- 二甲基 -3- 氮杂双环 [3, 1, 0] 己烷 -2- 羧酸酯或其盐的方法和中间体

[0001] 本申请是分案申请, 其母案是申请日为 2004 年 6 月 15 日、申请号为 200480016639.3、发明名称为“制备 (1R, 2S, 5S)-6, 6- 二甲基 -3- 氮杂双环 [3, 1, 0] 己烷 -2- 羧酸酯或其盐的方法和中间体”的申请。

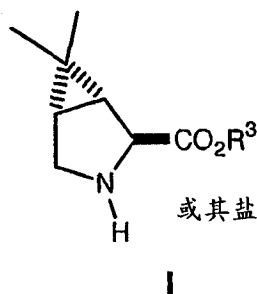
[0002] 优先权申请

[0003] 本专利申请要求 2003 年 6 月 17 日申请的 US 临时申请系列号 60/479, 516 的优先权。

技术领域

[0004] 本发明涉及制备具有如下结构式 I 的 (1R, 2S, 5S)-6, 6- 二甲基 -3- 氮杂双环 [3, 1, 0] 己烷 -2- 羧酸酯或其盐的方法和中间体：

[0005]

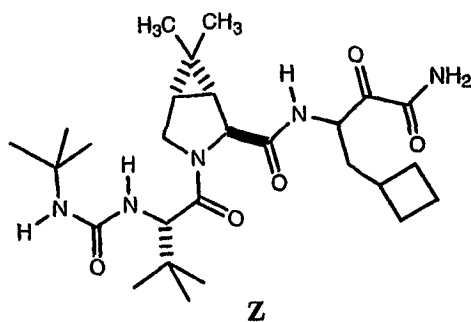


背景技术

[0006] (1R, 2S, 5S)-6, 6- 二甲基 -3- 氮杂双环 [3, 1, 0] 己烷 -2- 羧酸甲酯盐酸盐在 2001 年 7 月 19 日申请的 US 专利申请系列号 09/908, 955 和 2002 年 1 月 18 日申请的 10/052, 386 中公开, 它们列为本文参考文献。

[0007] 式 I 化合物是用于制备具有如下结构式 Z 的丙型肝炎病毒 (“HCV”) 蛋白酶抑制剂的关键中间体：

[0008]



[0009] 式 Z 化合物用于治疗丙型肝炎和相关疾病。具体地说, 式 Z 化合物是 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶抑制剂。

[0010] 人们仍然需要合成用于治疗或预防或减缓丙型肝炎的一种或多种症状的化合物

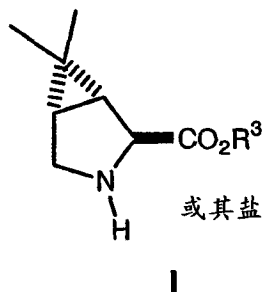
的方法。

[0011] 考虑到丙型肝炎病毒 (“HCV”) 蛋白酶抑制剂的重要性, 新的, 新颖的制备该拮抗剂的方法始终是感兴趣的。

[0012] 发明概述

[0013] 在一项实施方案中, 本申请涉及制备式 I 化合物的方法:

[0014]



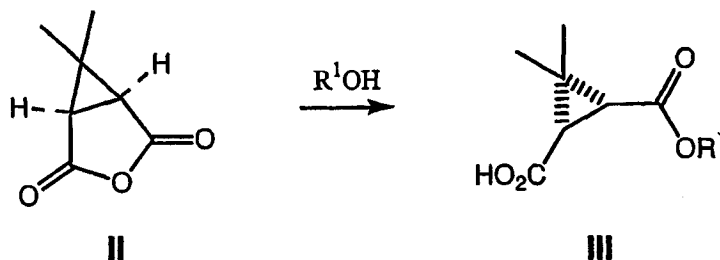
[0015] 其中 R³ 选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基和环烷基烷基。

[0016] 本发明还涉及在制备式 I 化合物过程中制备的某些中间体化合物。

[0017] 制备式 I 化合物的方法包括:

[0018] (1) 在手性试剂存在下用 R¹OH 去对称式 II 化合物以得到式 III 化合物:

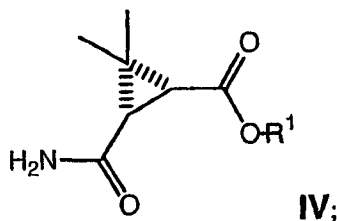
[0019]



[0020] 其中 R¹ 选自烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、环烯基和环烯基烷基;

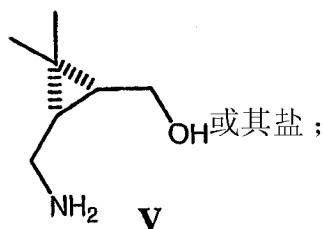
[0021] (2) 氨化式 III 化合物以得到式 IV 化合物:

[0022]



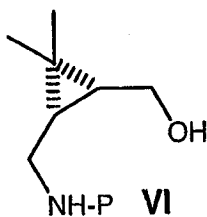
[0023] (3) 还原式 IV 化合物的酰胺和酯官能团以得到式 V 化合物或其盐:

[0024]



[0025] (4) 保护式 V 化合物的氨基以得到式 VI 化合物:

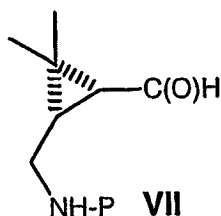
[0026]



[0027] 其中 P 表示保护基团；

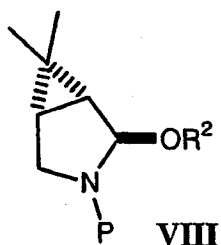
[0028] (5) 氧化式 VI 化合物以得到式 VII 化合物：

[0029]



[0030] (6) 在式 VII 化合物中加成 R^2OH 以得到式 VIII 化合物：

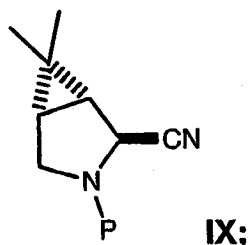
[0031]



[0032] 其中 R^2 表示 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基或环烷基烷基；

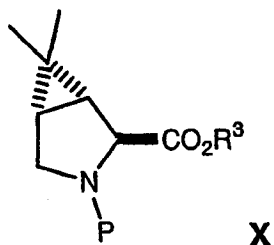
[0033] (7) 氰化式 VIII 化合物以得到式 IX 化合物：

[0034]



[0035] (8) 用 MOR^3 或 R^3OH 将式 IX 化合物水解为式 X 化合物：

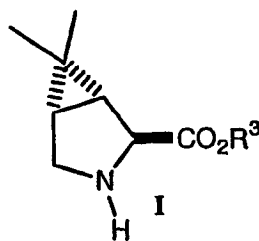
[0036]



[0037] 其中 M 选自 Li、Na 和 K, R^3 选自烷基、芳基、芳烷基和环烷基；和

[0038] (9) 脱保护式 X 化合物以得到式 I 化合物：

[0039]



[0040] 或任选作为其盐分离。

[0041] 本发明制备式 I 化合物的方法具有若干优点：本文公开的方法是高收率方法，具有杰出的立体化学控制，不需要任何色谱法纯化。

[0042] 发明描述

[0043] 如上和整个说明书中使用的如下术语应理解为具有如下含义，除非另有说明：

[0044] “烷基”是指脂族烃基，它可以是直链或支链的，在链中含有约 1- 约 20 个碳原子。优选的烷基在链中含有约 1- 约 12 个碳原子，更优选的烷基在链中含有约 1- 约 6 个碳原子。支链是指连接线性烷基链的一个或多个低级烷基，例如甲基、乙基或丙基。“低级烷基”是指在链中含有约 1- 约 6 个碳原子的基团，它可以是直链或支链的。术语“取代烷基”是指烷基，它可被一个或多个取代基取代，取代基可以是相同或不同的，每个取代基分别选自：卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和 -C(O)O- 烷基。合适烷基的非限制实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、氟甲基、三氟甲基和环丙基甲基。

[0045] “烯基”是指脂族烃基，它含有至少一个碳-碳双键，它可以是直链或支链的，在链中含有约 2- 约 15 个碳原子，优选的烯基在链中含有约 2- 约 12 个碳原子，更优选在链中含有约 2- 约 6 个碳原子。支链是指连接于线性烯基链的一个或多个低级烷基，例如甲基、乙基或丙基。“低级烯基”是指在链中含有约 2- 约 6 个碳原子的基团，其可以是直链或支链的。术语“取代烯基”是指烯基可以被一个或多个取代基取代，取代基可以是相同或不同的，每个取代基独立地选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基和烷氧基。合适烯基的非限制实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3- 甲基丁-2- 烯基、正戊烯基、辛烯基和癸烯基。

[0046] “炔基”是指脂族烃基，它含有至少一个碳-碳叁键，它可以是直链或支链的，在链中含有约 2- 约 15 个碳原子，优选炔基在链中含有约 2- 约 12 个碳原子，更优选在链中含有约 2- 约 4 个碳原子。支链是指连接于线性炔基链的一个或多个低级烷基，例如甲基、乙基或丙基。“低级炔基”是指在链中含有约 2- 约 6 个碳原子，其可以是直链或支链的。合适炔基的非限制实例包括乙炔基、丙炔基、2- 丁炔基、3- 甲基丁炔基、正戊炔基和癸炔基。术语“取代炔基”是指炔基可以被一个或多个取代基取代，取代基可以是相同或不同的，每个取代基独立地选自烷基、芳基和环烷基。

[0047] “芳基”是指含有约 6- 约 14 个碳原子，优选约 6- 约 10 个碳原子的芳香单环或多环环系。芳基可任选被一个或多个“环系取代基”取代，取代基可以是相同或不同的，是如本文定义的。合适芳基的非限制实例包括苯基和萘基。

[0048] “杂芳基”是指含有约 5- 约 14 个环原子，优选约 5- 约 10 个环原子的芳香单环或多环环系，其中一个或多个环原子是除碳以外的元素，例如氮、氧或硫，是单独地或组合的，优选的杂芳基含有约 5- 约 6 个环原子。“杂芳基”可任选被一个或多个“环系取代基”取代，取代基可以是相同或不同的，是如本文定义的。在杂芳基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂

表示至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基的氮原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物。合适的杂芳基的非限制实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、苯硫基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。

[0049] “芳烷基”是指芳基-烷基-,其中芳基和烷基是如上所述的。优选的芳烷基包括低级烷基,合适的芳烷基的非限制实例包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基,连接母体部分的键是烷基。

[0050] “烷芳基”是指烷基-芳基-,其中烷基和芳基是如上所述的。优选的烷芳基包括低级烷基,合适的烷芳基的非限制实例包括邻甲苯基、对甲苯基和二甲苯基,连接母体部分的键是芳基。

[0051] “环烷基”是指含有约 3-约 10 个碳原子,优选约 5-约 10 个碳原子的非芳香单-或多环环系,优选的环烷基环含有约 5-约 7 个环原子。环烷基可任选被一个或多个“环系取代基”取代,取代基可以是相同或不同的,是如上定义的。合适的单环环烷基的非限制实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制实例包括 1-十氢萘基、降茛烷基、金刚烷基等。

[0052] “卤代”是指氟代、氯代、溴代或碘代,优选氟代、氯代或溴代,更优选氟代和氯代。

[0053] “卤素”是指氟、氯、溴或碘,优选氟、氯或溴,更优选氟和氯。

[0054] “环系取代基”是指连接于芳香或非芳香环系,例如取代环系中的可获得氢的取代基。环系取代基可以是相同或不同的,每个分别选自芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 和 $Y_1Y_2NSO_2-$,其中 Y_1 和 Y_2 可以是相同或不同的,分别选自氢、烷基、芳基和芳烷基。

[0055] “环烯基”是指含有约 3-约 10 个碳原子,优选约 5-约 10 个碳原子的,含有至少一个碳-碳双键的非芳香单-或多环环系。优选环烯基环含有约 5-约 7 个环原子。环烯基可任选被一个或多个“环系取代基”取代,取代基可以是相同或不同的,是如上定义的。合适单环环烯基的非限制实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。合适多环环烯基的非限制实例是降茛烯基。

[0056] “杂环烯基”是指含有约 3-约 10 个环原子,优选约 5-约 10 个环原子的非芳香单环或多环环系,其中环系中的一个或多个环原子是除碳以外的元素,例如氮、氧或硫,是单独地或组合的,其含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。在环系中不存在相邻氧和/或硫原子,优选的杂环烯基环含有约 5-约 6 个环原子。在杂环烯基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂表示至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环烯基可任选被一个或多个环系取代基取代,其中“环系取代基”是如上定义的。杂环烯基的氮或硫原子可任选被氧

化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S- 二氧化物。合适的单环氮杂环烯基的非限制实例包括 1, 2, 3, 4- 四氢吡啶、1, 2- 二氢吡啶基、1, 4- 二氢吡啶基、1, 2, 3, 6- 四氢吡啶、1, 4, 5, 6- 四氢嘧啶、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 咪唑啉基、2- 吡唑啉基等。合适氧杂环烯基的非限制实例包括 3, 4- 二氢 -2H- 吡喃、二氢呋喃基、氟二氢呋喃基等。合适多环氧杂环烯基的非限制实例是 7- 氧杂双环 [2. 2. 1] 庚烯基。合适单环硫杂环烯基环的非限制实例包括二氢硫苯基、二氢硫代吡喃基等。

[0057] “杂环基”是指含有约 3- 约 10 个环原子, 优选约 5- 约 10 个环原子的非芳香饱和单环或多环环系, 其中环系中的一个或多个环原子是除碳以外的元素, 例如氮、氧或硫, 是单独地或组合的。在环系中不存在相邻氧和 / 或硫原子, 优选的杂环含有约 5- 约 6 个环原子。在杂环基根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂表示至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基可任选被一个或多个“环系取代基”取代, 其是相同或不同的, 是本文定义的。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S- 二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1, 3- 二氧戊环基、1, 4- 二氧杂环己基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基等。

[0058] “芳烯基”是指芳基 - 烯基 -, 其中芳基和烯基是如上所述的。优选的芳烯基包括低级烯基, 合适的芳烯基的非限制实例包括 2- 苯乙烯基和 2- 萘基乙烯基, 连接母体部分的键是烯基。

[0059] “杂芳烷基”是指杂芳基 - 烷基 -, 其中杂芳基和烷基是如上所述的, 优选的杂芳烷基含有低级烷基。合适的芳烷基的非限制实例包括吡啶基甲基、2- (呋喃 -3- 基) 乙基和噻啉 -3- 基甲基, 连接于母体的键是烷基。

[0060] “杂芳烯基”是指杂芳基 - 烯基 -, 其中杂芳基和烯基是如上所述的, 优选的杂芳烯基含有低级烯基。合适的杂芳烯基的非限制实例包括 2- (吡啶 -3- 基) 乙烯基和 2- (噻啉 -3- 基) 乙烯基, 连接于母体的键是烯基。

[0061] “羟基烷基”是指 HO- 烷基 -, 其中烷基是如上定义的, 优选的羟基烷基含有低级烷基。合适的羟基烷基的非限制实例包括羟基甲基和 2- 羟基乙基。

[0062] “酰基”是指 H-C(O)-、烷基 -C(O)-、烯基 -C(O)-、炔基 -C(O)-、环烷基 -C(O)-、环烯基 -C(O)- 或环炔基 -C(O)- 基团, 其中各种基团是如上所述的, 连接母体的键是羰基。优选的酰基含有低级烷基, 合适酰基的非限制实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2- 甲基丙酰基、丁酰基和环己烯酰基。

[0063] “芳酰基”是指芳基 -C(O)-, 其中芳基是如上所述的, 连接母体的键是羰基。合适基团的非限制实例包括苯甲酰基和 1- 和 2- 萘甲酰基。

[0064] “烷氧基”是指烷基 -O- 基团, 其中烷基是如上所述的, 合适烷氧基的非限制实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基, 连接母体的键是醚氧。

[0065] “芳氧基”是指芳基 -O- 基团, 其中芳基是如上所述的, 合适芳氧基的非限制实例包括苯氧基和萘氧基。连接母体的键是醚氧。

[0066] “芳烷氧基”是指芳烷基 -O- 基团, 其中芳烷基是如上所述的, 合适芳烷氧基的非限制实例包括苯甲氧基和 1- 或 2- 萘基甲氧基。连接母体的键是醚氧。

[0067] “烷基氨基”是指 -NH₂- 或 -NH₃⁺ 基团, 其中氮上的一个或多个氢原子被如上定义的

烷基置换。

[0068] “芳基氨基”是指 $\text{-NH}_2\text{-}$ 或 -NH_3^+ 基团,其中氮上的一个或多个氢原子被如上定义的芳基置换。

[0069] “烷硫基”是指烷基 -S- 基团,其中烷基是如上所述的,合适烷硫基的非限制实例包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基和庚硫基。连接母体的键是硫。

[0070] “芳硫基”是指芳基 -S- 基团,其中芳基是如上所述的,合适芳硫基的非限制实例包括苯硫基和萘硫基。连接母体的键是硫。

[0071] “芳烷硫基”是指芳烷基 -S- 基团,其中芳烷基是如上所述的,合适芳烷硫基的非限制实例包括苯甲硫基。连接母体的键是硫。

[0072] “烷氧基羰基”是指烷基 -O-CO- 基团,合适烷氧基羰基的非限制实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。连接母体的键是羰基。

[0073] “芳氧基羰基”是指芳基 -O-CO- 基团,合适芳氧基羰基的非限制实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。连接母体的键是羰基。

[0074] “芳烷氧基羰基”是指芳烷基 -O-CO- 基团,合适芳烷氧基羰基的非限制实例包括苯甲氧基羰基。连接母体的键是羰基。

[0075] “烷基磺酰基”是指烷基 $\text{-S(O}_2\text{)-}$ 基团,优选的基团是其中烷基是低级烷基的基团,连接母体的键是磺酰基。

[0076] “烷基亚磺酰基”是指烷基 -S(O)- 基团,优选的基团是其中烷基是低级烷基的基团,连接母体的键是亚磺酰基。

[0077] “芳基磺酰基”是指芳基 $\text{-S(O}_2\text{)-}$,连接母体的键是磺酰基。

[0078] “芳基亚磺酰基”是指芳基 -S(O)- ,连接母体的键是亚磺酰基。

[0079] 术语“任选取代的”是指用特定基团、基或部分任选取代。

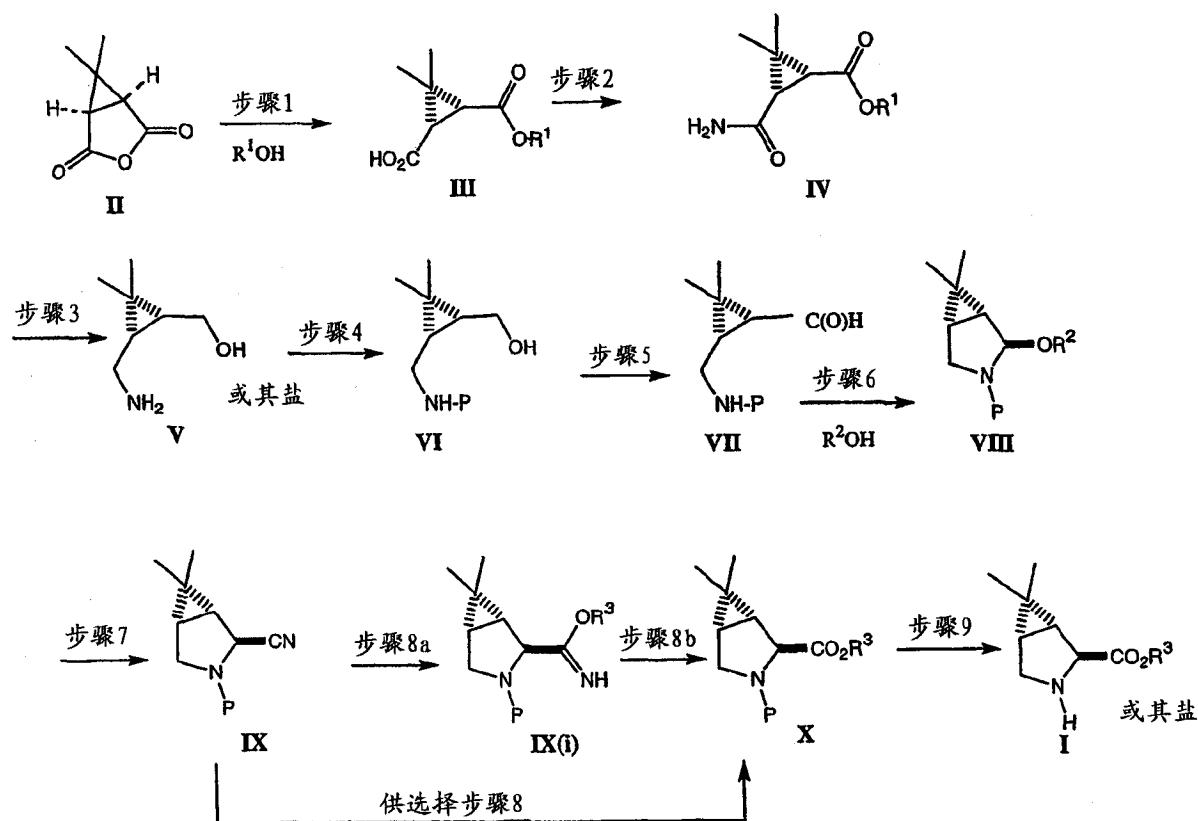
[0080] 用于本文的术语“组合物”用来包含以特定数量含有特定成份的产物以及由以特定数量的特定成份混合直接或间接得到的任何产物。

[0081] “溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合。该物理结合包含变化程度的离子和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一种或多种溶剂分子加入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和不溶解溶剂化物,合适溶剂化物的非限制实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是溶剂化物,其中溶剂分子是水。

[0082] 在一项实施方案中,本发明涉及制备式 I 化合物的方法,本发明的方法在如下方案 I 中示意说明:

[0083] 方案 1

[0084]



[0085] 注：在方案1中，式 IX(i) 化合物可被分离或直接用于制备式 X 化合物。同样，在方案1中：

[0086] M 表示金属，例如 Li、K、Na 等；

[0087] P 表示保护基团，合适保护基团的非限制实例包括试剂，例如 Cbz (“Cbz”表示苄氧羰基)、2-氯-Cbz、2,4-二氯-Cbz 或 4-溴-Cbz、烯丙基、甲氧基甲基、苄氧基甲基、 CY_3CO (其中 Y 是卤素)、苄氧基羰基、三苯甲氧基、新戊酰基氧基甲基、tetrahydryl、苄基、二(对甲氧基苯基)甲基、三苯基甲基、(对甲氧基苯基)二苯基甲基、二苯基氧磷基、苯亚磺酰基、甲基氨基甲酸酯、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯 (“t-Boc”)、环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、金刚烷基氨基甲酸酯、乙烯基氨基甲酸酯、烯丙基氨基甲酸酯、肉桂基氨基甲酸酯、8-喹啉基氨基甲酸酯、4,5-二苯基-3-噁唑烷-2-酮、苄基氨基甲酸酯、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯和 S-苄基氨基甲酸酯。优选的保护基团是 Cbz 和 2-氯-Cbz。

[0088] R^1 表示烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、环烯基或环烯基烷基。烷基的非限制实例包括甲基、乙基、三氟乙基、三氯乙基、丙基或支链烷基，例如异丙基。烯基的非限制实例包括烯丙基、3-甲基-2-丁烯基或肉桂基。芳基的非限制实例包括苯基，芳烷基的非限制实例包括苄基、2-苯基乙基或苯基乙基。烷基芳基的非限制实例包括对甲苯基，环烷基的非限制实例包括环己基、环庚基等。环烯基的非限制实例包括 2-环己烯-1-醇。环烯基烷基的非限制实例包括 3-环己烯-1-甲醇。在优选实施方案中， R^1 表示烷基或烯基，更优选烯基，在另一优选实施方案中， R^1 表示由下式表示的烯丙基：

[0089]



[0090] R^2 表示烷基、芳基、芳烷基、环烷基或环烷基烷基, 优选 R^2 表示 (C_1-C_6) 烷基, 更优选 (C_1-C_3) 烷基, 还优选 (C_1-C_2) 烷基。

[0091] R^3 表示烷基、芳基、芳烷基或环烷基, 在一优选实施方案中, R^3 表示 (C_1-C_6) 烷基, 优选 (C_1-C_3) 烷基, 更优选 (C_1-C_2) 烷基。

[0092] 方案 1 可进一步描述如下:

[0093] 步骤 1:

[0094] 式 II 化合物通过加入 R^1OH 表示的醇在合适溶剂中转化为式 III 化合物, 在手性试剂存在下式 II 化合物去对称。(关于去对称的讨论, 参见例如 A. C. Spivey 等, "Catalysis of the Asymmetric Desymmetrization of Cyclic Anhydrides by Nucleophilic Ring-Opening with Alcohols", *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2001) 40(17), 3131-3134。)相对于式 III 化合物, 醇通常可以约 0.2 摩尔当量 - 约 10 摩尔当量使用, 优选约 1 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量, 更优选约 1 - 约 3 摩尔当量。可使用过量的醇, 醇也可用作溶剂。

[0095] 合适手性试剂的非限制实例包括在 U. T. Bonrscheuer 等, *Hydrolyses in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, Publishers: Wiley-VCH, Weinheim, (1999) 中描述的金鸡纳生物碱或酶。另一种手性试剂可以是二异丙氧基钛 TADDOL- 盐, 例如在 Seebach 等, *J. Org. Chem.*, (1998), 63, 1190 和在 Chaplin 等, *Tetrahedron*, (1997), 53, 7539 中描述的物质。可使用的金鸡纳生物碱的实例包括奎尼定、辛可宁、表辛可尼定或表奎宁。也可使用如 US 专利申请系列号 09/825167 中描述的改性奎尼定。

[0096] 可使用的溶剂的非限制实例包括醚溶剂, 例如乙醚、THF、叔丁基 甲基醚、正丙基醚、丁醚、THP、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚等; 脂族溶剂, 例如, 戊烷、己烷、庚烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷等; 芳香溶剂, 例如甲苯、苯、二甲苯、三甲基苯、乙苯、氯苯等; 酮溶剂, 例如丙酮、2- 丁酮等; 和酯溶剂, 例如乙酸乙酯、二异丙基乙酸酯等, 和其它溶剂, 例如乙腈、DMF、DMSO 等或其合适的混合物。优选溶剂是芳香溶剂, 更优选甲苯。当醇溶剂与步骤 1 中的 R^1OH 相同时, 醇也可用作溶剂。

[0097] 步骤 1 的反应可在约 $-78^{\circ}C$ - 约 $80^{\circ}C$, 优选约 $-50^{\circ}C$ - 约 $40^{\circ}C$, 更优选约 $-30^{\circ}C$ - 约 $10^{\circ}C$ 的温度下进行约 18 小时或直到反应完成。

[0098] 式 III 化合物优选伯、仲或叔胺转化为盐, 优选伯、仲或叔胺是手性的, 更优选手性伯胺, 例如 (R) (+)- α - 甲基苄胺和麻黄碱。

[0099] 步骤 2:

[0100] 步骤 1 的式 III 化合物用铵源、羧酸活化源和碱在合适溶剂中处理以得到式 IV 化合物。合适铵源的非限制实例包括氢氧化铵、氯化铵、碳酸氢铵、磷酸铵等, 优选碳酸氢铵。相对于式 III 化合物, 铵源通常可以约 0.5 摩尔当量 - 约 10 摩尔当量使用, 优选约 1 摩尔当量 - 约 4 摩尔当量, 更优选约 2.5 - 约 3 摩尔当量。合适的羧酸活化剂的非限制实例包括二碳酸二叔丁酯、氯甲酸异丁基酯等, 合适碱的非限制实例包括吡啶以及叔烷基胺, 例如三乙胺、N- 乙基吗啉等。合适溶剂的非限制实例包括乙腈、THF、DMF、甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷等或合适溶剂混合物。溶剂优选是 DMF 或二氯甲烷, 更优选 THF。

[0101] 步骤 2 的反应可在约 $-20^{\circ}C$ - 约 $100^{\circ}C$, 优选约 $0^{\circ}C$ - 约 $50^{\circ}C$, 更优选约 $10^{\circ}C$ - 约

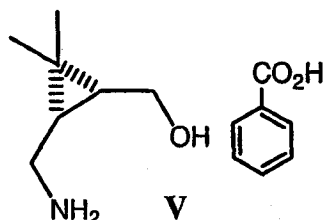
30℃的温度下进行约 12 小时或直到反应完成。在步骤 2 中形成的式 IV 化合物可分离或无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0102] 步骤 3：

[0103] 式 IV 化合物的酰胺和酯官能团被还原以得到式 V 化合物。还原方法包括全面还原或 2 级还原, 优选 2 级还原。全面还原方法包括在三甲基甲硅烷基氯存在下使用还原剂, 例如氢化锂铝、硼烷四氢呋喃配合物、硼烷二甲基硫化物配合物、硼氢化锂或硼氢化钠, 优选氢化锂铝。

[0104] 2 级还原方法包括在三甲基甲硅烷基氯存在下使用还原剂, 例如铝烷、硼氢化锂或硼氢化钠将酯还原成醇的第一步。第一步跟随第二步, 其包括使用还原剂, 例如氢化锂铝或三乙酰氧基硼氢化钠, 优选氢化锂铝将酰胺还原为胺。对于式 V 化合物的分离, 非水处理方法是优选的。相对于式 IV 化合物, 还原剂通常可以约 1 摩尔当量 - 约 8 摩尔当量使用, 优选约 2 摩尔当量 - 约 6 摩尔当量, 更优选约 3.5 - 约 5 摩尔当量。式 V 化合物优选作为盐分离, 例如苯甲酸盐、樟脑酸盐、二苯甲酰基酒石酸盐、富马酸盐或 4-氯苯甲酸盐。在优选实施方案中, 式 V 化合物是具有如下结构的苯甲酸盐：

[0105]



[0106] 步骤 3 的反应可在约 30℃ - 约 65℃, 优选约 40℃ - 约 65℃, 更优选约 55℃ - 约 65℃的温度下进行约 16 小时或直到反应完成。

[0107] 步骤 4：

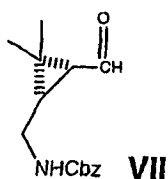
[0108] 式 V 化合物的氨基用保护基团 P 保护以得到式 VI 化合物。合适的保护基团是如上所述的, 相对于式 IV 化合物, 用于保护基团的试剂通常可以约 0.9 摩尔当量 - 约 1.8 摩尔当量使用, 优选约 0.9 摩尔当量 - 约 1.3 摩尔当量, 更优选约 1 摩尔当量 - 约 1.2 摩尔当量。

[0109] 步骤 4 的反应可在约 -25℃ - 约 70℃, 优选约 -5℃ - 约 50℃, 更优选约 15℃ - 约 30℃的温度下进行约 20 - 约 90 分钟或直到反应完成。

[0110] 步骤 5：

[0111] 步骤 4 的式 VI 化合物通过 TEMPO 传递的氧化在使用次氯酸钠或钙的 2 相体系中氧化以形成如下所示的式 VII 化合物：

[0112]



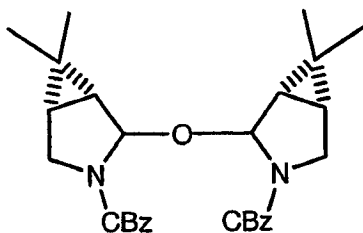
[0113] 优选在氧化剂加入之前加入一种或多种催化剂和一种碱, 催化剂、碱和氧化剂的优选组合包括均用作催化剂的 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基 (TEMPO) 和金属溴化物 (其

中金属溴化物的金属可以是 Na、K、Li 等), 用作碱的碳酸氢钠和用作氧化剂的次氯酸钠或次氯酸钙。相对于式 V 化合物, 氧化剂可通常以约 0.2- 约 10 摩尔当量使用, 优选约 1- 约 5 摩尔当量, 更优选约 1- 约 1.5 摩尔当量。合适溶剂的非限制实例包括脂族溶剂, 例如戊烷、己烷、庚烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷等; 芳香溶剂, 例如甲苯、苯、二甲苯、三甲基苯、乙苯、氯苯等; 酯溶剂, 例如乙酸乙酯、异丙基乙酸酯等, 其它溶剂, 例如 THF 等和它们的混合物。优选溶剂包括酯溶剂, 更优选乙酸异丙酯或乙酸乙酯。反应混合物搅拌约 30 分钟或直至反应完成以得到式 VII 化合物。

[0114] 步骤 6:

[0115] 随后 R^2OH 加入步骤 5 的含有式 VII 化合物的溶液中以得到式 VIII 化合物。相对于式 VII 化合物, 可使用的 R^2OH 的数量通常可以是约 1 摩尔当量 - 约 10 摩尔当量, 优选约 1 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量, 更优选约 1- 约 3 摩尔当量。可使用任何过量的 R^2OH , 如果 R^2OH 是低分子量醇, 本身用作溶剂。在加入 R^2OH 后, 式 VII 化合物进行分子内环化以得到式 VIII 化合物。分子内环化可在中性或酸性条件下进行。注: 在不存在醇的情况下, 式 VII 化合物将环化成式 VIII 化合物 (其中 $R^2 = H$), 随后本身部分反应脱除水得到可变数量的醚, 例如:

[0116]



[0117] 在优选实施方案中, 式 VII 化合物用酸处理以催化分子内环化以得到式 VIII 化合物。酸的非限制实例包括有机酸、无机酸和路易斯酸, 优选有机或无机酸。合适无机酸的非限制实例包括磺酸树脂, 例如 Amberlyst 15、 H_2SO_4 和 H_3PO_4 。合适有机酸的非限制实例包括樟脑磺酸、对甲苯磺酸、丙酸、丁酸、异丁酸、三氟乙酸等。相对于式 VII 化合物, 所使用的酸数量通常可以是约 0.01 摩尔当量 - 约 3 摩尔当量, 优选约 0.5 摩尔当量 - 约 1.5 摩尔当量, 更优选约 0.9- 约 1.1 摩尔当量。可使用任何过量的酸。

[0118] 步骤 6 的反应可在约 $10^{\circ}C$ - 约 $80^{\circ}C$, 优选约 $20^{\circ}C$ - 约 $40^{\circ}C$, 更优选约 $30^{\circ}C$ - 约 $40^{\circ}C$ 的温度下进行约 2-16 小时或直到反应完成。

[0119] 步骤 7:

[0120] 步骤 6 的式 VIII 化合物通过用合适的氰化物, 例如三甲基甲硅烷基氰化物或氰化钾在合适溶剂中处理氰化以得到式 IX 化合物。相对于式 VIII 化合物, 三甲基甲硅烷基氰化物或氰化钾的数量可以是约 1 摩尔当量 - 约 3 摩尔当量, 优选约 1.1 摩尔当量 - 约 2 摩尔当量, 更优选约 1.2- 约 1.4 摩尔当量。合适溶剂的非限制实例包括 1,1,1- 三氟甲苯、THF、乙酸乙酯、庚烷、甲苯、二氯甲烷、乙腈、甲基叔丁基醚等或它们的混合物。优选溶剂包括 1,1,1- 三氟甲苯或 THF。在优选实施方案中, 反应用催化剂, 例如三氟化硼醚合物、三氟甲磺酸、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯、 $SnCl_4$ 等催化。

[0121] 步骤 7 的反应可在约 $-40^{\circ}C$ - 约 $25^{\circ}C$, 优选约 $-30^{\circ}C$ - 约 $0^{\circ}C$, 更优选约 $-25^{\circ}C$ - 约 $-15^{\circ}C$ 的温度下进行约 1.5 小时或直到反应完成。

[0122] 步骤 8(a) :

[0123] 向含有步骤 7 的式 IX 化合物的溶液中加入 MOR^3 以得到式 IX(i) 的亚酰胺盐, M 和 R^3 是如上定义的。相对于式 IX 化合物,所使用的 MOR^3 的数量可以是约 2 摩尔当量 - 约 8 摩尔当量,优选约 3 摩尔当量 - 约 6 摩尔当量,更优选约 4 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量。

[0124] 步骤 8(a) 的反应可在约 -25°C - 约 25°C , 优选约 -20°C - 约 10°C , 更优选约 -15°C - 约 -10°C 的温度下进行约 2-3 小时或直到反应完成。

[0125] 步骤 8b :

[0126] 步骤 8(a) 的式 IX(i) 化合物进行温和含水酸性条件以得到式 X 的酯化合物。在优选实施方案中,式 IX(i) 化合物进行温和含水酸性链烷醇解,其中烷基是 R^3 。相对于式 IX(i) 化合物,所使用的酸的数量可以是约 2 摩尔当量 - 约 8 摩尔当量,优选约 3 摩尔当量 - 约 6 摩尔当量,更优选约 4 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量。

[0127] 步骤 8(b) 的反应可在约 -20°C - 约 20°C , 优选约 -15°C - 约 15°C , 更优选约 -5°C - 约 -15°C 的温度下进行约 9 小时或直到反应完成。

[0128] 供选择的步骤 8 :

[0129] 式 IX 化合物用酸性含水 R^3OH 直接水解以得到式 X 化合物。在供选择的步骤 8 中, R^3 优选表示 (C_1 - C_4) 烷基,更优选 (C_1 - C_3) 烷基,还优选 (C_1 - C_2) 烷基。相对于式 IX 化合物,所使用的 R^3OH 数量可以是约 2 摩尔当量 - 约 8 摩尔当量,优选约 3 摩尔当量 - 约 6 摩尔当量,更优选约 4 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量。

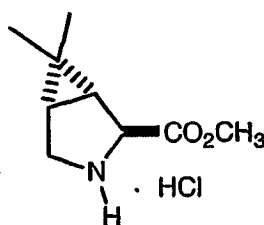
[0130] 在供选择的步骤 8 中的反应可在约 25°C - 约 65°C , 优选约 40°C - 约 65°C , 更优选约 45°C - 约 55°C 的温度下进行约 10 小时或直到反应完成。

[0131] 步骤 9 :

[0132] 式 X 化合物在合适溶剂中在 Pd-C 存在下在 30-180psi, 优选 50-100psi, 更优选 70-80psi 氢气下脱保护以得到式 I 化合物。合适溶剂的非限制实例包括甲醇、乙醇或 1-丁醇。乙酸可用作催化剂,如果使用,相对于式 I 化合物,乙酸可以是约 0.2 摩尔当量 - 约 10 摩尔当量使用,优选约 1 摩尔当量 - 约 5 摩尔当量,更优选约 1 摩尔当量 - 约 3 摩尔当量。Cbz 保护基团优选通过氢解除去, Boc 保护基团优选通过盐酸除去。步骤 9 的反应可在约 5°C - 约 40°C , 优选约 10°C - 约 30°C , 更优选约 15°C - 约 25°C 的温度下进行约 2 小时或直到反应完成。

[0133] 式 I 化合物可作为盐分离,可与式 I 化合物形成盐的酸的实例包括盐酸、对甲苯磺酸、4-氯苯磺酸和溴化氢。式 I 的优选盐具有如下结构 :

[0134]



[0135] 提供如下非限制实施例以进一步说明本发明。对本领域技术人员明显的是可对本发明内容实行许多改进、变化或改变,无论是原料、方法和反应条件。所有这种改进、变化或改变均在本发明的精神和范围内。

[0136] 实施例

[0137] 除非另有说明,在如下实施例中如下缩写具有所述含义:

[0138] mp = 熔点

[0139] MHz = 兆赫

[0140] Min = 分钟

[0141] NMR = 核磁共振光谱

[0142] mL = 毫升

[0143] g = 克

[0144] THF = 四氢呋喃

[0145] DMSO = 二甲基亚砜

[0146] MTBE = 甲基叔丁基醚

[0147] h = 小时

[0148] IPA = 异丙醇

[0149] TEMPO = 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基

[0150] TMSCN = 三甲基甲硅烷基氰化物

[0151] Eq 或 equiv = 当量

[0152] $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ = 三氟化硼醚合物

[0153] EtOAc = 乙酸乙酯

[0154] NaOMe = 甲醇钠

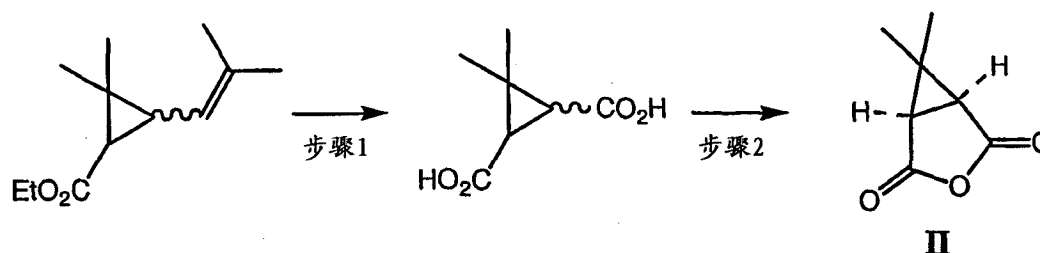
[0155] MeOH = 甲醇

[0156] 实施例 1: 式 II 化合物的制备

[0157] 步骤 1. [3,3-二甲基-1,2-环丙烷二羧酸的制备]:

[0158] 步骤 1 的方法基于 M. J. Milewska 等, Tetrahedron: Asymmetry, ((1996), 7, 3169-3180)。

[0159]



[0160] 在 20℃ 向菊甲酸乙酯 (163.1g) 在丙酮 (600mL) 中的溶液中以 9 个相等份量加入固体高锰酸钾 (KMnO_4) (472.7g), 在每次加入 KMnO_4 后, 使发生的放热平息, 随后加入下一份量的 KMnO_4 。在加完 KMnO_4 后, 反应混合物再搅拌 2 小时, 随后过滤。固体滤饼用丙酮 (450mL) 洗涤, 抽气干燥。干燥的固体与亚硫酸钠 (Na_2SO_3) (364.3g) 混合, 固体混合物分批加入 30% 硫酸 (H_2SO_4) (960mL) 中, 期间温度保持在低于 65℃。加入乙酸乙酯 (EtOAc) (1000mL), 混合物通过 C 盐过滤, 分层, 水层用 EtOAc (600mL) 洗涤。合并的有机溶液用无水硫酸钠干燥, 浓缩至油状物 (158.6g)。油用 45% 氢氧化钠溶液 (NaOH) (240mL) 和水 (100mL) 在 85℃ 下处理约 30 分钟, 将反应混合物冷却, 用 30% 硫酸 (约 300mL) 酸化至 pH 3, 进一步用 EtOAc (450mL) 提取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 caronic 酸 (162.6g),

为顺式 - 和反式 - 异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ;顺式 - 异构体 δ 1.26 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.96 (s, 2H) ;反式 - 异构体 δ 1.32 (s, 6H), 2.19 (s, 2H)。

[0161] 改进用于规模扩大的步骤 1 的供选择方法:

[0162] 向 40-45℃ 下向菊甲酸乙酯 (200g) 在丙酮 (1200mL) 中的溶液中以 10 个相等份量加入固体高锰酸钾 (KMnO₄) (580g), 在每次加入 KMnO₄ 后, 使发生的放热平息, 随后加入下一份量的 KMnO₄。在加完 KMnO₄ 后, 反应混合物再搅拌 4 小时, 在反应混合物冷却至约 10℃ 后, 加入水 (1200mL)。得到的浆料转移到亚硫酸钠 (600g) 和水 (600mL) 的混合物中, 用 400mL 水漂洗。将反应混合物冷却到 10℃, 加入 98% 硫酸 (400mL), 期间温度保持在低于 30℃。分层, 水层用甲基叔丁基醚 (MTBE) (800mL) 提取, 有机溶液合并, 除去任何沉降的水。有机溶液减压浓缩至 700mL。加入 MTBE (800mL), 混合物再次浓缩至约 700mL。将热溶液冷却到约 50℃, 加入 MTBE (800mL)。进一步将 MTBE 溶液冷却到 10℃, 加入 25% NaOH 溶液 (456mL), 期间保持温度低于 25℃。分离水层, 随后在 50℃ 下加热, 2 小时后, 将混合物冷却到 5℃, 用 35% 盐酸溶液 (约 340mL) 酸化至 pH 2-3。含水混合物用 EtOAc (1000mL+500mL) 提取两次, 将 EtOAc 层减压浓缩至约 600mL, 随后加入甲苯 (1000mL)。进一步减压浓缩该溶液至约 600mL 导致产物沉淀, 将悬浮液冷却到 5℃, 过滤, 滤饼用 100mL 甲苯洗涤。湿产物减压干燥得到 100g caronic 酸, 为顺式 - 和反式 - 异构体混合物。

[0163] 步骤 2. [3,3- 二甲基 -1,2- 环丙烷二羧酸酐的制备]:

[0164] 步骤 2 的方法 A 基于 M. J. Milewska 等, Tetrahedron :Asymmetry, (1996), 7, 3169-3180。

[0165] 含有在 250mL 乙醚中的 162.6g caronic 酸的混合物回流加热约 30 分钟, 随后将溶液分馏得到 74.6g caronic 酐。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.33 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.66 (s, 2H)。

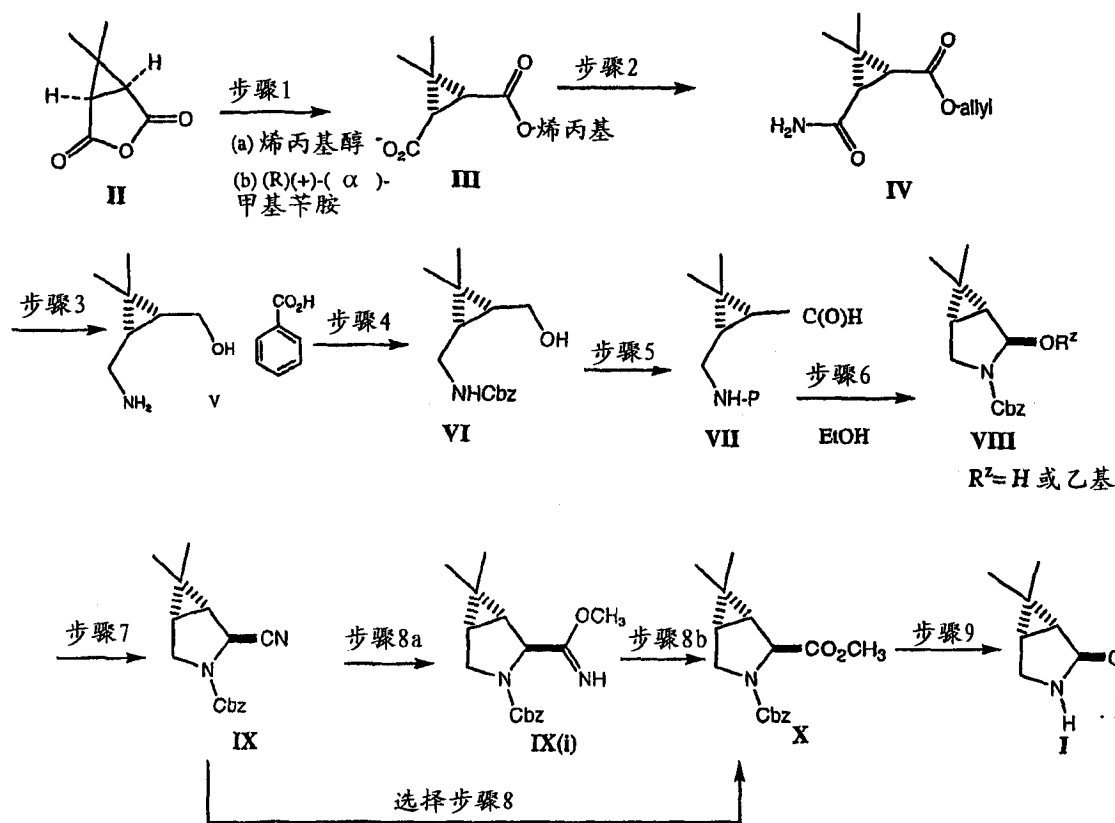
[0166] 改进用于规模扩大的步骤 2 的方法 B

[0167] 向含有步骤 1 的产物 (caronic 酸) (10g) 在甲苯 (35mL) 中的溶液在 10 分钟内加入三氟乙酸酐 (17.9mL), 混合物回流加热, 期间同时蒸馏出三氟乙酸和过量三氟乙酸酐。当温度达到 100-110℃ 时, 加入附加的甲苯 (20mL), 反应混合物回流加热。3 小时后, 将混合物浓缩至约 30mL, 加入甲苯 (70mL), 混合物再次浓缩到约 30mL。含有式 II 化合物的溶液 (用对硝基甲基苯甲酸酯作内标通过 ¹H NMR 分析) 无需进一步纯化用于实施例 2 的第一步。

[0168] 或者, 式 I 化合物可通过例如分馏的方法纯化。

[0169] 实施例 2: 制备式 I 化合物:

[0170]



[0171] 步骤1

[0172] 方法A：

[0173] 向含有式 II 化合物（由实施例 1，步骤 2，方法 B 的 10g caronic 酸制备）在甲苯（约 30mL）中的溶液中加入 MTBE（110mL）和奎尼定（22.5g）。将混合物冷却到 -30°C ，加入烯丙基醇（6.5mL），期间保持温度约 -30°C 。18 小时后，将混合物温热到 0°C ，加入 2N 盐酸（69.5mL）。分层，有机溶液用水（2x50mL）洗涤，随后盐水（50mL）洗涤一次，有机溶液减压浓缩至约 20-30mL，向其中加入 MTBE（200mL）。将混合物回流，加入含有 (R)(+)- α -甲基苄胺（8.2g）在 MTBE（100mL）中的溶液。混合物在 5 小时内缓慢冷却到 0°C ，1 小时后，过滤悬浮液，收集的固体用 MTBE（2x30mL）洗涤两次，在 40°C 减压干燥约 3 小时得到式 III 化合物固体。

[0174] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.02 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.46-1.55 (m, 5H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.18-5.32 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 7.25-7.49 (m, 5H), 8.40 (brs, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 15.9, 22.0, 24.9, 28.3, 31.1, 36.4, 50.9, 64.8, 117.6, 126.7, 127.8, 128.7, 132.8, 141.0, 170.4, 175.0。

[0175] 方法B：

[0176] 向式 II 化合物（10g）中加入奎尼定（23g），随后加入甲苯（100mL）。将得到的浆料冷却到 -30°C 至 -25°C ，加入烯丙基醇（7.3mL），期间保持温度在 -30°C 至约 -25°C 。18 小时后，将混合物温热到 20°C ，加入 2N 盐酸（71.4mL）。分层，水层用 MTBE（40mL）提取，合并的有机溶液用 10% 氯化钠溶液（2x50mL）洗涤。将有机溶液减压浓缩至约 25-30mL，加入甲苯（100mL）和 MTBE（30mL），混合物加热到 65°C 。加入 (R)(+)- α -甲基苄胺（8.7g），混合物在 3 小时内缓慢冷却到 50°C 。随后混合物在 3 小时内冷却到 20°C ，再经 1 小时后，过滤悬浮液。收集的固体用 MTBE（2x30mL）洗涤两次，随后在 60°C 减压干燥约 12 小时得到式 III

化合物固体。

[0177] 步骤 2:

[0178] 将含有在 MTBE (600mL) 和 2N 盐酸溶液 (470mL) 中的式 III 化合物 (100g) 的混合物在 20-25℃ 搅拌约 1 小时, 使双相混合物沉降, 分离水层。有机层用水 (400mL+400mL) 洗涤两次, 将有机溶液浓缩至约 200mL, 向其中加入四氢呋喃 (THF) 800mL。将溶液浓缩至约 200mL, 随后加入碳酸氢铵 (69g), 用 200mL THF 漂洗。加入吡啶 (15mL) 和二叔丁基焦碳酸酯 (在 THF 中的 75% w/w 溶液) (100g), 12 小时后, 将反应混合物冷却到约 10℃, 加入水 (500mL), 期间保持温度低于 25℃。向其中加入甲苯 (400mL), 搅拌混合物直到所有固体溶解。使两相混合物沉降, 除去下方的水层。有机层用 1N 盐酸溶液 (200mL) 洗涤, 随后用稀碳酸氢钠溶液洗涤, 从而水层的 pH 在 6.0-6.5 (通常 80mL)。将有机溶液在 60℃ 减压浓缩至约 200mL, 随后加入甲苯 (600mL)。含有式 IV 化合物的溶液再浓缩至约 150mL, 无需进一步纯化, 用于下一步骤。

[0179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 1.75 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 6.44 (brs, 1H), 6.96 (brs, 1H); ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.8, 25.6, 27.9, 31.1, 34.6, 64.9, 117.8, 131.7, 170.1, 170.9。

[0180] 步骤 3

[0181] 方法 A: 使用在 THF 中的 1M LAH 溶液

[0182] 在约 -12℃ 向氢化锂铝 (1380g) 在 THF 中的 1M 溶液中以保持温度在 -15℃ 至 5℃ 的速率加入 98% 硫酸 (78g)。加完后, 加入含有在甲苯中的式 IV 化合物 (100g) 的溶液, 期间保持温度在 -5℃ 至 5℃。在 2 小时后, 加入附加的 1M LAH 溶液 (920g), 反应混合物在 1 小时内缓慢加热至回流。回流 16 小时后, 将反应混合物冷却到 -15℃, 缓慢加入水 (147mL) 使得温度保持在 -15 至 5℃。加入 25% NaOH (57.6g) 使温度保持低于 25℃, 随后加入水 (290mL) 和 MTBE (500mL)。将反应混合物搅拌至少 5 小时, 过滤悬浮液, 滤饼用 MTBE (250mL) 洗涤。将有机滤液浓缩到约 200mL, 加入 MTBE (250mL), 将稀释的溶液加入苯甲酸 (62g) 在 MTBE (600mL) 中的混合物中。2 小时后, 过滤形成的沉淀物, 收集的固体用 MTBE (350mL) 洗涤, 减压干燥得到式 V 化合物 (102g) 固体。mp: 132℃; $^{1\text{H}}$ NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.89-0.85 (m, 2H)。

[0183] 方法 B: 使用在 THF 中的 2-2.4M LAH 溶液

[0184] 向在 THF 中的 2.2M LAH 溶液 (692mL, 3.0 当量) 中加入无水 THF (约 400mL), 将得到的溶液冷却到约 -15℃。向该溶液在约 1 小时内缓慢加入浓硫酸 (42.3mL, 1.5 当量), 期间保持反应温度低于 5℃。将得到的悬浮液重新冷却到约 -15℃, 缓慢加入在甲苯和 THF 混合物中的式 IV 化合物溶液 (100g 活性物质, 1.0 当量), 期间保持反应温度低于 0℃。将混合物温热到 0℃, 搅拌至少 2 小时, 期间发生酯基还原。向反应混合物中加入 2.2M 溶液 LAH (304mL, 1.5 当量), 得到的悬浮液缓慢加热至回流。混合物保持回流约 16 小时, 期间酰胺基团被还原。将混合物重新冷却到 -15℃, 缓慢加入固体 C 盐 (100g), 向得到的浆料中缓慢加入水 (132mL), 期间保持温度低于 5℃。随后加入 25% NaOH 溶液 (51.8mL) 和水 (261mL), 得到的浆料温热到室温, 搅拌至少 5 小时。过滤出无机盐, 滤液减压浓缩至约 200mL 体积, 浓缩物随后用 MTBE (250mL) 稀释, 得到的混合物搅拌约 5 分钟。将产物溶液缓

慢加入苯甲酸 (62g, 1.0 当量) 在 600mL MTBE 中的冷溶液中, 期间保持温度低于 10℃。得到的浆料在 10℃搅拌约 2 小时, 过滤。产物在 30-40℃真空干燥至少 4 小时得到式 V 化合物 (102g, 80% 摩尔收率) 结晶固体。

[0185] 步骤 4:

[0186] 向步骤 3 的式 V 化合物 (100g) 在 EtOAc (500mL) (4x-8x) 中的悬浮液中在 15-30℃ 下加入碳酸钾 (100g) (0.90-1.3x) 在水 (500mL) 中的溶液, 随后加入苄基氯甲酸酯 (74.3g, 1.1 当量) (0.90-1.2 当量)。混合物在 15-30℃搅拌直到反应完成 (通常 20-90 分钟) 以得到式 VI 化合物。

[0187] 步骤 5:

[0188] 由含有步骤 4 式 VI 化合物的溶液分离水层, 有机层用水 (500mL) (4x-7x) 洗涤, 随后冷却到 -10 至 5℃。向有机层中加入碳酸氢钠 (20g) 和溴化钾 (2.4g) 在水 (300mL) 中的溶液, 随后加入 TEMPO (0.6g) (0.6-1.0g) 在 EtOAc (约 0.03-0.1x) 中的溶液, 期间保持温度低于 10℃。在 45-90 分钟内加入 5% 次氯酸钠溶液 (6.56x, 656mL, 1.2eq.), 期间保持温度在 -10 至 5℃。混合物随后再搅拌 20-90 分钟直到反应完成以得到式 VII 化合物。

[0189] 步骤 6:

[0190] 在含有步骤 5 的式 VII 化合物的溶液中加入硫代硫酸钠水溶液, 搅拌, 分离有机和水层。将有机层温热到 20-30℃, 用水 (500mL) (4x-8x) 洗涤。将有机层真空浓缩至 150mL, 用氮气消除真空, 物料冷却到 20-30℃。加入乙醇 (500mL) (4x-8x), 物料放置在真空中, 在乙酸 (约 1eq.) 存在下加热至回流 (低于 40℃) 约 5-15 分钟, 随后将物料浓缩至 150mL。加入 THF, 物料在减压下在低于 40℃回流加热, 随后浓缩至 150mL。重复用 150mL THF 置换溶剂和物料溶液真空浓缩至 150mL。水含量低于 0.1%, EtOH 含量低于 0.3%。如果需要, 加入附加的 THF, 重复浓缩直到水含量和 EtOH 含量低于特定值。产物是式 VIII 化合物, 它无需进一步纯化, 用于下一步骤, 产物的摩尔收率是 65-90%。M. W. 289.376。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.32 (5H, m), 5.05 (3H, m), 3.48 (4H, m), 1.33 (2H, m), 1.03 (3H, m), 0.95 (3H, d), 0.75 (3H, d)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.32 (5H, m), 5.10 (3H, m), 3.5 (4H, m), 1.33 (2H, m), 1.15 (3H, m), 1.02 (3H, d), 0.83 (3H, d)。

[0191] 步骤 7

[0192] 方法 A:

[0193] 向其中 R^2 是 H 的步骤 6 的式 VIII 化合物在 1,1,1-三氟甲苯中的溶液 (250.0g, 0.96mol, 1.0eq.) 中在约 10℃缓慢加入三甲基甲硅烷基氰化物 (TMSCN) (142.9g, 1.44mol, 1.5equiv), 期间保持温度低于 25℃。在进一步冷却反应混合物至约 -35℃后, 缓慢加入三氟化硼醚合物 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (68.1g, 0.48mol, 0.5equiv), 期间保持反应温度低于 -30℃。得到的混合物在 -35℃搅拌约 30 分钟, 随后将其缓慢温热到室温, 搅拌 1 小时。向混合物中缓慢加入硅胶 (500g), 随后加入在庚烷中的 10% 乙酸乙酯溶液 (2L), 得到的浆料搅拌至少 2 小时。过滤出固体, 滤液真空浓缩至最小体积。向浓缩物中加入甲醇 (1.5L), 将得到的含有式 IX 化合物的溶液冷却至 0℃。

[0194] 方法 B:

[0195] 向含有 20g 其中 R^2 是乙基的步骤 6 的式 VIII 化合物 (1eq) 和 40mL THF 溶液中在约 -15℃加入 12ml (1.3eq) TMSCN。混合物冷却到 -20 至 -25℃, 随后加入 2.6ml (0.3eq) BF_3 。

Et₂O。在该温度下 0.5 小时后,使反应混合物在约 2 小时温热到 20℃得到式 IX 化合物。

[0196] 步骤 8(a) :

[0197] 向含有步骤 7 的式 IX 化合物的溶液中加入 40mL MeOH,溶液浓缩得到 90-96%收率的式 IX(i) 化合物油。将油重新溶解在 120mL MeOH 中,冷却到 -15℃,加入在 MeOH 中的 38mL(3.0 当量)30%甲酸钠 (NaOMe),期间保持温度在 -10 至 -15℃。反应混合物再搅拌 2-3 小时。

[0198] M. W :270 ;¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 153.95,153.28 ;136.39,136.26 ;128.99 ;128.68 ;128.35 ;128.33 ;118.66,118.47 ;68.32,68.11 ;48.37,47.81 ;46.69,46.24 ;32.16,31.23 ;28.18 ;27.26 ;C14 :26.42 ;20.09,20.05 ;12.57. ¹H NMR(CDCl₃,400Hz) : δ 0.92(3H, d, 1.3Hz) ;1.09(3H, s) ;1.59(1H, m) ;1.71(1H, d, 7.3Hz) ;3.55(1H, d of d, 11.1Hz) ;3.69(1H, q, 5.3Hz) ;4.46(1H, d, 23.5Hz) ;5.19(2H, d, 8.6Hz) ;7.38(5H, m)。

[0199] 步骤 8(b) :

[0200] 将 23.4mL(4 当量)36.5% HCl 加入步骤 8(a) 的式 IX(i) 化合物中以降低 pH 至 1-3,在加入过程中,温度保持在 -5 至 -15℃。如果需要,加入附加的 HCl 使得反应介质的 pH 在 1-3 之间。在 -5 至 -10℃搅拌反应混合物过夜后,混合物在真空下在 20-25℃减压浓缩至约 90mL。向浓缩混合物中加入 160mL MTBE 和 80mL 水,分离有机和无机层,有机溶液用 80mL 水洗涤三次。有机溶液减压浓缩,随后溶剂用 MeOH 交换,含有式 X 化合物的 MeOH 溶液任选在步骤 9 前用木炭处理得到 90-96%收率的式 X 化合物油。

[0201] m/z(MH⁺). 304.1552. ¹³C NMR(400MHz,CDCl₃) : δ 173.12,172.96 ;154.62,154.04 ;137.07,136.98 ;128.86 ;128.80 ;128.33,128.32 ;128.04 ;128.02 ;67.40,67.34 ;60.28,59.96 ;52.76,52.61 ;47.30,46.76 ;32.46,31.48 ;27.73 ;26.90,26.67 ;19.84,19.80 ;12.98 ; ¹H NMR(CDCl₃,400Hz) : δ 0.98(3H, d, 1.8Hz) ;1.06(3H, s) ;1.43(2H, m) ;3.54(1H, dd, 11.1Hz, 10.6Hz) ;3.63(1.5H, s) ;3.75(1H, m) ;3.79(1.5H, s) ;4.26(1H, d, 23.8Hz) ;5.1(2H, m) ;7.32(5H, m)。

[0202] 供选择的步骤 8 :

[0203] 将乙酰氯 (410mL, 5.76mol, 6.0 当量, 来自方法 A) 缓慢加入含有步骤 7 式 IX 化合物的溶液中,保持温度低于 25℃。反应混合物用水 (35mL, 1.92mol, 2.0 当量) 处理,得到的混合物温热到 50℃,搅拌至少 10 小时。反应混合物真空浓缩至最小体积,浓缩物溶解在 MTBE(2L) 中。溶液用水 (500mL) 洗涤,在分离后得到的水层用 MTBE(1L) 反提取。合并有机层,浓缩得到油 (168g 活性物质 HPLC, 58%摩尔收率) :

[0204] m/z(MH⁺). 304.1552. ¹³C NMR(400MHz,CDCl₃) : δ 173.12,172.96 ;154.62,154.04 ;137.07,136.98 ;128.86 ;128.80 ;128.33,128.32,128.04,128.02,67.40,67.34,60.28,59.96,52.76,52.61,47.30,46.76,32.46,31.48,27.73,26.90,26.67,19.84,19.80,12.98 ; ¹H NMR(CDCl₃,400Hz) : δ 0.98(3H, d, 1.8Hz),1.06(3H, s),1.43(2H, m),3.54(1H, d of d, 11.1Hz, 10.6Hz),3.63(1.5H, s),3.75(1H, m),3.79(1.5H, s),4.26(1H, d, 23.8Hz),5.1(2H, m),7.32(5H, m)。

[0205] 步骤 9 :

[0206] 方法 A :

[0207] 将含有式 X 化合物 (100g 活性物质) 和 10% Pd-C(50%湿) (10g) 在甲醇 (600mL)

中的混合物保持在 80psi 氢气中,在完成反应后,过滤催化剂,用甲醇(160mL)洗涤。滤液减压浓缩至约 150mL,加入异丙醇(IPA)(500mL)。混合物再次减压浓缩至约 200mL,在此浓缩过程中,水含量低于 0.3%(如果水含量超过 0.3%,加入附加的 IPA,混合物再次浓缩)。将浓缩物冷却到 0-10℃,向其中加入在 IPA 溶液中的 5-6N 盐酸(约 55-66mL),缓慢加入 MTBE(1500mL)以完成产物沉淀。在 5-15℃搅拌悬浮液约 2 小时后,过滤悬浮液,过滤出收集的固体,用预混合和预冷却的 IPA(20mL)和 MTBE(200mL)混合物洗涤。湿固体减压干燥得到式 I(47.5g;70%)化合物固体:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.148(3H, s), 1.153(3H, s), 1.8(1H, dd, J = 1.5Hz, J = 1.0Hz), 1.99(1H, dd, J = 2Hz, J = 7Hz), 3.27(1H, dd, J = 2Hz, J = 10Hz), 3.74(1H, dd, J = 7Hz), 3.92(3H, s), 4.28(1H, d, J = 1.5Hz)。

[0208] 方法 B

[0209] 将含有式 X 化合物(28g 活性物质)、乙酸(28mL)和 10% Pd-C(50%湿)(2.8g)在甲醇(112mL)中的混合物保持在 70psi 氢气中,在完成反应后,过滤催化剂,加入在 IPA 溶液中的 5-6N 盐酸(19.6mL)。混合物减压浓缩,加入 IPA(150mL),混合物再次浓缩。将其再重复一次,得到的油溶解在 IPA(60mL)中。在冷却到约 10℃后,加入 MTBE(450mL)。过滤出沉淀的固体,减压干燥得到式 I 化合物(12.1g, 64.5%)。

[0210] 如上所述,式 I 化合物可用于制备在如上提到的 US 专利申请系列号 09/908,955 和 10/052,386 中描述的式 Z 化合物。

[0211] 应理解,可对本文描述的实施方案和实施例进行各种改进,因此,上述描述不应构成限制,仅作为优选实施方案的举例。本领域技术人员将预想在所附权利要求的范围和精神内的各种改进。