

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 205/08 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016256.6

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805926A

[22] 申请日 2004.5.5

[21] 申请号 200480016256.6

[30] 优先权

[32] 2003.5.5 [33] IN [31] 668/Del/2003

[86] 国际申请 PCT/IB2004/001396 2004.5.5

[87] 国际公布 WO2004/099132 英 2004.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.12

[71] 申请人 兰贝克赛实验室有限公司

地址 印度新德里

[72] 发明人 K·K·G·S·卡鲁提

P·D·拉瑟德 R·C·阿里扬

Y·库马

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

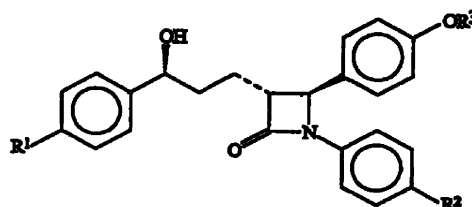
权利要求书 6 页 说明书 10 页

## [54] 发明名称

二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的制备方法

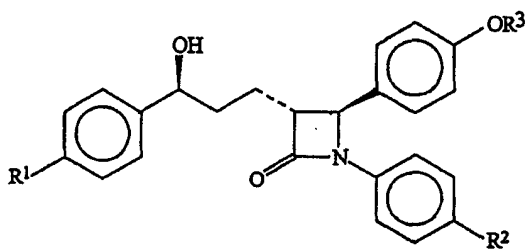
## [57] 摘要

本发明涉及一种使用手性  $\delta$  内酯制备通式(I)的二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的方法。本发明还涉及制备手性  $\delta$  内酯的方法。本发明还涉及包括二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的药物组合物。



1.一种制备通式I的二苯基氮杂环丁酮的反式异构体或它的盐的方法，

5

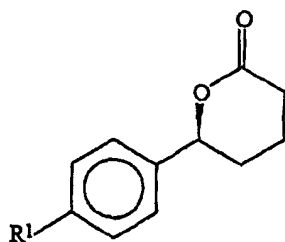


通式I

15

其中， $R^1$  和  $R^2$  是相同的或不同的，并代表氢、卤素或烷氧基基团，且  $R^3$  代表氢、烷基或羟基保护基团，该方法包括将通式II的手性  $\delta$  内酯与通式III的二苯基亚胺在碱存在下反应，

20

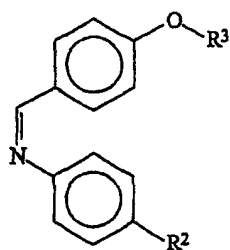


通式II

30

其中  $R^1$  如上所定义，

35



通式III

其中,  $R^2$  和  $R^3$  如上所定义。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于,  $R^1$  和  $R^2$  代表氟,  $R^3$  代表氢。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述碱包括烷基锂、金属氢化物、金属醇盐和金属氮化物中的一种或多种。

5 4. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 所述金属氮化物包括双三甲基甲硅烷基氮化钠、双三甲基甲硅烷基氮化钾、双三甲基甲硅烷基氮化锂、二异丙基氮化锂和二环己基氮化锂中的一种或多种。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在约  $-80^{\circ}\text{C}$  至约  $0^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。

10 6. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在约  $-60^{\circ}\text{C}$  至约  $-40^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在溶剂中进行。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 所述溶剂包括下组中的一种或多种: 烃、氯代烃、醚、偶极非质子溶剂、和它们的混合物。

15 9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述醚包括二丁醚、甲基叔丁基醚、二噁烷和四氢呋喃 (THF) 中的一种或多种。

10. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述氯代烃包括二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或多种。

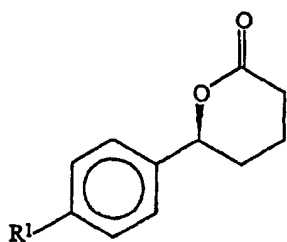
20 11. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述烃包括己烷、环己烷、甲苯和二甲苯中的一种或多种。

12. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述偶极非质子溶剂包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

13. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 使用了助溶剂。

25 14. 如权利要求 13 所述的方法, 其特征在于, 所述助溶剂包括六甲基磷酰胺 (HMPA)、六甲基磷三酰胺 (HMPT)、N, N-二甲基咪唑啉酮 (DMI) 和 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2-(1H) 嘧啶烷酮 (DMPU) 中的一种或多种。

15. 一种制备通式 II 的手性  $\delta$  内酯的方法,

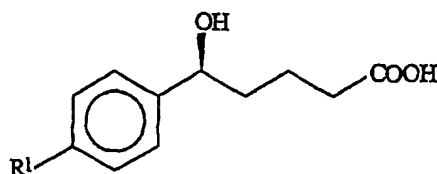


10

通式II

其中,  $R^1$  是氢、卤素或烷氧基基团, 该方法包括将通式IV的手性羟基酸在酸或弱碱盐存在下进行环化,

15



通式IV

25 其中,  $R^1$  如上所定义。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于,  $R^1$  是氟。

17. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 所述酸包括盐酸、对甲苯磺酸、乙酸和甲磺酸中的一种或多种。

18. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 所述弱碱盐包括对甲苯磺酸吡啶鎓和吡啶氢溴酸中的一种或多种。

19. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在约  $0^{\circ}\text{C}$  至约  $60^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。

20. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在溶剂中进行。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 其特征在于, 所述溶剂包括下组中的一种或多种: 醚、氯代烃、酯、酮、烃、乙腈、偶极非质子溶剂、和它们的混合物。

22. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述氯代烃包括二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或多种。

23. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述烃包括己烷、甲苯和二

甲苯中的一种或多种。

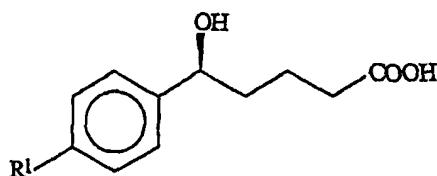
24. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述醚包括二乙醚、二丁醚、甲基叔丁基醚、二噁烷和四氢呋喃(THF)中的一种或多种。

25. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述酯包括乙酸乙酯和乙酸异丙酯中的一种或多种。

26. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述酮包括丙酮和甲基异丁基酮中的一种或多种。

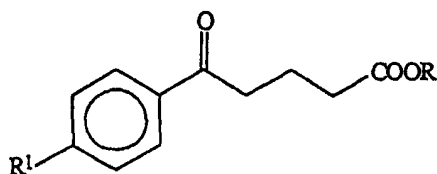
27. 如权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述偶极非质子溶剂包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

28. 一种制备通式IV的手性羟基酸的方法,



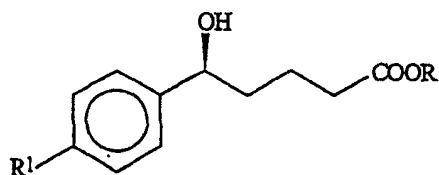
通式IV

其中  $R^1$  为氢、卤素或烷氧基基团, 该方法包括立体选择性地还原通式VI的苯甲酰基丁酸酯以得到通式V的手性羟基酯,



通式VI

其中  $R^1$  如上所定义, 且 R 为烷基基团,



通式V

其中,  $R^1$  和  $R$  如上所定义; 以及水解手性羟基酯以得到通式IV的手性羟基酸。

29. 如权利要求 28 所述的方法, 其特征在于, 所述还原反应包括使用手性还原剂。

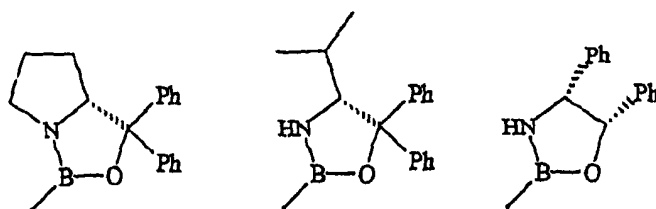
5      30. 如权利要求 28 所述的方法, 其特征在于, 所述还原反应包括在手性催化剂存在下使用还原剂。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于, 所述还原剂包括硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼烷-THF 和硼烷-二甲硫醚中的一种或多种。

10      32. 如权利要求 29 或 30 所述的方法, 其特征在于, 所述手性还原剂或手性催化剂是手性硼烷。

33. 如权利要求 32 所述的方法, 其特征在于, 所述手性硼烷包括下组中的一种或多种:  $(-)-\beta$ -氯代二异松蒎基硼烷(DIP-Cl)、(S)-BINAP、(S)-BINAL-H 和具有如下所示结构的化合物

15



。

34. 如权利要求 28 所述的方法, 其特征在于, 所述还原反应在约  $-40^{\circ}\text{C}$  至约  $40^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。

25      35. 如权利要求 28 所述的方法, 其特征在于, 所述还原反应在溶剂中进行。

36. 如权利要求 35 所述的方法, 其特征在于, 所述溶剂包括下组中的一种或多种: 醚、氯代烃、酯、烃、醇、偶极非质子溶剂和它们的混合物。

30      37. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述醚包括二丁醚、甲基叔丁基醚、二噁烷和四氢呋喃(THF)中的一种或多种。

38. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述氯代烃包括二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或多种。

39.如权利要求 36 所述的方法，其特征在于，所述烃包括己烷、甲苯和二甲苯中的一种或多种。

40.如权利要求 36 所述的方法，其特征在于，所述酯包括乙酸乙酯和乙酸异丙酯中的一种或多种。

5        41.如权利要求 36 所述的方法，其特征在于，所述醇包括甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。

42.如权利要求 36 所述的方法，其特征在于，所述偶极非质子溶剂包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

43. 一种药物组合物，其包括：治疗有效量的、通过权利要求 1 所述的方法得到的二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体或它们的药学上可接受的盐；  
10        和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

## 二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的制备方法

## 5 技术领域

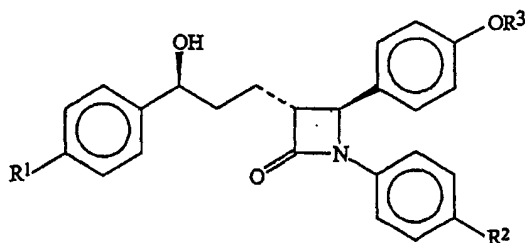
本发明涉及一种使用手性  $\delta$  内酯制备二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的方法。本发明还涉及制备手性  $\delta$  内酯的方法。本发明还涉及包括二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体的药物组合物。

## 10 背景技术

二苯基氮杂环丁酮衍生物诸如依泽替米贝是有用的降血胆固醇药, 用来预防和治疗动脉粥样硬化。二苯基氮杂环丁酮的若干制备方法已报道在例如美国专利第 5631365、5886171、6207822、6133001 和 5856473 中。

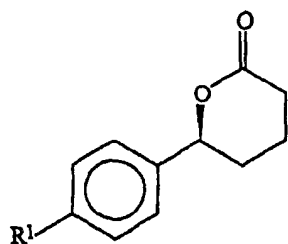
## 15 发明内容

一方面, 本发明提供一种制备通式I的二苯基氮杂环丁酮的反式异构体或它的盐的方法,



通式I

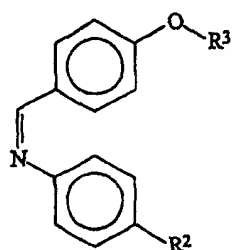
其中,  $R^1$  和  $R^2$  是相同的或不同的, 代表氢、卤素或烷氧基基团,  $R^3$  代表氢、烷基或羟基保护基团。该方法包括通式II的手性  $\delta$  内酯与通式III的二苯基亚胺在碱存在下反应,



10

通式II

其中 R<sup>1</sup> 如上所定义,



15

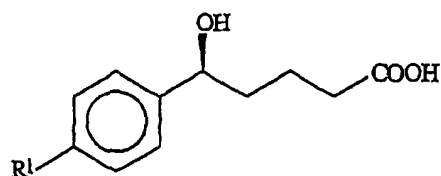
通式III

25

其中, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如上所定义。

另一方面, 本发明提供一种制备通式II的手性  $\delta$  内酯的方法, 其中 R<sup>1</sup> 如上所定义。该方法包括通式IV的手性羟基酸在酸或弱碱盐存在下的环化反应。

30



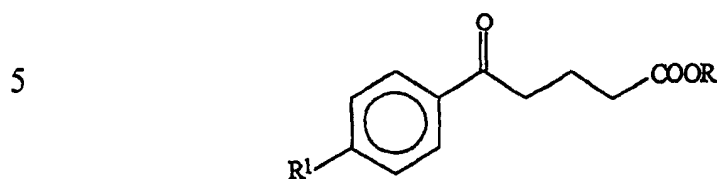
通式IV

40

其中, R<sup>1</sup> 如上所定义。

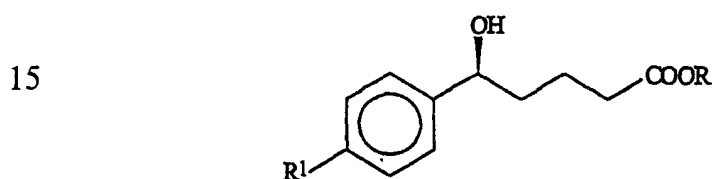
另一方面, 本发明提供一种制备通式IV的手性羟基酸的方法, 其中 R<sup>1</sup> 如上所定义。该方法包括立体选择性地还原通式VI的苯甲酰丁酸酯以得到通式V

的手性羟基酯，



10 通式VI

其中  $R^1$  如上所定义，R 为烷基基团，



20 通式V

其中， $R^1$  和 R 如上所定义；水解手性羟基酯以得到通式IV的手性羟基酸。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，其包括治疗有效量的二苯基氮杂环丁酮衍生物的反式异构体或它们的药学上可接受的盐；和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

25 本发明的一个或多个实施例在下文中详细阐述。本发明的其它特性、目的和优点将明显的表现在说明书和权利要求中。

### 具体实施方式

30 本发明人已经开发了一种制备通式I的二苯基氮杂环丁酮的反式异构体或者其盐的有效方法，其中  $R^1$  和  $R^2$  是相同的或不同的，代表氢、卤素或烷氧基基团， $R^3$  代表氢、烷基或羟基保护基团。该方法包括通式II的手性  $\delta$  内酯在碱存在下与通式III的二苯基亚胺反应，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如上所定义。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。羟基保护基团的实例包括芳烷基如苄基、烷基如甲基和乙基、烷氧基烷基如甲氧基甲基、和三烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基基团。烷基基团的实例包括甲基、乙基、35 正丙基、异丙基和叔丁基基团。在一特定的实施例中，在通式I的化合物中，

$R^1$  和  $R^2$  代表氟,  $R^3$  代表氢。

可用在通式II的手性  $\delta$  内酯与通式III的二苯基亚胺的反应中的碱的例子包括烷基锂如正丁基锂、金属氢化物如氢化钠、金属醇盐如甲醇钠、和金属氮化物如双三甲基甲硅烷氮化钠、双三甲基甲硅烷氮化钾、双三甲基甲硅烷氮化  
5 锂、二环己基氮化锂和二异丙基氮化锂。

反应可在约-100°C至约 50°C的温度下进行,例如在约-80°C至约 0°C的温度下进行。特别地,反应可在约-60°C至约-40°C下进行。

用于通式II的化合物与通式III的化合物反应的合适的溶剂是在反应条件下不改变的性质有机溶剂。此类溶剂的实例包括醚,诸如二丁基醚、甲基叔丁  
10 基醚、二噁烷和四氢呋喃(THF);氯代烃类,诸如二氯甲烷和二氯乙烷;烃类,诸如己烷、环己烷、甲苯和二甲苯;偶极非质子溶剂,诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮;和它们的混合物。

也可以加入助溶剂,诸如六甲基磷酰胺(HMPA)、六甲基磷三酰胺(HMPT)、N,N-二甲基咪唑啉酮(DMI, N,N-dimethylimidazolidinone)和 1,3-二甲基  
15 -3,4,5,6-四氢-2-(1H)嘧啶烷酮(pyrimidinone)(DMPU)。

反应可用如乙酸或盐酸之类的酸终止,通式I的反式氮杂环丁酮可通过萃取,接着结晶或柱层析来回收。

本领域技术人员应认识到为了使反应按期望的方式进行,可对通式III的亚胺中间体中存在的羟基取代基进行保护。当保护基团存在时,则需要包括用  
20 常规技术除去保护基团的附加步骤。例如,当保护基团是苄氧基基团时,可用如钨/碳和甲酸铵之类的氢化剂进行脱苄基的反应;烷氧基基团可通过用 Lewis 酸处理转化为羟基,甲硅烷基保护基团可通过用氟化物处理来除去,得到通式I的化合物,其中  $R^3$  是氢。

通式III的二苯基亚胺可通过本领域众所周知的步骤由适当取代的苯甲醛  
25 和苯胺制得。

通式I的二苯基氮杂环丁酮的反式异构体可在酚羟基位置上形成碱金属盐。该盐可通过将通式I的二苯基氮杂环丁酮与足够量的如氢氧化钠或氢氧化钾之类的碱金属氢氧化物、如碳酸钠或碳酸钾之类的碱金属碳酸盐、如氢化钠

之类的碱金属氢化物、或如碳酸氢钠之类的碱金属碳酸氢盐在合适的溶剂中接触来制备。

- 5 本发明人还开发了一种用于制备通式II的手性 $\delta$ 内酯的方法，其中 $R^1$ 代表氢、卤素或烷氧基基团。该方法涉及通式IV的手性羟基酸在酸或弱碱盐存在下环化得到通式II的手性内酯。可使用有机酸或无机酸。合适的酸的实例包括盐酸、对甲苯磺酸、乙酸和甲磺酸。合适的弱碱盐的实例包括对甲苯磺酸吡啶鎓和吡啶氢溴酸。

环化反应可在约 $-20^{\circ}\text{C}$ 至约 $120^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行，或在约 $0^{\circ}\text{C}$ 至约 $60^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。特别地，反应可在约 $10^{\circ}\text{C}$ 至约 $40^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

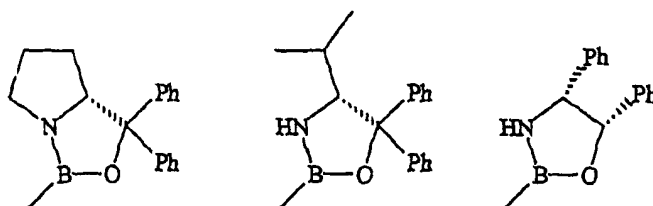
- 10 环化反应可在合适的溶剂中进行。

- 术语“合适的溶剂”包括任何惰性的、在反应条件下不发生变化的可用在环化反应中的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括醚，诸如二乙醚、二丁醚、甲基叔丁基醚、二噁烷和四氢呋喃；氯代的烃，诸如二氯甲烷和二氯乙烷；酯，诸如乙酸乙酯和乙酸异丙酯；酮，诸如丙酮和甲基异丁基酮(MIBK)；  
15 烃，诸如己烷、甲苯和二甲苯；乙腈；偶极非质子溶剂，诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、环丁砷(sulpholane)；和它们的混合物。

- 本发明人还开发了一种制备通式IV的手性羟基酸的方法，其中 $R^1$ 代表氢、卤素或烷氧基基团。该方法涉及通式VI的苯甲酰丁酸酯的立体选择性还原，其中 $R^1$ 代表氢、卤素或烷氧基基团，R为烷基基团，得到通式V的手性羟基酯；  
20 以及将所得的通式V的手性羟基酯进行水解。

通式VI的化合物立体选择性还原为通式V的化合物可以通过用手性还原剂或手性催化剂存在下用还原剂进行还原来实现。

- 用于还原反应的手性还原剂是那些有机化学中常用的试剂。手性还原剂的实例包括手性硼烷，诸如 $(-)-\beta$ -氯代二异松蒎基硼烷(DIP-Cl)、(S)-BINAP、  
25 (S)-BINAL-H和结构如下的化合物：



还原剂的实例包括硼氢化钠、氰基硼氢化钠和硼烷络合物如硼烷-THF和硼烷-二甲硫醚络合物。

可与上述还原剂一起使用的手性催化剂的例子可与上述作为手性还原剂所列举的手性硼烷相同。

- 5 加入稀酸如盐酸,然后再用合适的溶剂进行萃取,产生通式V的化合物。

还原反应温度可根据所选择使用的催化剂和/或还原剂来进行调整。例如,还原反应可在约-80℃至约100℃的温度下进行,或在约-40℃至约40℃的温度下进行。特别地,反应可在约-25℃至约-10℃的温度下进行。

- 10 用于还原通式VI的化合物的合适的溶剂是常用的在反应条件下不发生变化的惰性溶剂。此类溶剂的实例包括醚,诸如二丁醚、甲基叔丁基醚、二噁烷和四氢呋喃;氯代烃,诸如二氯甲烷和二氯乙烷;醇,诸如甲醇、乙醇和异丙醇;酯,诸如乙酸乙酯和乙酸异丙酯;烃,诸如己烷、甲苯和二甲苯;偶极非质子溶剂,诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮;和它们的混合物。
- 15 通式VI的化合物可通过常规的酯化反应由相应的酸和合适的醇来制备。这些酸是已知的化合物,并且可通过本领域已知的方法来生产,诸如可通过美国专利第6207822号中所描述的步骤来生产。

通式IV和通式V的化合物可在反应过程中分离,或就此进一步反应形成通式II的手性内酯。

- 20 本发明进一步通过以下的实施例进行阐述,该实施例是本发明的示范性说明,不旨在限制本发明的范围。

### 实施例 1

#### 4-(4-氟苯甲酰)丁酸的制备

- 25 在0℃下向一搅拌着的氯化铝(205.85克,1.54摩尔)的二氯甲烷(500毫升)悬浮液中加入戊二酐(80克,0.7摩尔)的二氯甲烷(125毫升)的溶液。将反应物搅拌30分钟,向反应物中缓慢加入氟代苯(67.36克,0.7摩尔)。通过TLC监控反应的完成,然后在搅拌下倾倒入冰水(2000毫升)中,分离出的固体通过过滤进行收集。将固体溶解在3%的氢氧化钠水溶液(1100毫升)中,并用二氯

甲烷(300 毫升)进行清洗。对水层进行酸化得到沉淀。过滤固体,用水进行清洗,真空干燥,得到目标产物(125 克,产率:85%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :8.027-7.98(m, 2H), 7.17-7.11(m, 2H), 3.067(t, 2H), 2.52(t, 2H), 2.14-2.04(m, 2H)。

## 5 实施例 2

### 4-(4-氟苯甲酰)丁酸甲酯的制备

将实施例 1 中所得的 4-(4-氟苯甲酰)丁酸(100 克,0.476 摩尔)溶解在 1050 毫升甲醇中,加入 100 毫升 16%的甲醇盐酸。通过 TLC 监控反应的完成,在真空下将溶剂蒸发。剩余物用 400 毫升二氯甲烷进行提取,并用 250 毫升 5%的碳酸氢钠溶液、再用 500 毫升饱和盐水溶液清洗两次。有机层用硫酸钠进行干燥,并在减压下蒸发直至干燥。剩余物从乙酸乙酯和己烷中结晶出来,得到纯产物(85.7 克,产率:80%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :8.01-7.97(m, 2H), 7.15-7.10(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.03(t, 2H), 2.45(t, 2H), 2.11-2.02(m, 2H)。

## 15 实施例 3

### (6S)-6-(4-氟苯基)四氢-2H-吡喃-2-酮的制备

在 30 分钟内向一搅拌着的-35℃下的(-)- $\beta$ -氯代二异松蒎基硼烷(121.6 克,0.38 摩尔)的四氢呋喃(120 毫升)溶液中加入 4-(4-氟苯甲酰)丁酸甲酯(50 克,0.223 摩尔)的四氢呋喃(100 毫升),并在-25℃搅拌约 15 个小时。然后在 -10℃加入 105 毫升水和 260 毫升甲醇,搅拌 30 分钟。反应混合物立即用 300 毫升 5M NaOH 溶液在-5℃处理并搅拌 30 分钟。然后将反应物倾倒入 500 毫升二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液的混合物(3:2)中。对水层进行分离,用 200 毫升二氯甲烷进行清洗,用 6M 盐酸在 0℃下酸化到 pH 值约为 2。水层用氯化钠饱和,用乙酸乙酯(200 毫升)萃取两次。有机层用硫酸钠进行干燥,并在减压下蒸发直至干燥。剩余物被提取到 1 升甲苯中,并用溶解在 200 毫升二氯甲烷的 4-甲苯磺酸吡啶鎓(5.7 克,10 摩尔%)溶液进行处理。反应混合物在室温下搅拌,用 TLC 监控反应的完成(约 15 小时),然后用 200 毫升的水和 200 毫升 5%的碳酸氢钠溶液进行清洗。有机层用硫酸钠进行干燥,并蒸发到干燥。剩余

物从甲苯:己烷的混合物中结晶出来,得到33克的内酯(产率:75%),熔点为111.1℃,  $[\alpha]_D$ : -21.8℃(25℃, c=1%, 溶剂为甲醇)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.36-7.30(m, 2H), 7.10-7.04(m, 2H), 5.36-5.31(dd, 1H), 2.72-2.55(m, 2H), 2.19-2.13(m, 1H), 2.05-1.96(m, 2H), 1.88-1.85(m, 5 1H)。

$^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 18.5, 29.3, 30.4, 80.9, 115.3, 115.6, 127.5, 127.6, 135.5, 160.8, 164.1, 171.1。

#### 实施例4

反 1-(4-氟苯基)-3-[3(S)-(4-氟苯基-3-羟基丙基)-4-(4-苄氧基苯基)2-  
10 氮杂环丁酮的制备

在-50℃下向一搅拌着的二异丙基胺(5.72克, 56.6毫摩尔)的四氢呋喃(13.5毫升)溶液中缓慢加入2.5M的正丁基锂(22.64毫升, 56.6毫摩尔)的己烷溶液, 并搅拌30分钟。在-50℃下于5分钟内向反应混合物中加入  
15 (6S)-6-(4-氟苯基)四氢-2H-吡喃-2-酮(5.5克, 28.3毫摩尔)的四氢呋喃(37毫升)溶液。在-50℃下搅拌约15分钟后, 加入DMPU(6毫升), 然后在约30分钟内加入4-苄氧基苯亚甲基-4-氟苯胺(8.63克, 28.3毫摩尔)在68.75毫升DMF中的溶液。继续在-50℃下搅拌1小时, 反应用5.5毫升乙酸猝灭。搅拌15分钟后, 将反应物在剧烈搅拌下倾倒入一冷冻的1M盐酸(250毫升)和乙酸乙酯(110毫升)的混合物中。将层分离, 并用100毫升乙  
20 酸乙酯对水层进行萃取。用100毫升10%的氯化钠溶液清洗合并的有机层两次, 用硫酸钠进行干燥。将有机相在减压下蒸发直至干燥。剩余物用硅胶进行层析(洗脱液: 己烷:乙酸乙酯85:15), 得到目标产物9.5克(产率: 67%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.40-7.21(m, 11H), 7.02-6.87(m, 6H), 5.04(s, 2H),  
25 4.69(m, 1H), 4.55(d, 1H), 3.11-3.04(m, 1H), 2.36(brs, 1H), 2.02-1.77(m, 4H)。

#### 实施例5

(3R, 4R)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-(4-羟基苯

### 基)-2-氮杂环丁酮的制备

将中间产物反 1-(4-氟苯基)-3-[3(S)-(4-氟苯基-3-羟基丙基)-4-(4-  
苄氧基苯基)2-氮杂环丁酮(5 克, 1 毫摩尔)溶解在 85 毫升甲醇中, 并将溶  
液脱气。向溶液中加入甲酸铵(6.31 克, 10 毫摩尔)、10%的钯/碳(3.6 克)  
5 和甲酸(0.5 毫升)。将反应混合物加热到 55℃, 并通过 TLC 监控反应的完  
成。反应混合物用助滤剂过滤除去“钯/碳”, 并用甲醇清洗。将“钯/碳”  
的清洗物加入到主滤液中。将滤液蒸发到干燥, 将剩余物溶解在 100 毫升  
二氯甲烷中, 并用 10%的氯化钠溶液进行清洗。然后将二氯甲烷层在减压  
下蒸发到干燥。将得到的剩余物(3.74 克)在室温下溶解在乙酸乙酯(7.5 毫  
10 升)中, 向其中缓慢加入 60 毫升叔丁基甲基醚。将所得的悬浮液搅拌 1 小  
时, 所得的固体进行过滤得到作为叔丁基甲基醚溶剂合物的目标化合物。  
产量: 1.76 克, 手性纯度(通过 HPLC 测量): 99.69%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.52(s, 1H), 7.36-7.08(m, 10H), 6.76-6.74(d, 2H),  
5.30-5.29(d, 1H), 4.77(s, 1H), 4.56-4.55(m, 1H), 3.08(s, 4H), 1.88-1.72(m,  
15 4H), 1.11(s, 9H)。

将上述溶剂合物溶解在甲醇中, 并通过向溶液中加入水得到沉淀。对固体  
进行过滤和干燥, 得到目标化合物(1.5 克)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.49(s, 1H), 7.35-7.07(m, 10H), 6.76-6.73(d, 2H),  
5.28-5.27(d, 1H), 4.77(s, 1H), 4.56-4.54(m, 1H), 3.08-3.06(m, 1H),  
20 1.87-1.72(m, 4H)。

### 实施例 6

依泽替米贝-(3R, 4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙  
基]-4-(4-羟基苯基)2-氮杂环丁酮的制备

将上述实施例 5 中过滤固体所得的滤液在真空下浓缩。将剩余物溶解  
25 在 4 毫升乙酸乙酯中, 向其中加入 4 毫升正己烷。将混合物搅拌 2 小时,  
所得的晶体通过过滤收集, 干燥后得到目标化合物(0.8 克, 产率: 19.5%)。  
熔点: 161.4℃,  $[\alpha]_D$ : -28.7℃(25℃,  $c=0.34\%$ , 溶剂为甲醇)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.50(s, 1H), 7.32-7.07(m, 10H), 6.76-6.74(d, 2H),

5.27-5.26(d, 1H), 4.79(s, 1H), 4.50-4.48(m, 1H), 3.07-3.05(m, 1H), 1.83-1.72(m, 4H)。

根据具体的实施例对本发明进行了描述,对于本领域技术人员一定的修改和等同是显而易见的,并旨在包括在本发明的范围内。