[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D311/60
C07D311/26
//C07M7：00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99811911.3

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1146554C

[22] 申请日 1999.8.12 [21] 申请号 99811911.3
[30] 优先权
[32] 1998. 8.14 [33] US [31] 09/134216
[86] 国际申请 PCT/US1999/016711 1999.8.12
[87] 国际公布 WO00/09493 英 2000.2.24
[85] 进入国家阶段日期 2001.4.9
[71] 专利权人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 R·W·德拉佩尔 R·V·伊耶尔
Y·卢 E·J·瓦特尔
审查员 田 芳

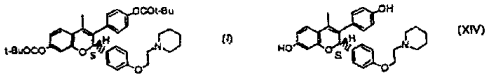
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 5 页 说明书 39 页

[54] 发明名称 非甾体抗雌激素的对映体选择性合成

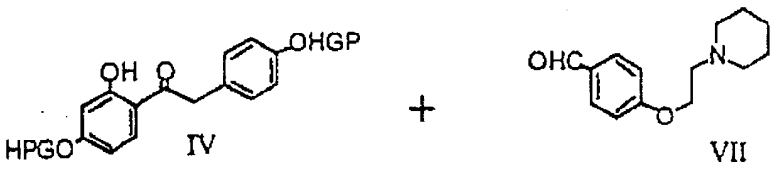
[57] 摘要

本发明公开用于式(I)或式(XIV)的非甾族抗雌激素或其药学上可接受的盐的有效的对映体选择性合成的简短、实用的工业方法。

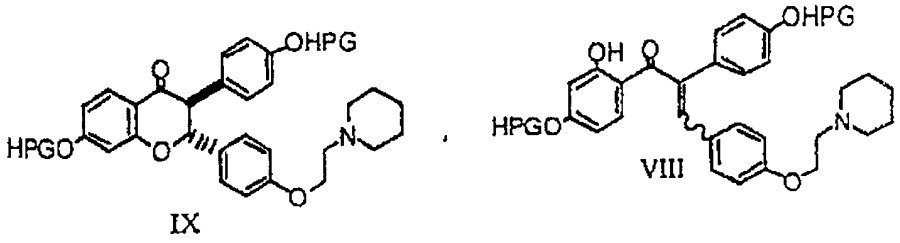


ISSN1008-4274

1. 一种制备式 IX 化合物的方法，包括在回流温度下使式 IV 化合物与式 VII 表示的化合物:



在哌啶、受阻有机胺碱和(C_3-C_6)链烷醇存在下反应足够时间，从而产生化学纯的式 IX 化合物，并且不含式 IX 化合物的顺式异构体和不含式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮，其中 HPG 为酸不稳定的酚羟基保护基:



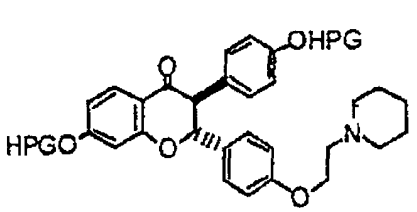
。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述(C_3-C_6)链烷醇为 2-丁醇、异丙醇或异丁醇。

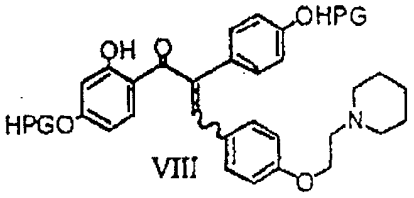
3. 权利要求 1 的方法，其中所述受阻有机胺碱为 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯或 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯。

4. 权利要求 1 的方法，其中(a)使式 IV 化合物与式 VII 化合物在哌啶和 2-丁醇存在下、于 2-丁醇的沸点下接触足够时间，以完全蒸馏 2-丁醇和水的共沸混合物，从而形成含有式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮和式 IX 的顺式和反式异构体的混合物的反应产物，和(b)将所述反应混合物冷却至 20-25℃，加入受阻有机胺碱、1,8-二氮

杂双环[5.4.0]十一-7-烯，并使其继续接触足够时间，以产生不含式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮和不含式 IX 化合物的顺式异构体的式 IX 化合物：



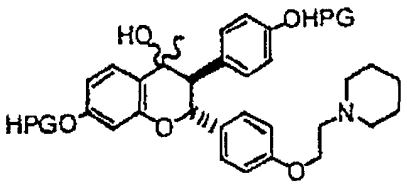
IX



VIII

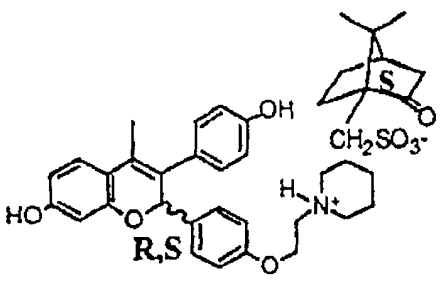
5. 权利要求 1 的方法，其中所述酸不稳定的酚羟基保护基为四氢吡喃基。

6. 一种制备式 X 化合物的方法，它包括：(1)权利要求 1 的反应步骤；(2)在足够的温度下，使式 IX 化合物与化学计算过量的甲基锂在溶剂无水无环醚中反应足够时间，以产生式 X 化合物的步骤：



X

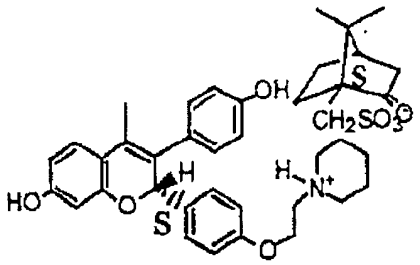
7. 一种制备式 XI 的化合物的方法，它包括：(1)权利要求 6 的反应步骤；(2)在足够的温度下，使式 X 化合物与化学计算过量的(S)-(+)-樟脑磺酸在含有乙醇的溶剂中接触一定时间，以产生式 XI 的 R,S/S,S-非对映体酸加成盐的步骤：



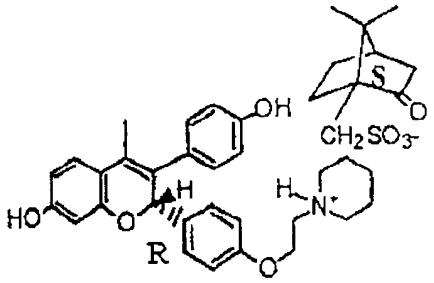
XI

8. 权利要求 7 的方法，其中所述含有乙醇的溶剂为用 5%体积甲醇和 5%体积异丙醇变性的乙醇溶剂。

9. 一种制备式 XII 化合物的方法，它包括：(1)权利要求 7 的反应步骤；(2)在 70-80℃的温度下，使式 XI 非对映体酸加成盐与催化量的(S)-(+)-樟脑磺酸在含有乙醇的溶剂中接触一定的时间，以产生不含式 XIII 的 R,S-非对映体酸加成盐的式 XII 的 S,S-非对映体盐的步骤：



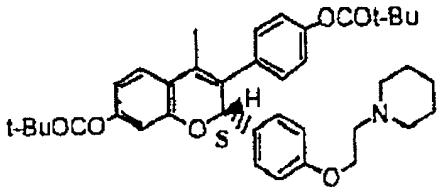
XII



XIII

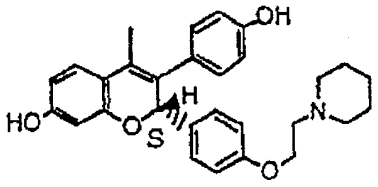
10. 权利要求 9 的方法，其中所述含有乙醇的溶剂为用 5%体积甲醇和 5%体积异丙醇变性的乙醇溶剂。

11. 一种制备式 I 化合物的方法，它包括：(1)权利要求 9 的反应步骤；(2)在-30℃至 0℃的温度下，使式 XII 化合物的 S,S-非对映体酸加成盐与化学计算过量的新戊酰氯在有机叔胺存在下接触足够时间，以产生式 I 化合物：



I

12. 一种制备式 XIV 化合物的方法，该方法包括：(1)权利要求 9 的反应步骤；(2)在一定的温度下，使式 XII 化合物的 S,S-非对映体酸加成盐与一定量的有机叔胺接触足够时间，以产生式 XIV 化合物：



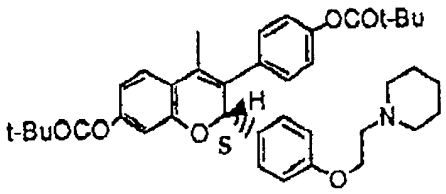
XIV

。

13. 权利要求 11 或 12 的方法，其中所述有机叔胺为三(C_1-C_6)烷基胺、吡啶或 N-甲基吗啉。

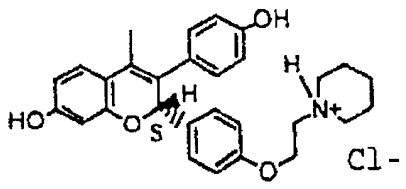
14. 权利要求 11 或 12 的方法，其中所述有机叔胺为三乙胺。

15. 权利要求 11 的方法，其中在-20℃至 20℃温度范围内、使式 XII 非对映体酸加成盐的乙腈或 THF 悬浮液与三乙胺和化学计算过量的新戊酰氯接触足够的时间，以产生式 I 化合物：



I 。

16. 一种制备式 XV 化合物的方法，该方法包括：(1)权利要求 9 的反应步骤；(2)在-20℃至 25℃温度范围内，使式 XII 非对映体酸加成盐在不混溶的有机溶剂和水的混合液中的悬浮液与叔有机碱以及化学计算过量的氯化氢水溶液接触足够的时间，以产生式 XV 化合物：



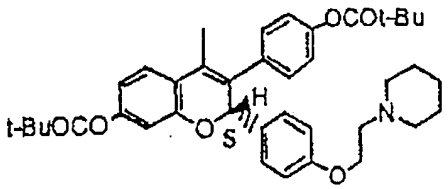
XV

。

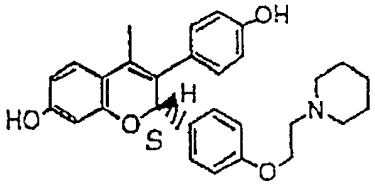
非甾体抗雌激素的对映体选择性合成

技术领域

本发明涉及口服活性的抗雌激素式 I 或 XIV 化合物或其药学上可接受的盐的简短、有效的对映体选择性合成法



I



XIV

。

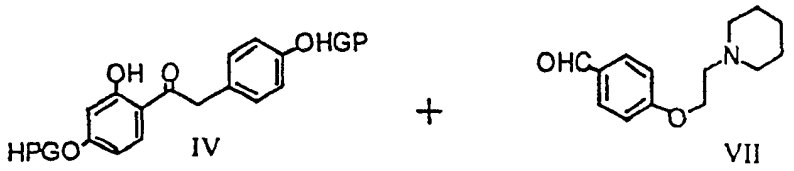
背景技术

式 I 化合物，即(S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2'"-(1-哌啶子基)-乙氧基]苯基)-2H-苯并吡喃-4',7-双三甲基乙酸酯的合成方法及其抗雌激素的活性在 J. Med Chem., 1997, 40, 2117-2122 中被介绍。也可参见美国专利第 5395842 和 5407947 号以及 J. Med. Chem., 1990, 33, 3216-3222。但是，这些文献中公开的均是实验室规模的合成方法，均包括成本比较高的数个步骤，不适用于实际的工业生产规模。

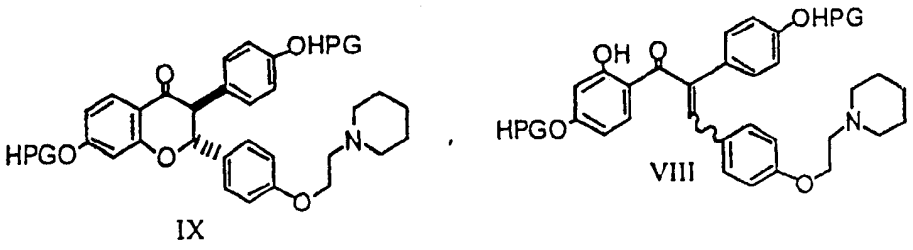
因此，需要适用于式 I 和 XIV 化合物大规模生产的简短、有效的对映体选择性合成法。

发明内容

本发明提供合成方法，包括在足够的温度下使式 IV 化合物与式 VII 表示的化合物:

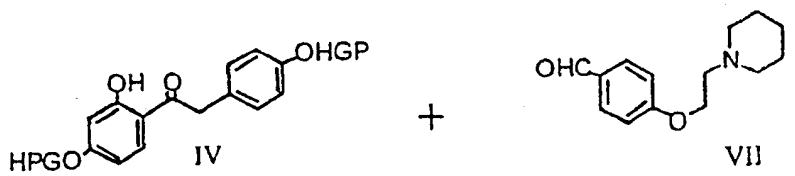


在哌啶、受阻有机胺碱和(C_3-C_6)链烷醇存在下反应足够时间，从而产生式 IX 化合物，并且基本上不含式 IX 化合物的顺式异构体和基本上不含式 VIII 的 E 和 Z-查耳酮，其中 HPG 为酸不稳定的酚羟基保护基:

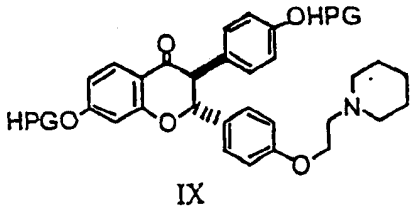


本发明也提供这样的合成方法，包括如下步骤:

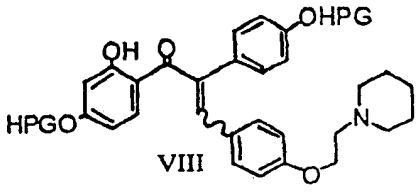
(a). 在足够的温度下，使式 IV 化合物与式 VII 表示的化合物:



在哌啶、受阻有机胺碱和(C_3-C_6)链烷醇存在下反应足够时间，从而产生式 IX 化合物，并且基本上不含式 IX 化合物的顺式异构体和基本上不含式 VIII 的 E 和 Z-查耳酮，其中 HPG 为酸不稳定的酚羟基保护基:

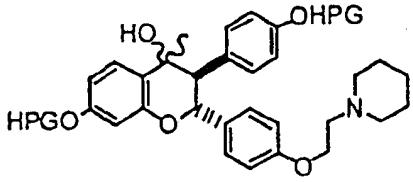


IX



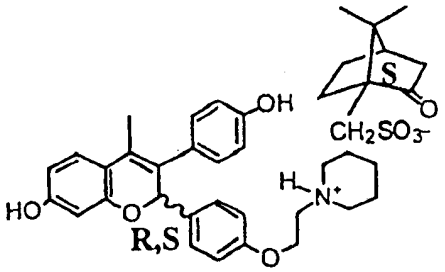
VIII

(b). 在足够的温度下，使式 IX 化合物与化学计算过量的甲基锂在质子惰性的溶剂中反应足够时间，以产生式 X 化合物:



X

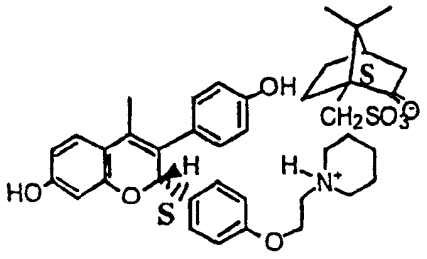
(c). 在足够的温度下，使式 X 化合物与化学计算过量的(S)-(+)-樟脑磺酸在包括 C_1-C_6 链烷醇的溶剂中接触足够时间，以产生式 XI 的外消旋 R,S/S,S-酸加成盐:



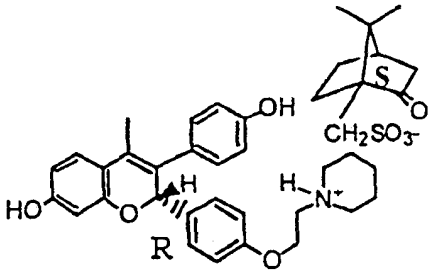
XI

;

(d). 在足够的温度下，使式 XI 的外消旋酸加成盐与催化量的(S)-(+)-樟脑磺酸在包括乙醇的溶剂中接触足够时间，以产生基本上不含式 XIII 的相对 R,S-非对映体盐的式 XII 的单一的 S,S-非对映体酸加成盐:



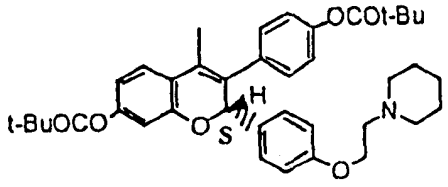
XII



XIII

和

(e)(i). 在足够的温度下，使式 XII 化合物的 S,S-非对映体酸加成盐与化学计算过量的新戊酰氯在叔有机碱存在下、接触足够时间，以产生式 I 化合物:

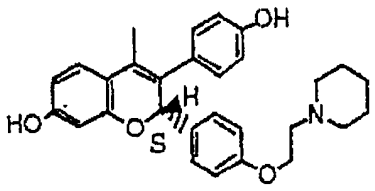


I

;

或

(e)(ii). 在足够的温度下、使式 XII 化合物的 S,S-非对映体酸加成盐与充足量的叔有机碱接触足够时间，以产生式 XIV 化合物:



XIV 。

本发明的方法提供了一个简短、实际的工业上用于合成具有潜在的口服活性的基本化学纯和对映体纯的非甾族、抗雌激素式 I 和 XIV 化合物的有效的对映体选择性合成方法。在指式 I 和 XIV 化合物时所使用的术语“对映体选择性合成”指本发明的方法对于相对的 R-构型的对映体优先产生式 I 和 XIV 的 S-型对映体。该方法包括选择反应试剂和反应条件，以避免采用分离技术如分级结晶和层析技术，而同时可以得到化学和对映体纯的化合物，该方法归结于流程 I 和 IA 中。在流程 I 方法的步骤 B 和步骤 C 中，包括这样的反应和反应条件以使查耳酮(化合物 VIII)/苯并二氢吡喃-4-酮(化合物 IX)之间的平衡发生偏移以便基本上只产生重要的式 IX 的 2,3-反式-二芳基-2,3-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-酮，该化合物为式 I 化合物的前体。在步骤 F 中经动力学(动态)拆分可以使该外消旋前体转化为式 XII 的单一的 S,S-非对映体。具体而言，本发明在步骤 B 和步骤 C 中提供这样的反应条件和试剂，即使得产生基本化学纯的并且基本不含有式 IX 化合物的顺式异构体和不含有式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮的式 IX 的单一的反式化合物。在此使用的术语“化学纯”指纯度大于 95%、优选大于 99%，不含有其他化合物如式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮。在此使用的术语“基本上不含有式 IX 化合物的顺式异构体”指式 IX 化合物含有的式 IX 化合物的顺式异构体的量低于约 2%、优选低于约 1%。

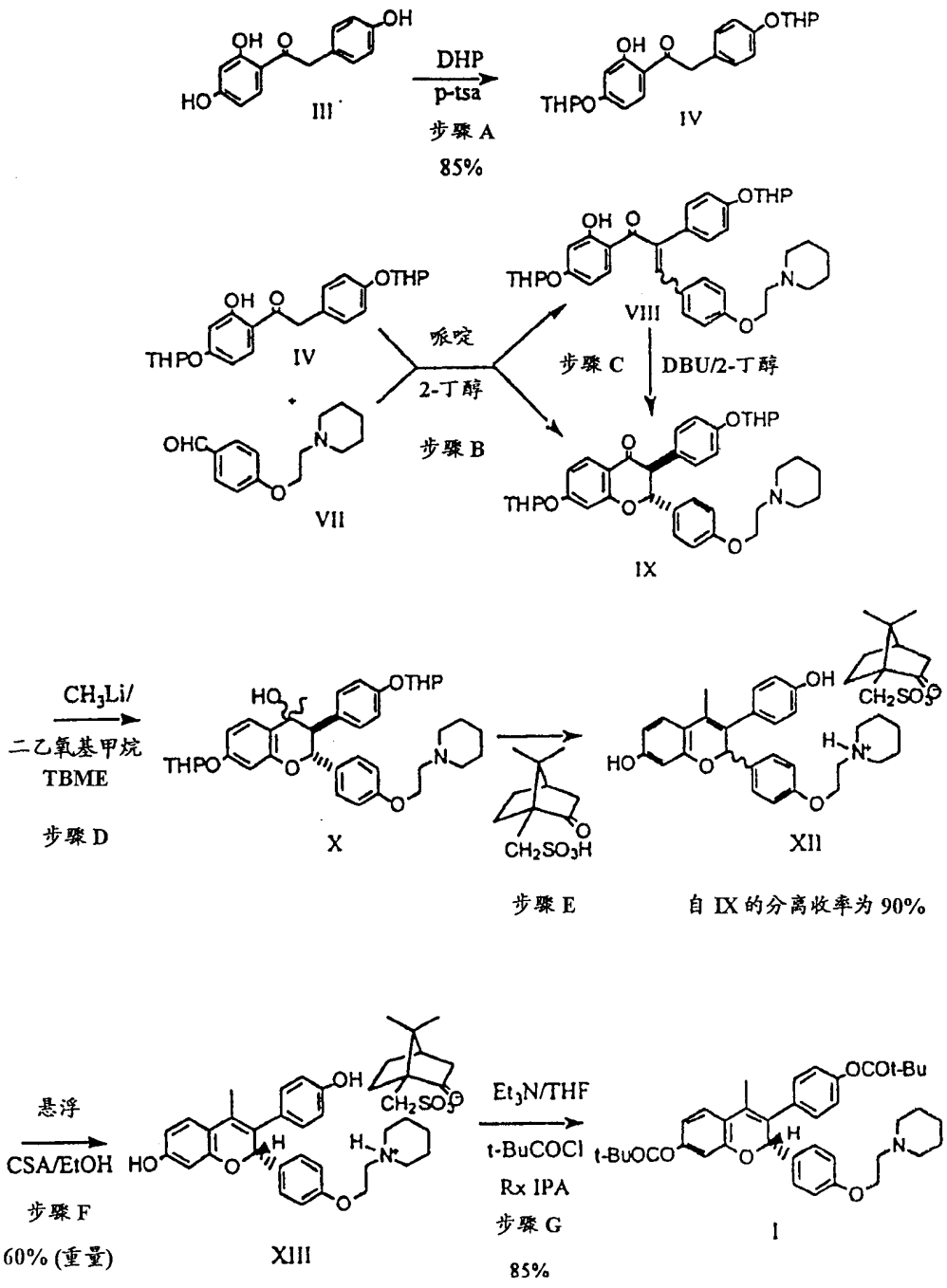
术语“(C_3-C_6)链烷醇”指直链或支链(C_3-C_6)链烷醇，包括异丙

醇、异丁醇、异戊醇和异己醇以及仲醇 2-丁醇、2-戊醇、3-戊醇和2-己醇。优选使用 2-丁醇、异丁醇或异丙醇。更优选使用 2-丁醇。

在此使用的术语“酸不稳定的酚羟基保护基”(HPG)指在酸性条件下如在本发明的步骤 E 条件下脱除的保护基。典型适用的酸不稳定酚羟基保护基包括通常用于有机化学中的酚保护基，包括(但不限于)四氢吡喃基(tetrahydropuranyl)、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基和环丙基甲基。关于酚羟基保护基的介绍可参见“有机合成中的保护基”，T. W. Greene, 第 87-113 页, J. Wiley & Sons, NY, 1984。优选使用四氢吡喃基作为酚羟基保护基(参见实施例 1)。

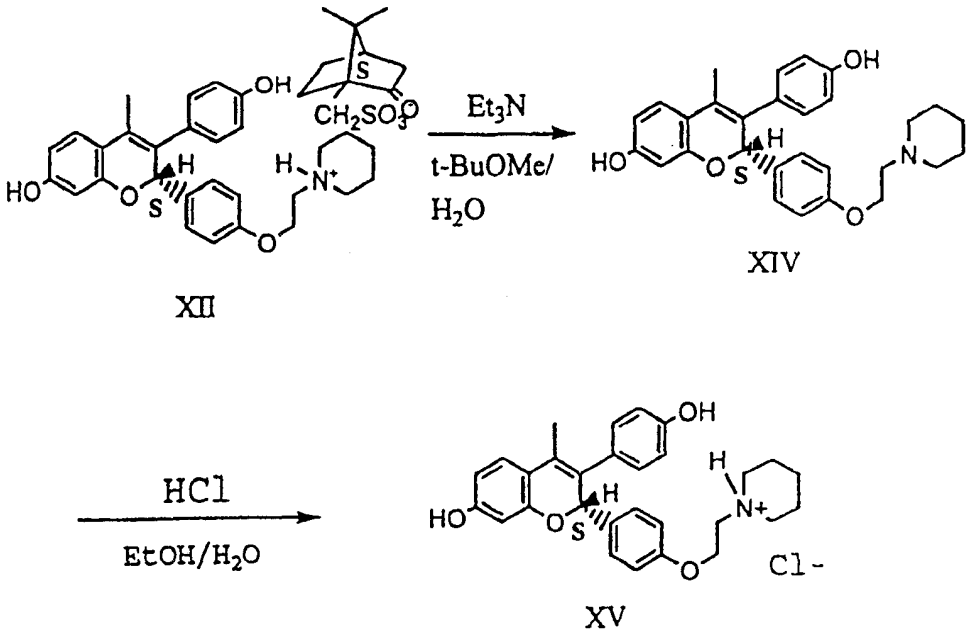
在此使用的术语“受阻有机胺碱”指非亲核有机胺。典型适用的受阻有机胺碱包括 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(“DBN”)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(“Dabco™”)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(“DBU”)和 1,1,3',3'-四甲基胍(“TMG”)。DBN、Dabco、DBU 和 TMG 可得自 Aldrich, Milwaukee WI 53233。优选使用 DBU 和 DBN。更优选使用 DBU。

在此使用的术语“叔胺碱”指三(C_1-C_6)烷基胺，如三乙胺、N-甲基-哌啶和 N-甲基吗啉。优选的叔胺碱为三乙胺。


DHP
p-tsa
步骤 A
85%
吡啶
2-丁醇
步骤 B
步骤 C
DBU/2-丁醇
CH3Li/
二乙氧基甲烷
TBME
步骤 D
步骤 E
自 IX 的分离收率为 90%
悬浮
CSA/EtOH
步骤 F
60% (重量)
Et3N/THF
t-BuCOCl
Rx IPA
步骤 G
85%

流程 I

步骤 H



流程 IA

流程 I 和 IA 步骤的细节在下面介绍:

步骤 A: 在对-甲苯磺酸(“p-tsa”)存在下，在乙酸乙酯中，使式 III 化合物与二氢吡喃(“DHP”)反应，可以制备式 IV 化合物。根据 J. Med. Chem., 1997, 40, 2117-2122 的第 2117 页所述，可制备式 III 化合物。

步骤 B 和 C: 步骤 B，式 VIII 化合物中碳-碳双键的形成包括式 IV 酮化合物与式 VII 醛化合物在溶剂和催化量的哌啶存在下的 Knoevenagel 缩合反应。虽然优选的溶剂为 2-丁醇，但是也可以使用其他的(C_3-C_6)链烷醇，如异丙醇或异丁醇。该缩合反应一般通过在(C_3-C_6)链烷醇中将式 IV 和 VII 化合物的反应混合物加热至回流温度进行，该反应在惰性环境如氮气或氩气环境下进行。Knoevenagel 缩合反应为平衡反应，必须通过去除反应混合物中的水来使反应趋于完成。可以通过蒸馏出醇和水的共沸混合物达到去

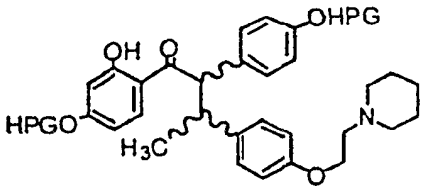
除水的目的。也可以通过使用干燥剂如分子筛或无水硫酸钠来去除反应中形成的水。可以将干燥剂(如使用时)加至反应物中，或者使其存在于外容器例如柱中，在使醇和水的共沸蒸馏液回到反应混合物中之前使其流经该柱。或者，也可以在 Knoevenagel 反应中使用其他的溶剂如芳族烃溶剂，如甲苯或二甲苯，水在这些溶剂中是不相混溶的。当使用芳族烃作为溶剂时，在回流过程中可以通过迪安-斯达克榻分水器去除水。但是，如果使用这些芳族烃溶剂，则必须在进行步骤 C 的异构化反应之前根据上述方法用(C_3-C_6)链烷醇将其替代。式 VIII 化合物异构化为式 IX 化合物的反应也是一个碱催化的平衡过程，其中平衡点取决于该过程所采用的温度、溶剂和碱。在 Knoevenagel 反应进行完毕后，根据所使用的溶剂，VIII 化合物与 IX 化合物的比例为大约 1.6:1 至 2:1。我们发现，在(C_3-C_6)醇、优选 2-丁醇或 2-丙醇中、采用强的受阻有机胺碱如 DBU 或 DBN，可以将该平衡的比例提高至大约 6:1，该比例对于应该避免层析或其他不够有效的纯化方法以使其在工业上可行的生产方法而言还不够高。我们还发现，如果调整式 VIII 和 IX 化合物在(C_3-C_6)醇中的浓度以使式 IX 的反式-苯并二氢吡喃-4-酮在异构化过程中结晶，那么可以驱使平衡彻底向化合物 IX 方向移动。最后，在异构化步骤结束时，反应混合物中 IX 与 VIII 的比例约为 98:2，结晶出的产物中 IX 与 VIII 的比例大于 99:1。采用受阻的有机胺碱如 DBU 或 DBN (与现有技术的碱如乙酸钠或乙酸钾不同)也可以有利地减少酚羟基脱保护产生的副产物。Knoevenagel 反应完成后，冷却所述反应混合物，根据需要加入或去除醇以调节产物的浓度。如果采用的溶剂不是(C_3-C_6)醇，那么可以通过蒸馏去除该非醇性溶剂，并用适当的(C_3-C_6)醇代替。在步骤 C 中，于室温下将这样形成的式 IX 的顺式和反式苯并二氢吡喃-4-酮以及式 VIII 的 E 和 Z 查耳酮的混合物搅拌足够的时间，优选至少 24 小时、但最多 48 小时以使该混合物异构化为式 IX 的纯反式化合物。需要时，可以加入 IX 的晶种以确保

产生 IX 的结晶。过滤 IX 并用异丙醇或 2-丁醇洗涤。DBU 或 DBN 的加入一般并优选在 Knoevenagel 缩合反应完成之后(即在将所述反应混合物冷却至室温之后)并在步骤 C 开始之前。也任选将 DBU 或 DBN 与哌啶一起在步骤 B 开始时加入。使用的哌啶和强受阻有机胺碱如 DBU 的催化量一般约为反应中使用的 IV 化学计算量的 1/3(见实施例 1)。

在 J. Med. Chem, 1997, 40, 2117-2122 的第 2118 页介绍的现有技术方法以 3:2 (60%-40%)的比例得到了 IX 和 VIII 化合物的混合物。根据本发明的方法，可以将 VIII 完全转化为式 IX 的反式化合物，该化合物基本上是化学纯的并且基本上完全不含(即含有低于约 2%或甚至 1%)的式 IX 的顺式异构体和式 VIII 的 E & Z 异构体。

步骤 D: 在甲基化步骤 D 中使用的优选的有机金属试剂为甲基锂，但是也可以使用甲基镁化卤，在氯化铈(III)存在下也可以优选使用甲基镁化氯或甲基镁化溴。优选使用甲基锂(“MeLi”)。

我们发现在步骤 D 中，式 IX 化合物甲基化，式 IX 化合物异构化回到式 VIII 查耳酮。在甲基化剂存在下，式 VIII 查耳酮可产生式 Q 化合物，即烯酮 1,4 加成反应产物。



Q

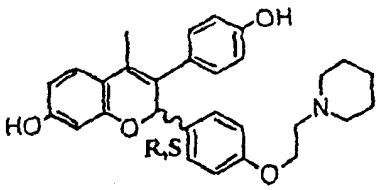
在采用甲基镁化卤于 THF 或乙醚中的现有技术条件下(参见美国专利 5,395,842 或 5,407,947 和 J. Med. Chem., 1990, 33, 第 3216-3222 页)，可以以约 7:1 的比例获得 VIII 和 Q，并且一般可以通过层析分离。在单独的 THF 中采用 MeLi 也可以获得 VIII 和 Q 的混合物(参见 J. Med. Chem., 1997, 40, 第 2117-2122 页)，一般需要采用层析将这些混合物分离为纯的化合物。我们发现，可以将式 IX

苯并二氢吡喃-4-酮在一定条件下甲基化以便形成式 Q 化合物的量约低于 3% (IX 与 Q 的比例约大于 27:1)。因为少量的 Q 可以在下一个步骤即 XI 的结晶中的步骤 E 中方便地去除，所以不需要层析。要使得 Q 的含量较低，可以在非极性无环醚溶剂如乙醚、叔丁基甲基醚、二甲氧基乙烷或二乙氧基甲烷中，在无水条件下采用甲基锂作为甲基化剂进行甲基化。优选的无环醚溶剂为叔丁基甲基醚。使用有环的醚如 THF 作为唯一的溶剂一般会导致产生大量的式 Q 化合物。也可以使用其他的非极性溶剂如甲苯或异丙基苯，但是不那么方便，这是因为这些溶剂的沸点相对较高，因此难以去除的缘故。也可以使用上述无水无环醚与无水芳族烃如异丙基苯或甲苯的混合物，优选采用异丙基苯和 THF 的混合物。优选的非质子溶剂为纯无水醚，特别是二乙氧基甲烷(“DEM”)和叔丁基甲基醚(“TMBE”)。在步骤 D 中，至少需要约 2.8 当量、优选约 3 当量的甲基锂；更少量的甲基锂会导致产生更大量的 Q。优选的甲基化剂为甲基锂在 DEM 中的 8%的溶液。也可采用其他商业可获得的甲基锂如甲基锂的 1.4M 的乙醚溶液或甲基锂的 1.0M 的异丙基苯/THF(9:1, v/v)溶液，但是不如它们的稀释液即较低浓度的甲基化剂更优选，并且它们也产生较多的 Q。甲基化优选在干燥、不含氧的惰性环境如干燥氮气或氩气环境下进行。甲基化反应一般在无水、惰性环境条件下，于约-20℃至约 50℃，优选约-20℃至 20℃，最优选约 0℃至约 5℃温度下进行。在现有技术中，甲基化一般在-78℃下进行。

根据本发明方法的优选的方面，将 8%的甲基锂的二乙氧基甲烷(“DEM”)溶液与作为反应溶剂的叔丁基甲基醚(“TBME”)一起使用，由甲基锂产生的烷基化几乎仅在羰基碳上发生，而由 VIII 的 1,4 Michael 烷基化产生的 Q 低于 1-2%。该反应优选在氮气或氩气惰性环境中、于约 0℃至约 5℃的温度下进行。采用酸水溶液、优选氯化铵水溶液猝灭该反应物，用盐水洗涤含有化合物 X 的有机层，随后不经进一步纯化或层析用于下一步骤(参见 J. Med. Chem

1997, 40, 2117-2122 的 2117 页。也参见 J. Med. Chem. 1990, 33, 3216)。

步骤 E: 在现有技术中，式 X 化合物的脱水和去保护步骤(脱除优选的 THP 酸不稳定酚羟基保护基)采用 90%的乙酸于 90℃进行，得到式 Z 双酚游离碱。现有技术的脱水-去保护步骤中，从式 Z 产物中去除乙酸时比较困难，并且由于形成杂质而使得产生的无定形物质的颜色由淡粉色变为红色。式 Z 游离碱反应产物中含有大量的溶剂，并且不稳定。而且现有技术中的高温也是不利的并且引起去保护的双酚 Z 的分解。另外，现有技术的方法还需要层析以纯化式 Z 游离碱化合物。



Z

我们发现了一个在步骤 E 中完成脱水和去保护的新方法。该方法快速，并且在室温下进行，从而减少了杂质的形成。而且，双酚即式 Z 的游离碱一旦形成即可转化为式 XI 的外消旋(S)-樟脑磺酸加成盐而无需分离，该盐比双酚游离碱 Z 更稳定。步骤 E 的另一个优点为式 XI 组成可以以固体结晶物质产生，并可以以高产率被分离，而且通过直接从反应溶剂中结晶可以容易地纯化，而无需任何昂贵的层析操作。式 XI 的外消旋(S)-樟脑磺酸加成盐组成是新的物质组成，在以前没有分离或介绍过。步骤 E 的方法根据下述进行。浓缩得自以前步骤 D 的式 X 化合物的 TBME 溶液，将如此得到的残留物溶于惰性溶剂如低级醇(包括如甲醇、乙醇或异丙醇)或酮或醇的混合物中，优选乙醇，最优选乙醇、甲醇和异丙醇的混合物(18:1:1, v/v/v)。X 的浓度优选为约 1000g/L 至约 200g/L，最优选约 340g/L。加入至少约 1.0 至约 1.5 当量、优选约 1.1 当量的(S)-樟脑磺酸

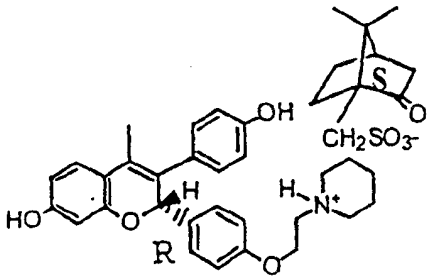
[“(S)-CSA”]，于室温下将该溶液搅拌 24-48 小时，优选约 24 小时，在此过程中式 XI 的外消旋(S)-CSA 酸加成盐组成结晶。在结晶过程中，任选再加入溶剂如异丙醇以保持流动性。滤出式 XI 外消旋 R,S/S,S 组成，用非甲醇的醇溶剂如异丙醇洗涤并干燥。该过程最好在惰性环境如氩气或氮气环境下进行。分离得到的为结晶固体的式 XI 组成还具有一个优点，即可以将其用于下面所述的步骤 F 的新的动态拆分过程中。

在步骤 E 的优选实施方案中，将式 X 化合物脱水、去保护，并将如此形成的双酚转化为式 XI 的非对映体酸加成盐的混合物，这是通过使 X 与化学计算过量的至少约 1.0-1.5 当量、优选约 1.1 当量的(S)-CSA 于室温下，在包括乙醇、优选用 5% (v/v)甲醇和 5% (v/v)异丙醇变性的乙醇的溶剂中接触进行的。将如此形成的反应混合物搅拌约 15 分钟，式 XI 的非对映体酸加成盐混合物开始结晶。如果结晶情况良好，那么淤浆会变得很稠，因此再加入 5 体积的异丙醇，于约 20℃将该淤浆搅拌至少 24 小时。过滤分离式 XI 的非对映体酸加成盐的结晶混合物，于通风炉中、在低于 50℃温度下干燥，以 90%产率(由化合物 IX 的产率)得到式 XI 的 S,S-R,S-非对映体-(S)-CSA 酸加成盐的混合物，化学纯度为 97.8%。

步骤 F: 在现有技术方法中，外消旋的式 Z 游离碱化合物分离为其组分 R & S 对映体的过程是通过采用手性固定相经高成本和耗时的层析来进行的，或者是通过向式 Z 化合物在二氯甲烷/二甲基甲酰胺混合液中的溶液中加入(S)-樟脑磺酸，从而使在位制备的非对映体(S)-樟脑磺酸盐混合物分级结晶的传统拆分方法来进行的。这种现有技术方法也使用氯化烃二氯甲烷，而该试剂是既昂贵又危险的。现有技术中拆分的产率较低，不需要的 R,S 非对映体被浪费或者经冗长的过程循环，该过程包括采用高温氢氧化锂碱-催化的外消旋化，以产生式 Z 化合物游离碱双酚化合物，然后必须将其在位再次转化为外消旋的式 XI 的(S)-樟脑磺酸盐并根据前述再次拆

分。

我们发明了一个新的动态拆分方法(步骤F)，可以用于拆分XI化合物，该方法不仅避免了现有技术方法的缺点，而且也具有优异的旋光和化学产率。本发明在步骤F中提供了一个优异的新的动态拆分方法，该方法不仅避免了现有技术方法的缺点，而且也以高的产率和旋光纯度提供了式XII盐化合物的S,S-非对映体。该动态拆分方法一个具体特征为可以同时进行式XI的(S)-樟脑磺酸加成盐非对映体混合物的拆分和不需要的式XII化合物的R,S-非对映体的外消旋化，这样可获得式XI的R,S-S,S-非对映体酸加成盐原料混合物中达130%的式XII的S,S-非对映体。该动态拆分方法避免了上述现有技术方法的缺点，包括需要大规模时不切合实际的层析过程以及需要单独的碱-催化外消旋化步骤，同时避免了需要再形成式XI的非对映体(S)-樟脑磺酸盐以回收和循环不需要的、相对的式XIII化合物的R,S-非对映体:



XIII

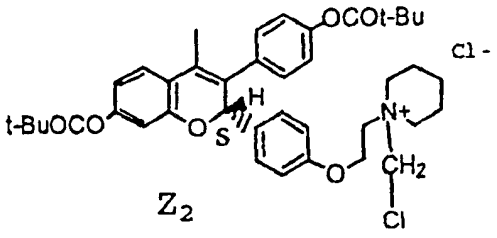
我们的改进的动态拆分方法也避免使用现有技术拆分方法中使用的二氯甲烷/二甲基甲酰胺溶剂混合物，同时将式XII化合物的旋光纯度提高至99%对映体过量(“de”)，而现有技术中仅为92% de，重量产率大于60%(现有技术为41%)。

本发明方法的步骤F的特征在于：将式XII的(S)-樟脑磺酸盐的非对映体混合物在含有(S)-樟脑磺酸的约6体积(4-8体积)的乙醇、优选无水2B乙醇(95%乙醇-5%水)中的悬浮液加热，其中存在

约 0.15 摩尔量至约 1.2 摩尔量、优选约 0.5-约 0.7 摩尔量、最优选 0.6 摩尔量(约 20%(重量))的催化量的(S)-樟脑磺酸，温度为 50℃至乙醇的沸点，优选温度为约 70-80℃，更优选约 70-75℃，加热时间为直至式 XI 的非对映体(S)-樟脑磺酸盐 S,S:R,S 在整个反应混合物中的比例为约 7:1(通常少于 24 小时)。最好在加热和冷却过程中，于惰性环境如氮气或氩气环境下搅拌该反应混合物。将反应混合物冷却至室温约 4-24 小时，优选约 4-6 小时，然后过滤分离旋光纯的式 XII 的双酚(S)-樟脑磺酸盐，用醇如乙醇或异丙醇洗涤并干燥。

我们认为，在该酸催化过程中，不需要的式 XIII 的酸加成盐的 R,S-非对映体可以溶解，并且可以在 2H-苯并吡喃环系的 2-位外消旋化，得到式 XI 的 S,S 和 R,S (S)-樟脑磺酸加成盐混合物。溶解性较小的 S,S 非对映体酸加成盐结晶出来，使得更多的 R,S-非对映体进入溶液中。这样，R,S/S,S 盐平衡主要趋向于 S,S 形式，即式 XII 化合物。

步骤 G: 在现有技术方法中，首先通过用碳酸钾水溶液处理将式 XII 的(S)-樟脑磺酸盐化合物转化为式 Z 游离碱化合物的(S)-对映体，经用溶剂萃取分离，干燥如此形成的溶液并浓缩。在第二个步骤中，用新戊酰氯和三乙胺在二氯甲烷中进行处理，将式 Z 游离碱化合物的(S)-对映体转化为式 I 化合物。在大规模使用时，该方法浪费许多萃取溶剂并且非常耗时，在冗长的处理过程中导致不稳定的式 Z 游离碱的分解。另外，我们还观察到式 I 化合物与二氯甲烷反应，产生不需要的杂质式 Z_2 的氯代甲基季铵盐:



Z_2

步骤 H: 在流程 1A 的步骤 H 中，可以直接通过碱化游离(S)-樟脑磺酸盐(XII)得到化合物 XIV，不经分离，转化为化合物 XV，由化合物 XII 制备化合物 XIV 的盐酸酸加成盐化合物 XV。任选通过重结晶纯化化合物 XV。碱化游离通过将盐 XII 悬浮于水和不相混溶的有机溶剂的混合物中进行，游离碱(化合物 XIV)在该有机溶剂中是可溶的，加入 1-2 个当量(优选约 1.4 当量)的碱如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，或优选加入叔有机碱如三烷基胺或吡啶，优选三乙胺。所述不相混溶的有机溶剂可以为醚、酮、酯、卤代烃，优选醚或酯，最优选叔丁基甲基醚(t-BuOMe)。搅拌如此形成的混合物，优选在室温下进行搅拌，直至得到完全溶液。分离下面的水层，用有机溶剂萃取。合并含有化合物 XIV 的所有有机溶剂和萃取物，用盐水洗涤并通过硅胶过滤。浓缩滤液，用与水相混溶的醇溶剂优选乙醇代替该溶剂。

冷却化合物 XIV 的醇溶液，优选冷却至约 5℃，在搅拌下(于约 3)缓慢加入 1-2 当量(优选约 1.1 当量)的 2N 盐酸。继续搅拌 30 分钟，然后加入水。再继续搅拌 1-6 小时，优选约 2 小时，同时保持温度约 0-25℃，优选约 5-10℃。滤出化合物 XV 的结晶，用水洗涤，于室温下、真空中缓慢通入氮气流下干燥。任选使化合物 XV 从与水相混溶的醇溶剂和水中重结晶，优选乙醇和水，最优选乙醇/水(1:4, v/v)。

本发明的方法避免了现有技术的上述缺点，包括在本发明的方法中不分离式 Z 游离碱的(S)-对映体，而是由式 XII 前体在位产生并立即转化为式 I 的双新戊酸酯的(S)-对映体。本发明的方法还具有这样的优点，即可以以较之现有技术的方法更高的旋光和化学纯度以及更高的产率产生式 I 化合物。因为本发明的方法也避免使用二氯甲烷，所以，式 I 化合物也没有被式 Z_2 杂质所污染。

步骤 G 的方法一般通过将式 XII 化合物悬浮于约 2-8 体积的 THF(优选无水 THF)中进行。向该悬浮液中加入化学计算过量的三

乙胺。使用大约 3-6 当量、优选大约 3-4.5 当量、最优选大约 4.1 当量的三乙胺。将如此形成的溶液冷却至大约-30℃至 0℃、优选大约-20℃至-15℃。向该冷却的溶液中加入大约 2-4 当量、优选大约 2.9 当量新戊酰氯(三甲基乙酰氯)的约 1 体积的 THF、优选无水 THF(相对于 XII 的量)的溶液。在反应过程中，最好在惰性环境如氮气或氩气下搅拌该混合物。使该反应混合物反应至基本完全，最好保持温度低于约 15℃。然后通过用惰性、与水不相混溶的低沸点溶剂(不包括卤代烃)、优选叔丁基甲基醚稀释该反应混合物，用温和碱的水溶液(如碳酸氢钠或碳酸钾，优选碳酸氢钠)洗涤该反应混合物来破坏过量的新戊酰氯，从而可以方便地分离式 I 化合物。

本发明的方法还包括对式 I 化合物的最终纯化步骤。该纯化步骤一般包括使式 I 化合物从低级醇(不包括甲醇)如异丙醇或 2-丁醇、优选 18 体积的异丙醇中结晶。结晶任选包括使式 I 化合物的醇溶液与活性炭接触、过滤活性炭、浓缩并冷却纯化的溶液，从而得到式 I 化合物的结晶，可以通过过滤将其分离。以这种方式，可以获得基本化学纯即含有低于 0.5%的化学杂质的 99.5%的式 I 化合物，旋光纯度大于 99%。

通过在步骤 E 和步骤 F 中采用(R)-樟脑磺酸，可以对该方法进行改进，从而在步骤 E 中得到式 XIV 的 R,R/S,R-外消旋非对映体酸加成盐(实施例 6)，在步骤 F 中得到式 XV 的(R)-CSA 的 R,R-非对映体酸加成盐(实施例 7)，在步骤 G 中得到式 I 化合物的 R-对映体(实施例 8)。

用于拆分非对映体(S)-樟脑磺酸盐 XII 的另外的常规方法的描述

本发明的方法还包括通过在乙醇中结晶拆分式 XI 组成，得到基本旋光纯的式 XII 的 S,S-非对映体。该方法有利地避免了使用二氯甲烷和二甲基甲酰胺。而且，可以在酸性条件下，将含有大部分的不需要的式 XIII 的 R,S-非对映体的母液通过外消旋化为需要的

式 XII 化合物的 2,2-非对映体循环，采用酸性条件可以避免形成式 Z 的游离碱并避免需要形成式 XI 的(S)-CSA 酸盐。然后根据前述方法，通过外消旋化将产生的式 XI 化合物再拆分得到另外的 XII。

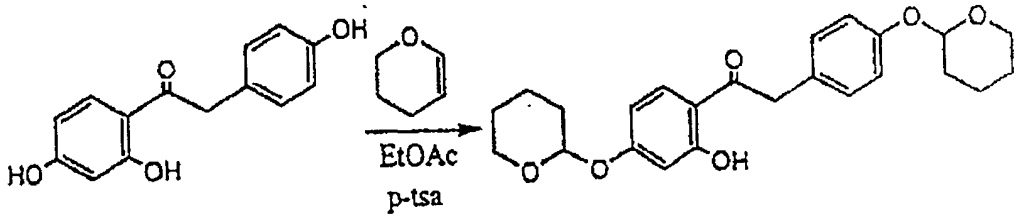
于惰性环境如氮气或氩气环境下，加热并优选在搅拌下将式 XI 化合物溶于乙醇(优选 95:5 (v/v)乙醇:水)中。乙醇的用量为 25-35 体积，优选约 30 体积。当得到完全溶液后，将该溶液冷却至大约 15-25℃、优选大约 20℃，于该温度下保持 1-24 小时，优选大约 6 小时。过滤分离式 XII 化合物，用乙醇洗涤。

最好向含有大部分的 R,S-非对映体酸加成盐的母液中加入大约 0.5-0.7 当量的(S)-樟脑磺酸。于 50℃至回流温度、优选大约回流温度下加热这些母液至外消旋化完全。达到的式 XI 化合物的 S,S/R,S 比例通常为大约 47:53。于常压下浓缩将乙醇中的式 XI 化合物的浓度调节至大约 100g/L 至 30g/L、优选大约 60g/L，或者任选再加入式 XI 酸加成盐。于惰性环境如氮气或氩气、搅拌下进行加热。达到所需式 XI 化合物的浓度后，如前将该溶液冷却至约 15-25℃、优选约 20℃，于该温度下保持 1-24 小时，优选大约 6 小时。过滤分离所需的式 XII 的 S,S-化合物，用乙醇洗涤。根据前述方法将母液进行循环。

具体实施方式

实施例 1 (步骤 A)

2'-羟基-4'-四氢吡喃基氧基-2-(4"-四氢吡喃基氧基苯基)苯乙酮的制备



$C_{14}H_{12}O_4$
(244.25)
III

$C_{24}H_{28}O_6$
(412.48)
IV

方法

1. 向配备有机械搅拌器、温度计、氮气入口和冷凝器的 500 ml 三颈圆底烧瓶中，加入 2',4'-二羟基-2-(4"-羟基苯基)苯乙酮(48.85g, 0.2mol)、3,4-二氢吡喃(Aldrich, 91.24 ml, 1.0 mol)和乙酸乙酯(Fisher, 90 ml)。

2. 加入对-甲苯磺酸一水合物"p-tsa"(MCB, 30.4 mg, 0.16 mmol)并用氮气覆盖反应物。此时发生放热反应，在约 5 分钟内温度自 21℃升至约 55℃。

3. 将上述反应物搅拌约 3 小时直到原料向产物的转化完成。反应的过程可以通过 TLC 或 HPLC 监测。

4. 当反应完成后，向反应混合物中加入三乙胺(Aldrich, 1.4 ml, 0.01 mol)。

5. 在减压下浓缩所形成的混合物，并将内部温度维持在 65℃直到收集不到挥发物。

6. 当蒸馏完成后，用氮气破坏部分真空，向残留的油状物中加入 350 ml 异丙醇。

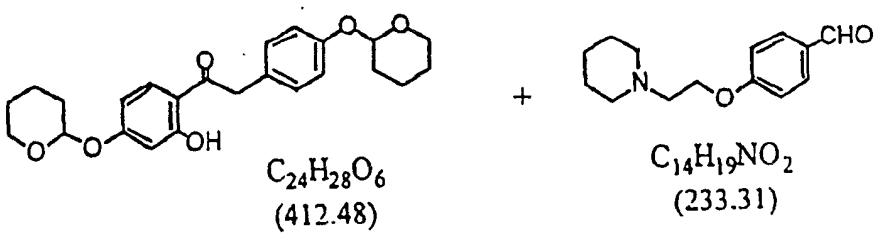
7. 除去热浴，在搅拌下使所形成的溶液冷却至室温；然后用冰浴冷却上述溶液。

8. 搅拌所形成的反应混合物约 1.5 小时并过滤出产物，用 250 ml 冷异丙醇洗涤直到洗涤液无色。

9. 于 40℃在通风烘箱中干燥产物得到 67.9 g (理论收率的 82%)的 2'-羟基-4'-四氢吡喃基氧基-2-(4"-四氢吡喃基氧基苯基)苯乙酮(纯度 99%(HPLC 面积归一法)

实施例 2 (步骤 B & C)

(±)-反式 2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-3-(4'-四氢吡喃基氧基苯基)-7-四氢吡喃基氧基-2,3-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-酮的制备

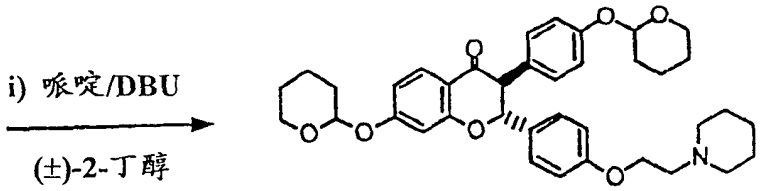


$C_{24}H_{28}O_6$
(412.48)

IV

$C_{14}H_{19}NO_2$
(233.31)

VII



$C_{38}H_{45}NO_7$
(627.78)

IX

方法

1. 向配备有机械搅拌器、温度计、氮气入口和冷凝器(带有接收装置如 Dean-Stark 收集器)的 500ml 三颈圆底烧瓶中，加入 4-(2'-哌啶基乙氧基)苯甲醛(36.75 g, 0.158 mol)和 160 ml 的(±)-2-丁醇(得自 Fischer Scientific)。

2. 加入根据实施例 1 制备的 2'-羟基-4'-四氢吡喃基氧基-(4-四氢吡喃基氧基-苯基)苯乙酮(61.87 g, 0.15 mol)、哌啶(Aldrich, 纯度 99%, 4.26 g, 0.05 mol)和二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯(“DBU') (得自 Aldrich, 97%, 7.61 g, 0.05 mol)，然后用干燥的氮气覆盖反应物。

3. 于大气压力下在搅拌下将所形成的反应混合物加热至回流(98 ℃)。

4. 当达到轻微的回流时，在约 2 小时的时间内缓慢蒸馏出 80 ml

的(±)-2-丁醇。

5. 在无进一步浓缩的情况下，在回流温度下再继续加热反应混合物约 2 小时。通过 HPLC 监测 Knoevenagel 反应。

6. 冷却反应混合物至 80℃并加入 200 ml 异丙醇。

7. 使所形成的反应混合物冷却至 20℃-25℃之间。将所形成的溶液继续搅拌 48 小时，在此期间中间体查耳酮(式 VIII 化合物)环合成式 IX 产物，(±)-反式-2-(4''-[2'''-哌啶基乙氧基]苯基)-3-(4'-四氢吡喃基氧基苯基)-7-四氢吡喃基氧基-2,3-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-酮，它自溶液中结晶出来。如果 6 小时后没有出现结晶，可以加入式 IX 产物的晶种。在此期间顺式-IX 也重排为反式-IX。

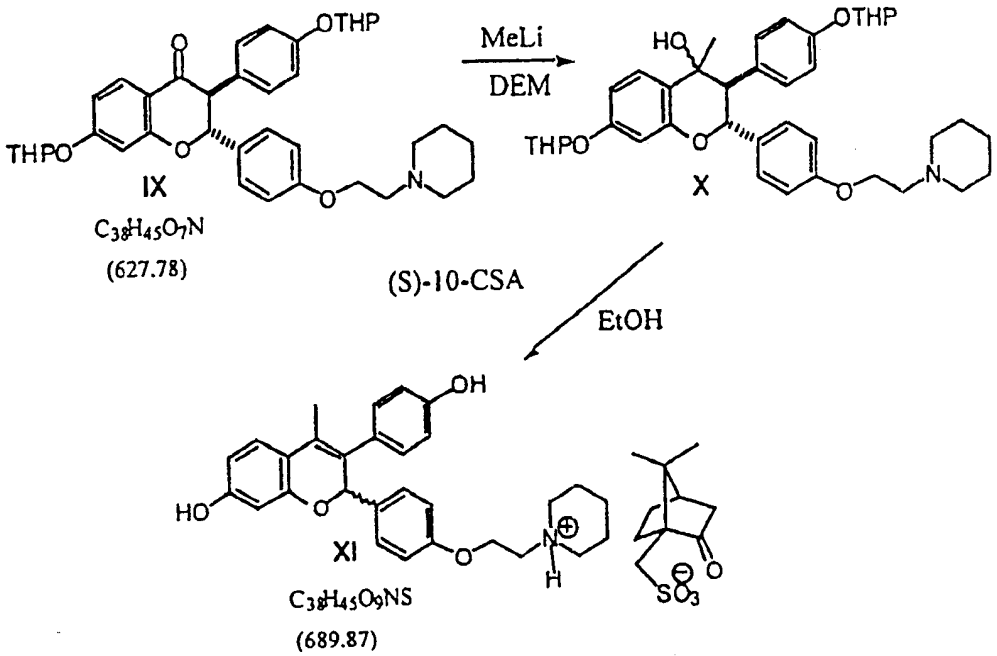
8. 通过过滤收集 IX 的结晶，并用 3 x 90 ml 异丙醇洗涤。

9. 在通风烘箱中于 40℃-50℃的温度间干燥结晶产物得到 81.93 g (理论收率的 86.1%，纯度校正)的式 IX 产物(HPLC 测定纯度 98.9%)。

实施例 3 (步骤 D 和 E)

(2R, S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃

(S)-(+)-樟脑磺酸盐的制备



方法

1. 向配备有机械搅拌器、温度计、氮气入口和加料漏斗的 1 L 三颈圆底烧瓶中，加入实施例 2 的(±)-反式-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-3-(4'-四氢吡喃基氧基苯基)-7-四氢吡喃基氧基-2,3-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-酮(50.0 g, 0.0796 mol)。

2. 加入叔-丁基甲基醚(250 ml)，用干燥的氮气覆盖反应物。

3. 搅拌下冷却所形成的悬浮液至 0℃。

4. 用 30 分钟的时间，向烧瓶中加入二乙氧基甲烷中的 8%甲基锂溶液(75.1 ml, 0.263 mol, 3.3 当量)，同时维持反应混合物的温度在 5℃以下。

5. 将反应混合物保持在 0℃15 分钟，除去冷却浴，使所形成的溶液在 45 分钟内温热至室温。

6. 在室温下保持所形成的反应混合物另外 4 小时，然后冷却该溶液至 0℃。可以通过 HPLC 监测反应。

7. 向反应混合物中滴加氯化铵水溶液(13.1 g 在 50 ml 水中)，使所形成的反应混合物保持在低于 15℃的温度下。

8. 除去冷却浴，于室温下搅拌所形成的混合物另外 2 分钟。

9. 将所产生的澄清溶液转移至 1 L 分液漏斗中，并分离出下层的水相。

10. 用 40 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相。

11. 分离出下层水相。

12. 将上层的有机相加至配备有搅拌器、温度计和蒸馏冷凝器的 1 L 的三颈圆底烧瓶中。

13. 将上述溶液浓缩至 90 ml，保持内部温度低于 76℃。

14. 冷却所形成的残留物至室温。

15. 搅拌所形成的反应混合物，加入 50 ml 的 2B 乙醇(用 5%(体积)甲醇和 5%(体积)异丙醇变性)和(S)-(+)-樟脑磺酸(20.5 g, 0.0876 mol, 1.1 当量)。

16. 继续搅拌所形成的反应混合物约 15 分钟，向所得到的黄色稠浆液中加入 350 ml 异丙醇。直到结晶已很好的出现并且浆液变得非常稠时，才该加入异丙醇。

17. 于约 20℃下搅拌所形成的浆液 24 小时。

18. 在氮气下分离所形成的结晶，如果需要用部分母液清洗烧瓶。

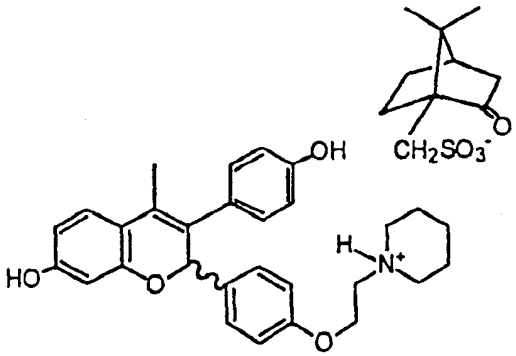
19. 用 50 ml 异丙醇洗涤结晶产物。

20. 在低于 50℃的通风烘箱中干燥结晶产物 24 小时，得到 50.7 g (理论收率的 90%)的(2R, S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃 (S)-(+)-樟脑磺酸盐 (相对于参比标准的纯度为 97.8%，采用 HPLC 测定，在 YMC Basic 5 柱(4.6mm x 250mm)上，流动相为 10 mmol 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液，流速 1.0

ml/min，于 240 nm UV 检测，注射体积 20 μl，浓度 0.4 mg/ml)。

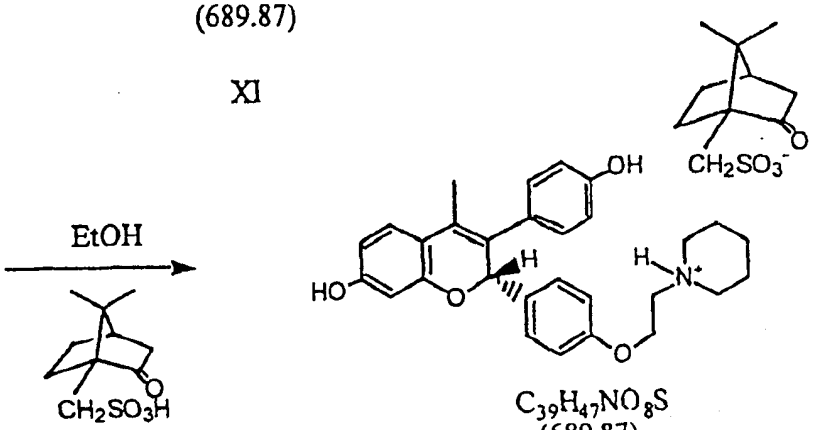
实施例 4 (步骤 F)

(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃 (S)-(10)-樟脑磺酸盐的制备



$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

XI



$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

XII

方法

1.向配备有机械搅拌器、温度计、冷凝器和氮气入口的三颈圆底烧瓶中加入得自实施例 3 的(2R, S)-2-(对-[2"-哌啶基]乙氧基苯基)-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-7-羟基色-3-烯(50g, 0.0725mol)、(S)-(+)-樟脑磺酸(10g, 0.043mol)和 300 ml 的 2B 乙醇。

2. 用氮气充满烧瓶并在搅拌下于 73℃加热悬浮液 24 小时。非

对映体的比例可以通过手性 HPLC 监测(见步骤 6)。

3. 继续搅拌悬浮液并于 1 小时内使之冷却至室温。

4. 在室温下继续再搅拌所形成的悬浮液 4 小时。

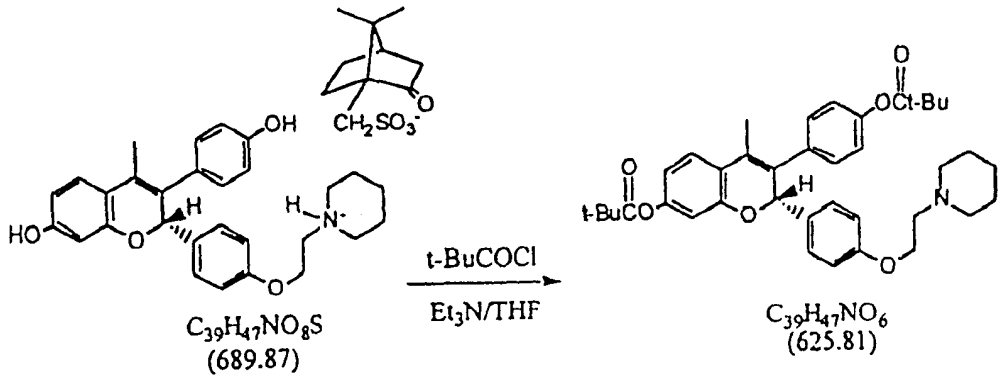
5. 过滤出所形成的结晶并用冷却的(2B)乙醇洗涤。

6. 在通风烘箱中于 50℃干燥结晶产物得到(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃 (S)-(+)-樟脑磺酸盐，29g, (58%)，采用下述方法通过手性 HPLC 测定 de 98%。

光学纯度是在 Chiralpak AD 柱(4.6mm x 250mm, Daicel Chemical Industries Inc.)上测定的，流动相为：己烷/乙醇/二乙胺(85 : 15 : 0.1)，流速：1.4ml/min，于 240 nm UV 检测，注射体积 20 ml，流动相中的浓度 0.5 mg/ml，柱温 26℃。

实施例 5 (步骤 G)

(S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-(1-哌啶基)乙氧基]苯基)-2H-苯并吡喃 4',7-双三甲基乙酸酯的制备



XII I

方法

1. 向 1L 的烧瓶中加入得自实施例 4 的(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃 (S)-(+)-樟

脑磺酸盐(20g, 0.029mol)和 60 ml 的无水四氢呋喃。

2. 用氮气覆盖上述悬浮液。

3. 加入三乙胺(Aldrich, 纯度 99%, 16.5 ml, 0.119 mol, 4.1 当量), 于 15℃-25℃之间搅拌所形成的悬浮液约 10 分钟直到获得完全的溶液。

4. 将所形成的反应混合物冷却至温度在-20℃到-15℃之间。

5. 加入三甲基乙酰氯("t-BuCOCl" , Aldrich,纯度 99%, 10.14g, 0.084mol, 2.9 当量)在 20 ml 无水四氢呋喃中的溶液, 加入的速率应使得所形成的反应混合物的温度不超过-10℃。

6. 保持所形成的反应混合物的温度在-15℃到-10℃之间 15 分钟, 然后在 1 小时内使反应混合物达到 0 到-5℃的温度。

7. 于此温度保持反应混合物直到反应完成。反应在约 1.5 小时内完成, 并可以通过 HPLC (YMC Basic S-5 柱)或 TLC (Analtec silica gel GF 250m, 二氯甲烷/甲醇/氨水 19ml : 1m l: 4 滴, 用碘显色)监测。

8. 向上述反应混合物中加入 80 ml 的叔丁基甲基醚和碳酸氢钠水溶液(7.5g 于 150 ml 水中), 于室温下搅拌所形成的混合物 15 分钟以破坏过量的三甲基乙酰氯。

9. 分离各相并用 7.5 g 氯化钠于 150 ml 水中的溶液洗涤上面的有机层。

10. 分离各相并将上面的有机层转移至配备有蒸馏冷凝器的烧瓶中。

11. 向烧瓶中加入 180 ml 的异丙醇, 并通过常压蒸馏浓缩所形成的溶液。

12. 加入另外的 170 ml 异丙醇(如果烧瓶的空间允许), 并继续浓缩该溶液至最终体积约为 320ml。

13. 向烧瓶中加入 Darco 和 Supercel, 将所形成的混合物回流 15 分钟。过滤上述混合物。该步骤应快速进行以避免在滤器上结晶。

14. 用新鲜的异丙醇洗涤滤器上的 Darco 和 Supercel。

15. 合并滤液和洗涤液并浓缩合并液至最终体积为 320 ml。最终体积对保证适当的纯度、ee 和收率是重要的。通过在 1 个大气压下浓缩溶液或加入异丙醇以获得该最终体积。

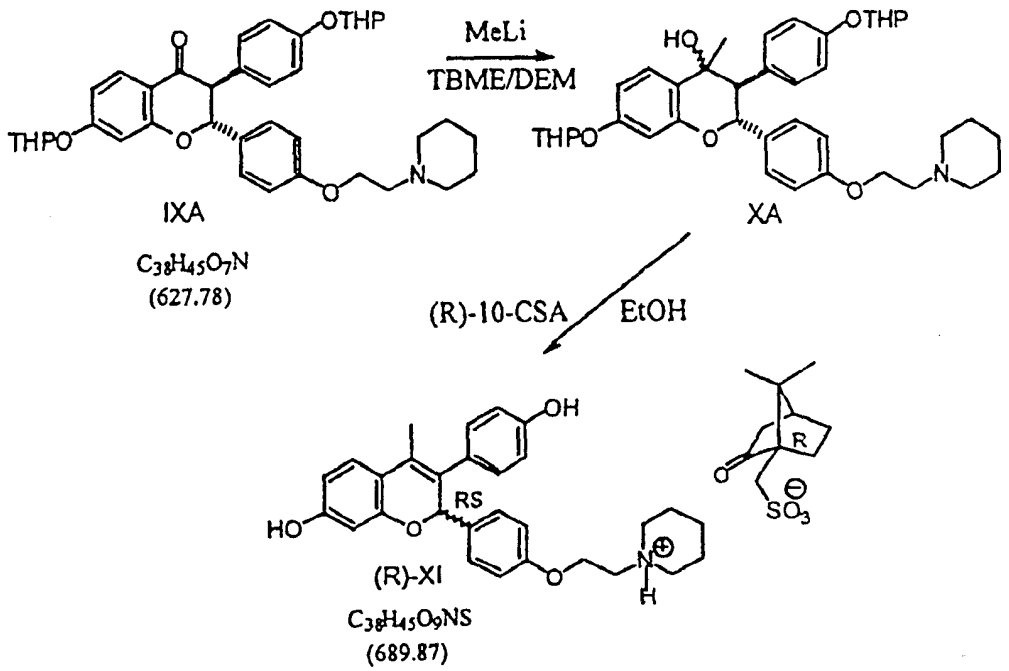
16. 滤出产物并用 40 ml 冷却的(0-5℃)异丙醇洗涤，然后用 108ml 庚烷(得自 Fisher Scientific)洗涤。

17. 在通风烘箱中于 60℃-70℃干燥结晶产物 12 小时得到 15 g (收率 83%，纯度 99%)的式 I 化合物，即(S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-(1-哌啶子基)乙氧基]苯基)-2H-苯并吡喃 4',7-双三甲基乙酸酯(99%化学纯度，通过 HPLC YMC Basic S-5 柱(4.6 mm x 250mm)，流动相：乙酸铵在甲醇/水(85:15)中的 10 mmol 溶液，流速：1.0 ml/min，于 240 nm UV 检测，注射体积 10 ml，浓度 1 mg/ml)。

实施例 6

(2R, S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃

(R)-(10)-樟脑磺酸盐的制备



方法

1. 向配备有机械搅拌器、温度计、氮气入口及加料漏斗的 12 L 三颈圆底烧瓶中，加入实施例 2 的(±) 反式-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-3-(4'-四氢吡喃基氧基苯基)-7-四氢吡喃基氧基-2,3-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-酮(666.3 g, 1.06 mol)。

2. 加入叔-丁基甲基醚(4 L)，用氮气充满烧瓶。

3. 搅拌下将悬浮液冷却至 0℃。

4. 在 30 分钟的时间内，向烧瓶中加入甲基锂溶液(二乙氧基甲烷的 8%溶液，1.0 L)，同时维持温度在 5℃以下。

5. 于 0℃保持 15 分钟后，除去冷却浴，使所形成的溶液在 45 分钟内温热至室温。

6. 在室温下保持另外的 4 小时后，冷却该溶液至 0℃。

7. 滴加饱和的氯化铵水溶液(666 ml)，保持温度低于 15℃。

8. 除去冷却浴，于室温下搅拌该批料另外的 2 分钟。

9. 分离下层的水相。

10. 用 666 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相。

11. 分离下层水相。

12. 浓缩上层的有机相至约 1.2 L。

13. 冷却上述残留物至室温。

14. 搅拌下加入 2.0L 乙醇(用 5% 甲醇和 5%异丙醇变性)和(R)-10-樟脑磺酸(277g, 1.19mol)。

15. 约 15 分钟后，向产生的黄色稠的淤浆中加入异丙醇(2.66L)。

16. 于约 20℃，将上述淤浆搅拌 48 小时。

17. 于氮气环境下过滤分离结晶，需要时用部分母液洗涤烧瓶。

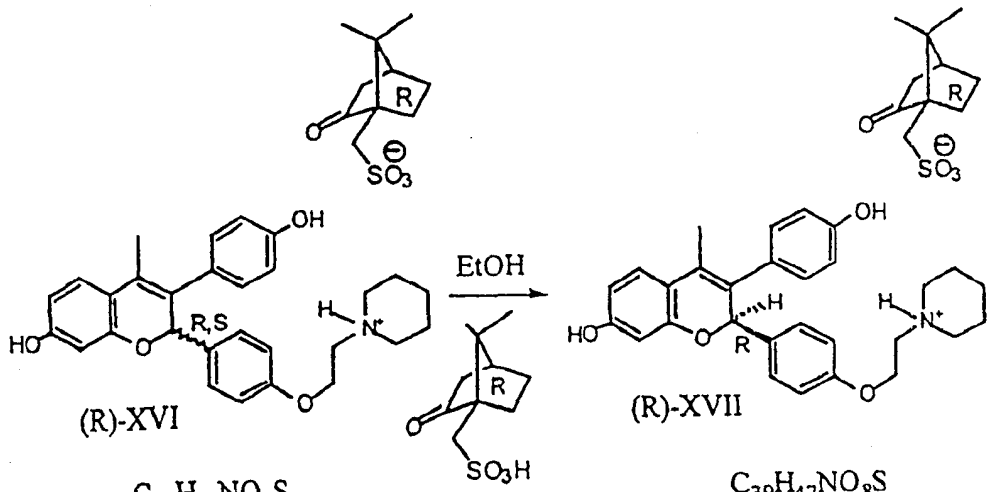
18. 用异丙醇洗涤产物。

19. 在通风炉中、于 50℃以下，将(2R,S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]-苯基)-2H-1-苯并吡喃(R)-(10)-樟脑磺酸盐干燥 24 小时，得到 647g 产物，纯度 97.4%，产率 88% (校正纯度 86%)。

采用 HPLC 测定，在 YMC Basic 柱 S-5 微米(4.6 x 250mm)上，流动相为 10 mmol 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液，流速 1.0 ml/min，注射体积 20L，在甲醇中的浓度 0.4 mg/ml；于 240 nm UV 检测。

实施例 7

(2R)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(R)-(10)-樟脑磺酸盐的制备



$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

方法

1. 向配备有机械搅拌器、温度计、冷凝器和氮气入口的 12 L 三颈圆底烧瓶中，加入(2R,S)-2-(p-[2"-哌啶基]乙氧基苯基)-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-7-羟基色-3-烯(R)-(10)-樟脑磺酸盐(实施例 6 化合物)(630g, 0.913mol)、(R)-(-)-樟脑磺酸(12.8g, 0.054mol)和 2B(190 标准强度)乙醇(2.55L)。

2. 用氮气充满烧瓶，于 73℃(内部温度)、搅拌下将悬浮液加热 24 小时。

3. 继续搅拌并用 1 小时使溶液冷却至 12℃。

4. 再继续搅拌 4 小时。

5. 滤出结晶并用 200 标准强度的冷乙醇洗涤。

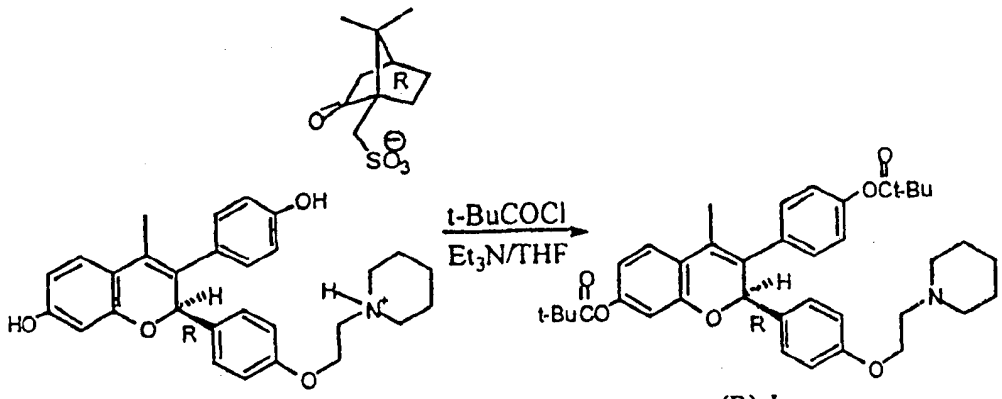
6. 于 50℃下在通风炉中干燥产物，得到 375.8g (60%产率)、de 98%的(R)-2-(p-[2"-哌啶基]乙氧基苯基)-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-7-羟基色-3-烯(1R)-(10)-樟脑磺酸盐。

YMC Basic 柱 S-5 微米(4.6 x 250mm)，流动相为 10 mmol 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液，流速 1.0 ml/min，注射体积 20ml，在甲醇中的浓度 0.4 mg/ml；于 240 nm UV 检测。

经 HPLC 采用 Chiralpak AD 柱(250mm × 4.6mm) (Daicel Chemical Industries Inc.)测定旋光纯度，流动相：己烷:乙醇:二乙胺(85:15:0.1)，流速：1.4ml/min，于 240nm UV 检测，注射体积 20ml，在流动相中的浓度：0.5mg/ml，柱温 26℃。

实施例 8

(R)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-(1-哌啶子基)乙氧基]苯基)-2H-苯并吡喃 4',7-双三甲基乙酸酯的制备



(R)-XII

$C_{39}H_{47}NO_8S$

(689.87)

(R)-I

$C_{39}H_{47}NO_6$

(625.81)

方法

1. 向 5 L 三颈烧瓶中，加入(2R)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐(实施例 7 的化合物)(370g, 0.536mol)无水四氢呋喃(1.4L)的溶液。

2. 用氮气覆盖悬浮液。

3. 加入三乙胺(310ml, 0.222mol)，于 15℃-25℃将悬浮液搅拌约 10 分钟至获得完全溶液。

4. 将混合液冷却至-20℃至-15℃。

5. 加入三甲基乙酰氯(195.8g, 0.162mol)的无水四氢呋喃(370ml)溶液，滴加速度使得反应温度不超过-10℃。

6. 将温度保持于-15℃至-10℃ 15分钟，然后用1小时使该批料升至0℃至-5℃。

7. 保持该温度至反应完全。

8. 加入80ml叔丁基甲基醚(1.5L)和碳酸氢钠溶液(141g于2.25L水中)，于室温下搅拌该批料15分钟。

9. 分离各相，用氯化钠溶液(141g于2.25L水中)洗涤上面有机层。

10. 分离各相，将上面有机层转移至配有蒸馏冷凝器的烧瓶中。

11. 加入异丙醇(3.5L)，常压蒸馏浓缩该溶液。

12. 当空间容许时，再加入异丙醇(3.0L)，并继续浓缩溶液至约6.0L终体积。

13. 加入Darco (37g)和Supercel (37g)并回流15分钟。

14. 滤出Darco和Supercel，用热异丙醇(1.0L)洗涤。

15. 合并滤液和洗涤液，浓缩至约6.0L的终体积。

16. 搅拌下将该批料冷却，结晶过夜。

17. 滤出产物，用冷异丙醇洗涤。

18. 于60℃、真空炉中干燥该批料。得到(R)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4''-[2'''-(1-哌啶子基)乙氧基]苯基)-2H-苯并吡喃4',7-双三甲基乙酸酯294g (产率: 88%; 99% ee, 纯度99%)。

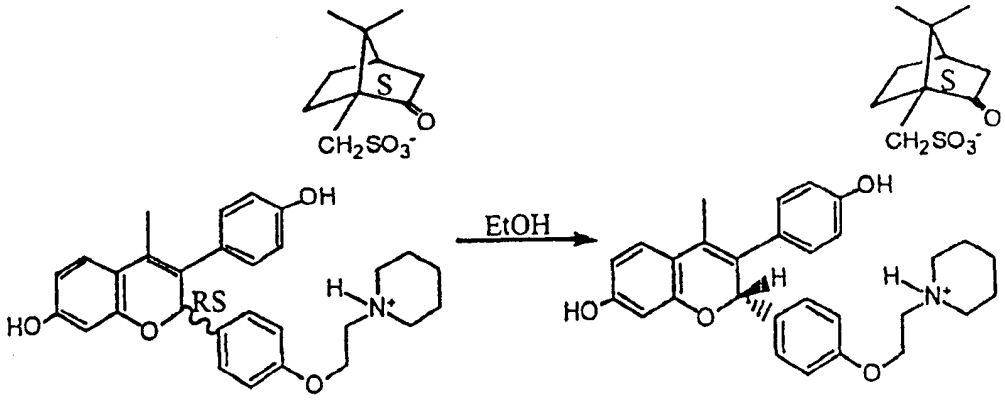
经HPLC测定化学纯度，采用YMC Basic S-5微米柱(4.6mm x 250mm)，流动相为10 mmol乙酸铵的甲醇/水(85:15)溶液，流速1.0 ml/min，于240 nmUV检测，注射体积10μL，浓度为1 mg/ml。

经HPLC采用Chiralpak AD柱(250mm × 4.6mm) (Daicel Chemical Industries Inc.)测定旋光纯度，流动相: 己烷:乙醇:异丙醇:二乙胺(95:3:2:0.1)，流速: 1.0ml/min，于240nm UV检测，注射体积10μL，

在流动相中的浓度：2mg/ml，柱温 26℃。

实施例 9

(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐的制备



XI

$C_{39}H_{47}NO_8S$

(689.87)

(S)-XII

$C_{39}H_{47}NO_8S$

(689.87)

方法

1. 向 2L 配有磁力搅拌子的 Erhlenmeyer 烧瓶中，加入(2R,S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐(实施例 3 的化合物)(25g, 0.072mol)和 190 标准强度乙醇(750ml)。

2. 搅拌并加热该悬浮液至得到澄清溶液。

3. 去除热源，继续搅拌使溶液冷却至室温。

4. 需要时，用(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐。

5. 于室温下，继续搅拌 24 小时。

6. 滤出结晶，用 190 标准强度的冷乙醇洗涤。

7. 于 50℃、在通风炉中干燥产物。得到(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-

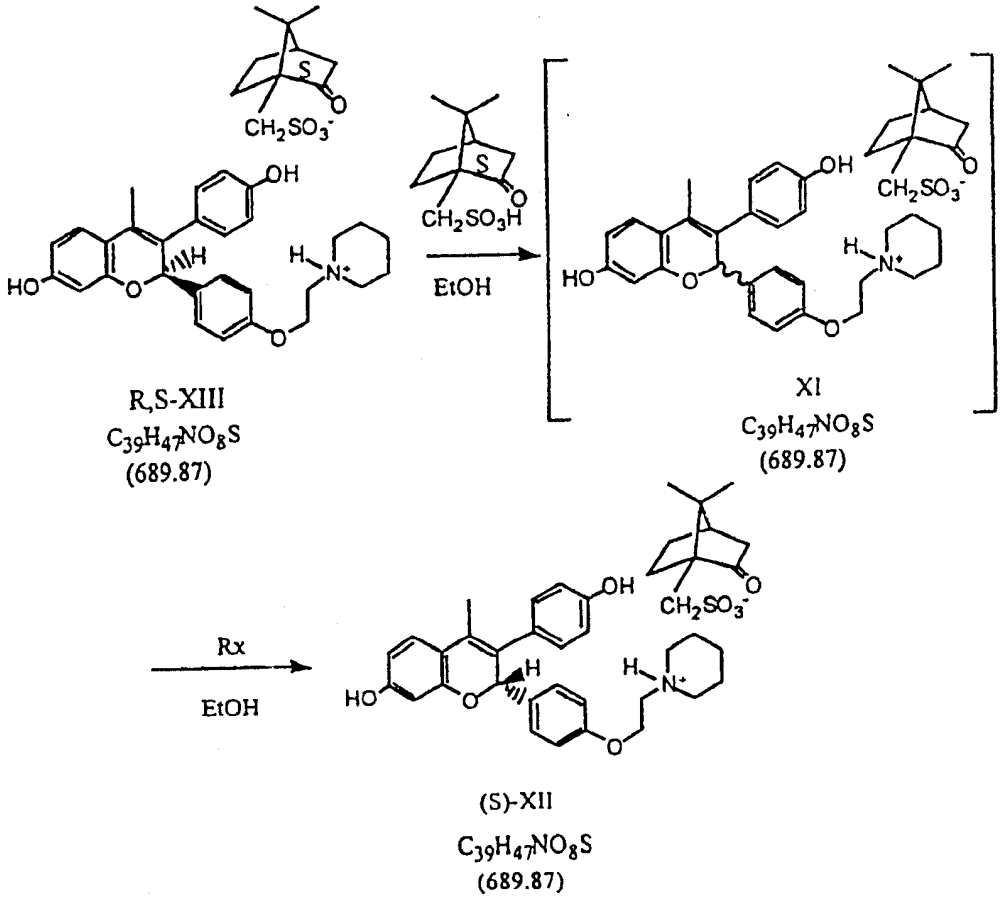
樟脑磺酸盐 9.89g (校正纯度 39.6%)，纯度 96.5%，de 96.6%。

采用下列 HPLC 系统测定纯度：YMC Basic 柱 S-5 (4.6 × 250mm)。流动相为 10 mmol 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液，流速 1.0 ml/min，注射体积 20μl，在甲醇中的浓度为 0.4 mg/ml，于 240 nm UV 检测。

经 HPLC 采用 Chiralpak AD 柱(250mm × 4.6mm) (Daicel Chemical Industries Inc.)测定旋光纯度，流动相：己烷:乙醇:二乙胺(85:15:0.1)，流速：1.4ml/min，于 240nm UV 检测，注射体积：20μl，在流动相中的浓度：0.5mg/ml，柱温 26℃。

实施例 10

由含有 2-(R)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐的母液中制备 2-(S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐



R,S-XIII
$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

XI
$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

(S)-XII
$C_{39}H_{47}NO_8S$
(689.87)

方法

1. 向实施例 9 的母液和洗涤液中加入(S)-(10)-樟脑磺酸(0.25g)，于常压、氮气下缓慢蒸馏浓缩该溶液至约 225ml。

2. 继续搅拌并回流该溶液至非对映体樟脑磺酸盐的比例约为 47:53 (S,S:R,S)。

3. 去除热源，继续搅拌使溶液冷却至室温。

4. 需要时，用(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌

啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐结晶作为晶种。

5. 于室温下，继续搅拌 24 小时。

6. 滤出结晶，用 190 标准强度的冷乙醇洗涤。

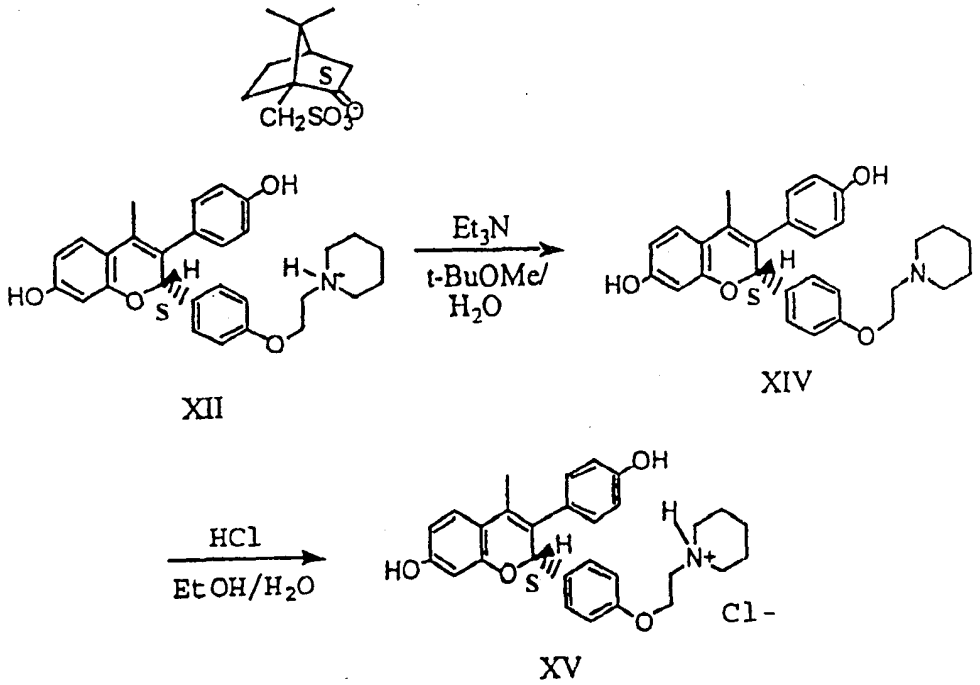
7. 于 50℃、在通风炉中干燥产物。得到(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"'-哌啶基乙氧基]苯基)-2H-1-苯并吡喃(S)-(10)-樟脑磺酸盐 3.6g (24%)，纯度 95%，de 96%。

采用下列 HPLC 系统测定纯度： YMC Basic 柱 S-5 (4.6 × 250mm)。流动相为 10 mmol 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液，流速 1.0 ml/min，注射体积 20μl，在甲醇中的浓度为 0.4 mg/ml，于 240 nm UV 检测。

经 HPLC 采用 Chiralpak AD 柱(250mm × 4.6mm) (Daicel Chemical Industries Inc.)测定非对映体比例，流动相： 己烷:乙醇:二乙胺 (85:15:0.1)，流速： 1.4ml/min，于 240nm UV 检测，注射体积： 20μl，在流动相中的浓度： 0.5mg/ml，柱温 26℃。

实施例 11

(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"-哌啶基]乙氧基)苯基)-2H-苯并吡喃盐酸盐(XV)的合成



A. 化合物 XV 的制备

向(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"-哌啶基]乙氧基)苯基)-2H-苯并吡喃(1S)-10-樟脑磺酸盐(化合物 XII) (400g)的叔丁基甲基醚(5.5L)和无菌注射用水(3.5L)的悬浮液中加入三乙胺(114ml)。将该混合液搅拌至形成完全溶液。分离下面水层，用叔丁基甲基醚(1.5L)萃取。合并叔丁基甲基醚层，用盐水(2L)洗涤，然后减压浓缩至 2L，通过硅胶(150g)过滤；然后用叔丁基甲基醚(1.5L)洗涤硅胶。合并含有(2S)-7-羟基-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2-(4"-[2"-哌啶基]乙氧基)苯基)-2H-苯并吡喃(化合物 XIV)的滤液和洗涤液，用乙醇(190 标准强度, USP)(1.7L)代替溶剂。

在搅拌下，用 30 分钟向冷却至约 5℃ 的该溶液中缓慢加入 2N HCl (320ml)。继续搅拌 30 分钟，然后加入无菌注射用水(4.5L)。再继续

搅拌 2 小时，同时保持温度约 5℃至 10℃。滤出结晶产物(XV)，用无菌注射用水(1.0L)洗涤，在缓慢氮气流下、于室温下真空中干燥。(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4''-[2''''-哌啶基]乙氧基)苯基)-2H-苯并吡喃盐酸盐(化合物 XV)的产量为 244g (85%)。

B. 化合物 XV 的重结晶

将(2S)-7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-甲基-2(4''-[2''-哌啶基]乙氧基)苯基)-2H-苯并吡喃盐酸盐(化合物 XV) (4g)溶解于回流的 190 标准强度的乙醇(40ml)中。将该溶液冷却至室温，加入水(160ml)。过滤该混合液，于室温、真空下缓慢氮气流干燥纯化的化合物 XV。产量 3.28g (82%)。

等度 HPLC 分析测定化合物 XV 的化学纯度

流动相	10mM 乙酸铵的甲醇/水(65:35)溶液
柱	YMC basic 5mm 120A (4.6mm × 250mm)，维持温度 30℃
流速	1.0ml/min
注射体积	10ml
样品制剂	0.5mg/ml
检测器	240nm

HPLC 分析测定(+)-XIV 和 XIV 的(-)-R-对映体的旋光纯度

流动相	己烷/乙醇/二乙胺(80:20:0.2, v/v/v)
柱	Chiralpak AD (4.6mm × 250mm) (Daicel Chemical Industries Inc.)
流速	1.0ml/min
注射体积	20ml
样品制剂	0.5mg/ml
检测器	240nm
化合物	一般保留时间
(+)-XIV (S-对映体)	7.7min
XIV 的(-)-R-对映体	9.2min

以同样方式，可以由实施例 7 的化合物 XVII 制备化合物 XV 的 R-对映体。