

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101600719 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 200880003877.9

(22) 申请日 2008.01.31

(30) 优先权数据

60/899,336 2007.02.01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.08.03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/051206 2008.01.31

(87) PCT申请的公布数据

W02008/092924 EN 2008.08.07

(73) 专利权人 英特威国际有限公司

地址 荷兰博克斯梅尔

(72) 发明人 J·J·阿尔梅纳-佩里亚

M·布林克 G·盖斯 R·卡迪洛夫
T·迈耶

(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 11038

代理人 陈昕

权利要求书10页 说明书35页

(54) 发明名称

6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并
[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂草-2[1H]-酮和齐帕特
罗的对映选择性合成

(57) 摘要

本发明涉及将酮肟氢化以选择性形成氨基醇
立体异构体的方法，特别是涉及将4,5-二氢-咪
唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂草-2,6,7[1H]-三
酮-6-肟或其盐氢化以选择性形成6-氨基-7-羟
基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯
并氮杂草-2[1H]-酮的立体异构体或其盐的方
法。本发明还涉及6-氨基-7-羟基-4,5,6,
7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂草
-2[1H]-酮氢化产物或其盐用于选择性制备齐帕
特罗的立体异构体或其盐的用途，以及这种齐帕
特罗立体异构体或盐在用于动物的治疗方法和药
物中的用途。

(51) Int. Cl.

C07D 487/06(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

(56) 对比文件

US 4900735, 1990.02.13, 说明书第2栏第
5-6段、第4栏第6段。

US 4585770, 1986.04.29, 实施例1-12。

US 514869 A, 1992.09.15, 实施例8。

N. Van Hoof, et al. . Detection of
zilpaterol (Zilmax®
) in calf urine and faeces with liquid
chromatography - tandem mass spectrometry.
《Analytica Chimica Acta》. 2004, 第529卷第
189-197页。

审查员 崔永涛

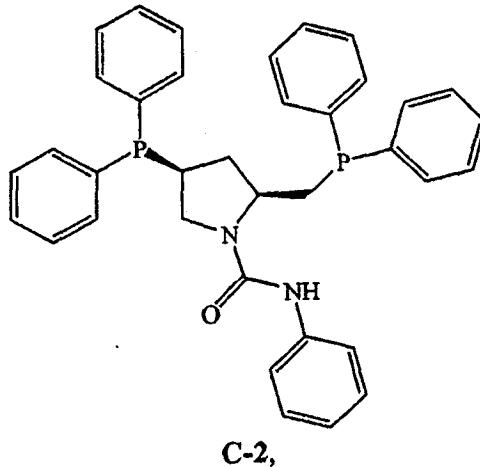
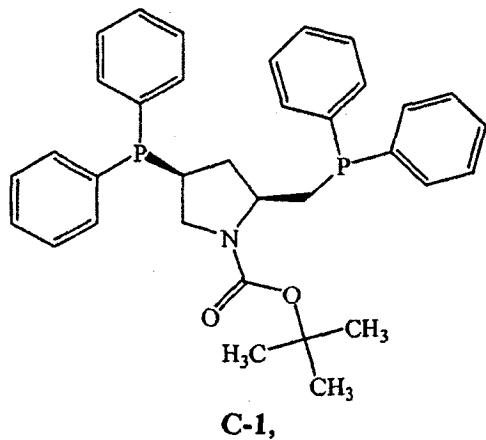
1. 选择性制备 6-氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂
革 -2[1H]- 酮的立体异构体或其盐的方法，其中：

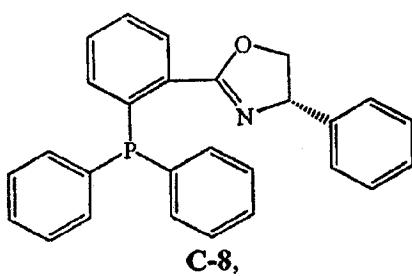
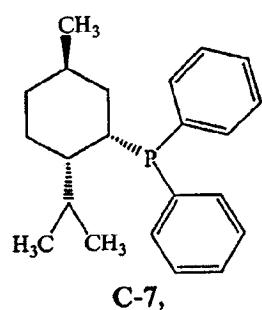
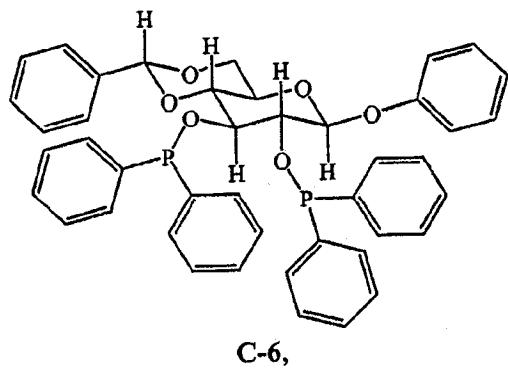
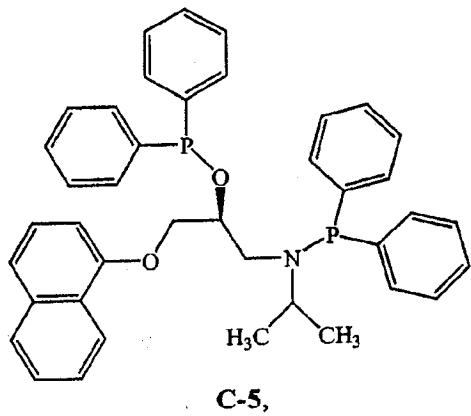
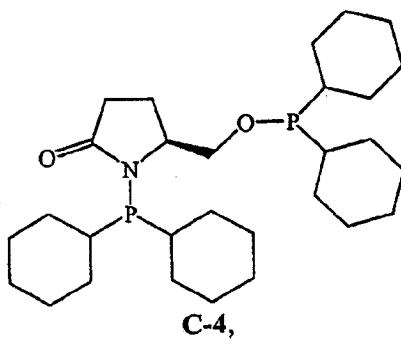
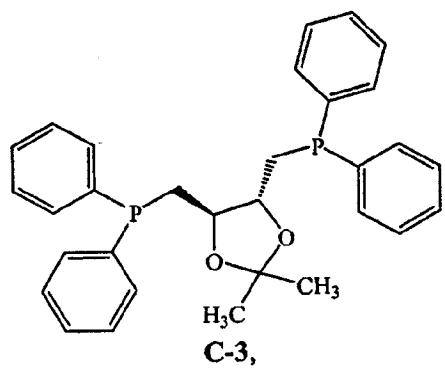
所述方法包括在催化剂的存在下使 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 脂或其盐与 H₂ 反应；且

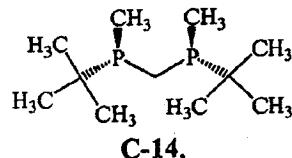
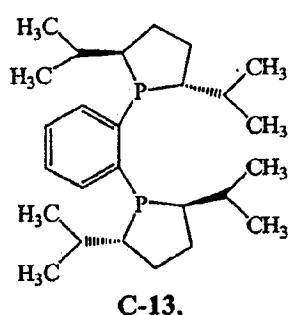
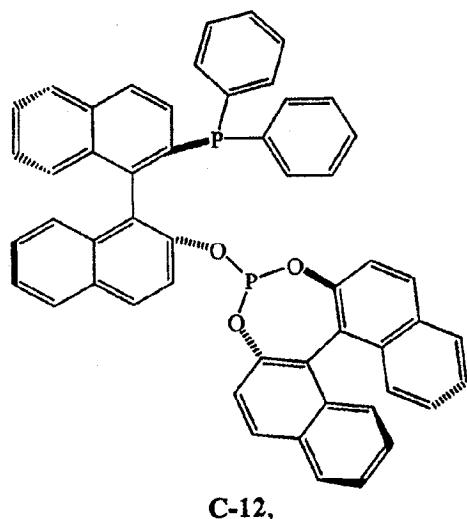
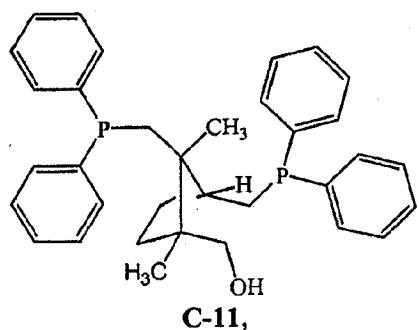
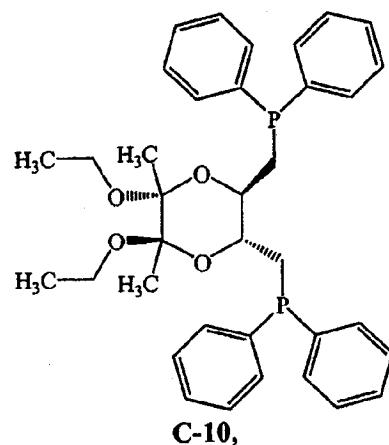
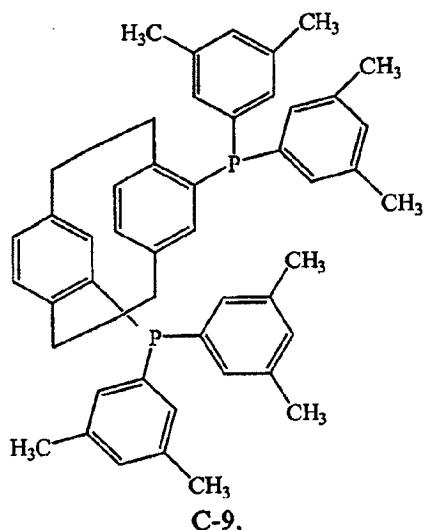
所述催化剂包括由至少一种配体与至少一种第 VIII 族过渡金属形成的金属配合物，

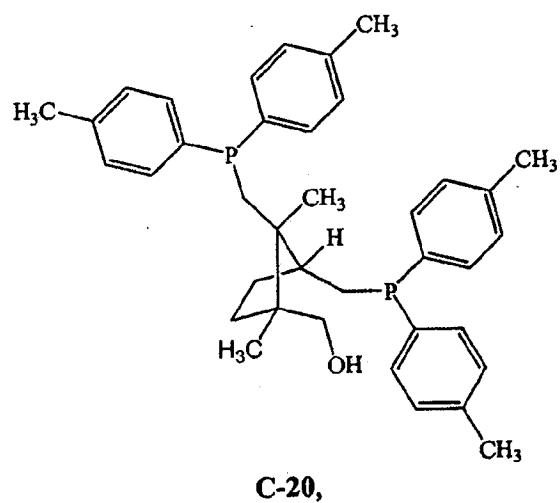
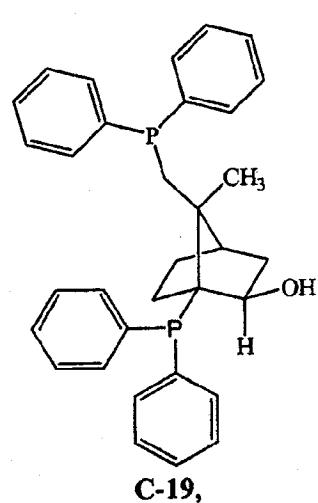
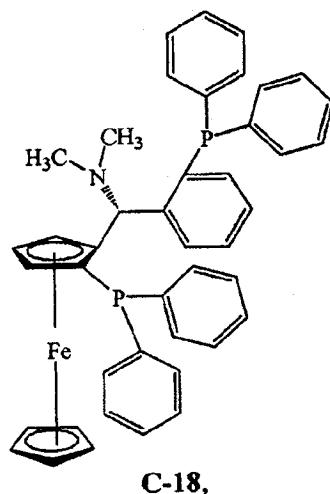
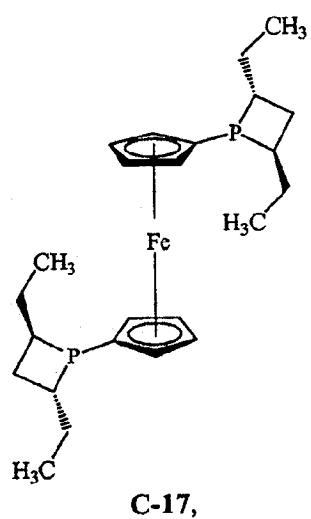
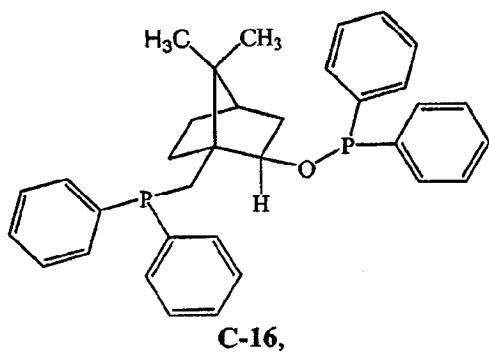
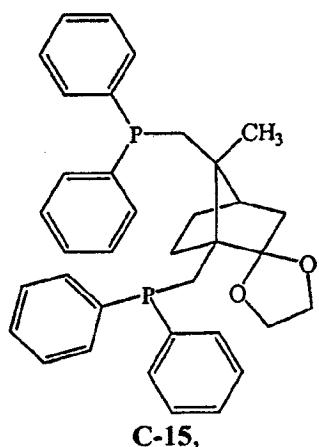
所述第 VIII 族过渡金属为铑、钌、铱、锇、铂或钯，

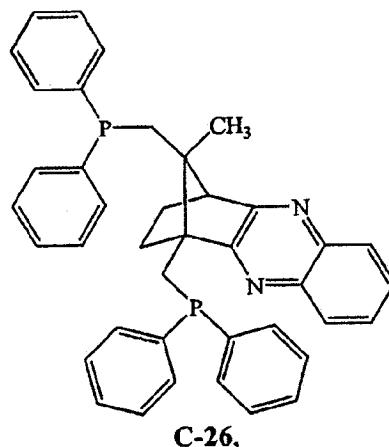
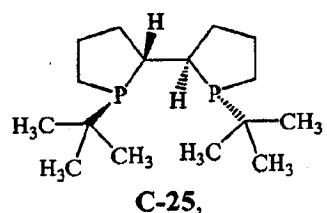
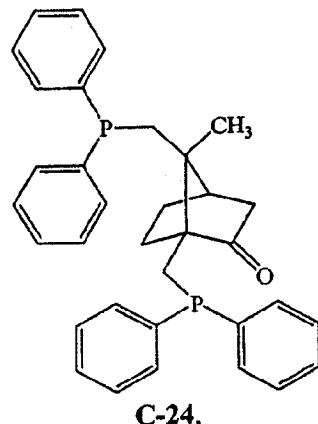
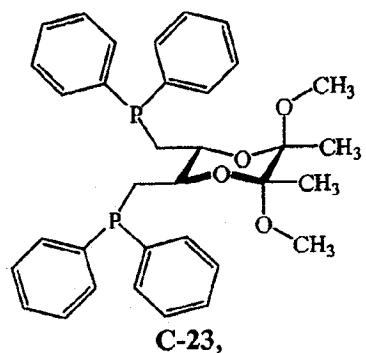
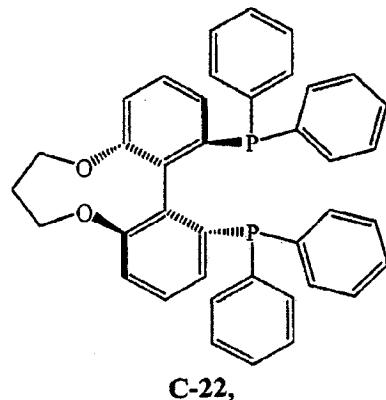
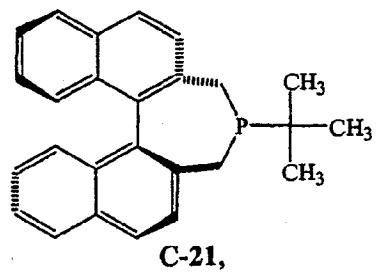
所述配体选自以下配体：

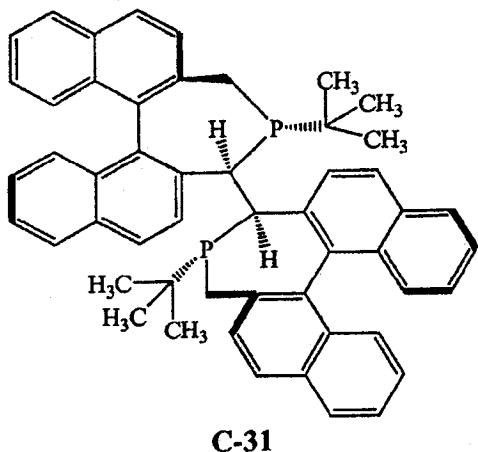
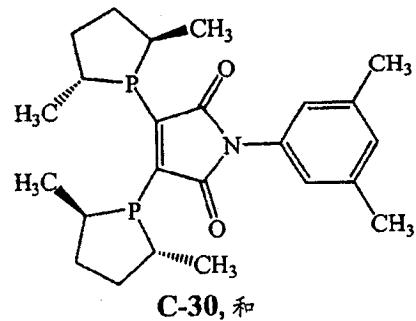
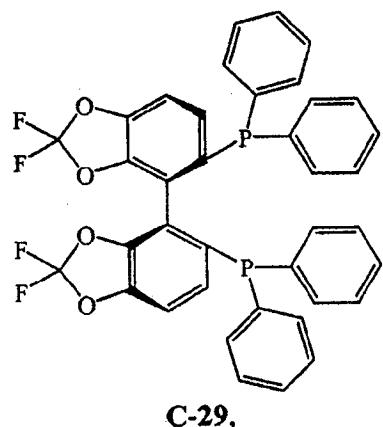
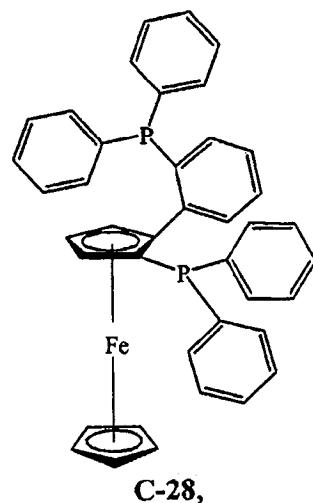
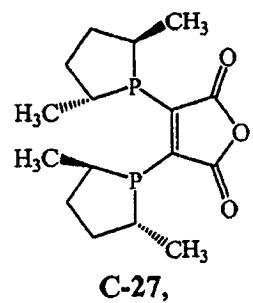




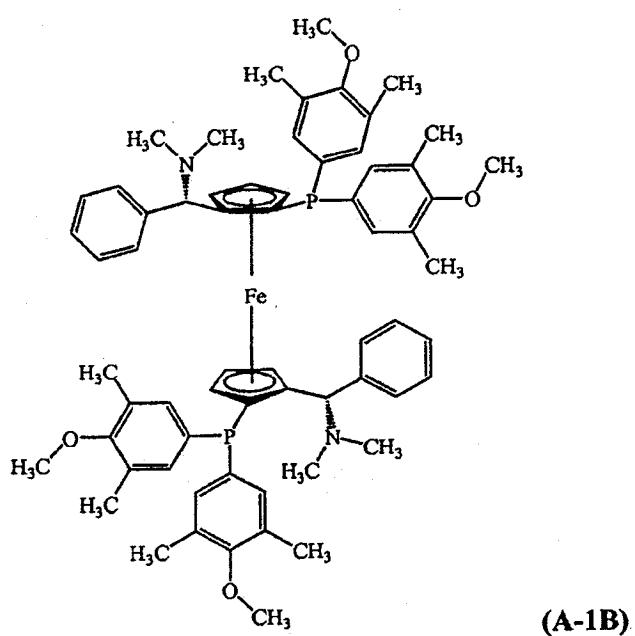
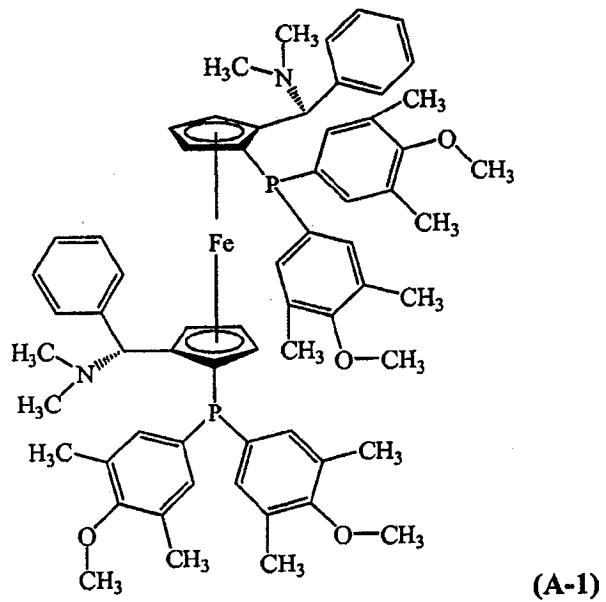


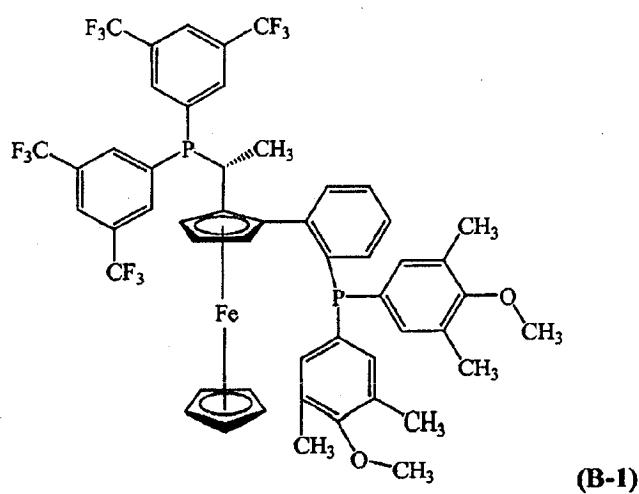
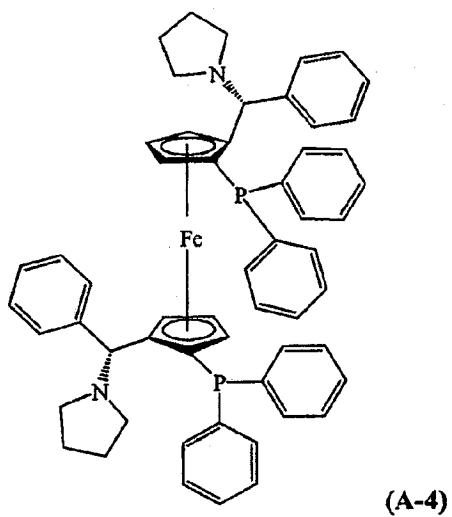
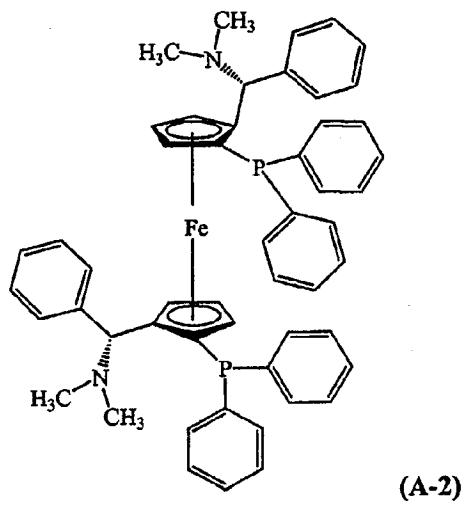






或者,所述配体在结构上对应于式 (A-1)、式 (A-1B)、式 (A-2)、式 (A-4)、或式 (B-1) :





2. 权利要求 1 的方法, 其中所述金属配合物包括 Rh(1,5-环辛二烯) 配体 BF₄⁻。
3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中 4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,

6,7[1H]-三酮-6-肟或其盐在均相催化剂的存在下在溶剂中与H₂反应,所述溶剂包括选自甲醇、水、四氢呋喃、异丙醇、甲苯、乙酸乙酯和二甲基甲酰胺的一种或多种溶剂。

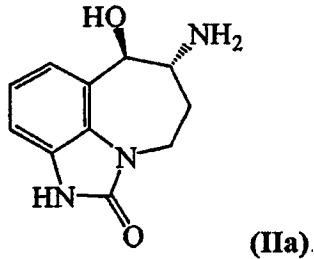
4. 权利要求1或2的方法,其中4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟或其盐在碱的存在下与H₂反应。

5. 权利要求1或2的方法,其中4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟或其盐在酸的存在下与H₂反应。

6. 权利要求1或2的方法,其中4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟或其盐在(a)大于大气压、且(b)不超过70巴的H₂压力下与H₂反应。

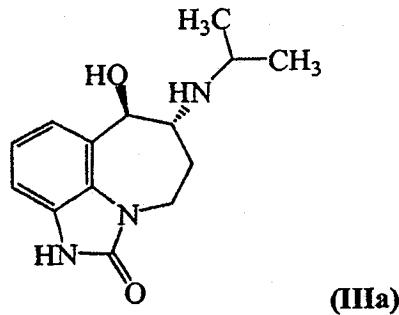
7. 权利要求1或2的方法,其中4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟或其盐在溶剂的存在下、在进行反应的压力下、在(a)至少20℃、且(b)不超过所述溶剂沸点的温度与H₂反应。

8. 权利要求1或2的方法,其中所述立体异构体在结构上对应于式(IIa):



9. 一种制备齐帕特罗的立体异构体或其盐的方法,其包括使用权利要求1或2的方法制备6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk]-苯并氮杂革-2[1H]-酮的立体异构体或其盐,其中所述方法包括使4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟在催化剂的存在下与H₂反应,以形成6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮或其盐。

10. 权利要求9的方法,其中所述立体异构体在结构上对应于式(IIIa):



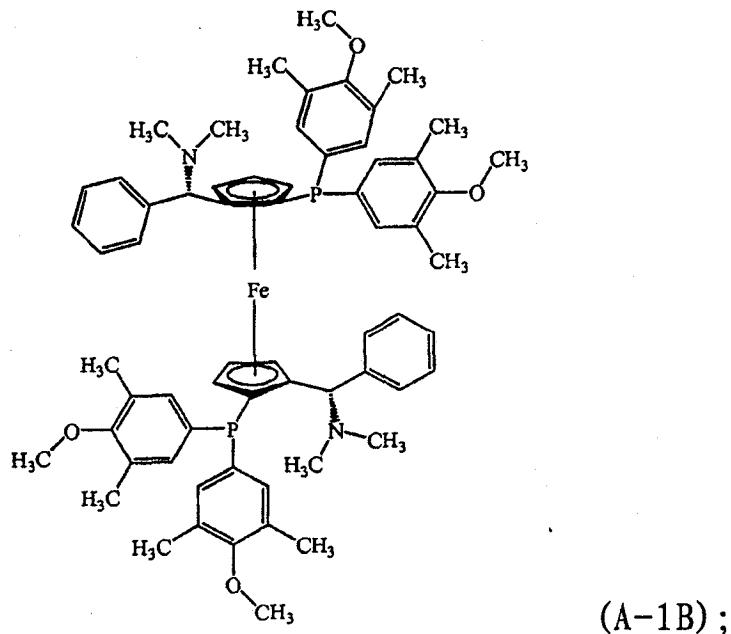
11. 权利要求10的方法,其中:

所述方法还包括6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮或其盐的还原烷基化反应;并且所述还原烷基化反应包括使6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮在还原剂的存在下与

丙酮反应。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述还原剂包括三乙酰氧基硼氢化钠。

13. 权利要求 9-12 中任一项的方法, 其中, 在权利要求 1 或 2 的方法中, 所述金属配合物包括 Rh(1,5-环辛二烯) 配体 BF_4^- ; 所述配体在结构上对应于式 (A-1B) :



且

使 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂 萘 -2,6,7[1H]-三酮 -6- 脂在如下条件下与 H_2 反应 :

在包括甲醇在内的溶剂的存在下,

在 25-45°C 的温度,

在 20-60 巴的 H_2 压力, 和

在加料有 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂 萘 -2,6,7[1H]-三酮 -6- 脂和均相催化剂的反应器中,

使得加料的 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂 萘 -2,6,7[1H]-三酮 -6- 脂与加料的催化剂的摩尔比为 50 : 1-200 : 1。

6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮和齐帕特罗的对映选择性合成

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 2 月 1 日提交的美国临时专利申请 60/899,336 的优先权。该专利申请的整个文本都被添加本文作为参考。

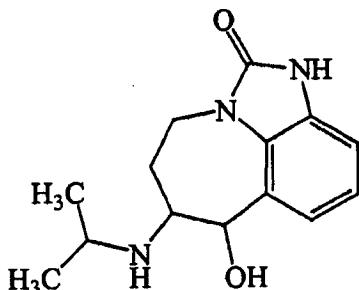
技术领域

[0003] 本发明涉及将酮肟氢化以选择性形成氨基醇立体异构体的方法，特别是涉及将 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肜或其盐氢化以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体或其盐的方法。本发明还涉及 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮氢化产物或其盐用于选择性制备齐帕特罗立体异构体或其盐的用途。

背景技术

[0004] 齐帕特罗是一种已知的肾上腺素能 β -2 激动剂，具有以下结构：

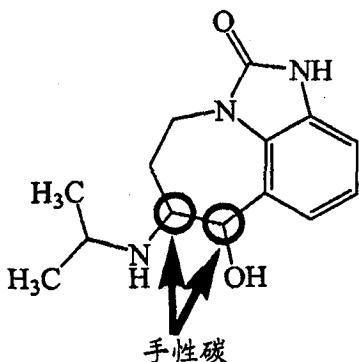
[0005]



[0006] 齐帕特罗的 IUPAC 命名是 4,5,6,7- 四氢 -7- 羟基 -6-(异丙基氨基) 咪唑并 [4,5,1-jk]-[1] 苯并氮杂革 -2(1H)- 酮。齐帕特罗的化学文摘 (CA) 命名是 4,5,6,7- 四氢 -7- 羟基 -6-[(1- 甲基 - 乙基) 氨基]- 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2(1H)- 酮。

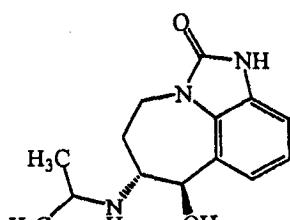
[0007] 齐帕特罗的一般结构具有两个手性原子：

[0008]

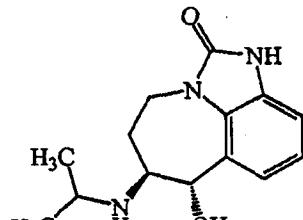


[0009] 因此,齐帕特罗具有四种立体异构体。这些立体异构体可以确定为“(6R,7R)”、“(6R,7S)”、“(6S,7R)”和“(6S,7S)”。外消旋的反式齐帕特罗(即,(6R,7R)和(6S,7S)立体异构体的混合物)已经在文献中确定为“RU42173”。这些反式立体异构体具有以下结构:

[0010]



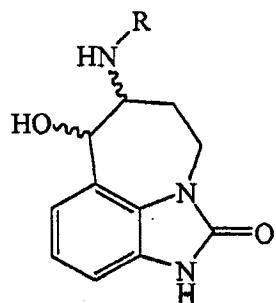
(6R,7R)



(6S,7S)

[0011] 齐帕特罗的制备方法是本领域中已知的。例如,在美国专利US4,585,770中,Fréche t等人讨论了由特征为6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮衍生物及其药学可接受的酸加成盐的分类所包含的化合物。所述衍生物结构上对应于下式:

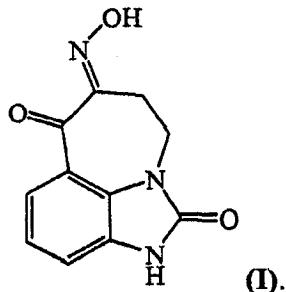
[0012]



[0013] 这里,R可以是各种取代基,并且波形线表示连接于6-氨基和7-OH基团的键为反式构型。该分类包括外消旋的反式齐帕特罗(在R是异丙基时)。

[0014] 在美国专利US4,585,770中报告的方法使用4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟作为中间体。该化合物结构上对应于式(I):

[0015]



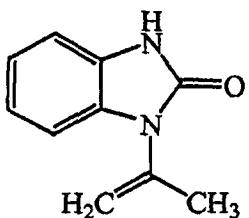
(I).

[0016] 如美国专利US4,585,770中所述,4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟可以由本领域中长久以来已知的起始原料来形成。美国专利US4,585,770举例说明了使用两种起始原料。在所述两个实施例中,使用起始原料来形成5,6-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2,7-[1H,4H]-二酮,其又可以用于制备4,

5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 脂。

[0017] 在美国专利 US4,585,770 中的一个实施例中, 起始原料是 1,3- 二氢 -1-(1- 甲基乙烯基)-2H- 苯并咪唑 -2- 酮, 其描述在 J. Chem. Soc. Perkins, p. 261(1982) 中 :

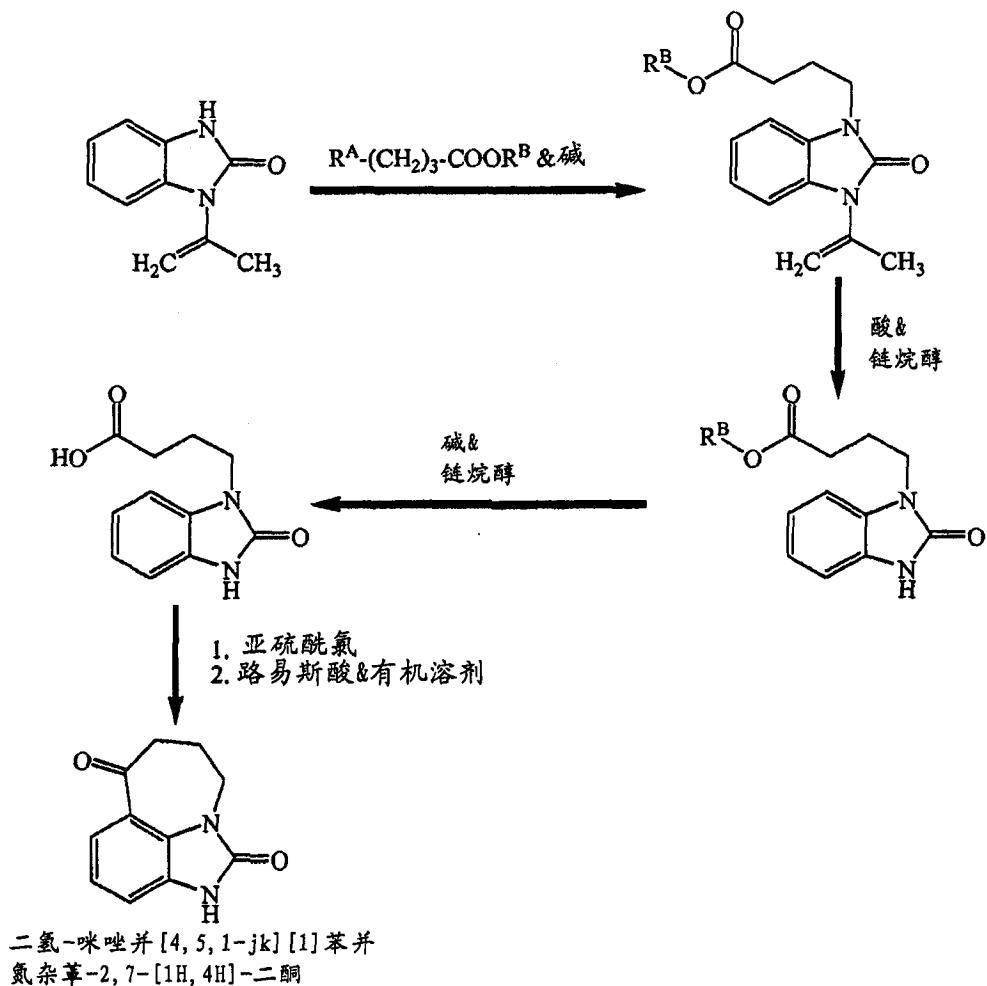
[0018]



[0019] 1,3- 二氢 -1-(1- 甲基乙烯基)-2H- 苯并咪唑 -2- 酮

[0020] 美国专利 US4,585,770 指出 :1,3- 二氢 -1-(1- 甲基乙烯基)-2H- 苯并咪唑 -2- 酮可以与 4- 卤代丁酸烷基酯 (即, $R^A-(CH_2)_3-COOR^B$ (其中, R^A 为 Cl, Br 或 I ; R^B 为 C_1-C_4 - 烷基), 例如, 4- 溴代丁酸甲酯或乙酯) 和碱 (例如, 碱金属) 反应, 形成丁酸酯, 其又可以在链烷醇 (例如, 甲醇或乙醇) 中用酸 (例如, H_2SO_4) 水解, 以除去甲基乙烯基取代基。水解产物然后可以通过使其在链烷醇中与碱 (例如, NaOH 或 KOH) 反应进行皂化, 形成羧酸。随后, 可以通过使羧酸与亚硫酰氯反应得到氯化物、然后在有机溶剂 (例如, 二氯甲烷或二氯乙烷) 中用路易斯酸 (例如, 氯化铝) 处理所述氯化物而将羧酸终端的侧链环化, 形成 5,6- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,7-[1H,4H]- 二酮。

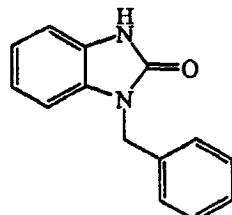
[0021]



[0022] 参见美国专利 US4, 585, 770, 第 4 栏第 3 行～第 5 栏第 14 行；和实施例 14, 第 12 栏第 1-68 行。

[0023] 在美国专利 US4, 585, 770 中的另一个实施例中，起始原料是 1,3- 二氢 -1- 苯基 -2H- 苯并咪唑 -2- 酮，其描述在 Helv. , 第 44 卷, 第 1278 页 (1961) 中：

[0024]

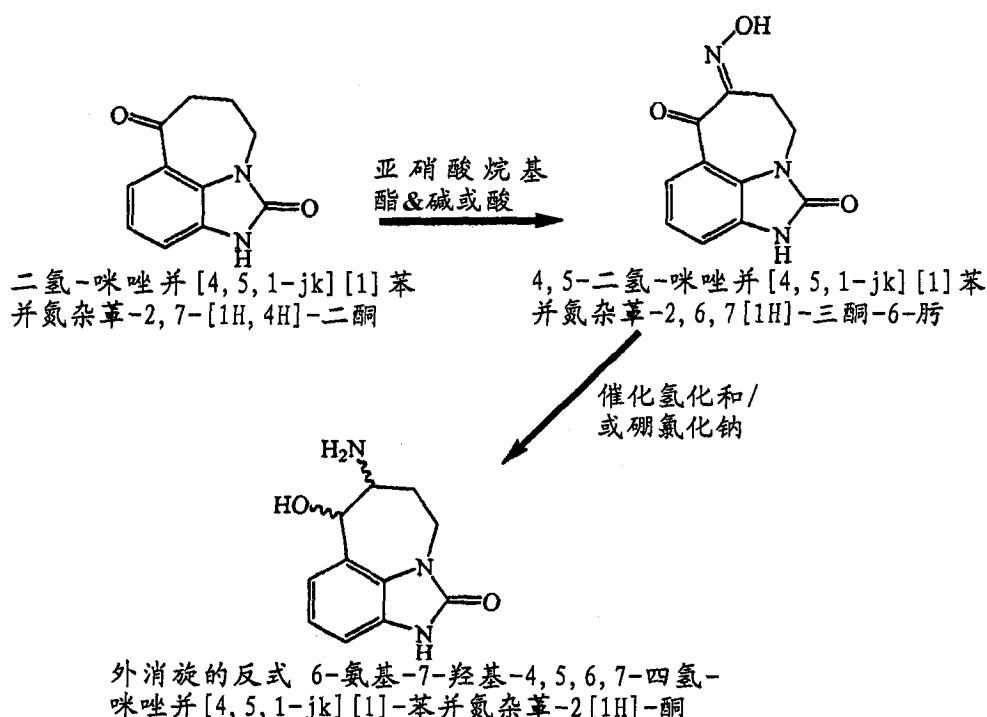


[0025] 1,3- 二氢 -1- 苯基 -2H- 苯并咪唑 -2- 酮

[0026] 美国专利 US4, 585, 770 指出，1,3- 二氢 -1- 苯基 -2H- 苯并咪唑 -2- 酮可以与 4- 溴丁酸乙酯和氢化钠反应，形成 1,3- 二氢 -2- 氧代 -3- 苯基 -1H- 苯并咪唑 -1- 丁酸酯，其又可以通过与甲醇中的 NaOH 反应进行皂化反应，形成 1,3- 二氢 -2- 氧代 -3- 苯基 -1H- 苯并咪唑 -1- 丁酸。然后可以通过使 1,3- 二氢 -2- 氧代 -3- 苯基 -1H- 苯并咪唑 -1- 丁酸与亚硫酰氯反应得到氯化物、然后在二氯乙烷中用氯化铝处理所述氯化物而将所述丁酸侧链环化。又可以在苯酚中使用正磷酸将环化的产物水解，形成 5,6- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,7-[1H, 4H]- 二酮。参见美国专利 US4, 585, 770, 实施例 1, 步骤 A-D, 第 6 栏第 10 行到第 7 栏第 35 行。

[0027] 使用如美国专利 US4, 585, 770 中报告的方法，可以使 5,6- 二氢 - 咪唑并 [4,5, 1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,7-[1H, 4H]- 二酮与亚硝酸烷基酯（例如，亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯）在碱或酸（例如，HCl）的存在下反应，以形成 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 脲。所述 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 脲又通过催化氢化（例如，在炭载钯的存在下使用氢）和 / 或硼氢化钠还原，以形成外消旋的反式 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮：

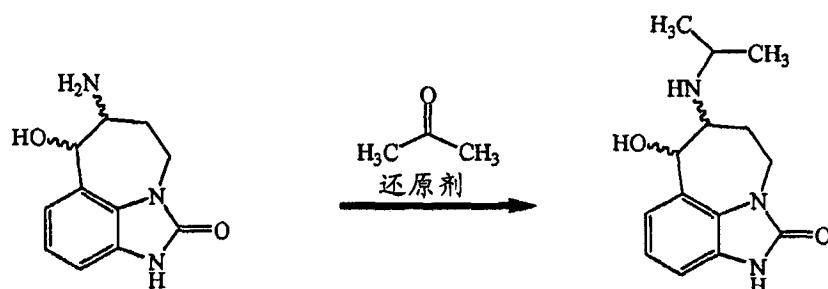
[0028]



[0029] 在美国专利 US4,585,770 中举例说明的实施例中, 将所述 4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟转化为外消旋的反式 6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮分两个步骤进行:首先使 4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟在 Pd-C 的存在下与 H₂ 反应, 然后在过滤之后使氢化产物与硼氢化钠反应。参见美国专利 US4,585,770, 第 2 栏第 50 行到第 4 栏第 2 行; 实施例 1, 步骤 E&F, 第 7 样第 38 行到第 8 样第 3 行。

[0030] 美国专利 US4,585,770 报告了 6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮的反式立体异构体可以在还原剂(例如, 碱金属的氢硼化物或氰基氢硼化物, 例如氰基硼氢化钠)的存在下用丙酮烷基化, 以形成外消旋的反式齐帕特罗:

[0031]



外消旋的反式 6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮

[0032] 在美国专利 US 5,731,028 和 5,847,124 中, Chevremont 等人讨论了结晶化的无水齐帕特罗盐酸盐, 特别是其中少于 5% 的晶体小于 15 μm 并且至少 95% 的晶体小于 250 μm 的结晶化的无水齐帕特罗盐酸盐。Chevremont 等人提供了这种晶体的制造方法, 他们还讨

论了可以用于例如制备所述晶体的一水合物和三水合物中间体。

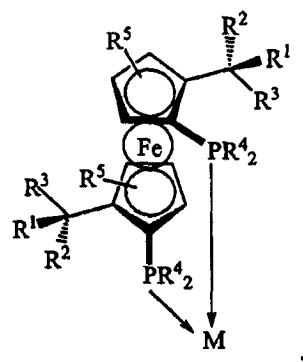
[0033] 感兴趣的是可用于优先于其它三种立体异构体而选择性制备一种齐帕特罗立体异构体的方法。特别感兴趣的是可用于优先于其它三种立体异构体（即，优于另一种反式立体异构体和两种顺式立体异构体）而选择性制备一种反式立体异构体（即，反式（-）立体异构体）的方法。认为相对于包含更多当量数的两种或更多种立体异构体的外消旋组合物或其它组合物，使用包含大部分为一种齐帕特罗立体异构体（或者只包含一种齐帕特罗立体异构体）的组合物可能是有益的。所设想的这种益处可能包括例如更大的效力、更大的目标选择性、改善的操作特征、更少的副作用、降低的药物组织浓度、和 / 或消除具有不良副作用的其它立体异构体的能力。

[0034] 申请人不知道任何已知的方法能够优先于其它三种相应的立体异构体而选择性合成 6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮或齐帕特罗的一种立体异构体。

[0035] 本领域中已经有关于使用各种肾上腺素能 β -2 激动剂的单独的立体异构体组合物的一些讨论。这些讨论可以在例如美国专利 US6,110,974、美国专利申请公布 2005/0113456、美国专利申请公布 2002/0132830、和国际专利申请 PCT/EP2007/057036（在 2007 年 7 月 10 日提交）中找到。然而，这些讨论没有提供关于优先于其它三种相应的立体异构体而选择性合成一种 6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮或齐帕特罗的立体异构体的指导。例如，国际专利申请 PCT/EP2007/057036 反而讨论了用于从外消旋的反式齐帕特罗分离反式（-）齐帕特罗立体异构体的分离技术。

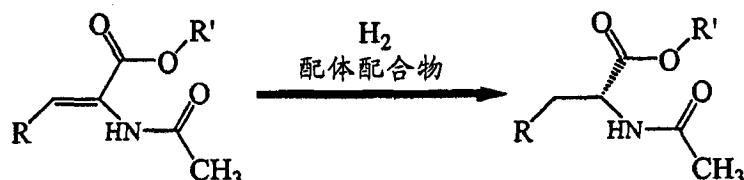
[0036] 美国专利 US 6,284,925 讨论了据说可用于对映选择性氢化的对映体双膦配体配合物类。所述配体配合物结构上对应于下式：

[0037]



[0038] 其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 选自各种取代基； M 定义为“第 VIII 族 [B 族] 金属原子或金属离子，例如，Ni, Co, Rh, Ru, Ir, Pd, Re 或 Pt”。美国专利 US 6,248,925 举例说明了这种配体配合物用于在乙酰胺基丙烯酸酯中对映选择性氢化烯烃的用途：

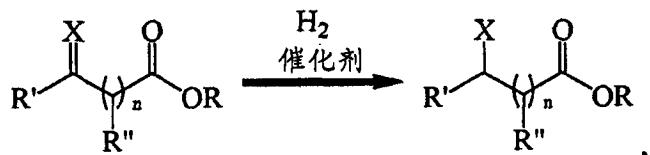
[0039]



[0040] 在这些例证中, R 是氢、苯基或 2-萘基; R' 是氢或甲基。然而, 美国专利 US6, 248, 925 没有讨论酮肟的双重氢化以选择性制备氨基醇的立体异构体。

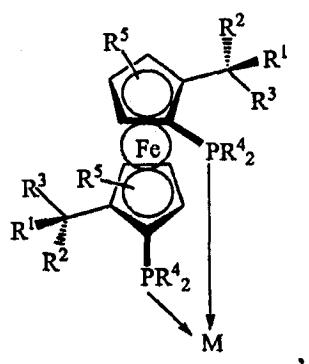
[0041] 美国专利 US 6, 348, 620 讨论了酮酯的对映选择性氢化:

[0042]



[0043] 其中 X 是 O, CHR'', NR'', NNHR'' ;n 为 0,1,2 或 3 ;R, R' 和 R'' 选自各种取代基。据美国专利 US 6, 348, 620 报导, 这种氢化可以用结构上对应于下式的双膦配体配合物来催化:

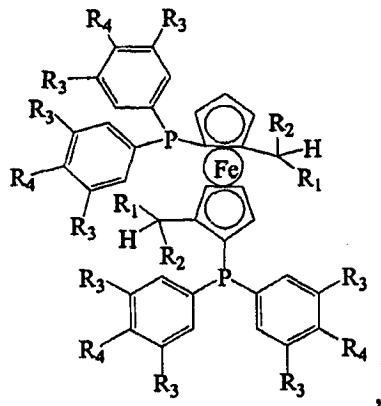
[0044]



[0045] 其中 R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 选自各种取代基; M 定义为“第 7 或 8 族的金属原子或金属离子, 诸如例如, Co, Ni, Rh, Ru, Ir, Pd, Re 或 Pt”。美国专利 US6, 348, 620 没有讨论酮肟的双重氢化以选择性制备氨基醇的立体异构体。

[0046] 美国专利申请公布 2006/0241315 讨论了对映体双膦配体类, 据说其可用于与第 VIII 族过渡金属形成的配合物的对映选择性氢化。所述配体结构上对应于下式:

[0047]



[0048] 其中 R¹, R², R³ 和 R⁴ 选自各种取代基。美国专利申请公布 2006/0241315 集中于并且举例说明了这种配体用于烯烃的对映选择性氢化的用途。然而, 美国专利申请公布 2006/0241315 没有讨论酮肟的双重氢化以选择性制备氨基醇立体异构体。

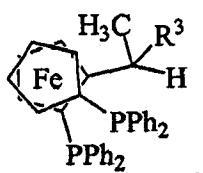
[0049] 日本专利文献 2915161 讨论了用于从酮肟制备光学活性的氨基醇的方法。其特征在于所述方法为两步法:

[0050]



[0051] 其中 R¹ 和 R² 独立地为任选被取代的 C₁-C₁₀- 烷基、环烷基、或芳基。与两个反应使用相同反应条件的一步法相反，日本专利 2915161 讨论了对于每个反应使用不同的反应条件。日本专利 2915161 的特征在于氢化的第一步可以在单价的铑配合物和配体的存在下用 H₂ 进行。所述配体在结构上对应于下式：

[0052]



[0053] 其中 Fe 是二茂铁，R³ 是被烷基或环烷基取代的羟基或胺。日本专利 2915161 的特征在于还原的第二步可以使用金属氢化物进行，或者在阮内镍或铑催化剂的存在下使用 H₂ 氢化来进行。日本专利 2915161 没有讨论将任何酮肟双重氢化以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体或其盐。

[0054] 日本专利文献 2001-106664 讨论了酮肟的两步氢化。在第一步中，使用氢与均相催化剂还原酮基团，所述均相催化剂包括配体与第 VIII 族过度金属形成的金属配合物。在第二步中，用硼烷来还原肟基团。该参考文献没有讨论将任何酮肟双重氢化以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体或其盐。

[0055] 因此，仍需要选择性制备 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体，并且随后制备齐帕特罗的立体异构体，特别是反式立体异构体的方法（特别是商业上可行的方法）。本发明提供这种方法。

发明内容

[0056] 因此，简而言之，本发明部分地涉及选择性合成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体或其盐（还称为 7- 氨基 -6- 羟基 -6,7,8,9- 四氢 -2H-2,9a- 二氮杂苯并 [cd] 萘 -1- 酮”）的方法。所述方法包括使 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肇（还称为“咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革 -2,6,7(1H)- 三酮，4,5- 二氢 -6- 肇”或“8,9- 二氢 -2H-2,9a- 二氮杂苯并 [cd] 萘 -1,6,7- 三酮 -7- 肇”）或其盐在催化剂的存在下与 H₂ 反应。所述催化剂包括配体与第 VIII 族过渡金属形成的金属配合物。

[0057] 本发明还部分地涉及选择性合成齐帕特罗的立体异构体或其盐的方法。所述方法包括使 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肇在催化剂的存在下与 H₂ 反应，以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk]

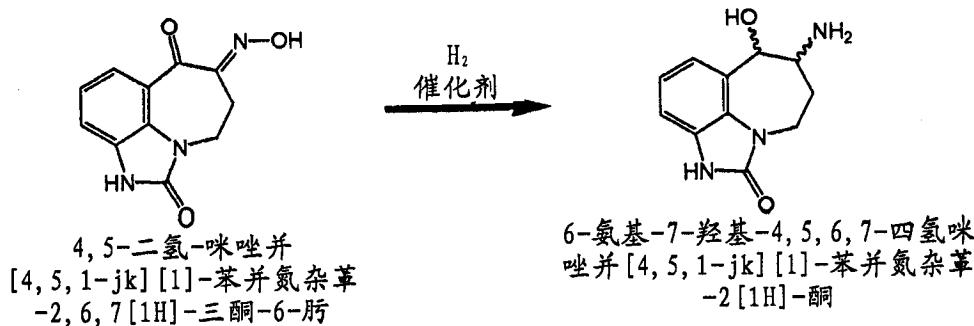
[1]- 苯并氮杂革-2[1H]-酮的立体异构体或其盐，其又转化为齐帕特罗或其盐。在形成6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮（或其盐）的反应中使用的催化剂包括配体与第VIII族过渡金属形成的金属配合物。

[0058] 申请人的发明的另外的权利对于阅读了本说明书的本领域技术人员来说是显而易见的。

[0059] 具体实施方式[27] 优选实施方式的明详述部分只是用于使本领域技术人员知道申请人的发明、其原则及其实际应用，以便本领域中的其他技术人员可以改造本发明并且以多种形式应用本发明，使得它们可以最佳地适合于特定应用的需要。发明详述及其具体实施例在指出本发明的优选实施方案的同时，只是用于例证的目的。因此，本发明不限于说明书中所述的优选实施方案，并且可以进行各种修饰。

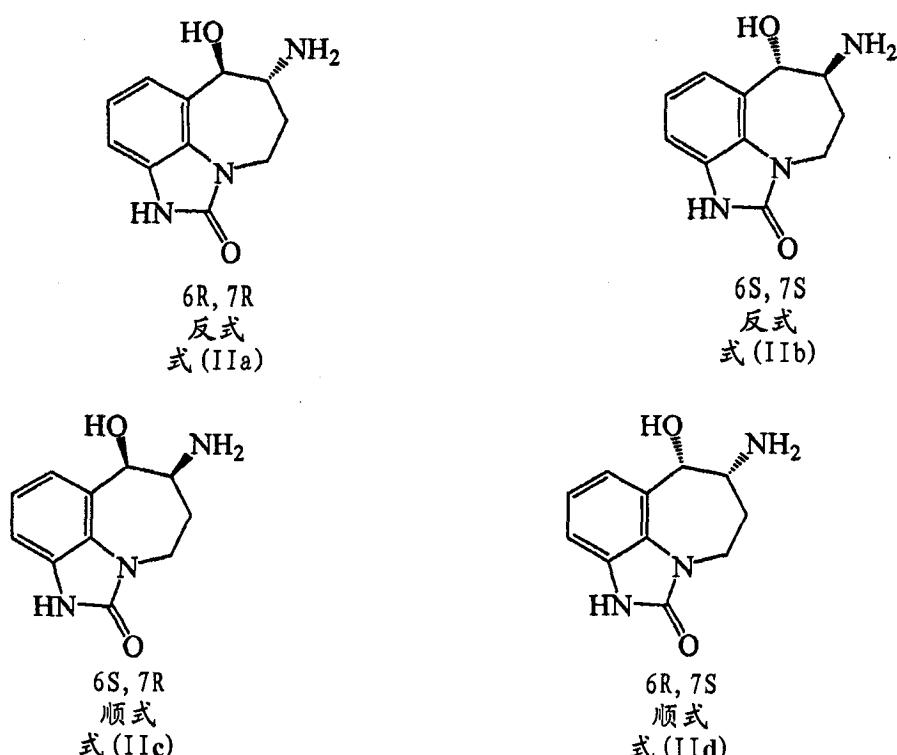
[0060] 本发明部分地涉及从4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟选择性合成6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮的立体异构体：

[0061]



[0062] 这是一个双重氢化反应。产物结构中的每个波形线表示相应的取代基可以是R或S构型。换句话说，该方法可用于选择性制备四种可能的立体异构体之一：

[0063]



[0064] 在本文中使用的术语“选择性”是指通过所述方法制备的一种立体异构体的量占所制备的6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮的所有立体异构体总量的大于50%（更通常大于约60%、大于约75%、或大于约85%）。已经发现本发明的方法特别适合于选择性合成6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮的反式异构体。在一些实施方案中，所述方法用于选择性制备6R,7R反式异构体（式(IIa)）。

[0065] 已经发现，根据本发明，这种双重氢化反应可以有利地以一锅焓和单步法进行。具体地，当由4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟反应形成6-氨基-7-羟基-4,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]-苯并氮杂革-2[1H]-酮时，发生两个氢化反应：酮氢化形成羟基，肟氢化形成胺。所述两个反应都是使用相同的催化剂使用本发明的反应条件发生的。因此，不需要分离任何中间体和/或使反应混合物经历单独的氢化条件以引发或完成两个氢化反应中的第二个反应。这样相当于例如在人力、设备成本、溶剂使用、以及在任意分离步骤过程中可能发生的任何试剂或产物损失方面的潜在的节约；或者避免了第一个生成的立构中心在生成第二个立构中心时发生任何可能的差向异构化。

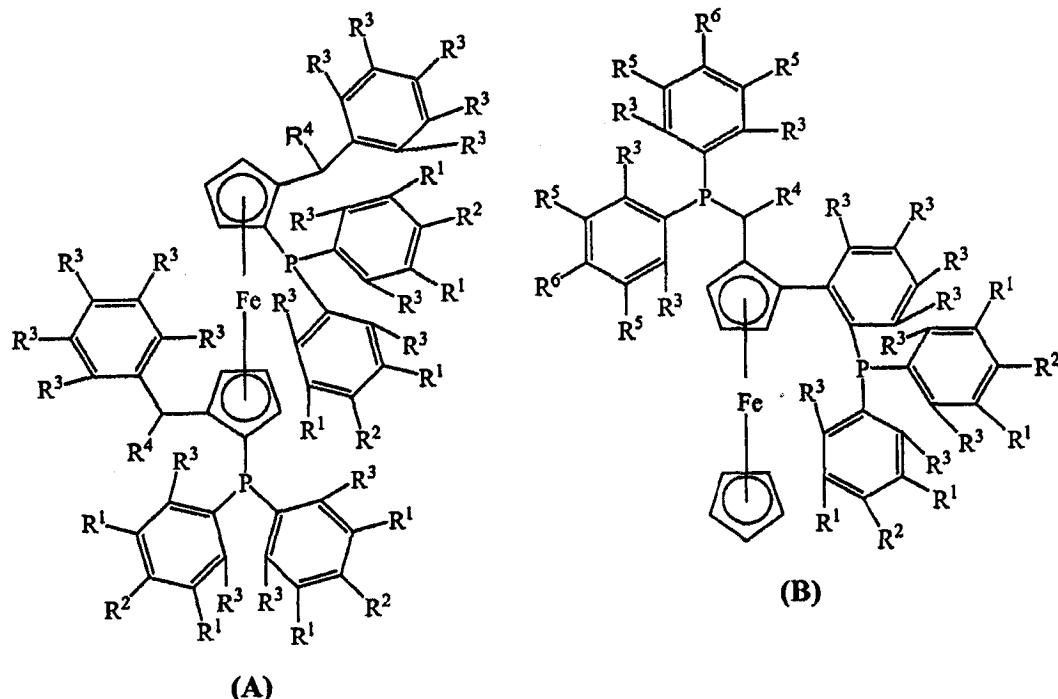
[0066] 所述4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟试剂可以使用例如本领域中已知的方法从市售的原料制备。如发明背景部分中指出的，这样的方法包括在美国专利US4,585,770中所述的那些（美国专利US4,585,770的全文被添加本专利作为参考）。

[0067] 在本发明的方法中使用的催化剂包括手性配体与元素周期表的第VIII族过渡金属形成的金属配合物。尽管金属配合物通常由单独的配体和单独的第VIII族过渡金属制备得到，但是所述金属配合物可以包括另外的配体和/或金属。

[0068] 通常,所述催化剂包括均相催化剂,即,基本上所有(或者所有)的催化剂都被混悬。在一些实施方案中,至少约50重量%(并且更优选至少约75重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约98重量%、至少约99重量%、至少约99.9重量%、或约100重量%)的催化剂混悬于溶剂中。

[0069] 在一些实施方案中,所述配体包括结构上对应于式(A)或式(B)的一种或多种配体:

[0070]



[0071] 此处,

[0072] R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 中的每一个独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、羟基或 C_1-C_6 -烷氧基。任何这种 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基任选被一个或多个卤素取代。

[0073] 各 R^3 独立地为氢或 C_1-C_6 -烷基。

[0074] 各 R^4 独立地为氢、 C_1-C_6 -烷基或 NR^7R^8 。

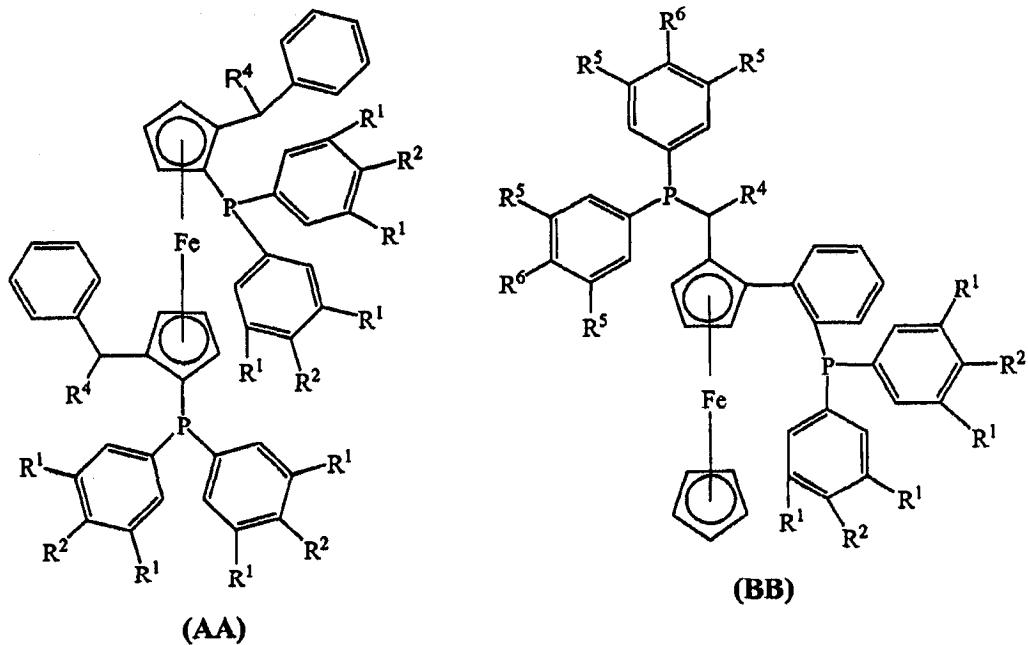
[0075] R^7 和 R^8 中的每一个独立地是氢或 C_1-C_6 -烷基。或者, R^7 和 R^8 与它们通常所连接的氮一起形成饱和的杂环。

[0076] 术语“独立地”用于表征所选择的取代基独立于其它取代基。因此,例如,各 R^1 独立于其它 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 取代基进行选择,并且因此可以与每个其它 R^1 取代基相同或不同,以及与 R^2 、 R^5 和 R^6 取代基中的每一个相同或不同。

[0077] 在式(A)中的两个 R^4 都是 NR^7R^8 的情况下,每个 NR^7R^8 取代基都是独立地选择的。因此,例如,有可能一个 R^4 取代基中的 R^7 和 R^8 独立地为氢或 C_1-C_6 -烷基,而另一个 R^4 取代基中的 R^7 和 R^8 (与它们通常所连接的氮一起)形成饱和的杂环。

[0078] 在一些实施方案中,各 R^3 与其它 R^3 取代基相同。在一些这种实施方案中,例如各 R^3 是氢。此处,所述配体在结构上对应于式(AA)或式(BB):

[0079]



[37]

[0080] 在一些实施方案中，各 R¹ 独立地是氢或任选被一个或多个卤素取代的 C₁-C₆- 烷基。在一些这种实施方案中，例如，各 R¹ 独立地是氢或任选被一个或多个卤素取代的甲基。在一些这种实施方案中，各 R¹ 独立地为氢、CH₃ 或 CF₃。在一些实施方案中，各 R¹ 与其它 R¹ 取代基相同。在一些这种实施方案中，例如各 R¹ 是 H。在其它实施方案中，各 R¹ 是 CH₃。并且在其它实施方案中，各 R¹ 是 CF₃。

[0081] 在一些实施方案中，各 R² 独立地是氢或 C₁-C₆- 烷氧基。在一些实施方案中，各 R² 独立地是氢或甲氧基。在一些实施方案中，各 R² 与其它 R² 取代基相同。在一些这种实施方案中，例如，各 R² 是氢。并且在其它实施方案中，例如，各 R² 是甲氧基。

[0082] 在一些实施方案中，各 R⁴ 独立地是 C₁-C₆- 烷基或 NR⁷R⁸。在一些这种实施方案中，例如，R⁴ 是甲基。在其它实施方案中，R⁴ 是独立地选择的 NR⁷R⁸。在配体对应于式 (A) 的一些实施方案中，各 R⁴ 与其它 R⁴ 取代基相同。在一些这种实施方案中，例如，各 R⁴ 是 NR⁷R⁸。

[0083] 在一些实施方案中，各 R⁵ 独立地是被一个或多个卤素取代的 C₁-C₆- 烷基。在一些实施方案中，各 R⁵ 与其它 R⁵ 取代基相同。在一些这种实施方案中，例如，各 R⁵ 独立地是被一个或多个卤素取代的甲基。在其它实施方案中，各 R⁵ 是 CF₃。

[0084] 在一些实施方案中，各 R⁶ 与其它 R⁶ 取代基相同。在一些这种实施方案中，例如，各 R⁶ 是氢。

[0085] 在一些实施方案中，R⁷ 和 R⁸ 中的每一个独立地是 C₁-C₆- 烷基。在一些实施方案中，例如，R⁷ 和 R⁸ 中的每一个是甲基。在配体对应于式 (A) 的一些这种实施方案中，各 R⁴ 是二甲氨基 (N(CH₃)₂)。

[0086] 在一些实施方案中，R⁷ 和 R⁸ 与它们通常连接的氮一起形成饱和的杂环。所述饱和的杂环优选具有总共 5-6 个环原子。至少一个环原子是氮（即，R⁷ 和 R⁸ 通常连接的氮）。其余的环原子独立地选自碳、氧、氮、和硫。这种杂环的实例包括吡咯烷基、哌啶基、和吗啉基。

[0087] 在配体对应于式 (A) 的一些实施方案中，各 R⁴ 是饱和的杂环。

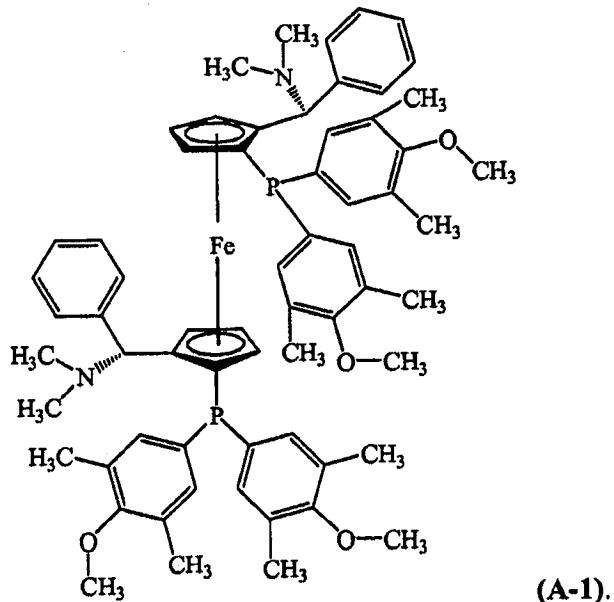
[0088] 在一些实施方案中，R⁷ 和 R⁸ 与它们通常连接的氮一起形成吡咯烷基。在配体对应

于式 (A) 的一些这种实施方案中, 各 R⁴ 是吡咯烷基。

[0089] 在一些实施方案中, 所述配体对应于式 (A)。在一些这种实施方案中, 例如, 各 R¹ 是 H。在其它实施方案中, 各 R¹ 是 CH₃。在其它实施方案中, 各 R¹ 是 CF₃。在其它实施方案中, 各 R² 是 H。在其它实施方案中, 各 R² 是 OCH₃。在其它实施方案中, 各 R³ 是 H。在其它实施方案中, 各 R⁴ 是 N(CH₃)₂。并且, 在其它实施方案中, 各 R⁴ 是吡咯烷基。

[0090] 在结构上对应于式 (A) 的配体的实例包括, 例如, 结构上对应于式 (A-1) 的配体 (即, 其中各 R¹ 是 CH₃、各 R² 是 OCH₃、各 R³ 是 H、各 R⁴ 是 N(CH₃)₂ 的配体) :

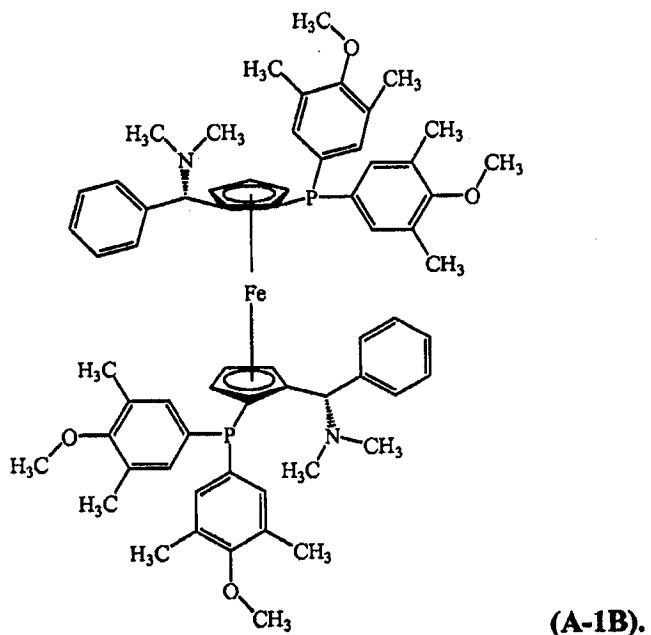
[0091]



[0092] 上述和其它这种配体在例如美国专利申请公布 2006/0241315 (被添加本专利作为参考) 中讨论。

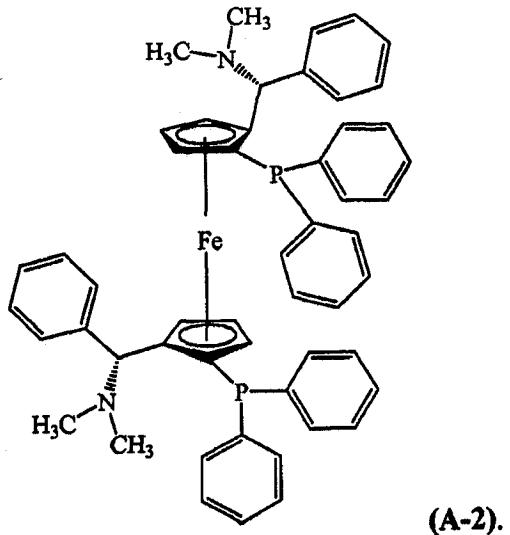
[0093] 式 A 所包括的配体的实例还包括例如式 (A-1) 的对映异构体。所述对映异构体对应于式 (A-1B) :

[0094]



[0095] 由式 (A) 包括的配体的实例还包括例如结构对应于式 (A-2) 的配体 (即, 其中各 R¹ 为 H、各 R² 为 H、各 R³ 为 H、各 R⁴ 为 N(CH₃)₂ 的配体) 或其对映异构体:

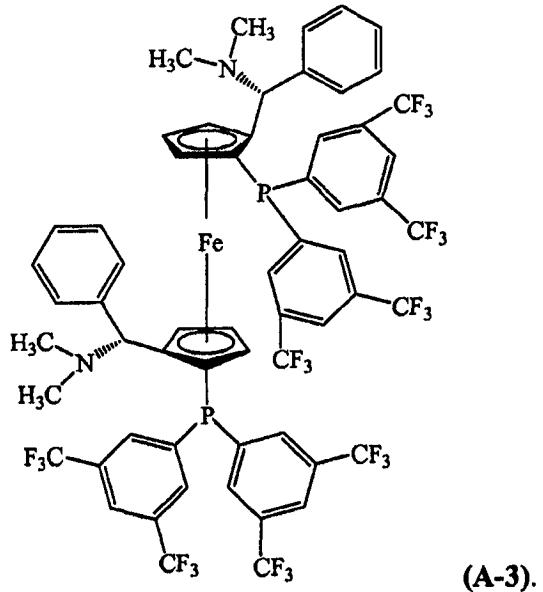
[0096]



[0097] 式 (A-2) 的配体和其它这种配体在例如美国专利 US6, 348, 620 (被添加本专利作为参考) 中讨论。

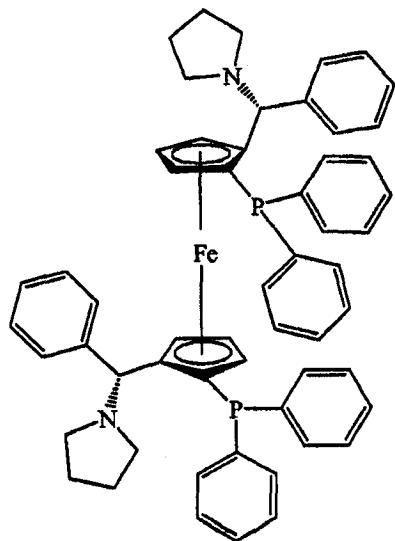
[0098] 由式 A 包括的配体的实例还包括例如结构上对应于式 (A-3) 的配体 (即, 其中各 R¹ 为 CF₃、各 R² 为 H、各 R³ 为 H、各 R⁴ 为 N(CH₃)₂ 的配体) 或其对映异构体:

[0099]



[0100] 由式 A 包括的配体的实例还包括例如结构上对应于式 (A-4) 的配体 (即, 其中各 R¹ 为 H、各 R² 为 H、各 R³ 为 H、各 R⁴ 为吡咯烷基的配体) 或其对映异构体:

[0101]

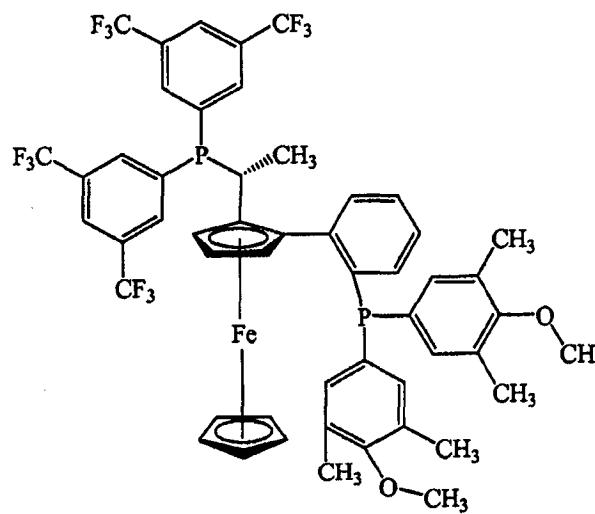


(A-4).

[0102] 在一些实施方案中，所述配体对应于式 (B)。在一些这种实施方案中，例如，各 R¹ 是 CH₃。在其它实施方案中，各 R² 是 OCH₃。在其它实施方案中，各 R³ 是 H。在其它实施方案中，各 R⁴ 是 CH₃。在其它实施方案中，各 R⁵ 独立地是被一个或多个卤素取代的甲基。在其它实施方案中，各 R⁵ 是 CF₃。并且，在其它实施方案中，各 R⁶ 是 H。

[0103] 由式 (B) 包括的配体的实例还包括例如结构对应于式 (B-1) 的配体（即，其中各 R¹ 为 CH₃、各 R² 为 OCH₃、各 R³ 为 H、各 R⁴ 为 CH₃、各 R⁵ 是 CF₃、和各 R⁶ 是 H 的配体）或其对映异构体：

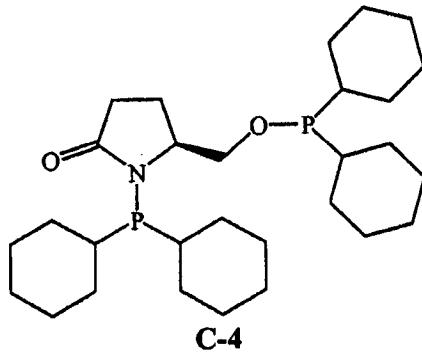
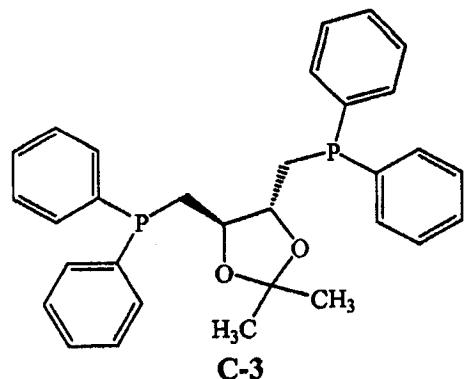
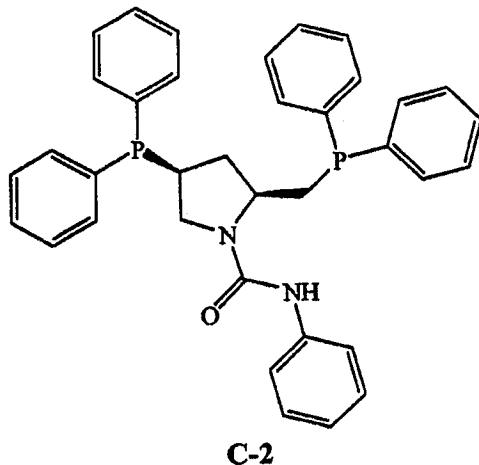
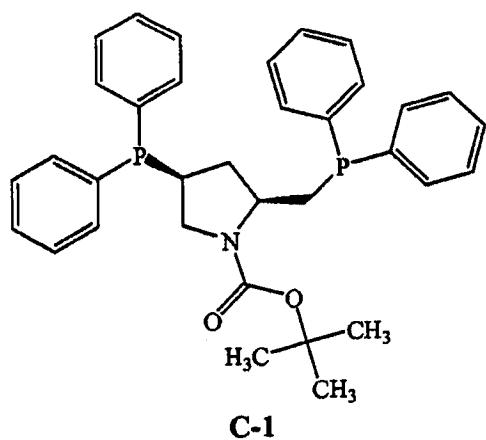
[0104]



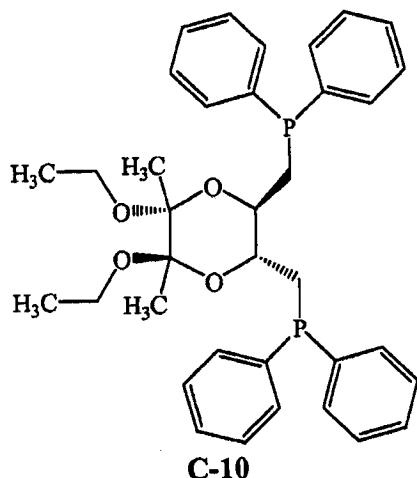
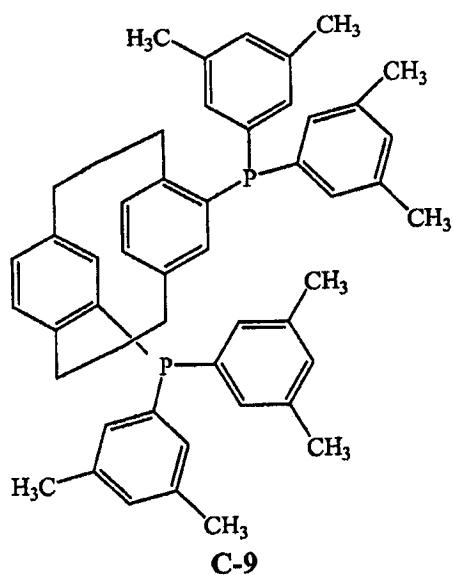
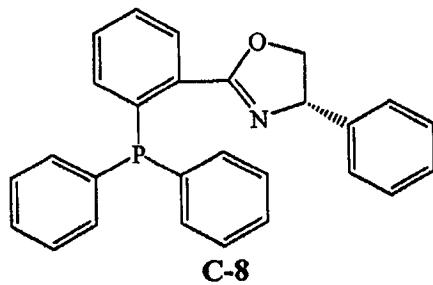
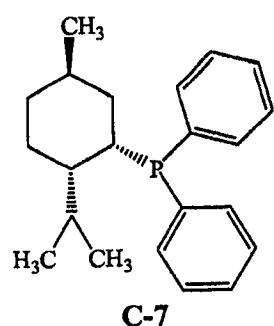
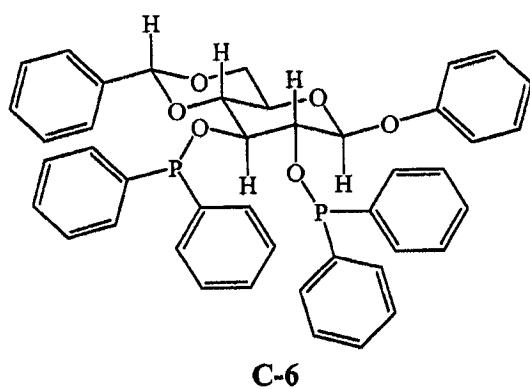
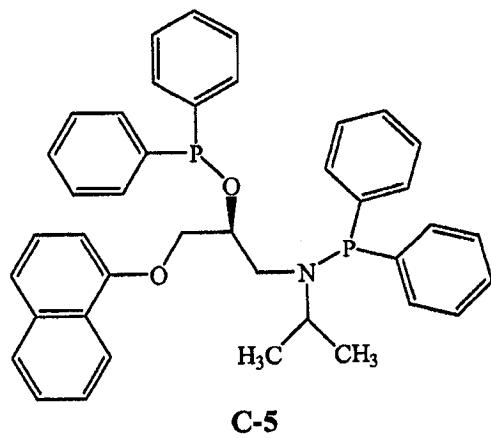
(B-1).

[0105] 多种其它配体也通常适合于这种反应。这种配体包括例如结构对应于以下各式的配体（及其对映异构体）：

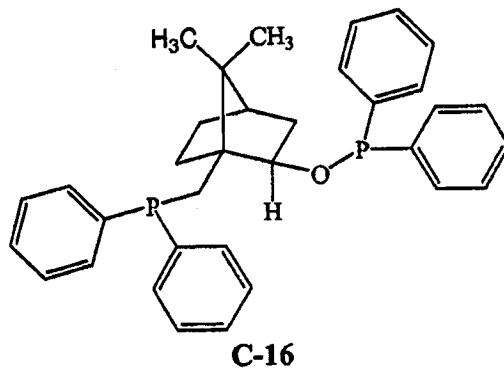
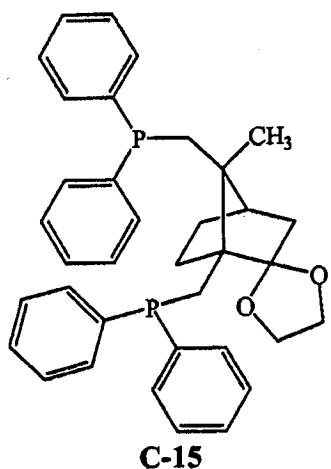
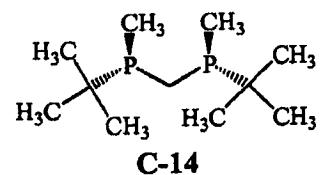
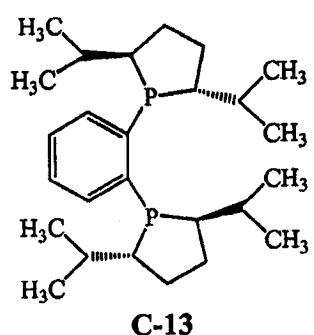
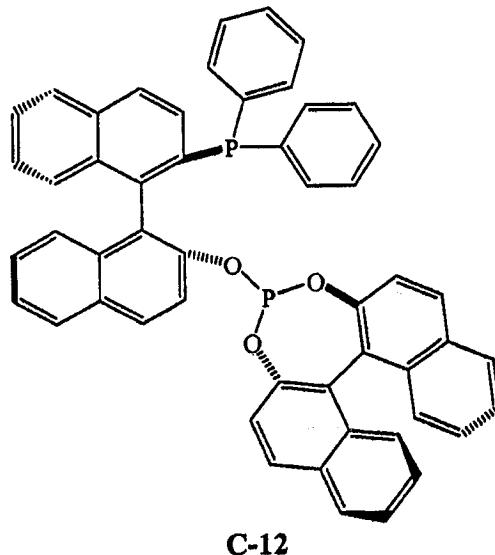
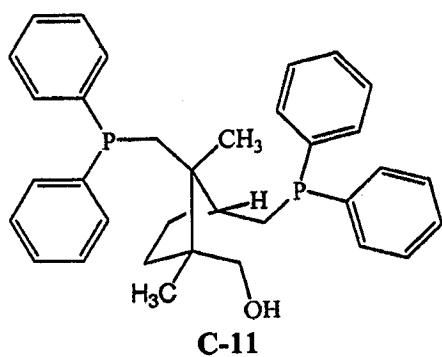
[0106]



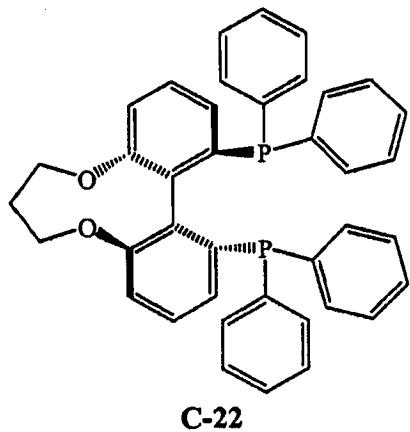
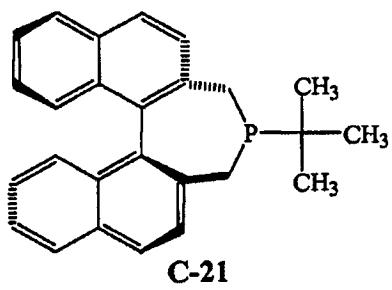
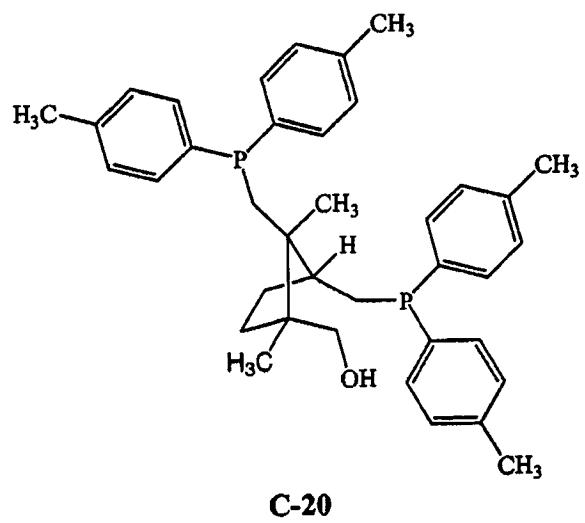
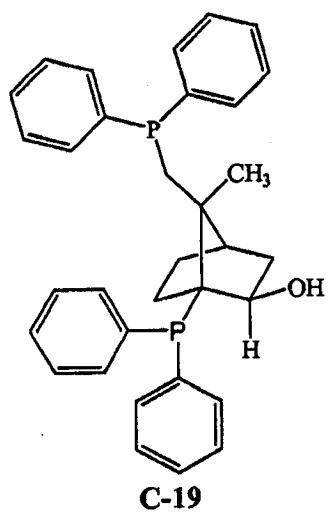
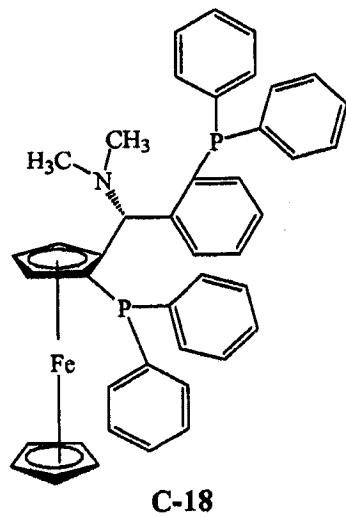
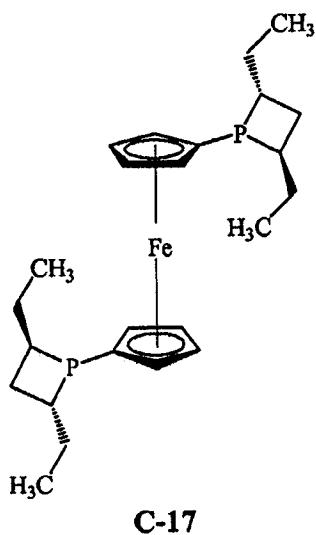
[0107]



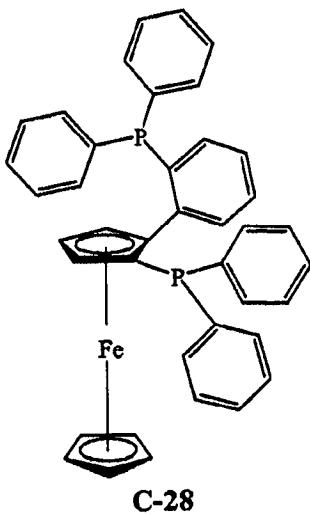
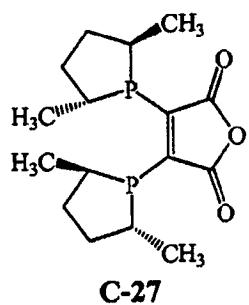
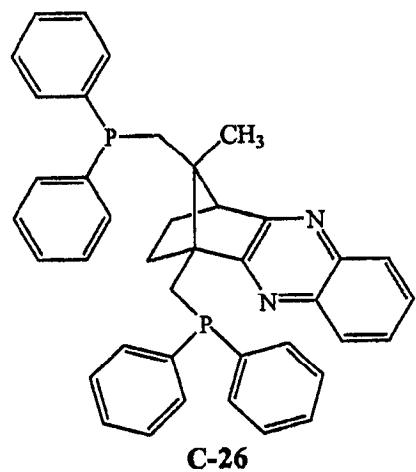
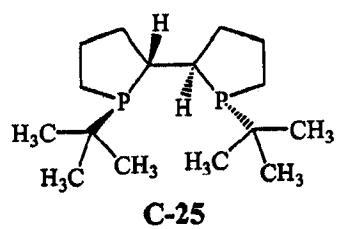
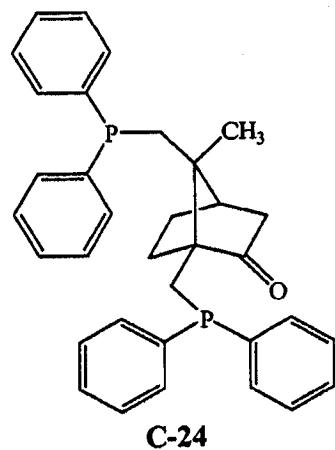
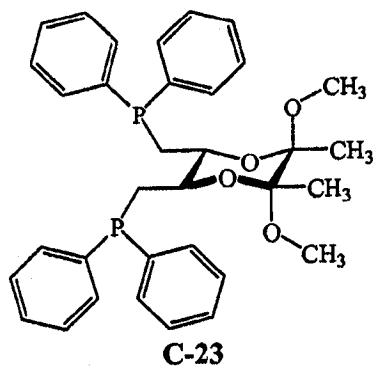
[0108]



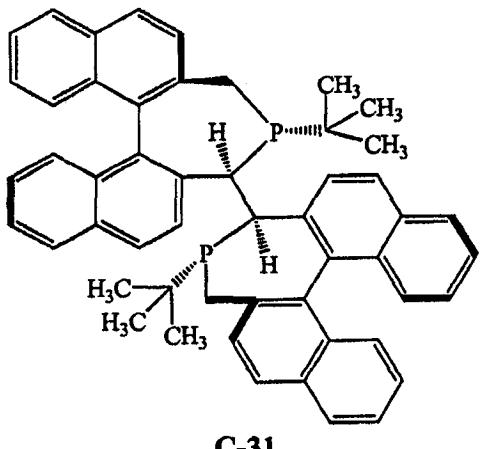
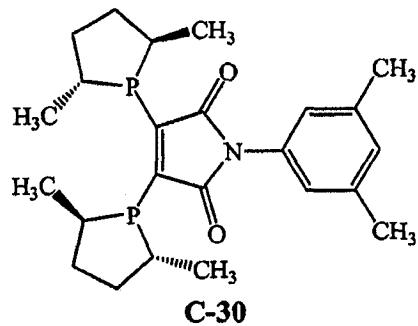
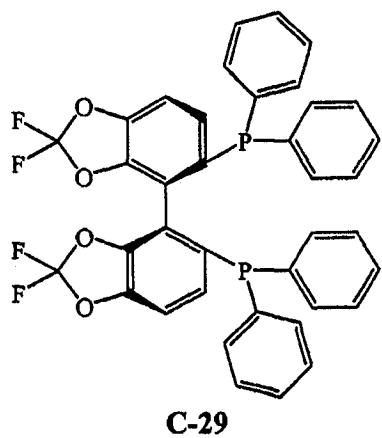
[0109]



[0110]



[0111]



[0112] 通常可以使用催化剂配体的另一种对映体形式来改变反应对于特定的立体异构体产物的选择性而使其朝向其对映异构体产物。

[0113] 第 VIII 族过渡金属包括铁 (“Fe”)、钴 (“Co”)、镍 (“Ni”)、铑 (“Rh”)、钌 (“Ru”)、铱 (“Ir”)、锇 (“Os”)、铂 (“Pt”) 和钯 (“Pd”)。在一些实施方案中，第 VIII 族过渡金属包括铑、钌、和铱中的一种或多种。

[0114] 在一些实施方案中，所述金属配合物包含钌。

[0115] 在金属配合物包括钌的一些实施方案中，所述金属配合物包括 RuCl_2 配体 $(\text{DMF})_x$ ，其中 x 是大于零的数字。简称“DMF”相当于二甲基甲酰胺，其也称为“N,N- 二甲基甲酰胺”。这种配合物通常可以通过例如将 $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]^2$ 与配体在 DMF 中在 100°C 混合 10 分钟来制备。

[0116] 在金属配合物包括钌的其它实施方案中，所述金属配合物包括 $[\text{Ru}(\text{配体})(\text{对异丙甲苯})\text{Cl}]^2$ 。这种配合物可以通过例如将 $[\text{Ru}(\text{对异丙甲苯})\text{Cl}_2]^2$ 与配体在乙醇或乙醇 / 二氯甲烷溶剂混合物中在 50°C 混合 2 小时来制备。

[0117] 在金属配合物包括钌的其它实施方案中，所述金属配合物包括 $\text{Ru}(\text{配体})\text{Br}_2$ 。这种配合物可以通过例如将 Rh(1,5- 环辛二烯)(2- 甲基烯丙基)₂、配体、和 HBr 在丙酮中混合来制备。

[0118] 在金属配合物包括钌的其它实施方案中，所述金属配合物包括 $\text{Ru}(\text{配体})(\text{乙酰基丙酮})_2$ (或 “ $\text{Ru}(\text{配体})(\text{acac})_2$ ”)。这种配合物可以通过例如将 $[\text{Ru}(\eta^4-2,4-\text{C}_6\text{H}_{10})(\text{乙酰基丙酮})_2]$ 和配体在四氢呋喃 (“THF”) 中混合来制备。

[0119] 在金属配合物包括钌的一些实施方案中,所述配体包括选自以下的一种或多种配体:式(C-1),式(C-2),式(C-6),式(C-7),式(C-8),式(C-9),式(C-11),式(C-12),式(C-13),式(C-14),式(C-16),式(C-17),式(C-21),式(C-22),式(C-25),式(C-28),式(C-29),式(C-30),式(C-31)、及它们的对映异构体。

[0120] 在一些实施方案中,所述金属配合物包括铑。

[0121] 在金属配合物包括铑的一些实施方案中,所述金属配合物可以由[Rh-Z-二烯]二聚体制备。此处,Z是卤素。这种铑化合物的实例包括例如[RhCl(1,5-环辛二烯)]₂、[RhCl(1,5-己二烯)]₂和[RhCl(1,5-降冰片二烯)]₂。

[0122] 做为选择,包括铑的金属配合物可以从例如[Rh-(二烯)]⁺Y制备。此处,Y是[BF₄⁻]、[ClO₄⁻]、[PF₆⁻]或其它没有配体能力的阴离子。这种铑化合物的实例包括例如[Rh(降冰片二烯)]⁺ClO₄⁻、[Rh(1,5-环辛二烯)]⁺ClO₄⁻、[Rh(1,5-环辛二烯)]⁺BF₄⁻(也称为“Rh(COD)₂BF₄”)、[Rh(1,5-环辛二烯)]⁺PF₆⁻、[Rh(1,5-己二烯)]⁺ClO₄⁻、[Rh(1,5-己二烯)]⁺BF₄⁻、[Rh(1,5-己二烯)]⁺PF₆⁻、[Rh(降冰片二烯)]⁺BF₄⁻、和[Rh(降冰片二烯)]⁺PF₆⁻。

[0123] 所述金属配合物催化剂可以通过例如将配体与铑化合物以约1:1的配体:铑的摩尔比混合而从上述铑化合物制备。在一些这种实施方案中,使用略过量的配体。在一些实施方案中,在加入到反应混合物中之前在溶剂(例如,用于氢化反应的溶剂或二氯甲烷)的存在下将配体和铑化合物混合。在其它实施方案中,通过将所述配体和铑化合物分别加入到氢化反应混合物中来进行混合。在这些实施方案中,优选配体/铑混合物在其制备的约3小时内使用。

[0124] 在一些实施方案中,催化剂包括Rh(1,5-环辛二烯)配体BF₄(或“Rh(COD)配体BF₄”)。

[0125] 在金属配合物包括铑的一些实施方案中,配体包括选自对应于式(A)和式(B)的配体的一种或多种配体(或其立体异构体)。在一些这种实施方案中,例如,所述配体包括选自对应于式(AA)和式(BB)的配体的一种或多种配体。在其它这种实施方案中,所述配体可以包括例如选自对应于式(A-1)、式(A-2)、式(A-4)、式(B-1)的配体及其对映异构体的一种或多种配体。

[0126] 在金属配合物包括铑的一些实施方案中,所述配体包括选自对应于式(C-1)、式(C-2)、式(C-3)、式(C-4)、式(C-5)、式(C-10)、式(C-15)、式(C-18)、式(C-19)、式(C-20)、式(C-23)、式(C-24)、式(C-26)、式(C-27)、式(C-31)的配体及其对映异构体的一种或多种配体。

[0127] 加料到加氢反应器中的4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟与催化剂的摩尔比可以不同。所述比例优选是不低于约10:1。在一些实施方案中,例如,所述比例为至少约25:1、至少约50:1、至少约100:1、或至少约200:1。在一些实施方案中,所述比例为约50:1-约500:1、约50:1-约400:1、或约50:1-约200:1。在一些这种实施方案中,例如,所述比例为约50:1-约150:1、约50:1-约100:1、或约50:1。在其它实施方案中,所述比例为约100:1-约200:1、或约100:1-约150:1。

[0128] 4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟(或其盐)的氢化通常在溶剂中进行。可以使用多种溶剂。所述溶剂优选是与反应混合物中的试

剂、产物、和任何其它成分无反应性的。这种溶剂的实例通常包括例如甲醇、水、四氢呋喃、异丙醇、甲苯、乙酸乙酯、和二甲基甲酰胺。在一些实施方案中，所述溶剂包括甲醇、水、四氢呋喃、或异丙醇。在一些这种实施方案中，例如，所述溶剂包括甲醇。在其它实施方案中，所述溶剂包括异丙醇。考虑了其它溶剂，诸如例如，甲酰胺类（例如，N-甲基吡咯烷酮）、脂族醇类（例如，乙醇）、氯代烃类（例如，氯仿）、醚类（例如，二噁烷）、芳香族烃（例如，苯）和酯（例如，乙酸甲酯）。

[0129] 还可以使用溶剂的混合物。这种混合物可以包括例如甲醇、水、四氢呋喃、异丙醇、甲苯、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、和二氯甲烷（“DCM”）中的两种或更多种。在一些实施方案中，所述溶剂包括甲醇、水、四氢呋喃、或异丙醇中的两种或更多种。在一些这种实施方案中，例如，所述溶剂包括甲醇和水、甲醇和四氢呋喃、异丙醇和四氢呋喃、或甲苯和四氢呋喃。在其它实施方案中，例如，所述溶剂包括甲醇和水。在溶剂混合物中，体积比可以不同。举例来说，在溶剂包括甲醇和四氢呋喃的一些实施方案中，甲醇与四氢呋喃的体积比可以是例如约 1 : 1。在溶剂包括甲苯和四氢呋喃的一些实施方案中，甲苯与四氢呋喃的体积比可以是例如约 1 : 1。在溶剂包括甲醇和水的一些实施方案中，甲醇与水的体积比可以是例如约 10 : 1。在溶剂包括甲醇和 DCM 的一些实施方案中，甲醇与 DCM 的体积比可以是约 24 : 1。

[0130] 典型地，所述溶剂的量例如足以阻止（或基本上阻止）反应混合物中的试剂、产物、和其它成分粘附于反应器，并且促进试剂的均匀分布。举例来说，在一些实施方案中，溶剂与 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟的比例可以是例如约 34-约 35ml/g。在其它实施方案（例如，实验室规模的实施方案）中，溶剂与 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟的比例可以是例如约 43-约 44ml/g。并且，在一些实施方案中，溶剂（例如，体积比为 24 : 1 的甲醇 / DCM）与 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟的比例可以是约 22-约 23ml/g。

[0131] 在一些实施方案中，4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的氢化可以在碱的存在下进行。在一些实施方案中，所述碱包括一种或多种无机碱，诸如例如，氢氧化钾（“KOH”）。在其它实施方案中，所述碱包括一种或多种有机碱，诸如例如，三乙胺。在其它实施方案中，所述碱同时包括无机碱和有机碱。碱的量可以变化。例如，在一些实施方案中，在氢化开始时反应混合物中的碱浓度相对于 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的量为不超过约 3 当量以上（或约 1-约 2 当量）。

[0132] 在碱的存在下进行氢化的一些实施方案中，催化剂包括钌。在其它在碱的存在下进行氢化的实施方案中，催化剂包括铑。

[0133] 在其它在碱（例如，KOH）的存在下进行氢化的一些实施方案中，催化剂配体包括选自以下组的配体：式 (C-1)、式 (C-2)、式 (C-3)、式 (C-6)、式 (C-7)、式 (C-8)、式 (C-9)、式 (C-11)、式 (C-12)、式 (C-13)、式 (C-14)、式 (C-16)、式 (C-17)、式 (C-21)、式 (C-25)、式 (C-28)、式 (C-30)、及它们的对映异构体。

[0134] 在一些实施方案中，4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,

7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的氢化可以在酸的存在下进行。酸的存在可以例如使反应稳定化、加速反应、和 / 或提高转化率。例如，在一些实施方案中，酸包括一种或多种强无机酸，诸如例如，矿物酸，例如硫酸（“ H_2SO_4 ”）。在其它实施方案中，所述酸包括一种或多种强的有机酸，诸如例如，三氟乙酸（“ CF_3CO_2H ”）。在其它实施方案中，所述酸同时包括无机酸和有机酸。酸的量可以变化。例如，在一些实施方案中，在氢化开始时反应混合物中的酸的浓度相对于 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的量为不超过约 3 当量（或约 1- 约 2 当量）。

[0135] 在酸的存在下进行氢化的一些实施方案中，催化剂包括钌。在其它在酸的存在下进行氢化的实施方案中，催化剂包括铑。

[0136] 在酸（例如， CF_3CO_2H ）的存在下进行氢化的一些实施方案中，催化剂配体在结构上对应于式 (A-2) 或其对映异构体。在其它在酸的存在下进行氢化的其它实施方案中，催化剂配体包括选自以下组的配体：式 (A-1)、式 (A-4)、式 (B-1)、式 (C-3)、式 (C-5)、式 (C-19)、式 (C-24)、式 (C-26)、及它们的对映异构体。

[0137] 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的氢化可以在很宽的温度范围内进行。典型地，反应在不超过溶剂沸点的温度进行，并且更典型地低于所述沸点。通常，优选温度不高于约 90°C。还优选在反应的至少一部分（并且更优选基本上全部、或者全部）中温度至少为约 20°C。例如，在一些实施方案中，所述温度为约 20- 约 80°C、或者约 25- 约 80°C。在一些这种实施方案中，所述温度为不高于约 45°C、约 25- 约 45°C、或者约 35- 约 45°C。例如，在一些实施方案中，所述温度为约 35- 约 40°C，而在其它实施方案中的温度为约 40- 约 45°C。在其它实施方案中，所述温度为约 50- 约 80°C、约 50- 约 75°C、或者约 50- 约 65°C。尽管通常使用比上述范围低的温度，但是这种温度倾向于产生更慢的反应速率。并且，尽管通常可以使用更高的温度，但是这种温度可以产生更多的不期望的副产物。

[0138] 4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟（或其盐）的氢化通常在 H_2 或 H_2 源的存在下进行。例如，在一些实施方案中，氢化在 H_2 或 H_2 与惰性气体的混合物的存在下进行。氢化可以在很宽的 H_2 压力范围内进行。通常，优选 H_2 压力至少为约 1 巴，并且通常大于大气压。还优选压力不超过约 80 巴。例如，在一些实施方案（例如，实验室规模的实施方案）中，压力为约 10- 约 70 巴、或约 20- 约 70 巴。在一些这种实施方案中，压力为约 20- 约 60 巴。在其它实施方案中，压力为约 40- 约 65 巴。例如，在一些实施方案中，压力为约 40- 约 50 巴。在其它实施方案中，压力为约 60- 约 65 巴。在一些实施方案中， H_2 压力为低于约 25 巴、低于约 16 巴、为约 2- 约 12 巴、为约 2- 约 7 巴、或为约 2- 约 5 巴。

[0139] 优选的反应时间（或在连续式反应器的滞留时间）可以不同，并且取决于多种因素，所述因素可以包括例如反应温度、催化剂类型、催化剂浓度、 H_2 压力、4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟浓度、4,5-二氢-咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟与催化剂的摩尔比、溶剂的特征、碱或酸的存在、反应器的结构和尺寸、使用者可接受的转换率、等等。在分批反应器中，反应时间通常大于约 1 分钟，更典型地大于约 30 分钟，更典型地大于约 2 小时，并且更典型地为大于约 5 小时。反

应时间典型地为不超过约 36 小时, 更典型地为不超过约 24 小时。在一些实施方案中, 反应时间是例如约 18- 约 24 小时。尽管可以使用低于这些典型范围的反应时间, 但是这种反应时间可能产生较低的转换率。并且, 尽管可以使用更长的反应时间, 但是这样的反应时间可能产生更多的杂质、或设备或人力的使用效率低。

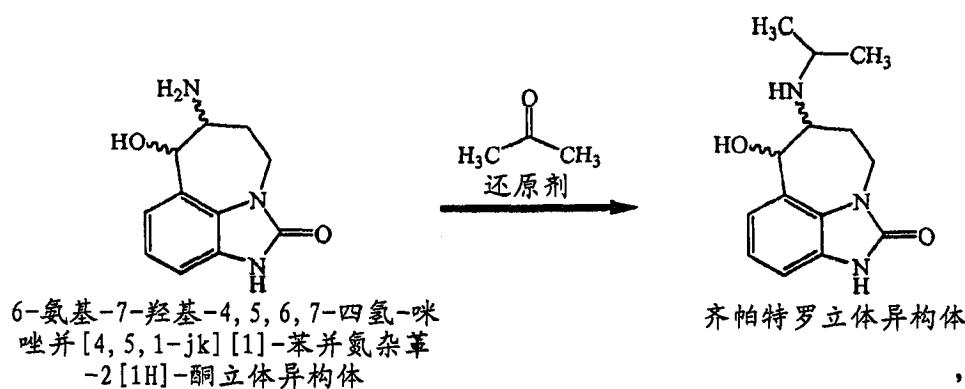
[0140] 用于所述双重氢化的反应器可以包括各种反应器类型。例如, 在一些实施方案中, 反应器是搅拌釜反应器。玻璃和玻璃衬里的反应器典型地是适合的, 尽管可以使用在暴露于反应混合物时是稳定的任何组成。

[0141] 双重氢化产物的纯化或分离可以使用例如本领域中已知的各种方法来实现。这种纯化的产物又可以用于选择性制备齐帕特罗的立体异构体或其盐。或者, 所述双重氢化产物可以用于例如选择性制备齐帕特罗的立体异构体(或其盐)而无需另外的纯化或分离。

[0142] 通常, 根据本发明制备的 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮立体异构体用于选择性制备相应的齐帕特罗立体异构体。在合成齐帕特罗立体异构体的上下文中使用的术语“选择性的”是指一种齐帕特罗立体异构体的量占制备的所有齐帕特罗立体异构体的总量的大于 50% (更典型地大于约 60%、大于约 75%、或大于约 85%)。已知所述方法特别地适合于选择性合成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的反式异构体, 所以所述方法也特别适合于选择性合成相应的齐帕特罗的反式异构体。在一些实施方案中, 所述方法用于选择性制备齐帕特罗的 6R,7R 反式异构体。申请人注意到, 6R,7R 齐帕特罗立体异构体在用旋光计测量时具有负的旋光性, 因此也将其称为“反式 (-) ”立体异构体。

[0143] 可以使用多种方法将 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮立体异构体转化为相应的齐帕特罗立体异构体。通常, 这可以通过例如还原烷基化来实现。例如, 可以在还原剂的存在下用丙酮将 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮烷基化, 以形成相应的齐帕特罗立体异构体, 如以下反应图解中举例说明的:

[0144]



[0145] 其中波形线表示相应取代基的特定的立体构型。还原剂可以是例如碱金属硼氢化物(例如, 三乙酰氧基硼氢化钠)或碱金属氰基硼氢化物(例如, 氰基硼氢化钠)。在这种情况下, 优选反应在溶剂中进行。可以使用多种溶剂(或溶剂的组合), 诸如例如甲醇。反应温度可以广泛地变化。通常, 反应温度至少为约 0°C, 并且不超过溶剂的沸点温度。例如, 在一些实施方案中, 在反应的至少一部分(并且更优选基本上全部、或全部)过程中, 反应

温度为约 0°C – 约 25°C。反应可以在大气压、在低于大气压、或高于大气压下进行。然而，典型地，反应在大约大气压进行。

[0146] 应该认识到，本发明还包括其中的氢化试剂包括 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 脲的盐、氢化产物包括（或被转化为）6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮立体异构体的盐、和 / 或齐帕特罗产物包括（或被转化为）齐帕特罗盐的实施方案。

[0147] 盐可以是例如碱加成盐或酸加成盐。通常，酸加成盐可以使用多种无机酸或有机酸来制备，并且碱加成盐典型地使用各种无机碱来制备。这种盐典型地可以通过使用例如本领域中已知的各种方法例如将游离碱化合物与酸混合或者将游离酸化合物与碱混合来形成。盐由于其一种或多种化学或物理特性可能是有利的，例如在不同温度和湿度的稳定性或者在水、油、或其它溶剂中的期望的混悬度。在有些情况下，化合物的盐还可以用于帮助所需立体异构体的分离或纯化。在一些实施方案中，所述盐是药学可接受的。术语“药学可接受的”用于表征适合于用于药学产物的盐。通常，药学可接受的盐具有在价值上超过所述盐可能具有的任何有害作用的一种或多种益处。

[0148] 典型地可用于形成酸加成盐的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。有机酸的实例包括例如脂肪族的、环脂族的、芳香族的、芳脂族的、杂环的、羧酸类和磺酸类的有机酸。具体的有机盐的实例包括胆酸盐、山梨酸盐、月桂酸盐、乙酸盐、三氟醋酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐（及其衍生物，例如，二苯甲酰基酒石酸盐）、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐（及其衍生物）、双羟萘酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、海藻酸 (algenic acid) 盐、 β - 羟基丁酸盐、半乳糖二酸盐 (galactarate)、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡萄糖酸盐 (glycoheptanoate)、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐 (palmoate)、果胶酯酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。

[0149] 碱加成盐的实例可以包括例如金属盐类。金属盐类包括例如碱金属（第 Ia 族）盐、碱土金属（第 IIa 族）盐、和其它生理学可接受的金属盐。这种盐可以由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌来制备。例如，可以将游离酸化合物与 NaOH 混合来形成这种碱加成盐。

[0150] 考虑到的使用根据本发明制备的立体异构体组合物优于外消旋齐帕特罗的益处包括例如更大的效力、更大的选择性、改善的处理特性、更少的副作用、更低的药物组织浓度、和 / 或消除具有不良副作用的其它立体异构体的能力。

[0151] 典型地，所述立体异构体组合物口服给药。在一些实施方案中，将所述组合物添加到预定接受者动物的饮用水中。在其它实施方案中，将所述立体异构体直接或者作为预混料的一部分添加到预定接受者的饲料中。用于这种实施方案的适合的口服剂型包括例如固体剂型（例如，片剂、硬胶囊或软胶囊、颗粒、粉剂等）、糊剂、和液体剂型（例如，溶液、混悬液、乳剂、糖浆等）。这些剂型任选地包括一种或多种适合的赋形剂。这种赋形剂通常包括例如甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂、惰性稀释剂（例如，碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙、磷

酸钠、或高岭土)、造粒剂和崩解剂(例如,玉米淀粉或海藻酸)、粘合剂(例如,明胶、阿拉伯胶、或羧甲基纤维素)、和润滑剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸、或滑石粉)。液体组合物通常包括溶剂。溶剂优选具有充分的化学性质和量,以便在组合物的正常贮存温度保持立体异构体混悬。在有些情况下,需要组合物包括一种或多种防腐剂。防腐剂的存在可以例如允许组合物储存更长时间。

[0152] 在一些实施方案中,大部分的立体异构体颗粒的粒径为约 50- 约 200 μm 。为了避免在制备负载的立体异构体时生成粉尘,优选避免使用极小的立体异构体颗粒。在一些实施方案中,例如,立体异构体的粒径分布为使得少于约 5% 的立体异构体颗粒具有小于约 15 μm 的粒径。在制备具有上述粒径分布的负的反式立体异构体时,通常可以应用在例如美国专利 US 5,731,028(被添加本文作为参考)中讨论的用于制备晶态外消旋反式齐帕特罗的特定粒径分布的方法。

[0153] 考虑了可以将立体异构体组合物通过非口服途径给予,例如经直肠、通过吸入(例如,通过雾或气雾剂)、经皮(例如,通过透皮贴剂)、或非肠道给予(例如,皮下注射、静脉注射、肌肉注射、植入装置、部分植入的装置等)。在一些特定的实施方案中,组合物通过植入物给予,例如皮下植入物。

[0154] 通常,立体异构体组合物以提供有效量立体异构体的剂型给予。在立体异构体是组合物的唯一活性成分时尤其是这样。对于将立体异构体与另一种或多种活性成分给予的程度,剂量优选包括立体异构体的量与其它活性成分的量,一起构成有效量。

[0155] 在所述组合物口服给予时,通常优选使用日剂量形式。优选的立体异构体的总日剂量典型地大于约 0.01mg/kg(即,每千克体重的立体异构体毫克数)。在一些这种实施方案中,日剂量为约 0.01- 约 50mg/kg、约 0.01- 约 10mg/kg、约 0.05- 约 2mg/kg、约 0.05- 约 1mg/kg、或约 0.05- 约 0.2mg/kg。例如,在一些实施方案中,立体异构体浓度为不超过约 38ppm、约 0.5- 约 20ppm、约 3- 约 8ppm、或约 3.7- 约 7.5ppm(以重量计)。对于猪类动物,优选立体异构体浓度不超过约 45ppm(以重量计)。例如,在一些这种实施方案中,立体异构体浓度不超过约 23ppm、约 0.5- 约 20ppm、约 2- 约 5ppm、或约 2.2- 约 4.5ppm(以重量计)。

[0156] 尽管典型地优选单次的口服剂量,但是取决于例如接受者对立体异构体的代谢,可以在剂量之间采用更短或更长的时间。考虑了可以每天给予两次或更多次较小的剂量,以达到需要的总的日剂量。如果需要,在有些情况下,这种每天的多剂量可用于提高总的口服日剂量。

[0157] 在通过皮下植入物给予时,优选的立体异构体总日剂量典型地为大于约 0.05mg/kg(即,每千克体重的立体异构体毫克数)。在一些这种实施方案中,日剂量为约 0.1- 约 0.25mg/kg。

[0158] 如果立体异构体组合物通过注射剂非肠道给予,则优选剂型中的立体异构体浓度足以在适用于非肠道给药的体积中提供所需的治疗有效量的立体异构体。尽管考虑了可以在剂量间采用更短或更长的时间,但与口服供给一样,注射剂剂型可以每天给予一次。

[0159] 影响优选给药方案的因素可以包括例如预定接受者的类型(例如,物种和品种)、年龄、大小、性别、日常饮食、活动性、和状况;使用的给药类型(例如,通过饲料口服、通过饮用水口服、皮下植入物、其它非肠道途径等);药理学考虑,例如给予的特定组合物的活性、效力、药代动力学、和毒理学特征;以及是否将立体异构体作为活性成分组合的一部分

给予。因此，优选的立体异构体量可以变化，并且因此可以不同于上述的典型剂量。确定这种剂量调整通常在本领域技术人员的技能范围内。

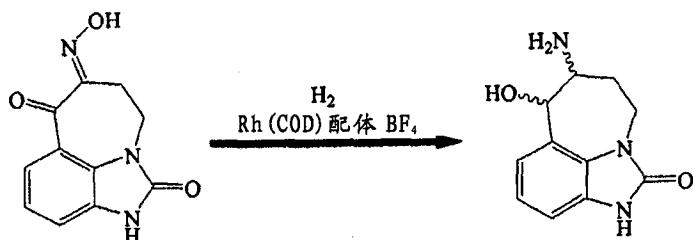
[0160] 考虑了可以将立体异构体组合物一次性给予预定的接受者。然而，通常是随着时间的推移给予所述组合物。

实施例

[0161] 以下实施例只是说明本发明的实施方案，而不是以任何方式限制本公开的其他部分。

[0162] 实施例 1. 使用 Rh(COD) 配体 BF_4^- 催化剂将 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肼氢化以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体

[0163]



[0164] 申请人分析了用于异构选择性氢化 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肼的包括 Rh(COD) 配体 BF_4^- 在内的几种催化剂。

[0165] 为了制备各催化剂，在氩气下将配体 (0.002mmol) 和 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0.002mmol) 混悬于二氯甲烷 (0.1ml) 中。将得到的混合物在室温下搅拌 10 分钟。

[0166] 在准备氢化时，通过在氩气下将 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肼 (0.1mmol) 混悬于溶剂 (0.5ml) 中来制备底物混悬液。在使用添加剂（即，酸或碱）的情况下，在此时将添加剂 (0.1mmol) 加入到混悬液中。

[0167] 为了进行各氢化反应，将催化剂混合物与底物混悬液合并，并将得到的混合物引入到高压釜中。将高压釜用 H_2 吹扫。调节压力到 40–50 巴，并将温度调节到 35–40°C。然后将压力和温度在所述水平保持 20 小时。在冷却并且解除压力之后，收集混合物的样品 (0.1ml) 用于分析。

[0168] 为了分析样品，将大约 25mg 的 Deloxane® (一种金属清除剂) 加入到样品中并将得到的混悬液在 50°C 搅拌 10 分钟。之后，将混悬液通过滤纸过滤并用 2.5M NaOH (0.05ml)、乙腈 (0.5ml)、和水 (0.5ml, 包含 0.1% 甲酸) 稀释。使用 HPLC 分析得到的混合物。

[0169] 使用这种操作，申请人试验了多种配体。表 1 包括申请人认为在所述反应条件下为最佳结果的那些结果。

[0170] 表 1. 使用 Rh(COD) 配体 BF_4^- 催化剂对映选择性氢化 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 肼的最佳结果

[0171]

| 配体 | 溶剂 | 酸或碱 | H ₂ 压 力 (巴) | 温度 (℃) | 转化 率(%) | 反式/顺 式 | 反式的 ee (%) | 顺式的 ee (%) |
|--------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------|------------|-----------|---------------|---------------|
| 式(A-1) | 甲醇 | 无 | 40 | 40 | 95 | 127.9 | -78 | -68 |
| 式(A-1) | 甲醇 | 无 | 50 | 40 | 100 | 76.9 | -91 | 8 |
| 式(A-1) | 甲醇/H ₂ O (10:1 (v/o)) | 无 | 50 | 40 | 95 | 82.3 | -93 | 6 |
| 式(A-1) | 甲醇 | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 90 | 15.7 | -64 | 0 |
| 式(A-1) | 甲醇/H ₂ O (10:1 (v/o)) | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 77 | 25.1 | -81 | 54 |
| 式(A-2) | 甲醇 | 无 | 40 | 40 | 82 | 26.2 | -22 | -13 |
| 式(A-2) | 甲醇 | 无 | 50 | 40 | 100 | 19.2 | -26 | 53 |
| 式(A-2) | 甲醇/H ₂ O (10:1 (v/o)) | 无 | 50 | 40 | 100 | 18.2 | -26 | 61 |
| 式(A-2) | 甲醇 | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 99 | 25.6 | -32 | 52 |
| 式(A-2) | 甲醇/H ₂ O | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 100 | 24.2 | -33 | 60 |

[0172]

| | | | | | | | | |
|----------|-------------------------------------|-----------------------------------|----|----|-----|-------|-----|-----|
| 式 (C-20) | 甲醇/H ₂ O (10: 1(vol)) | 无 | 50 | 40 | 100 | 0.8 | -7 | 28 |
| 式 (C-23) | 甲醇 | 无 | 50 | 35 | 64 | 11.9 | 31 | 63 |
| 式 (C-24) | 甲醇 | 无 | 50 | 40 | 98 | 30.1 | 29 | 52 |
| 式 (C-24) | 甲醇/H ₂ O (10: 1(vol)) | 无 | 50 | 40 | 97 | 433.1 | 32 | 82 |
| 式 (C-24) | 甲醇 | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 100 | 24.0 | 27 | 0 |
| 式 (C-24) | 甲醇/H ₂ O (10: 1(vol)) | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 80 | 13.2 | -10 | 67 |
| 式 (C-24) | 异丙醇 | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 93 | 5.3 | -11 | 74 |
| 式 (C-26) | 甲醇 | 无 | 50 | 40 | 96 | 28.5 | 31 | 53 |
| 式 (C-26) | 甲醇/H ₂ O (10: 1(vol)) | 无 | 50 | 40 | 92 | 40.5 | 31 | 33 |
| 式 (C-26) | 甲醇 | CF ₃ CO ₂ H | 50 | 40 | 99 | 34.6 | 25 | 0 |
| 式 (C-27) | 甲醇 | 无 | 40 | 40 | 65 | | | |
| 式 (C-31) | 甲醇 | 无 | 40 | 40 | 77 | 5.1 | -68 | -22 |

[0174] 对映选择性 (“ee”) 等于两种立体异构体浓度之差除以两种立体异构体的总浓度 (x 100%)。因此, 反式对映选择性等于两种反式立体异构体浓度之差除以两种反式立体异构体的总浓度 (x 100%) :

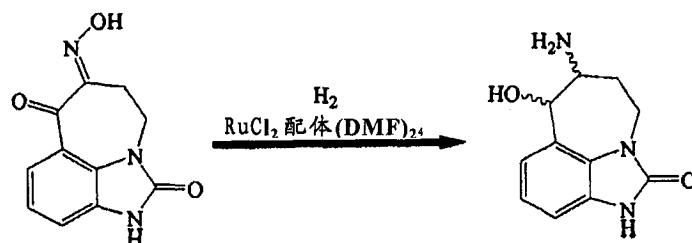
[0175]

$$ee_{\text{反式}} = \frac{[\text{第一反式异构体}] - [\text{第二反式异构体}]}{[\text{第一反式异构体}] + [\text{第二反式异构体}]} \times 100\%$$

[0176] 需要指出的是, 通常可以通过使用相反光学形式的催化剂配体将反应对于特定的对映异构体的选择性改变为对另一种对映异构体的选择性。

[0177] 实施例 2. 使用 RuCl₂ 配体 (DMF)₂ 催化剂将 4,5- 二氢 - 吲哚并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 吲氢化以选择性形成 6- 氨基 -7- 羟基 -4,5,6,7- 四氢 - 吲唑并 [4,5,1-jk] [1]- 苯并氮杂革 -2[1H]- 酮的立体异构体

[0178]



[0179] 申请人分析了用于对映选择性氢化 4,5- 二氢 - 吲哚并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 吲的包括 RuCl₂ 配体 (DMF)₂ 在内的几种催化剂。

[0180] 为了制备各催化剂, 在氩气下将配体 (0.002mmol) 和 [Ru(C₆H₆)Cl₂]₂ (0.001mmol) 混悬于二甲基甲酰胺 (0.05ml) 中。将得到的混合物在 100°C 搅拌 10 分钟。

[0181] 在准备氢化时, 通过在氩气下将 4,5- 二氢 - 吲哚并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革 -2,6,7[1H]- 三酮 -6- 吲 (0.1mmol) 混悬于溶剂 (0.5ml) 中来制备底物混悬液。在使用添加剂 (即, 碱) 的情况下, 此时将添加剂 (0.1mmol) 加入到混悬液中。

[0182] 为了进行每个氢化反应,将催化剂混合物与底物混悬液合并,并将得到的混合物引入到高压釜中。将高压釜用 H₂ 吹扫。调节压力到 20–60 巴,并将温度调节到 50–80 °C。然后将压力和温度在所述水平保持 20 小时。在冷却并且解除压力之后,收集混合物的样品(0.1ml)用于分析。

[0183] 为了分析样品,将大约 25mg 的 **Deloxane**[®] 加入到样品中并将得到的混悬液在 50°C 搅拌 10 分钟。之后,将混悬液通过滤纸过滤并用 2.5M NaOH(0.05ml)、乙腈(0.5ml)、和水(0.5ml,包含 0.1% 甲酸)稀释。使用 HPLC 分析得到的混合物。

[0184] 使用这种操作,申请人试验了多种配体。表 2 包括申请人认为在所述反应条件下为最佳结果的那些结果。

[0185] 表 2. 使用 RuCl₂ 配体(DMF)₂ 催化剂对映选择性氢化 4,5-二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk] [1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟的最佳结果

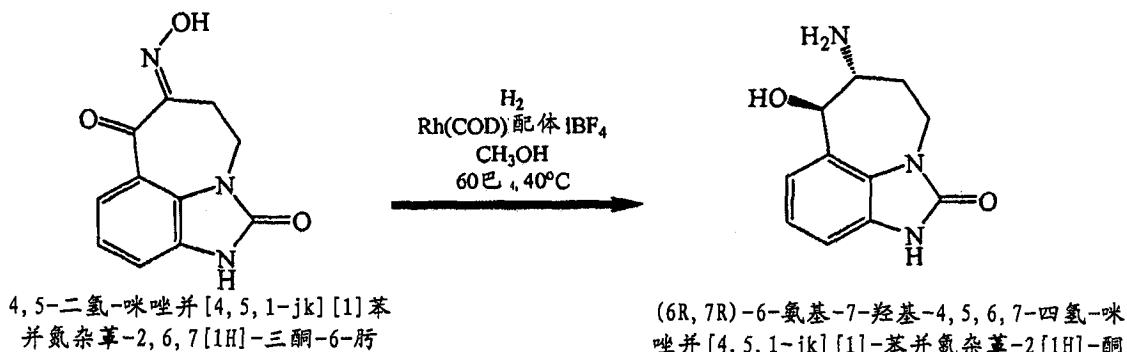
[0186]

| 配体 | 溶剂 | 碱 | H ₂ 压力 (巴) | 温度 (°C) | 转化率 (%) | 反式/ 顺式 | 反式的 ee (%) | 顺式的 ee (%) |
|--------|-----------------------|-----|--------------------------|------------|------------|-----------|---------------|---------------|
| 式(C-1) | 甲醇 | KOH | 50 | 65 | 83 | 0.9 | -15 | 30 |
| 式(C-1) | 甲醇/四氢呋喃 (1:1(vol)) | KOH | 50 | 65 | 82 | 0.9 | -23 | 13 |
| 式(C-2) | 甲醇 | KOH | 40 | 70 | 78 | 0.5 | -51 | -21 |
| 式(C-6) | 甲醇 | KOH | 50 | 50 | 100 | 2.5 | -27 | -12 |
| 式(C-6) | 甲醇/四氢呋喃 (1:1(vol)) | KOH | 50 | 50 | 100 | nd | nd | nd |
| 式(C-7) | 甲醇/四氢呋喃 (1:1(vol)) | KOH | 50 | 50 | 100 | 1.0 | -23 | 1 |

[0187]

并氮杂革-2[1H]-酮的合成

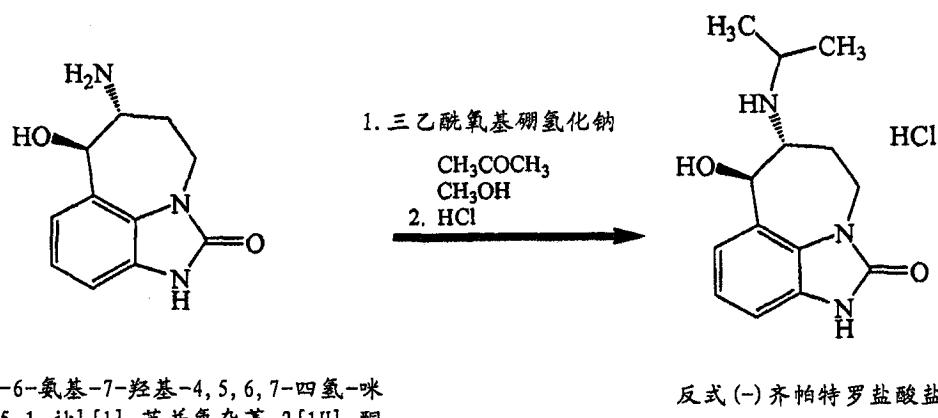
[0191]



[0192] 通过在氩气下将 (R, R)-(+)-2,2' - 双 [(S)-(N, N- 二甲基氨基) (苯基) 甲基]-1,1' - 双 [二 (3,5- 二甲基-4- 甲氧基苯基) 脲基] 二茂铁 (52.6mg ; 0.05mmol ; 上述定义为配体式 (A-1B)) 和双 (1,5- 环辛二烯) 铑 (I) 四氟硼酸盐 (20.4mg ; 0.05mmol ; 已知为 “ $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ ”) 混悬于二氯甲烷 (1ml) 中, 然后将得到的混合物在室温下搅拌 10 分钟, 来制备催化剂溶液。同时, 将 4,5- 二氢 - 咪唑并 [4,5,1-jk][1] 苯并氮杂革-2,6,7[1H]-三酮-6-肟 (1.15g, 5.0mmol) 加料到 100mL 高压釜中并且混悬在 40mL 甲醇中。将高压釜在不加搅拌的情况下用 20 巴的 H_2 吹扫 3 次, 并且在 20 巴下、搅拌下吹扫 3 次。之后, 将用 4ml 甲醇稀释的催化剂溶液加料到高压釜中。然后施加氢气压 (60 巴), 并将混合物在该压力下在 40°C 搅拌 22 小时。在将混合物冷却到室温并且解除压力之后, 加入 2g 的 Deloxan® THP II, 并将得到的混悬液在 55°C 搅拌 10 分钟并且过滤。然后除去溶剂以得到产物。

[0193] 实施例 4. (6R,7R)-4,5,6,7- 四氢 -7- 羟基 -6-(异丙基氨基) 咪唑并 [4,5,1-jk]-[1] 苯并氮杂革-2(1H)-酮的盐酸盐 (即, 反式 (-) 齐帕特罗盐酸盐) 的合成

[0194]



[0195] 将得自实施例 3 的产物混悬于甲醇 (6ml) 和丙酮 (3ml) 中。然后将得到的混合物在冰冷却下搅拌。在 10 分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.2g, 5.66mmol), 并使混合物达到室温。在该温度下搅拌 5 小时之后, 加入另外的三乙酰氧基硼氢化钠 (0.25g, 1.2mmol), 并将混合物过夜搅拌。之后, 真空除去挥发物并向得到的残余物中加入 1N HCl (6ml) 和水 (2ml)。在过滤之后, 将滤液冷冻干燥。然后将得到的残余物从乙醇 (10mL) 重结晶。将固体除去并将滤液真空浓缩。将得到的残余物与热的乙醇 (14mL)

研磨,过滤收集剩余的固体,然后干燥。得到期望的产物,为固体(802mg,2.7mmol,54%,81% ee)。m.p.173–174°C(分解,得自乙醇);[α]_D=-26°(c 1.0,甲醇,20°C);v_{max}/cm⁻¹(neat)3403,2979,2802,2711,1699,1598,1477,1394,1268,1150,1096,1030,782,743,683;δ_H(400MHz,CD₃OD)1.40(d,J=6.3Hz,3H),1.45(d,J=6.3Hz,3H),2.09–2.19(m,1H),2.55–2.63(m,1H),3.61–3.73(m,2H),3.87–3.95(m,1H),4.22–4.32(m,1H),5.02(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=7.8Hz,1H),7.12(dd,J=7.8Hz,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H);δ_C(100MHz,CD₃OD)18.8,20.2,28.2,40.5,50.4,61.8,71.9,110.5,122.1,122.8,122.9,127.8,129.9,156.5;m/z(API-ES)262.1(M+H⁺)。

[0196] 实施例5. 设想的适合剂型的第一例证。

[0197] 制备片剂,包含2.5或5mg实施例4的盐酸盐、和足量的赋形剂(乳糖、小麦淀粉、改性淀粉、米淀粉、滑石粉、和硬脂酸镁),得到100mg的最终重量。

[0198] 实施例6. 设想的适合剂型的第二例证。

[0199] 制备颗粒剂,在颗粒剂的每个日剂量中包含12.5或25的实施例4的盐酸盐。

[0200] 实施例7. 设想的适合剂型的第三例证。

[0201] 使用在美国专利US5,731,028中讨论的用于制备晶态的外消旋反式齐帕特罗的方法使实施例4的盐酸盐结晶。小于5%的晶体具有小于15μm的粒径,并且至少95%的晶体具有小于250μm的粒径。然后使用在欧洲专利0197188(添加本专利作为参考)中讨论的方法得到固定在300–800μm玉米芯支持物上的晶态盐酸盐的预混料。预混料中的盐酸盐浓度为3%(以重量计)。

[0202] *****

[0203] 在本专利(包括权利要求)中的单词“包括”及其变体应该是包含性的而不是排他性的。其解释应该是与根据美国专利US法中关于这些单词的解释相同。

[0204] 本专利中引用的所有参考文献都被添加本文作为参考。

[0205] 上述发明详述部分只是用于使本领域技术人员知道申请人的发明、其原则及其实际应用,以便本领域中的其他技术人员可以改造本发明并且以多种形式应用本发明,使得它们可以最佳地适合于特定应用的需要。因此,本发明不限于说明书中所述的上述实施方案,并且可以进行各种修饰。