



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101048376 B

(45) 授权公告日 2011. 03. 23

(21) 申请号 200580037040. 2

(22) 申请日 2005. 10. 24

(30) 优先权数据

313040/2004 2004. 10. 27 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/019478 2005. 10. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02006/046499 JA 2006. 05. 04

(73) 专利权人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县

(72) 发明人 山口敏章 土屋依久雄 菊池健

柳孝志

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.

C07D 209/42 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 2001199956 A, 2001. 07. 24, 说明书全文
及权利要求书.

JP 2002265444 A, 2002. 09. 18, 说明书全
文.

审查员 胡振

权利要求书 3 页 说明书 9 页

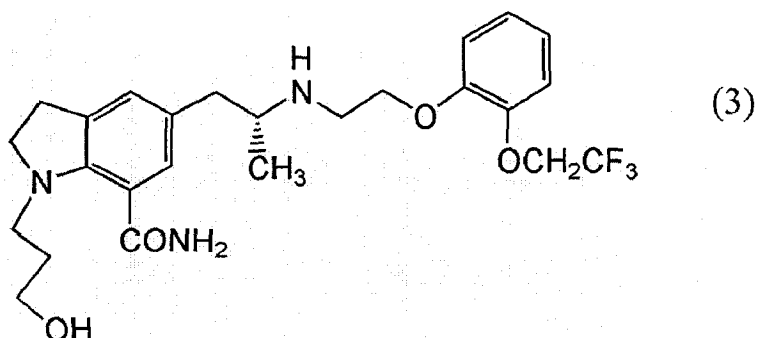
(54) 发明名称

二氢吡啶化合物及其生产方法

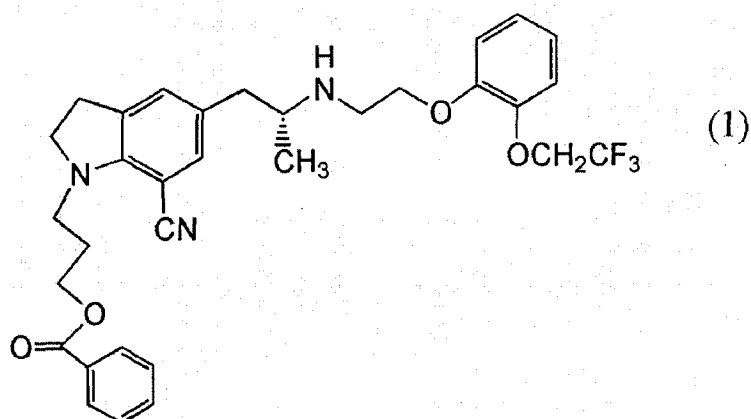
(57) 摘要

本发明提供工业生产西洛辛 (silodosin) 的方法, 西洛辛对于与良性前列腺增生相关的排尿障碍是有用的治疗剂。生产西洛辛的特征在于, 将苯甲酸 3-{7- 氰基 -5-[(2R)-2-({2-[2-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯氧基] 乙基} 氨基) 丙基]-2, 3- 二氢 -1H- 吡啶 -1- 基} 丙酯和草酸混合, 生成草酸盐, 随后水解该草酸盐, 得到 1-(3- 羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯氧基] 乙基} 氨基) 丙基]-2, 3- 二氢 -1H- 吡啶 -7- 甲腈, 并水解该产物, 以及制备用于此的中间体。

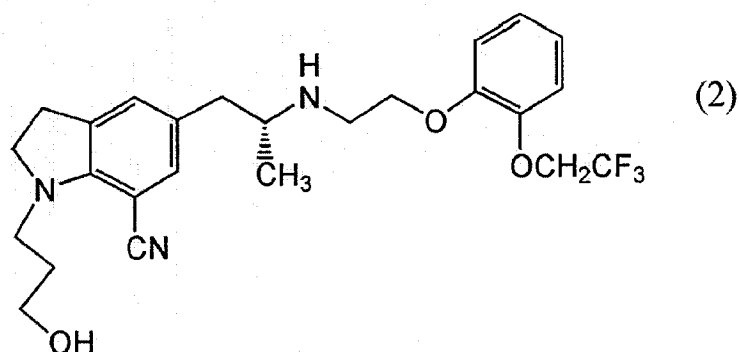
1. 由结构式 (3) 表示的 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺的生产方法:



所述方法包括在将由结构式 (1) 表示的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯:



与草酸混合后分离苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐,随后水解该草酸盐,得到由结构式 (2) 表示的 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈:



以及水解由结构式 (2) 表示的化合物。

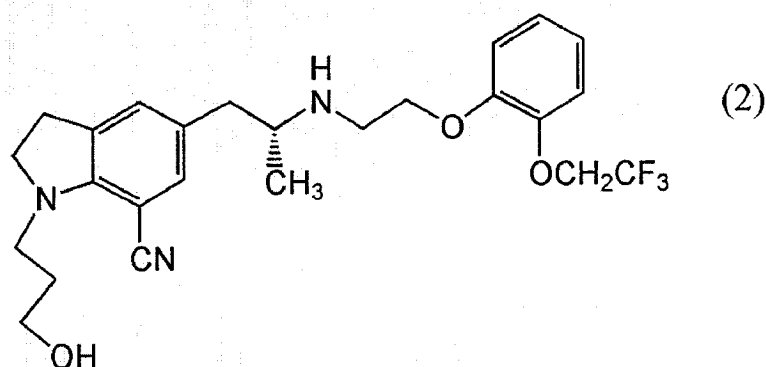
2. 权利要求 1 的生产方法,其包括用碱金属氢氧化物水解苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐。

3. 权利要求1或2的生产方法,其中将1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈在氧化剂存在下水解。

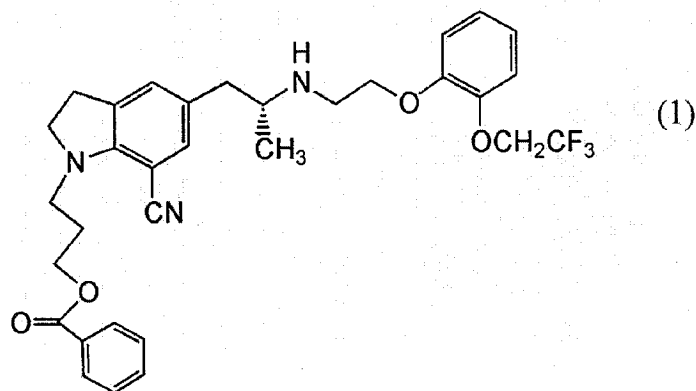
4. 权利要求3的生产方法,其中所述的氧化剂为过氧化氢。

5. 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐的生产方法,其包括在将苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯与草酸混合后分离苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐。

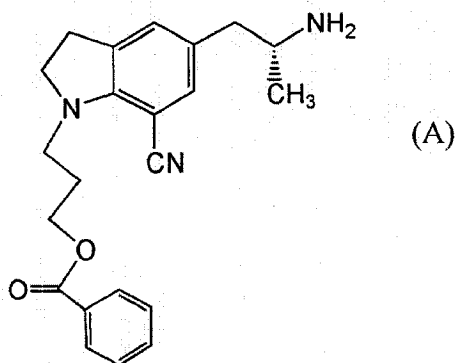
6. 权利要求5的生产方法:其进一步包括水解苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐,生成由结构式(2)表示的1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈



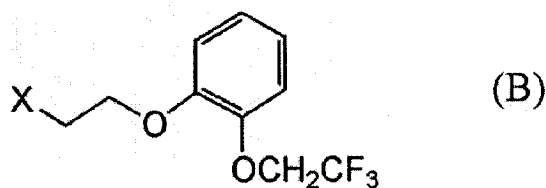
7. 权利要求5的生产方法,其中由结构式(1)表示的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯:



通过使由结构式(A)表示的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯:



与由通式 (B) 表示的苯氧基乙烷化合物反应而被生产：



其中 X 代表离去基团。

8. 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯。

9. 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐。

10. 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈。

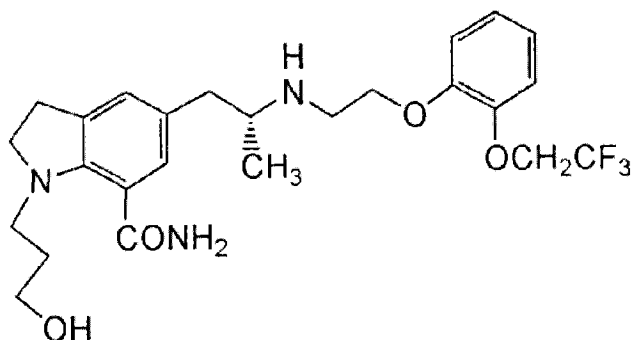
二氢吲哚化合物及其生产方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用作药物的二氢吲哚化合物的生产方法,以及该化合物中间体的生产方法。更具体而言,本发明涉及由如下结构式表示的二氢吲哚化合物(通用名:西洛辛(silodosin))的生产方法:

[0002] [化学式 1]

[0003]



[0004] 其可用作与良性前列腺增生相关的排尿障碍的治疗剂,以及涉及为该化合物的生产用的中间体的生产方法。

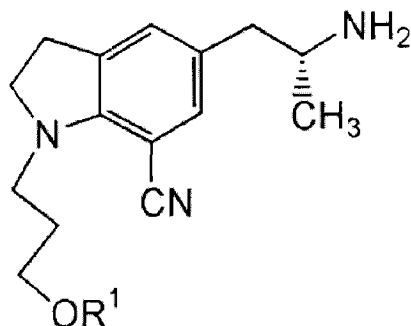
背景技术

[0005] 西洛辛对尿道平滑肌收缩具有选择性抑制作用,并降低尿道内压,而对血压没有很大影响。此外,西洛辛选择性影响 α_{1A} -肾上腺素受体亚型,因而作为与良性前列腺增生相关的排尿障碍等的治疗剂极其有用(参见专利文献 1 和 2)。

[0006] 作为生产西洛辛的有效方法,提出或报道的有,将由如下通式表示的光学活性胺化合物:

[0007] [化学式 2]

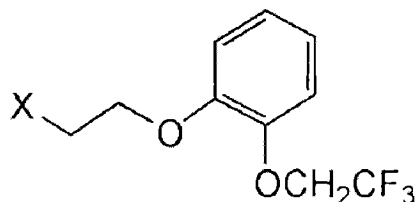
[0008]



[0009] 其中 R^1 代表氢原子或羟基保护基,与由如下通式表示的苯氧乙烷化合物反应:

[0010] [化学式 3]

[0011]

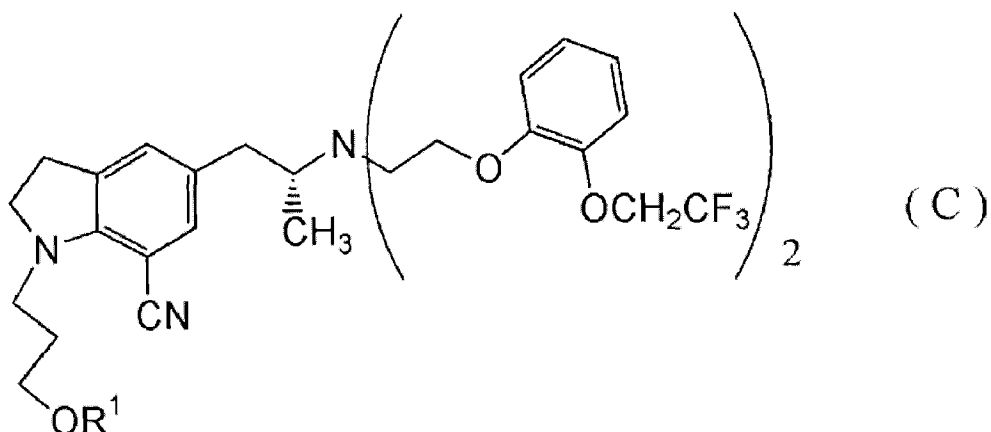


[0012] 其中 X 代表离去基团,并任选脱保护,以及氰基被转化为氨基甲酰基(参见专利文献 3 和 4)。

[0013] 然而,在上述生产方法中,由于一分子的光学活性胺化合物与两分子的苯氧乙烷化合物的反应,有时以副产物形式生成由如下通式表示的二烷基化合物(C):

[0014] [化学式 4]

[0015]



[0016] 其中 R¹ 代表氢原子或羟基保护基。因为难以通过常规工业生产中所用的纯化方法,例如重结晶等去除所述副产物,所以必须利用例如柱色谱等纯化方法去除该副产物。因此纯化过程趋向于复杂,对于工业生产不是令人满意的方法。因此,需要开发对工业生产更为实用的纯化方法。

[0017] 专利文献 1 : 日本专利公报 H6-220015 ;

[0018] 专利文献 2 : 日本专利公报 2000-247998 ;

[0019] 专利文献 3 : 日本专利公报 2001-199956 ;

[0020] 专利文献 4 : 日本专利公报 2002-265444。

发明内容

[0021] 发明解决的技术问题

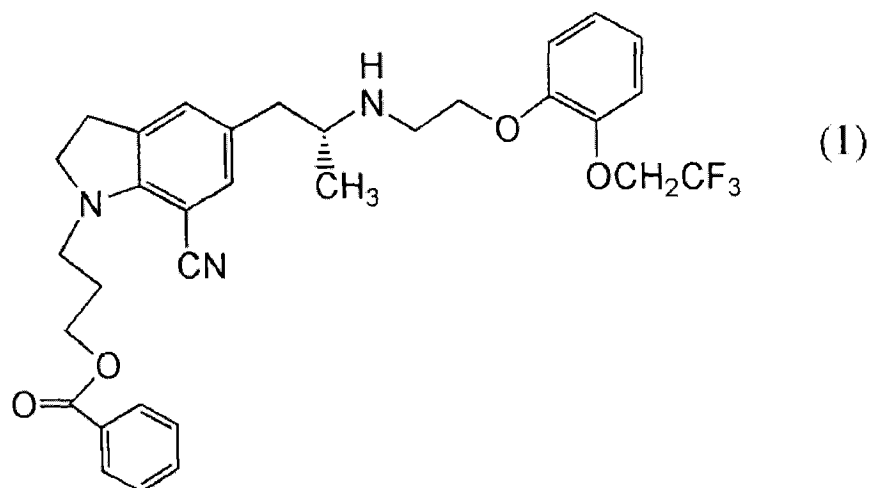
[0022] 本发明目的在于提供西洛辛的工业生产方法。

[0023] 解决技术问题的方式

[0024] 为了实现上述目的,本发明人进行了认真研究,并发现通过将由如下通式表示的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯:

[0025] [化学式 5]

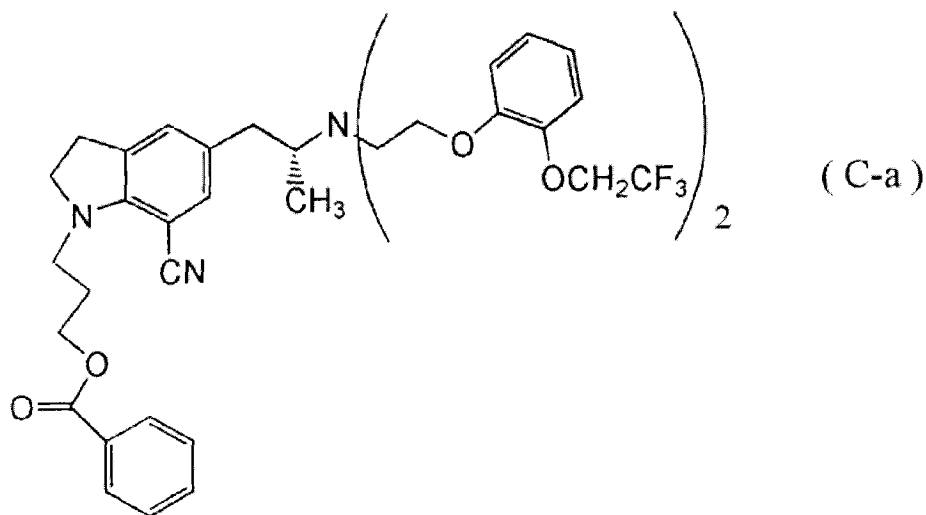
[0026]



[0027] 转化为草酸酯,并通过结晶将其分离,可去除由下式表示的副产物 (C-a) :

[0028] [化学式 6]

[0029]

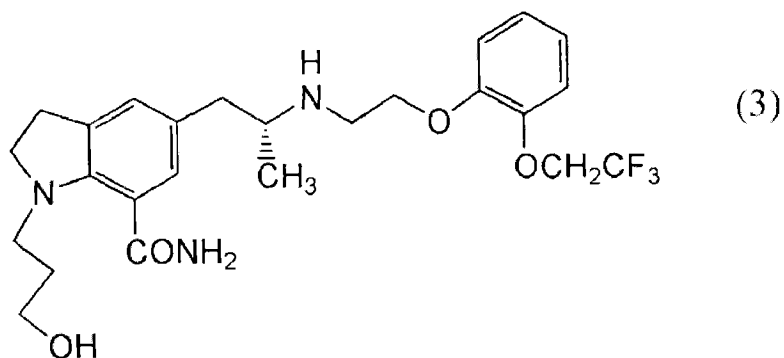


[0030] 从而形成本发明的碱。

[0031] 即,本发明涉及由结构式 (3) 表示的 1-(3- 羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺:

[0032] [化学式 9]

[0033]

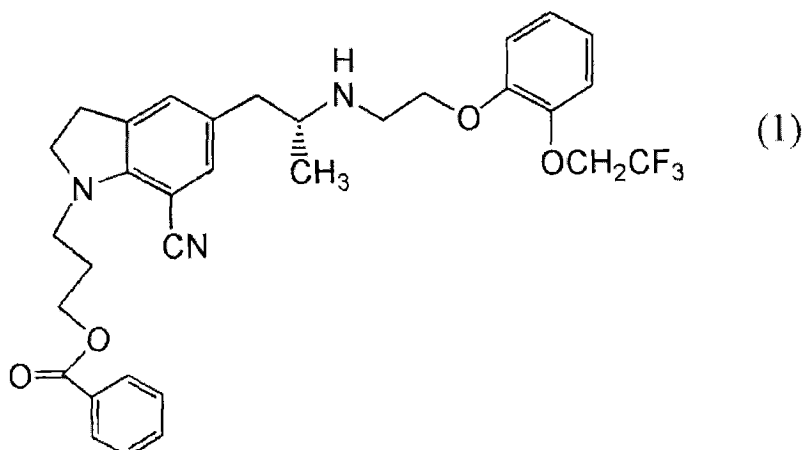


[0034] 的生产方法,其包括将由下式 (1) 表示的苯甲酸 3-{7- 氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二

氢-1H-吡啶-1-基}丙酯:

[0035] [化学式 7]

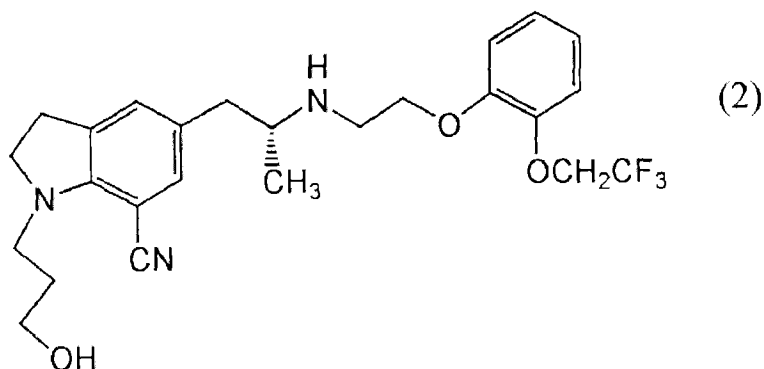
[0036]



[0037] 与草酸混合,生成苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐,随后水解该草酸盐,生成由结构式 (2) 表示的 1-(3-羟基丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈:

[0038] [化学式 8]

[0039]



[0040] 进一步水解由通式 (2) 表示的化合物,并制备生产方法中所用的中间体。

[0041] 发明效果

[0042] 在本发明生产方法中作为中间体生成的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐结晶良好,易于与副产物 (C-a) 分离并易于操作。因此,该草酸盐成为工业生产方法中极其优异的中间体。

[0043] 实施发明的最佳实施方式

[0044] 本发明生产方法包括 4 步,详细如下。

[0045] (第 1 步)

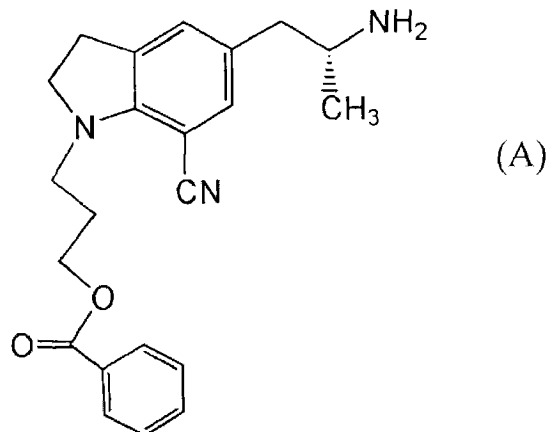
[0046] 生产苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯

[0047] 在本发明生产方法中所用的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟

乙氧基) 苯氧基] 乙基} 氨基) 丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基} 丙酯可如描述于专利文献 3 中类似的方法制备, 通过使由结构式 (A) 表示的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-氨基丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基} 丙酯:

[0048] [化学式 10]

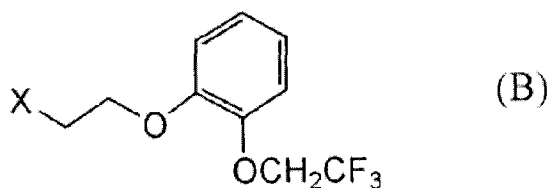
[0049]



[0050] 或其盐与由通式 (B) 表示的苯氧乙烷化合物在有机溶剂中并且优选在碱存在下反应:

[0051] [化学式 11]

[0052]



[0053] 其中 X 代表离去基团。

[0054] 作为通式 (B) 的离去基团 X, 可举例说明的有例如, 氯原子, 溴原子和碘原子, 低级烷基磺酰氧基, 例如甲磺酰氧基等, 芳基磺酰氧基, 例如苯磺酰氧基, 或甲苯磺酰氧基等。其中, 优选低级烷基磺酰氧基。

[0055] 作为用于反应溶剂的有机溶剂, 可采用任何有机溶剂, 除非其抑制该反应。可举例说明的有例如, 低级醇, 例如甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 叔丁醇等; 非质子极性溶剂, 例如二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈等, 以及选自上述溶剂的溶剂混合物。其中, 优选低级醇, 尤其最优选叔丁醇。

[0056] 作为碱, 可举例说明的有例如, 无机碱, 例如碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠, 氢氧化钾等, 碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯等, 以及有机碱, 例如低级烷基胺, 例如三乙胺, 二异丙基胺等。其中, 优选无机碱, 尤其碱金属碳酸盐, 并且尤其优选碳酸钠。

[0057] 反应通常在室温至用于反应的有机溶剂的沸点下进行 30 分钟—48 小时。

[0058] 反应后, 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯氧基] 乙基} 氨基) 丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基} 丙酯可以通常步骤获得。上述副产物 (C-a) 通常以约 5-25% 包含在产物中, 尽管其取决于反应条件而不同。所含副产物的量通过由高效液相色谱以下列条件测量的面积比而计算。

[0059] 测量条件

[0060] 柱:Inertsil ODS-2

[0061] 波长:254nm

[0062] 流动相:甲醇:0.01mol/L 磷酸缓冲液 (pH7.6) = 17:3

[0063] (第2步)

[0064] 生产苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐

[0065] 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐的分离可通过将几乎等摩尔量的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯和草酸溶解于合适的溶剂中,并任选加热该溶液,以形成苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐,并将其结晶出而进行。作为溶剂,可举例说明的有例如,低级醇,例如甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇等或含水的上述低级醇,选自上述溶剂的溶剂混合物等。其中,优选低级醇,尤其优选乙醇,异丙醇以及水和异丙醇的混合溶剂。

[0066] 尽管取决于溶剂,草酸的优选用量通常为苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯的 0.7-1.5 当量。

[0067] 草酸盐的晶体可通过离开上述草酸盐溶液而结晶出来。此时,可任选使用所述草酸盐的品种或冷却。此外,所述草酸盐还可通过浓缩所述草酸盐溶液,或将不良溶剂滴入所述草酸盐溶液中而结晶出来。

[0068] 所含副产物(C-a)的量采用上述方法,通过苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯,可减少 1%或更少。因此,所得草酸盐可直接用于下一个反应。

[0069] (第3步)

[0070] 生产 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈

[0071] 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈可通过将苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐水解在合适溶剂中水解而制备。

[0072] 所述水解反应可利用碱,例如碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠,氢氧化钾等;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠,碳酸钾,碳酸铯等,或利用酸,例如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸等进行。其中,优选碱,尤其优选碱金属氢氧化物。

[0073] 作为水解中所用溶剂,可举例说明的有水;低级醇,例如甲醇,乙醇,异丙醇等;水溶性有机溶剂,例如丙酮,四氢呋喃,二噁烷等,以及选自上述溶剂的溶剂混合物。其中,优选水和低级醇的混合溶剂。

[0074] 所述水解反应通常在 0℃至所用溶剂的沸点下进行 30 分钟-48 小时,然后通过通常步骤获得 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基

基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈。所得化合物可直接或任选进一步纯化之后用于下一个反应。

[0075] (第4步)

[0076] 生产 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺

[0077] 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺可通过将 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈在合适溶剂中水解而制备。

[0078] 所述水解反应可利用碱,例如碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠,氢氧化钾等;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠,碳酸钾,碳酸铯等,或利用酸,例如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸等进行。其中,优选碱,尤其优选碱金属氢氧化物。此外,优选水解反应在例如过氧化氢等氧化剂的存在下进行。

[0079] 作为水解中所用溶剂,可举例说明的有水;低级醇,例如甲醇,乙醇,异丙醇等;水溶性有机溶剂,例如丙酮,四氢呋喃,二噁烷,二甲亚砜等,以及选自上述溶剂的溶剂混合物。其中,优选水和二甲亚砜的混合溶剂。

[0080] 所述水解反应可在 0℃—100℃下进行 30 分钟—48 小时,然后通过通常步骤获得 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈。

[0081] 实施例

[0082] 本发明通过下列实施例进一步更详细加以说明,然而,本发明并不限于此。

[0083] 实施例 1

[0084] 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯

[0085] 向乙酸乙酯 (50mL) 和碳酸钾 (13.5g) 水溶液 (50mL) 的混合物中逐渐加入苯甲酸 3-[5-((2R)-2-氨基丙基)-7-氰基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]丙酯 (2R,3R)-单酒石酸盐 (5.0g),将该混合物室温下搅拌 2 小时。分离乙酸乙酯层,用乙酸乙酯溶液 (50mL) 萃取水层。合并的乙酸乙酯层以碳酸钾水溶液洗涤,并对无水硫酸钠干燥。滤液减压下浓缩。将所得油状物溶解于无水叔丁醇 (25mL) 中,并向该溶液中加入甲磺酸 2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙酯 (3.67g) 和碳酸钠 (1.08g)。将该混合物加热回流 24 小时。在反应混合物冷却后,加入碳酸氢钠水溶液 (50mL)。该混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取两次。合并的乙酸乙酯层用碳酸氢钠水溶液,水和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。将滤液减压下浓缩,得到苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯 (6.40g)。此时,所得产物中副产物 (C-a) 的含量为 13.6%。该产物用于下一个反应中。苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯的结构,利用该产物的纯化部分,通过 NMR 分析而确认。

[0086] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.06 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.15 (2H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 6.9, 13.8\text{Hz}$), 2.61 (1H, dd, $J = 6.3, 13.8\text{Hz}$), 2.85-3.10 (5H, m), 3.57 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$),

3.74(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.05-4.15(2H, m), 4.32(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.47(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.89-7.06(6H, m), 7.44(2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.55(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.06(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

[0087] 实施例 2

[0088] 苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐

[0089] 将异丙醇 (50mL) 和草酸二水合物 (1.20g) 加至在实施例 1 中所得的苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯 (6.40g), 加热溶解该混合物。加入标题化合物的品种后, 将该混合物放置过夜。过滤收集沉淀的晶体, 以少量冷却的异丙醇洗涤, 并在真空下干燥, 得到苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐 (5.43g)。此时, 所得产物中副产物 (C-a) 的含量为 0.9%。

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm : 1.13(3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.08(2H, m), 2.45-2.57(1H, m), 2.88-3.05(3H, m), 3.35-3.50(3H, m), 3.60(1H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.29(2H, brs), 4.39(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.71(2H, q, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.95-7.16(6H, m), 7.51(2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.65(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J = 7.4\text{Hz}$)。

[0091] 实施例 3

[0092] 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈

[0093] 将苯甲酸 3-{7-氰基-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}丙酯单草酸盐 (10.0g) 溶解于甲醇 (40mL) 中, 然后逐渐加入由氢氧化钾 (2.93g) 和水 (10mL) 制成的氢氧化钾水溶液, 该混合物室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水 (150mL), 并用乙酸乙酯 (150mL 和 50mL) 连续萃取。合并的乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。将滤液减压下浓缩, 得到 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈 (7.86g)。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.05(3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.85-1.95(2H, m), 2.43(1H, dd, $J = 13.5, 6.8\text{Hz}$), 2.60(1H, dd, $J = 13.7, 6.3\text{Hz}$), 2.80-3.10(5H, m), 3.57(2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.80(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.05-4.15(2H, m), 4.32(2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.85-7.05(5H, m)。

[0095] 实施例 4

[0096] 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺

[0097] 将 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基}氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲腈 (6.00g) 溶解于二甲亚砜 (75mL) 中, 并向该溶液中加入 5mol/L 氢氧化钠水溶液 (4.50mL)。在不超过 25℃ 下, 向该反应混合物中逐渐加入 30% 过氧化氢 (2.63mL)。将反应混合物在 20-25℃ 下搅拌 5 小时。向该反应混合物中小心加入由亚硫酸钠 (2.1g) 溶解于水 (150mL) 制成的亚硫酸钠水溶液。反应混合物用乙酸乙

酯 (50mL) 萃取两次。合并的乙酸乙酯层以 2mol/L 盐酸萃取两次。将萃取的盐酸水溶液用碳酸氢钠中和,并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取两次。合并的乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩滤液,将残渣溶解于乙酸乙酯。将溶液冷却得到 1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-(2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基)氨基)丙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-7-甲酰胺 (4.49g)。

[0098] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 1.08 (3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.75-1.85 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 13.6, 6.7\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J = 13.6, 6.6\text{Hz}$), 2.90-3.10 (5H, m), 3.19 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.05-4.15 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J = 8.4$), 5.79 (1H, bs), 6.65 (1H, bs), 6.85-7.05 (5H, m), 7.16 (1H, s)。