

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002656.1

[51] Int. Cl.

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 271/07 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 100378086C

[22] 申请日 2004.1.20

[21] 申请号 200480002656.1

[30] 优先权

[32] 2003.1.23 [33] EP [31] 03001565.5

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000399 2004.1.20

[87] 国际公布 WO2004/065360 英 2004.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.22

[73] 专利权人 UCB 法奇姆股份有限公司

地址 瑞士比勒

[72] 发明人 C·艾茨 E·卡瓦 D·布维

[56] 参考文献

WO0179188A1 2001.10.25

EP0598123A1 1994.5.25

GB2225321A 1990.5.30

审查员 田丁丁

[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

代理人 李华英

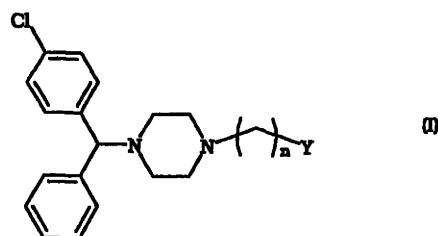
权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

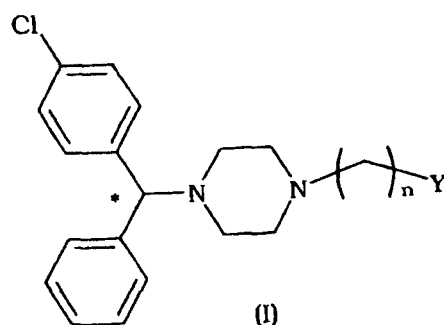
哌嗪衍生物和它们作为合成中间体的应用

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新的对映异构体纯哌嗪衍生物,其中Y代表羟基或离去基团,而n为1、2、3、4或5;本发明还涉及它们作为合成中间体,特别是用于制备药学活性化合物的合成中间体的应用。



1. 游离碱形式或二盐酸盐或二氢溴酸盐形式的包含至少 90%的一种对映异构体(R)或(S)的通式(I)的对映异构体纯化合物



其中

Y 代表羟基或离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯; 而 n 为 1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物包含至少 98%的一种对映异构体(R)或(S), 所述磺酸酯是 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_4\text{F}_9$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-F}$ 或 OCIO_3 , 而 n 为 2。

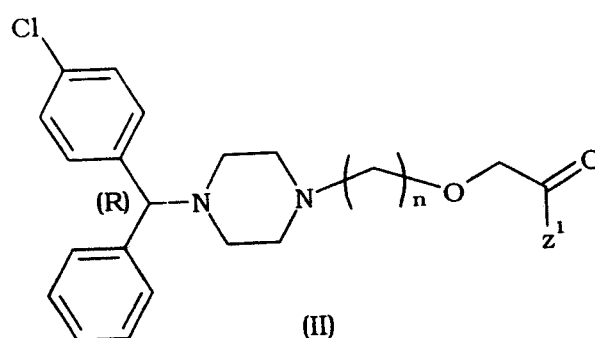
3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 该化合物为(R)-对映异构体形式, 且其中 Y 为羟基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 该化合物为(R)-对映异构体形式, 且其中 Y 为选自卤素或磺酸酯的离去基团。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中所述磺酸酯是 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-C}_4\text{F}_9$ 、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{-F}$ 或 OCIO_3 。

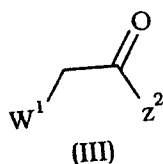
6. 根据权利要求 4 或 5 的化合物, 其中 Y 为 Cl。

7. 根据权利要求 3 的化合物在通式 (II) 的化合物或其可药用盐的制备过程中用作合成中间体的应用, 所述可药用盐包括: 乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸的盐,



其中 Z^1 代表 $-OR^1$, 其中 R^1 代表氢、烃基或碱金属,

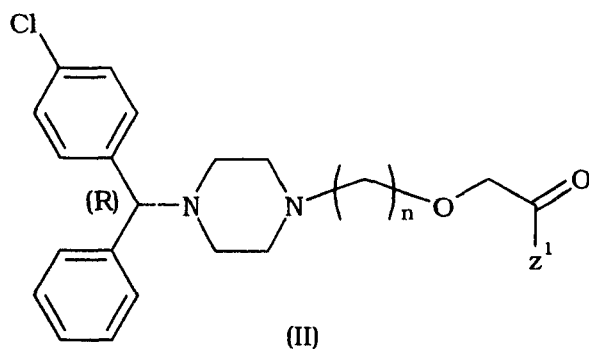
该方法包括: 使根据权利要求 3 的化合物与通式 (III) 的化合物反应,



其中 W^1 为卤素, 而 Z^2 如关于 Z^1 的定义。

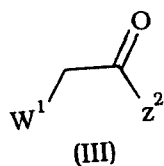
8. 用于制备通式 (II) 的化合物或其可药用盐的方法, 所述可药用盐包括: 乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、

硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸的盐，



其中 Z^1 代表 $-OR^1$ 或 $-NR^2R^3$ ，其中 R^1 代表氢、烃基或碱金属， R^2 和 R^3 各自独立地代表氢、烃基，或者 $-NR^2R^3$ 代表含有至多 7 个环成员的杂环，而 n 如在权利要求 1 所定义，

所述方法包括使根据权利要求 3 的化合物与式 (III) 的化合物反应



其中 W^1 为卤素，而 Z^2 如关于 Z^1 的定义。

哌嗪衍生物和它们作为合成中间体的应用

发明领域

本发明涉及新的哌嗪衍生物和它们作为合成中间体，特别是用于制备药理学活性化合物的合成中间体的应用。

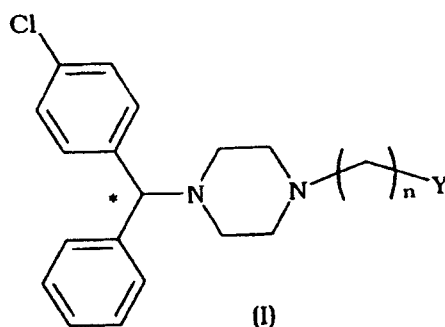
发明背景

左旋[2-[4-[(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸，还已知类名为左旋西替利嗪，已证明用作治疗变应性病的治疗剂。该化合物可以由它的外消旋混合物通过拆分西替利嗪([2-[4-[(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸)的对映异构体得到。

GB 2,225,321 描述一种用于制备左旋型、右旋型西替利嗪或它们的混合物的方法，所述方法包括水解对映异构体纯或外消旋[2-[4-[(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]-乙腈。

我们现已发现一种用于制备对映异构体纯化合物，例如左旋西替利嗪的可替代的、更简单的方法，其中使用新的对映异构体纯中间体。

在第一个方面，本发明涉及游离形式或盐形式的式(I)的对映异构体纯化合物，



其中

Y 代表羟基或离去基团，而 n 为 1、2、3、4 或 5。

式(I)的化合物包括一个由星号表示的不对称中心。

本文所用的术语“对映异构体纯化合物”指含有占两种对映异构

体总量的至少 90%，优选至少 98%的一种对映异构体((R)或(S))的化合物。

本文所用的术语“离去基团”具有本领域技术人员已知的相同含义 (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure-Third Edition by Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985 page 179), 并代表作为基质分子的部分或与基质分子连接的基团; 在基质分子发生置换反应(例如与亲核试剂反应)的反应中, 该离去基团被置换。

优选的离去基团为卤素、磺酸酯如 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (对甲苯磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ (对溴苯磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ (对硝基苯磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ (甲磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ (三氟甲磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-C}_4\text{F}_9$ (九氟丁磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$ (2, 2, 2-三氟乙磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NMe}^3+$ (铵烷烃磺酸酯)、 $\text{OSO}_2\text{-F}$ (氟代磺酸酯)和 OCIO_3 (高氯酸酯)。

根据一个优选的实施方案, n 为 2。

根据另一个优选的实施方案, 式(I)的化合物的形式为(R)-对映异构体。

如果在式(I)中 Y 代表离去基团, 则它优选为卤素, 更优选为氯。

优选 Y 为羟基或氯的式(I)的化合物

式(I)的化合物可以是游离形式或盐形式。在该情况下, 优选二盐酸盐和二氢溴酸盐。最优选二盐酸盐。

式(I)的化合物可以是溶剂化物的形式, 它包括在本发明的范围内。这些溶剂化物例如包括水合物、醇盐等。

式(I)的化合物是非常稳定的, 并可以用作合成中间体。

式(I)的化合物可以通过拆分对应的如在 GB 2, 225, 320 中所述制备的外消旋混合物来得到。

可以用工业手性色谱分离, 通过可商购得到的手性固定相生产式(I)的对映异构体纯化合物。这种分离可以使用 DAICEL 公司销售的商标为 CHIRALPAK AD、CHIRALPAK AS 和 CHIRALPAK OD 的色谱柱完成。优选 CHIRALPAK AD 柱。这种方法可以使用批量、MCC(多柱色谱

法)或SMB(模拟移动床)技术来完成。

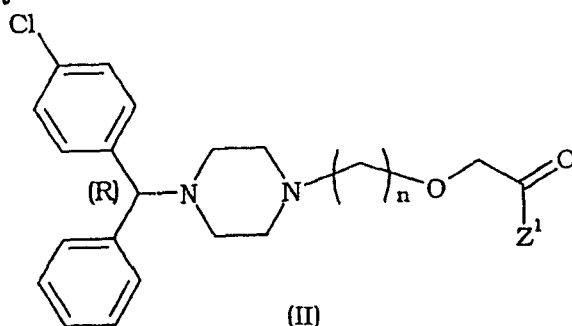
该方法在使用流动相(洗脱剂)如醇即甲醇或者醇与烷烃的混合物时特别有效。优选的烷烃为己烷、异己烷和庚烷。更优选庚烷。优选的醇为丙醇、异丙醇、乙醇和甲醇。更优选的醇为乙醇和甲醇。优选的混合物为: 5%-50%的在己烷或庚烷中的异丙醇, 5%-95%的在己烷或庚烷中的乙醇, 1%-10%的在异己烷中的甲醇, 和 0%-10%的在乙腈中的甲醇、乙醇或异丙醇。

式(I)的化合物还可以通过由在GB 2,225,321中所述的方法得到的对映异构体纯1-[(4-氯苯基)苯基甲基]哌嗪与卤代烷烃反应来得到。

在第二方面, 本发明涉及通式(I)的化合物作为合成中间体, 特别是用于制备药学活性化合物的合成中间体的应用。

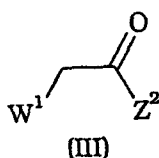
根据第一实施方案, 式(I)的化合物用于合成对映异构体纯西替利嗪衍生物。

因此, 本发明的另一方面是一种用于制备通式(II)的化合物及其可药用盐的方法。



其中 Z^1 代表式 $-OR^1$ 或 $-NR^2R^3$ 的基团, 其中 R^1 代表氢、烃基或碱金属, R^2 和 R^3 各自独立地代表氢、烃基, 或者 $-NR^2R^3$ 代表含有至多 7 个环成员的杂环,

所述方法包括使形式为 (R)-对映异构体且其中的 Y 为羟基的式 (I) 的化合物与式 (III) 的化合物反应



其中 W^1 为卤素，而 Z^2 如关于 Z^1 定义。

本文所用的术语“烃基”定义为包括含氢和碳原子的一价基团，例如直链、支链和环烷基、链烯基、炔基、芳基、烷基芳基和芳基烷基以及它们的组合，其中非环烷基包含 1-20 个碳原子，优选 1-4 个碳原子，芳基包含 6-10 个碳原子，而环烷基包含 3-8 个碳原子。

本文所用的术语“可药用盐”指由包括无机酸和碱以及有机酸和碱的可药用无毒酸或碱制备的盐。由于本发明的化合物是碱性的，可以由可药用无毒酸制备盐，包括无机和有机盐。本发明化合物的适宜的可药用酸加成盐包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等的盐。

根据上述方法的一个优选的实施方案， Z^1 代表式 $-OR^1$ 的基团，其中 R^1 为氢或 C_1-C_4 -烷基，更优选 R^1 为氢或甲基，最优选 R^1 为氢。

根据上述方法另一个优选的实施方案， W^1 为氯。

根据上述方法的另一个优选的实施方案， Z^2 代表式 $-OR^1$ 的基团，其中 R^1 为碱金属，更优选 R^1 为钠。

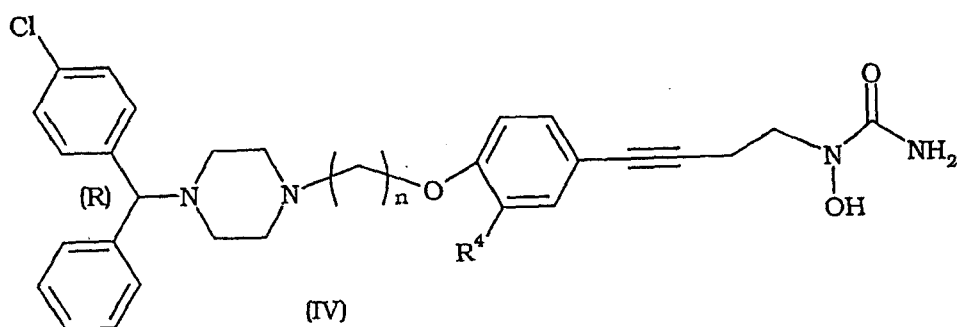
式 (I) 的化合物与式 (III) 的化合物的反应一般在化学惰性溶剂和质子受体如碱金属氢化物、碱金属氢氧化物、碱金属烷氧化物或碱金属存在下完成。

可以使用任何低反应性的溶剂，例如脂肪族和芳香族烃、醚、酰胺和醇。优选的溶剂为 THF。

反应一般在 0°C 至反应混合物的回流温度下完成。

令人惊奇地发现在反应期间无外消旋作用发生。

根据第二个实施方案，式 (I) 的化合物用于合成通式 (IV) 对映异构体纯化合物。因此，本发明还涉及用于制备通式 (IV) 的化合物及其可药用盐的方法，



其中 R^4 为氢或式 $-C(=O)Z^3$ 的基团； Z^3 代表式 $-OR^{1'}$ 或 $-NR^{2'}R^{3'}$ 的基团，其中 $R^{1'}$ 代表氢、烃基或碱金属， $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 各自独立地代表氢、烃基，或者 $-NR^{2'}R^{3'}$ 代表含有至多 7 个环成员的杂环，

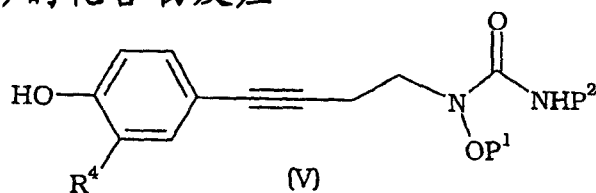
所述方法包括使用 (R)-对映异构体形式的通式 (I) 的化合物作为合成中间体。

在上述方法中， n 优选为 2。

在上述方法中， R^4 优选为氢或 $-C(=O)Z^3$ ，其中 Z^3 为 $-NH_2$ 或 $-OR^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 为 C_1 - C_4 烷基，更优选甲基。最优选 R^4 为氢或 $-CONH_2$ 。

根据此方法的第一变型，式 (IV) 的化合物是通过以下方法制备：

(a) 使式 (V) 的化合物与 Y 代表离去基团，特别是 Y 为卤素，最优选为 Cl 的式 (I) 的化合物反应



其中 P^1 代表羟基保护基而 P^2 代表氢或胺保护基，条件是当 P^2 不为氢时 P^1 和 P^2 可以连接形成单一保护基，和

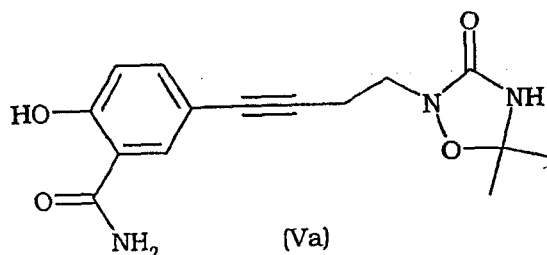
(b) 去保护步骤。

本文所用的术语“保护基”指常用于阻断或保护一个或多个官能团并完成与该化合物上的其它官能团的反应的取代基。例如，“胺保护基”是阻断或保护化合物中氨基官能团的连接在氨基上的取代基。适宜的胺保护基包括，例如任选取代的式 $-C(=O)OR$ 或 $-R$ 的基团，其中 R 代表烷基、芳基或其组合。类似地，“羟基保护基”指阻断

或保护羟基官能团的羟基的取代基。适宜的羟基保护基包括,例如任选取代的式 $-C(=O)OR'$ 、 $-R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 或 $-CR'OR''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 各自独立地代表烷基、芳基或其组合。

在 P^1 和 P^2 连接的情况下,保护基优选为二烷基亚甲基,更优选异亚丙基(二甲基亚甲基)。

优选式(V)的化合物为



式(V)的化合物可以通过 R^5 如关于 R^4 的定义而 W^2 为卤素的式(VI)的化合物与式(VII)的化合物反应,例如在 Sonogashira 或相关的条件(参考: Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211)下反应来制备。



该反应一般在有机或无机质子受体如三乙基胺或二异丙基胺和溶剂如乙酸乙酯、DMF、MTBE(甲基叔丁基醚)、乙酸异丙酯、甲苯、水或其混合物存在下完成。

式(VII)的化合物例如可以通过式(VIII)的化合物与适宜的试剂反应以引入所需的保护基 P^1 和 P^2 来获得。

式(VIIa)的化合物优选通过在酸,优选硫酸存在下使式(VIII)的化合物与丙酮、2,2-二甲氧基丙烷或甲氧基丙烷反应来得到。

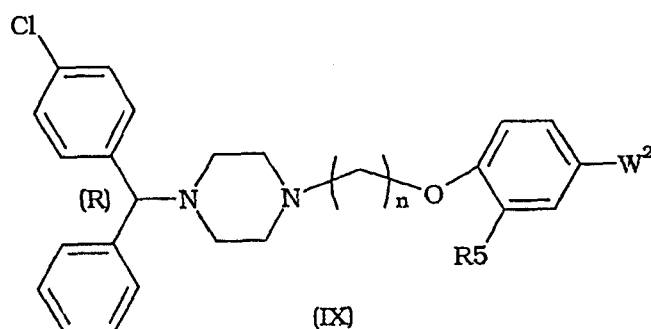
由式(V)的化合物与化合物(I)反应得到的化合物的去保护可以根据保护基的性质在酸性或碱性条件下完成。

根据制备通式(IV)的化合物的方法第二种变型,这种方法包括步骤:(a)使Y为离去基团,优选卤素,更优选Cl的式(I)的化合物与式(VI)的化合物反应,和(b)使如此得到的化合物与式(VII)的化合物,优选式(VIIa)或(VIII)的化合物反应。



如果在此方法中使用式(VII)或(VIIa)的化合物,则此方法通常包含去保护步骤,如上述。

式(I)的化合物与式(VI)的化合物的反应步骤(a)一般产生式(IX)的中间体。



在此方法的变型中, R⁵ 优选为 H。

国际专利申请 W000/58295 描述式(VIII)的化合物的合成。此专利申请还描述 1,4-取代的哌嗪,例如式(IV)的化合物,具有脂肪氧化酶抑制性能和抗组胺性能。但是,它没有包括也没有建议使用式(I)的对映异构体纯化合物或使用式(Va)、(VIIa)或(IX)的化合物作为制备式(IV)的化合物的合成中间体。

因此本发明还涉及式(Va)、(VIIa)和(IX)的合成中间体。

将通式(I)的化合物用作合成中间体允许使用短暂和简便的路线

产生高产率和纯度的式(II)和(IV)的哌嗪衍生物。令人惊奇的是,在这些强碱性条件下未发生中间体化合物的外消旋化。

根据以下实施例将更好地理解本发明,所述实施例仅用于例示本发明,因此不应被理解为限定本发明的范围。本领域技术人员可以认识到可以在不超越本发明的精神或范围的情况下完成以下实施例的常规变型和改型。

具体实施方式

实施例

实施例 1: 制备左旋西替利嗪(化合物 2a, 式 II 的化合物的 (R)-对映异构体, 其中 $n=2$, $Z^1=-OH$)

1.1 制备 [2-[4-[(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙醇二盐酸盐(外消旋混合物, 化合物 1a 二盐酸盐):

将 50.1 g 碳酸钠、95.6 g 1-[(4-氯苯基)苯基甲基]-哌嗪、600 ml 异丙醇、45 g 2-氯乙醇和 55 g 碘化钾回流 24 小时。冷却至 20-25 °C 后, 将盐过滤, 并用异丙醇冲洗。将异丙醇-HCl 溶液滴加到机械搅拌的滤液, 导致化合物 1a 二盐酸盐沉淀。将悬浮液过滤, 并将滤饼在真空和 50 °C 下干燥。如此得到 108 g 化合物 1a 二盐酸盐(产率: 80%; 纯度: > 99.0 %, m. p.: 158 °C)。

1.2 制备化合物 1a(游离形式):

将 265 g 碳酸钠加到甲苯(2, 51)和水(2, 51)的搅拌的混合物中, 然后加入 500 g 化合物 1a 二盐酸盐。将反应混合物加热回流。冷却至 25 °C 后, 分离甲苯层, 并在减压下浓缩至干, 余下化合物 1a 游离碱, 为一种液体(385 g; 产率: 95%)。

1.3 制备化合物 1b(游离形式的式 I 的化合物, 其中 $n=2$, $Y=OH$, (R)-对映异构体):

对于 1kg 手性固定相 CHIRALPAK AD (DAICEL) 使用 8 个 4.8 x 11.3 cm 的柱并用甲醇作为洗脱剂对诸如在 1.2 中得到的化合物 1a 的对映异构体进行色谱分离。

色谱参数为:

$k' 1$ (R-对映异构体的负载因数) = 0.525

$k' 2$ (S-对映异构体的负载因数) = 1.111

α (选择性因数) = 2.118

分辨率 = 2.164

温度 = 23°C

(R)-对映异构体的纯度为 99.5 %; ee = 99 %

1.4 制备化合物 1b 二盐酸盐:

通过搅拌将 100g 游离形式的化合物 1b 溶于 500ml 异丙醇。在另一个容器中, 使过量的 HCl 气体冒泡通过异丙醇溶液 (500ml)。

将两种溶液在 20-25°C 下用机械搅拌器混合, 导致化合物 1b 二盐酸盐沉淀。将悬浮液过滤, 并将滤饼在真空和 50°C 下干燥得到 98g (80% 产率; > 99.0 % 纯度) 的化合物 1b 二盐酸盐。

1.5 制备化合物 2a 二盐酸盐:

室温下向在 THF (800 ml) 中的化合物 1b 二盐酸盐 (80 g) 的搅拌的溶液滴加在 THF (300ml) 中的叔丁醇钾 (77, 8 g) 的混合物, 然后一次性加入氯乙酸钠 (34, 6 g)。

将反应物加热回流过夜, 然后冷却至室温, 最终浓缩至干。将固体残留物溶于水 (500 ml); 用浓 HCl 酸化溶液至 pH=4, 8, 然后用二氯甲烷 (250ml) 萃取两次。蒸发二氯甲烷后, 将残留物回收于丙酮 (400ml)。往此在 55°C 下加热的溶液中加入在丙酮 (100ml) 中的 HCl (10g) 的溶液。30 分钟后, 将反应物冷却至 0°C, 并在 0°C 下保持过夜。将沉淀过滤, 用丙酮洗涤, 并在真空和 50°C 下干燥, 得到 37g 化合物 2a 二盐酸盐。

纯度: > 96 % ee

实施例 2: 制备化合物 4a (通式 IV 的化合物, 其中 $n=2$, $R^4=-CONH_2$)

2.1 制备化合物 VIII:

商购得到的 3-丁炔-1-醇和甲磺酰氯之间的反应在三乙基胺存在下, 在 0-10℃下, 在剧烈搅拌下进行。反应一旦完成, 滤出三乙基胺的盐酸盐, 并用甲苯洗涤。连续地用 $NaHCO_3$ 水溶液、HCl 水溶液, 最后用去离子水洗涤收集的有机相。然后将有机相在真空下蒸发得到粗品 3-丁炔-1-基甲磺酸酯, 为一种油 (大约 90 % 产率)。

3-丁炔-1-基甲磺酸酯和过量的羟基胺之间的反应在水溶液中, 在甲醇存在下完成。当反应完成时, 在真空下蒸发甲醇。用甲苯洗涤溶液。然后用乙酸乙酯洗涤水相以萃取 N-(3-丁炔-1-基)羟基胺。收集包含 N-(3-丁炔-1-基)羟基胺的有机相以进行浓缩, 然后直接用于下一步骤。

将由前述步骤得到的 N-(3-丁炔-1-基)羟基胺的 EtOAc 溶液直接用于下一步骤。往溶液中加入先前溶于去离子水的氰酸钾。将该混合物冷却至 0℃, 并在剧烈搅拌下缓慢加入 HCl (37%水溶液)。然后将反应介质加热至 20℃, 并在倾析之后分离两相。搅拌下将氯化钠加到水相至饱和, 并用 EtOAc 洗涤水相。收集所有的 EtOAc 相, 并在真空下蒸发至干得到粗品 N-(3-丁炔-1-基)N-羟基脒 (化合物 VIII)。

2.2 制备化合物 VIIa :

将粗品化合物 VIII 溶于丙酮和 2,2-二甲氧基丙烷的混合物。缓慢加入硫酸并将反应混合物加热回流。一旦反应完成, 将混合物冷却, 加入碳酸钾, 将混合物搅拌过夜, 然后过滤。用丙酮洗涤滤饼。在真空下蒸发合并的有机相。当不再观察到浓缩时停止蒸发。加入水和丙酮, 并将介质在 40℃下保持一会儿。然后将混合物冷却至 0

℃，并在此温度下搅拌。化合物 VIIa 结晶为一种白色固体，并将其过滤。过滤后，用水和甲苯洗涤滤饼。然后将该固体在真空下干燥得到化合物 VIIa (58 %产率，>98 面积%纯度，采用 HPLC)。

2.3 制备化合物 Vb(式 V 的化合物，其中 $R^1=-COOCH_3$ ，而 $P^1P^2=$ 异丙烯)：

用 N_2 冲洗反应器，然后装入物质。将 5-碘代水杨酸甲酯、化合物 VIIa、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、CuI、EtOAc、水、三乙基胺和四丁基溴化铵剧烈搅拌。将固体化合物 Vb 过滤，用水洗涤，然后干燥得到一种白色至米色粉末(77%产率，> 98%纯度)。

2.4 制备化合物 Va：

在压力下，在甲醇、异丙醇、叔戊醇或其它戊醇中，在 25℃-40℃ 的温度下氨解化合物 Vb 得到化合物 Va。一旦反应完成，除去过量的氨，并将反应混合物轻微浓缩以引发产物沉淀。然后将悬浮液冷却至 0℃ 以完成化合物 Va 的沉淀。将粗产物过滤之后，用冷醇洗涤滤饼。

为了得到高纯度物质 (> 99.0 %)，随后在异丙醇中重结晶化合物 Va。

2.5 制备化合物 1c(式 I 的化合物二盐酸盐或游离碱，其中 $n=2$ 而 $Y=Cl$ ，(R)-对映异构体)：

将 82 g 如实施例 1 所述制备的化合物 1b、11 甲苯、45 g 的亚硫酸氯和 5g 二甲基甲酰胺连接加到容器中。将混合物回流搅拌 48 小时，然后冷却至室温。然后将它过滤，用甲苯洗涤，然后在真空和 50℃ 下干燥得到化合物 1c 二盐酸盐(产率> 90%)。在甲苯和水的混合物中搅拌 50g 过滤的固体，并加入碳酸钠(25 g)。分离甲苯层，并蒸发至干，余下化合物 1c 游离碱，为一种稠厚的液体(纯度：> 99%)。

2.6 制备化合物 4a :

在异丙醇或戊醇中,在 30℃-40℃ 的温度下搅拌化合物 Va、化合物 1c 游离碱和 K_2CO_3 的混合物。将反应混合物冷却至室温并过滤。用异丙醇或戊醇洗涤滤饼。在室温下,在 HOAc、 H_2SO_4 和水的混合物中完成去保护步骤。一旦反应完成,蒸发溶剂。将残留的油溶于 EtOAc,并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤该溶液。然后用饱和 NaCl 水溶液洗涤 EtOAc 层两次。用热水浴浓缩溶液(半数 EtOAc 蒸发)。搅拌溶液,并冷却至室温,然后冷却至 0℃。将固体过滤,用 EtOAc 洗涤,并干燥得到化合物 4a,为一种白色至米色固体(70%产率,>99%纯度)。

纯度: > 96 % ee.

2.7 制备化合物 4a 富马酸盐:

回流下将 100 g 化合物 4a 和 21 g 富马酸溶于乙酸乙酯和乙醇的混合物中。将溶液冷却至 5℃,并搅拌 12 小时。将沉淀过滤,并真空干燥得到 102g 化合物 4a 富马酸盐(产率: 84 %)。还在溶剂如乙醇、THF、混合物乙酸乙酯/乙醇、THF/甲醇或 THF/乙醇中有效地形成盐。

实施例 3: 制备化合物 4b(式 IV 的化合物,其中 $n=2$,而 $R^4=H$)

3.1 制备化合物 9a 草酸盐(式 IX 的化合物,其中 $n=2$, $R^5=H$,而 $W^2=I$):

往在甲苯(820ml)和水(360ml)中的如实施例 2 所述制备的化合物 1c 二盐酸盐(102.9g)的悬浮液中加入碘酚(59.01g)、碳酸钾(118.0g)和碘化钾(4.05g),然后将混合物在 95℃下加热 24 小时,然后冷却并转移至分离漏斗。除去水层,并将有机层转移至 2L 圆底烧瓶。加入在乙酸乙酯(340ml)中的草酸(24.15g)的溶液得到一种白色沉淀。通过抽滤收集沉淀,并用乙酸乙酯洗涤得到化合物 9a 草酸盐,为一种米色粉末(149.56g,定量产率)。

3.2 制备游离形式的化合物 4b:

往在甲苯-THF (1: 1, 1000ml) 和水 (300ml) 中的化合物 9a 草酸盐 (100g) 的混合物中加入二异丙基胺 (79ml)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1128mg) 和 CuI (459mg), 然后加入如在实施例 2 中制备的化合物 VIII (26.8g)。室温下 24 小时后, 分离两层, 往有机层加入活性碳 (50g), 并将混合物搅拌过夜。使内容物过滤通过短 C 盐滤垫, 然后用 THF 洗涤滤垫。然后在真空和 45℃ 下浓缩合并的有机滤液得到一种无定形固体 (定量产率)。

3.3 制备化合物 4b 苹果酸盐:

将游离形式的化合物 4b 和 L-马来酸 (23.7g) 溶于热乙酸乙酯 (1L)。将溶液冷却至 10℃, 并搅拌过夜。将沉淀过滤, 然后用 EtOAc 洗涤, 最后在真空下干燥得到 87g (81% 产率) 的米色粉末, 由 TLC、HPLC 和 ^1H NMR 确定它是纯的。还可以在常规溶剂如乙醇、THF 和混合物乙酸乙酯/乙醇或 THF/甲醇或 THF/乙醇中有效地形成盐。