

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00807617.0

[43] 公开日 2002 年 5 月 29 日

[11] 公开号 CN 1351600A

[22] 申请日 2000.3.21 [21] 申请号 00807617.0

[30] 优先权

[32] 1999.3.22 [33] US [31] 60/125,671

[86] 国际申请 PCT/US00/07462 2000.3.21

[87] 国际公布 WO00/56730 英 2000.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.15

[71] 申请人 奥索一麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·H·科亨 M·朱斯图斯

C·A·马亚诺夫 A·罗斯勒

F·H·施罗德 K·L·索尔吉

小 F·J·维拉尼 C·维

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

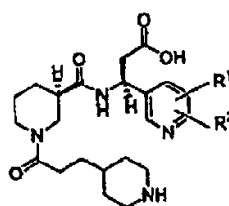
代理人 马崇德 钟守期

权利要求书 6 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备[S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-氧代-3-(4-(哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸及其衍生物的方法

[57] 摘要

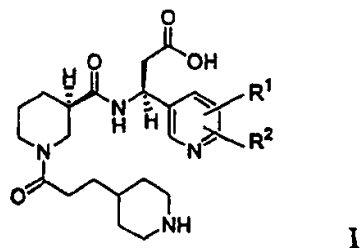
制备式(I)化合物的方法,其中 R¹ 和 R² 分别选自氢、低级烷基和 卤素。



(I)

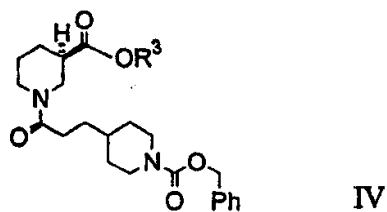
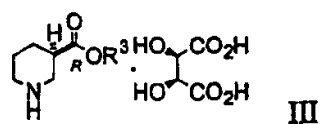
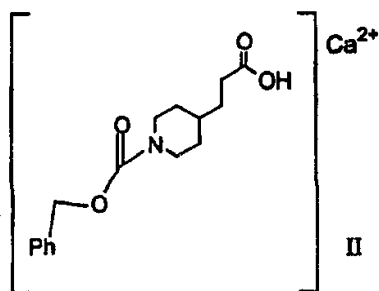
权 利 要 求 书

1. 制备式 I 化合物的方法,

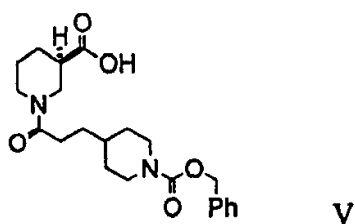


5 其中, R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素,

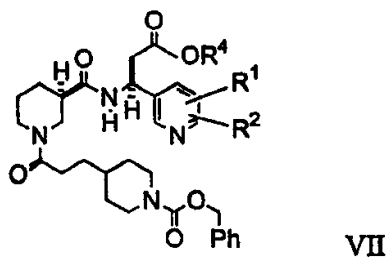
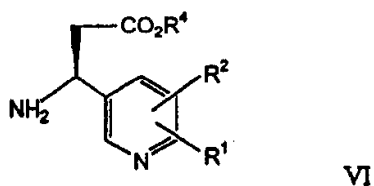
所述方法包括式 II 的盐与式 III 的盐在 pH 范围为 6-10 范围内反应, 生成式 I V 化合物,



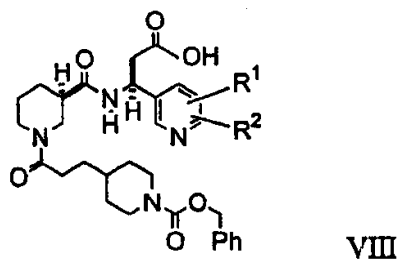
10 式 I V 化合物反应, 形成化合物 V,



化合物 V 与式 VI 化合物在 pH 范围为 7-11 范围内反应，形成式 VII 化合物，



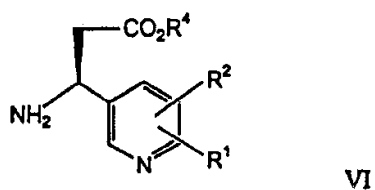
5 式 VII 化合物反应，形成式 VIII 化合物，



在氢化催化剂作用下，式 VIII 化合物与氢反应，形成式 I 化合物。

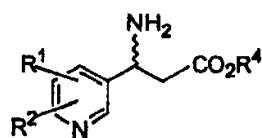
2. 权利要求 1 所述的方法，其中，式 I 化合物中 R^1 和 R^2 是氢。

10 3. 式 VI 化合物或其盐的制备方法，

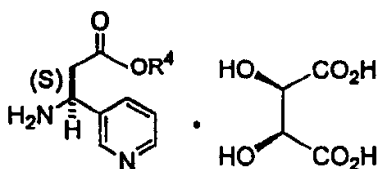


其中， R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素， R^4 是低级烷基或芳烷基，

15 所述方法包括化合物 XI 与 (+) 酒石酸反应，生成式 XII 的盐，



XI



XII

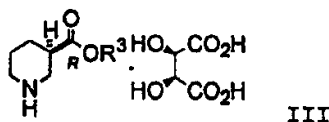
式 XII 的盐反应，形成式 VI 化合物，或其盐。

4. 权利要求 3 所述的方法，其中，在化合物 XI 中， R^4 是甲基，
5 所述 (+) 酒石酸用量为 0.25 当量。

5. 权利要求 4 所述的方法，其中，中式 VI 化合物中， R^1 和 R^2 是氢， R^4 是甲基。

6. 权利要求 4 所述的方法，其中式 XII 的盐与气态 HCl 在甲醇中反应，形成式 VI 二盐酸盐。

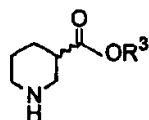
10 7. 式 III 的盐的制备方法，



III

其中， R^3 是低级烷基，

15 所述方法包括化合物 XIII 与 (+) 酒石酸在异丙醇和水的混合物中进行反应，

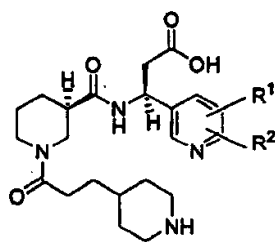


XIII。

8. 权利要求 7 所述的方法，其中，在式 III 的盐中， R^3 是乙基。

9. 权利要求 8 所述的方法，其中在异丙醇与水的混合物中，异
20 丙醇与水的比例是：90:10 至 100% 的异丙醇。

10. 式 I 化合物的纯化方法，



I

其中, R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素,

5 所述方法包括式 I 的游离碱在 pH 约 4-12 范围内, 在有机胺碱存在下反应。

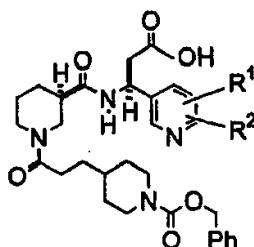
11. 权利要求 10 所述的方法, 其中, 式 I 化合物中 R^1 和 R^2 是氢。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中, 有机胺碱是三乙胺、环己胺或叔丁胺, 反应在 pH 约为 7-11 范围内进行。

13. 权利要求 12 所述的方法, 其中反应在 pH 为 7.5 时进行。

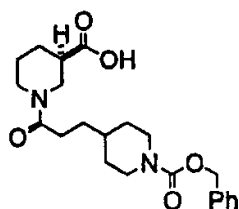
10 14. 权利要求 13 所述的方法, 其中, 有机胺碱是叔丁胺。

15. 式 VIII 化合物的制备方法,



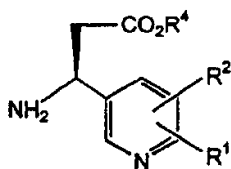
VIII

15 其中, R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素, 所述方法包括化合物 V 与式 VI 化合物的羧酸盐反应



V

其中, Ph 是苯基,



VI

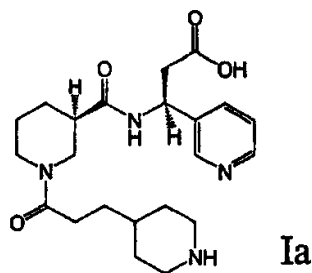
其中， R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素， R^4 是低级烷基或芳烷基，反应在至少 1 当量钙盐存在下、pH 约为 6-10 范围内进行。

16. 权利要求 15 所述的方法，其中，式 VI 化合物的羧酸盐是酒石酸盐。

17. 权利要求 15 所述的方法，其中所述钙盐是氢氧化钙。

18. 权利要求 15 所述的方法，其中，pH 范围约在 6-7。

19. 式 Ia 化合物的一种结晶形式，特征是其 X 射线衍射花样如下表所示：



Ia

角度 $^{\circ}2\theta$	d 间隔 (Å)	相对强度 (%)
8.77	10.09	17.50
10.52	8.41	16.20
15.57	5.69	100.00
15.90	5.65	22.70
16.52	5.37	48.30
17.48	5.08	25.80
17.72	5.01	24.70
18.32	4.85	58.10
19.62	4.53	21.50
19.98	4.45	47.30
20.28	4.38	41.50
21.08	4.22	67.80
21.36	4.16	18.10
22.82	3.90	23.50
23.26	3.83	50.40
24.01	3.71	57.60
24.73	3.60	24.10
25.62	3.48	9.90
25.99	3.43	8.00
26.37	3.38	4.60
27.37	3.26	13.50
27.98	3.19	23.20
28.62	3.12	15.70
30.20	2.96	19.00
30.71	3.41	17.30
31.29	2.86	32.40
31.40	2.85	33.30
31.73	2.82	25.10
32.71	2.74	12.40
33.84	2.65	9.70
34.55	2.60	10.20

说明书

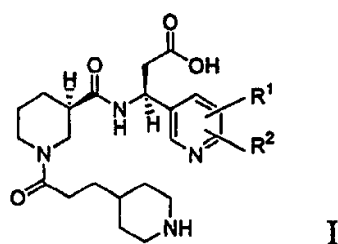
制备 [S-(R*, S*)]- β -[[[1-[1-氧代-3-(4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羧基]氨基]-3-吡啶丙酸及其衍生物的方法

5 相关申请的相互参照

本申请要求 US 临时申请 60/125,671 (1999 年 3 月 22 日提交) 作为优先权基础。

技术领域及背景技术:

10 本发明涉及一种制备 [S-(R*, S*)]- β -[[[1-[1-氧代-3-(4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羧基]氨基]-3-吡啶丙酸衍生物的方法, 其代表结构式为:



其中, R^1 和 R^2 分别选自氢、低级烷基和卤素。

15 式 I 化合物及式 I 化合物的制备和使用方法已公开在 WO 97/41102, 1997 年 11 月 6 日。

式 I 化合物是血小板纤维蛋白原受体的拮抗剂 (GP 11b/111a 拮抗剂)。

20 因此, 式 I 化合物用于治疗血栓形成疾病, 如血管成形术后发生血管再狭窄, 不稳定/稳定型心绞痛及心肌梗死。

已知制备式 I 化合物的方法公开在 WO 97/41102 中, 该方法包括偶合对映体富集的 (S)-3-氨基-3-吡啶丙酸甲酯与 N-(叔丁氧羰基)-(R)-3-哌啶甲酸, 然后在酸性条件下除去 N-叔丁氧羰基保护基, 并与 3-(N 叔丁氧羰基-4-哌啶基)丙酸偶合。然后将粗酯产物用
25 LiOH 水溶液进行水解, 用三氟乙酸 ("TFA") 在酸性条件下脱去 N-叔丁氧羰基氨基保护基。分离出的双三氟乙酸盐为一白色无定形状固体。

N-(3-哌啶基羧基)- β -丙氨酸衍生物制备方法公开在 WO

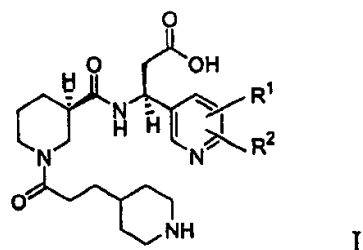
95/08536.

本发明涉及一种制备式 I 化合物更有效的方法。

发明内容:

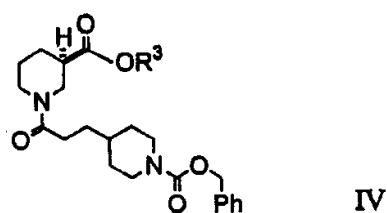
本发明涉及一种制备式 I 化合物的方法。

5



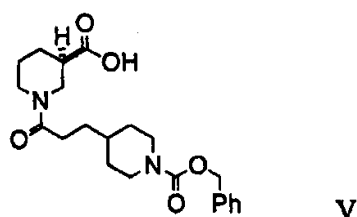
其中, R¹ 和 R² 分别选自氢、低级烷基和卤素, 包括将此处所述的式 II 的 3-(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶基) 丙酸钙盐与式 III (R)-(-)-3-哌啶甲酸低级烷基酯-(+)-酒石酸盐结合, 形成此处所述式 IV 化合物。

10

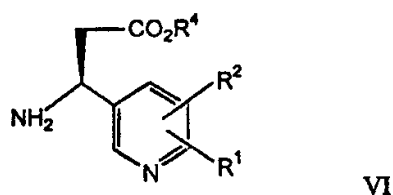


其中, R³ 是低级烷基, ph 是苯基, 使式 I V 化合物反应, 形成式 V 化合物。

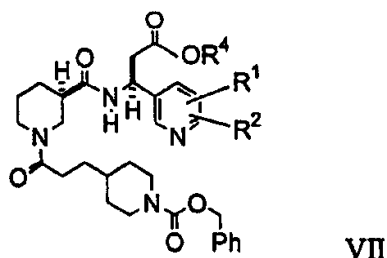
15



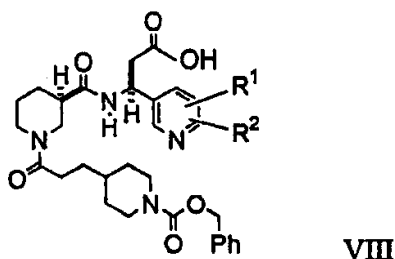
使式 V 化合物与式 VI 化合物反应



其中, R^1 和 R^2 如上所述, R^4 是低级烷基或芳烷基, 形成式 VII 化合物



5 其中, R^1 、 R^2 、 R^4 、Ph 如上所述, 使式 VII 化合物反应, 形成式 VIII 化合物



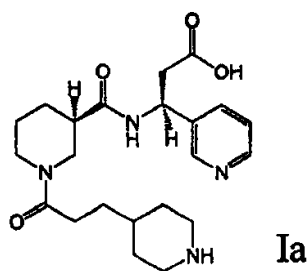
其中, R^1 、 R^2 、Ph 如上所述, 使式 VIII 化合物反应形成式 I 化合物。

10 另一方面, 本发明涉及式 VI 化合物的制备方法, 优选的是 (S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯, 是式 I 化合物的合成中间体, 用 (+)-酒石酸, 以经典的方法拆分外消旋 3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯。该新方法更加经济, 可大量合成对映体纯的 (S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯, 产率高且纯度好。

15 本发明还涉及 (R)-(-)-3-哌啶甲酸低级烷基酯 (+)酒石酸盐中间体的制备方法, 该方法包括用 (+)酒石酸在异丙醇与水的混合物中拆分外消旋 ($\pm$)-3-哌啶甲酸低级烷基酯。

20 本发明还涉及式 I 化合物的纯化方法, 将式 I 化合物的游离碱溶于一种有机溶剂中, 用一种有机胺碱调节 pH 范围约在 4-12, 以沉淀出纯化的式 I 化合物。

Costanzo, et al., W097/41102, 1997 年 11 月 6 日提交的专利申请中公开了式 I a 化合物, 为一种游离碱。本发明还涉及式 I a 化合物的一种新型结晶形式。



发明详述

本文所提的“烷基”，无论单独使用或作为取代基的一部分，均包括直链及支链烷基。如，烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基等。除非另有说明，“低级”烷基表示 1-4 碳原子组成的碳链。

除非另有说明，本文所提的“芳烷基”指任何被芳基，如苯基、萘基等取代的低级烷基。

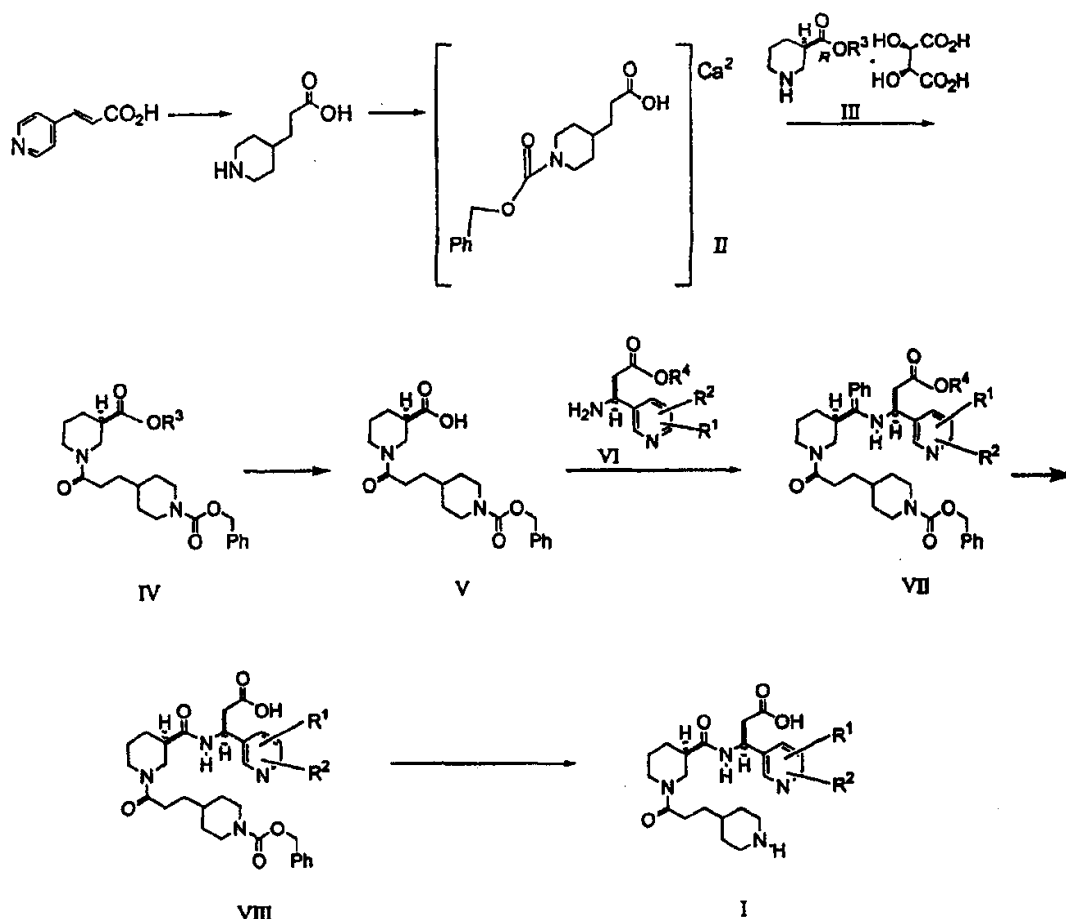
“卤素”指氟、氯、碘或溴。

关于取代基，“分别地”指当存在一个以上取代基时，这些取代基可以是相同或不同的。

“氢化催化剂”指铑(Rh)、钯(Pd)或铂(Pt)催化剂，这些金属吸附于一种固体支持物上，如铑/碳、钯/碳、氢氧化钯/碳或铂/碳，或不含支持物的催化剂，如二氧化铂。

本发明优选的实施例中，制备方法涉及制备式 I 化合物的方法，其中， R^1 和 R^2 是氢。

以下详述本发明中制备式 I 化合物方法。



合成方案 1

上述合成方案 1 中, 已知物 3-(4-吡啶)丙烯酸在碱性溶剂中催化氢化, 还原为 3-(4-哌啶基)丙酸, 碱性溶剂可以是无机碱, 如碱金属、碱土金属的醇化物, 氢氧化物、碳酸氢盐、碳酸盐或氨, 也可以是有有机碱, 如伯、仲或叔烷基胺, 在水或醇溶液中反应, 优选氨水; 氢化是在铑催化剂存在下, 优选铑/三氧化二铝; 反应温度范围是室温至约 95℃, 优选 80-95℃, pH 约 7-13, 优选约在 pH 7-8。

3-(4-哌啶基)丙酸与能够在胺上置换苯甲氧基羰基保护基的一种试剂进行反应, 如 N-(苯甲氧基羰基氧)琥珀酰亚胺 (CbzOSu), N-苯甲氧基羰基氧-5-降冰片烯-2, 3-二甲酰亚胺, 或氯甲酸苄酯, 优选氯甲酸苄酯, 反应在一种碱性钙盐作用下, 如氢氧化钙或碳酸钙水溶液, 优选氢氧化钙; 反应温度 0 至室温, 优选 0-10℃; 优选 pH 范围是 8-14, 更优选约在 11-14, 形成式 II 3-(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙酸钙盐。

式 II 的盐与式 III (R)-(-)-3-哌啶甲酸低级烷基酯酒石酸盐 (为一已知物, 或用已知方法制备的化合物, 见 J. Org. Chem.,

1974, 39 (7), 893; Eur., J. Pharmacol., 1983, 89 (3-4)217) 进行反应, 在一种偶合剂作用下, 如 1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC), 六氟磷酸 0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲 (HBTU), 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 优选 DCC, 用 0-1 当量, 优选 0.1 当量的添加剂, 如 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT) 或 3, 4-二氢-3-羟基-4-氧代-1, 2, 3-苯并三嗪 (HOOBT), 优选 HOBT, 在一种有机溶剂和水的混合溶剂中进行反应, 如乙酸乙酯/水或四氢呋喃/水, 或一种极性有机溶剂, 如二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中, 反应温度 0-50℃, 优选 15-25℃; 优选 pH 范围是 6-10, 更优选约在 6-7, 形成相应的式 IV 化合物。

式 IV 化合物在一种无机碱, 如氢氧化锂, 氢氧化钠, 优选在氢氧化锂存在下进行水解, 溶剂是有机溶剂, 如 THF 或二氧六环, 反应温度 0-50℃, 优选 5-25℃; 优选 pH 范围约 10-13, 形成化合物 V。

化合物 V 与式 VI 化合物的羧酸盐反应, 优选的是酒石酸盐, 在偶合剂存在下, 如 1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC), 六氟磷酸 0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲 (HBTU), 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 优选 DCC, 在 0-1 当量, 优选 0.1 当量的添加剂如 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT) 或 3, 4-二氢-3-羟基-4-氧代-1, 2, 3-苯并三嗪 (HOOBT) 存在下, 优选 HOBT, 优选 DCC 及 HOBT, 在钙盐如氢氧化钙, 碳酸钙等存在下, 优选氢氧化钙, 用量为至少 1 当量, 形成相应的式 VII 化合物, 在一种有机溶剂和水的混合溶剂中进行反应, 如乙酸乙酯/水或四氢呋喃/水, 或一种极性有机溶剂, 如二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中, 反应温度 0-50℃, 优选 15-25℃; pH 范围是 6-10, 更优选约在 6-7。

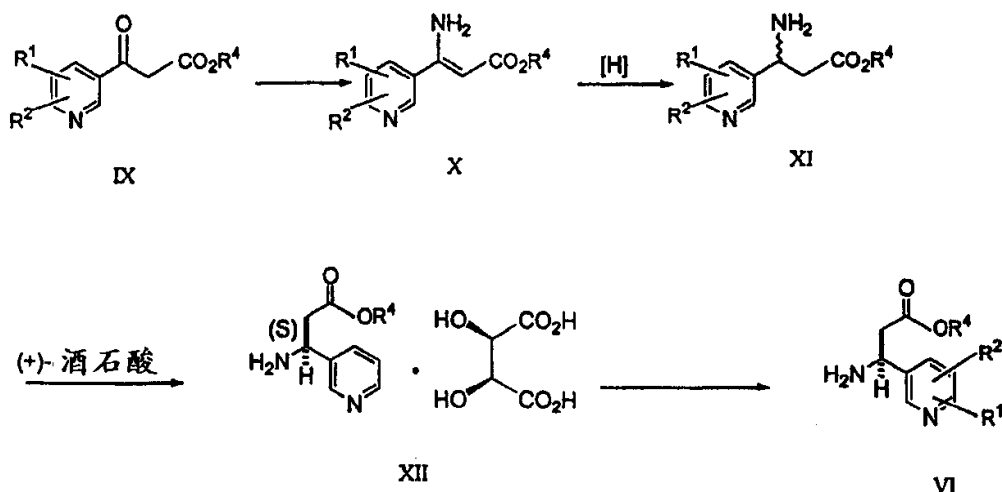
可选择另一种方式: 式 V 化合物与式 VI 化合物或其一种无机盐反应, 优选 HCl 盐 (为一已知物, 或用已知方法制备的化合物, 见 WO 97/41102), 在一种偶合剂存在下, 如 1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC), 0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU), 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 优选 DCC, 在 0-1 当量, 优选 0.1 当量的添加剂如 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT) 或 3, 4-二氢-3-羟基-4-氧代-1, 2, 3-苯并三嗪 (HOOBT) 存在下, 优选 HOBT, 优选 DCC 与 HOBT, 形成相应的式 VII 化合物,

用一种极性有机溶剂，如乙腈，DMF，NMP，优选乙腈中，在一种有机碱如三乙胺，二异丙基乙基胺 (DIPEA) 或 4-甲基吗啉 (NMM) 存在下，优选 NMM，反应温度 0-35℃，pH 范围约 7-11，优选约在 8-10。

式 VII 化合物在一种有机溶剂中进行反应，如 THF，二氧六环，
5 或 DMF，优选 THF，反应在一种无机碱存在下进行，如氢氧化钠，或氢氧化锂，优选氢氧化锂，反应温度 0-40℃，优选 10-15℃，优选 pH 范围约 8-11。用一种无机酸将反应混合物酸化，如硫酸、盐酸等，优选 pH 范围约 3-5，得到相应的式 VIII 化合物。当用硫酸将反应混合物酸化时，酸化产生沉淀物 N, N'-双(2, 2, 2-三氯-1-羟基乙基)脲 (DCU)，
10 优选将该物质在下步反应之前除去。

将式 VIII 化合物用氢化催化剂进行催化氢化，得到相应的式 I 化合物，优选用钯催化剂，如 Pd/C，在极性溶剂如醇中反应，优选用甲醇或乙醇，反应温度 30-50℃。

式 I 化合物的纯化是将式 I 化合物置于一种有机溶剂中加热，溶
15 剂如乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲醇、乙醇、正丁醇等，优选用正丁醇。反应温度最高 85℃，优选 75-85℃。然后将溶液冷却至 20-30℃。加入一种胺类有机碱，如三乙胺、环己胺、叔丁胺等，优选叔丁基胺，用量为足以调节 pH 范围在 4-12，优选约在 7-11，最优选 7.5。



合成方案 2

在上述合成方案 2 中，将式 IX 化合物（为一已知物，或用已知方法制备的化合物，参见 J. Am. Chem Soc 1957, Vol. 79, p. 159）溶于有机溶剂如，甲醇，异丙醇，甲苯及其混合物中，用至少 1 当量

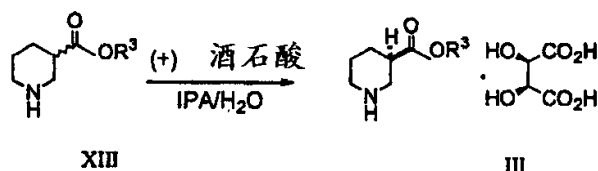
氨气将其转化为相应的式 X 化合物, 反应温度 40-100℃, 优选 60-65℃, 在一种羧酸如乙酸或甲酸存在下反应。

化合物 X 还原为相应的式 XI 化合物, 优选与硼氢化物, 如硼氢化钠, 在有机溶剂如 THF 中反应, 在有机酸存在下, 如丙酸、苯甲酸、乙酸或三氟乙酸(TFA), 优选乙酸或 TFA, 反应温度-5-10℃, pH 范围是约 1-6。

当式 X 化合物用硼氢化物试剂还原时, 用一种醇, 优选甲醇和一种强酸, 如盐酸或硫酸, 优选盐酸终止反应, 得到化合物 XI, 为一种盐。化合物 XI 的盐与一种叔胺反应游离出胺, 如用三乙胺, DIPEA, 或 NMM, 优选三乙胺, 在有机溶剂如乙腈, THF, 或二氧六环中进行, 优选乙腈。所产生的叔胺盐用常规方法分离, 如过滤、萃取等方法, 优选过滤, 得到化合物 XI, 为游离氨基酯。

化合物 XI 在 (+)-酒石酸存在下加热到某一温度, (+)酒石酸量优选为 0.25 当量, 形成在一种极性溶剂中的溶液。所述极性溶剂可以是醇, 如甲醇或乙醇, 或醇水混合物, 如甲醇/水或乙醇/水, 优选乙醇/水混合物, 比例是 90: 10 至 100%乙醇, 优选比例是 97: 3, 然后冷却至 25-30℃, 形成相应的式 XII 的盐。

用已知方法将式 XII 酒石酸盐转化为相应的式 VI 化合物或其盐, 优选将式 XII 的盐与至少 2 当量, 优选 8-11 当量气体 HCl 在一种极性溶剂中反应, 如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物, 反应温度 0-50℃, 优选约在 10℃, 形成相应的式 VI 二盐酸盐, R⁴ 是甲基时, 优选的溶剂是甲醇。



合成方案 3

上述合成方案 3 中, 化合物 XIII (为一已知物, 或用已知方法制备的化合物, 见 Eur. J. Pharmacol., 1983, 89 (3-4), 217), 与 (+)酒石酸进行反应, 优选 1 当量 (+)酒石酸, 溶剂是异丙醇(IPA)与水的混合物, 优选比例是 90: 10 至 100% 异丙醇, 更优选的比例

是 94: 6, 加热以形成溶液, 优选反应温度在 73-77℃, 然后冷却至不低于 20℃, 优选 26-30℃, 形成相应的式 III 的盐。

本发明还提供了一种式 Ia 化合物新结晶形式, 其特征由 X-射线粉末衍射花样确定。测定仪是 Philips PW3710 粉末衍射仪, 用 CuK α 射线及如下系统条件:

a) CuK α 射线, 30mA, 50KV

b) 光学参数

1/12° 发散隙

0.2 接收隙

c) 扫描 5.01-34.97° 2 θ , 扫描速度 0.020° /1.25 秒 2 θ / 秒

d) 铝样品槽

新型式 Ia 化合物结晶形是无规则针状颗粒形结晶, 可用 X-射线衍射花样进行鉴定:

粉末 X-射线衍射结果

角度 °2 θ	d 间隔 (Å)	相对强度 (%)
8.77	10.09	17.50
10.52	8.41	16.20
15.57	5.69	100.00
15.90	5.65	22.70
16.52	5.37	48.30
17.48	5.08	25.80
17.72	5.01	24.70
18.32	4.85	58.10
19.62	4.53	21.50
19.98	4.45	47.30

20.28	4.38	41.50
21.08	4.22	67.80
21.36	4.16	18.10
22.82	3.90	23.50
23.26	3.83	50.40
24.01	3.71	57.60
24.73	3.60	24.10
25.62	3.48	9.90
25.99	3.43	8.00
26.37	3.38	4.60
27.37	3.26	13.50
27.98	3.19	23.20
28.62	3.12	15.70
30.20	2.96	19.00
30.71	3.41	17.30
31.29	2.86	32.40
31.40	2.85	33.30
31.73	2.82	25.10
32.71	2.74	12.40
33.84	2.65	9.70
34.55	2.60	10.20

以下实施例对本发明的详述是为了说明本发明，而非进行限制。

5

实施例 1

3-(4-哌啶基)丙酸

将 3-(4-吡啶)丙烯酸 (18 kg) 加入 75 kg 水中，搅拌得到的悬浮液，用 6.8 kg 25% 氨水中和至 pH 7.5。反应混合物中加入在 5 kg 水中的 Rh/三氧化二铝 (0.9 kg) 浆状物，然后用氮气封闭空气。混合物在 3-3.5 bar 压力下于 85-95℃ 氢化。8 小时后，观察到压力不再变化时，将混合物冷却至 25-35℃。滤除催化剂，用 4.0 kg 水洗，在 80-90℃ 真空蒸除反应混合物中的氨和大部分水，开始沉淀出产物。将乙腈 (116 kg) 加至混合物中，进行真空浓缩 (至体积约为原体积的 50%)。再加入乙腈 (57.1 kg) 以助于结晶。将反应混合物在 15-25℃ 搅拌 1-4 小时直到沉淀出现完全。将产物离心，并在 45-55℃ 真空烘干，得到 19.1 kg (100%) 标题化合物。

实施例 2

二 3-(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙酸钙盐

3-(4-哌啶基)丙酸 (20.0 g, 0.12 mol) 和氢氧化钙 (14.1 g, 0.19 mol) 在 15-25℃ 悬浮于 47 g 水和 195 g 乙腈中, 然后冷却至 0-10℃, 在 30 分钟内加入氯甲酸苄酯 (23.9 g, 0.14 mol), 在 0-5℃ 搅拌 2 小时。过滤分离出反应沉淀出的产物, 得到标题化合物, 产率 95%。

实施例 3

(R)-(-)-3-哌啶甲酸乙酯酒石酸盐

L-(+)-酒石酸 (47.74 g, 318 mmol) 悬浮于 265 g 异丙醇和 16.91 g 水中, 加热混合物至 60-65℃, 得到均匀的溶液。温度保持等于或低于 75℃ 的同时, 加入 1 当量 (±)-3-哌啶甲酸乙酯 (50 g, 318 mmol), 将混合物在 70-75℃ 搅拌 20-30 分钟, 然后用 60 分钟冷却至 60℃。加入 (R)-(-)-3-哌啶甲酸乙酯-L-(+)-酒石酸盐 (25 mg, 0.08 mmol) 晶种, 用 3 小时将反应液冷却至 26-30℃。在 26-30℃ 保温 30 分钟, 直到完成沉淀。分离出产物 (62.0 g, 94.8% de), 用异丙醇 (21.05 g) 和水 (1.34 g) 混合物洗两次, 在 73-77℃, 在粗产物中加入异丙醇 (188 g) 和水 (12 g) 的混合物进行浆化。搅拌 10-20 分钟后, 将该悬浮液冷却至 26-30℃, 若温度超过 30℃, 将导致产率下降。若温度低于 25℃, de 低于 98%。过滤分离产物, 用异丙醇 (21.05 g) 和水 (1.34 g) 的混合物洗两次。得到的标题化合物为一白色粉末, 产率 72%, 98.8% de。

实施例 4

(R)-1-[3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)-丙酰基]-3-哌啶羧酸

将 3-(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙酸钙盐 (21.9 g, 32.2 mmol)、(R)-3-哌啶甲酸乙酯 (21.7 g, 70.8 mmol)、羟基苯基三唑 (HOBT) (1.30 g, 9.65 mmol) 悬浮于水 (40 g) 和 THF (80 g) 中, 将所得悬浮物用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 调至 pH 7。滤集沉淀出的酒石酸钙, 用 10 g THF 洗, 于 0-5℃ 在滤液中缓慢加入 DCC (19.9 g, 96.5 mmol) 在 40 g THF 中的溶液。将反应混合物缓慢加热至 20-25℃, 沉淀出 N, N-dichlorourethane (DCU)。4 小时后, 过滤出 DCU, 用 8 g THF 洗, 将滤液冷却至 0-5℃。在 0-5℃ 加入氢氧化锂 (6.67 g, 159.0 mmol)

在 60.38 g 水中的溶液，加热该淡黄色溶液至室温。3 小时后，在等于或低于 55℃ 时真空蒸除溶剂。加入乙酸乙酯 (45.4 g)，用约 18.6 g 浓盐酸准确调节 pH 至 4.0。将 DCU 沉淀并从混合物中过滤。滤液分层，分出的水层用 31.8 g 乙酸乙酯洗两次。用 15.8 g NaCl 在 47.2 g 水中的溶液两次洗合并的有机层。分出乙酸乙酯层，在等于或低于 55℃ 真空蒸除溶剂。产物为粘稠物。加入 MTBE (70.8 g)，在 45-50℃ 搅拌该悬浮物 30 分钟，然后冷却至 15-25℃，搅拌 1 小时，直到完成结晶。将产物离心，并用 6.3 g MTBE 洗，然后在 40-50℃ 真空干燥，得到标题化合物，产率 92%，对映体过量值为 98%。

10

实施例 5

(S)-3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐

该化合物有两种不同的合成方法。第一种方法 (A) 包括经 NaBH_4 还原，两步产生对映体纯 (s)-3 氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐。第二种方法 (B) 包括经氢化，三步产生对映体纯 (S)-3 氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐。

15

方法 A:

3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯

20

将烟酰乙酸甲酯二盐酸盐 (50.0 g, 0.23 mol, 无水) 和乙酸钠 (19.0 g, 0.23 mol) 冰乙酸 (1.4 g, 0.02 mol) 溶液、甲苯 (50 g)、甲醇 (50 g) 的悬浮液加热至 60-65℃。通入 (14.0 g, 0.82 mol) 氨水至悬浮液中，4 小时后，经 HPLC 测试无反应起始物存在时，蒸除 2/3 溶剂。在 0℃ 搅拌溶液 1 小时，滤集沉淀，干燥，得 83% 3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯，粗品可以应用，无需进一步纯化。

25

3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐

在低于 -5℃，将冰乙酸 (526.9 g, 8.78 mol) 滴加至 3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯 (0.45 mol) 和硼氢化钠 (44.3 g, 1.17 mol) 在 THF (500 g) 中的悬浮液中，在 -5-0℃ 搅拌所得反应混合物。5 小时后，在 -5-0℃ 将甲醇 (600 g) 滴加到该溶液中，0.5 小时后，通入 HCl (163 g, 4.47 mol) 并在 0℃ 搅拌，8 小时后，滤除白色沉淀物，在 40℃ 干燥，得到 101.6 g (89%) 3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐。

30

方法 B:

3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯

将烟酰乙酸甲酯 (88 g, 0.5 mol) 溶于甲苯 (200 g)、异丙醇 (200 g)、甲酸 (98-100%, 1.22 g, 0.03 mol) 的混合液中, 加热至 60-65 °C, 在溶液中通入氨气 (23 g, 1.35 mol) 15 分钟, 在 65 °C 搅拌产生的白色悬浮液直至形成均匀溶液。在 65 °C 搅拌该溶液 2 小时, 然后浓缩至约 200 g。搅拌下冷却该残存物至 -5 °C, 析出 3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯结晶, 为无色针状。将母液体积减少 50%, 然后冷却, 重复进行三次。过滤, 用甲苯洗, 在 30 °C 干燥, 得到 77.74 g (88.8%) 3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯, 为无色结晶。

3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐

在一个 450ml 派克斯高压瓶中, 将无水钨碳 (0.54g, 由 Degussa 制备, 5% Pd/C) 加至 3-氨基-3-(3-吡啶)-2-丙烯酸甲酯 (5.4g 30mmol) 在 13g 无水乙酸的溶液中。反应混合物在 3-3.2 bar 压力下氢化。1.5-2 小时后, 滤除催化剂, 用 20g 异丙醇洗, 直到洗涤溶剂不再变黄。在 5-15 °C, 搅拌下在滤液中通入氯化氢气体 (10.6g, 0.3mol)。冷却该悬浮液至 0-5 °C, 搅拌 2 小时。过滤产生的白色沉淀, 用 5g 异丙醇洗, 在 45 °C 干燥, 得 5.95g (78.4%) 3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐。

实施例 6

(S)-3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐

将外消旋 3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐 (150 g, 0.563 mol) 悬浮于乙腈 (425 g), 当温度保持在 35 °C 或更低时, 滴加三乙胺 (125.3 g, 1.239 mol)。在 20 °C 搅拌反应物至少 2 小时, 然后冷却至 5 °C。0.5 小时后, 离心所产生的沉淀物, 用 50 g 乙腈洗。在 40-45 °C 蒸除乙腈, 得到粗品 3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐游离碱。将该游离碱 (约 105 g) 溶于 80 g 乙醇, 加入 (+)-酒石酸 (21.1 g, 0.141 mol) 的 80 g 乙醇和 5 g 水的溶液, 将反应混合物在 20-23 °C 搅拌 4 小时。缓慢冷却该悬浮液至 10-15 °C, 然后再搅拌 2 小时。滤除沉淀, 并用 30 g 乙醇洗。

该粗品酒石酸盐在 35-40℃ 加入 150 g 乙醇 和 4.6 g 水的混合物，成为浆状。2 小时后将该混合物在 25℃ 搅拌 0.5 小时。分离所得的沉淀，用 30 g 乙醇洗。可能至多需要三次制浆才能达到 > 98% de。将该沉淀悬浮于甲醇 (100 g)，加入至少 10 当量 HCl 气体 (51.3 g, 1.408 mol)。在 22-28℃ 搅拌该反应混合物，直到经 HPLC 检测反应进行完全。加入乙酸乙酯 (160 g)，在 0-5℃ 搅拌反应混合物 3 小时，滤除沉淀，用 30 g 冷 (0-5℃) 甲醇洗。产物在 35-45℃ 真空干燥，得到 39.46 g 标题化合物，为白色固体 (28%，含 55% 所需 S-对映体)。

10

实施例 7

[S-(R*, S*)]-β-[[[1-[1-氧代-3-(4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羧基]氨基]-3-吡啶丙酸

在 0-5℃，将 (R)-1-[3-(1-苯甲氧基羧基-4-哌啶基)-丙酰基]-3-哌啶羧酸 (60 kg, 149 mol) 和 HOBT (1.98 kg, 14.8 mol) 悬浮于乙腈 (164 kg)。加入 NMM (33.2 kg, 328.5 mol) 和 (S)-3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯二盐酸盐 (39.2 kg, 154.9 mol) 至反应混合物中。1 小时后，在 0-5℃ 加入 DCC (37.2 kg, 180.3 mol) 的乙腈 (117 kg) 溶液。加热该混合物至 20-25℃，搅拌 12 小时，将该悬浮液冷却至 0-5℃。滤除 DCU 沉淀，用 81 kg 预冷过的乙酸乙酯洗。蒸去滤液中的溶剂，将残余油状物溶于 50 kg 乙酸乙酯并蒸除溶剂，此操作进行二次。将所得油状物溶于 162 kg 乙酸乙酯，用 6.3 kg NaHCO₃ 在 120 kg 水中的溶液洗三次，以除去过量的 HOBT。从有机层中除去溶剂，将所得油状和/或泡沫状物质溶于 50 kg THF 并蒸干溶剂，此操作进行二次。得到 [S-(R*, S*)]-β-[[[1-[1-氧代-3-(1-苯甲氧基羧基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羧基]氨基]-3-吡啶丙酸甲酯，为一油状物。

将粗品 [S-(R*, S*)]-β-[[[1-[1-氧代-3-(1-苯甲氧基羧基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羧基]氨基]-3-吡啶丙酸甲酯在 45℃ 溶于 163 kg THF。冷却该澄清液至 0-5℃。在 30-60 分钟内，反应混合物中加入氢氧化锂一水合物 (14.3 kg, 340.8 mol) 在 151 kg 水的溶液。在 20-25℃ 搅拌该淡黄色溶液 2 小时，加入 HCl (36-38%，38 kg)，

使 pH 为 4.1。加入 NaCl (7.2 kg)，使溶液分层，用 36.4 kg NaCl 在 72.6 kg 水中的溶液洗有机层两次。蒸馏该有机层，将所得的油状物溶于 75 kg THF，蒸除溶剂，直到含水量低于 2%。除去沉淀出的无机盐，用 9 kg THF 洗。在 45℃ 真空蒸发滤液，得到 [S-(R*, S*)]-
 5 β -[[[1-[1-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸，为油状物。

将粗品 [S-(R*, S*)]- β -[[[1-[1-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸溶于 312 kg 甲醇，反应混合物中加入 60 kg 甲醇和 15 kg Pd/C 浆的悬浮液，然后在
 10 38-42℃、2-3 巴气压下搅拌氢化。完成氢化后，用 Hyflo SuperCel 滤除催化剂，用 39 kg 甲醇洗。

在 40-50℃ 减压蒸馏后，滤液减少为无色油状物，将粗产物溶于 60 kg 正丁醇，并浓缩成为开始出现泡沫的油状物，将该粗产物加入 756 kg 正丁醇，成为浆状，在 75-85℃ 加热 15-20 分钟，然后冷
 15 却至 20-30℃。加入叔丁胺 (0.7 kg)，(pH 7.5)，搅拌反应混合物，然后冷却至 0-5℃，再搅拌 1 小时。分出沉淀物，用 102 kg MTBE 洗，在 60-80℃ 真空干燥，得到 36 kg (58%) 标题化合物，为白色晶状固体。

20 实施例 8

[S-(R*, S*)]- β -[[[1-[1-氧代-3-(4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸

将 (R)-1-[3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙酰基]-3-哌啶羧酸 (1kg, 2.48 mol)、(S)-3-氨基-3-(3-吡啶)丙酸甲酯酒石酸盐 (此
 25 处的酒石酸盐是以半盐形式存在的) (0.7 kg, 2.73 mol) 和 HOBT (38g, 0.25 mol) 加入到反应容器中，将已预备的冷 (0-5℃) KH₂PO₄ (96.8g, 0.71 mol) 和 Na₂HPO₄ (69.2g, 0.49 mol) 在水 (3kg) 和 THF (2kg) 中的溶液加入该混合物中。用氢氧化钙 (110g) 调节 pH 至 6.0-6.4，将所得悬浮液冷却至 0-5℃，加入 DCC (564g, 2.73 mol)
 30 的 THF (1kg) 溶液。混合物在 0-5℃ 搅拌 1 小时后，再温热至 20-25℃ 搅拌 4 小时。将悬浮液冷却至 0-5℃，加入乙酸乙酯 (2kg)，过 15 分钟，沉淀物 (酒石酸钙与 DCU 的混合物) 被滤除，用预冷过的 THF

(1kg) 洗。分出有机相，用 5% NaHCO_3 洗。在 40-50℃ 浓缩有机相，将残存油状物溶于 THF (1kg) 并蒸发至干，得到 $[\text{S}-(\text{R}^*, \text{S}^*)-\beta-[[[1-[1\text{-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸甲酯}$ ，为一油状物。

- 5 在 45℃ 将粗品 $[\text{S}-(\text{R}^*, \text{S}^*)-\beta-[[[1-[1\text{-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸甲酯}$ 溶于 THF (1.4kg)，冷却该澄明液至 0-5℃。在 30-90 分钟内，将已冷却至 5℃ 的氢氧化锂一水合物 (182g, 4.21 mol) 的水 (1.9kg) 溶液加至反应混合物中。在 0-5℃ 搅拌该溶液 0.5 小时，然后加热至 20-25
- 10 ℃，再搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0-5℃，加入硫酸 (250g) 在水 (1.14kg) 中的溶液，使 pH 调至 3.9-4.1，过滤收集沉淀出的 DCU，用 THF (400g) 洗。分出层，用饱和 NaCl 溶液 (1kg) 洗有机层。蒸馏该有机层，将所得油状物溶于 THF (2kg)。除去溶剂直到含水量低于 2%。除去沉淀出的无机盐，浓缩滤液，将所得的油状物溶于甲
- 15 醇 (2kg) 中。在 45℃ 真空蒸馏溶液，得到 $[\text{S}-(\text{R}^*, \text{S}^*)-\beta-[[[1-[1\text{-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸}$ ，为一油状物。

- 粗品 $[\text{S}-(\text{R}^*, \text{S}^*)-\beta-[[[1-[1\text{-氧代-3-(1-苯甲氧基羰基-4-哌啶基)丙基]-3-哌啶基]羰基]氨基]-3-吡啶丙酸}$ 溶于 Pd/C (261g) 在甲
- 20 醇 (3kg) 中的悬浮液中，在气压为 2-3 巴时，搅拌下，在 30-40℃ 将反应混合物氢化。6 小时后，经 Hyflo SuperCel 滤除催化剂，用甲醇 (1.04kg) 洗。在 40-50℃ 减压浓缩滤液。粗品产物溶于正丁醇 (1kg)，然后浓缩成为一油状物。将粗品产物溶入正丁醇 (1.7kg) 中，加热至 75-85℃ 1-3 小时，然后冷却至 20-30℃ 2-3 小时。所得的悬
- 25 浮液冷却至 0-5℃，再搅拌 1 小时。分离出沉淀物，用 MTBE (1.7kg) 洗，在 60-80℃ 真空条件下干燥，得到 36 kg (53%) 标题化合物，为一白色晶状固体。