

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D233/78

C07C 69/732

C07C309/63

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97114094.4

[45] 授权公告日 2001 年 7 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1068876C

[22] 申请日 1997.7.3 [24] 颁证日 2001.4.19

[21] 申请号 97114094.4

[30] 优先权

[32]1996.7.4 [33]EP [31]96110814.9

[32]1997.1.10 [33]EP [31]97100301.7

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 保罗·A·布朗 汉斯·希尔珀特

[56] 参考文献

EP353053 1990.1.31 C07D69/533

EP684240 1995.11.29 C07D40106

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

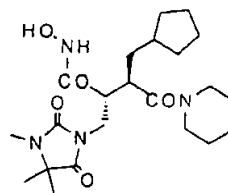
代理人 黄益芬

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备手性琥珀酸衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备通式 I 化合物的新方法以及适用于制备该化合物的新中间产物。

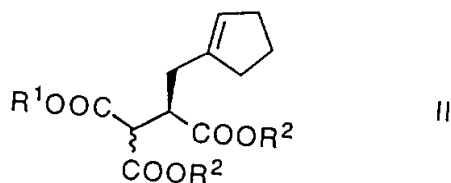


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 通式 II 的化合物,

5

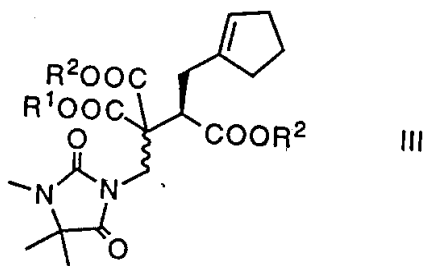


10 其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基和 R² 为可氢解的基团。

2. 权利要求 1 的化合物, 其是 (2R, 3R) 和 (2S, 3R) - 2 - 叔丁氧基羧基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基琥珀酸二苄基酯和 (2R, 3R) 和 (2S, 3R) - 2 - 甲氧基羧基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基琥珀酸二苄基酯。

3. 通式 III 的化合物,

15

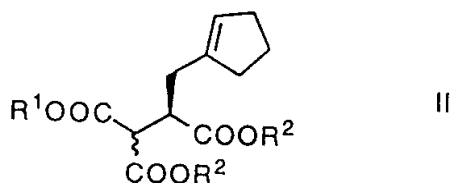


20 其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基和 R² 为可氢解的基团。

25 4. 权利要求 3 的化合物, 其是 (2R, 3R) 和 (2S, 3R) - 2 - 叔丁氧基羧基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基 - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 咪唑烷 - 1 - 基 - 甲基) 琥珀酸二苄基酯和 (2R, 3R) 和 (2S, 3R) - 2 - 甲氧基羧基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基 - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 咪唑烷 - 1 - 基 - 甲基) 琥珀酸二苄基酯。

5. 制备通式 II 化合物的方法

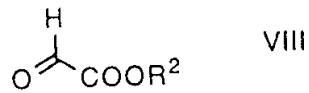
30



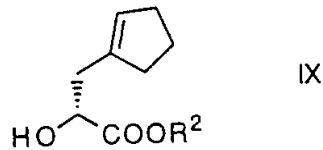
其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基和 R^2 为可氢解的基团，其包括下述步骤：

a) 在催化量 (R) 联萘氧基钛存在下，通式 VIII 的二羟乙酸衍生物与甲基环戊烷反应制备通式 IX 的化合物

5



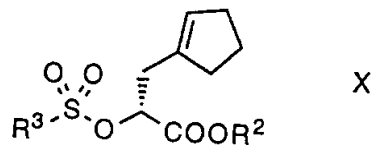
10



其中 R^2 表示可氢解基团，

b) 用磺酰卤 $R^3 - \text{SO}_2 - \text{X}$ ，其中 R^3 表示三氟甲基或被硝基或卤素取代或不取代的苯基和 X 表示卤素，活化通式 IX 的化合物制得通式 X 的化合物

15



其中 R^2 和 R^3 如上述定义和

c) 在碱存在下使通式 X 的化合物与通式 XI 的丙二酸衍生物进行反应制得通式 II 的化合物

20



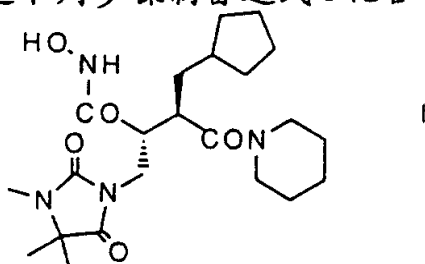
其中 R^2 如上述定义和 R^1 表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基。

说 明 书

制备手性琥珀酸衍生物的方法

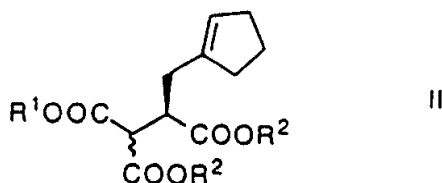
5

本发明涉及一种通过下列步骤制备通式 I 化合物的方法:



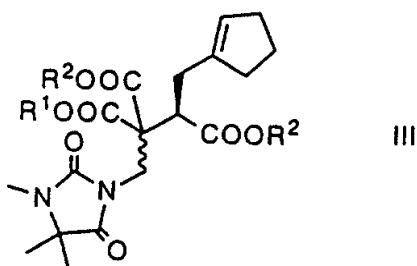
10

a) 在碱存在下, 经通式 II 化合物与 3-溴甲基-1,5,5-三甲基乙内酰胺反应制备通式 III 的化合物



15

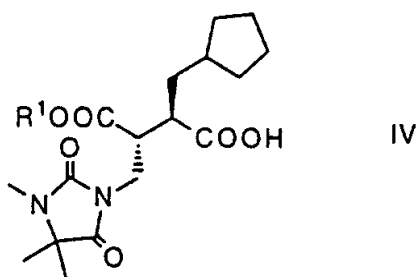
其中 R^2 表示可氢解基团, R^1 表示甲基、乙基、丙基、戊基、己基或叔丁基,



20

其中 R^1 和 R^2 如上述定义,

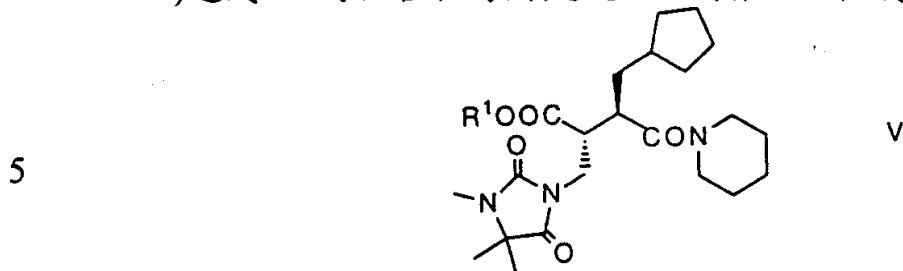
b) 在金属催化剂存在下, 使化合物 III 发生氢解反应, 接着在碱存在下进行脱羧反应和通过进一步加入适于成盐的碱而使所得的产物纯化, 制得以盐形式得到的通式 IV 化合物,



30

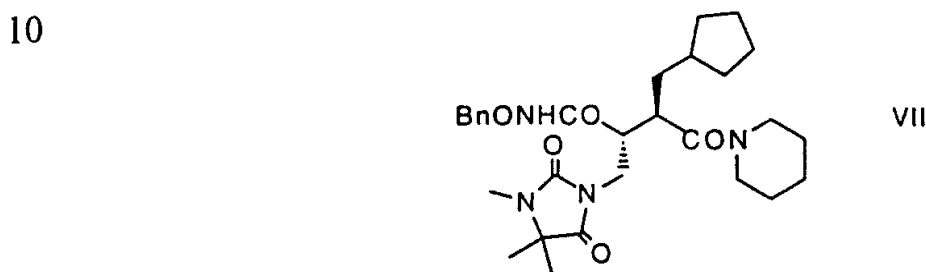
其中 R¹ 如上述定义,

c) 通式 IV 的化合物与用羧酸活化的哌啶反应得到通式 V 的化合物



其中 R¹ 如上述定义,

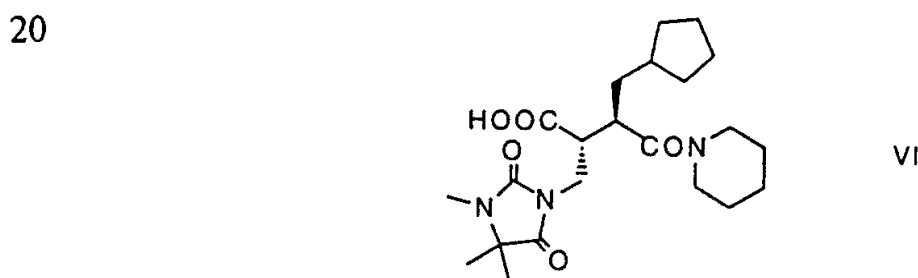
d) 其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基的通式 V 化合物与用卤化烷基镁活化的苄基羟胺氢氯化物进行反应, 制得化合物 VII



15 和进行苄基的氢解反应以制得化合物 I, 或者

e) 用无机酸和羧酸和/或羧酸酯的混合物使其中 R¹ 为叔丁基的通式 V 化合物中的叔丁基发生解离反应,

或者用碱或碱土金属氢氧化合物使其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基的通式 V 化合物的酯基发生解离反应, 制得化合物 VI



25 和接着进行下述两种可能的反应即

- 化合物 VI 与加有活化剂的苄基羟胺氢氯化物进行反应制得化合物 VII 和使化合物 VII 中的苄基发生氢解反应制得化合物 I,

或者

30 已知的方法使三甲基甲硅烷基或四氢吡喃基-羟胺反应和用已知的方法使三甲基甲硅烷基或四氢吡喃基发生解离得到化合物 I.

化合物 I 是已知的化合物, 并在现有技术文献中, 例如在 EP684240 A₁

中，对其已有描述。化合物 I 具有有价值的药理特性并因此可用于治疗和预防各种疾病。

5 根据本发明，通式 I 的化合物的制备方法，特别是通过提纯经成盐的中间产物和所选择的酯基的改进的解离方法，与现有技术中所述方法相比，可以以更高的收率获得纯度更高的通式 I 化合物。

用 R^2 表示的“可氢解基团”是指可用本技术领域内普通技术人员已知的方法如使用氢和贵金属催化剂解离的基团。在该方法中可解离的酯基为，例如，苯乙酮酯、二苯甲基酯、对甲氧基苄基酯或苄基酯。在上文或下文中所描述的任何化合物中 R^2 为苄基是优选的。

10 “低级”一词是指最多为 7 个碳原子，优选最多为 4 个碳原子的烷基。“烷基”是指直链或支链饱和的烃基如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

所有的温度都是指摄氏温度。

15 通过下述方法使用 3 - 溴甲基 - 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲使三酯 II 烷基化，即首先在 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，优选 $10\text{ }^{\circ}\text{C} - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在溶剂中用碱如碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐或金属氢化物，优选氢氧化钠，使三酯去质子化，所说的溶剂为醚如 1, 2 - 二甲氧基乙烷或亚砷如二甲基亚砷，或酯如乙酸乙酯，或甲酰胺，优选二甲基甲酰胺；接着在同一种溶剂中，使乙内酰脲与三酯 II 反应。通常较方便的是在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度下，将金属丙二酸盐加入到 3 - 溴甲基 - 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲中。

25 在与三酯 II 的反应中所需的 3 - 溴甲基 - 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲可以通过溴甲基化 1, 5, 5 - 三甲基乙丙酰脲而获得。为此目的，在 $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度下，优选在约 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，将 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲与乙酸中的溴化氢进行反应。三甲基乙内酰脲可以用本身已知的方法制备 (H.Heimgartner 等人在 *Helv.Chim.Acta* 75,1251(1992))。

通式 II 的化合物可以用下述的方法制备。

30 在用乙内酰脲烷基化之后获得的三酯 III 中双键的脱苄基反应和加氢反应是在下述条件下进行，即在常用的贵金属催化剂如钯或铂、尤其钯一般是载于载体如 Alox、硫酸钡或活性炭之上，优选使用 5% 炭上钯、在 $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下、在溶剂存在下进行，所说的溶剂为烃如甲

苯，或卤代烃如二氯甲烷，或酯如乙酸乙酯，或醚如叔丁基甲基醚，或优选为醇，尤其是异丙醇。

接着在不分离作为中间体生成的二酸的条件下，在 40 °C - 140 °C 下，优选在 80 °C - 90 °C 下，在碱如烷基胺、优选三烷基胺如 N - 甲基吗啉以及非质子传递溶剂存在下进行脱羧反应，所说的非质子传递溶剂为烃如甲苯，或卤代烃如氯仿，或醚如异丙醚，或酯如乙酸乙酯或优选为乙酸丙酯。结合使用用作碱的 N - 甲基吗啉和用作溶剂的乙酸丙酯获得 85: 15 特别优异的 (2R, 3R): (2R, 3S) 异构体比率。

在脱羧基反应所用的相同溶剂中，通过进一步加入烷基胺，特别是加入 (+) - 假麻黄碱或乙醇胺形成盐来进行酸的提纯。由此得到盐形式的通式 IV 的化学纯和光学纯物质。

为了与哌啶反应，首先通过在溶剂间的分配将盐转化成游离酸，所说的溶剂优选为那些同样也适用于后续进行的偶合反应的溶剂，例如酯、优选为乙酸乙酯，无机酸如盐酸。干燥有机相并将其用于生成酰胺。

根据已知的偶合方法，使用用羧酸活化的哌啶，由通式 IV 的酸进行生成酰胺的反应以制得通式 V 的化合物，例如通过酰氯、通过混合酸酐、通过活性酯或优选通过混合的磺酸酐来进行上述的反应。由此，在 0 °C - 80 °C 下，优选在 10 °C - 25 °C 下，在化学计量或催化量的生成活性酯的醇存在下，如 N - 羟基琥珀酰亚胺、N - 羟基苯并三唑或优选在 N - 羟基 - 2 - 吡啶酮存在下，在溶剂中使用除水剂如磺酰卤、优选甲基磺酰氯，或碳化二亚胺、优选二环己基碳化二亚胺，所说的溶剂为酮如甲基乙基酮，或醚如叔丁基甲基醚，或烃如甲苯，或卤代烃如二氯甲烷，或酯如优选乙酸乙酯。

在 - 70 °C - 50 °C 下、优选 - 20 °C - 0 °C 下，在溶剂中的酯 V 的存在下，所说的溶剂为醚如叔丁基甲基醚或优选为 THF，用卤化烷基镁、优选氯化异丙基镁活化 O - 苄基羟基胺盐酸盐，由此将 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、优选为甲基的该通式 V 的酯直接转化成羟肟酸苄基酯 VII。

在 0 °C - 100 °C 下、优选在 0 °C - 22 °C 下，在无机酸如含水磷酸或硫酸、优选在盐酸或氢溴酸存在下，和在有机羧酸、优选在乙酸存在下，从 R¹ 为叔丁基的通式 V 化合物中将该叔丁基解离得到化合物 VI。如果不在羧酸中进行反应，上述解离反应也可在羧酸酯或羧酸与羧酸酯的混合物中进行。

适用的羧酸酯为乙酸甲酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯、优选乙酸乙酯。在优选的解离方法中使用乙酸/乙酸乙酯混合物中的 HBr。另外，使用酸的解离反应也可在其它适宜的有机溶剂中进行。适用的有机溶剂为二氯甲烷或甲苯。

5 在 0 °C - 100 °C 下、优选在 30 °C - 50 °C 下，在碱或碱土金属氢氧化物如钡、钙、钠或钾氢氧化物存在下、优选在氢氧化钾存在下，在溶剂中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、优选为甲基的通式 V 化合物中的酯基发生水解，从而制备化合物 VI，上述反应中所用的溶剂例如醇如异丙醇，或水与有机溶剂例如醚如叔丁基甲基醚，或优选为 THF。通式 II - V 的化合物优选以叔丁酯的形式使用。

10 使用相似于上述的通过使用哌啶从酸生成酰胺的方法，使用苄基羟胺盐酸盐和活化剂将化合物 VI 转化成羟肟酸苄基酯 VII。特别优选的活化剂是碳化二亚胺如二环己基碳化二亚胺或异氰化物如叔丁基异氰化物、优选 2 - 吗啉代 - 乙基异氰化物，在化学计量或催化量的生成活性酯的醇存在下，如在 N - 羟基琥珀酰亚胺、N - 羟基苯并三唑或优选 N - 羟基 - 2 - 吡啶酮存在下，上述异氰化物的使用和制备方法描述在 EP29909B1 中。

15 在金属催化剂存在下，在有机溶剂中，使用氢将化合物 VII 进行脱苄基反应以制备化合物 I。适用的溶剂为 C1 - C6 醇，优选为甲醇或乙醇。载于常用载体物质如氧化铝、硫酸钡或活性炭上的铂或钯可以用作金属催化剂。活性炭上或硫酸钡上的钯是优选的催化剂。反应的温度和压力并不严格，其可以在一较宽的范围内选择。该加氢反应优选在室温和 1 - 10 巴的压力下进行。

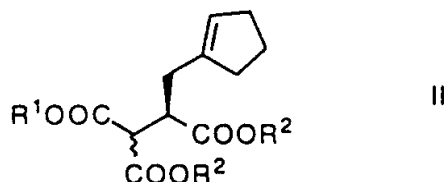
20 在 0 °C - 80 °C 下，优选在 10 °C - 25 °C 下，在化学计量或催化量的生成酯的醇存在下，如在 N - 羟基琥珀酰亚胺、N - 羟基苯并三唑或优选 N - 羟基 - 2 - 吡啶酮存在下，在溶剂中使用已知的活化剂如碳化二亚胺，例如二环己基碳化二亚胺或异氰化物如叔丁基异氰化物、优选 2 - 吗啉代 - 乙基异氰化物，通过 O - 三甲基甲硅烷基羟基胺进行引入羟基胺基团的反应，所说的溶剂为醚如叔丁基甲基醚，或烃如甲苯，或卤代烃或酯，优选为二氯甲烷或乙酸乙酯。意想不到地发现，在含水处理条件下，经上述反应可将 TMS 保护基顺利地解离，并能在未经分离该 TMS 保护的中间体的条件下获得高收率和高纯度的目的化合物 I。

30 在本发明优选的实施方案中，化合物 I 是这样制备的，即从化合物 V 经

化合物 VI，也就是说不经步骤 d) 而经过步骤 e) 其中 R¹ 为叔丁基，接着进行化合物 VI 与三甲基甲硅烷基羟胺反应。

5 本发明还涉及一种制备在化合物 I 的合成中作为离析物使用的通式 II 化合物的方法。根据本发明，在优选的实施方案中，将制备化合物 I 和 II 的两种方法结合在一起。

制备通式 II 化合物的方法



10 其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基和 R² 为可氢解的基团，其包括下述步骤：

a) 在催化量 (R) 联萘氧基钛催化剂存在下，通式 VIII 的二羟乙酸衍生物与甲基环戊烷反应得到通式 IX 的化合物



20

其中 R² 表示可氢解基团，

b) 用磺酰卤 R³ - SO₂ - X，其中 R³ 表示三氟甲基或被硝基或卤素取代或不取代的苯基和 X 表示卤素，活化通式 IX 的化合物得到通式 X 的化合物



25

其中 R² 和 R³ 如上述定义和

c) 在碱存在下使通式 X 的化合物与通式 XI 的丙二酸衍生物进行反应制得通式 II 的化合物

30



XI

其中 R^2 如上述定义和 R^1 表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或叔丁基，

术语“联萘氧基钛催化剂”是指这样的一种催化剂，其中在联萘氧基钛主环的钛上配位有卤化物基团(优选氯化物或溴化物)的其它配位体或其中该
5 其它配位体可以是另一联萘氧基钛单元。在 EP353053A2 和 EP676404A2 中分别以通式(IV)和(I)表示描述了这类催化剂。

优选的是，通式 VIII 化合物与亚甲基戊烷制备羟基酯 IX 的 glyoxylate-ene 反应是在 $-70\text{ }^\circ\text{C} - 35\text{ }^\circ\text{C}$ 下，优选在 $10\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ 下，在溶剂中使用由已知的方法[Mikami 等人在 *J. Am. Chem. Soc.* 112, 1990, 3949-3954 中公开的方法]
10 就地制备的(R)-联萘氧基钛二氯化物或二溴化物。所说的溶剂为酮如甲基乙基酮，或醚如叔丁基甲基醚，或烃如甲苯，或卤代烃，优选二氯甲烷。优选使用其中 R^2 为苄基的通式 VIII 的乙醛酸衍生物。亚甲基环戊烷可以商购或用已知的方法制备(J.M.Conia, J.C.Limasset, *Bul. Soc. Chim. Fr.* 1939, (1967))。乙醛酸苄基酯也可用已知方法获得(J.E.Bishop, J.F.O'Connell, H.Rapoport, *J. Org. Chem.* 56, 5079(1991))。可用于本发明方法中的其它乙醛酸
15 衍生物可以用 *Synthesis* P.544(1972)中描述的方法制备。

尽管使用取代基的空间位置要求在 R^2 位置上，但是仍能获得 IX 的高的对映体余量。以现有技术观点来看，最好使用小的取代基如甲基。另外，
20 现已意外地发现，就本发明的反应而言，如果在室温下进行反应，则过量对映体百分率(ee)会特别高(约 98%)。而在现有技术中，对于类似的反应，所用的反应温度为 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 以下，和 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ 。

为了制备磺酸酯 X，可以使用分离后的羟基酯或直接使用存在于溶液中的羟基酯。羟基酯与磺酰卤($R^3 - \text{SO}_2 - \text{X}$)之间的反应在碱存在下，如在低级烷基胺，
25 优选三乙胺存在下，在前面所述的溶剂中，优选在二氯甲烷中，在 $-70\text{ }^\circ\text{C} - +70\text{ }^\circ\text{C}$ 下，优选在 $-20\text{ }^\circ\text{C} - -10\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行。特别优选的磺酰卤是邻硝基苯磺酰氯，它的酯可以经结晶达到高的光学纯度(>99.9%)，特别是当羟基苄基酯用于该反应时。

磺酸酯 X 与丙二酸酯($R^1 - \text{O}_2\text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOR}^2$)XI 的烷基化反应按如下方式进行，即首先在 $0\text{ }^\circ\text{C} - 100\text{ }^\circ\text{C}$ 下，优选在 $10\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ 下，在溶剂中
30 用碱如碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐或金属氢化物，优选氢氧化钠，使丙二酸酯去质子化，所说的溶剂为醚如 1, 2-二甲氧基乙烷，或亚砜如二甲

基亚砷, 或酯如乙酸乙酯, 或甲酰胺, 优选二甲基甲酰胺, 接着在 0 °C - 100 °C 下, 优选在 10 °C - 20 °C 下, 在相同的溶剂中, 使金属丙二酸盐与磺酸酯进行反应. 该丙二酸酯衍生物本身可以用已知的方法通过丙二酸的逐步衍生反应而获得. 在通式 XI 的丙二酸酯中, R¹ 优选为叔丁基.

5 新的中间体化合物也属于本发明的保护范围. 尤其是下面的这些化合物:

通式 II 的化合物, 尤其是(2R, 3R)-和(2S, 3R)-2-叔丁氧基羰基-3-环戊-1-烯基甲基琥珀酸二苄基酯和(2R, 3R)-和(2S, 3R)-2-甲氧基羰基-3-环戊-1-烯基甲基琥珀酸二苄基酯;

10 通式 III 的化合物, 尤其是(2R, 3R)-和(2S, 3R)-2-叔丁氧基羰基-3-环戊-1-烯基甲基-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-咪唑烷-1-基-甲基)琥珀酸二苄基酯和(2R, 3R)-和(2S, 3R)-2-甲氧基羰基-3-环戊-1-烯基甲基-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-咪唑烷-1-基-甲基)琥珀酸二苄基酯;

15 通式 IV 的化合物, 尤其是4-叔丁基-2(R)-(环戊基甲基)-3(R)-[(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)甲基]琥珀酸和4-甲基-2(R)-(环戊基甲基)-3(R)-[(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)甲基]琥珀酸和它们与(+)-假麻黄碱或乙醇胺生成的盐;

20 通式 V 的化合物, 尤其是1-[2(R)-[1(R)-(甲氧基羰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶和1-[2(R)-[1(R)-(叔丁氧基羰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶;

1-[2(R)-[1(R)-羧基-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶;

25 1-[2(R)-[1(R)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶;

通式 IX 的化合物, 尤其是(R)-3-环戊-1-烯基-2-羟基-丙酸苄基酯; 和

30 通式 X 的化合物, 尤其是(R)-3-环戊-1-烯基-2-(2-硝基苯磺酰氧基)-丙酸苄基酯;

本发明的中间体化合物可以用于制备通式 I 或 II 化合物. 通式 II、V 和

IX 的化合物尤其适用。

下面将用实施例进一步说明本发明，但其并不用来限定本发明。

实施例

实施例 1

5 在 22 °C 下，将 6.60 克亚甲基环戊烷加入 11 毫升催化剂悬浮液并接着用
由 18.55 克乙醛酸苄基酯和 48 毫升甲苯组成的热处理溶液处理 80 分钟(先将
溶液回流加热 16 小时，然后将却至 22 °C)，所说的催化剂悬浮液是根据
K.Makami 等人在 Org.Synth.71,14(1993)中所述的方法制备，它由 135 毫克(R)
-(+)-1, 1-联萘酚、153 毫克二溴化二异丙氧基钛(IV)、0.9 毫升甲
10 苯、8 毫升二氯甲烷和 2.8 克分子筛(4A, 粉状, Aldrich)所组成。将所得的
橙色悬浮液搅拌 3 小时，接着再用 11 毫升上述的催化剂悬浮液处理并在 4
°C 下放置过夜。过滤悬浮液，用 23.0 克邻硝基苯磺酰氯处理含有(R)-3-
环戊-1-烯基-2-羟基-丙酸苄基酯的滤液，并将该溶液冷却至 -15
°C 和用 23.9 克三乙胺处理 45 分钟。5 小时后，在 -15 °C，用 150 毫升 1N
15 硫酸将上述所得的混合物酸化并用二氯甲烷萃取。二氯甲烷相用水洗涤、干
燥和浓缩。残留物从 170 毫升乙酸乙酯中重结晶并干燥所得的结晶，由此得
到 19.2 克(55 %)纯的(R)-3-环戊-1-烯基-2-(2-硝基苯磺酰氧基)
-丙酸苄基酯，熔点为 122.5-124.5 °C。IR(KBr):1736s(C=O),1543s 和
1370s(NO₂),1380s 和 1191s(SO₃)。

20

实施例 2

用 2 小时将 21.3 克 1, 5, 5-三甲基乙内酰脲、5.86 克仲甲醛和 34
毫升溴化氢在乙酸(33 %)中的悬浮液加热至 80 °C，接着再用 7.9 毫升溴化氢
的乙酸溶液处理并再将其加热 2.5 小时。将溶液冷却至 0 °C，用 100 毫升二
25 氯甲烷稀释，在 0 °C 下用 100 毫升冰冷的水处理。二氯甲烷相用水洗涤、干
燥和浓缩。残留物从叔丁基甲基醚/己烷重结晶，将所得的结晶干燥，由此得
到 30.9 克(88 %)纯的 3-溴甲基-1, 5, 5-三甲基乙内酰脲，熔点为 86
- 88 °C。IR(KBr):1780s 和 1732s(C = O)。

30

实施例 3

用在 30 毫升 DMF 中的 18.02 克叔丁基丙二酸苄基酯处理 3.17 克 NaH(55

- 65 % 在油中的溶液, 先用己烷洗涤)在 30 毫升 DMF 中的悬浮液并在 22 °C 下将其搅拌 30 分钟. 分批用 31.06 克实施例 1 所得的 O - nisylate 处理上述所得的溶液, 并在 22 °C 下将其搅拌 6 小时, 然后再加入 6.21 克 O - nisylate, 在 22 °C 下, 将所得的混合物搅拌 22 小时. 在 10 °C 下, 用 100 毫升己烷和 200 毫升水稀释上述所得的红色溶液, 在 10 °C 下, 搅拌 1 小时. 用过滤将过量的 O - nisylate 除去. 滤液的有机相用水洗涤、干燥和浓缩. 含有 35 克 1: 1 的 (2R, 3R)- 和(2S, 3R)- 2 - 叔丁氧基羰基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基琥珀酸二苄基酯三酯混合物的残留物无需进一步提纯即可用于下一步反应.

10

实施例 4

用相似于实施例 3 的方法, 从实施例 1 的磺酸酯, 通过与丙二酸苄基甲基酯反应, 得到 1: 1 的 (2R, 3R)- 和(2S, 3R)- 2 - 甲氧基羰基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基琥珀酸二苄基酯三酯混合物.

15

实施例 5

用 34.95 克实施例 3 制得的三酯混合物在 60 毫升 DMF 中的溶液处理 3.15 克 NaH(55 - 65 % 在油中的溶液, 先用己烷洗涤)在 30 毫升 DMF 中的悬浮液, 并在 22 °C 下搅拌 30 分钟. 在 0 °C 下, 将所得的溶液逐滴加入至由 20.2 克实施例 2 制得的 2 - 溴甲基 - 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲和 30 毫升 DMF 组成的溶液中, 并将其搅拌 4 小时. 在 0 °C 下, 用 300 毫升环己烷和 300 毫升水稀释上述的悬浮液, 有机相用 0.1N 盐酸、0.1N 氢氧化钠溶液和水洗涤, 干燥和浓缩. 含有 47.3 克(2R, 3R)- 和(2S, 3R)- 2 - 叔丁氧基羰基 - 3 - 环戊 - 1 - 烯基甲基 - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 咪唑烷 - 1 - 基 - 甲基)琥珀酸二苄基酯混合物的残留物无需进一步提纯即可用于下一步反应.

30

实施例 6

用相似于实施例 5 的方法, 从实施例 4 的产物, 通过与 2 - 溴甲基 - 1, 5, 5 - 三甲基乙内酰脲反应, 得到相应的(2R, 3R)- 和(2S, 3R)- 2 -

甲氧基羰基-3-环戊-1-烯基甲基-2-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基-甲基)琥珀酸二苄基酯按1:1的混合物。

实施例 7

5 在 22 °C - 33 °C/1 巴的条件下, 将由 46.9 克实施例 5 制得的脲基乙酰基三酯和在 470 毫升 i-PrOH 中的 9.38Pd/C(5%)组成的悬浮液加氢 24 小时。过滤悬浮液, 将滤液完全浓缩并将残留物溶解在 460 毫升乙酸异丙酯中。用 7.2 克 N-甲基吗啉处理上述溶液, 回流加热 4 小时, 用 11.7 克(+)-假麻黄碱处理, 并冷却至 22 °C。4 小时后, 在 22 °C 下, 过滤上述所得的混合物并干燥所得的结晶, 得到 24.5 克(60%)4-叔丁基-2(R)-(环戊基甲基)-3(R)-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)甲基]琥珀酸的纯麻黄碱盐, 熔点 169 - 170 °C。IR(KB): 3234m,br.(NH, OH), 1771m 和 1720s,br.(C=O)。

实施例 8

15 用相似于实施例 7 的方法, 由实施例 6 中制得的甲基衍生物进行反应, 制得产物 4-甲基-2(R)-(环戊基甲基)-[3(R)-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)甲基]琥珀酸的麻黄碱盐, 熔点 141 - 143 °C, 收率为 44 - 50%。IR(KBr): 3433m,br.(NH,OH),1770m 和 1735s 和 1714s(C=O)。

实施例 9

20 将 8.64 克实施例 7 制得的麻黄碱盐在 50 毫升乙酸乙酯中的溶液与 50 毫升 2N 盐酸经摇动而使其相混合, 有机相用水洗涤, 水相用 25 毫升乙酸乙酯萃取。干燥收集的乙酸乙酯相, 并接着在 22 °C 下, 依次用 0.32 克 N-羟基-2-吡啶酮、1.22 克哌啉和由 3.24 克二环己基碳化二亚胺和 17.5 毫升乙酸乙酯组成的溶液进行洗涤, 然后搅拌 16 小时。在 0 °C 下, 将上述悬浮液搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用碳酸氢钠溶液和水洗涤, 干燥和浓缩。得到的残留物含有 7.8 克 1-[2(R)-[1(R)-(叔丁氧基羰基)-2-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啉, 无需进

行进一步的提纯即可用于下一步反应。

实施例 10

用相似于实施例 9 的方法，用实施例 8 制得的麻黄碱盐进行反应，制得
1 - [2(R) - [1(R) - (甲氧基羰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧
5 代 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌啶，无需对其进行进一步的
提纯即可用于下一步反应。

实施例 11

将 0.84 毫升 37 % 的盐酸加入 475 毫克实施例 9 制得的叔丁基酯在 1.3
毫升乙酸中的溶液中，并在 22 °C 下，将该混合物搅拌 1 小时。所得的溶液用
10 3 毫升水稀释，用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤，干燥和浓缩。得到的残
留物含有 393 毫克纯 1 - [2(R) - [1(R) - 羧基 - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2,
5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌啶。IR(KBr): 1769m
和 1714s(C=O)。

另一种制备方法是，在 0 °C 下，将 12.2 毫升 33 % 的氢溴酸在乙酸中的
15 溶液加入 8.30 克实施例 9 制得的叔丁基酯在 50 毫升乙酸乙酯中的溶液中，
并在 0 °C 下，将所得的混合物搅拌 3.5 小时。有机相用水洗涤至中性，干燥
和浓缩。得到的残留物含有 7.3 克纯的 1 - [2(R) - [1(R) - 羧基 - 2 - (3, 4,
4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌
啶。

20

实施例 12

用 0.69 克 KOH 在 6.1 毫升中的溶液处理 1.78 克由实施例 10 中制得的甲
基酯在 3 毫升 THF 中的溶液并在 0 °C 下搅拌 5 小时，在 40 °C 下搅拌 10 小时。
用稀盐酸将上述所得的混合物调节至 PH2，并用 8 毫升 THF 和 6 毫升饱和
氯化钠溶液进行处理。THF 相用半浓缩的氯化钠溶液洗涤，干燥和浓缩。得
25 到的残留物含有 1.68 克约 95 % 纯度的 1 - [2(R) - [1(R) - 羧基 - 2 - (3, 4,
4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌
啶 VI。IR(KBr): 1769m 和 1714s(C = O)。

实施例 13

在 0 °C 下，依次将 0.74 克 N - 乙基吗啉、0.60 克羟基苯并三唑水合物和 0.75 克 N - 乙基 - N' - (3 - 甲基氨基丙基) - 碳化二亚胺加入至 1.38 克 1 - [2(R) - [1(R) - 羧基 - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌啶 VI 在 13 毫升二氯甲烷中的溶液中，
5 并在 0 °C 下，将所得的混合物搅拌 20 分钟。反应混合物用 0.45 克 N - 乙基吗啉和 0.63 克 O - 苄基羟基胺盐酸盐进行处理，并在 0 °C 下搅拌 30 分钟和在 22 °C 下搅拌 17 小时。上述所得的溶液用 13 毫升二氯甲烷稀释、用碳酸氢钠溶液和稀盐酸洗涤、干燥和浓缩。残留物从乙酸乙酯/己烷中结晶并干燥生成的结晶，得到 1.26 克(73 %) 纯的 1 - [2(R) - [1(R) - (苄氧基氨基甲酰) - 2 -
10 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌啶 VII，熔点为 138 - 140 °C。

另一种制备方法是，在 22 °C 下，将 3.86 克 2 - 吗啉 - 乙基异氰化物加入 10.54 克由实施例 11 制得的酸和 3.06 克 N - 羟基 - 2 - 吡啶酮在 110 毫升二氯甲烷中的悬浮溶液中，并将混合物搅拌 2 小时。上述所得的溶液用 3.39
15 克 O - 苄基羟基胺进行处理并搅拌 5 小时。反应混合物用稀盐酸、NaHCO₃ 溶液和水洗涤、干燥和浓缩。从二氯甲烷中重结晶之后得到的残留物是 11.19 克(85 %) 纯的羟肟酸苄基酯 VII，熔点为 140 - 142 °C。

实施例 14

在 - 20 °C 下，用 3.5 毫升 2Mi-PrMgCl 在 THF 中的溶液处理 1.10 克由
20 实施例 10 制得的甲基酯和 568 毫克的 O - 苄基羟基胺盐酸盐在 7 毫升 THF 中的溶液，1 小时后，在 - 20 °C 再用 1.7 毫升 Grignard 试剂处理。再过 2.5 小时后，在 - 20 °C 下，用氯化铵溶液处理所得的混合物用二氯甲烷萃取。将萃取液干燥和浓缩。残留物从叔丁基甲基醚/己烷中结晶，干燥生成的结晶，
25 得到 1 - [2(R) - [1(R) - (苄氧基氨基甲酰) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基)乙基] - 3 - 环戊基丙酰基]哌啶 VII，熔点为 135 - 137 °C。

实施例 15

为进行脱苄基化反应，在 22 °C/1 巴条件下，将 5.5 克 1 - [2(R) - [1(R) - (苄氧基氨基甲酰) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪

唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶 VII 在 40 毫升乙醇的悬浮液和 1.7 克 Pd/C(5%) 中进行加氢反应 4 小时。过滤悬浮液, 将滤液完全浓缩, 残留物从水中结晶, 得到 3.9 克(85%) 纯的 1-[3-环戊基-[2(R)-[1(R)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]丙酰基]哌啶 I。MS(EI): 436(40%)。

实施例 16

在 22 °C 下, 将 0.78 克 2-吗啉-乙基异氰化物加入 2.11 克由实施例 11 制得的 1-[2(R)-[1(R)-羧基-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-3-环戊基丙酰基]哌啶和 0.61 克 N-羟基-2-吡啶酮在 21 毫升二氯甲烷中的悬浮液中, 并将混合物搅拌 3 小时。所得的溶液用 0.58 克 O-三甲基甲硅烷基-羟胺处理并搅拌 2 小时。反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 溶液和水洗涤, 蒸发。将残留物溶解在 20 毫升叔丁基甲基醚和 0.23 毫升水中, 在 22 °C 下, 搅拌 1.5 小时, 悬浮液用 10 毫升己烷稀释, 过滤并将残留物在 22 °C/11 毫巴的条件下干燥, 得到 1.82 克(83%) 纯的 1-[3-环戊基-[2(R)-[1(R)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]丙酰基]哌啶 I。MS(EI): 436(40%)。