



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679257 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 200880017063. 0

代理人 梁谋 付磊

(22) 申请日 2008. 03. 20

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 211/38 (2006. 01)

60/919, 666 2007. 03. 22 US

C07D 471/10 (2006. 01)

C07D 498/10 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 11. 23

(56) 对比文件

WO 2006/065654 A1, 2006. 06. 22, 说明书第

82 页.

CN 1897942 A, 2007. 01. 17, 说明书第 1-13

页.

CN 1606545 A, 2005. 04. 13, 权利要求 1-38,

说明书第 92 页实施例 72A 和 72B.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/003640 2008. 03. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/118328 EN 2008. 10. 02

(73) 专利权人 欧科生医股份有限公司

地址 美国佛罗里达州

审查员 王险

(72) 发明人 I·默格尔斯贝尔格 D·H·谢勒尔

M·E·赫滕罗赫 徐汉忠

S·帕利瓦尔 N·-Y·石

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

权利要求书4页 说明书20页

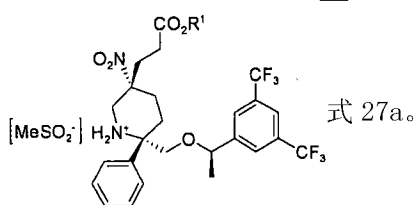
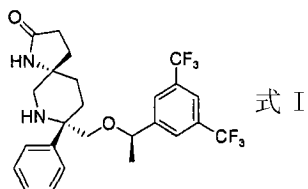
(54) 发明名称

合成 8-[{1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基}-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物的方法和中间体

(57) 摘要

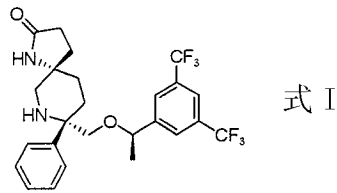
本申请公开了一种合成 8-[{1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基}-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物的方法,包括在乙酸存在下使式 27a- 磺酸盐

化合物与锌反应。

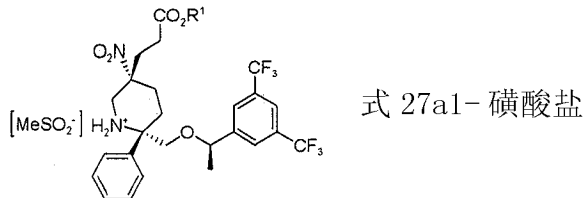


CN 101679257 B

1. 一种制备式 I 的内酰胺化合物的方法，

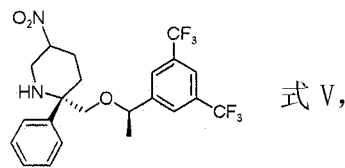


所述方法包括在乙酸存在下使式 27a1- 磺酸盐化合物

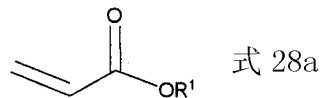


与锌反应，由此形成式 I 的内酰胺，其中 R<sup>1</sup> 选自具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环形烷基、苯基、2- 甲氧基 - 乙基、2-( 二甲基氨基 ) 乙基、(L)- 薄荷基、(D)- 薄荷基、二甲基酰胺、(R)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、(S)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺 - 蒎烷 -2- 基、异松蒎基、金刚烷基甲基、2- 金刚烷基、1- 金刚烷基和 (-)-8- 苄基薄荷基。

2. 权利要求 1 的方法，其中如下制备所述式 27a1- 磺酸盐的化合物：在迈克尔加成反应条件下，在碱存在下，使式 V 的化合物



与式 28a 的 R<sup>1</sup>- 丙烯酸酯化合物



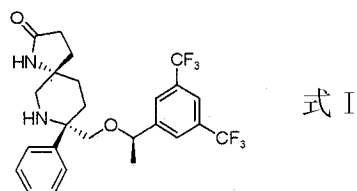
反应，其中 R<sup>1</sup> 为具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环形烷基、苯基、2- 甲氧基 - 乙基、2-( 二甲基氨基 ) 乙基、(L)- 薄荷基、(D)- 薄荷基、二甲基酰胺、(R)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、(S)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺 - 蒎烷 -2- 基、异松蒎基、金刚烷基甲基、2- 金刚烷基、1- 金刚烷基和 (-)-8- 苄基薄荷基；接着用甲磺酸处理所述产物。

3. 权利要求 2 的方法，其中 R<sup>1</sup> 选自异冰片基和甲基。

4. 权利要求 2 的方法，其中所述碱为碱性氧化铝。

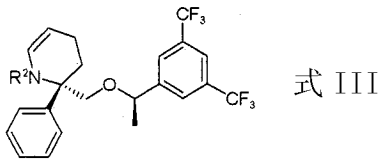
5. 权利要求 3 的方法，其中所述碱为具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝。

6. 一种制备式 I 化合物的方法，

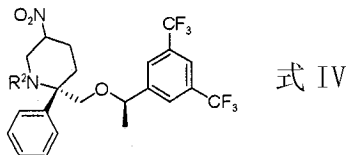


所述方法包括：

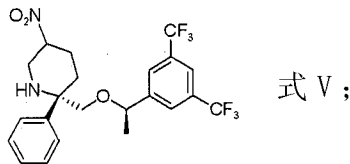
(a) 使式 III 的保护型烯胺与硝化剂反应,其中式 III 中的  $R^2$  为可通过催化性氢化除去的烯胺保护基,



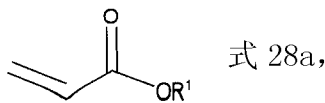
以形成相应结构式的保护型硝基-烯胺,并随后将所述产物还原为式 IV 的保护型哌啶,其中  $R^2$  如上定义;



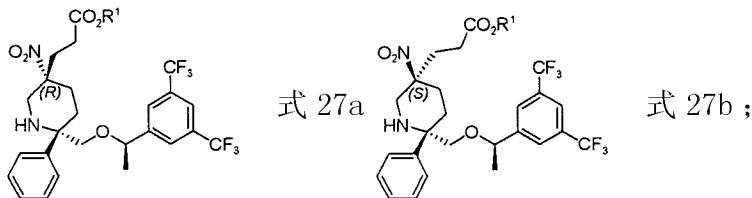
(b) 通过在钯催化剂存在下使步骤“a”的式 IV 的保护型哌啶与氢反应,去保护式 IV 的保护型哌啶,以形成式 V 的化合物,



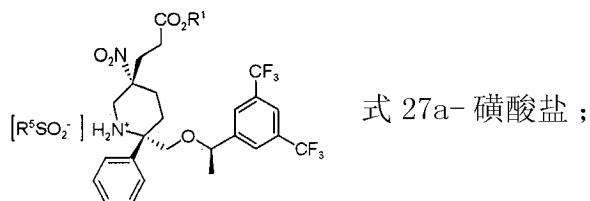
(c) 通过在迈克尔加成条件下使式 V 的化合物与式 28a 的丙烯酸酯反应,烷基化式 V 的化合物,



以形成式 27a 和 27b 的化合物,



(d) 通过使在步骤“c”中形成的式 27a 和 27b 的化合物与式  $R^5-SO_3H$  的磺酸反应,沉淀式 27a- 磺酸盐的磺酸盐,



(e) 通过在锌金属存在下用乙酸处理式 27a- 磺酸盐的化合物形成式 I 的内酰胺 ;和

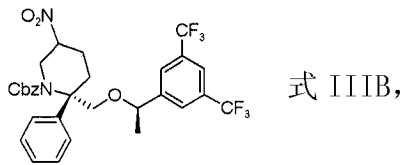
(f) 任选地,通过使式 I 的游离碱化合物与 HCl 反应,沉淀式 I 化合物的盐酸盐形式,

其中  $R^5$  选自苄基、对-甲苯甲酰和甲基,且  $R^1$  为具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环烷基、苄基、2-甲氧基-乙基、2-(二甲基氨基)乙基、(L)-薄荷基、(D)-薄荷基、二甲基酰胺、(R)-苄基-噁唑烷酮酰胺、(S)-苄基-噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺-蒎烷-2-基、

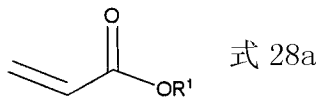
异松蒎基、金刚烷基甲基、2-金刚烷基、1-金刚烷基和(-)-8-苯基薄荷基。

7. 权利要求1的方法,其中如下制备式27a1-磺酸盐的化合物:

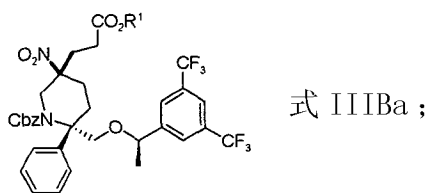
(a) 在碱存在下,在迈克尔加成反应条件下使式IIIB的化合物,



与式28a的R-丙烯酸酯化合物

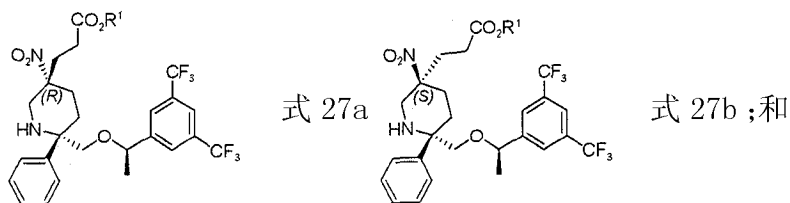


反应,以形成式IIIBa的化合物,



其中R<sup>1</sup>选自具有至多6个碳原子的直链、支链或环烷基、苯基、2-甲氧基-乙基、2-(二甲基氨基)乙基、(L)-薄荷基、(D)-薄荷基、二甲基酰胺、(R)-苄基-噁唑烷酮酰胺、(S)-苄基-噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺-蒎烷-2-基、异松蒎基、金刚烷基甲基、2-金刚烷基、1-金刚烷基和(-)-8-苯基薄荷基;

(b) 通过在钯催化剂存在下与氢反应,去保护式IIIBa的化合物,以形成式27a和27b的化合物



(c) 使所述化合物与甲磺酸反应。

8. 权利要求1的方法,其中R<sup>1</sup>选自甲基和异冰片基。

9. 权利要求8的方法,其中R<sup>1</sup>为甲基。

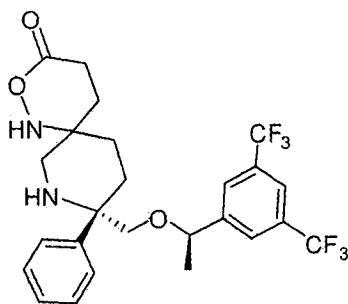
10. 权利要求1的方法,其中R<sup>1</sup>选自甲基、(-)-8-苯基薄荷基、异冰片基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、金刚烷甲基和(+)-异松蒎基。

11. 权利要求6的方法,其中R<sup>1</sup>选自甲基、(-)-8-苯基薄荷基、异冰片基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、金刚烷甲基和(+)-异松蒎基。

12. 权利要求6的方法,其中R<sup>2</sup>为Cbz。

13. 权利要求12的方法,其中R<sup>1</sup>为甲基。

14. 权利要求1的方法,其中式27a1-磺酸盐在乙酸中与锌反应产生包含式I化合物和下式Ia1的化合物的混合物:



式 Ia1。

15. 权利要求 14 的方法,其中式 Ia1 的化合物在阮内镍存在下用氢还原。
16. 权利要求 7 的方法,其中相对于式 27a 和 27b 的化合物的量,使用过量的甲磺酸,并由反应产物结晶由此形成磺酸盐。
17. 权利要求 7 的方法,其中所述碱为碱性氧化铝。
18. 权利要求 3 的方法,其中所述碱为碱性氧化铝。
19. 权利要求 2 的方法,其中所述碱为具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝。
20. 权利要求 17 的方法,其中所述碱为具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝。

## 合成 8-[[1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基]-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物的方法和中间体

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请基于并要求 2007 年 3 月 22 日申请的美国临时申请号 60/919,666 的优先权,该临时申请通过引用整体结合到本文中。

### 发明领域

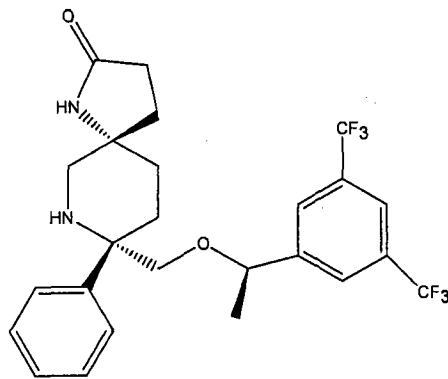
[0003] 本申请公开了一种制备 8-[[1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基]-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物的新方法,所述化合物具有例如作为 NK-1 受体拮抗剂化合物的用途,并公开了可用于合成所述化合物的中间体。

[0004] 发明背景

[0005] 对于本章节中或本申请的任何章节中的所有出版物、专利或专利申请的引用或提及并不是承认这样的出版物是本发明的先有技术。

[0006] 二氮杂螺癸-2-酮(例如 8-[[1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基]-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮,例如 (5S,8S)-8-[[1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基]-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮(式 I 化合物))的制备已描述于 2006 年 5 月 23 日授予的美国专利号 7,049,320('320 专利),该专利的公开内容通过引用整体结合到本文中。

[0007]



式 I

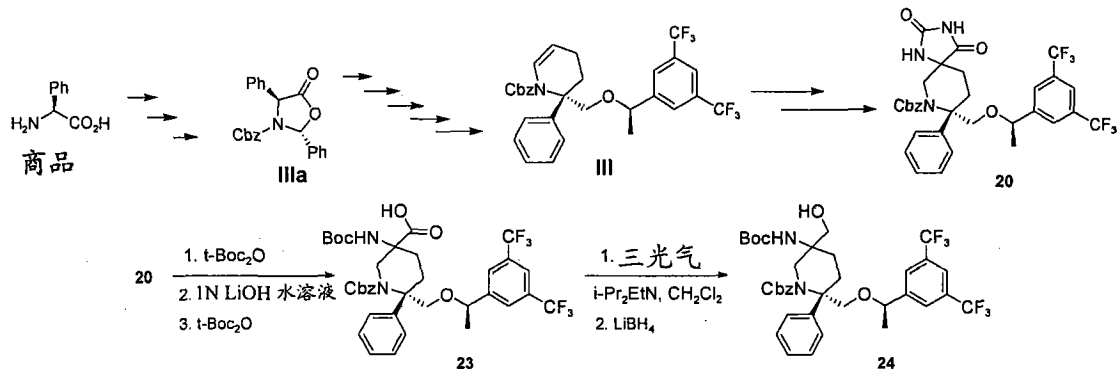
[0008] '320 专利中描述的化合物被分类为速激肽化合物,并且为神经肽神经激肽-1 受体的拮抗剂(在本文称作“NK-1 受体拮抗剂”)。已描述了其它 NK<sub>1</sub> 受体拮抗剂及其合成,例如在 Wu 等人,Tetrahedron 56,3043-3051(2000);Rombouts 等人,Tetrahedron Letters 42,7397-7399(2001);Rogiers 等人,Tetrahedron 57,8971-8981(2001)及公开国际申请号 WO 05/100358 中所描述的那些,所述的各文献均通过引用整体结合到本文中。

[0009] “NK-1”受体拮抗剂已显示为有用的治疗剂,例如针对疼痛、炎症、偏头痛、呕吐和伤害感受的治疗。上述'320 专利中公开的许多化合物中有一些新颖的二氮杂螺癸-2-酮,包括式 I 化合物,其可用于治疗与化疗治疗相关的恶心和呕吐(化疗诱发的恶心和呕吐,CINEE)。

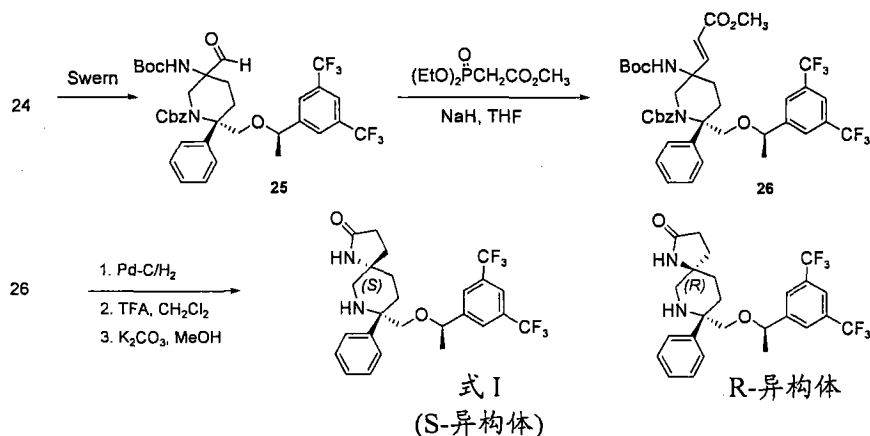
[0010] 在' 320 专利中一般依照流程 I 的合成方法制备式 I 化合物, 获得 8-[{1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基}-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物。

[0011] 流程 I

[0012]



[0013]



[0014] S-异构体与 R-异构体的比率为 3 : 2(使用 5 : 95IPA/ 己烷, 在 CHIRALCEL ODHPLC 柱上分离异构体)

[0015] 在' 320 专利中描述的制备式 I 化合物的方法以 18 个独立步骤由市售可得的起始物质进行(参见' 320 专利的 43 列 55 行至 45 列 20 行;75 列 55 行至 80 列 21 行;90 列 35 行至 63 行;和 98 列 1 行至 99 列 24 行)。在' 320 专利中所述方法的许多步骤中, 必须在用于随后的步骤之前分离或者分离并纯化中间体化合物, 为此, 常使用柱层析。一般而言, 在' 320 专利中所述的合成流程会消耗比所需百分率更大的起始化合物和中间化合物, 生产了不需要的异构体。

[0016] 发明目标和概述

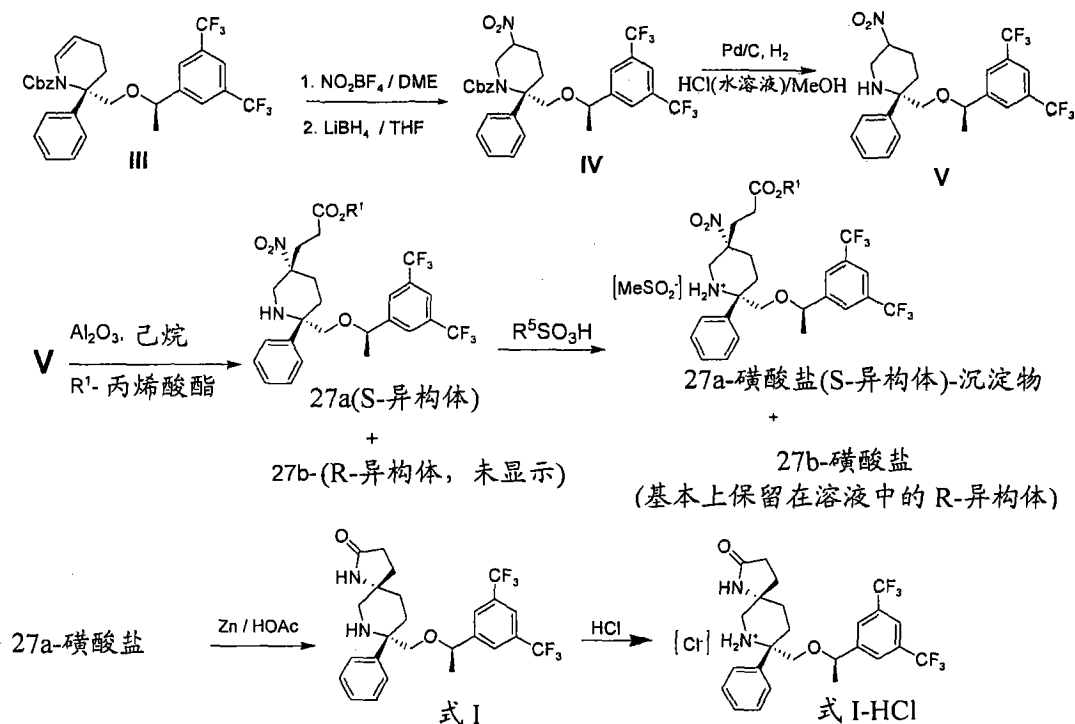
[0017] 由上可见, 需要的是以下的制备 8-[{1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基}-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮化合物的合成流程: 反应步骤数减少, 提升了转变为所需立体异构体的中间体化合物的百分率, 并且提供的反应流程的可行生产规模升高到适于商业规模制备的批次量大小。

[0018] 本发明有利地提供这些目标和其它目标, 其在一个方面是按照流程 II 制备式 I 的 8-[{1-(3,5-双-(三氟甲基)苯基)-乙氧基}-甲基]-8-苯基-1,7-二氮杂-螺[4.5]

癸-2-酮化合物的方法。

[0019] 流程 II

[0020]



[0021] 所述方法包括：

[0022] (a) 使式 III 的保护型烯胺与硝化剂反应，以形成相应的保护型硝基-烯胺，并随后将所述产物还原为式 IV 的保护型哌啶；

[0023] (b) 通过在钯催化剂存在下使步骤“a”的式 IV 的保护型哌啶与氢反应，去保护式 IV 的保护型哌啶，以形成式 V 的化合物；

[0024] (c) 通过在迈克尔加成条件下使式 V 的化合物与迈克尔受体和丙烯酸酯反应，烷基化式 V 的化合物，以形成式 27a 和 27b 的化合物；

[0025] (d) 通过使来自步骤“c”的含有式 27a 化合物的反应混合物与式  $\text{R}^5\text{-SO}_3\text{H}$  的磺酸反应，选择性沉淀在烷基化步骤“c”中形成的式 27a 的游离碱化合物的磺酸盐，以形成式 27a-磺酸盐的沉淀；

[0026] (e) 还原并环化式 27a-磺酸盐的化合物，以形成式 I 的内酰胺；和

[0027] (f) 任选地，通过使式 I 的游离碱化合物与 HCl 反应，沉淀式 I 化合物的盐酸盐形式。

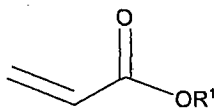
[0028] 本发明的一个方面是提供合成式 I 的内酰胺化合物的方法，所述方法包括以一锅反应还原和环化式 27a-磺酸盐化合物。在某些实施方案中，优选通过在锌金属存在下用乙酸处理式 27a-磺酸盐化合物进行反应。在某些实施方案中，优选将式 27a 的化合物溶解在浓乙酸中，并将溶液导入锌粉/乙酸混悬液中。尽管不希望受理论束缚，据信由锌金属/乙酸反应环境提供的反应条件首先将硝基还原为氨基，然后通过酯基的酰基部分的酸催化取代形成内酰胺，由此环化式 27a 化合物，并形成式 I 的内酰胺。

[0029] 本发明的另一方面是使用迈克尔加成反应由式 V 化合物提供式 27a 化合物，基于所用的式 V 化合物的量产生至少约 60% 的式 27a 化合物。在某些实施方案中，优选选择碱



性氧化铝进行迈克尔加成。在某些实施方案中,优选由具有式 28a 化合物结构的丙烯酸酯选择丙烯酸酯用作步骤“c”中的迈克尔受体:

[0030]



式 28a;

[0031] 其中 R<sup>1</sup> 为具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环形烷基、苄基、2-甲氧基-乙基、2-(二甲基氨基)乙基、(L)-薄荷基、(D)-薄荷基、二甲基酰胺(dimethylamide)、(R)-苄基-噁唑烷酮酰胺、(S)-苄基-噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺-莰烷-2-基、异松莰基(isopinocampheyl)、金刚烷基甲基、2-金刚烷基、1-金刚烷基和(-)-8-苄基薄荷基,更优选地,R<sup>1</sup>选自甲基、(-)-8-苄基薄荷基、异冰片基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、金刚烷甲烷基(adamantine methanyl)和(+)-异松莰基,更优选地,R<sup>1</sup>选自甲基和异冰片基。在某些实施方案中,优选使用碱性氧化铝进行迈克尔加成,更优选地,使用具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝。在某些实施方案中,优选使用 R<sup>1</sup>-丙烯酸酯迈克尔受体进行迈克尔加成,其中“R<sup>1</sup>”选自甲基-和-异冰片基,更优选地 R<sup>1</sup> 为甲基。

[0032] 在某些实施方案中,在步骤“d”沉淀步骤中,优选使用式 R<sup>5</sup>-SO<sub>3</sub>H 的磺酸或草酸,例如甲磺酸,以沉淀式 27a-磺酸盐化合物的磺酸盐。在某些实施方案中,优选由甲基、烷基、苄基和对甲苯基选择 R<sup>5</sup>,更优选 R<sup>5</sup> 为甲基。

[0033] 本发明的其它方面和优势由以下的详述将变得显而易见。

[0034] 发明详述

[0035] 除非在下文中另有说明,在本文一般性流程、实施例和整个说明书中使用的术语包括以下的缩写及其含义:Me(甲基);Bu(丁基);t-Bu(叔丁基);Et(乙基);Ac(乙酰基);t-Boc 或 t-BOC(叔丁氧基羰基);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);THF(四氢呋喃);DIPEA(二异丙基乙胺);MTBE(甲基叔丁醚);RT(室温,一般为 25C);TFA(三氟乙酸);TEA(三乙胺)。

[0036] 除非另有说明,否则本文使用的以下术语被理解为具有以下含义:

[0037] 术语“取代的”是指在结构中的指定原子或原子基团上的一个或多个氢被来自指示基团的选择置换,只要未超过在其存在环境下的指定原子的正常化合价,且取代产生稳定化合物。指明取代基和/或变量的组合时,这样的组合产生稳定化合物。“稳定化合物”或“稳定结构”是指这样的化合物:其坚固得足以经受由反应混合物分离至有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0038] 术语“任选取代的”是指特定基团、反应基或部分的任选取代。

[0039] “患者”包括人和动物。

[0040] “哺乳动物”是指人和其它哺乳动物。

[0041] “烷基”是指脂肪族烃基,其可为直链的或支链的,并在链中含有约 1 个至约 10 个碳原子。支链(的)是指一个或多个低级烷基(如甲基、乙基或丙基)连接到直链烷基链。适宜的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和正戊基。

[0042] “烯基”是指含有至少 1 个碳-碳双键的脂肪族烃基,其可以为直链的或支链的,并在链中包含约 2 个至约 10 个碳原子。支链(的)是指一个或多个低级烷基(例如甲基、

乙基或丙基)连接到直链烯基链。适宜的烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基和正-戊烯基。

[0043] “亚烷基”是指通过由烷基再除去氢原子而获得的双官能团,“烷基”如上定义。亚烷基的非限制性实例包括亚甲基(即 $-\text{CH}_2-$ )、亚乙基(即 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ );支链型例如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$

[0044] “芳基”是指芳香族单环或多环体系,其含有约6个至约14个碳原子,优选约6个至约10个碳原子。芳基可以任选地被一个或多个“环体系取代基”取代,所述环体系取代基可为相同的或不同的,并如本文定义。适宜的芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

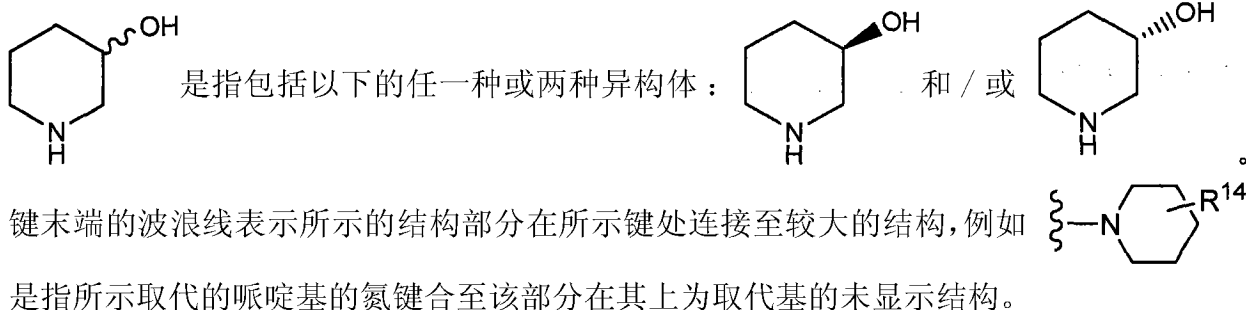
[0045] “环烷基”是指非芳族单环或多环体系,其含有约3个至约10个碳原子,优选约3个至约6个碳原子。适宜的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。多环环烷基的非限制性实例包括但不限于1-十氢化萘、降冰片基(norbornyl)及相关基团(cognitor)、金刚烷基及相关基团。

[0046] “卤代”或“卤基”是指选自氟、氯、溴或碘基团的卤素。

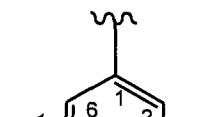
[0047] “氨基烷基”是指如上定义的烷基,其在烷基部分上的至少一个氢原子被氨基官能团(即 $-\text{NH}_2$ )置换。烷基氨基是指氨基官能团,其一个或两个氢被烷基官能团置换,“烷基”如上定义。

[0048] 对于化合物中的部分(例如取代基、基团或环)的数目,除非另有说明,否则表述“一个或多个”和“至少一个”是指可以存在与化学上所允许的一样多的部分,这类部分的最大数目的确定完全在本领域技术人员知识范围内。

[0049] 在结构上出现的并以键位连接官能团与结构的波浪线 $\sim$ ,一般表示可能的异构体的混合物或其中的任一种异构体,例如含有(R)-和(S)-立体化学的异构体。例如,



[0050] 跨过环体系的线,例如取代的芳基:



表示取代基( $\text{R}^1$ )可置换任一

个环碳上的氢原子,或者键合至氢原子。因此,如所示, $\text{R}^1$ 可以键合至碳原子2、4、5或6中的任一个,但不键合至碳原子3或碳原子1,因为碳原子3与甲基取代基键合,该取代的芳基通过碳原子1键合。

[0051] 本领域众所周知,由在键的末端没有显示部分的特定原子引出的键表示甲基通过该键结合所述原子,除非另有说明。例如:

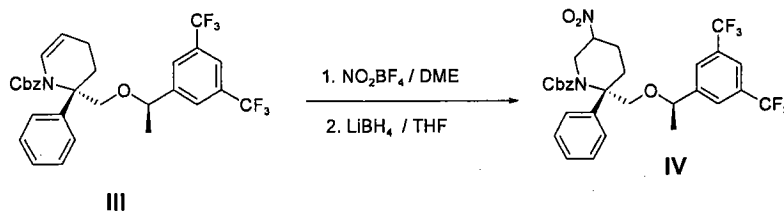


化合物制备式 I 化合物。因此,本发明的方法将先前制备方法中所用步骤数目削减了至少一半。而且,如下文将要描述的,为了整体增加由所述方法中最初使用的给定量的式 III 化合物提供的式 I 化合物的量,本发明方法的多个步骤提供改善的中间体化合物得率。如在流程 II 中所示,式 III 的化合物利用氨基甲酸苄酯作为烯胺氮的保护基。要意识到的是,可以替代地使用其它保护基,且仍在本发明的范围内。

[0062] 流程 II

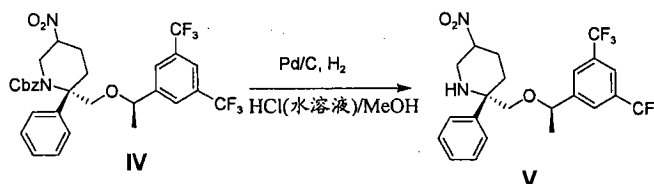
[0063] 步骤 a- 硝化

[0064]



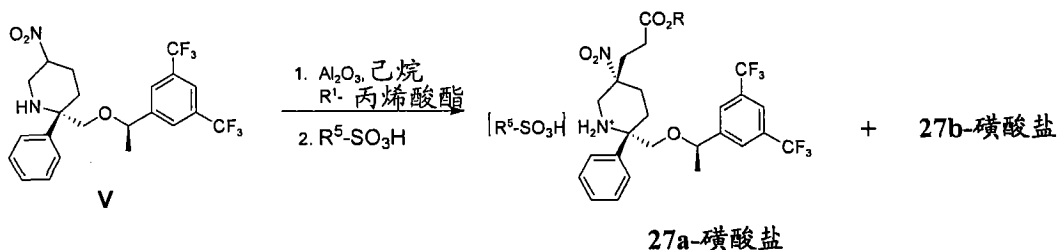
[0065] 步骤 b- 去保护

[0066]



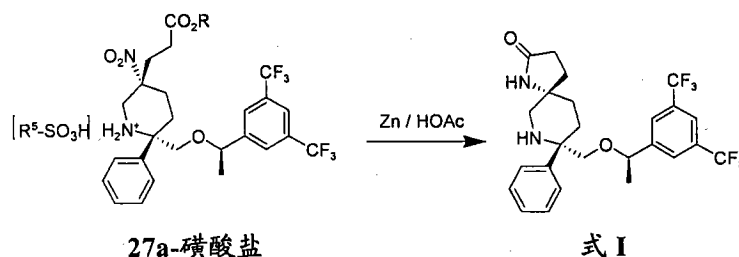
[0067] 步骤 c- 烷基化

[0068]



[0069] 步骤 d- 内酰胺形成

[0070]



[0071] 任选地,在步骤“d”之后,可以通过用酸操作处理反应混合物,由反应混合物沉淀作为盐的式 I 化合物。因此,在某些实施方案中,优选使在反应操作中存在的式 I 的游离碱化合物与酸(例如 HCl)反应,以沉淀式 I 化合物的盐形式,例如盐酸盐形式。接下来将更详细地描述流程 II 方法的各个步骤。

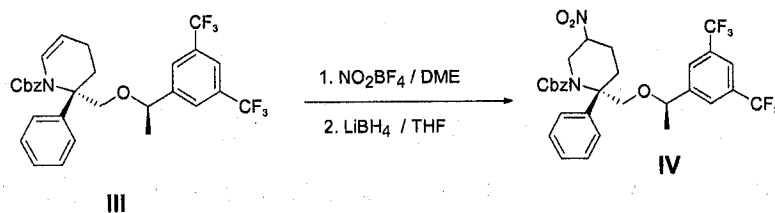
[0072] 硝化步骤

[0073] 本发明方法的步骤“a”可按照流程 IIa 进行,由相应的式 III 的烯胺化合物提供

硝基取代的式 IV 中间体化合物,其中底物首先被硝化,然后 6 元环的双键被还原。

[0074] 流程 IIa

[0075]



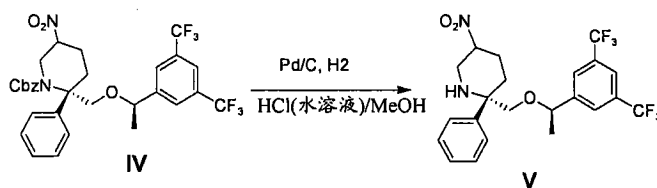
[0076] 一般而言,使用硝化试剂,例如四氟硼酸硝(硝-TFB),任选地在磷酸三钾存在下,在非质子性低极性溶剂如 THF 和 DME 中进行硝化。在某些实施方案中,优选在没有  $K_3PO_4$  的情况下在反应混合物中进行反应,由此使否则可在反应混合物中存在  $K_3PO_4$  时形成的杂质最少。在某些实施方案中,优选使用硝-TFB 的 DME 溶液(其中硝-TFB 具有可接受的溶解度)进行硝化。使用在 THF 溶剂中的硝-TFB 硝化式 III 化合物描述于公开的国际专利申请号 W005/100358('358 出版物),尽管不在式 I 化合物的合成过程中(参见'358 出版物,66 页,制备性实施例 5 的步骤“a”)。'358 出版物整体通过引用结合到本文中。一旦已制备出硝化的中间体化合物,其就可以按照以反应操作制备的直接用于随后的步骤,或者任选地在随后的步骤中使用之前由反应操作分离。

[0077] 在硝化后,用氢化物还原剂(例如硼氢化锂和硼氢化钠)处理硝化的化合物,以还原硝化中间体的保护型烯胺双键,产生式 IV 的化合物。在某些使用 DME 作为其中式 III 化合物被硝化的溶剂的实施方案中,优选通过蒸馏清除反应溶剂,并用 THF 替代该溶剂,之后进行还原步骤。这在适于采用金属氢化物进行还原的溶剂中提供了硝化中间体,而不需要分离硝化中间体。在某些实施方案中,优选使用硼氢化锂的 THF 溶液进行还原。

[0078] 尽管优选使用上述方法制备式 IV 的化合物,但要意识到,可以选择其它方法制备用于流程 II 的方法的式 IV 化合物,这些方法属于本发明的范围。

[0079] 步骤 b- 去保护

[0080]



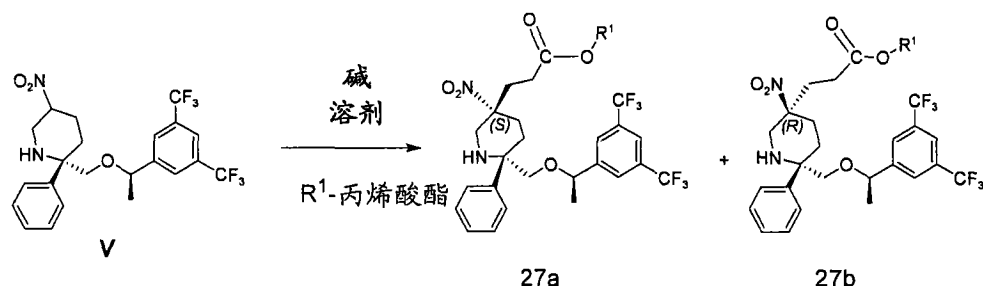
[0081] 本发明方法的步骤“b”去保护式 IV 化合物的哌啶氮,产生式 V 的化合物,步骤“b”可以使用金属催化的氢化进行,或通过酸条件下处理式 IV 的中间体进行。适宜的酸去保护条件的实例包括但不限于三氟乙酸(TFA)和 HBr/乙酸的混合物。要认识到的是,还可以使用其它去保护流程,例如碘代三甲基硅烷(TMS-碘化物)和使用硫醇去保护。本发明人已令人惊奇地发现,当使用 TMS-碘化物时,可以用三苯基膦有效地捕获副产物苄基碘,以抑制与去保护产物的哌啶氮形成苄基胺。在某些实施方案中,优选使用氢和氢化催化剂,例如钯金属催化剂,以介导步骤“b”中的去保护反应,更优选所用的催化剂为在炭黑上支持的 Pd。在某些实施方案中,优选在醇溶剂如甲醇中进行去保护。在某些实施方案中,优选如下操作先前的反应步骤:加入甲醇,并蒸馏去除反应溶剂,直至适宜地浓缩,在随后的去保护

反应中直接使用浓缩的粗甲醇溶液。

[0082] 步骤 c- 烷基化

[0083] 流程 C-IIa

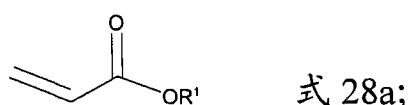
[0084]



[0085] 在去保护步骤“b”之后，在碱催化的迈克尔加成条件下使式 V 的哌啶与丙烯酸酯偶联。在某些实施方案中，优选在选自正己烷、MTBE、环己烷、甲苯、甲醇、N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 和 THF 的溶剂中进行迈克尔加成。在某些实施方案中，溶剂优选为正己烷。在某些实施方案中，通过连续加入甲苯，接着共沸蒸馏，然后连续加入正己烷，接着再将蒸馏釜保持在 30°C -60°C 蒸馏，直至蒸馏终止，获得去保护步骤“b”的反应混合物，由此，残余混合物在该蒸馏温度的体积将可能最小。在某些实施方案中，优选在步骤“c”之后的迈克尔加成步骤中直接使用所获的浓缩物。

[0086] 在某些实施方案中，优选由具有式 28a 的结构化合物选择迈克尔受体：

[0087]



[0088] 其中“R<sup>1</sup>”选自烷基、环烷基（包括多环烷基）和芳基，更优选“R<sup>1</sup>”选自甲基、正丁基、苯基、2- 甲氧基 - 乙基、2- (二甲基氨基) 乙基、(L)- 薄荷基、(D)- 薄荷基、二甲基酰胺、(R)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、(S)- 苄基 - 噁唑烷酮酰胺、异冰片基、顺 - 莰烷 -2- 基、异松莰基、金刚烷基甲基、2- 金刚烷基、1- 金刚烷基和 (-)-8- 苯基薄荷基，更优选地 R 选自甲基、(-)-8- 苯基薄荷基、异冰片基、1- 金刚烷基、2- 金刚烷基、金刚烷甲基和 (+)- 异松莰基，更优选地 R<sup>1</sup> 为甲基。

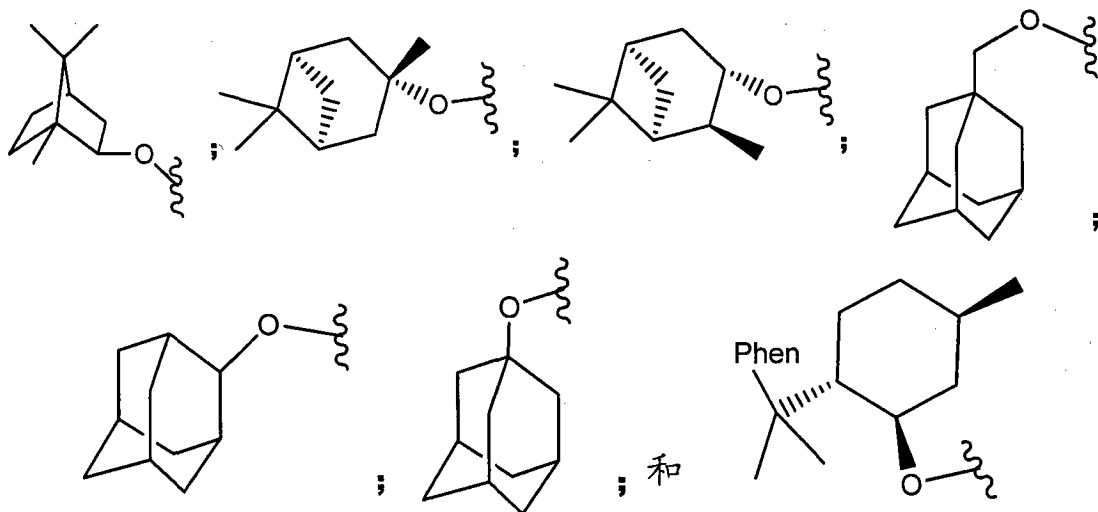
[0089] 在某些实施方案中，优选在碱存在下进行迈克尔加成反应。在某些实施方案中，所述碱选自：有机碱，例如均相碱，例如三乙胺，和非均相碱，例如具有胺官能团的碱性聚合树脂，例如得自 Rohm and Haas 的 Amberlyst A-21®；以及非均相的无机碱，例如氧化铝（中性的 或碱性的）、金属氧化物（例如 Mg(OEt)<sub>2</sub> 和氧化镁）。在某些实施方案中，优选使用碱性氧化铝催化迈克尔加成反应，更优选使用具有 I、II、III 或 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝，其可作为商品获得，更优选地使用具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝，其具有 5%（重量）至 10%（重量）的水含量。

[0090] 已发现几种金属氧化物可用于催化迈克尔加成反应，例如氧化镁 (MgO) 和氧化铝（矾土）。要认识到的是，迈克尔加成反应可以导致产生两种不同的异构体，其以结构 27a (S- 异构体，所需的异构体) 和 27b (R- 异构体，不需要的异构体) 的化合物示于反应流程 C-IIa。尽管可以通过改变反应溶剂、迈克尔受体的空间要求和其它反应条件改变在迈

克尔加成反应中产生的异构体的比率,但本发明人已令人惊奇地发现,碱的选择可极大地影响加成反应中产生的 S- 异构体对 R- 异构体的比率。本发明人已令人惊奇地发现,氧化镁碱成比例地产生比所需的 S- 异构体更多的 R- 异构体。另外,本发明人已令人惊奇地发现,在迈克尔加成反应中使用碱性氧化铝作为碱选择性地产生更多的所需 S- 异构体,相对于 R- 异构体而言。而且,本发明人已令人惊奇地发现,选择 IV 级 Bockman 活性的碱性氧化铝作为迈克尔反应中的碱产生显著多于 R- 异构体的 S- 异构体,例如使用 IV 级活性的碱性氧化铝,本发明的方法即便在使用无空间要求的迈克尔受体如丙烯酸甲酯的反应中使用,也可以产生 S- 异构体对 R- 异构体的比率超过 3 : 1 (75% S- 异构体) 的反应产物。

[0091] 而且,本发明人已发现,本发明的迈克尔加成反应在用提供所需异构体最高得率的碱且使用有空间要求的迈克尔受体实施时,提供的反应产物在某些实施方案中包含约 84% 至约 86% 的 S- 异构体,而在某些实施方案中达到约 90% S- 异构体。适宜的有空间要求的迈克尔受体为例如含有冰片基结构的化合物和含有金刚烷基结构的化合物。根据化合物 28a 的结构 (上文),适宜的有空间要求的迈克尔受体的其它实例包括但不限于其中“R<sup>1</sup>”基团选自以下的化合物:

[0092]



[0093] 其分别为异冰片基、顺-蒎烷-2-基、(+)-异松蒎基、金刚烷基甲基、2-金刚烷基、1-金刚烷基和(-)-8-苯基薄荷基取代基。

[0094] 在某些实施方案中,为了使在迈克尔加成反应中产生的所需“S-异构体”的量达到最大化,优选对反应溶剂使用正己烷,选择具有 IV 级 Brockman 活性的氧化铝 (碱性) 作为碱催化剂,以及使用异冰片基丙烯酸酯作为迈克尔受体 (因此“R<sup>1</sup>”为异冰片基-)。

[0095] 本发明的迈克尔加成反应可以使用式 IV 的化合物 (式 V 化合物的保护型前体,参见例如以上的去保护步骤 B) 进行,以提供酰化产物,在按照去保护步骤“b”对该产物去保护时,该产物产生式 27a 和式 27b 的化合物。因此,可以通过倒转去保护步骤 b 和烷基化步骤 c 的顺序产生式 I 的化合物。然而,本发明人已令人惊奇地发现,式 IV 的保护型化合物在烷基化步骤“c”中使用,在与用于实施本发明的使用式 V 化合物 (去保护的化合物) 的迈克尔加成的反应条件基本相同的反应条件下,相对于在本发明的迈克尔加成反应中形成的式 27a 的所需 S- 异构体化合物的量,产生更大比例的式 27b 的不需要的 R- 异构体化

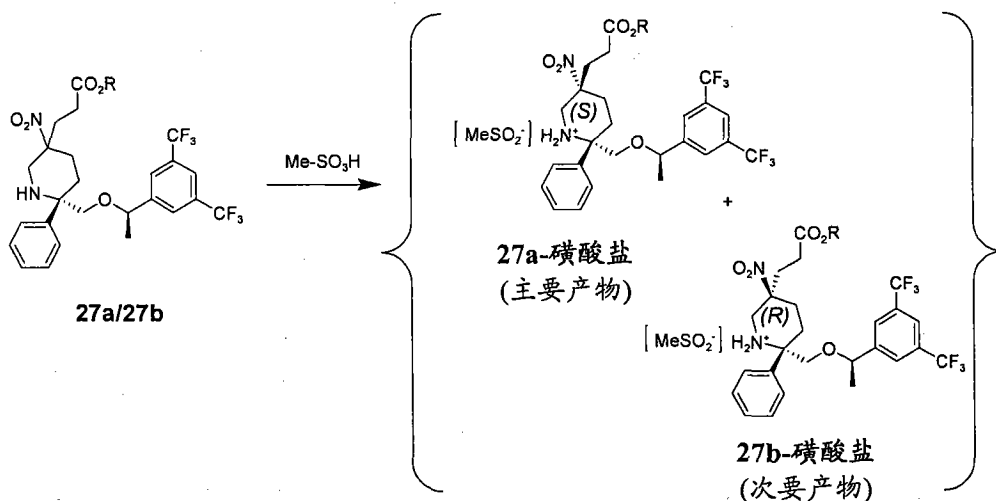
合物。因此,为最大化由本发明的迈克尔加成以烷基化步骤提供的式 27a 的所需 S- 异构体化合物的量,优选首先去保护式 IV 的化合物,以形成式 V 的化合物,然后进行烷基化步骤,而不是对式 IV 的化合物进行烷基化步骤,并去保护该产物,以提供式 27a 的化合物。

[0096] 在某些实施方案中,优选通过过滤反应混合物,以除去固体,并真空浓缩溶液,分离为产物溶液的迈克尔加成产物。在某些实施方案中,优选随后将浓缩溶液与式  $R^5-SO_3H$  的磺酸或草酸直接反应,其中  $R^5$  选自甲基、苄基和对甲苯基,以提供式 27a 的酯化合物,其为式 27a- 磺酸盐的晶体沉淀的磺酸盐,参见流程 C-IIb (其中  $R^5$  为甲基,由此甲基磺酸盐被沉淀)。要认识到的是,在不偏离本发明范围的情况下,可以沉淀其它盐,包括其它磺酸盐。

[0097] 尽管一定量的不需要的“R”异构体与式 27a 的所需异构体 (27b- 磺酸盐) 共沉淀,但依照流程 C-IIb 的沉淀获得主要含有 27a- 磺酸盐化合物的固体。在某些实施方案中,使用流程 C-IIb 的沉淀提供被沉淀的沉淀物,其含有约 96% 以上的式 27a- 磺酸盐的化合物 (S- 异构体) 和低于 4% 的不需要的式 27b- 磺酸盐的化合物 (不需要的 R- 异构体)。

[0098] 流程 C-IIb

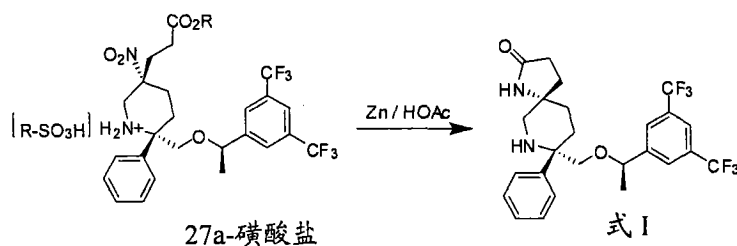
[0099]



[0100] 对于流程 C-IIb,在某些实施方案中,优选通过用过量的甲磺酸处理在适宜溶剂 (例如 MTBE, 或溶剂混合物, 例如甲苯和异丙醇) 中的反应混合物,并通过冷却、接种混合物或这二者的组合,由混合物结晶所获的甲磺酸盐,由以上制备的反应混合物沉淀为晶体物质的游离碱化合物的甲磺酸盐。在某些实施方案中,优选避免使用醇溶剂,以在产物中抑制可以导致形成不需要的杂质的酯交换反应。沉淀物优选通过真空过滤分离,用于随后的内酰胺形成步骤“d”。

[0101] 步骤 d- 内酰胺形成

[0102]



[0103] 用适宜的试剂处理在烷基化步骤“c”中形成的磺酸盐 (基本上仅含有式 27a- 磺

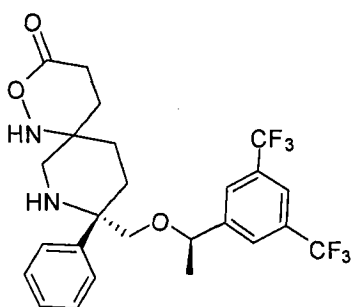


酸盐化合物), 以实现硝基还原, 同时、同期或顺序环化, 以形成式 I 的内酰胺, 由此由式 27a- 磺酸盐化合物形成式 I 的内酰胺。尽管不想受理论束缚, 还是认为通过使用锌金属和乙酸提供的反应条件, 导致将式 27a- 磺酸盐化合物的硝基还原为相应的胺 (但是是短暂的), 通过新形成的胺的分子间酰化 (使用存在的酯基), 由此环化取代基以形成式 I 的内酰胺, 而形成式 I 的内酰胺。在某些实施方案中, 优选通过在乙酸存在下使式 27a- 磺酸盐化合物与锌金属反应, 实施内酰胺形成步骤“d”。在某些实施方案中, 优选将步骤“c”的磺酸盐溶解在浓乙酸中, 并将该溶液与锌粉在浓乙酸中的混悬液合并, 以进行内酰胺形成反应。

[0104] 在形成式 I 的化合物后, 任选地, 将式 I 的化合物由反应混合物萃取入甲苯中, 并用盐酸处理甲苯溶液, 以沉淀式 I 化合物的盐酸盐。在某些实施方案中, 优选重结晶由此由混合的乙醇 / 异丙醇溶剂沉淀的盐酸盐。

[0105] 在某些实施方案中, 在其中主要形成式 Ia1 化合物的条件下实施步骤 d。

[0106]

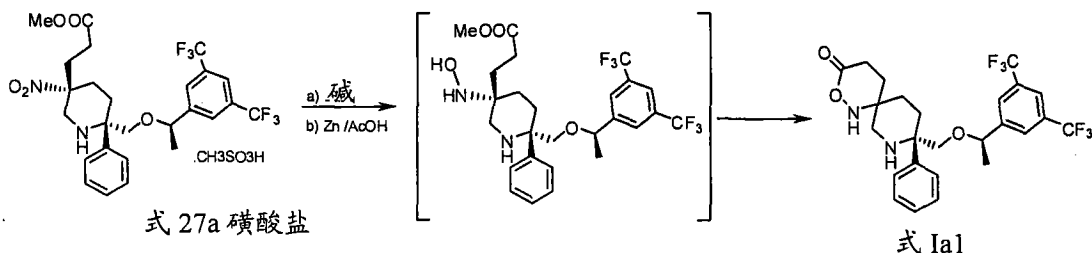


式 Ia1

[0107] 当反应器条件倾向于缓慢还原硝基时, 例如当在反应器中使用低强度搅拌时, 在硝基还原过程中形成的中间体具有足够的寿命参与依照流程 IIIa 的环闭合反应。

[0108] 流程 IIIa

[0109]

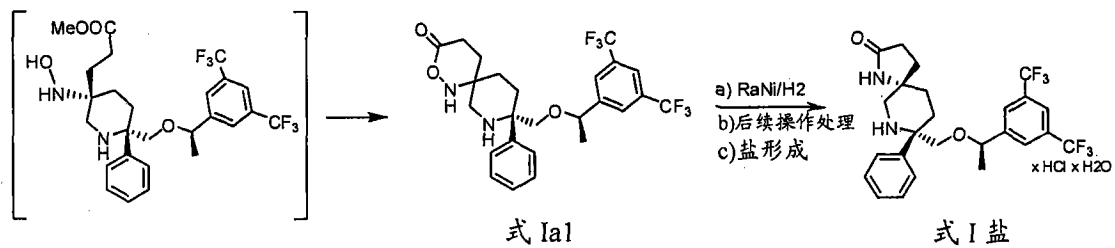


[0110] 因此, 在所述方法的硝基还原 / 内酰胺形成步骤 d 当中, 当闭合快于还原进行时, 式 Ia1 化合物的形成增加。

[0111] 本发明人已令人惊奇地发现, 一旦形成了式 Ia1 的化合物, 就可以使用阮内镍作为氢化催化剂, 按照下文所示的流程 IIIb 还原该化合物, 以良好的得率将该化合物转变为式 I 的化合物。

[0112] 流程 III

[0113]



[0114] 因此,在不需制备式 Ia1 的化合物时,可通过使用氢和作为氢化催化剂的阮内镍还原式 Ia1 的化合物,以良好的收率将产物转变为 式 I 的化合物。在需要这样的反应时,优选于约 50°C 的温度进行所述反应。

### 实施例

[0115] 除非另有说明,否则所有的试剂都是实验室级商品,并原样使用。以下的溶剂和试剂可由其在括号中的缩写指示:

[0116] 叔丁氧基羰基:t-BOC

[0117] 四氢呋喃:THF

[0118] 二甲基甲酰胺:DMF

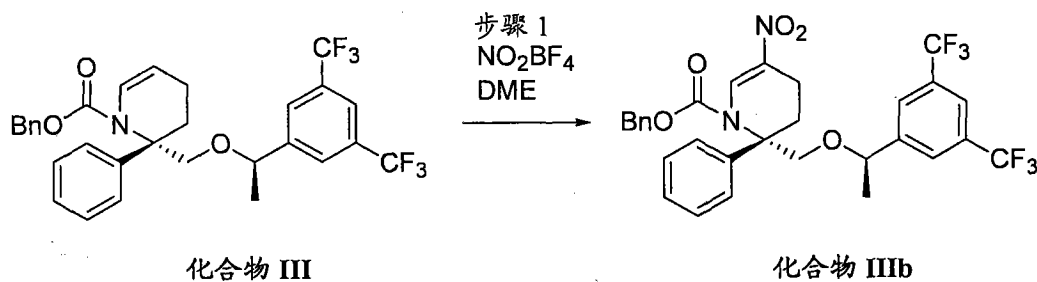
[0119] 甲基叔丁醚:MTBE

[0120] 摩尔:mol。

[0121] 以下是制备上述具有式 I、III、IIIb、IV、V、27a 和 27b 的化合物的通用方法和特殊方法。其后是阐述本发明而不限制本发明的非限制性实施例。

[0122] 实施例 1:化合物 IIIb:苯基 (2S)-2-({(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基}甲基)-5-硝基-2-苯基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯的制备

[0123]



[0124] 于 20°C -25°C 向配有搅拌装置的容器置入 1,2-二甲氧基乙烷 (DME, 200 升)。将化合物 III (20.0kg, 34.5mol) 溶解在 DME 中。然后将溶液冷却,并保持于 -50°C 至 -55°C 的温度。以等份向冷溶液缓慢加入四氟硼酸硝 (5.52kg, 41.6mol), 所述等份的定量将批料温度保持在 -55°C 至 -48°C 之间。将反应混合物保持在 -50°C 至 -55°C, 直至反应混合物的 HPLC 分析表明最初使用的式 III 化合物的量不足 2% 保留在反应混合物中。

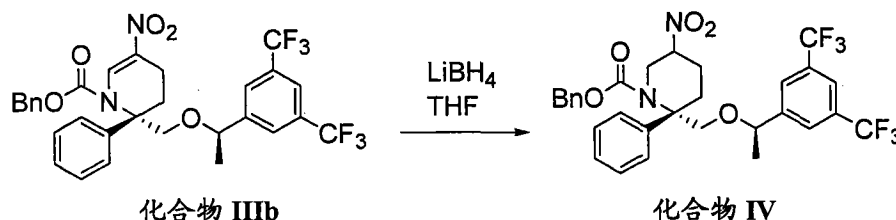
[0125] 在反应结束时,加入碳酸钠溶液 (将 12Kg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶解在 50L 水中), 同时允许反应混合物的温度上升。在加入碳酸钠溶液的过程中,将反应混合物温度保持在 -20°C 至 0°C 之间。在已加入约 50L 碳酸钠溶液之后,使用 pH 试纸评价混合物的 pH, 发现为 pH5.5。加入固体碳酸钠,直至混合物具有的 pH 超过 pH7.0 但不超过 pH10。在加入碳酸钠的过程中,将混合物的温度保持在 -20°C 至 0°C 之间。当已将 pH 的值调节为 pH7.0 至 pH10 之间时,将混合物温至环境温度 (20°C -25°C 之间)。在温热后,过滤反应混合物,并用 DME 洗涤滤饼,

将洗涤液与滤过液合并。

[0126] 通过在 80mbar-150mbar 真空下蒸馏去除挥发物,将滤过液浓缩至最低可能的体积,同时将滤过液保持在 30°C -50°C 之间的温度。将两等份的 MTBE (各 20L) 按顺序加至浓缩物。在每次将 MTBE 加至浓缩物之后,通过在真空 (由足以诱发沸腾的真空度一直到 520mbar) 下蒸馏将混合物再浓缩至最低可能的体积,同时将滤过液保持在 30°C -50°C 之间的温度。在第二次蒸馏后,向残余物加入 MTBE (60L)。搅拌混合物,并使其沉降,分离混合物的各层。用水 (3 等份,每份 20L) 洗涤有机层,并真空 (80mbar 至 200mbar) 浓缩至最低可能的体积,同时将有机层保持在 30°C -50°C 的温度。将 THF 加入浓缩物 (20L),并在真空 (80mbar-150mbar) 下蒸馏去除,以达到最低可能的体积,同时将混合物保持在 30°C -50°C 之间的温度。将第二个等份的 THF 加入浓缩物 (60L),通过 Karl Fischer 滴定测定水含量为低于 0.2%。通过 HPLC 分析由此获得的溶液,并确定式 IIIb 化合物的收率为 90%。

[0127] 实施例 2:化合物 IV:苯基 (2S)-2-((1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)-苯基]乙氧基)甲基)-5-硝基-2-苯基哌啶-1-甲酸酯的制备

[0128]

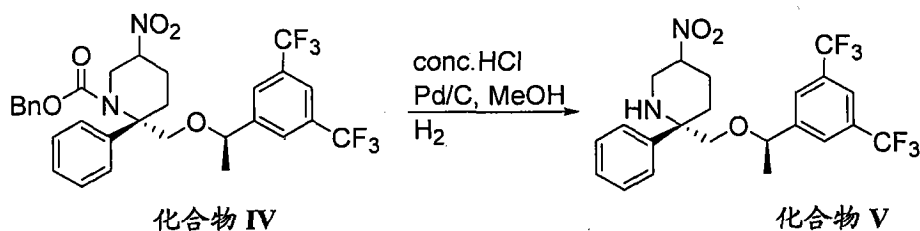


[0129] 向含有在实施例 1 中产生的化合物 IIIb 溶液 (152.34kg, 53.3kg 活化, 87.6mol) 的反应混合物加入四氢呋喃 (295 升), 冷却混合物, 并保持在 -22°C 至 -18°C 之间的温度。以允许混合物保持在 -22°C 至 -18°C 之间的温度的速率向混合物加入硼氢化锂溶液 (7.92kg, 10% 的 THF 溶液, 35.6mol)。将反应物保持在 -22°C 至 -18°C, 直至 HPLC 分析表明反应完成。在反应完成时, 以将反应混合物的温度保持在 20°C 以下的速率加入水 (104L)。向混合物加入浓盐酸, 直至混合物的 pH 保持在 pH3.5-pH4.5 之间。于 30°C -50°C 真空 (80mbar-120mbar) 浓缩混合物, 直至溶剂蒸馏终止。向浓缩的反应混合物加入另外的甲基叔丁醚 (86L), 并在 30°C -50°C 于足以保持蒸馏的真空下蒸馏去除 43L, 将 THF 水平降低至 10% (体积) 以下。向浓缩物加入 MTBE (302L)。搅拌混合物, 然后让其静止沉降。分离各层, 用 3 等份的水 (每等份 42L) 洗涤有机层。

[0130] 在洗涤后, 于 30°C -55°C 在真空 (80mbar-120mbar) 下浓缩有机层, 直至蒸馏停止。向浓缩物加入甲醇 (130L)。在微真空 (80mbar-120mbar) 下将混合物加热到 30°C -50°C, 并蒸馏去除 43L 甲醇。通过 HPLC 评价由此获得的溶液, 发现其含有一定量的式 IV 化合物, 该量基于在反应中使用的式 III 化合物的量等于 72% 得率。

[0131] 实施例 3:化合物 V:(2S)-2-((1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基)甲基)-5-硝基-2-苯基哌啶的制备

[0132]



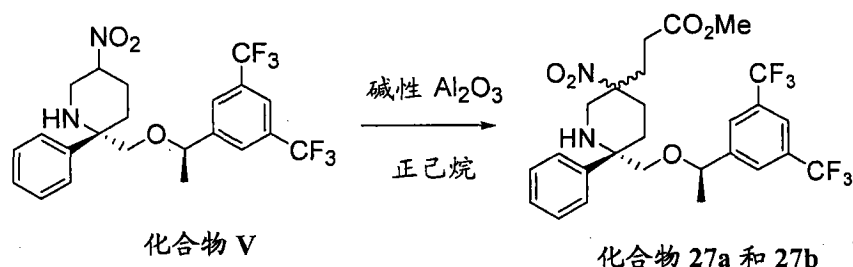
[0133] 用甲醇 (90 升) 稀释含有在先前步骤中制备的式 IV 化合物的溶液 (53.8kg, 18.8kg 活化, 30.7mol 式 IV)。将水性浓盐酸 (5.1 升) 缓慢加至搅拌溶液, 同时将混合物保持在 20°C -30°C 之间的温度。向含有披钯碳催化剂 (1.5kg, 10% 在炭上, 54% 水) 的独立容器缓慢加入甲醇 (19 升), 同时缓慢搅拌混合物, 以形成催化剂悬浮液。在继续缓慢搅拌悬浮液的同时, 将化合物 IV 的溶液缓慢加至悬浮液, 同时将混合物保持在 20°C -25°C 的温度。在已加入全部的化合物 IV 溶液后, 将混合物置于 1-3bar 氢气压下, 并剧烈搅拌, 同时将反应混合物保持在 20°C -25°C 之间的温度, 直至依据 HPLC 测定反应完成。通过 Dicalite® (0.5kg) 过滤反应混合物, 滤饼用甲醇洗涤, 洗涤液与滤过液合并。将滤过液置于真空 (500mbar) 下并浓缩, 同时将滤过液的温度保持在 20°C -30°C 之间, 直至蒸馏终止。在浓缩步骤当中, 当混合物被浓缩至初始体积的约 20% 时, 通过 HPLC 分析混合物。

[0134] 在已浓缩混合物后, 向浓缩物加入甲苯 (113L)。通过加入碳酸钠溶液 (7.8Kg 碳酸钠, 溶解在 79L 水中) 将残余物的 pH 调节至 pH 9-pH10 之间的值。当已达到所需的 pH 范围时, 沉降混合物并分离。用氯化钠溶液 (11.3Kg 碳酸钠, 溶解在 102L 水中) 洗涤有机层, 并真空 (80mbar-120mbar) 浓缩, 同时将其保持在 30°C -60°C 的温度, 直至蒸馏终止。向浓缩物加入甲苯 (57L), 于 30°C -60°C 在真空下共沸蒸馏去除甲苯。加入第二个等份的甲苯 (57L), 并于 30°C -60°C 在真空下共沸蒸馏去除。Karl Fischer 滴定表明, 浓缩物含有不足 0.2% 的水。

[0135] 向浓缩物中加入 2 等份的正己烷 (各 57L)。随后将混合物保持在 30°C -60°C, 在真空下蒸馏去除每等份的己烷, 直至蒸馏终止。所获的溶液通过 HPLC 评价, 发现含有一定量的式 V 化合物, 该量基于初始使用的化合物 IV 的量等于 93% 收率。该溶液用于随后的步骤。

[0136] 实施例 4: 化合物 27a 和 27b: 3-[(3R/S, 6S)-6-((1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基)甲基)-3-硝基-6-苯基哌啶-3-基]丙酸甲酯的制备

[0137]

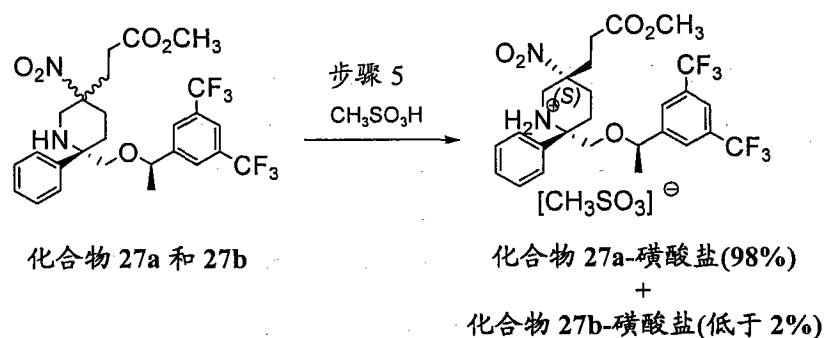


[0138] 向容器置入正己烷 (106 升)。在搅拌下, 加入 135.8Kg 碱性氧化铝 (Brockmann IV, 水含量 9-14%, Camag, 原样使用), 以形成悬浮液。将含有在先前步骤中制备的 29.2kg (13.5kg 活化, 28.4mol) 式 V 化合物的溶液加入悬浮液, 同时继续搅拌, 并将混合物温度保持在 20°C -25°C 之间的温度。用另外的己烷冲洗设备, 在已将所有的溶液加入悬浮

液后,继续搅拌反应混合物 20-30 分钟。向反应混合物加入 14.74kg (171.2mol) 丙烯酸甲酯,将反应混合物保持在 20°C -25°C 之间的温度。用另外的正己烷冲洗设备,将混合物保持于室温,直至依据 HPLC 测定反应完成。在反应结束时,过滤反应混合物,用甲苯洗涤滤饼。通过施加真空浓缩合并滤过液和洗涤液,并将滤过液的温度保持在 30°C -60°C 之间,直至将滤过液浓缩至允许其保持自由流动特征的最小体积。通过 HPLC 评价浓缩物,发现其含有一定量的式 27a 和 27b 的化合物,该量基于初始使用的式 V 化合物的量等于 71% 收率。在测定收率时,发现产物含有两种非对映体,式 27a 化合物 (S- 非对映体) 对式 27b 化合物 (R- 非对映体) 的比率为 2 : 1,所需的 S- 非对映体 (化合物 27a) 的收率基于初始使用的化合物 V 的量为 48%。(溶液收率)。所述溶液直接用于在下一步中制备甲磺酸盐。

[0139] 实施例 5 : 式 27a/27b 的化合物的磺酸盐的制备

[0140]

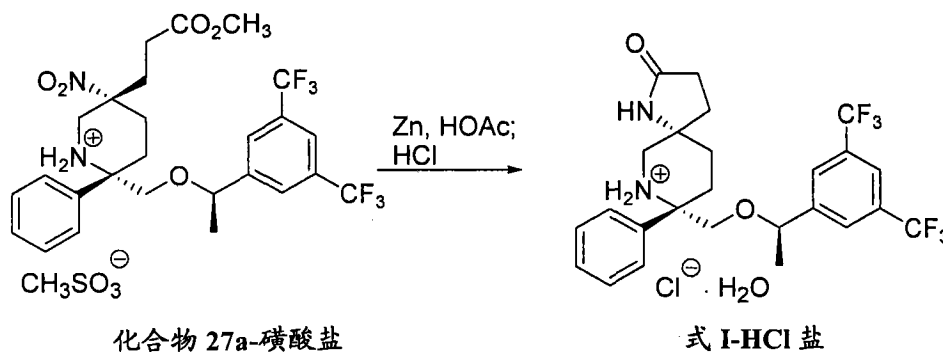


[0141] 向含有在步骤 5 中制备的式 27a 和 27b 游离碱化合物 (含有 22.78kg 的两种非对映体,包括 15.6kg (27.7mol) S- 异构体) 的溶液加入 62 升 MTBE,将混合物温度保持在 20°C -25°C。使溶液通过精细滤器,用 MTBE 冲洗滤器。在微真空 (500mbar) 下于 30°C -55°C 将由此获得的澄清滤过液浓缩至约 3X。用甲苯稀释浓缩物,并将混合物的温度调节至 20°C -25°C。在将反应混合物保持在 20°C -25°C 之间的温度的同时,在 20-30 分钟内向混合物加入甲磺酸 (2.0Kg, 0.75 当量)。在加入酸之后,搅拌反应混合物 15-20 分钟。向悬浮液加入另外的 2.1Kg (0.79 当量) 甲磺酸,同时保持所述温度和搅拌。在加入后于 20°C -25°C 再搅拌反应混合物 50-60 分钟,然后冷却至 0°C -5°C 之间的温度,然后再搅拌 50-60 分钟。在搅拌期结束时,过滤反应混合物,用 MTBE/ 甲苯的 1 : 1 混合物于 0°C -5°C 洗涤湿滤饼。将滤饼 (湿的) 悬浮在 MTBE 中,并搅拌 50-60 分钟,同时将悬浮液温度保持在 20°C -25°C 之间的温度。在搅拌时间结束时,冷却悬浮液,并保持在 0°C -5°C 之间的温度,再搅拌 50-60 分钟。

[0142] 过滤批料,并用 0°C -5°C 的 MTBE 洗涤。将湿滤饼保持在 30°C -40°C 之间的温度,并真空 (150mbar-200mbar) 干燥,然后于 45°C -50°C 在真空下再干燥 4-5 小时。由此获得的固体通过 HPLC 评价,发现含有一定量的式 27a- 磺酸盐化合物 (S- 异构体),该量基于初始在混合物中存在的 S- 异构体的量等于 88% 的收率。HPLC 分析还表明,沉淀的盐具有 98% S- 对映体 (27a- 磺酸盐,需要的) : 2% R- 对映体 (27b- 磺酸盐,不需要的) 的异构体比率。由此获得的固体直接用于下一步。

[0143] 实施例 6 : 式 I 化合物的盐 : (5S, 8S)-8-({(1R)-1-[3,5- 双 (三氟甲基) 苯基] 乙氧基} 甲基)-8- 苯基 -1,7- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 酮磺酸盐一水合物的制备

[0144]



[0145] 实施例 6A- 由 27a- 磺酸盐制备式 I 的化合物

[0146] 通过在剧烈搅拌下将锌粉 (12.2Kg, 186.6mol) 加至 42 升浓乙酸制备悬浮液。向单独的容器中置入 4.04Kg 在以上实施例 5 中制备的起始原料和 4.1Kg 以相似的反应制备的 27a- 磺酸盐化合物, 产生含有 88.2% S- 对映体和 7.8% R- 对映体的盐 (总共 8.14kg 磺酸盐, 约 95% S- 对映体)。将磺酸盐溶解在加热至 45°C 的 82 升浓乙酸中, 以获得溶液。当所有的固体都已溶解时, 调节溶液温度, 并保持在 20°C -30°C 之间的温度。将含有式 27a- 磺酸盐化合物的溶液加入搅拌的锌悬浮液中, 同时将混合物保持于 60°C 以下的温度。在加入所有溶液之后, 调节反应混合物温度, 并保持在 55°C -60°C 的温度, 直至依据 HPLC 测定反应完成。在反应结束时, 随后将反应混合物冷却, 并保持在 20°C -30°C 的温度。

[0147] 通过 Hyflo (4.12kg) 过滤反应混合物, 并用甲苯洗涤湿滤饼。将洗涤液与滤过液合并, 并通过将反应混合物温度保持在 30°C -60°C 之间真空 (80mbar-120mbar) 浓缩混合物, 直至蒸馏终止。向浓缩物加入 41L 甲苯。用等份的 2N 盐酸溶液 (45L)、碳酸钠溶液 (各 82L 的 2 等份, 8% 溶液) 和氯化钠溶液 (22L, 10% 溶液) 连续洗涤所获的有机溶液。过滤洗涤的溶液, 并用甲苯冲洗滤器, 将甲苯与滤过液合并。用式 I 化合物的晶种接种滤过液, 将滤过液保持在 20°C -25°C 之间的温度。将浓盐酸缓慢加至滤过液, 之后加入精醇 (fine spirit) (95 : 5 乙醇 / 异丙醇), 将混合物保持在 20°C -25°C 之间的温度。于 20°C -25°C 搅拌混合物 25-35 分钟, 然后冷却至 0°C -5°C, 并搅拌 25-35 分钟。过滤混合物, 用等份的甲苯 / MTBE 的 1 : 1 混合物 (10L) 洗涤湿滤饼, 之后用保持在 20°C -25°C 的第二等份 MTBE (10L) 洗涤。于 40°C -45°C 真空干燥湿滤饼。粗化合物 I 的得率为 88%。

[0148] 通过将粗化合物溶解在精醇混合物 (35 升; 95 : 5 乙醇 / 异丙醇)、内毒素控制的水 (35 升) 和盐酸 (0.3 升, 37%) 中, 并在搅拌下将溶液加热至回流, 重结晶化合物 I 的粗晶体 (14.54kg, 25.6mol)。冷却回流溶液, 并保持在 74°C -77°C 之间的温度, 通过预加热的管路和在线滤器过滤。所述装置用保持于 60°C -70°C 的精醇 (95 : 5 乙醇 / 异丙醇) 和内毒素控制的水的混合物冲洗, 并与滤过液合并。将由此提供的溶液的温度调节并保持在 72°C -74°C 之间的温度, 并加入化合物 I 晶种。将已接种的溶液在该温度保持 15-20 分钟, 然后以 0.5°C / 分钟的速率冷却至 0°C -5°C 之间的温度。将已接种的溶液保持在 0°C -5°C 之间的温度, 并搅拌 30-40 分钟。在时间结束时, 过滤所获的混合物, 并用精醇 (95 : 5 乙醇 / 异丙醇) / 内毒素控制的水的 40 : 60 混合物于 0°C -5°C 洗涤。于 35°C -40°C 真空 (150mbar-200mbar) 干燥湿滤饼。经 HPLC 测定, 基于初始使用的固体中存在的 S- 异构体的量, 式 I 化合物的得率为 97%。

[0149] 按照前述进行第二轮, 然而, 在反应期结束时, 用碳酸钠水溶液萃取反应混合物, 并分离各相。向稀盐酸加入有机相, 以提供自发结晶。在随后的轮次中, 在没有发生自发

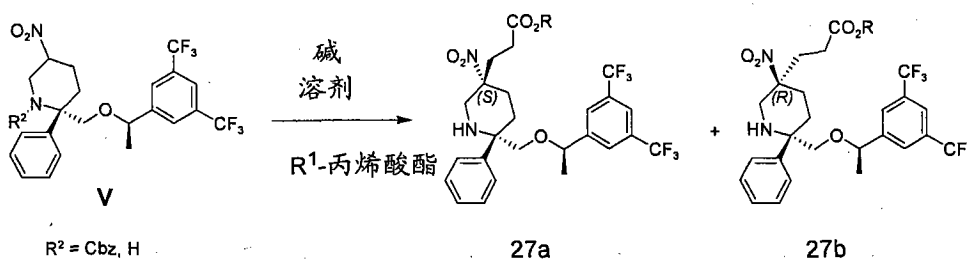
结晶时,加入晶种至晶种形成。一旦已沉淀出结晶产物,就过滤产物,并用等份的水、甲苯: MTBE 的 1 : 1 混合物(体积)和 MTBE 连续洗涤滤饼。于 40° -45°C 将由此获得的滤饼真空干燥约 8 小时。

[0150] 实施例 6B- 式 Ia1 化合物的还原

[0151] 使用在实施例 6A 中描述的步骤,但以 47Kg 式 27a- 磺酸盐化合物开始并使用工业级反应器,进行式 I 化合物的制备和共产生显著量的式 Ia1 化合物。发现反应产物含有 35mol% 式 I 化合物和 46mol% 式 Ia1 化合物。在反应结束时,通过 Hyflo (4. 12kg) 过滤反应混合物,用甲苯洗涤湿滤饼。将洗涤液与滤过液合并,并通过将反应混合物保持在低于约 60°C 的温度真空 (80mbar-120mbar) 浓缩混合物,直至获得能够被搅拌的混合物。将残余物与变性乙醇共沸蒸馏,直至蒸馏终止,然后用另外的等份乙醇稀释。在搅拌下向独立的容器加入阮内镍(约 25kg) 和用甲苯变性的乙醇。搅拌反应器 20 分钟,倾析出液体。用乙醇和倾析的液体再淤化 (re-slurried) 阮内镍,直至残余物的水含量是实施氢化反应可接受的。在水含量可接受时,向反应器加入另外的乙醇,并将催化剂在搅拌下作为乙醇淤浆转移入高压灭菌器中。将如上所述制备的产物混合物加入高压灭菌器中,于约 50°C 以 5bar H<sub>2</sub> 压力氢化批料,直至在反应混合物中观测到 81. 5mol% 式 I 化合物和 1. 9mol% 式 Ia1 化合物的混合物。过滤由此获得的反应混合物,用乙醇冲洗所获的滤饼,并与滤过液合并。将滤过液真空浓缩成可搅拌的残余物,与乙醇共沸蒸馏,并在蒸馏终止时,用另外的等份乙醇稀释残余物。在搅拌下在 20 分钟内将稀释的 HCl 水溶液加至乙醇溶液,并再搅拌混合物 15 分钟。过滤所获的反应混合物,用等份的水、MTBE : 甲苯的 1 : 1 混合物和 MTBE 连续洗涤滤饼。于 40°C -45°C 真空干燥洗涤的滤饼约 8 小时,并针对残余溶剂含量和水含量取样。基于所用的式 V 化合物的量,经阮内镍的氢化反应产生约 60% 的式 I 化合物。

[0152] 实施例 7 : 通过改变迈克尔加成反应条件进行异构体比率控制

[0153]



[0154] 通过将已称重量的式 V 化合物(反应使用约 200mg 至约 10g 的式 V 进行,取决于所用的丙烯酸酯)溶解在下表所示的溶剂中,进行所示的迈克尔加成反应。于选定的温度搅拌溶液,同时加入约 56 当量的得自 Aldrich 或 Camag 的 IV 级 Brockmann 活性氧化铝(残余水含量 7% (重量) 至 12% (重量),原样使用)。再搅拌 10 分钟后,加入在下表中所示的 5 当量 R- 丙烯酸酯,保持搅拌 20 小时。在反应时间结束时,通过 HPLC 分析反应混合物的式 27a 和 27b 的化合物的合并量和在反应中产生的式 27a 和 27b 的化合物的比率。

[0155] 表 I- (i) 改变氧化物催化剂; (ii) 在存在或不存在哌啶氮保护基的情况下实施迈克尔加成; 和 (iii) 改变丙烯酸酯的“R”基团的作用

[0156]

序 号	R <sup>1</sup> - 丙烯酸酯 的“R”基团	异构体比率 (S : R)- 碱 = I 级 Brockman 活性 R <sup>2</sup> = H	异构体比 率 (S : R)- 碱 = MgO R <sup>2</sup> = H	异构体比率 (S : R)- 碱 = I 级 Brockman 活性 R <sup>2</sup> = Cbz	异构体比 率 (S : R)- 碱 = MgO R <sup>2</sup> = Cbz
1	甲基	63/37			20/80
2	(-)-8- 苯基 薄荷基	78/22		25/75	15/85
3	苯基	66/34			
4	叔丁基	69/31	34/66	30/70	25/75
5	异冰片基	84/16		23/77	18/82
6	1- 金刚烷基	69/31			
7	2- 金刚烷基	85/15			
8	金刚烷甲烷 基	86/14			
9	顺 - 蒎 烷-2- 基	66/34			
10	(+)- 异松蒎 基	73/27			

[0157] 使用为在反应中所用的丙烯酸酯重量 14 倍 (14X) 的正己烷重量实施表 I 的反应轮次。反应于环境温度 (约 20°C -25°C) 进行。在表 1 中 所示的数据表明,对于某些丙烯酸酯受体,在哌啶氮上存在保护基可以逆转迈克尔加成反应对某些优选异构体的选择性。表 1 还表明,碱性氧化铝是促进优选异构体形成的优选碱催化剂,以及选择有空间要求的丙烯酸酯 (如金刚烷甲烷基 - 丙烯酸酯) 能优先促进所需异构体的形成。

[0158] 表 II- 溶剂对迈克尔加成步骤中产生的异构体的作用

[0159]

轮次编号	溶剂	产生的异构体比率 (S- 异构体 : R- 异构体)
1	正己烷	79 : 21
2	甲苯	84 : 16
3	甲醇	48 : 52
4	二甲基甲酰胺	38 : 62
5	四氢呋喃	51 : 49

[0160] 采用上述加成反应,使用 IV 级 Brockman 活性碱性氧化铝和作为迈克尔受体的 (-)-8- 苯基薄荷基丙烯酸酯以及去保护的式 V 底物化合物 (由此“R<sup>2</sup>” = H),产生表 II 中的数据。所有轮次都于环境温度 (约 20°C -25°C) 进行。这些结果表明,非极性溶剂如正己烷,或低级性非质子溶剂如甲苯,促进所需异构体的形成。

[0161] 表 III- 氧化铝活性级别对优选的异构体选择的影响

[0162]

轮次编号	碱	异构体比率 (S- 异构体 : R- 异构体)
1	中性氧化铝 Brockman 活性 I	63 : 37
2	碱性氧化铝 Brockman 活性 I	51 : 49
3	碱性氧化铝 Brockman 活性 II	
4	碱性氧化铝 Brockman 活性 III	
5	碱性氧化铝 Brockman 活性 IV	70 : 30

[0163] 这些反应使用作为迈克尔受体的丙烯酸甲酯和去保护的底物 (由此“R\*” = H) 的正己烷溶液于 20°C -25°C 进行。在表 III 中的数据表明,使用具有 IV 级 Brockman 活性的碱性氧化铝,观察到对所需 S- 异构体的最佳选择性。还发现对 I 级 Brockman 活性物质的转变率非常低,在反应时间后通常为 37% 转变,与用 IV 级 Brockman 活性的氧化铝产生完全转变的那些相当。

[0164] 本发明的以上描述意在阐述而非限制。本领域技术人员可对本文所述的实施方案



---

实施多种改变或修改。可在不偏离本发明的范围或精神的情况下实施这些改变。