



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108026047 B

(45) 授权公告日 2025. 06. 03

(21) 申请号 201680050769.1

(22) 申请日 2016.08.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108026047 A

(43) 申请公布日 2018.05.11

(30) 优先权数据
15183283.9 2015.09.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.03.01

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/001376 2016.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/036577 EN 2017.03.09

(73) 专利权人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 L.埃伯哈德特 A.维赫特勒
D.梅拉德 S.勒曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
专利代理师 徐晶 杨戩

(51) Int.Cl.
C07D 217/14 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 3985881 A, 1976.10.12
Piotr Roszkowski et
al..Enantioselective synthesis of (R)-
(-)-praziquantel (PZQ).《Tetrahedron:
Asymmetry》.2006,第17卷第1415-1419页.

审查员 闵丽君

权利要求书9页 说明书29页

(54) 发明名称

吡喹酮及其前体的生产方法

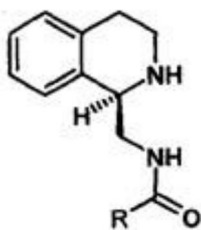
(57) 摘要

本发明提供了以立体选择性方式制备吡喹酮、特别是(R)-吡喹酮及其类似物的方法。一种方法涉及以下中间体化合物(I)的不对称氢化和



1. 一种方法,该方法用于制备:

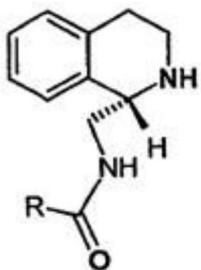
(i) 根据下式 (X1) 的光学活性化合物



(X1)

或

(ii) 根据下式 (X2) 的光学活性化合物



(X2)

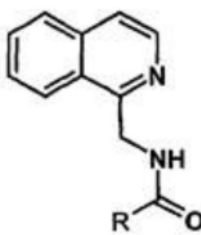
或

(iii) 这两者的混合物,

其中R选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基和未取代的芳基或被氨基、其中酰基含有至多四个碳原子的酰基氨基、卤素、羟基、甲氧基或硝基取代的芳基,

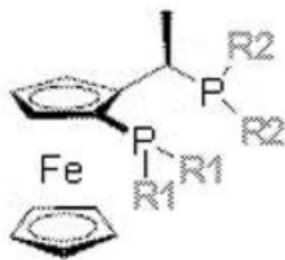
包括:

使根据具有上述R的下式 (Y) 的化合物:



(Y)

进行氢化步骤,其中所述混合物包含过量的根据式 (X1) 的化合物或根据式 (X2) 的化合物,并且其中所述氢化步骤是在催化剂存在下的不对称氢化步骤,其中所述催化剂是 [Ir(COD)C1]₂和配体的混合物或者包含该混合物,所述配体选自



(R)-(S_p)-Josiphos

R1=t-Bu R2=Ph

R1=Ph R2=Ph

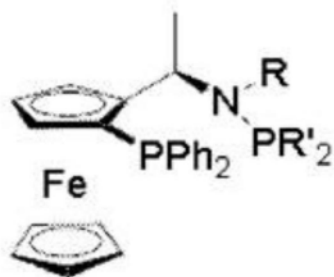
R1=Ph R2=二甲苯基 (=R)-Xyliphos

(S)-(R_p)-Josiphos

R1=t-Bu R2=Ph

R1=Ph R2=Ph

R1=Ph R2=二甲苯基 (=S)-Xyliphos

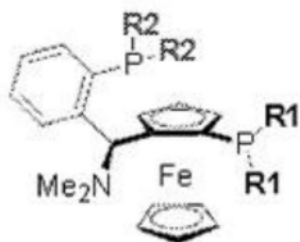


(R)-BoPhoz

(R)-Me-BoPhoz:	R=Me, R'=Ph
(R)-Me-BoPhoz (Xyl):	R=Me, R'=二甲苯基
(R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)	R=Me, R'=3,5-F-Ph

(S)-BoPhoz

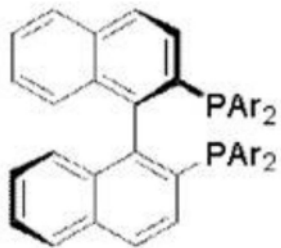
(S)-Me-BoPhoz:	R=Me, R'=Ph
(S)-Me-BoPhoz (Xyl):	R=Me, R'=二甲苯基
(S)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)	R=Me, R'=3,5-F-Ph

(R)-(S_p)-Taniaphos

(R)-1-[(S_p)-α-(二甲基氨基-2-(二苯基磷基)苄基]-2-二苯基磷基二茂铁
R1=Ph R2=Ph

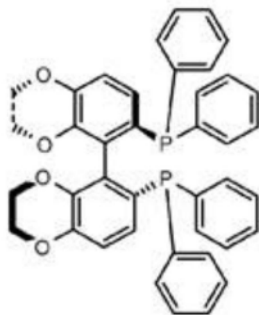
(S)-(R_p)-Taniaphos

(S)-1-[(R_p)-α-(二甲基氨基-2-(二苯基磷基)苄基]-2-二苯基磷基二茂铁
R1=Ph R2=Ph



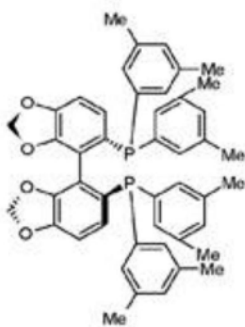
(R)-二甲苯基-BINAP
Ar = 3,5-Me₂-Ph

(S)-二甲苯基-BINAP
Ar = 3,5-Me₂-Ph

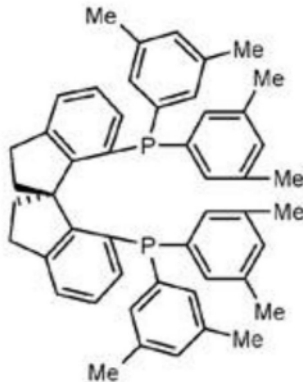
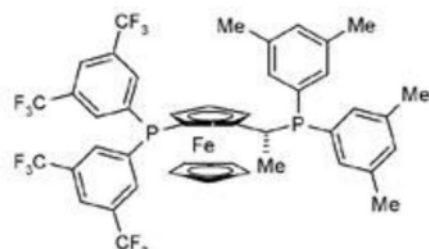


(R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-二-1,4-苯并二氧
杂环己烯

(S)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-二-1,4-苯并二氧
杂环己烯



(S)-5,5'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环
戊烯

<p>(R)-5,5'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯</p>

<p>(R)-7,7'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺二茚满]</p>
<p>(S)-7,7'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺二茚满]</p>

<p>(R)-1-{(S)-2-[双[3,5-二-三氟甲基苯基]膦基]二茂铁基}乙基二-3,5-二甲苯基膦</p>
<p>(S)-1-{(R)-2-[双[3,5-二-三氟甲基苯基]膦基]二茂铁基}乙基二-3,5-二甲苯基膦</p>
<p>(R)-C3-TunePhos</p>
<p>(R)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二氧杂环壬四烯</p>
<p>(S)-C3-TunePhos</p>
<p>(S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二氧杂环壬四烯</p>

2. 根据权利要求1所述的方法,其中R是甲基或环己基。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少10%的对映体过量存在于混合物中。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少20%的对映体过量存在于混合物中。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少30%的对映体过量存在于混合物中。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少40%的对映体过量存在于混合物中。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少50%的对映体过量存在于混合物中。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少60%的对映体过量存在于混合物中。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少70%的对映体过量存在于混合物中。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中根据式(X1)的化合物以至少80%的对映体过量存在于混合物中。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中在催化剂存在下进行的不对称氢化步骤涉及以下至少一者:

-升高的温度,该温度是至少60°C;

-溶剂,该溶剂选自二噁烷、THF、Me-THF、IPA、DCE、DCM、乙酸乙酯、甲苯、 α, α, α

-三氟甲苯;二甲苯;均三甲苯或其任何两种或更多种的混合物;

-至少5mol%的量的至少一种添加剂,其选自碘(I₂)、碘化物、磷酸(H₃PO₄)、乙酸(AcOH)、HBF₄;

-至少0.05mmol/l的底物浓度;

-至少50/1底物/催化剂的催化剂负载量;和

-升高的压力,该压力为至少1巴H₂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的温度为至少80°C。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的温度为至少90°C。

14. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的温度为至少100°C。

15. 根据权利要求11所述的方法,其中所述二甲苯是间二甲苯或对二甲苯。

16. 根据权利要求11所述的方法,其中所述添加剂的量为至少50mol%。

17. 根据权利要求11所述的方法,其中所述添加剂的量为至少100mol%。

18. 根据权利要求11所述的方法,其中所述底物浓度为至少10mmol/l。

19. 根据权利要求11所述的方法,其中所述底物浓度为至少100mmol/l。

20. 根据权利要求11所述的方法,其中所述催化剂负载量为至少100/1底物/催化剂。

21. 根据权利要求11所述的方法,其中所述催化剂负载量为至少250/1底物/催化剂。

22. 根据权利要求11所述的方法,其中所述催化剂负载量为至少500/1底物/催化剂。

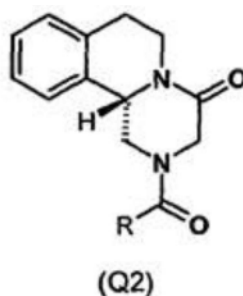
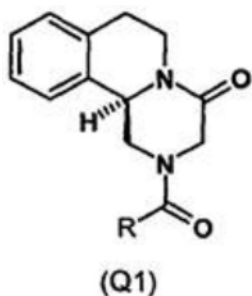
23. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少5巴H₂。

24. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少10巴H₂。

25. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少20巴H₂。

26. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少25巴H₂。

27. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少50巴H₂。
 28. 根据权利要求11所述的方法,其中所述升高的压力为至少100巴H₂。
 29. 根据权利要求11所述的方法,其中所述碘化物是HI。
 30. 制备根据式(Q1)或式(Q2)的对映体纯或对映体富集的化合物的方法



包括:

(a) 根据权利要求1-29中任一项的方法制备 (i) 根据式(X1)的光学活性化合物或 (iii) 根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X1)的化合物过量存在,用于制备根据式(Q1)的化合物;

或者

(b) 根据权利要求1-29中任一项的方法制备 (ii) 根据式(X2)的光学活性化合物或 (iii) 根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X2)的化合物过量存在,用于制备根据式(Q2)的化合物,

其中式(Q1)和(Q2)中的R选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基和任选被氨基、其中酰基含有至多四个碳原子的酰基氨基、卤素、羟基、甲氧基或硝基取代的芳基。

31. 根据权利要求30的制备根据式(Q1)或式(Q2)的对映体纯或对映体富集的化合物的方法,其进一步包括

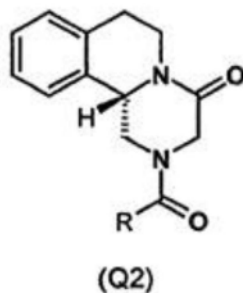
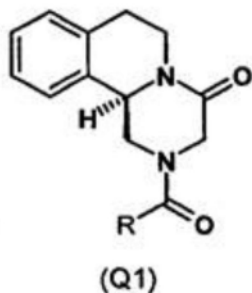
(c) 使 (i) 根据式(X1)的光学活性化合物或 (iii) 根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X1)的化合物过量存在,与化合物Y-CO-CH₂-X反应,其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基且X是F、Cl或Br,得到根据式(Q1)的化合物;

或

(d) 使根据式(X2)的光学活性化合物或 (iii) 根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X2)的化合物过量存在,与化合物Y-CO-CH₂-X反应,其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基且X是F、Cl或Br,得到根据式(Q2)的化合物。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述化合物Y-CO-CH₂-X为氯乙酰氯(Cl-C(=O)-CH₂Cl)。

33. 制备根据式(Q1)或式(Q2)的对映体纯或对映体富集的化合物的方法



包括根据权利要求1的方法制备根据式 (X1) 或式 (X2) 的化合物的混合物，
分离根据式 (X1) 的化合物与根据式 (X2) 的化合物，
并使

(a) 根据式 (X1) 的化合物与化合物Y-CO-CH₂-X反应，其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基且X是F、Cl或Br，以获得根据式 (Q1) 的对映体纯或对映体富集的化合物；

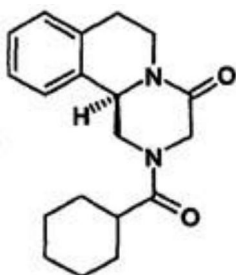
或

(b) 根据式 (X2) 的化合物与化合物Y-CO-CH₂-X反应，其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基且X是F、Cl或B，以获得根据式 (Q2) 的对映体纯或对映体富集的化合物，

其中式 (Q1) 和 (Q2) 中的R与式 (X1) 和 (X2) 中的相同。

34. 根据权利要求33所述的方法，其中所述化合物Y-CO-CH₂-X为氯乙酰氯 (Cl-C(=O)-CH₂Cl)。

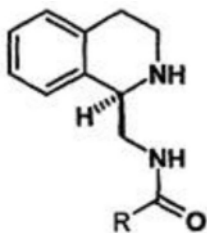
35. 制备对映体纯或对映体富集的 (R)-吡嗪酮的方法



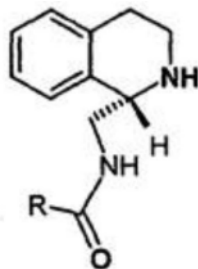
(R)-PZQ

包括根据权利要求31-34中任一项的方法，使用根据式 (X1) 的光学活性化合物或 (iii) 根据式 (X1) 和式 (X2) 的化合物的混合物，该混合物中根据式 (X1) 的化合物过量存在，其中根据式 (X1) 的化合物中R是环己基。

36. 制备根据下式 (X1) 的光学活性化合物和根据下式 (X2) 的光学活性化合物或其盐的混合物的方法



(X1)



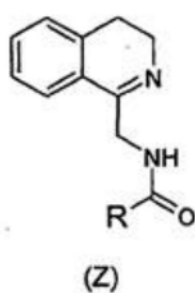
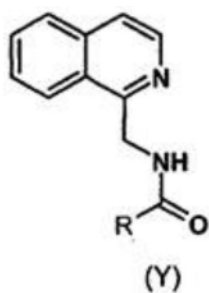
(X2)

其中R选自C₁-C₈烷基和C₃-C₈环烷基；

其中所述化合物或其盐以第一比率RM1 = X1:X2存在于所述混合物中，所述第一比率为0.8-1.2；

包括以下步骤：

(a) 使根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物的混合物脱氢，其中所述化合物以小于0.8或大于1.2的第二比率RM2 = X1:X2存在于所述混合物中，以产生根据下式 (Y) 和式 (Z) 的化合物或其盐的混合物，其中R与式 (X1) 和 (X2) 中的相同，和



(b) 氢化所述根据式 (Y) 和式 (Z) 的化合物或其盐的混合物以获得第一比率RM1的式 (X1) 和 (X2) 化合物或其盐的混合物,

其中第二比率RM2的根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物或其盐的混合物通过根据权利要求1至7中一项所述的方法将根据式 (Y) 的化合物进行不对称氢化或者通过分离根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物的混合物来制备,所述混合物根据权利要求1所述的方法制备。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中第一比率X1:X2为0.9-1.1。

38. 根据权利要求36所述的方法,其中第一比率X1:X2为1。

吡喹酮及其前体的生产方法

发明领域

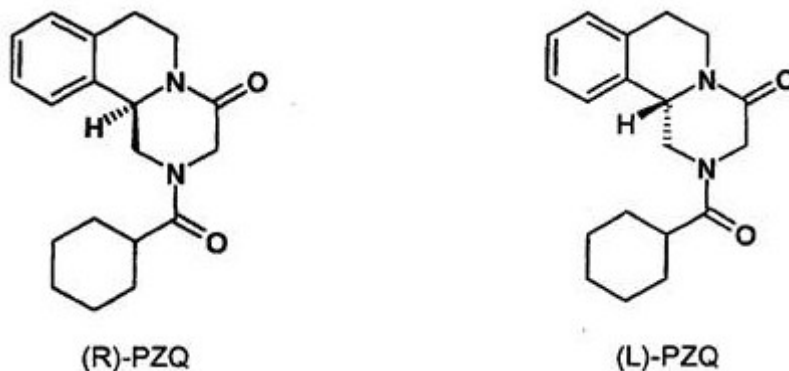
[0001] 本发明涉及制备吡喹酮(Praziquantel)及其前体和类似物、特别是对映体纯或对映体富集的吡喹酮及其前体和/或类似物的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 血吸虫病是由寄生虫引起的急性和慢性疾病。据WTO的信息,它影响全世界近2.4亿人口,超过7亿人生活在流行地区。世界各地有数百万人由于血吸虫病而患有严重的病态。吡喹酮是目前唯一推荐的用于由血吸虫种类感染人类引起的感染和疾病的药物。

[0004] 吡喹酮(PZQ)在二十世纪八十年代初期作为外消旋混合物注册、批准和商业化。然而,已经证明只有(R)-对映体是活性的(强效体)(P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert Medical Research Reviews 3,147(1983))。

[0005]



[0006] 外消旋吡喹酮有令人厌恶的苦味。这导致接受问题-特别是在幼儿的治疗中。除了活性上的差异之外,(R)-吡喹酮强效体也被认为比(S)-吡喹酮弱效体具有更小的苦味(T. Meyer等(2009) PLoS Negl Trop Dis 3(1): e357)。因此,需要适于制备对映体富集或优选甚至纯的(R)-吡喹酮的经济的制作方法。

[0007] 在过去的几十年中,为了开发(R)-吡喹酮或其类似物的制造方法进行了许多尝试。这些尝试可分为两组,首先是对映选择性合成途径,其次是产生外消旋混合物并结合手性拆分的方法。鉴于后一种方法必然涉及额外的方法步骤,直接得到(R)-吡喹酮的方法可能主要更具吸引力。然而,确定合适的具有经济吸引力的对映选择性合成途径已经证明是非常困难的。对这种合成以及其它经济地制造(R)-吡喹酮的方法的追求仍在继续。

[0008] 本发明的描述

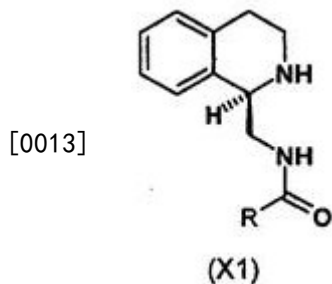
[0009] 因此,本发明的目的是提供制备吡喹酮及其类似物的有效方法,该方法适于提供对映体富集或纯的对映体(R)-吡喹酮或其类似物,特别是合适的立体选择性合成途径,其允许制备对映体富集或甚至对映体纯的(R)-吡喹酮或其类似物,而不必要求手性分离。尽管如此,本发明的另一个目的是提供有利的方法用于在最终产物和中间产物方面制备所需对映体,包括与起始物质相比具有更有利百分比的所需对映体的对映体混合物。

[0010] 该目的令人惊奇地通过新的合成途径解决,该合成途径允许(R)-吡喹酮及其类似物的立体选择性合成。由于鉴定和制备了新的关键中间体化合物,而使得该新的合成途径成为可能。除了立体选择性合成之外,关键的中间体化合物还为被认为是有利的外消旋或

对映体富集的或纯的吡喹酮或其类似物的非立体选择性合成途径开辟了可能性。当然,本发明不限于吡喹酮本身,而是同样适用于其类似物。如下所述,本发明还为任何反应副产物或较不理想的对映体或对映体混合物提供了有吸引力的再循环方法。

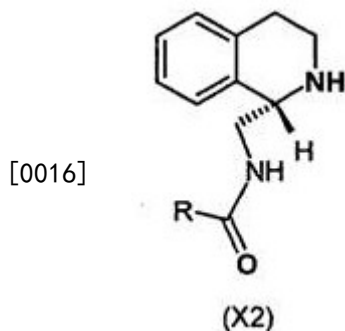
[0011] 特别地,本发明在第一方面提供了方法,该方法用于制备:

[0012] (i) 根据下式 (X1) 的光学活性化合物



[0014] 或

[0015] (ii) 根据下式 (X2) 的光学活性化合物

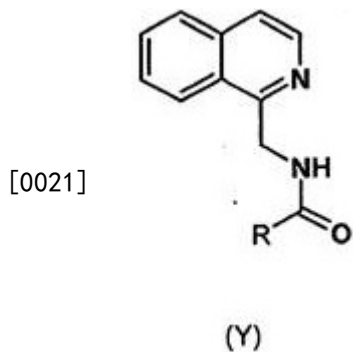


[0017] 或

[0018] (iii) 这两者的混合物,

[0019] 其中在式 (X1) 和式 (X2) 中,R选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基和任选取代的芳基,

[0020] 包括:使根据具有上述R的下式 (Y) 的化合物:



[0022] 进行氢化步骤。

[0023] 不用说,部分R在根据式 (Y) 的化合物和根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物中是相同的。

[0024] C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基和芳基具有本领域通常的含义: C_1-C_8 烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7或8个C原子的直链(非支链)或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基,其中甲基和乙基是最优选的。 C_3-C_8 环烷基包括具有3、4、5、6、7或8个环C原子的饱和环状烃环系统,并且包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和

环辛基,其中最优选环己基。芳基包括芳族碳环系统,苯基是示例性实施方案,其中芳基可以是未取代的或取代的,例如被一个、两个或更多个选自以下的取代基取代:氨基、其中酰基可以含有至多四个碳原子的酰基氨基、卤素、羟基、甲氧基或硝基。

[0025] 在本发明的优选实施方案中,R是甲基或环己基,最优选是环己基。环己基明显是优选的,因为它允许随后的吡啶酮的直接合成。同样地,对于(R)-吡啶酮的合成,优选根据权利要求1的方法产生根据式(X1)的化合物,其具有(R)构型,或根据式(X1)或(X2)的化合物的混合物,其中根据式(X1)的化合物以过量(与根据式(X2)的化合物相比)存在。因此,根据权利要求1的方法优选以对映体富集或对映体纯的形式产生式(X1)的化合物。

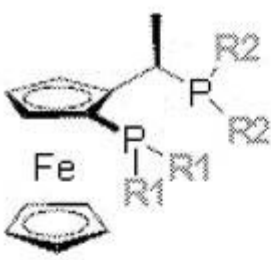
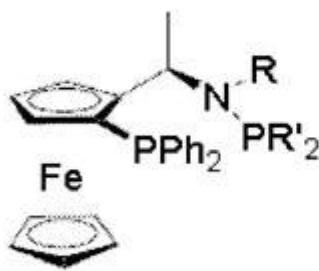
[0026] 在本发明的最优选实施方案中,在制备根据式(X1)或式(X2)或两者的混合物的光学活性化合物的方法中,氢化步骤是在催化剂存在下的不对称氢化步骤,并且如果获得根据式(X1)或式(X2)的光学活性化合物的混合物,则混合物包含过量的根据式(X1)的化合物或根据式(X2)的化合物。换句话说,不对称氢化产生根据式(X1)或式(X2)的对映体富集或对映体纯的化合物。

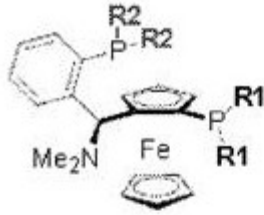
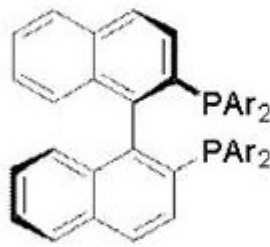
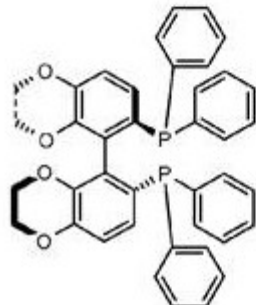
[0027] 优选地,根据式(X1)或式(X2)的化合物以至少10%,优选至少20%,更优选至少30%,至少40%,至少50%,至少60%,至少70%,至少80%或明显最优选至少85%,至少90%,至少95%或100%的对映体过量存在于混合物中。在(R)-吡啶酮的制备中,式(X1)的化合物通常是所需的中间体。

[0028] 有利地,不对称氢化中使用的催化剂是基于铱的催化剂。但是,使用其它催化剂如铑或钌也是可行的。

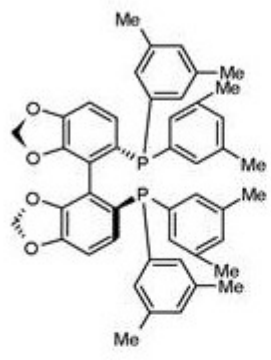
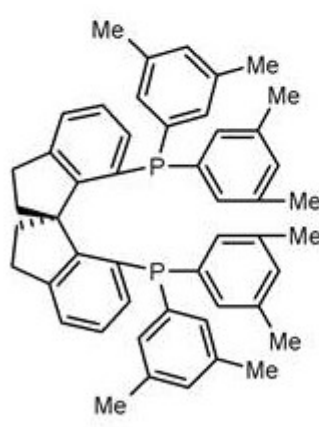
[0029] 优选地,基于铱的催化剂由铱与手性配体的组合组成或包含铱与手性配体的组合。更优选地,基于铱的催化剂由铱化合物例如 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{C1}]_2$ 和手性膦配体的混合物组成或者包含该混合物。为了本发明的目的,手性膦配体将包括任何包含膦部分并包含手性中心的配体。例如,基于铱的催化剂由铱化合物例如 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{C1}]_2$ 和选自Josiphos配体家族、BoPhoz配体家族、Taniaphoz配体家族、BINAP专利家族和其它配体的配体的混合物组成或包含该混合物,如下所述和说明。优选地,基于铱的催化剂由铱化合物例如 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{C1}]_2$ 和以下配体之一的混合物组成或包含该混合物:

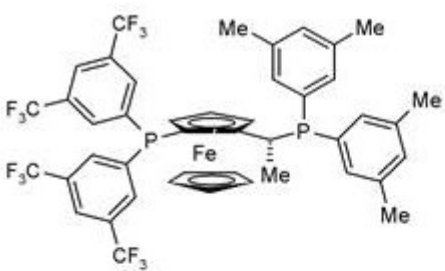
[0030]

Josiphos 配体家族 (R)-(S _p)	 <p>(R)-(S_p)-Josiphos</p> <p>R1=t-Bu R2=Ph R1=Ph R2=Ph R1=Ph R2=二甲苯基 (=R)-Xyliphos</p>
Josiphos 配体家族 (S)-(R _p)	<p>(S)-(R_p)-Josiphos</p> <p>R1=t-Bu R2=Ph R1=Ph R2=Ph R1=Ph R2=二甲苯基 (=S)-Xyliphos</p>
BoPhoz 配体家族(R)	 <p>(R)-BoPhoz</p> <p>(R)-Me-BoPhoz: R=Me, R'=Ph (R)-Me-BoPhoz (Xyl): R=Me, R'=二甲苯基 (R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph) R=Me, R'=3,5-F-Ph</p>
BoPhoz 配体家族(S)	<p>(S)-Me-BoPhoz: R=Me, R'=Ph (S)-Me-BoPhoz (Xyl): R=Me, R'=二甲苯基 (S)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph) R=Me, R'=3,5-F-Ph</p>

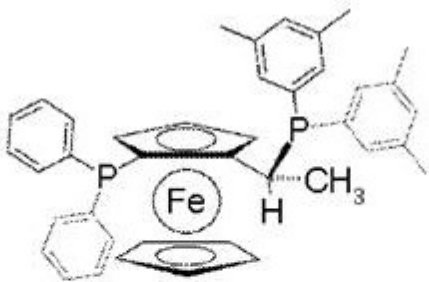
Taniaphos 配体家族 (R)-(S _p)	 <p>(R)-(S_p)-Taniaphos (R)-1-[(S_p)-α-(二甲基氨基-2-(二苯基磷基)苄基]-2-二苯基磷基二茂铁 R1= Ph R2= Ph</p>
Taniaphos 配体家族 (S)-(R _p)	<p>(S)-(R_p)-Taniaphos (S)-1-[(R_p)-α-(二甲基氨基-2-(二苯基磷基)苄基]-2-二苯基磷基二茂铁 R1= Ph R2= Ph</p>
BINAP 配体家族(R)	 <p>(R)-二甲苯基-BINAP Ar = 3,5-Me₂-Ph</p>
BINAP 配体家族(S)	<p>(S)-二甲苯基-BINAP Ar = 3,5-Me₂-Ph</p>
	

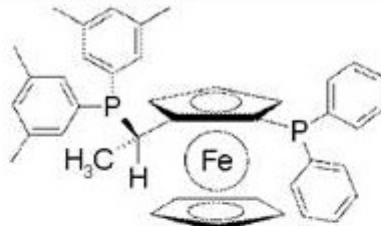
[0031]

	(R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-二-1,4-苯并二氧杂环己烯(benzodioxine)
	(S)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-二-1,4-苯并二氧杂环己烯
	 <p>(S)-5,5'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯(benzodioxole)</p>
[0032]	(R)-5,5'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯
	 <p>(R)-7,7'-双[二(3,5-二甲基苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺二茛满</p>
	(S)-7,7'-双[二(3,5-二甲基苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺二茛满

[0033]	 <p>(R)-1-[(S)-2-[[3,5-二-三氟甲基苯基]膦基]二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦</p>
	<p>(S)-1-[(R)-2-[[3,5-二-三氟甲基苯基]膦基]二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦</p>
	<p>(R)-C3-TuncPhos</p> <p>(R)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二氧杂环壬四烯(dioxonin)</p>
	<p>(S)-C3-TuncPhos</p> <p>(S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二氧杂环壬四烯</p>

[0034] 在Josiphos专利家族中,以下配体是优选的:

[0035]	<p>A</p>  <p>(R)-1-[(S)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦 (R)-1-[(S_p)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦 本文缩写为: (R)-Xyliphos</p>
B	

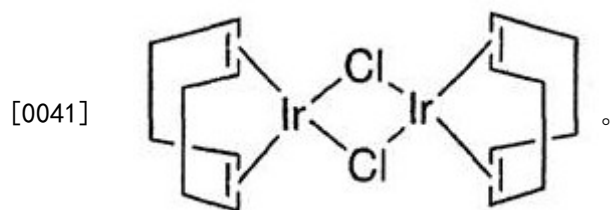
[0036]	 <p>(S)-1-[(R)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦 (S)-1-[(R_p)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二-3,5-二甲苯基膦 本文缩写为: (S)-Xyliphos</p>
C	(R)-1-[(S _p)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二苯基膦
D	(S)-1-[(R _p)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二苯基膦

[0037] 作为本领域一般的常识,如果催化剂系统中的某种对映体例如催化剂系统中的(R)对映体允许产生氢化产物的某种对映体例如(S)对映体,则催化剂系统的相应的另一种对映体,例如该实例中的(S)对映体将导致氢化产物的相应的另一种对映体,例如本实例中的(R)对映体。

[0038] 在其中R是环己基的式(X1)化合物的合成中,优选使用下列配体:

[0039] (S)-Xyliphos、(R)-1-[(S_p)-2-二苯基膦基]-二茂铁基]乙基-二苯基膦、(R)-1-[(S_p)-α-(二甲基氨基-2-(二苯基膦基)苄基)-2-二苯基膦基]-二茂铁和(R)-Xyl-BINAP。这些配体还优选与添加剂例如碘一起例如以至少5mol%,更优选至少50mol%或至少100mol%的量使用。

[0040] [Ir(COD)Cl]₂代表环辛二烯氯化铱二聚体,以如下结构表示:



[0042] 在示例性实施方案中,在催化剂存在下进行的不对称氢化步骤涉及以下至少一者:

[0043] - 升高的温度,该温度优选至少60°C,例如至少80°C,至少90°C或至少100°C;

[0044] - 溶剂,该溶剂选自二噁烷、THF、Me-THF、IPA、DCE、DCM、乙酸乙酯、甲苯、α,α,α-三氟甲苯;二甲苯,优选间二甲苯或对二甲苯;均三甲苯或其任何两种或更多种的混合物;

[0045] - 至少一种添加剂,其优选选自碘(I₂)、碘化物、磷酸(H₃PO₄)、乙酸(AcOH)、HI、HBF₄,优选至少5mol%,更优选至少50mol%,更优选至少100mol%的量;

[0046] - 至少0.05mmol/l,例如至少10mmol/l,至少100mmol/l的底物浓度;

[0047] - 至少50/1底物/催化剂的催化剂负载量;例如至少100/1,至少250/1,至少500/1和

称为R'。

[0060] 优选地,如上所述制备根据式(Q1)或式(Q2)的对映体纯或对映体富集的化合物的方法进一步包括:

[0061] (a)使(i)根据式(X1)的光学活性化合物或(iii)根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X1)的化合物过量存在,与化合物Y-CO-CH₂-X反应,其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基,X是F、Cl或Br,最优选与氯乙酰氯(Cl-C(=O)-CH₂Cl)反应,得到根据式(Q1)的化合物;

[0062] 或

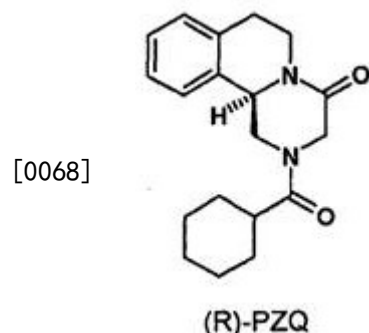
[0063] (b)使根据式(X2)的光学活性化合物或(iii)根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X2)的化合物过量存在,与化合物Y-CO-CH₂-X反应,其中Y是F、Cl或Br或-O-CO-烷基,X是F、Cl或Br,最优选与氯乙酰氯(Cl-C(=O)-CH₂Cl)反应,得到根据式(Q2)的化合物。

[0064] 在所述方法中,式(X1)和(X2)中的R与式(Q1)和(Q2)中的相同。

[0065] 在“-O-CO-烷基”部分中,烷基包括具有1至6个碳原子的烷基或具有4至6个环C原子的环烷基。

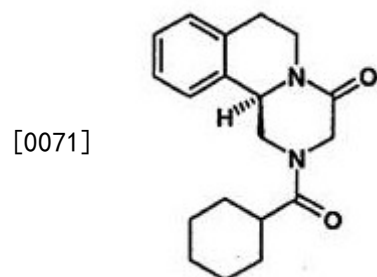
[0066] 由上述显而易见的是,在式(X1)或(X2)的化合物与化合物Y-CO-CH₂-X的反应中,维持立体化学/手性,使得所得产物(Q1)或(Q2)在各个环C原子上具有相同的构型。

[0067] 当然,最优选地,上述方法用于制备对映体纯或对映体富集的(R)-吡喹酮:



[0069] 在这种情况下,在根据式(X1)和(Q1)的化合物中R是环己基,并且在这种情况下,使用各个步骤(a)。因此在优选的实施方案中,本发明提供了制备对映体纯或对映体富集的(R)-吡喹酮的方法,包括如上对于化合物(Q1)和(Q2)描述的方法,使用根据式(X1)的光学活性化合物或(iii)根据式(X1)和式(X2)的化合物的混合物,该混合物中根据式(X1)的化合物过量存在,并且其中根据式(X1)和(Q1)的化合物中R是环己基。

[0070] 以不同的方式表达,本发明提供制备对映体纯或至少对映体富集的(R)-吡喹酮的方法,



[0083] 分离根据式 (X1) 的化合物与根据式 (X2) 的化合物,

[0084] 并使

[0085] (a) 根据式 (X1) 的化合物与化合物 $Y-CO-CH_2-X$ 反应, 其中 Y 是 F、Cl 或 Br 或 -O-CO-烷基且 X 是 F、Cl 或 Br, 最优选与氯乙酰氯 ($Cl-C(=O)-CH_2Cl$) 反应, 以获得根据式 (Q1) 的对映体纯或至少对映体富集的化合物;

[0086] 或

[0087] (b) 根据式 (X2) 的化合物与化合物 $Y-CO-CH_2-X$ 反应, 其中 Y 是 F、Cl 或 Br 或 -O-CO-烷基且 X 是 F、Cl 或 Br, 最优选与氯乙酰氯 ($Cl-C(=O)-CH_2Cl$) 反应, 以获得根据式 (Q2) 的对映体纯或至少对映体富集的化合物。

[0088] 因此, 在供选的实施方法中, 制备对映体纯或对映体富集的 (R)-吡嗪酮的方法包括:

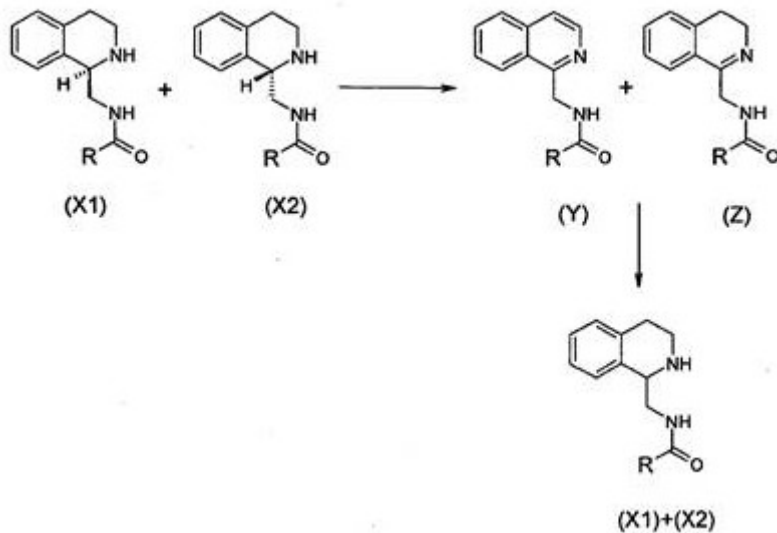
[0089] 根据如上所述的本发明方法制备其中 R 是环己基的式 (X1) 和式 (X2) 的化合物的混合物, 将根据式 (X1) 的化合物与根据式 (X2) 的化合物分离,

[0090] 并使根据式 (X1) 的化合物与 $Y-CO-CH_2-X$ 反应, X 和 Y 如上所述, 最优选与氯乙酰氯 ($Cl-C(=O)-CH_2Cl$) 反应, 得到对映体纯或对映体富集的 (R)-吡嗪酮。

[0091] 将根据式 (X1) 的化合物与根据式 (X2) 的化合物分离或者相反的分选可以涉及任何合适的已知的手性拆分方法, 例如通过非对映异构盐形成或手性色谱法的手性拆分。非对映异构盐形成可能涉及已知的合适的光学活性酸, 例如酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、二新戊酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、2-苯基-丁酸、樟脑酸、 β -樟脑磺酸、二硝基二苯酚酸或奎尼酸的 (+) - 和 (-) - 形式。然后将非对映异构盐从合适的溶剂如乙醇中结晶, 然后在合适的条件下 (例如碱性或酸性条件下) 释放非对映异构盐并通常用合适的溶剂如二氯甲烷或氯仿萃取后, 分离所需的对映体。

[0092] 分离式 (X1) 和 (X2) 化合物以对映体纯或对映体富集形式得到化合物 (X1) 的优选实例是通过形成非对映异构盐 (优选 D-(-)-酒石酸) 进行手性拆分, 优选与由乙醇结晶结合。通常在碱性条件下 (例如使用氢氧化钠) 释放非对映异构盐, 然后例如用二氯甲烷萃取, 并真空蒸发。

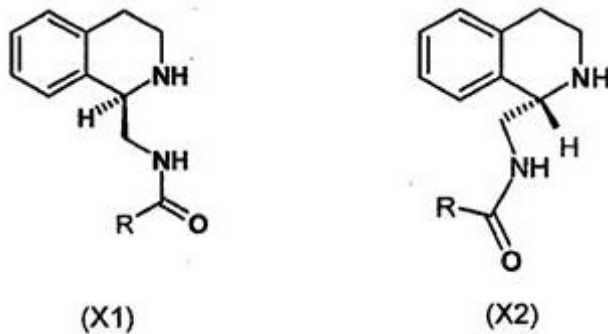
[0093] 有可能通过脱氢和随后的氢化来再循环手性分离的剩余物, 即不需要的对映体, 其可能与一些所需的对映体混合, 如以下反应方案所示, 其代表本发明的另一方面:



[0094]

[0095] 使式 (X1) 和 (X2) 的化合物进行脱氢步骤, 例如使用乙烯和 Pd-C 作为催化剂, 得到化合物 (Y) 及其脱氢衍生物 (Z) 的混合物。然后所述混合物可以如上所述经受氢化反应, 例如非选择性氢化反应, 例如使用氢气和作为催化剂的 Pt-C, 得到式 (X1) 和 (X2) 的化合物的混合物, 通常为外消旋混合物, 其可以例如经受另一个手性拆分步骤。

[0096] 因此, 另一方面, 本发明提供制备根据式 (X1) 的光学活性化合物和根据式 (X2) 的光学活性化合物或其盐的混合物的方法:



[0097]

[0098] 其中在式 (X1) 和式 (X2) 中, R 选自 C_1-C_8 烷基和 C_3-C_8 环烷基;

[0099] 其中所述化合物或其盐以第一比率 $RM1=X1:X2$ 存在于所述混合物中, 所述第一比率为 0.8-1.2, 优选 0.9-1.1, 最优选 1;

[0100] 包括以下步骤:

[0101] (a) 使根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物的混合物脱氢, 其中所述化合物以小于 0.8 或大于 1.2 的第二比率 $RM2=X1:X2$ 存在于所述混合物中, 以产生根据下式 (Y) 和式 (Z) 的化合物或其盐的混合物



[0102]

[0103] (b) 氢化所述根据式 (Y) 和式 (Z) 的化合物或其盐的混合物以获得第一比率RM1的式 (X1) 和 (X2) 化合物或其盐的混合物。

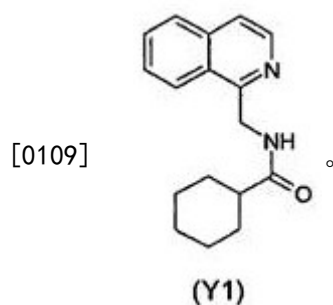
[0104] 从式 (X1) 和 (X2) 的化合物的比率显然可以看出,所述反应的目的是减少不需要的化合物(混合物中式 (X1) 或 (X2) 的化合物)的量,并且理想地达到外消旋混合物,其具有更有利量的需要的化合物并且因此可以更适合地进行(进一步)手性拆分步骤。

[0105] 通常,第二比率RM2的根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物或其盐的混合物将是手性拆分的不希望的剩余物,即所述混合物然后将通过分离根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物的混合物作为产物或作为副产物制备。不太通常的是,第二比率RM2的根据式 (X1) 和 (X2) 的化合物或其盐的混合物可以是根据本发明方法的根据式 (Y) 的化合物的不对称氢化步骤的结果,特别是如果所述不对称氢化导致过量的不需要的对映体。

[0106] 该盐可以是可适当地进行脱氢和氢化步骤的化合物的任何盐形式。如果初始混合物是手性拆分步骤的结果或剩余物,则该盐可以是非对映异构盐,即相应化合物与非对映异构抗衡离子的盐。

[0107] 这两个步骤可以在不分离中间产物的情况下进行。或者,可以分离中间产物,即式 (Y) 和 (Z) 的化合物。

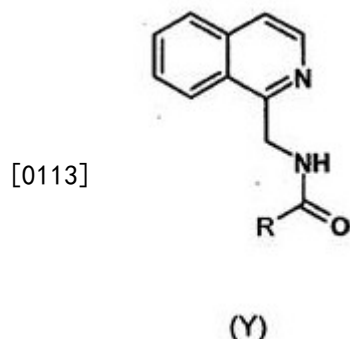
[0108] 另一方面,本发明涉及根据下式 (Y1) 的化合物,



[0110] 该化合物被认为是本发明合成中的关键中间体,特别是允许以立体选择性的方式制备 (R) -吡喹酮。

[0111] 因此,本发明进一步提供了式 (Y1) 化合物用于制备 (R) -吡喹酮的用途,或者不同地表述,提供了使用化合物 (Y1) 作为起始或中间体化合物制备 (R) -吡喹酮的方法。

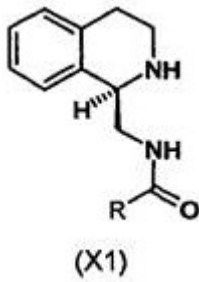
[0112] 更一般地,本发明进一步提供了式 (Y) 化合物



[0114] 用于制备

[0115] (i) 根据下式 (X1) 的光学活性化合物,

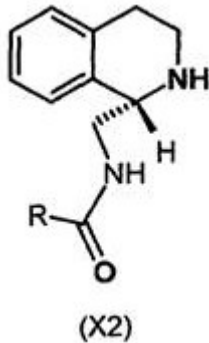
[0116]



[0117] 或

[0118] (ii) 根据下式 (X2) 的光学活性化合物

[0119]



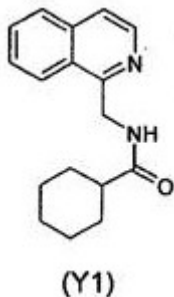
[0120] 或

[0121] (iii) 这两者的混合物的用途,

[0122] 其中R(在(Y)以及(X1)和(X2)中)选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基和任选取代的芳基,最优选环己基。

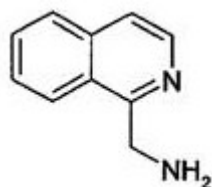
[0123] 本发明还提供了制备式(Y1)化合物的方法,

[0124]



[0125] 包括使[(异喹啉-1-基)-甲基]-胺

[0126]



[0127] 与基于环己烷羧酸的酰化剂反应。将环己烷羧基衍生物与胺偶联有不同的方式,例如通过形成中间体酰化剂并分离,然后氨解;在分开的步骤中形成反应性酰化剂,然后立即用胺处理;或通过加入活化剂或偶联剂在胺的存在下由环己烷羧酸原位生成酰化剂。基于环己烷羧酸的酰化剂可以是例如在活化剂或偶联剂存在下的环己烷羧酸,或者优选选自环己烷羧酰氯、环己烷羧酸酐以及环己烷羧酸和新戊酸的混合酸酐的环己烷羧酸衍生物。

[0128] 环己烷羧酸和新戊酸的混合酸酐可以在作为碱的叔胺存在下例如由环己烷羧酸和新戊酰氯原位制备。与环己烷羧酸的反应本身涉及使用活化剂或偶联剂或两者。从胺开始形成酰胺是很确定的。合适的反应物或反应条件的其它例子,包括缩合剂和活化剂,可以见于Montalbette C.A.G.N.等,“*Amide bond formation and peptide coupling*”, *Tetrahedron* 61 (2005) pp. 10827-10852,其全部内容通过引用并入本文。

[0129] 与环己烷羧酰氯的反应是优选的,并且优选在碱性条件下进行,例如在包含THF和碱性水溶液例如NaOH水溶液的溶剂系统中进行。其它合适的溶剂包括例如DCM、二噁烷、甲苯和甲基叔丁基醚。

[0130] 通常,用于制备本发明化合物的原料以及催化剂可以通过如下实施例中所述的方法或通过本身已知的方法制备,如合成有机化学文献(例如Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*)中所述的,并且是本领域技术人员已知的,或者可以商业获得的方法。

[0131] 以下实施例说明了本发明的化合物和方法,该实施例不应认为是对本发明的限制。除非另有说明,否则可变因素(如有)应与上述含义相同。

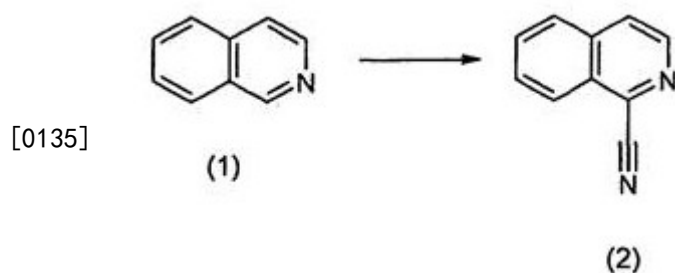
[0132] 缩写:

ee	对映体过量
HPLC	高效液相色谱
J	偶合常数
m	多重峰
mL	毫升
mp	熔点
MS	质谱
(S) -PZQ	(S) -吡嗪酮
(R) -PZQ	(R) -吡嗪酮
RT	室温
Temp	温度
[S]	底物浓度
S	底物
C	催化剂
s	单峰
t	三重峰
THF	四氢呋喃
[Ir(COD)Cl] ₂	环辛二烯氯化铱二聚体
3,5-Me ₂ -Ph	3,5-二甲基苯基(二甲苯基)
Ph	苯基
t-Bu	叔丁基
3,5-F-Ph	3,5-二氟苯基
Me ₂ -Ph	二甲基苯基(二甲苯基)
Me	甲基
Et	乙基

iPr	异丙基
Bn	苄基
c-Hex	环己基
TEBAC	苄基三乙基氯化铵
Me-THF	2-甲基四氢呋喃
IPA	异丙醇
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯

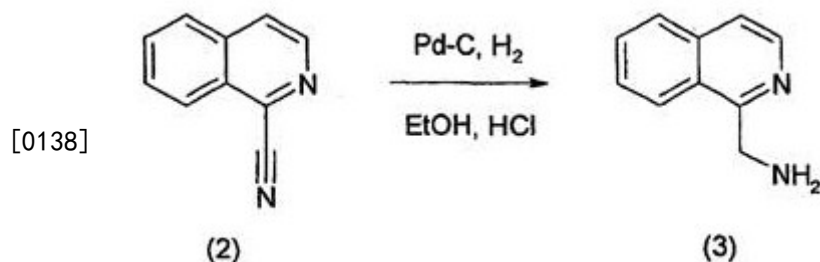
[0133] 实施例1: (R)-吡喹酮的合成: 途径1

[0134] 步骤1: 异喹啉腈 (2) 的制备



[0136] 异喹啉腈 (2) 是可商购的, 并且可以根据所报道的程序由异喹啉 (1) 制备, 例如以下报道的程序: J.M.Wefer, A.Catala, F.D.Popp, Chem. Ind. (London) 1965, 140-141; J.M.Wefer, A.Catala, F.D.Popp, J. Org. Chem. 1965, 30, 3075-3077; M.D.Rozwadowska, D.Brozda, Can. J. Chem. 1980, 58, 1239-1242和D.L.Boger, C.E.Brotherton, J.S.Panek, D.Yohannes, J. Org. Chem. 1984, 49, 4056-4058, 其全部内容通过引用并入本文。

[0137] 步骤2: [(异喹啉-1-基)-甲基]-胺 (3) 的制备



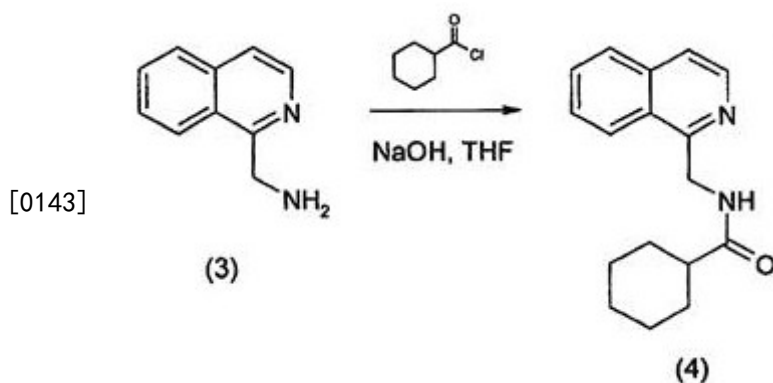
[0139] 在室温搅拌下, 将18g (0.117mol) 异喹啉腈 (2) 溶于乙醇 (250g) 和18.6g盐酸 (32%) 中。加入7.8g湿的钯-碳 (5%) 后, 施加大气压下的氢气17小时。之后, 将所得混合物经硅藻土过滤并将滤液真空浓缩。然后将残余物溶于二氯甲烷 (150g) 和32%NaOH水溶液 (55g) 的双相混合物中。分离各相, 水层用二氯甲烷 (200g) 萃取三次。最后将合并的有机层蒸发, 得到为浅棕色固体的[(异喹啉-1-基)-甲基]-胺 (3) (20.4g, 90%收率)。

[0140] [(异喹啉-1-基)-甲基]-胺的表征:

$C_{10}H_{10}N_2$ (158.20 $g \cdot mol^{-1}$), mp. 211-212°C

[0141] 1H NMR(d^6 -DMSO): 8.47 (d, $J=5Hz$, $1H_{arom}$), 8.26 (d, $J=8Hz$, $1H_{arom}$), 7.96 (d, $J=8Hz$, $1H_{arom}$), 7.77 (t, $J=6Hz$, $1H_{arom}$), 7.71 (d, $J=5Hz$, $1H_{arom}$), 7.67 (t, $J=6Hz$, $1H_{arom}$), 4.39 (s, 2H), 2.70 (bs, NH_2)

[0142] 步骤3:N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4)的制备



[0144] 将58.9g (0.372mol) [(异喹啉-1-基)-甲基]-胺(3)在室温搅拌下溶于THF (250g)中。加入51.2g (0.410mol)的32%的NaOH水溶液和水(150g)。将混合物冷却至10°C,然后在10-15°C下2.5小时内滴加60g (0.410mol)环己烷羧酰氯的THF (50g)溶液。将所得的两相混合物在室温下搅拌2小时,然后加入2N HCl (191g)。加入300g甲基四氢呋喃和350g水使相分离,分离水层,用1N HCl (190g)萃取有机相两次。将水相合并,用甲基四氢呋喃(200g)洗涤,然后用32%的NaOH水溶液(106g)中和。加入甲基四氢呋喃(200g),分离各相,水相用甲基四氢呋喃(200g)萃取两次,最后蒸发合并的有机相,粗固体残余物由乙酸乙酯重结晶,干燥后得到N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4),其为白色至淡黄色固体(69.9g,70%收率)。第二批晶体可以通过从乙酸乙酯中重结晶母液残余物分离(15g,总收率85%)。

[0145] N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺的表征:

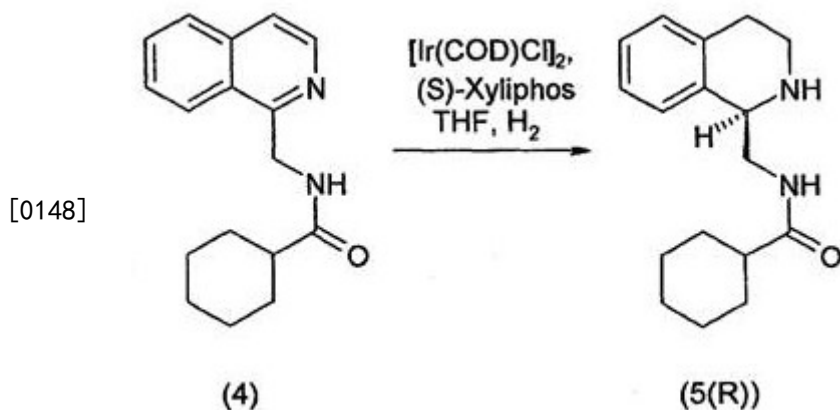
$C_{17}H_{20}N_2O$ (268.36 $g \cdot mol^{-1}$), mp. 126-128°C

1H NMR($CDCl_3$): 8.44 (d, $J=6Hz$, $1H_{arom}$), 8.12 (ddd, $J=9Hz$, $J=3Hz$, $J=0.5Hz$, $1H_{arom}$), 7.85 (dt, $J=9Hz$, $J=0.5Hz$, $1H_{arom}$), 7.59-7.75 (m, $3H_{arom}$), 7.55 (bs, NH), 5.06 (d, $J=6Hz$, 2H), 2.31 (tt, $J=9Hz$, $J=3Hz$, 1H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.22-1.39 (m, 3H)

[0146] ^{13}C NMR($CDCl_3$): 176.2 (s, $1C=O$), 154.8 (s, $1qC_{arom}$), 140.9 (s, $1C_{arom}$), 136.0 (s, $1qC_{arom}$), 130.4 (s, $1C_{arom}$), 127.8 (s, $1C_{arom}$), 127.3 (s, $1C_{arom}$), 125.9 (s, $1qC_{arom}$), 123.9 (s, $1C_{arom}$), 120.4 (s, $1C_{arom}$), 45.6 (s, CH), 41.9 (s, $1CH_2$), 29.8 (s, $2CH_2$), 25.9 (s, $3CH_2$)

MS (EI) m/z (%): 268 (19) [M], 250 (18), 221 (10), 195 (19), 185 (27), 182 (15), 157 (100), 142 (36), 130 (11), 115 (28), 77 (4)

[0147] 步骤4:[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷羧酸-酰胺(5(R))的制备



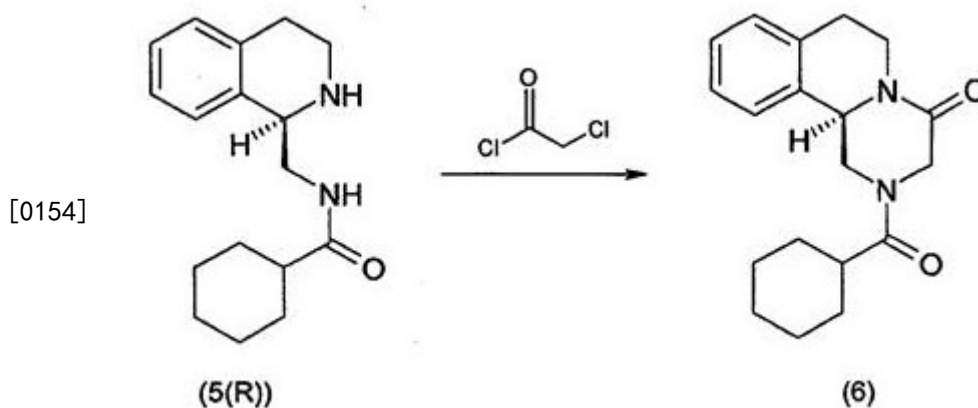
[0149] 在惰性化手套箱中将11.51mg (0.019mmol) 催化剂前体 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和26.17mg (0.041mmol) (S)-Xyliphos混合在一起,并溶于THF (5g)中。将0.2g (0.75mmol) N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4)在高压釜中,在氮气下,在室温下,溶于THF (25g)中。用注射器将催化剂溶液加入到高压釜中,然后施加100巴的氢气压力并加热至75°C。在24小时反应时间内,压力上升到110巴,得到向目标[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷羧酸-酰胺(5(R))的56%的转化率,其在本文中也被称为(R)-PZQ-甲酰胺,对映体选择性 $ee=64\%$ 。反应混合物最终可以蒸发,通过色谱纯化并最终从正庚烷/乙醇中结晶,以将(R)-PZQ-甲酰胺(5(R))的 ee 提高至96%。

[0150] [(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷羧酸-酰胺的表征:

[0151] $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (272.39 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$), mp. 110-112°C

[0152] NMR数据完全符合外消旋体的数据(见下文)。

[0153] 步骤5: (R)-吡嗪酮的制备



[0155] 可由[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷羧酸-酰胺(5(R)) ((R)-PZQ-甲酰胺)通过用氯-乙酰氯按照已知的方法环化来制备(R)-吡嗪酮((R)-PZQ)(6),所述方法例如Sergovskaya和Chernyak (1991)描述的方法,由Roszkowski, P.等在Tetrahedron: Asymmetry 17 (2006) 1415-1419中重复。向胺(1R)-7[在本案中为(5(R))](110mg, 0.39mmol)在1.0mL CH_2Cl_2 中的搅拌溶液中加入50%NaOH (0.12mL, 1.33mmol)的溶液,然后加入氯乙酰氯 (0.034mL, 0.43mmol)的0.15mL CH_2Cl_2 溶液。0.5小时后,加入TEBAC (9mg, 0.04mmol)并将混合物加热并在回流下搅拌2小时。此后,加入一部分3mL水,混合物用 CH_2Cl_2 (2×3mL)萃取。用水 (2×2mL)、5%HCl (2mL)、再次用水 (2mL)洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干

干燥。蒸发溶剂后,残余物用硅胶柱色谱纯化,用氯仿/甲醇0-0.3%MeOH作为溶剂系统,得到93mg(77%) (1R) - (-) -8[本案中为(R) -PZQ]。

[0156] (R) -PZQ的表征:

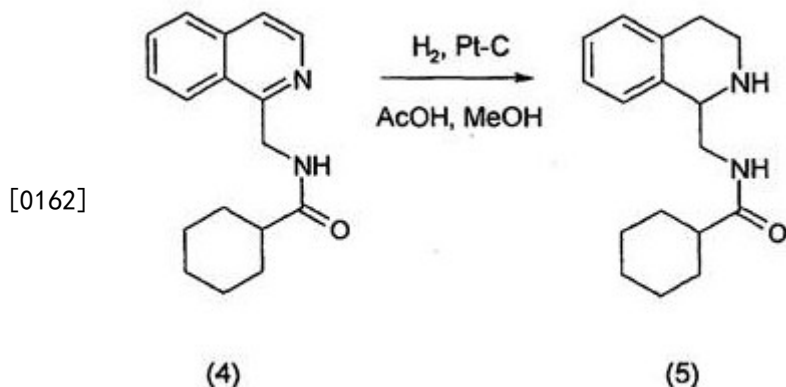
[0157] $C_{19}H_{24}N_2O_2$ ($312.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), mp. 110-111°C

[0158] 分析数据已知并描述。

[0159] 实施例2:(R) -吡喹酮的合成:途径2

[0160] N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4)的制备中步骤1至3与途径1中的相同。

[0161] 步骤4:N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺(5)的制备



[0163] 在室温搅拌下将21g(0.078mol) N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4)溶于甲醇(MeOH,145g)和冰醋酸(AcOH,2.18g,0.036mol)。加入11.8g湿的铂/活性炭(5%)(Pt-C)后,施加2.6巴的氢气(H_2)压力和35°C的温度16小时,然后将混合物用硅藻土过滤,滤液真空浓缩。将残余物吸收于二氯甲烷(200g)中,用NaOH(5%)洗涤直至pH达到12-13。相分离后,将水层用二氯甲烷(90g)萃取,将合并的有机相用水(75g)洗涤三次,达到pH 7,最后蒸发。将残余物由乙酸乙酯重结晶,干燥后得到N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺(5)的外消旋混合物,为浅黄色晶体(14.5g,68%收率)。

[0164] N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷-羧酸-酰胺的表征:

$C_{17}H_{24}N_2O$ ($272.39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), mp. 106-108°C

1H NMR($CDCl_3$): 7.12-7.03 (m, $3H_{arom}$), 7.03-6.93 (m, $1H_{arom}$), 6.27 (t, $J=6\text{Hz}$, NH), 3.97 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 3H)

[0165]

^{13}C NMR($CDCl_3$): 176.4 (s, $1C=O$), 136.0 (s, $1C_{arom}$), 135.4 (s, $1C_{arom}$), 129.3 (s, $1C_{arom}$), 126.5 (s, $1C_{arom}$), 126.4 (s, $1C_{arom}$), 126.1 (s, $1C_{arom}$), 55.0 (s, $1CHN$), 45.5 (s, $1CH$), 43.3 (s, $1CH_2$), 39.8 (s, $1CH_2$), 29.7 (s, $2CH_2$), 29.6 (s, $1CH_2$), 25.7 (s, $3CH_2$)

MS (EI) m/z (%): 273 (100) $[M+H]^+$

[0166] 步骤5:外消旋的N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺(5)的手性拆分



[0168] 外消旋的N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺(5)可以通过形成和由乙醇中结晶与D-(-)-酒石酸的非对映异构盐来拆分。在碱性(NaOH)条件下释放非对映异构盐,用二氯甲烷萃取并真空蒸发后,得到[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺(5(R)),为白色固体,收率60%,*ee*为96%。

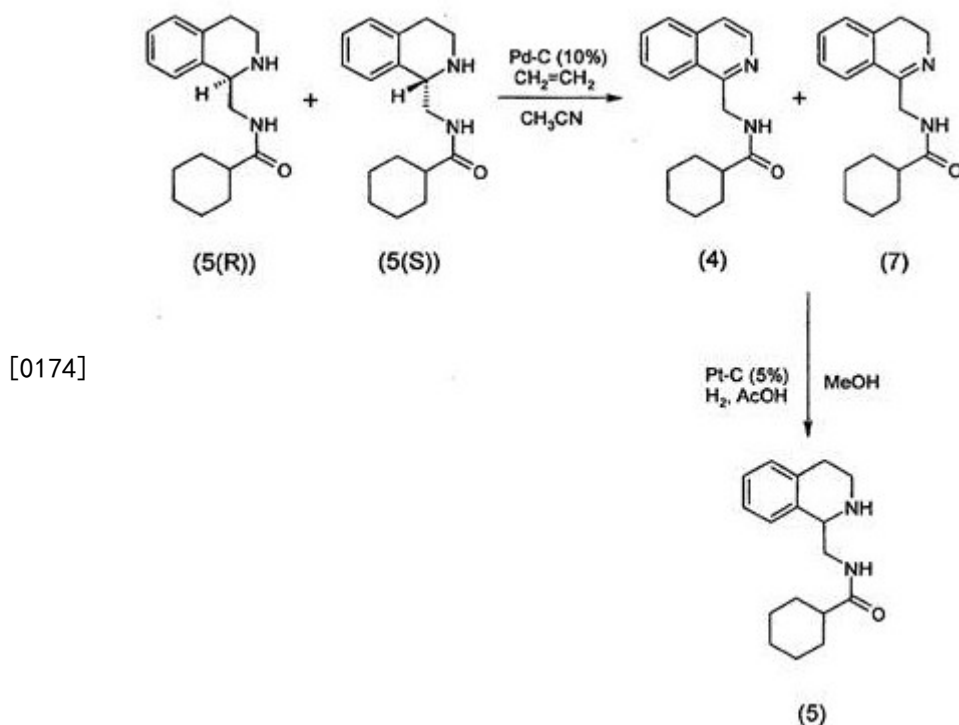
[0169] 例如在DE 2504250(实施例91)中描述了另一合适的方法:将16.5g(D-(-)-酒石酸在300mL甲醇中的溶液加入到21.7g外消旋N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺(在DE 2504250中以不同方式制备)在300mL甲醇中的溶液中。将溶剂蒸馏出,并将残余物由乙醇重结晶直至熔点升高至约207°C。该盐溶于水中,使溶液呈碱性,然后用氯仿或二氯甲烷萃取。用硫酸镁干燥并蒸馏去溶剂后,获得[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺(5(R))。

[0170] [(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺的表征:

[0171] $C_{17}H_{24}N_2O$ ($272.39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), mp. 110-112°C

[0172] 步骤6(任选):[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺的再循环

[0173] [(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺或(S)构型的化合物过量的[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺和[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺的混合物可以通过脱氢和再氢化再循环以产生化合物的外消旋混合物用于进一步的手性拆分,如下所示:



[0175] 将来自上述手性拆分步骤5的母液和洗液蒸发,用二氯甲烷和氢氧化钠水溶液处理。用二氯甲烷萃取水层后,将合并的有机层真空蒸发,得到[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺和一些残余的[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷-羧酸-酰胺的混合物。

[0176] 将5g (0.018mol) 蒸发残余物溶于乙腈 (30g) 中,加入2.5g Pd-C (10%), 然后施加10巴的乙烯压力,随后加热至100℃保持18小时,高压釜内的内部压力达到最高20巴。最后将混合物用硅藻土过滤,用温乙腈洗涤催化剂,真空浓缩所得滤液,得到4.5g含有N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺 (4) (53.6%) 及其脱氢衍生物 (7) (44.3%) 的混合物的浅棕色固体。

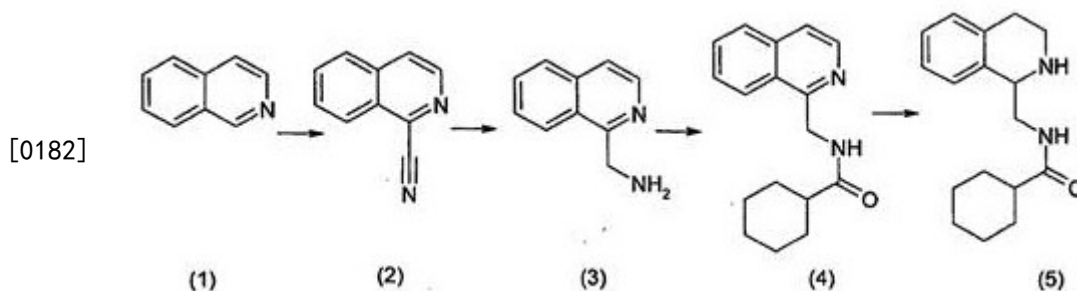
[0177] 将该残余混合物直接用于氢化,并溶于甲醇 (63g) 和乙酸 (0.178g, 0.003mol) 中。加入1.8g (0.008mol) 湿铂/活性炭 (5%) 后,施加2.8巴的氢气压力和36℃的温度7小时,然后将混合物用硅藻土过滤并将滤液真空浓缩。将残余物吸收于二氯甲烷 (40g) 中,用NaOH (5%) 洗涤直至pH达到12-13。相分离后,水层用二氯甲烷 (20g) 萃取,合并的有机相用水 (30g) 洗涤三次,达到pH 7,最后蒸发。残余物从乙酸乙酯中重结晶,干燥后得到1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷-羧酸-酰胺,为淡黄色晶体 (2.92g, 收率65%)。随后可将该物质用于手性拆分的进一步步骤。

[0178] 步骤7: (R)-吡喹酮的制备

[0179] (R)-吡喹酮((R)-PZQ) (6) 可由[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-环己烷羧酸-酰胺如实施例1的步骤5中所述制备。

[0180] 实施例3: 外消旋吡喹酮的合成

[0181] 步骤1至4与实施例2 (途径2) 相同:



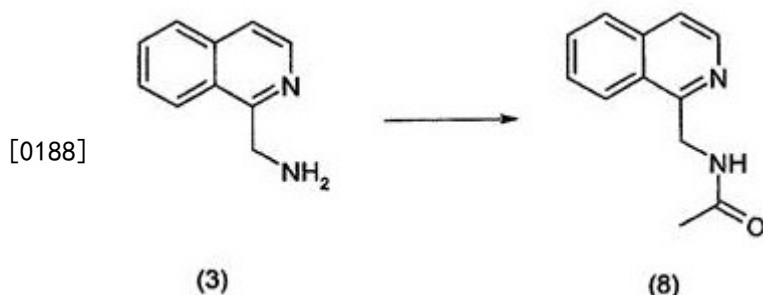
[0183] 步骤5:外消旋吡嗪酮的制备

[0184] 以与实施例1的步骤5中所述相同的方式由外消旋1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺制备外消旋吡嗪酮(PZQ)。

[0185] 实施例4: [(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基-甲基)]-环己烷羧酸-酰胺的合成

[0186] 步骤1和2与实施例1至3中的步骤1和2相同。

[0187] 步骤3:N-异喹啉-1-基-甲基-乙酰胺的制备



[0189] 类似于制备N-(1-异喹啉-1-基-甲基)-环己烷羧酸-酰胺(4)(实施例1中的步骤3)通过使[(异喹啉-1-基)-甲基]-胺(3)与乙酰氯反应合成N-异喹啉-1-基-甲基-乙酰胺(8)。

[0190] N-异喹啉-1-基-甲基-乙酰胺的表征:

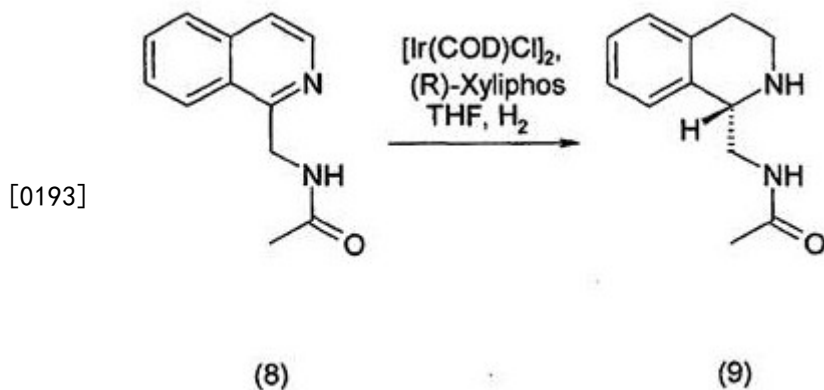
$C_{12}H_{12}N_2O$ (200.24 $g \cdot mol^{-1}$), mp. 127.5-130.5°C

1H NMR($CDCl_3$): 8.41 (d, $J=6Hz$, $1H_{arom}$), 8.10 (ddd, $J=9Hz$, $J=3Hz$, $J=0.5Hz$, $1H_{arom}$), 7.84 (dt, $J=9Hz$, $J=0.5Hz$, $1H_{arom}$), 7.58-7.75 (m, $3H_{arom}$), 7.55 (bs, NH), 5.05 (d, $J=6Hz$, 2H), 2.16 (s, 3H)

[0191] ^{13}C NMR($CDCl_3$): 170.2 (s, $1C=O$), 154.4 (s, $1qC_{arom}$), 140.8 (s, $1C_{arom}$), 135.9 (s, $1qC_{arom}$), 130.4 (s, $1C_{arom}$), 127.8 (s, $1C_{arom}$), 127.3 (s, $1C_{arom}$), 125.8 (s, $1qC_{arom}$), 123.8 (s, $1C_{arom}$), 120.5 (s, $1C_{arom}$), 42.1 (s, $1CH_2$), 23.3 (s, $1CH_3$)

MS (EI) m/z (%): 200 (21) [M], 182 (34), 157 (100), 142 (18), 130 (17), 115 (16), 77 (9), 43 (8)

[0192] 步骤4a: [(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基-甲基)]-乙酰胺的制备



[0194] 在惰性手套箱中将15.30mg (0.025mmol) 催化剂前体 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和34.73mg (0.054mmol) (R)-Xyliphos混合在一起,并溶于THF (5g) 中。将0.2g (0.99mmol) N-异喹啉-1-基-甲基-乙酰胺 (8) 在高压釜中氮气下在室温下溶于THF (25g) 中。用注射器将催化剂溶液加到高压釜中,然后施加100巴的氢气压力并加热至100°C。在17小时的反应时间内,压力升至110巴,得到向目标[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺 (9) 的77.5%的转化率,具有ee=84%的对映体选择性。反应混合物可最终被蒸发,通过色谱纯化并最终结晶以提高目标[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺 (9) 的ee至96%。

[0195] [(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺的表征:

[0196] $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204.27 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$), mp. 55°C

[0197] 步骤4b: [(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺的制备

[0198] 或者,可以类似于步骤4a使用S-Xyliphos而不是R-Xyliphos制备[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺。

[0199] [(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺和[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺可以用于进一步合成与吡喹酮结构非常相似的化合物,或者进一步用于合成吡喹酮本身。

[0200] 实施例5:合适的不对称氢化条件的实例

[0201] 实施例5.1:1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺的制备

[0202] 下表1说明了制备[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺和/或[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)]-乙酰胺合适的示例性不对称氢化条件:

[0203] 在惰性气氛下,将环辛二烯氯化铱(I)二聚体(15.30mg)和配体(每个铱原子1当量)在四氢呋喃(5.00g)中混合。搅拌1小时后,将该混合物加入到N-异喹啉-1-基甲基-乙酰胺(200.00mg)的四氢呋喃(30.00g)溶液中。将共混物在110巴的氢气气氛下在100°C下搅拌过夜。减压蒸发溶剂后,得到(R)-(-)-和(S)-(+)-N-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-乙酰胺的混合物。

[0204] 表1

[0205]

	Ir 催化剂配体	H ₂ 压力 (巴)	温度 (°C)	转化率 (%)	ee (%)
1	(R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-二-1,4-苯并二氧杂环己烯	105	100	61	36(R)
2	(S)-5,5'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯	110	100	63	46(R)
3	(R)-7,7'-双[二(3,5-二甲基苯基膦)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺二茚满]	110	100	55	6(S)
4	(R)-1-[(S)-2-[双(3,5-二-三氟甲基苯基)膦]二茂铁基]乙基二-3,5-二甲苯基膦	110	75	53	18(S)
5	(S)-Xyliphos	110	75	50	62(R)
6	(R)-Xyliphos	110	100	78	84(S)

[0206] 实施例5.2:1- (1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺的制备

[0207] 下表2说明了合适的不对称氢化条件(包括催化剂),并且还说明了可如何调节反应条件(例如溶剂或添加剂的选择)以优化转化率和/或立体选择性,特别是在制备[(R)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺和/或[(S)-1-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-环己烷羧酸-酰胺]中:

[0208] 表2

1	催化剂: (R)-Xyliphos 0.2 mmol, 催化剂载量 100/1 S/C, 30 巴 H ₂ , 溶剂 2mL, [S]=0.1 M, 16 小时				
	添加剂(mol%)	溶剂	温度(°C)	转化率 (%)	ee (%)
1.1	I ₂ (5)	二噁烷:DCM (20:1)	80	46	73 (S)
1.2	I ₂ (5)	二噁烷:DCM (20:1)	100	64	60 (S)
1.3	I ₂ (5)	PhMe:DCM (20:1)	80	64	69 (S)
1.4	I ₂ (50)	二噁烷:DCM (20:1)	100	99	77(S)
1.5	I ₂ (100)	二噁烷:DCM (20:1)	100	100	80 (S)
1.6	I ₂ (100)	二噁烷:PhMe (20:1)	100	100	76 (S)
1.7	I ₂ (50)	二噁烷:PhMe (20:1)	100	100	54 (S)
1.8	I ₂ (100)	二噁烷:PhMe (20:1)	80	100	84 (S)
2	催化剂: 各种(如下) 1 mmol, 催化剂载量 500/1 S/C, 30 巴 H ₂ , 溶剂 5mL, [S]=0.2 M, 16 小时, I ₂ 50 mol%, 100°C				
	催化剂	溶剂		转化率 (%)	ee (%)
2.1	(S)-Xyliphos	间二甲苯		79	79 (R)
2.2	(S)-Xyliphos	对二甲苯		100	80(R))
2.3	(S)-Xyliphos	PhCF ₃		97	82(R)
2.4	(R)-Xyl-BINAP	间二甲苯		100	70(R)
2.5	(R)-Xyl-BINAP	PhMe:DCM (4:1)		97	76(R)
2.6	(R)-Xyl-BINAP	均三甲苯		93	67(R)
2.7	(R)-Xyl-BINAP	m-二甲苯-DCM (4:1)		96	64(R)
2.8	(R)-Xyl-BINAP	m-二甲苯-DCM (3:2)		98	50(R)
3	催化剂: 各种(如下)				

[0209]

[0210]

	0.05 mmol, 催化剂载量 50/1 S/C, 25 巴 H ₂ , 溶剂二噁烷:DCM 20:1 0.5 mL, [S]=0.1 M, 16 小时, 80°C, I ₂ 50 mol%					
	催化剂			转化率 (%)	ee (%)	
3.1	(R)-(S _p)-Josiphos R1=Ph R2=Ph			100	45 (R)	
3.2	(R)-Xyliphos			100	78 (S)	
3.3	(R)-(S _p)-Taniaphos R1= Ph R2= Ph			98	52(R)	
3.4	(R)-Me-BoPhoz			84	72(R)	
3.5	(R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)			27	68(R)	
3.6	(R)-C3-TunePhos			97	52(S)	
3.7	(R)-Xyl-BINAP			100	79(R)	
4	催化剂: 各种(如下) 0.05 mmol, 催化剂载量 50/1 S/C, 25 巴 H ₂ , 溶剂混合物: 溶剂:DCM 20:1 0.5 mL, [S]=0.1 M, 16 小时, 80°C					
	催化剂	添加剂 1 (mol%)	添加剂 2 (mol%)	溶剂	转化率 (%)	ee (%)
4.1	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	-	Me-THF	100	81(S)
4.2	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	-	THF	99	77(S)
4.3	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	-	IPA	49	82(S)
4.4	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	H ₃ PO ₄ (100)	二噁烷	32	78(S)
4.5	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	AcOH(100)	二噁烷	100	79(S)
4.6	(R)-Xyliphos	I ₂ (50)	HI(100)	二噁烷	48	80(S)
4.7	(R)-Xyliphos	-	H ₃ PO ₄ (100)	二噁烷	87	56(S)
4.8	(R)-Xyliphos	-	HI (100)	二噁烷	99	70(S)
4.9	(R)-Xyliphos	-	HBF ₄ (100)	二噁烷	100	67(S)
4.10	(S)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	二噁烷	89	75(S)
4.11	(S)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	THF	99	77(S)
4.12	(S)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	Me-THF	82	77(S)

4.13	(S)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	EtOAc	80	73(S)
4.14	(S)-Me-BoPhoz	-	H ₃ PO ₄ (100)	二噁烷	45	72(S)
4.15	(S)-Me-BoPhoz	-	HI (100)	二噁烷	94	74(S)
4.16	(S)-Me-BoPhoz	-	HBF ₄ (100)	二噁烷	63	67(S)
4.17	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	-	二噁烷	100	80(R)
4.20	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	-	THF	100	78(R)
4.21	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	-	Me-THF	95	78(R)
4.22	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	-	Ph-Me	43	76(R)
4.23	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	-	EtOAc	33	78(R)
4.24	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	H ₃ PO ₄ (100)	二噁烷	97	79(R)
4.25	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	AcOH(100)	二噁烷	100	78(R)
4.26	(R)-Xyl-BINAP	I ₂ (50)	HI(100)	二噁烷	89	75(R)
4.27	(R)-Xyl-BINAP	-	HI (100)	二噁烷	95	81(R)
[0211] 5 催化剂: (S)-Xyliphos 1 mmol, 催化剂载量 200-500/1 S/C, 30 巴 H ₂ , 溶剂二噁烷 2-5mL, [S]=0.2-0.5 M, 16 小时, I ₂ 50mol%						
	底物浓度 [M]	温度 [°C]	催化剂[mol%]	转化率 (%)	ee (%)	
5.1	0.2	70	0.5	95	76(R)	
5.2	0.2	100	0.2	99	80(R)	
5.3	0.5	100	0.5	99	74(R)	
6 催化剂: (R)-Xyl-BINAP 1 mmol, 催化剂载量 200-500/1 S/C, 30 巴 H ₂ , 溶剂二噁烷 2-5mL, [S]=0.2-0.5 M, 16 小时, I ₂ 50mol%						
	底物浓度 [M]	温度 [°C]	催化剂[mol%]	转化率 (%)	ee (%)	
6.1	0.2	100	0.2	99	78(R)	

[0212]

6.2	0.5	100	0.5	100	71(R)