(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1984881 B
(45)授权公告日 2012.02.29

(21)申请号 200580023329.9

(22)申请日 2005.06.28

(30)优先权数据
102004033406.4 2004.07.10 DE

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.01.10

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/006920 2005.06.28

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/005436 DE 2006.01.19

(73)专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司
地址 德国法兰克福

(72)发明人 J·里克-察普 G·比伦

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 林柏楠 刘金辉

(51)Int.Cl.
*C07C 271/22*(2006.01)
*C07C 233/85*(2006.01)
*C07C 233/83*(2006.01)
*C07D 213/74*(2006.01)
*C07D 277/42*(2006.01)
*C07C 231/18*(2006.01)
*C07C 269/06*(2006.01)

(56)对比文件
WO 2004022553 A,2004.03.18, 全文.
A.J.ROBINSON,ECT.Higly enantioselective synthesis ofalpha,beta-diaminopropanic acid derivatives using a catalyticasymmetric hydrogention approach.J.ORG.CHEM.66 12.2001,66(12),4141-4147.

审查员 邢维伟

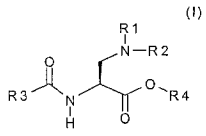
权利要求书 4 页 说明书 16 页

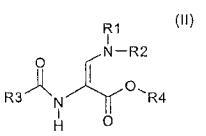
(54)发明名称

制备对映体形式2,3-二氨基丙酸衍生物的方法

(57)摘要

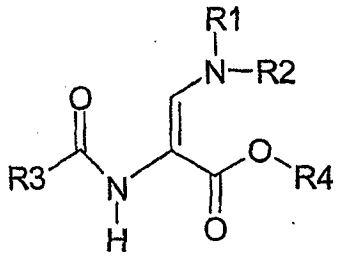
本发明涉及一种通过不对称氢化式(II)化合物来制备对映体形式的式(I)2,3-二氨基丙酸衍生物的方法。





CN 1984881 B

1. 式 II 化合物



(II)

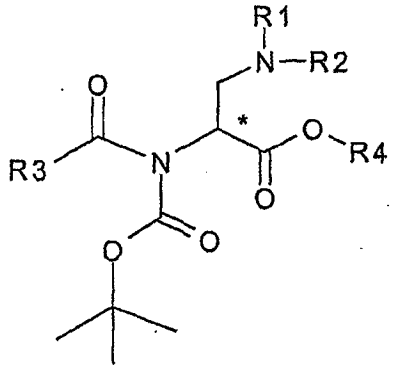
其中，R1 为苯基或氢原子，

R2 为苯基、吡啶基或噻唑基，其中苯基、吡啶基或噻唑基为未取代的或者由氟或氯取代，和

R3 为苯基或 -O-$CH_2$- 苯基，和

R4 为甲基或乙基。

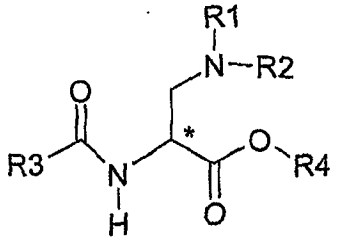
2. 式 IV 化合物



(IV)

其中，R1、R2、R3 和 R4 各自如权利要求 1 中式 II 化合物中所定义。

3. 一种获得式 I 化合物的方法，



(I)

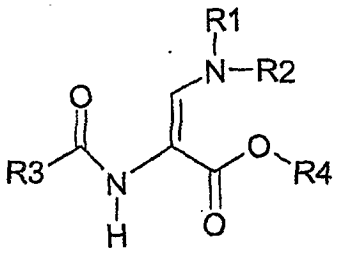
其中，R1 为苯基或氢原子，

R2 为苯基、吡啶基或噻唑基，其中苯基、吡啶基或噻唑基为未取代的或者由氟或氯取代，和

R3 为苯基或 -O-$CH_2$- 苯基，和

R4 为甲基或乙基，

该方法包括在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，



(II)

其中，R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，且式 II 化合物就双键而言可以以 E 或 Z 构型存在。

4. 权利要求 3 的方法，其中所用催化剂包含铑络合物、钌络合物或铱络合物或其混合物。

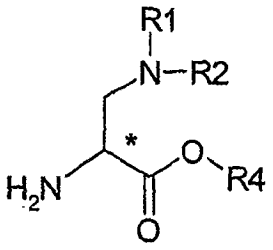
5. 权利要求 3 的方法，其中催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 1 ： 100 ～ 1 ： 10000。

6. 权利要求 3 的方法，其中在温度为 10℃～ 200℃和氢压力为 1 巴～ 200 巴下进行氢化。

7. 权利要求 3 的方法，其中所用溶剂包括水，醇，芳烃，酮，卤代烃，羧酸酯，和醚，或其混合物。

8. 权利要求 7 的方法，其中醇为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，和 / 或芳烃为甲苯，和 / 或酮为丙酮，和 / 或卤代烃为二氯甲烷，和 / 或羧酸酯为乙酸乙酯，和 / 或醚为四氢呋喃。

9. 一种获得式 III 化合物或其盐的方法，

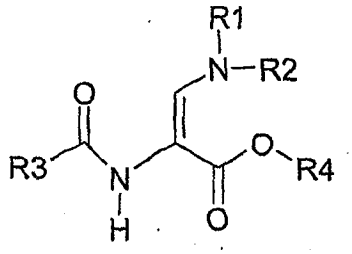


(III)

其中，R1、R2 和 R4 各自如权利要求 3 中式 I 中所定义，

该方法包括

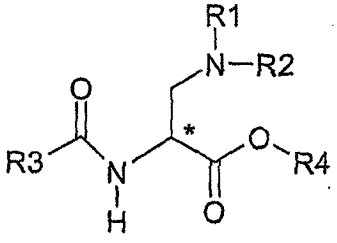
a) 在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，



(II)

其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，

并使其转化为式 I 化合物，



(I)

和

b) 将获得的式 I 化合物转化为式 III 化合物。

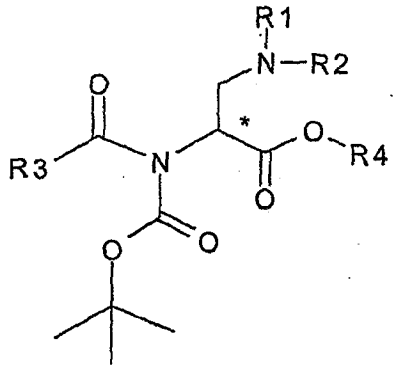
10. 权利要求 9 的获得式 III 化合物的方法，其包括

a) 在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，

其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，

并且使其转化为式 I 化合物，

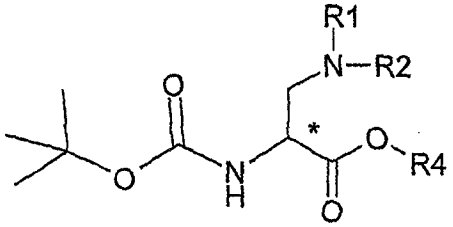
b) 使获得的式 I 化合物与重碳酸叔丁酯和酰化催化剂反应，由此获得式 IV 化合物，




(IV)

其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，和

c) 随后将获得的式 IV 化合物转化为式 Ia 化合物，



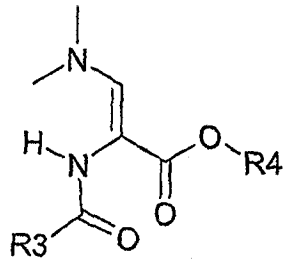

(Ia)

和

d) 将获得的式 Ia 化合物转化为式 III 化合物或其盐，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义。

11. 权利要求 10 的获得式 III 化合物的方法，其中酰化催化剂为 N, N- 二甲基氨基吡啶。

12. 一种获得权利要求 1 的式 II 化合物的方法，其包括使式 VI 化合物




(VI)

其中 R3 和 R4 各自如权利要求 1 中式 II 中所定义，

与式 V 的胺反应，

R1-N(H)-R2(V)

其中 R1 和 R2 各自如权利要求 1 中式 II 中所定义，由此获得式 II 化合物。

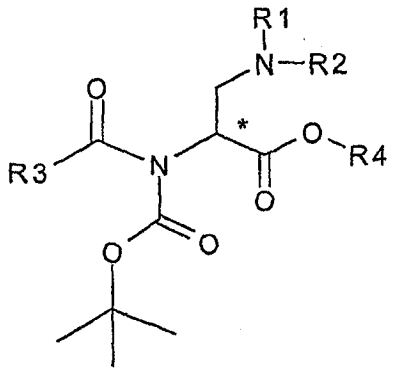
13. 一种获得权利要求 2 的式 IV 化合物的方法，其包括：

a) 在氢和催化剂的存在下氢化权利要求 1 的式 II 化合物，

其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如权利要求 2 中所定义，

并且使其转化为式 I 化合物，和

b) 使获得的式 I 化合物与重碳酸叔丁酯和酰化催化剂反应，由此获得式 IV 化合物，




(IV)

其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如权利要求 2 中所定义。

14. 权利要求 13 的获得权利要求 2 的式 IV 化合物的方法，其中酰化催化剂为 N,N- 二甲基氨基吡啶。

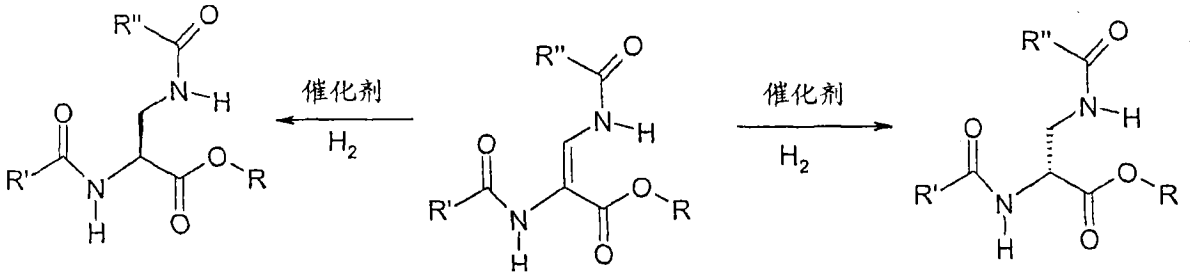
# 制备对映体形式 2,3- 二氨基丙酸衍生物的方法

[0001] 本发明涉及一种通过不对称氢化来制备对映体形式的式 (I)2,3- 二氨基丙酸衍生物的方法。式 I 化合物为适用于制备 IkB 激酶抑制剂 (WO01/30774A1 ;WO2004/022553) 的中间体。

[0002] 众所周知，α，β - 二氨基丙酸衍生物可以依据线路 1(J Org Chem, Vol.66,11, 2001,第 4141-4147 页）通过 Rh- 催化的不对称氢化来制备。但是，不对称氢化只由在两个氮原子均已被酰化时得以顺利进行。

[0003] 线路 1

[0004]

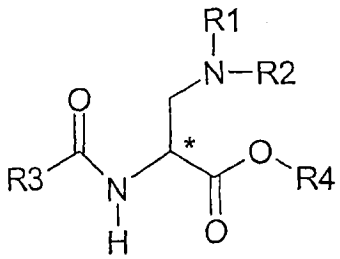



[0005] 尝试氢化 N,N- 二亚甲基胺或 N,N- 二亚甲基烯胺未获得成功。

[0006] 目前已发现，不对称合成即使对于式 II 化合物也取代了成功。式 I 化合物的合成成功获得高产率和高对映体选择性 (enantioselectivity)。

[0007] 因此，本发明涉及一种获得式 I 化合物的方法，

[0008]




(I)

[0009] 其中，R1 和 R2 相同或不同，且各自独立地为

[0010] 1) 氢原子，

[0011] 2)-($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0012] 3)-($C_6$-$C_{14}$)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 R11 单取代的、二取代的或三取代的，

[0013] 其中 R11 为

[0014] a)F、Cl、I 或 Br，

[0015] b)-($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0016] c)-CN，

[0017] d)-$CF_3$，

[0018] e)-$OR^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0019] f)-$N(R^5)$-$R^6$，其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0020] g)-C(O)-$R^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，或

[0021] h)-S(O)$_x$-$R^5$，其中 x 为整数 0、1 或 2，且 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基；

[0022] 4)-CH(R7)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-$CH_3$、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，其中 R7 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，或

[0023] 5)4 ～ 15 元 Het 环，其中 Het 环为未取代的或者独立地由 -($C_1$-$C_5$)- 烷基、-($C_1$-$C_5$)- 烷氧基、卤素、硝基、氨基、三氟甲基、羟基、羟基 -($C_1$-$C_4$)- 烷基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、甲酰基、乙酰基、氰基、羟基羰基、氨基羰基或 -($C_1$-$C_4$)- 烷氧基羰基单取代的、二取代的或三取代的；

[0024] R3 为

[0025] 1) 氢原子，

[0026] 2)-($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0027] 3)-($C_6$-$C_{14}$)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-($C_1$-$C_4$)- 烷基、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，

[0028] 4)-O-C($CH_3$)$_3$，或

[0029] 5)-O-CH(R7)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-$CH_3$、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，其中 R7 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基；

[0030] R4 为

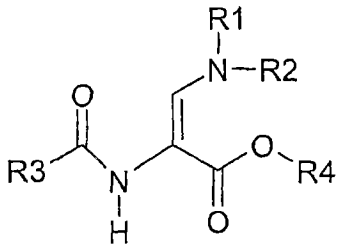
[0031] 1) 氢原子，

[0032] 2)-($C_1$-$C_4$)- 烷基，或

[0033] 3)-CH(R8)- 芳基，其中 R8 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0034] 该方法包括在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物

[0035]




(II)

[0036] 其中，R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，且该化合物可以存在 E 或 Z 构型的双键。

[0037] 本发明另外涉及一种获得式 I 化合物的方法，其中

[0038] R1 为苯基或氢原子，

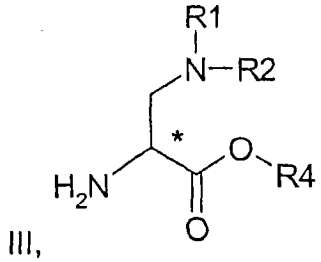
[0039] R2 为苯基、吡啶基或噻唑基，其中苯基、吡啶基或噻唑基为未取代的或者由氟或氯取代，和

[0040] R3 为苯基或 -O-$CH_2$- 苯基，和

[0041] R4 为甲基或乙基。

[0042] 本发明另外涉及一种获得式 III 化合物或其盐的方法，

[0043]




(III)

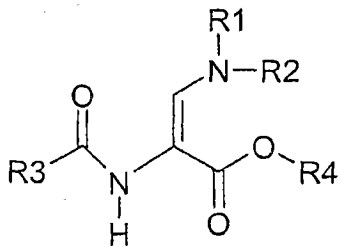
III,

[0044] 其中，R1、R2 和 R4 各自如式 I 中所定义，

[0045] 该方法包括

[0046] a) 在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，

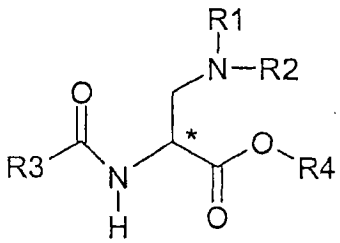
[0047]




(II)

[0048] 其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，

[0049]




(I)

[0050] 并使其转化为式 I 化合物，

[0051] 和

[0052] b) 将获得的式 I 化合物转化为式 III 化合物。

[0053] 方法步骤 b) 例如依据 T.Greene，P.Wuts 在 Protective Groups inOrganic Synthesis，Wiley-Interscience 中针对分离酰胺或氨基甲酸酯描述的反应条件来进行。依据所选的反应条件，尤其是强碱性反应条件，式 I 化合物向式 III 化合物的直接转化导致不对称氢化形成的手性中心的外消旋或其它不期望的副反应。当式 I 化合物转化为化合物 IV 时，这点可以例如使用重碳酸叔丁酯或另一引入叔丁氧基羰基保护基团的试剂而受到阻止。将叔丁氧基羰基保护基团引入到适宜溶剂如乙腈、四氢呋喃或甲苯中，优选地借助于酰化催化剂如 N，N- 二甲基氨基吡啶 (DMAP)。

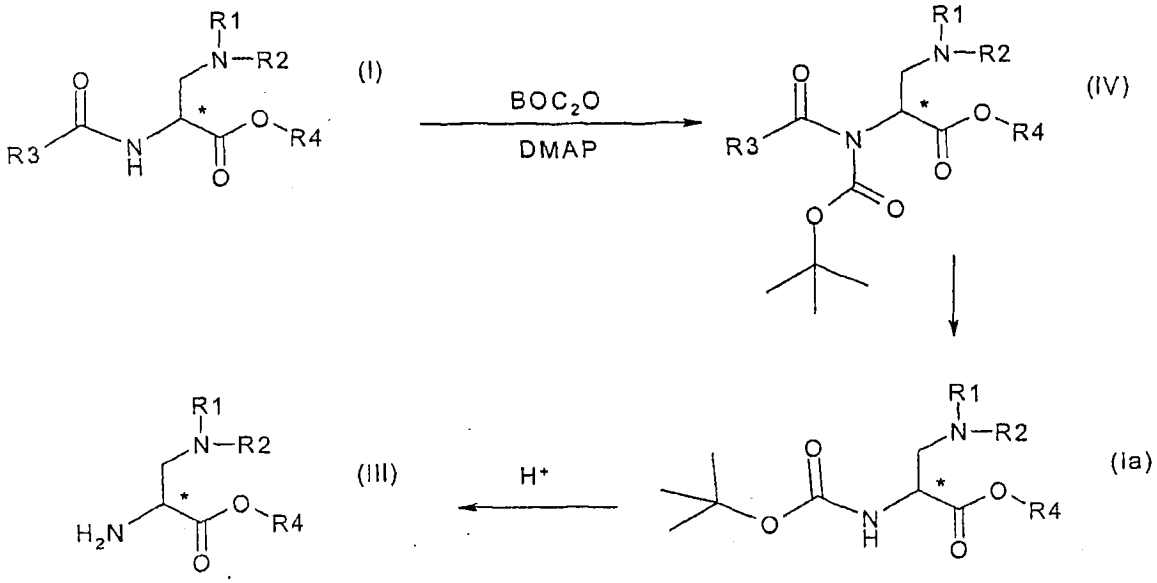
[0054] 反应温度为 0℃～ 120℃，优选为 20℃～ 40℃。

[0055] 反应时间通常为 0.5 ～ 24 小时，取决于混合物组成和所选温度范围。

[0056] 随后在温和条件如甲醇镁下将获得的式 IV 化合物转化为式 Ia 化合物。

[0057] 向式 III 化合物的转化通常在文献中公知的反应条件下进行，如 T.Greene，P.Wuts in Protective Groups 在 Organic Synthesis，Wiley-Interscience 中针对分离叔丁氧基羰基 (BOC) 保护基团描述的那样。

[0058]

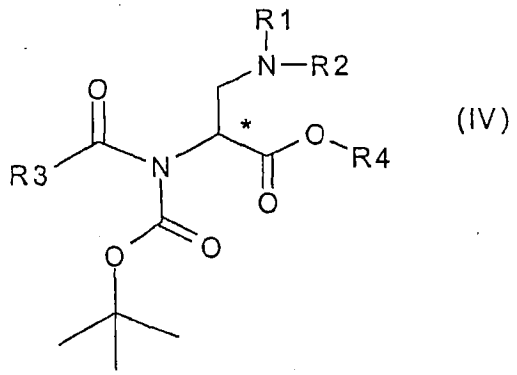



[0059] 因此，本发明另外涉及一种获得式 III 化合物的方法，该方法包括：

[0060] a) 在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，并且使其转化为式 I 化合物，

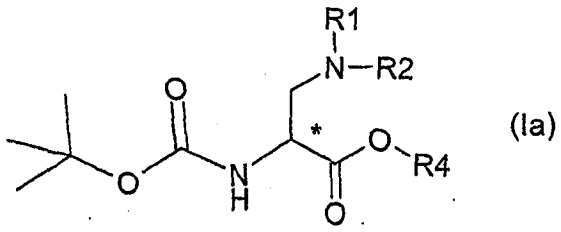
[0061] b) 使获得的式 I 化合物与重碳酸叔丁酯和酰化催化剂如 N，N- 二甲基氨基吡啶 (DMAP) 反应，由此获得式 IV 化合物，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，和

[0062]




[0063] c) 随后将获得的式 IV 化合物转化为式 Ia 化合物，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义，

[0064]




[0065] 和

[0066] d) 将获得的式 Ia 化合物转化为式 III 化合物或其盐，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如式 I 中所定义。

[0067] 式 IV 化合物向式 Ia 化合物的转化例如通过用碱处理来实现，如氢氧化锂、肼或甲醇镁（文献：J. Org. Chem. 1997, 62, 7054-7057）。在标准条件下分离叔丁氧基碳基，由此获

得式 III 化合物，如在适宜溶剂中用三氟乙酸 (TFA)、盐酸或对甲苯磺酸进行处理。

[0068] 通过从适宜溶剂如甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、正丁醇、2- 丁醇和其酯中结晶式 I 或 III 化合物来排除不期望的对映体。在式 III 化合物情形中，优选以它们的（酸性）盐形式如盐酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐来进行结晶。这些条件下获得了大于 99％的光学纯度。适宜地，可以在单罐工艺中进行全部反应序列，并不分离化合物 IV 和 Ia。此时获得产率和光学纯度与上述值相一致。

[0069] 所用催化剂包含铑络合物、钌络合物或铱络合物或其混合物。术语“催化剂”表示例如 E.N.Jacobson，A.Pfaltz，H.Yamamoto 在 ComprehensiveAsymmetric Catalysis，Springer-Verlag，1999 或 X.Zhang，ChemicalReviews，2003，103，3029-3069 和其引用文献中描述的化合物，例如光学活性铑、钌或铱络合物或其混合物。催化活性络合物通过金属络合物与光活性膦的反应来形成。在上述酰化的 2，3- 二氨基丙酸衍生物的情形中，Me-Duphos 或 Et-Duphos- 铑络合物显示极佳的对映体选择性和转化率。另外众所周知的是，可以使用 BICP、t-Bu-BisP、BDPMI、Et-FerroTANE、MalPHOS 和 MonoPHOS 型铑络合物作为催化剂来制备手性 β- 氨基酸。

[0070] 术语“-($C_1$-$C_4$)- 烷基”或“-($C_1$-$C_5$)- 烷基”被认为其含义为其碳链为直链或支化的且含有 1 ～ 4 或 1 ～ 5 个碳原子的烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或戊基。

[0071] 术语“-CH(R7)-”或“-CH(R8)-”被认为其含义为直链或支化的烃基，如亚甲基、亚乙基、亚异丙基、亚异丁基或亚戊基。例如，在 R7 为氢原子且芳基为苯基时，“-CH(R7)-”基团为苄基。

[0072] 术语“-($C_6$-$C_{14}$)- 芳基”或“芳基”被认为其含义为环中具有 6 ～ 14 个碳原子的芳香碳基团。-($C_6$-$C_{14}$)- 芳基例如为苯基、萘基（例如 1- 萘基、2- 萘基）、蒽基或芴基。优选的芳基为萘基、尤其是苯基。

[0073] 术语“4 ～ 15 元 Het 环”被认为其含义为具有 4 ～ 15 个碳原子的环体系，其存在于彼此键合的一个、两个或三个环体系中，且其含有一个、两个、三个或四个选自氧、氮或硫的相同或不同杂原子。这些环体系的实例为吖啶基、氮杂基、氮杂环丁基、氮丙啶基、benzimidazalinyl、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、咔唑基、4aH- 咔唑基、咔啉基、喹唑啉基、喹啉基、4H- 喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、二氢呋喃 [2，3-b] 四氢呋喃基、二氢呋喃基、间二氧杂环戊基 (dioxolyl)、二噁烷基、2H，6H-1，5，2- 二噻嗪基、呋喃基、呋咱基 (furazanyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吲唑基、二氢吲哚基、中氮茚基、吲哚基、3H- 吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基（苯并咪唑基）、异四氢噻唑基、2- 异四氢噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、异噁唑烷基、2- 异噁唑烷基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1，2，3- 噁二唑基、1，2，4- 噁二唑基、1，2，5- 噁二唑基、1，3，4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、oxothiolanyl、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、

吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并苯硫基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡啶基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、1,2,3- 噻重氮基、1,2,4- 噻重氮基、1,2,5- 噻重氮基、1,3,4- 噻重氮基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫代吗啉基、苯硫基、三嗪基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、1,2,5- 三唑基、1,3,4- 三唑基和呫吨基。

[0074] 式 I 或 II 化合物中碳原子上的星号意味着，该特定碳原子为手性的且该混合物以 R- 或 S- 对映体存在。

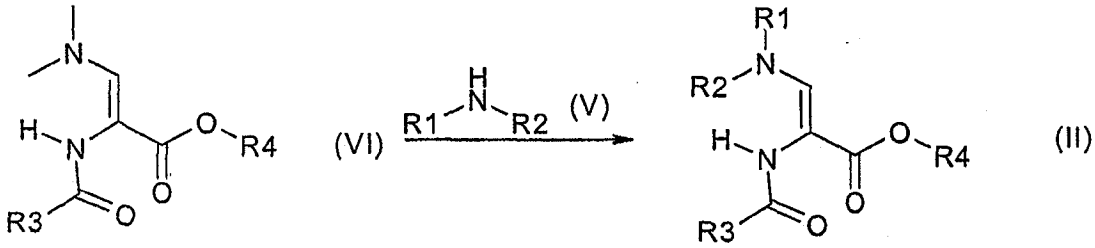
[0075] 式 II 化合物的不对称氢化有益地在温度为 10℃～ 200℃和氢压力为 1 巴～ 200 巴下进行。催化剂 - 反应物摩尔比有益地为 1 ： 100 ～ 1 ： 10000。

[0076] 适用于不对称氢化的溶剂例如为水，低级醇如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，芳烃如甲苯，酮如丙酮，卤代烃如二氯甲烷，羧酸酯如乙酸乙酯，和醚如四氢呋喃，或其混合物。

[0077] 此种形式的式 I、III 或 IV 的光活性 2,3- 二氨基丙酸衍生物（包括它们的对映体混合物和它们的盐形式）同样构成本发明的一部分主题。本文中对映体混合应当认为尤其是表示其中一种对映体相对于其它对映体富集的那些。

[0078] 式 II 化合物是公知的，或者可以例如通过式 IV 化合物（其中 R3 和 R4 各自如上所定义）与式 V 胺（其中 R1 和 R2 各自如上所定义）反应来制备。

[0079]




[0080] 反应温度为 0℃～ 120℃、优选为 20℃～ 60℃。

[0081] 反应时间通常为 0.5 ～ 8 小时，取决于混合物组成和所选温度范围。随后通过水性处理和用适宜溶剂（例如乙酸乙酯或二氯甲烷）萃取、或通过结晶，从反应混合物中除去获得的式 II 化合物。

[0082] 本发明另一方面涉及新的式 II 化合物，其中 R1 和 R2 相同或不同，且各自独立地为

[0083] 1)-($C_6$-$C_{14}$)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 R11 单取代的、二取代的或三取代的，

[0084] 其中 R11 为

[0085] a)F、Cl、I 或 Br，

[0086] b)-($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0087] c)-CN，

[0088] d)-$CF_3$，

[0089] e)-$OR^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0090] f)-$N(R^5)$-$R^6$，其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，

[0091] g)-C(O)-$R^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基，或

[0092] h)-$S(O)_x$-$R^5$，其中 x 为整数 0、1 或 2，且 $R^5$ 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)- 烷基；或

[0093] 2)4 ～ 15 元 Het 环，其中 Het 环为未取代的或者独立地由 -$(C_1$-$C_5)$- 烷基、-$(C_1$-$C_5)$- 烷氧基、卤素、硝基、氨基、三氟甲基、羟基、羟基 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、甲酰基、乙酰基、氰基、羟基羰基、氨基羰基或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷氧基羰基单取代的、二取代的或三取代的；

[0094] R3 为

[0095] 1)-$(C_6$-$C_{14})$- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-$(C_1$-$C_4)$- 烷基、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，

[0096] 2)-O-$C(CH_3)_3$，

[0097] 3)-O-CH(R7)- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-$CH_3$、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，其中 R7 为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基；

[0098] R4 为

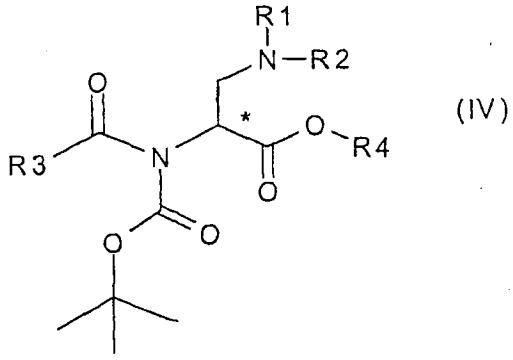
[0099] 1) 氢原子，

[0100] 2)-$(C_1$-$C_4)$- 烷基，或

[0101] 3)-CH(R8)- 芳基，其中 R8 为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基。

[0102] 本发明另一方面涉及新的式 IV 化合物，

[0103]




(IV)

[0104] 其中，R1 和 R2 相同或不同，且各自独立地为

[0105] 1)-$(C_6$-$C_{14})$- 芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 R11 单取代的、二取代的或三取代的，

[0106] 其中 R11 为

[0107] a)F、Cl、I 或 Br，

[0108] b)-$(C_1$-$C_4)$- 烷基，

[0109] c)-CN，

[0110] d)-$CF_3$，

[0111] e)-$OR^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基，

[0112] f)-$N(R^5)$-$R^6$，其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基，

[0113] g)-C(O)-$R^5$，其中 $R^5$ 为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基，或

[0114] h)-$S(O)_x$-$R^5$，其中 x 为整数 0、1 或 2，且 $R^5$ 为氢原子或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基；或

[0115] 2)4 ～ 15 元 Het 环，其中 Het 环为未取代的或者独立地由 -$(C_1$-$C_5)$- 烷基、-$(C_1$-$C_5)$- 烷氧基、卤素、硝基、氨基、三氟甲基、羟基、羟基 -$(C_1$-$C_4)$- 烷基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、甲酰基、乙酰基、氰基、羟基羰基、氨基羰基或 -$(C_1$-$C_4)$- 烷氧基羰基单取代的、二取代的或三取代的；

[0116] R3 为

[0117] 1)-($C_6$-$C_{14}$)-芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-($C_1$-$C_4$)-烷 基、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，

[0118] 2)-O-C($CH_3$)$_3$，或

[0119] 3)-O-CH(R7)-芳基，其中芳基为未取代的或者独立地由 -$NO_2$、-O-$CH_3$、F、Cl 或溴单取代的、二取代的或三取代的，其中 R7 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)-烷基；

[0120] R4 为

[0121] 1) 氢原子，

[0122] 2)-($C_1$-$C_4$)-烷基，或

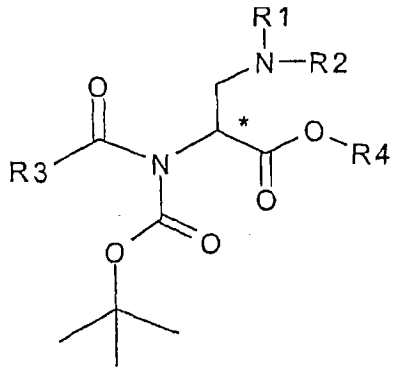
[0123] 3)-CH(R8)-芳基，其中 R8 为氢原子或 -($C_1$-$C_4$)-烷基。

[0124] 因此，本发明涉及一种获得新的式 IV 化合物的方法，该方法包括：

[0125] a) 在氢和催化剂的存在下氢化式 II 化合物，其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如新的式 II 化合物中所定义，并且使其转化为式 I 化合物，和

[0126] b) 使获得的式 I 化合物与重碳酸叔丁酯和酰化催化剂如二甲基氨基吡啶 (DMAP) 反应，由此获得式 IV 化合物，

[0127]




(IV)

[0128] 其中 R1、R2、R3 和 R4 各自如新的式 II 化合物中所定义。

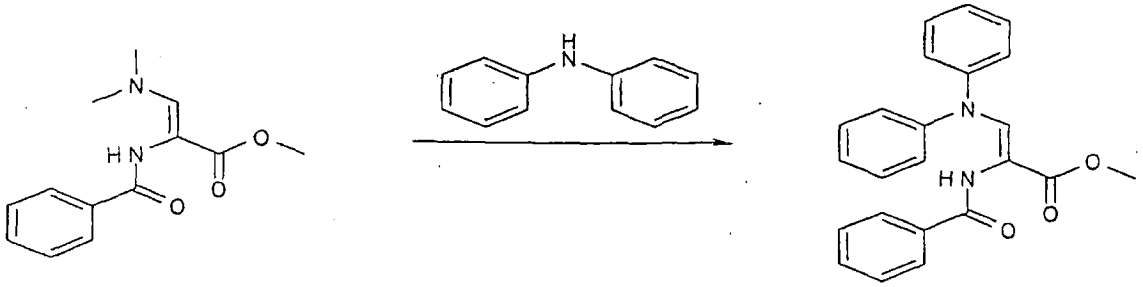
[0129] 式 I、II、III 和 IV 化合物适合作为制备 IkB 激酶抑制剂的中间体 (WO01/30774A1)。

[0130] 下文中参照实施例详细地描述本发明。通过 $^1$H NMR(400MHz，于 DMSO-D6 中) 确定最终产物；每种情形中，给出了主峰或两个主峰。温度以摄氏度给出；RT 含义为室温 (22℃～ 26℃)。所用缩写解释为或者对应于常规惯例。

[0131] 实施例 1

[0132] 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯的制备

[0133]



[0134] 将 66g(266mmol)2- 苯甲酰基氨基 -3- 二甲基氨基丙烯酸甲酯和 50g(295mmol) 二苯基胺在 40℃下溶解于 1300ml 异丙醇中。将该溶液与 60ml(725mmol) 浓盐酸在 5 分钟 (min) 内混合，并且再搅拌 10min。减压下蒸发掉 550ml 溶剂，将悬浮液冷却到 10℃并过滤出结晶产物。

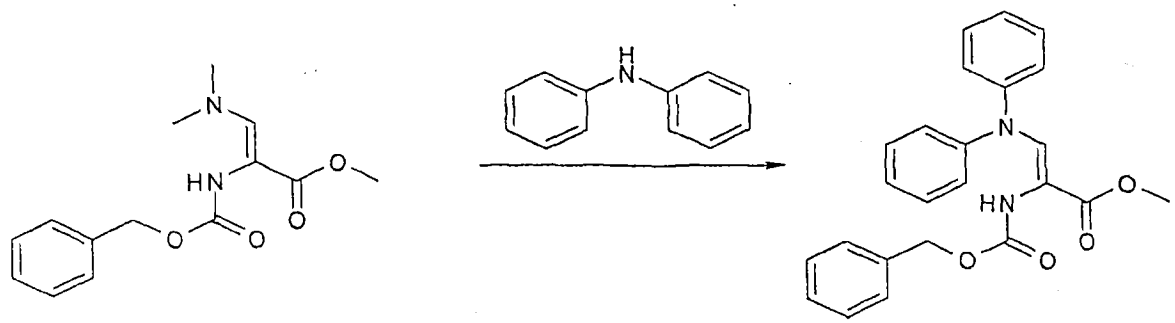
[0135] 产物 :83.5g( 理论值的 84% )

[0136] 1H NMR :3.62(s,3H),6.95-7.10(m,6H),7.20-7.30(m,8H),7.32-7.40(m,1H),7.61(s,1H),8.70(s,1H)。

[0137] 实施例 2

[0138] 2- 苄氧基羰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯的制备

[0139]



[0140] 将 36g(129mmol)2- 苄氧基羰基氨基 -3- 二甲基氨基丙烯酸甲酯和 24.12g(142mmol) 二苯基胺在 40℃下溶解于 630ml 异丙醇中。随后，将该溶液与 17.4ml 浓盐酸在 5min 内混合，并且在 40℃下再搅拌 30min。将反应溶液浓缩到 300ml，并缓慢与 300ml 水混合。吸滤出结晶产物，并在 减压下在 40℃下干燥。

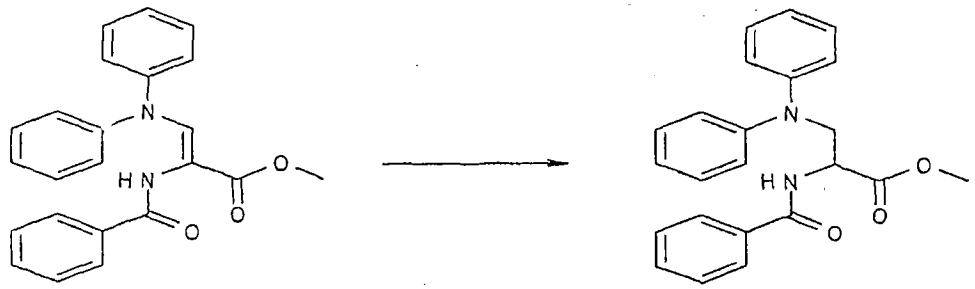
[0141] 产物 :30.5g( 理论值的 59% )

[0142] 1H NMR :3.62(s,3H),4.68(s,2H),6.95-7.10(m,6H),7.20-7.50(m,9H),7.61(s,1H)。

[0143] 实施例 3

[0144] 外消旋的 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙酸甲酯的制备

[0145]



[0146] 排除氧气之后，在高压釜中装入 1g(2.68mmol)2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯和 40mg(0.042mmol) 氯化三 ( 三苯基膦 ) 铑 (I)。用氩气吹扫之后，加入 40ml 无氧甲醇。将高压釜气密封闭，在 RT 下氢化该溶液 20 小时 (h)。使高压釜减压并用氮气吹扫。减压下蒸发掉溶剂，将残余物通过用硅胶 60 填充的柱子层析 ( 洗脱液 :1 ： 1 乙酸乙酯 / 庚烷 )。在减压下已蒸馏掉溶剂之后，剩余白色固体，其用于方法的配方，并且用作通过手性相上 HPLC 测量对映体纯度的测试体系。

[0147] HPLC 柱子 :Chiralpak OD 4×250

[0148] 洗脱液 :45 ： 2 ： 1 己烷 /EtOH/MeOH+0.1％二乙胺

[0149] 温度 :30℃

[0150] 反应物停留时间 :13.2 分钟

[0151] S- 对映体停留时间 :11.8 分钟

[0152] R- 对映体停留时间 :14.2 分钟

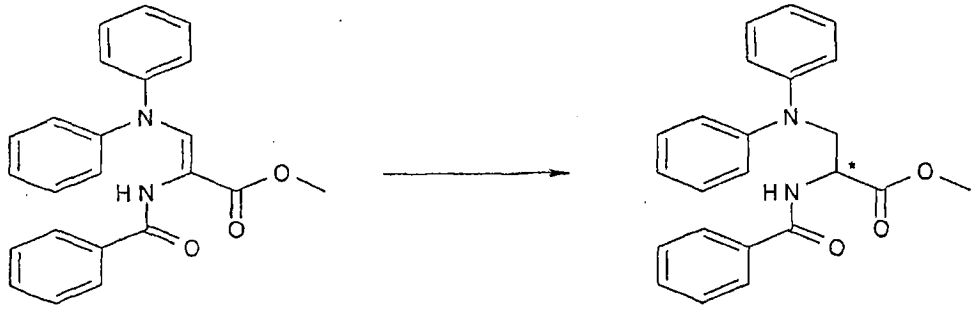
[0153] 产物 :0.5g( 理论值的 50％ )

[0154] 1H NMR :3.62(s,3H),4.15-4.35(m,2H),4.75-4.90(m,1H),6.90-7.05 (m,6H),7.20-7.30(m,4H),7.40-7.48(m,2H),7.50-7.60(m,1H),7.70-7.78(d,2H),8.85(d,1H)。

[0155] 实施例 4

[0156] (S)-2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙酸甲酯的制备

[0157]



[0158] 排除氧气和水份之后，在安瓿中装入 100mg 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯 (0.255mmol) 和 1.9mg(0.0026mmol，0.01 当量 )[(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$。用氩气吹扫之后，加入 5ml 无氧甲醇。将安瓿气密封闭，并且在 20 巴氢压力下在高压釜中氢化 24h。使高压釜减压并用氮气吹扫。通过 HPLC 测量氢化转化率。通过实施例 4 中所述方法，通过手性相上 HPLC 测量对映体选择性。[(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ 催化剂生产出相同产率和对映体纯度的相应 R 衍生物。

[0159] ee :87％

[0160] 实施例 5

[0161] (S)- 和 (R)-2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙酸甲酯的制备

[0162] 类似于实施例 4，用各种催化剂和溶剂来氢化 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯。在未预先制备的催化剂情形中，由光活性膦配体和等摩尔量作为铑 (I) 盐的 $[Rh(cod)Cl]_2$ 原位制得活性催化剂。结果汇编于下面表 1 中。

[0163] 表 1 ：

[0164]

| RCS | 催化剂 / 配体 | 铑盐 | 压力 [ 巴 ] | 溶剂 | 转化 率 [％ ] | ee [％ ] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 甲苯 | 97 | 90 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 甲醇 | 95 | R 87 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 二氯甲烷 | 97 | 85 |
| 1 ： 100 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 甲醇 | 94 | S 86 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 甲苯 | NC | nd |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 甲醇 | 71 | 90 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 二氯甲烷 | 65 | 86 |
| 1 ： 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 甲苯 | 68 | 36 |
| 1 ： 100 | (R)-(S)-JOISPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 甲醇 | 91 | 31 |
| 1 ： 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | 82 | 11 |
| 1 ： 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 甲苯 | 21 | 68 |
| 1 ： 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 甲醇 | 80 | 35 |
| 1 ： 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | 5 | 45 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 甲苯 | 37 | 6 |
| 1 ： 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 甲醇 | 31 | 48 |

[0165]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | 19 | 46 |
| 1 ： 100 | (R)-(-)-tert-Ferro [155830-69-6] | 有 | 20 | 甲醇 | 59 | 99 |
| 1 ： 100 | (R)-(-)-Cyclohexyl-Ferro [167416-28-6] | 有 | 20 | 甲醇 | 11 | 99 |
| 1 ： 100 | (R,R)-BDPP [96183-46-9] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | (S,S)-CHIRAPHOS [64896-28-2] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | (R,R)-DIOP [32305-98-9] | 有 | 20 | 甲醇 | 5 | 95 |
| 1 ： 100 | (R)-PROPHOS [67884-32-6] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | (S,S)-NORPHOS [71042-55-2] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | (R,R)-iPr-DUPHOS [136705-65-2] | 有 | 20 | 甲醇 | 30 | 99 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Et-BPE [136705-62-9] | 有 | 20 | 甲醇 | 62 | 99 |
| 1 ： 100 | [(R,R)-Me-BPE-Rh]$CF_3SO_3$ [213343-69-2] | 无 | 20 | 甲醇 | 55 | 96 |
| 1 ： 100 | (R)-Me-BOPHOZ [406680-93-1] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | MonoPhos [157488-65-8] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | MonoPhos [157488-65-8] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | NC | nd |
| 1 ： 100 | MonoPhos [490023-37-5] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 ： 100 | MonoPhos [490023-37-5] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | NC | nd |
| 1 ： 100 | MonoPhos [380230-02-4] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |

[0166]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 100 | Mo 无 Phos [380230-02-4] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | NC | nd |

[0167] RCS ＝催化剂与基质的摩尔比例

[0168] NC ＝无转化

[0169] nd ＝未检测

[0170] “ee[％]”栏中 R 或 S 含义为特定的 R 或 S 对映体

[0171] 实施例 6

[0172] 排除氧气之后，在高压釜中装入表 1 中规定用量的 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯和 [(R, R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$。用氩气吹扫之后，加入下面规定用量的无氧甲醇。将高压釜气密封闭，在 RT 和 30 巴氢压力下氢化该溶液 20h。使高压釜减压并用氮气吹扫。通过 HPLC 测量氢化转化率。通过实施例 4 中所述方法，通过手性相上 HPLC 测量对映体选择性。结果示于下面表 2 中。

[0173] 表 2 ：

[0174]

| 催化剂 / 基质比例 | 催化剂 | 反应物 [g] | 转化率 [％] | ee[％] |
|---|---|---|---|---|
| 1 ： 1000 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ | 26 | 25 | 87 |

[0175] 实施例 7

[0176] 排除氧气之后，在高压釜中装入表 2 中规定用量的 2- 苯甲酰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯和 [(S, S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$。用氩气吹扫之后，加入下面规定用量的无氧甲醇。将高压釜气密封闭，在 RT 和 30 巴氢压力下氢化该溶液 20h。使高压釜减压并用氮气吹扫。将该溶液过滤，与相同量水在 40℃下混合并在 RT 下搅拌 2h。吸滤出结晶产物，并在减压下在 45℃下干燥到恒重。通过 HPLC 测量氢化转化率。通过实施例 4 中所述方法，通过手性相上 HPLC 测量对映体选择性。结果示于下面表 3 中。

[0177] 表 3 ：

[0178]

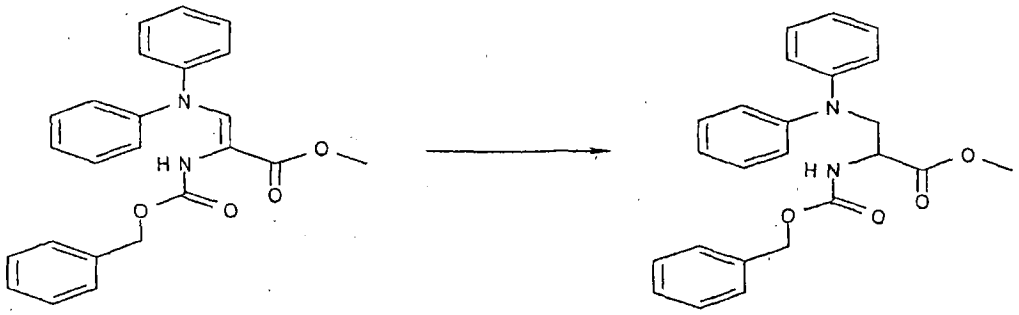
| 催化剂 / 基质比例 | 催化剂 | 反应 物 [g] | 转化 率 [％] | ee [％] | 产 率 [％] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 1000 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 26 | 98 | 85 | 89 |
| 1 ： 2500 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 26 | 99 | 84 | 88 |
| 1 ： 5000 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 26 | 98 | 86 | 90 |
| 1 ： 10000 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 26 | 73 | 85 | n.i. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 ： 5000 | [(S,S)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 260 | 98 | 85 | 89 |

[0179] n.i. ＝未分离

[0180] 实施例 8

[0181]



[0182] 排除氧气之后，在高压釜中装入 1g(2.68mmol)2- 苄氧基羰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯和 40mg(0.042mmol) 氯化三（三苯基膦）铑 (I)。用氩气吹扫之后，加入 40ml 无氧甲醇。将高压釜气密封闭，在 RT 下氢化该溶液 20h。使高压釜减压并用氮气吹扫。减压下蒸发掉溶剂，将残余物通过用硅胶 60 填充的柱子来纯化（洗脱液 :1 ： 1 乙酸乙酯 / 庚烷）。在减压下已蒸馏掉溶剂之后，剩余白色固体，其用于方法的配方，并且用作通过 手性相上 HPLC 测量对映体纯度的测试体系。

[0183] HPLC 柱子 :Chiralpak OD 4×250

[0184] 洗脱液 :50 ： 2 ： 1 已烷 /EtOH/MeOH+0.1％二乙胺

[0185] 温度 :30℃

[0186] 反应物停留时间 :19.2 分钟

[0187] S- 对映体停留时间 :14.6 分钟

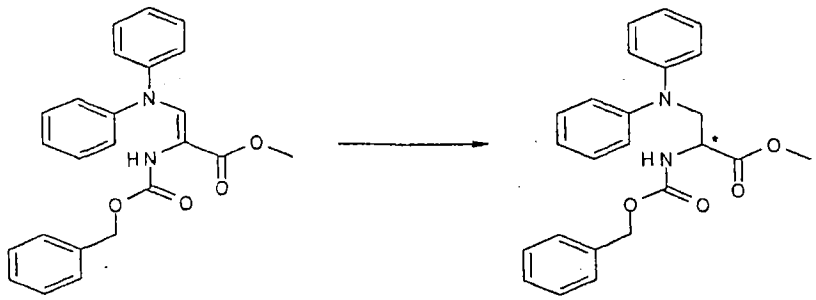
[0188] R- 对映体停留时间 :16.0 分钟

[0189] 产物 :0.2g（理论值的 20％）

[0190] 1H NMR :3.60(s,3H),3.95-4.15(m,2H),4.35-4.45(m,1H),4.92-5.05(m,2H),6.90-7.00(m,6H),7.15-7.40(m,9H),7.85-7.90(d,1H)。

[0191] 实施例 9

[0192]



[0193] 类似于实施例 5，用各种催化剂和溶剂来氢化 2- 苄氧基羰基氨基 -3- 二苯基氨基丙烯酸甲酯。在未预先制备的催化剂情形中，由光活性膦配体和等摩尔量作为铑 (I) 盐的 $[Rh(cod)Cl]_2$ 原位制得活性催化剂。结果汇编于下面表 4 中。

[0194] 表 4 :

[0195]

| RCS | 催化剂 / 配体 | 铑盐 | 压力 [巴] | 溶剂 | 转化 率[%] | ee[%] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 : 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 甲苯 | 15 | 43 |
| 1 : 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 甲醇 | 2 | nd |
| 1 : 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ [268220-96-8] | 无 | 20 | 二氯甲烷 | 4 | nd |
| 1 : 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 甲苯 | 15 | nd |
| 1 : 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 甲醇 | 25 | 61 |
| 1 : 100 | [(R,R)-Me-DUPHOS-Rh]$CF_3SO_3$ [136705-77-6] | 无 | 20 | 二氯甲烷 | 29 | 46 |
| 1 : 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 甲苯 | 13 | nd |
| 1 : 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 甲醇 | 35 | 28 |
| 1 : 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS [155806-35-2] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | 17 | 43 |
| 1 : 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 甲苯 | 5 | nd |
| 1 : 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 甲醇 | 7 | nd |
| 1 : 100 | L-BPPM-E [61478-28-2] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | 6 | nd |
| 1 : 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 甲苯 | ＜5 | nd |
| 1 : 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 甲醇 | ＜5 | nd |
| 1 : 100 | (S)-BINAPHANE [544461-38-3] | 有 | 20 | 二氯甲烷 | ＜5 | nd |
| 1 : 100 | [(R,R)-Me-BPE-Rh]$CF_3SO_3$ | 无 | 20 | 甲醇 | 36 | 73 |

[0196]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 : 100 | (R)-(-)-tert-Ferro [155830-69-6] | 有 | 20 | 甲醇 | 85 | 21 |
| 1 : 100 | (R)-(S)-JOSIPHOS | 有 | 20 | 甲醇 | 99 | 24 |
| 1 : 100 | [(R,R)-Et-FerroTANE-Rh]$BF_4$ | 有 | 20 | 甲醇 | 52 | 60 |
| 1 : 100 | (R,R)-BDPP [96183-46-9] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 : 100 | (S,S)-CHIRAPHOS [64896-28-2] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 : 100 | (R,R)-DIOP [32305-98-9] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 : 100 | (R)-PROPHOS [67884-32-6] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 : 100 | (S,S)-NORPHOS [71042-55-2] | 有 | 20 | 甲醇 | NC | nd |
| 1 : 100 | [(R,R)-Et-BPE-Rh]$BF_4$ | 有 | 20 | 甲醇 | 6 | 23 |
| 1 : 100 | (R)-Me-BOPHOZ (Eastman) | 无 | 20 | 甲醇 | 25 | 16 |

[0197] RCS ＝催化剂与基质的比例

[0198] NC ＝无转化

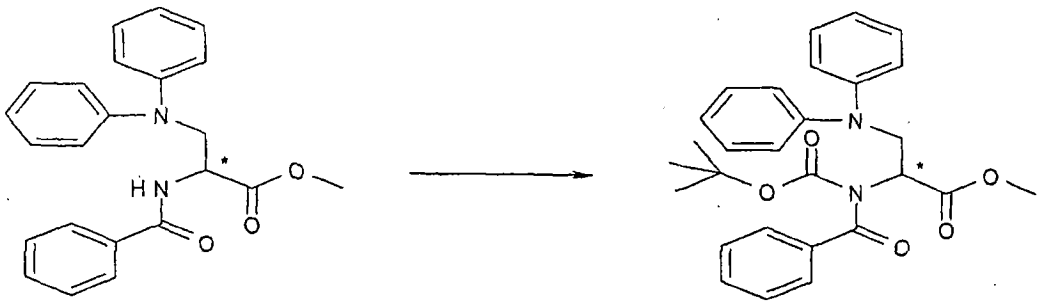
[0199] nd ＝未测量

[0200] ＜＝小于

[0201] 实施例 10

[0202] (S)-2-(苯甲酰基-叔丁氧基羰基氨基)-3-二苯基氨基丙酸甲酯的制备

[0203]



[0204] 将 18.7g(S)-2-(苯甲酰基-叔丁氧基羰基氨基)-3-二苯基氨基丙酸甲酯 (ee ＝ 85%)、20.6g 重碳酸二叔丁酯和 1.2g N,N-二甲基氨基吡啶溶解于 90ml 乙腈中，并在 40℃ 下搅拌 3 小时。减压下蒸馏掉乙腈，将剩余残留物在 300ml 二异丙基醚中收取 (take up) 并热过滤。过夜之后结晶出无色固体产物。

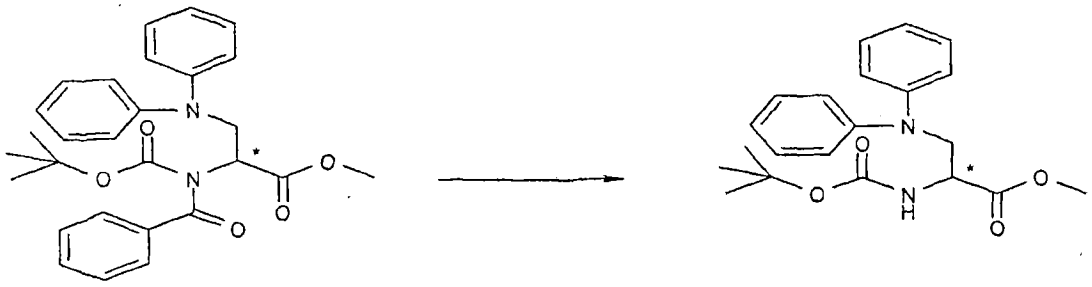
[0205] 产物 :23.7g(理论值的 88%)

[0206] 1H NMR :1.38(s,9H),3.70(s,3H),4.35-4.58(m,2H),5.45-5.52(m,1H),6.93-7.05(m,6H),7.13-7.18(m,2H),7.22-7.30(m,4H),7.32-7.30(m,2H),7.45-7.52(m,1H)。

[0207] 实施例 11

[0208] (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-二苯基氨基丙酸甲酯的制备

[0209]



[0210] 将1.3g(S)-2-(苯甲酰基-叔丁氧基羰基氨基)-3-二苯基氨基丙酸甲酯溶解于13ml甲醇中,并与2.74ml甲醇镁在甲醇中的1M溶液混合。将溶液在RT下搅拌过夜和在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯中收取并用水洗涤。将乙酸乙酯相在硫酸镁上干燥,过滤和在减压下浓缩。从少量二异丙基醚/庚烷中结晶残余物。

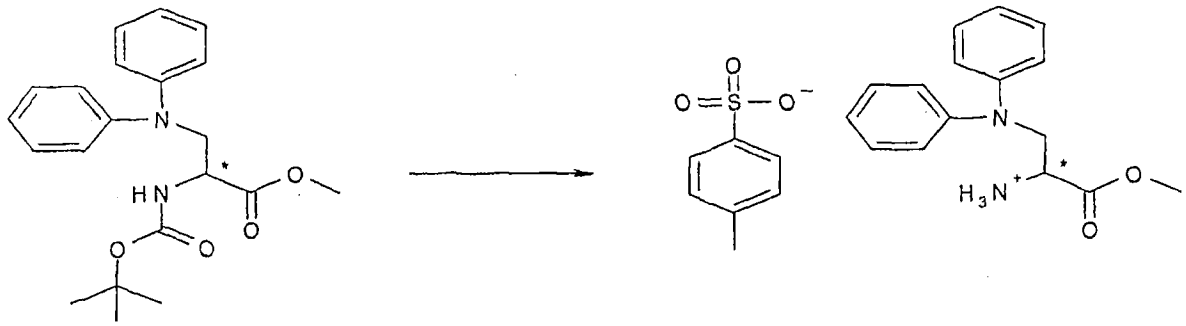
[0211] 产物:0.95g(理论值的90%)

[0212] 1H NMR:1.38(s,9H),3.55(s,3H),4.10-4.25(m,2H),4.50-4.62(m,1H),5.10-5.25(m,1H),6.90-7.05(m,6H),7.20-7.30(m,4H)。

[0213] 实施例12

[0214] (S)-2-氨基-3-二苯基氨基丙酸甲酯对甲苯磺酸盐的制备

[0215]



[0216] 将18.5g(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-二苯基氨基丙酸甲酯(ee=85%)溶解于100ml二氯甲烷中,并与50ml三氟乙酸(TFA)混合。将溶液在回流下加热30分钟,并随后在减压下浓缩至体积100ml。将溶液用水洗涤并与9g对甲苯磺酸混合。加入125ml正丁醇,并蒸发掉剩余的二氯甲烷。为了结晶对甲苯磺酸盐,将该溶液冷却到RT并搅拌过夜。吸滤出固体,并在减压下干燥到恒重。

[0217] 产物:16.6g(理论值的81%,基于期望的异构体),

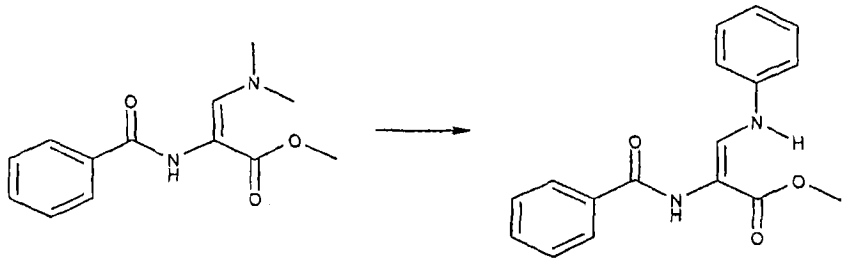
[0218] 1H NMR:2.38(s,3H),3.30(s,3H),4.10-4.35(m,3H),5.45-5.52(m,1H),6.73-6.95(m,6H),7.01-7.05(m,2H),7.10-7.18(m,4H),7.58-7.62(m,2H),8.30-8.55(s,宽,3H,NH)。

[0219] ee:99%。

[0220] 实施例13

[0221] 2-苯甲酰基氨基-3-苯基氨基丙烯酸甲酯的制备

[0222]



[0223] 将 10g(39.5mmol)2- 苯甲酰基氨基 -3- 二甲基氨基丙烯酸甲酯和 11.1g(118mmol) 苯胺在 40℃下溶解于 200ml 异丙醇中。将该溶液与 3.6ml(43.5mmol) 浓盐酸在 5 分钟 (min) 内混合，并再搅拌 10min。加入 200ml 去离子水，将悬浮液冷却到 10℃并过滤出结晶产物。

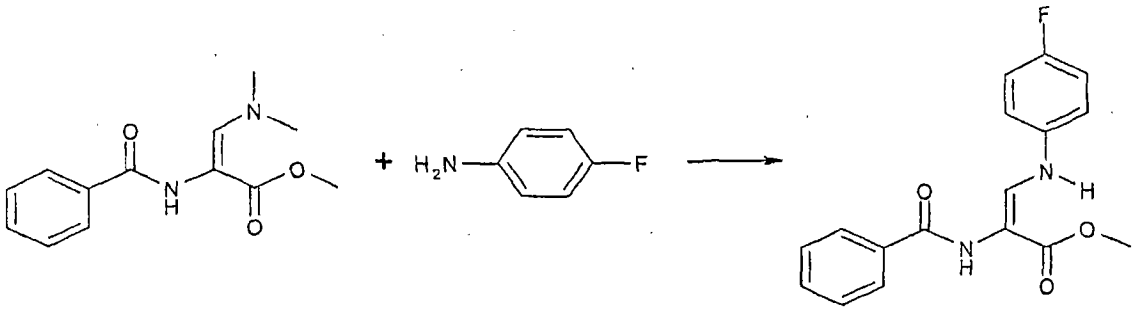
[0224] 产物 :11.5g( 理论值的 92% )

[0225] 1H NMR :3.62(s,3H) ;6.90-7.00(m,1H) ;7.19(d,2H) ;7.25-7.30(m,2H) ;7.48-7.61(m,3H) ;7.93(d,1H) ;8.02(d,2H) ;8.90(d,1H) ;9.15(s,1H)。

[0226] 实施例 14

[0227] 2- 苯甲酰基氨基 -3-(4- 氟代苯基氨基 ) 丙烯酸甲酯的制备

[0228]



[0229] 将 10g(39.5mmol)2- 苯甲酰基氨基 -3- 二甲基氨基丙烯酸甲酯和 11.4g(118mmol)4- 氟苯胺在 40℃下溶解于 200ml 异丙醇中。将该溶液与 3.6ml(43.5mmol) 浓盐酸在 5 分钟 (min) 内混合，并再搅拌 30min。将悬浮液冷却到 10℃并过滤出结晶产物。

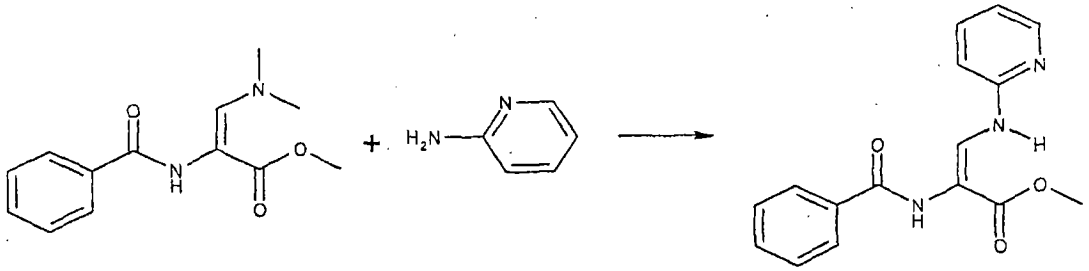
[0230] 产物 :12.4g( 理论值的 94% )

[0231] 1H NMR :3.62(s,3H) ;7.05-7.24(m,4H) ;7.48-7.52(m,3H) ;7.88(d,1H) ;8.00-8.04(m,2H) ;8.90(d,1H) ;9.15(s,1H)。

[0232] 实施例 15

[0233] 2- 苯甲酰基氨基 -3-( 吡啶 -2- 基氨基 ) 丙烯酸甲酯的制备

[0234]



[0235] 将 10g(39.5mmol)2- 苯甲酰基氨基 -3- 二甲基氨基丙烯酸甲酯和 11.3g(118mmol)2- 氨基吡啶在 40℃下溶解于 200ml 异丙醇中。将该溶液与 3.96ml(48mmol)

浓盐酸在5分钟(min)内混合，并再搅拌30min。将悬浮液冷却到10℃并过滤出结晶产物。

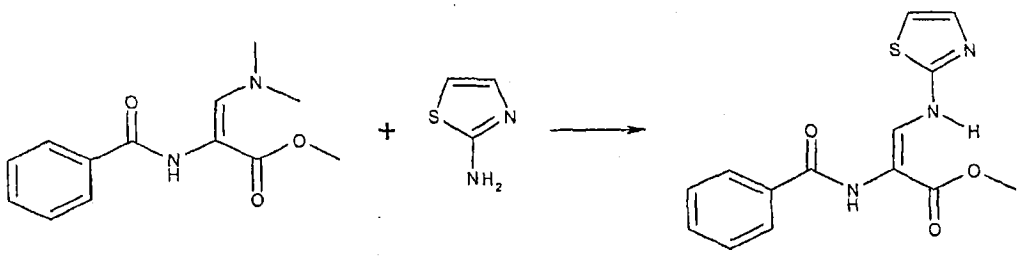
[0236] 产物：7.3g(理论值的60％)

[0237] 1H NMR：3.62(s,3H)；6.92-6.97(m,1H)；7.02(d,1H)；7.45-7.70(m,4H)；8.02(d,2H)；8.22-8.24(m,1H)；8.60(d,1H)；9.22(s,1H)；9.45(d,1H)。

[0238] 实施例16

[0239] 2-苯甲酰基氨基-3-(噻唑-2-基氨基)丙烯酸甲酯的制备

[0240]



[0241] 将10g(39.5mmol)2-苯甲酰基氨基-3-二甲基氨基丙烯酸甲酯和11.3g(118mmol)2-氨基噻唑在40℃下溶解于200ml异丙醇中。将该溶液与3.96ml(48mmol)浓盐酸在5分钟(min)内混合，并再搅拌60min。加入75ml去离子水，将悬浮液冷却过夜并过滤出结晶产物。

[0242] 产物：8.6g(理论值的70％)

[0243] 1H NMR：3.62(s,3H)；7.08(d,1H)；7.32(d,1H)；7.45-7.60(m,3H)；8.02(d,2H)；8.22(d,1H)；9.28(s,1H)；10.45(d,1H)。