



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102498098 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 13

(21) 申请号 201080041380. 3

(22) 申请日 2010. 07. 16

(30) 优先权数据

61/226, 030 2009. 07. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/042219 2010. 07. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02011/009021 EN 2011. 01. 20

(71) 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 桑贾伊·R·谢姆布鲁卡

拉贾拉托纳·E·雷迪

道格拉斯·M·雷梅尔

约翰·T·帕夫莉娜

斯蒂芬·S·乌拉雷伊

布莱恩·J·科特克

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

代理人 张淑珍 梁兴龙

(51) Int. Cl.

C07D 209/42 (2006. 01)

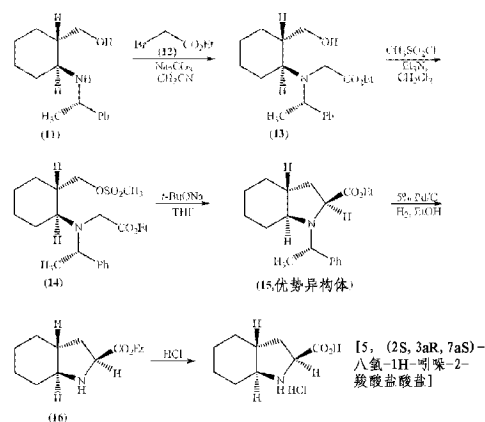
权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 5 页

(54) 发明名称

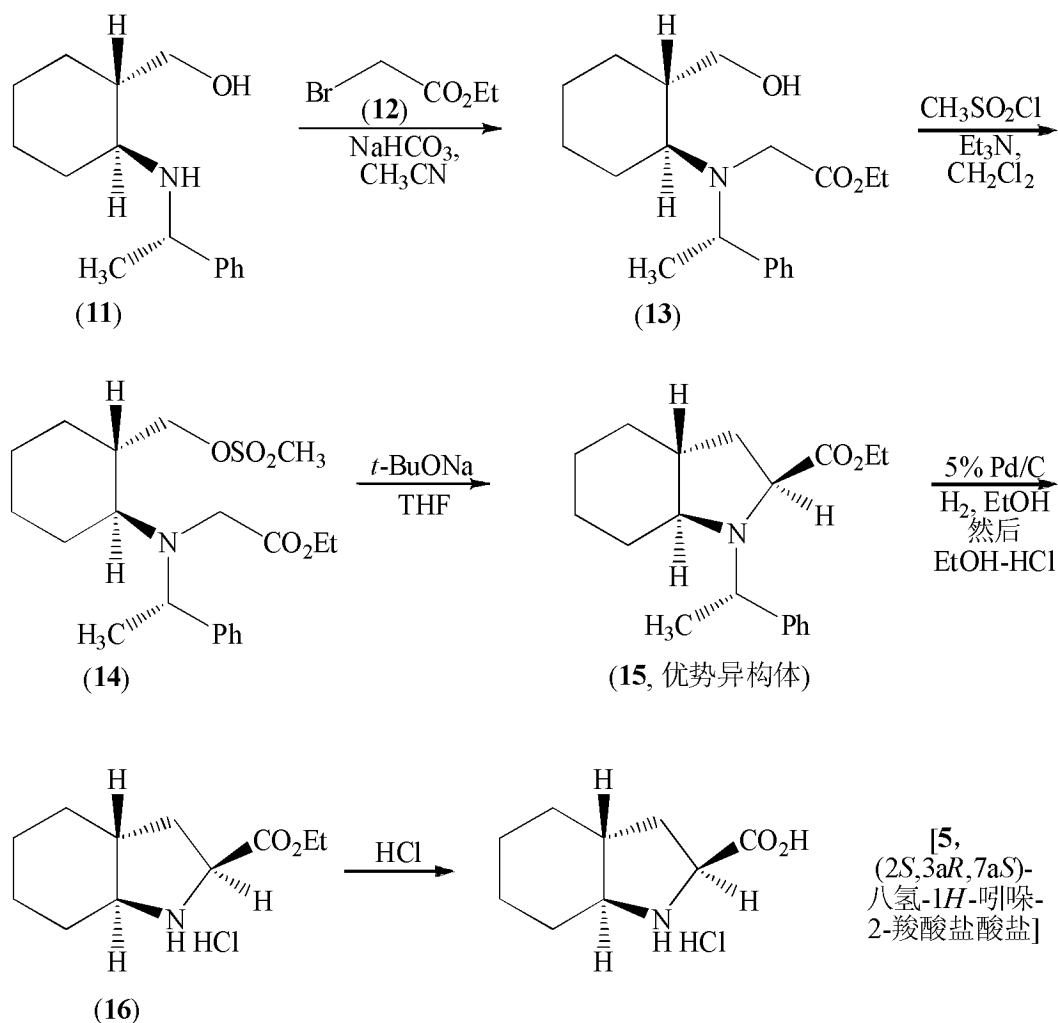
作为群多普利中间体的 (2S, 3aR, 7aS)- 八
氢-1H- 吡啶羧酸的合成方法

(57) 摘要

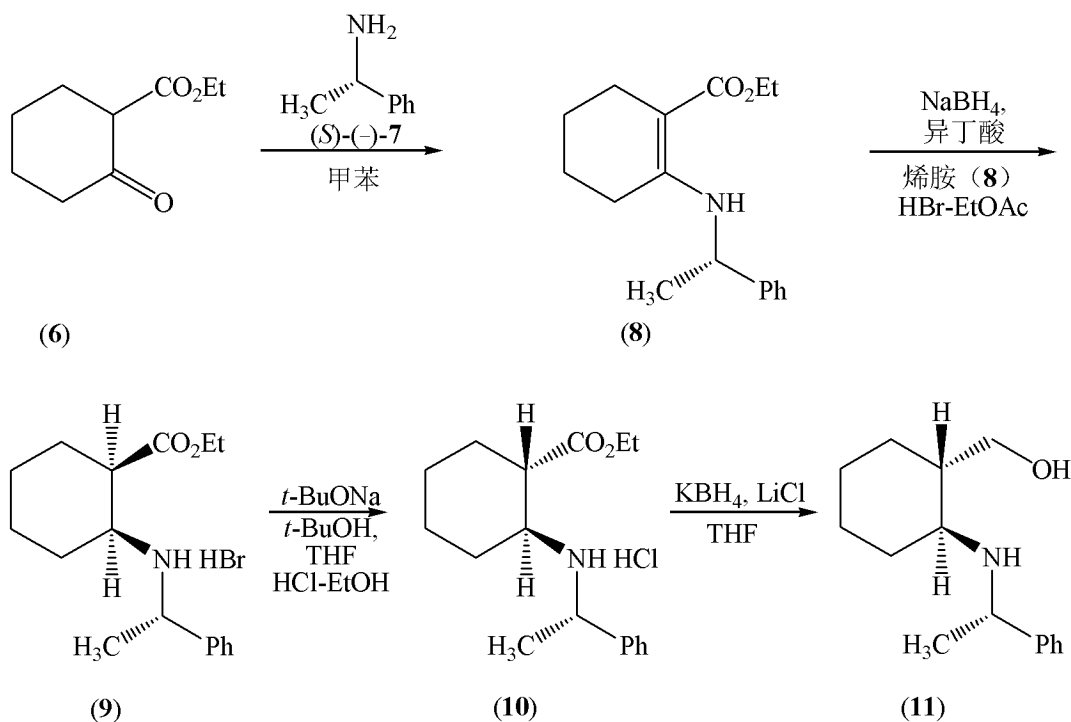
本发明描述了由 ((1S, 2S)-2-[(S)-1- 苯基
乙基氨基] 环己基) 甲醇制备 (2S, 3aR, 7aS)- 八
氢-1H- 吡啶-2- 羧酸盐的方法。



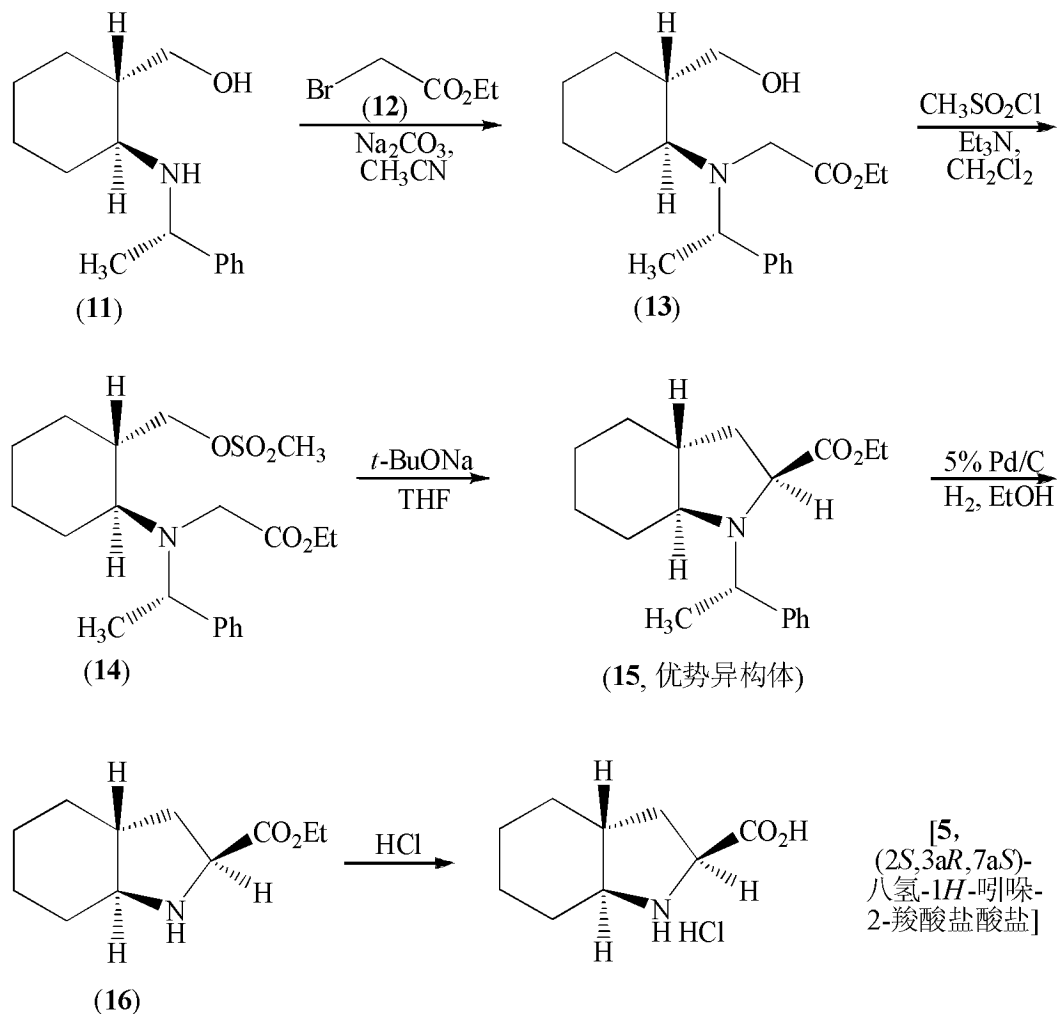
1. 制备 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐 (5) 的方法,所述方法包括如下步骤:



2. 如权利要求1所述的方法,其中,制造 ((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11) 的方法包括如下步骤:

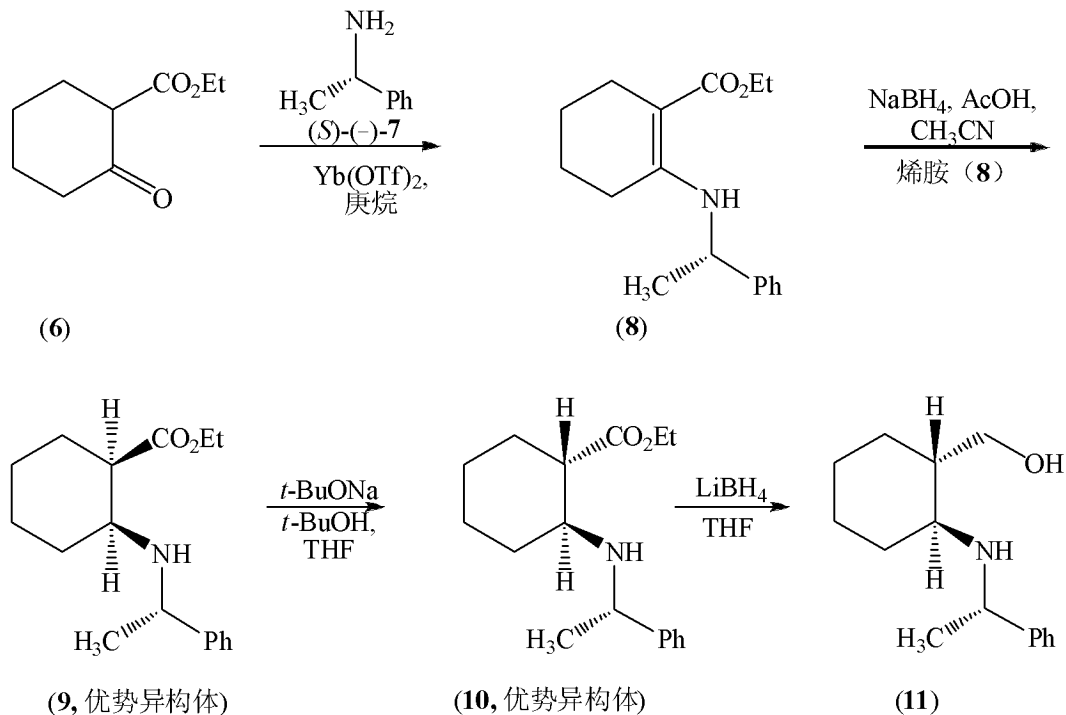


3. 制备 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐 (5) 的方法,所述方法包括如下步骤:

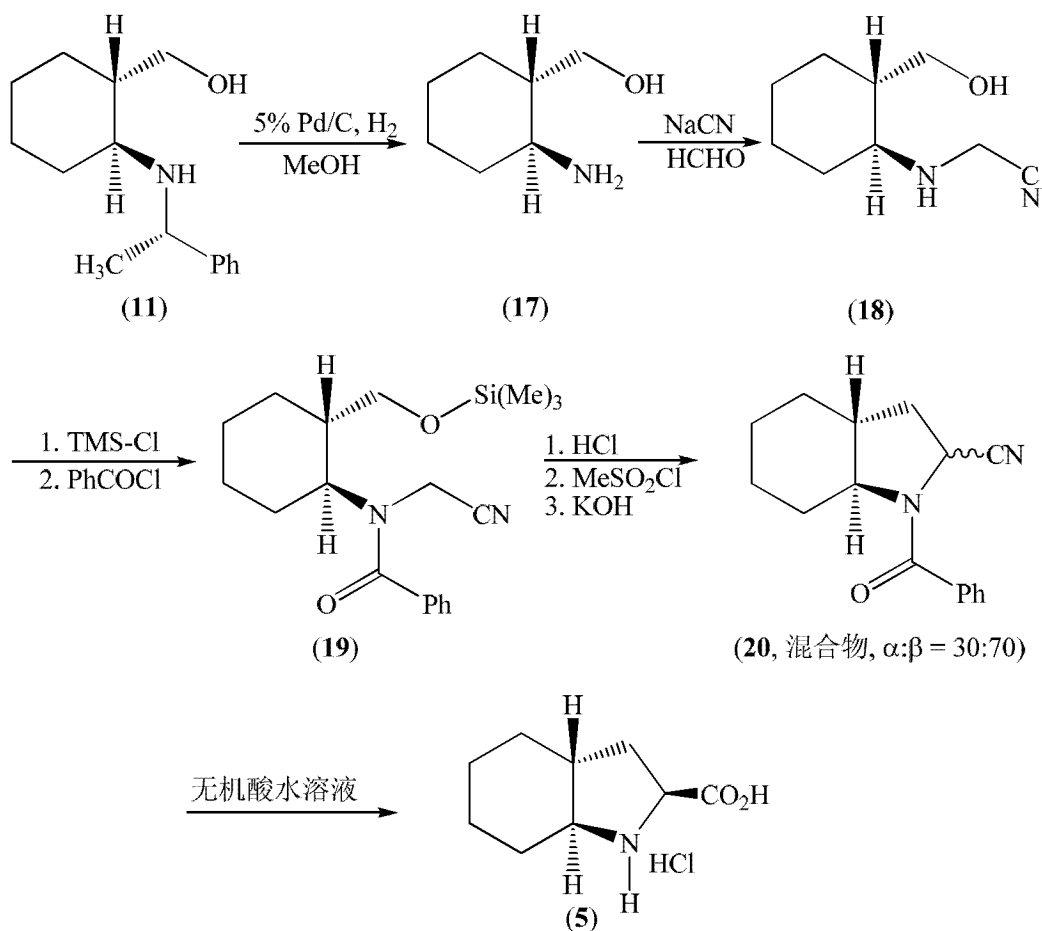


4. 如权利要求1所述的方法,其中,制造 ((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)

甲醇 (11) 的方法包括如下步骤：



5. 制备 (2S, 3aR, 7aS) - 八氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸盐 (5) 的方法, 所述方法包括如下步骤：



作为群多普利中间体的 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶羧酸的合成方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 7 月 16 日提交的美国临时申请编号 61/226, 030 的优先权, 并将其以引用的方式并入本文。

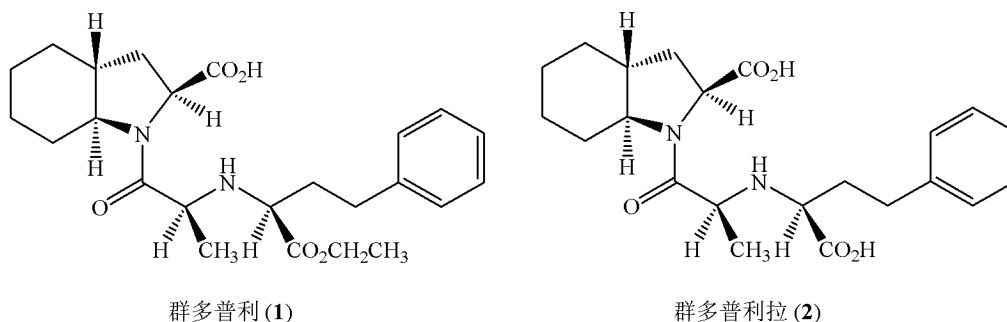
技术领域

[0003] 本发明涉及一种经改进的立体选择性方法, 该方法用于制造作为盐酸盐的 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸, 所述化合物为群多普利制备中的关键中间体。

背景技术

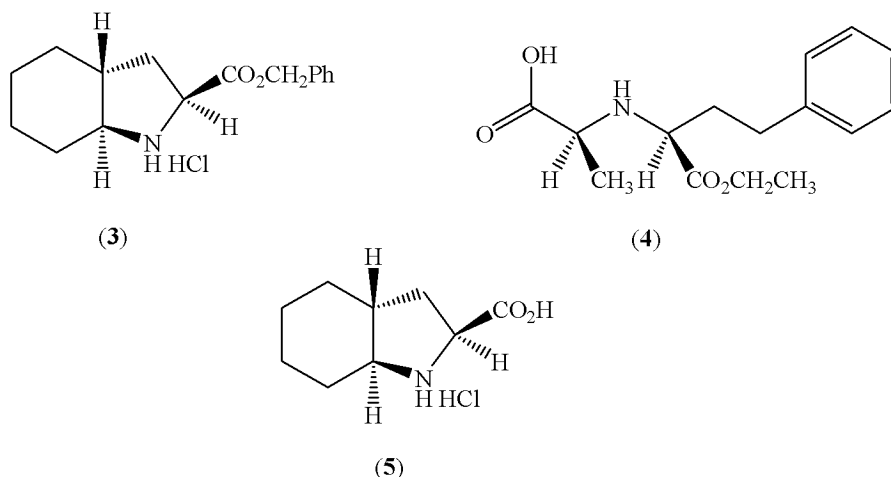
[0004] 群多普利 (1) [CAS 注册号 87679-37-6] 是群多普利拉 (2) [CAS 注册号 87679-71-8] 的乙酯前体药物, 是用于控制和管理高血压的常见处方心血管药物。群多普利作为血管紧张素转化酶 [ACE] 的抑制剂发挥作用, 这引起血压降低并且可用于治疗心力衰竭。群多普利 (1) 可单独用作口服药物。或者, 群多普利可与钙离子通道阻滞剂维拉帕米组合使用, 或与利尿剂组合使用。

[0005]



[0006] 美国专利号 4, 933, 361 中最先公开了群多普利 (1) 用作 ACE 抑制剂的药学功用。制备群多普利 (1) 的一般方法基于下述反应: 在各种有利于酰胺键形成的偶联试剂存在的情况下, 使 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸苄酯盐酸盐 (3) 与 (S)-2-((S)-1-乙氧基-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基氨基) 丙酸 (4) 发生反应, 随后将苄酯氢解。在美国专利号 4, 933, 361 以及 WO 2004/101515、WO 2005/051909、WO 2006/014916、WO 2006/085332、EP 1724260、WO 2007/003947 和 US 2009/0069574 中公开了这些制造群多普利 (1) 的偶联途径。因此, 已经证明 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸苄酯盐酸盐 (3) 是制造群多普利 (1) 的偶联反应中的关键组分, 并且化合物 (3) 通常由 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5) 和苯甲醇制备。

[0007]



[0008] (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5) 含有反式耦合八氢吡啶环系, 该化合物 (5) 的合成需要在 (2S)-羧酸位置具有合适的立体化学结构来产生群多普利 (1)。已经公开了许多合成 (5) 的方法, 这些方法涉及使用: 动物来源的材料, 如猪肝; 或危险的化学试剂, 如溴和氰化钠; 或用于拆分外消旋混合物的光学活性试剂 (可导致低产率); 因此, 这些方法不适合用于大规模制备。

[0009] 例如, Henning 等, Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5339 所述的合成基于卤代反式稠合体系的 Favorski 型缩环作用, 但是生成了异构体的混合物。Henning 等在 Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5343 中所述的不同方法有效地引入了反式稠环体系, 但是需要使用危险的试剂硝酸汞。进一步而言, Brion 等, US 4879392 和 Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4889 所述的合成使用了动物来源的试剂、如猪肝酯酶, 需要进一步的手性富集。WO 00/40555 和美国专利号 6, 559, 318 依赖于 2-(2', 2' - 甲氧基乙基) 环己胺的酶法拆分, 并需要进一步的色谱分离。

[0010] 其他专利和专利申请、如美国专利号 4, 490, 386、EP 0088341 和 US 2009/0069574 描述了使用 α -1-苯基乙胺拆分 N-苯甲酰基 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸的方法。

[0011] 另一方面, WO 8601803、WO 2004/065368 和 WO 2006/014916 描述了通过使用 10-D-樟脑磺酸进行拆分,来制备 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸酯。此外,WO 2005/054194 和 WO 2006/085332 描述了通过使用 (-)-二苯甲酰基-L-酒石酸盐进行拆分,来制备 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸酯。最后,EP 1724260 利用了 N-乙酰氧基-β-酰氧基丙氨酸酯,使其对烯胺进行加成,随后进行闭环。

[0012] 正如这些文献中所述, 这些方法可能是低效、昂贵的, 并且不能以高产率和 / 或高纯度来生产 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5)。因此, 根据本发明, 需要最适合于大规模制备 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5) 并最终得到群多普利的方法, 所述方法将降低成本、减少制造步骤的数目、减少危险的环境废物、提高 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5) 的制造效率。

发明内容

[0013] 本发明提供了用于制备 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐 (5) 的商业上可放大的方法。在乙腈中使用碳酸氢钠, 用溴乙酸乙酯 (12) 对 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯

基乙基氨基]环己基)甲醇(11)进行选择性的N-烷基化,生成化合物(13)。然后,将化合物(13)中的羟基官能团转化为甲磺酸酯,得到化合物(14)。在四氢呋喃或四氢呋喃混合物中,用碱(例如但不限于叔丁醇钠)对化合物(14)进行随后的处理,产生在(2S)-羧酸酯位置具有合适的立体化学结构的反式稠合八氢吲哚环系(15)作为优势异构体(major isomer)。在氢气、乙醇和氯化氢存在的情况下,通过使用钯/碳(palladium on carbon)或氢氧化钯/碳(palladium hydroxide on carbon)进行氢解,切去(2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(15)中的N- α -甲基苄基基团,得到化合物(16)的盐酸盐。其后,通过并入盐酸使化合物(16)的盐酸盐发生酸水解,从而以良好的总产率以其盐酸盐得到(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸(5)(参见图5)。通过结晶作用从乙腈中分离化合物(5)。

[0014] 在另一个实施方式中,由包含2-氧代环己烷羧酸乙酯(6)的原料制得((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)。这一实施方式包括:在甲苯存在的情况下,使2-氧代环己烷羧酸乙酯(6)与(S)-(-)-1-苯基乙胺(7)发生反应,产生(S)-2-(1-苯基乙基氨基)环己-1-烯羧酸乙酯(8)。进一步而言,如图4中所示,在异丁酸存在的情况下,用硼氢化钠还原胺(8)将产生(1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯(9)。另外,在丙酸中用乙酸乙酯和溴化氢进行进一步处理胺(8)向顺式-环己烷衍生物(9)的转化,产生顺式-环己烷衍生物(9)的氢溴酸盐。制得顺式-环己烷衍生物(9)后,再用叔丁醇钠使邻接于乙酯官能团的手性中心发生差向异构化,得到作为优势非对映异构体的反式-环己烷衍生物(10)。在转化为反式-环己烷衍生物(10)后,在氯化锂存在的情况下,使用硼氢化钾还原化合物(10)中的酯官能团,产生((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)。通常,从化合物(10)向化合物(11)的转化可并入作为共溶剂(co-solvent)的四氢呋喃,并可进行回流从而以良好的总产率得到期望的化合物(11)。

[0015] 在进一步的实施方式中,本发明提供了制备(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸盐(5)的商业上可放大的方法。在乙腈中使用碳酸钠,用溴乙酸乙酯(12)对((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)进行选择性的N-烷基化,生成化合物(13)。然后,将化合物(13)中的羟基官能团转化为甲磺酸酯,得到化合物(14)。在四氢呋喃或四氢呋喃混合物中,用碱(例如但不限于叔丁醇钠)对化合物(14)进行随后的处理,产生在(2S)-羧酸酯位置具有合适的立体化学结构的反式-稠合八氢吲哚环系(15)作为优势异构体。在氢气和乙醇存在的情况下,通过使用钯/碳或氢氧化钯/碳进行氢解,切去(2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(15)中的N- α -甲基苄基基团,得到游离碱形式的化合物(16)。其后,通过并入盐酸对游离碱形式的化合物(16)进行酸水解,以良好的总产率得到作为盐酸盐的(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸(5)(参见图2)。通过结晶从乙腈中分离化合物(5)。

[0016] 在另外的实施方式中,由包含2-氧代环己烷羧酸乙酯(6)的原料产生((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)。这一实施方式包括:在催化剂、三氟甲磺酸铯和庚烷存在的情况下,使2-氧代环己烷羧酸乙酯(6)与(S)-(-)-1-苯基乙胺(7)发生反应,产生(S)-2-(1-苯基乙基氨基)环己-1-烯羧酸乙酯(8)。如图1中所示,下一步为在乙腈存在的情况下用乙酰氧基硼氢化钠将胺(8)还原,产生(1R,2S)-2-((S)-1-苯

基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯(9)。制得顺式-环己烷衍生物(9)后,再用叔丁醇钠使邻接于乙酯官能团的手性中心发生差向异构化,得到作为优势非对映异构体的反式-环己烷衍生物(10)。使用硼氢化锂还原化合物(10)中的酯官能团,以良好的总产率产生((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11),随后通过色谱纯化化合物(11)。

[0017] 在另一实施方式中,使用结晶的((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)的原料产生(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸苄酯盐酸盐(3)。所述方法的第一步骤涉及在甲醇存在的情况下用催化剂(包括钨/碳)进行反应,产生((1S,2S)-2-氨基环己基)甲醇(17)。在甲醛存在的情况下,用氰化钠处理化合物(17)产生化合物(18)。随后,化合物(18)首先与三甲基氯硅烷发生反应,然后用苯甲酰氯(benzyl methoxychloride)处理该反应的产物,产生化合物(19)。进一步而言,如图3中所示,将化合物(19)进行三个连续的反应产生化合物(20)。具体而言,首先用盐酸处理化合物(19)。随后,向反应混合物中添加甲磺酰氯。其后,向反应中添加氢氧化钾产生化合物(20)。在制得化合物(20)后,用无机酸(mineral acid)水溶液处理该化合物,产生化合物(5)的盐酸盐。

附图说明

[0018] 当与附图结合考虑时,通过参考下面的详细描述能更好的理解本发明,因此将容易地明白本发明的其他优点,其中:

[0019] 图1表示制造((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)的方法,所述方法包括使用三氟甲磺酸铯作为催化剂。

[0020] 图2表示制造(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)的第一种方法,其中,中间体化合物(16)包括该化合物的游离碱形式。

[0021] 图3表示通过使用((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)作为原料制造(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)的方法。

[0022] 图4表示制造((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)的方法,所述方法包括在不并入催化剂的情况下使用甲苯作为溶剂。

[0023] 图5表示制造(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)的方法,其中,中间体化合物(16)包括该化合物的盐酸盐形式。

[0024] 图6描述的略图示出了本发明的各种实施方式,还示出了这些实施方式与现有技术中公开的生产(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸苄酯盐酸盐(3)的方法相比较的情况。具体而言,图6通过描述了所有实施方式中产生化合物(3)所需的总步骤的减少以及由步骤减少获得的效率,概述了本方法与此前方法之间的不同。

具体实施方式

[0025] 本发明提供了(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐酸盐(5)的制备,并且本发明基于手性助剂诱导的非对映选择性分子内闭环策略。在化合物(5)的研制中可使用多种途径,本发明涵盖了所有这些途径。具体而言,一条途径可包括催化剂的使用,而另一实施方式可依赖于酸溶剂来产生化合物。在本发明的一个实施方式中,在催化剂存在的情况下,所使用的助剂为(S)-(-)-1-苯基乙胺(7)。如图1中所述,基于对文献的改良,

这可以在八氢吡啶双环环系中设置反式耦合的绝对手性 [参见 Cimarelli 等, *Tetrahedron Asymmetry* 1994, 5, 1455 和 *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5502]; 但是更重要的是, 如图 2 中所述, 可以在 (2S)-羧酸位置引入合适的立体化学结构。在本发明的另一实施方式中, 如图 4 中所述, 基于对文献的改良, 在溶剂存在而不并入催化剂的情况下, 所使用的助剂为 (S)-(-)-1-苯基乙胺 (7) [参见 Xu D 等, *Tetrahedron Asymmetry*, Vol. 8, No. 9, 1445-51 页, 1997]。

[0026] 1. 催化剂途径

[0027] 在一个实施方式中, 如图 1 中所述, 通过对文献 [*Tetrahedron Asymmetry* 1994, 5, 1455 和 *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5502] 中的合成方法进行改良, 本发明的方法可利用 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 制备 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11)。因此, 在非质子溶剂 (包括但不限于庚烷或甲苯) 中存在路易斯酸催化剂的情况下, 用 (S)-(-)-1-苯基乙胺 (7) 处理 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6), 产生 (S)-2-(1-苯基乙基氨基) 环己-1-烯羧酸乙酯 (8)。如在 Hayashi 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 5502-03 中所述, 所述催化剂可为三氟甲磺酸铈 [$\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, 也被称为 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$]。如图 1 中所示, 在共溶剂存在的情况下, 用选择性还原剂 (例如但不限于乙酰氧基硼氢化钠或三仲丁基硼氢化钠 (N-selectride)) 将胺 (8) 还原, 可用来生产 (1R, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (9)。制得顺式-环己烷衍生物 (9) 后, 再用碱 (包括但不限于叔丁醇钠或六甲基二硅烷重氮锂) 使邻接于乙酯官能团的手性中心发生差向异构化, 得到作为优势非对映异构体的反式-环己烷衍生物 (10)。使用试剂 (例如但不限于硼氢化锂或硼氢化钾) 将化合物 (10) 中的酯官能团还原, 以良好的总产率产生 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11), 可通过色谱进行纯化并分离出结晶固体状的化合物 (11)。考虑到原料廉价易得, 本文所述用于研制 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11) 的方法被认为是合乎需求的替代方案。

[0028] 2. 溶剂途径

[0029] 在另一实施方式中, 如图 4 中所述, 通过对使用非质子溶剂产生胺的合成方法 [参见 Xu D 等, *Tetrahedron Asymmetry*, Vol. 8, No. 9, 1445-51 页, 1997] 进行改良, 本发明可利用 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 制备 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11)。本实施方式可包括: 在非质子溶剂 (包括但不限于甲苯和乙腈) 存在的情况下, 使 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 与 (S)-(-)-1-苯基乙胺 (7) 发生反应, 产生 (S)-2-(1-苯基乙基氨基) 环己-1-烯羧酸乙酯 (8)。化合物 (6) 与化合物 (7) 的比例通常为大约 10 : 1 到大约 1 : 10。在一个实施方式中, 化合物 (6) 与化合物 (7) 的比例为大约 5 : 1 到大约 1 : 5。在另一实施方式中, 化合物 (6) 与化合物 (7) 的比例为大约 2 : 1 到大约 1 : 2。在另外的实施方式中, 化合物 (6) 与化合物 (7) 的比例包括大约 1 : 1.05。

[0030] 如上文所讨论的那样, 本实施方式所涵盖的改良提供了并入路易斯酸催化剂 (如三氟甲磺酸铈 [$\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, 也被称为 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$]) 的方法所没有的独特益处。本实施方式消除了对并入路易斯酸催化剂 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 的需要。由于已知铈化合物有毒这一事实, 从本实施方式中淘汰掉这一催化剂为该方法提供了改进的安全特性, 同时提供了相对其他方法来说更经济有效的替代方案。

[0031] 进一步而言, 如图 4 中所示, 在酸和共溶剂存在的情况下, 用选择性还原

剂（例如但不限于硼氢化钠或三仲丁基硼氢化钠）将胺（8）还原，可用于产生（1R, 2S）-2-((S)-1- 苯基乙基氨基）环己烷羧酸乙酯（9）。所述酸可包括但不限于：乙酸、异丁酸、特戊酸、苯甲酸、三氟乙酸和苯乙酸。通常在大约 -20℃ 到 - 大约 40℃ 的温度范围内将所述酸添加到反应中，并且在另一实施方式中，反应温度为大约 0℃ 到大约 20℃。另外，所述共溶剂可包括但不限于甲苯和乙腈。通常将所述共溶剂保持在大约 -10℃ 到大约 10℃ 的温度范围内，并且在另一实施方式中，所述反应温度为大约 -2℃ 到大约 2℃。进一步而言，向反应中添加共溶剂可同时添加碱（包括但不限于氢氧化钠），从而使反应的 pH 升至大约 8 到大约 10。在另一实施方式中，添加碱至达到大约 pH 9。

[0032] 本领域技术人员将会明了的是，通过并入本文所述的任何酸和共溶剂，能够以可接受的产率产生顺式 - 环己烷衍生物（9）。然而，相比于特戊酸，使用异丁酸结合作为共溶剂的甲苯提供了类似的产率和改进的顺 / 反比 (cis/trans ratio)；同时，相比于特戊酸，用异丁酸更易掌控。因此，图 4 中所示的实施方式提供了额外的益处，这是由于下述事实：在由 2- 氧代环己烷羧酸乙酯（6）向胺（8）的转化中所使用的甲苯提供了与异丁酸结合从而将胺（8）转化为顺式 - 环己烷衍生物（9）所需的必要的共溶剂。在由化合物（6）向化合物（8）的转化以及由化合物（8）向化合物（9）的转化中使用相同溶剂的能力提供了更高的效率、减少了所需的溶剂数并提供了更经济有效的替代方案。

[0033] 如果进一步在丙酸中用乙酸乙酯和溴化氢对反应进行处理以产生顺式 - 环己烷衍生物（9）的氢溴酸盐，则可以出色的产率和光学纯度进行胺（8）向顺式 - 环己烷衍生物（9）的转化。在溴化氢气体存在的情况下对顺式 - 环己烷衍生物进行处理也在进一步的考虑之列。化合物（9）的产生使得非对映体过量 / 对映体过量 (de/ee) 为大约 85% 以上。在一个实施方式中，顺式 - 环己烷衍生物的非对映体过量 / 对映体过量包括大约 95% 以上。还发现用乙腈进一步处理顺式 - 环己烷衍生物（9）可使非对映体过量 / 对映体过量升至大约 99% 以上。另外，用乙腈处理后，顺式 - 环己烷衍生物（9）的总产率为大约 75% 到大约 85%。通常在大约 -10℃ 到大约 0℃ 的温度范围内用乙腈进行处理。在另外的实施方式中，该温度范围为大约 -2℃ 到大约 2℃。Xu 等涉及胺（8）向顺式 - 环己烷衍生物（9）的转化，就这点而言，本发明是对 Xu 等的教导的改良。

[0034] 在本实施方式中公开的胺（8）向顺式 - 环己烷衍生物（9）的转化提供了此前没有的益处。此前的实施方式公开了在乙酸和乙腈存在的情况下，使用乙酰氧基硼氢化钠使胺（8）转化为（1R, 2S）-2-((S)-1- 苯基乙基氨基）环己烷羧酸乙酯（9）。在先实施方式是对 [Cimarelli 等, Tetrahedron Asymmetry, Vol. 5, No. 8, 1455-1458 页, 1994] 教导的方法的改良和改进。如图 1 中所述，尽管此前实施方式的方法可用来产生顺式 - 环己烷衍生物（9），如前面所讨论的那样，此前的实施方式受制于下述事实：此前的实施方式可能需要色谱纯化来分离期望的非对映异构体。色谱纯化的方法效率不高，特别是当将其应用于生产规模的作业中时。因此，如图 4 中所示，在胺（8）向顺式 - 环己烷衍生物（9）的转化中纳入的改良和改进由于不需要色谱纯化而提供了实质的效率益处。

[0035] 作为化合物（8）向化合物（9）的转化的替代途径，可利用所使用的氢化步骤。本发明的发明人也发现了对 Santella 等, WO 2009/015166 中所述方法的改良可用于将化合物（8）转化为顺式 - 环己烷衍生物（9）；将上述专利以引用的方式完整地引入本文。具体而言，可将化合物（8）进行催化氢化以产生化合物，而非在酸存在的情况下使用酸（如异丁

酸)。所述催化氢化通常可包括催化剂(包括但不限于碳载纳米颗粒(Pt/C))的并入和氢化剂(包括但不限于乙酸)的使用。化合物(8)向化合物(9)的转化也可并入使用包括乙醇在内的另外的化合物,从而进一步支持化合物(8)的氢化。所述氢化反应产生了优势的氨基酯非对映异构体,同时仅产生了少量劣势(minor)的氨基酯非对映异构体。本文所述的氢化反应可提供的优点为更好的立体选择性和更优异的经济效果(cost-effectiveness)。

[0036] 制得顺式-环己烷衍生物(9)后,再用碱(包括但不限于叔丁醇钠或六甲基二硅烷重氮锂)使邻接于乙酯官能团的手性中心发生差向异构化,得到作为优势非对映异构体的反式-环己烷衍生物(10)。所述差向异构化反应通常在一种或多种另外的化合物(包括但不限于四氢呋喃和叔丁醇)存在的情况下进行。通常,化合物(9)向化合物(10)的转化在大约-5℃到大约35℃的温度范围下进行。在一个实施方式中,所述温度在大约6℃到大约25℃的范围之内。顺式-环己烷衍生物(9)向反式-环己烷衍生物(10)的转化通常使得反式异构体的产率为大约75%到大约85%,而其余的大约15%到大约25%包括顺式异构体。应当注意的是,通过与碳酸钠和庚烷发生反应,顺式-环己烷衍生物(9)的氢溴酸盐也可在转化为化合物(10)之前转化成化合物的游离碱形式。

[0037] 如图4中所示,本实施方式通过另外并入回收和循环利用的步骤对现有技术的教导(如在Hayashi等,J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5502-03中的公开)进行了改良和改进,使得未转化为反式-环己烷衍生物(10)的顺式-环己烷衍生物(9)部分可被回收并被重新添入反应中,从而进一步提高反式异构体的产率。未反应的顺式-环己烷衍生物(9)的循环利用中通常并入使用处于乙醇中的氯化氢,从而以大约60%到大约70%的产率和大约99%以上的立体选择性,将反式-环己烷衍生物(10)和顺式-环己烷衍生物(9)转换为反式-环己烷衍生物(10)的盐酸盐。并入回收和循环利用的工艺后,反式-环己烷衍生物(10)的产率可提高至大约99%以上。Hayashi的参考文献并没有教导:在部分转化为反式-环己烷衍生物(10)后,可将其余的顺式-环己烷衍生物(9)循环利用并重新并入到反应中。因此,用当前的方法达到的产率显著地高于根据所述Hayashi方法得到的产率,并且本实施方式是对现有技术的改进。

[0038] 转化为反式-环己烷衍生物(10)后,在氯化锂存在的情况下,使用试剂(例如但不限于硼氢化钾)将化合物(10)中的酯官能团还原,产生((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)。通常,从化合物(10)向化合物(11)的转化可并入作为共溶剂的四氢呋喃,并可进行回流,从而以良好的总产率得到期望的化合物(11)。应当注意的是,在转化为化合物(11)之前,化合物(10)通过与碳酸钠反应可由盐酸盐转化为游离碱。

[0039] 从反式-环己烷衍生物(10)向((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)的转化是对现有技术的方法(如在Schinnerl等,Eur. J. Org. Chem., 2003, 721-726中所公开的方法)的改良和改进。在氯化锂存在的情况下,本实施方式中并入了硼氢化钾的使用,而非硼氢化锂。本发明人惊奇地发现,化合物(11)的总产率类似于此前方法的总产率;然而,硼氢化钾的使用提供了实质的成本节省,使本方法具有更高的经济效果。

[0040] 3. 生成(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)的方法

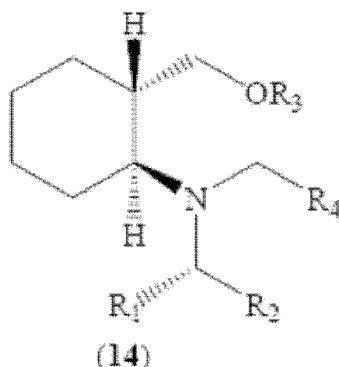
[0041] a. 通过催化剂途径

[0042] 通过催化剂途径,可将由前述步骤产生的((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)化合物进一步并入到图2所示的方法中。在乙腈或四氢呋喃中使用碱(例

如但不限于碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸钾),用溴乙酸乙酯(12)对((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)进行选择性的N-烷基化,产生化合物(13)。将化合物(13)中的羟基官能团转化为离去基团(例如但不限于甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、氯化物、溴化物或碘化物),得到化合物(14)。向离去基团进行转化可在三乙胺和二氯甲烷存在的情况下进行反应。

[0043] 应当注意的是,图2中所示的化合物(14)包括当化合物(13)的羟基官能团转化为甲磺酸酯时得到的化合物。然而,化合物(14)可存在于不脱离本发明范围的替代实施方式中。具体而言,化合物(14)可根据下述结构存在:

[0044]



[0045] 其中, R_1 和 R_2 各自选自由下列基团所组成的组:烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基亚硫酸基和芳基亚硫酸基,这些基团各自被芳基、杂芳基或环烷基取代; R_3 为合适的离去基团,选自由甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、氯化物、溴化物和碘化物所组成的组; R_4 选自由酯、腈、烯基、炔基、磺酰基、芳基和杂芳基所组成的组。

[0046] 在溶剂(例如但不限于四氢呋喃和庚烷的混合物或四氢呋喃)中使用碱(例如但不限于叔丁醇钠、氢化钠或二异丙基酰胺锂)处理化合物(14),产生在(2S)-羧酸酯位置具有合适的立体化学结构的反式-稠合八氢吡啶环系(15)作为优势异构体。通常,为使反应以可接受的产率进行,在任何进一步加工前,可通过柱色谱将化合物(15)纯化。在氢气和乙醇存在的情况下,通过使用金属催化剂(例如但不限于钯/碳或氢氧化钯/碳)进行氢解,切去(2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(15)中的N- α -甲基苄基基团,得到化合物(16)。随后,将化合物(16)进行酸水解,从而以良好的总产率得到作为盐酸盐的(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)。

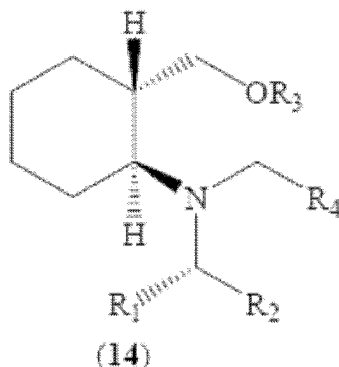
[0047] b. 通过溶剂途径

[0048] 如图5中所示,本实施方式也涵盖了使用通过溶剂途径于在先步骤中制得的原料((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11),来研制(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸(5)的新方法。在乙腈中使用碱(例如但不限于碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾),用溴乙酸乙酯(12)对((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11)进行选择性的N-烷基化,得到化合物(13)。应当注意的是,在不脱离本发明范围的情况下,也可以并入氯乙酸乙酯替代溴乙酸乙酯(12)。将化合物(13)中的羟基官能团转化为离去基团(例如但不限于甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、氯化物、溴化物或碘化物),得到化合物(14)。向离去基团的转化可在三乙胺和二氯甲烷存在的情况下反应。从化合物(13)向化合物(14)

的转化通常具有大约 -10°C 到大约 20°C 的温度范围。在另一实施方式中,在大约 0°C 到大约 10°C 的温度范围内将化合物 (13) 转化为化合物 (14)。进一步而言,使该反应进行足够的时间,通常不少于 1h。

[0049] 应当注意的是,图 4 中所示的化合物 (14) 包括当化合物 (13) 的羟基官能团转化为甲磺酸酯时得到的化合物。然而,化合物 (14) 可在不脱离本发明范围的情况下存在于替代实施方式中。具体而言,化合物 (14) 可根据下述结构存在:

[0050]



[0051] 其中, R_1 和 R_2 各自选自于由下列基团所组成的组:烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基亚硫酸基和芳基亚硫酸基,这些基团各自被芳基、杂芳基或环烷基取代; R_3 为合适的离去基团,选自于由甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、氯化物、溴化物和碘化物所组成的组; R_4 选自于由酯、腈、烯基、炔基、磺酰基、芳基和杂芳基所组成的组。

[0052] 在溶剂(例如但不限于四氢呋喃和庚烷的混合物或四氢呋喃)中用碱(例如但不限于叔丁醇钠、氢化钠或二异丙基酰胺锂)处理化合物 (14),产生在 (2S)-羧酸酯位置具有合适的立体化学结构的反式耦合八氢吡啶环系 (15) 作为优势异构体。化合物 (15) 的 (2S)-异构体的产率通常为约 90% 到约 99%,而 (2R)-异构体的产率通常为约 1% 到约 10%。在另一实施方式中,化合物 (15) 的 (2S)-异构体与 (2R)-异构体的比例为大约 95 : 5。另外,化合物 (14) 的转化通常在大约 20°C 到大约 65°C 的温度范围内进行,并且使反应进行足够的时间,通常不少于 1h。

[0053] 相比于本文中所述的现有技术方法和此前的实施方式,根据本实施方式产生的化合物 (15) 不需要通过色谱进行纯化,因此,相比于此前的方法提供了显著的益处。在氢气、乙醇和氯化氢存在的情况下,通过使用金属催化剂(例如但不限于钯/碳或氢氧化钯/碳)进行氢解,切去了 (2S, 3aR, 7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (15) 中的 N- α -甲基苄基基团,得到化合物 (16) 的盐酸盐。经过将化合物 (10) 用作原料的 5 步方法后,化合物 (16) 的总产率为大约 35% 到大约 45%。并入化合物 (6) 作为原料,并使用本文中所述的溶剂途径,经过 8 步方法后,化合物 (16) 的产率为大约 15% 到大约 25%。

[0054] 其后,通过加入酸(包括但不限于 6N 盐酸)使化合物 (16) 的盐酸盐发生酸水解,以良好的总产率得到作为盐酸盐的 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5) (参见图 5)。应当注意的是,化合物 (5) 通过结晶从溶剂(包括但不限于乙腈)中分离。另外,相比于化合物 (16) 的量,化合物 (5) 的盐酸盐的产率为大约 80% 到大约 90%。

[0055] 随后,可将结晶的化合物 (5) 进行酯化,产生 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧

酸苄酯盐酸盐 (3), 化合物 (3) 为群多普利拉和群多普利生产中的关键中间体。如美国专利 No. 4, 879, 392 中所公开, 本领域已知这一最终步骤, 该步骤通常包括用酯化试剂处理, 所述酯化试剂包括但不限于氯化亚砷、苯甲醇和二氯甲烷。尽管公开了化合物 (5) 向化合物 (3) 的转化, 如本文详述的生产化合物 (5) 的方法是新方法, 并表达出对现有技术的显著改进。

[0056] 或者, 也可以不将 (2S, 3aR, 7aS)-1-((S)-1- 苯基乙基) 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸乙酯 (16) 转化为化合物 (5), 而直接将化合物 (16) 的盐酸盐转化为 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐。这一方法包括: 在加热的情况下使化合物 (16) 与苯甲醇发生反应, 然后除去乙醇。

[0057] 相比于现有技术中的方法, 之前两个实施方式中所述的由 2- 氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 生产 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸 (5) 的累积方法提供了多个优点。主要地, 所述实施方式提供了生产化合物 (5) 的 9 步方法, 该方法可用于生产此前所述的有临床意义的化合物 (如群多普利)。就生产效率而论, 步骤数目的减少提供了显著的益处, 也改进了生产的经济效果。另外, 相比于此前的方法, 本发明的方法需要较少的溶剂, 由此提供了额外的成本收益。

[0058] 4. 使用 Hoffman 反应生成 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸 (5) 的替代方法

[0059] 另外, 如图 3 中所述, 可使用结晶的 ((1S, 2S)-2-((S)-1- 苯基乙基氨基) 环己基) 甲醇 (11) 作为原料生产 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐 (3), 化合物 (3) 是群多普利拉和群多普利生产中的关键中间体。该方法的第一步骤包括在醇 (例如甲醇) 存在的情况下, 用催化剂 (包括但不限于钨 / 碳或氢氧化钨 / 碳) 进行反应, 产生 ((1S, 2S)-2- 氨基环己基) 甲醇 (17)。化合物 (17) 转化为盐酸盐并最终转化为 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐 (3) 中的剩余步骤均基于美国专利号 4, 879, 392 的教导, 该专利以引用的方式完整地引入本文。通常, 可将剩余步骤描述如下。如图 3 中所示, 在甲醛存在的情况下, 用氰化钠处理化合物 (17), 产生化合物 (18)。随后, 化合物 (18) 首先与三甲基氯硅烷发生反应, 然后用苯甲酰氯处理反应产物, 产生化合物 (19)。然后进一步, 如图 3 中所示, 对化合物 (19) 进行 3 步连续反应, 产生化合物 (20)。具体而言, 首先用盐酸处理化合物 (19)。随后, 向反应混合物中添加甲磺酰氯。其后, 向反应中添加氢氧化钾, 产生化合物 (20)。如前文所公开, 在制得化合物 (20) 后, 用无机酸水溶液处理该化合物, 产生化合物 (5) 的盐酸盐。如前文所述, 此时可用氯化亚砷、苯甲醇和二氯甲烷处理化合物 (5), 产生 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐 (3)。

[0060] 5. 本实施方式与此前方法的对比

[0061] 图 6 表示本文所讨论的实施方式和其他实施方式之间的不同。本发明的最终目的是生产 (2S, 3aR, 7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐 (3), 化合物 (3) 是群多普利拉和群多普利生产中的关键中间体化合物。根据此前的方法, 化合物 (3) 的生产需要经过 22 步的方法和 11-12 个星期的循环时间 (cycle time)。通过本文所述的数个实施方式, 本发明减少了该方法中的步骤数目。在一个实施方式中, 通过溶剂途径, 本发明描述了如图 6 中所示的从原料 2- 氧代环己烷羧酸乙酯 (6) (酮酸酯) 生产化合物 (11) 的 4 步方法。制得化合物 (11) 后, 可再进行 5 步方法生产化合物 (5), 并将化合物 (5) 一步转化为化合物 (3), 这在此前已经公开于现有技术中。因此, 与现有技术中所述的 22 步相反, 通过溶剂途

径,可将酮酸酯在 10 个步骤中转化为化合物 (3)。此外,溶剂途径的循环时间仅为 3-4 个星期。此外,该溶剂途径不需要催化剂,并且比其他方法需要更少的溶剂,从而产生了更加高效、更加经济有效且循环时间显著减少的替代方案。

[0062] 在另一实施方式中,如图 6 中所示,类似地并入了溶剂途径,可在 4 个步骤中产生化合物 (11),并可再经另外的 4 个步骤产生化合物 (16)。然而,在这一实施方式中,化合物 (16) 没有被转化为化合物 (5),而是直接转化为化合物 (3)。与 22 步的反应相反,在这一实施方式中,从酮酸酯向化合物 (3) 的转化共包括 9 个步骤,并具有前文所述的所有益处。因此,相比于此前的方法,这一实施方式提供了许多优点。

[0063] 在进一步的实施方式中,如图 6 中所示,可通过如本文所述的催化剂途径将 2- 氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 转化为化合物 (11),这也需要 4 步方法。在这一实施方式中,在制得化合物 (11) 后,可再进行 5 步方法产生化合物 (5),然后将化合物 (5) 一步转化为化合物 (3),这在此前已经公开于本领域中。因此,与现有技术所述的 22 步反应相反,通过溶剂途径,酮酸酯可经 10 步反应转化为化合物 (3)。因此,这一实施方式的方法需要明显更少的步骤,从而得到了更加高效和经济效果更好的替代方案。

[0064] 在另一实施方式中,如图 6 中所示,可通过如本文所述的催化剂途径将 2- 氧代环己烷羧酸乙酯 (6) 转化为化合物 (11),这也需要 4 步方法。类似于前面的实施方式,可经另外的 4 个步骤产生化合物 (16)。然而,在这一实施方式中,化合物 (16) 可不被转化为化合物 (5),而是直接转化为化合物 (3)。在这一实施方式中,与 22 步反应相反,从酮酸酯向化合物 (3) 的转化共包括 9 个步骤,并具有前文所述方法的所有益处。因此,这一实施方式提供了包括步骤更少在内的许多优点,从而得到了更加高效且经济效果更好的替代方案。

[0065] 在另外的实施方式中,如图 6 中所示,可将化合物 (11) 转化为 ((1S,2S)-2- 氨基环己基) 甲醇 (17)。随后,如美国专利号 4,879,392 中所述,可经 8 个中间步骤将化合物 (17) 转化为化合物 (5)。然后,如前文所述,可对化合物 (5) 进行一步转化,产生 (2S,3aR,7aS)- 八氢 -1H- 吡啶 -2- 羧酸苄酯盐酸盐 (3)。因此,化合物 (11) 向化合物 (3) 的转化需要 10 个步骤,而非现有技术方法所述的 22 个步骤。无论是将溶剂途径还是将催化剂途径用于产生化合物 (11),这两种途径都需要 4 个步骤将原料酮酸酯转化为化合物 (11)。因此,相比于其他方法的 22 步方法,根据这一实施方式,将原料酮酸酯 [化合物 (6)] 转化为化合物 (3) 共需要 14 个步骤。因此,这一实施方式需要更少的步骤,从而得到了用于生产化合物 (3) 的更加高效且经济效果更好的方法。

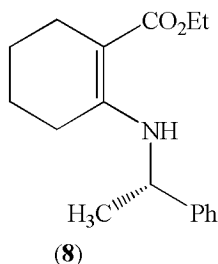
[0066] 实施例

[0067] 通过参考下述的实施例将更好地理解本发明的化合物和方法,所述实施例旨在对本发明的范围加以说明,而非限制本发明的范围。每个实施例示出了制备各种中间体化合物的至少一种方法,并进一步示出了在整个过程中所使用的各中间体。这些是特定的优选实施方式,并非意在限制本发明的范围。相反,本发明覆盖了可包含在权利要求书范围内的所有的替代方案、改进方案和等同方案;下述内容也包含在本发明的范围内:常规实验,包括反应条件的适当操控、所使用的试剂以及合成路线的顺序;可与反应条件相容的任何化学官能团的保护;以及在所述方法的反应顺序中在合适的点进行脱保护。

[0068] 实施例 1

[0069] (S)-2-(1- 苯基乙基氨基) 环己 -1- 烯羧酸乙酯 (8)

[0070]

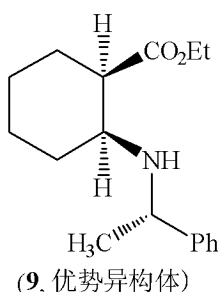


[0071] 将 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6,484.9g) 和 (S)-(-)-1-苯基乙胺 (7,362.5g) 装入圆底烧瓶中,随后装入庚烷 (1.5L) 和三氟甲磺酸铯 (III) (8.8g)。将内含物加热回流 3h 并同时移除所释放出的水,然后冷却至 22℃ (±3℃)。过滤不溶性物质,在真空下用旋转蒸发器浓缩滤液,得到 869.4g 油状的 (S)-2-(1-苯基乙基氨基)环己-1-烯羧酸乙酯 (8)。

[0072] 实施例 2

[0073] (1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯 (9)

[0074]

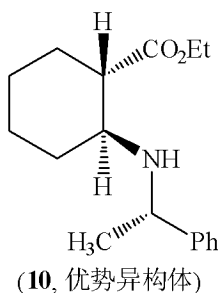


[0075] 向反应器中加入乙酸 (1.0L),随后加入硼氢化钠 (100g),在氮气下于 16-30℃ 冷却不少于 (NLT) 1h,再混合不少于 30min。加入乙腈 (500mL) 并混合不少于 30min,冷却至低于 5℃。在不少于 30min 内加入 (S)-2-(1-苯基乙基氨基)环己-1-烯羧酸乙酯 (8,269g) 溶于乙腈 (250mL) 中的溶液,同时将温度保持在 2-8℃,然后将反应混合物加热至 22℃,并混合不少于 4h。将该混合物冷却至低于 5℃,用 1.77L 的 25% 氢氧化钠水溶液、水 (1.3L) 和庚烷 (0.75L) 淬灭,并将 pH 调节至 pH ~ 8.0。分离有机层,用庚烷 (2×0.75L) 萃取水层,再用水 (2×0.75L) 和 3.5M 氯化钠水溶液 (0.75L) 洗涤合并后的庚烷层。然后,将庚烷溶液用无水硫酸镁干燥,再在真空下浓缩,得到 243.9g 作为优势异构体的 (1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯 (9)。

[0076] 实施例 3

[0077] (1S,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯 (10)

[0078]



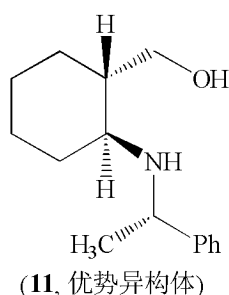
[0079] 在室温、氮气下,向反应器中装入四氢呋喃 (1.25L),随后装入叔丁醇 (150mL) 和

叔丁醇钠 (313g)。加入另外的四氢呋喃 (1.0L), 然后将内含物冷却至 $< 10^{\circ}\text{C}$ 。在不少于 30min 内加入 (1R, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (9, 243.9g) 在四氢呋喃 (300mL) 中的溶液, 同时将温度保持在 $6-12^{\circ}\text{C}$ 。加入完成后, 在不少于 30min 内将混合物加热至 22°C , 然后在氮气下进一步混合不少于 4h。将该内含物冷却至 $< 10^{\circ}\text{C}$, 在不少于 30min 内用氯化铵 (269.3g) 和水的溶液将反应淬灭, 同时将温度保持在 $6-12^{\circ}\text{C}$ 。分离下面的水层并用 750mL 的庚烷萃取。将上面的有机层浓缩至约 0.8L 的体积, 与庚烷溶液合并。分离出水层并用新鲜的庚烷 ($2 \times 0.75\text{L}$) 萃取, 将合并后的有机层用水 ($2 \times 0.75\text{L}$) 和 3.5M 氯化钠水溶液 (0.75L) 洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。在真空下浓缩有机层, 产生 237.9g 作为优势异构体的 (1S, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10)。

[0080] 实施例 4

[0081] ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基] 环己基) 甲醇 (11)

[0082]

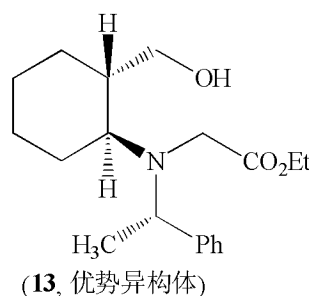


[0083] 在氮气下, 向反应器中装入四氢呋喃 (1.9L) 并冷却至 15°C , 再加入硼氢化锂 (52.8g)。在氮气下, 加入 (1S, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10, 237.9g) 在四氢呋喃 (0.35L) 中的溶液, 并将反应混合物加热回流不少于 12h。将混合物冷却至低于 10°C , 加入乙酸 (不少于 278mL), 同时在不少于 30min 内将温度保持在 $5-15^{\circ}\text{C}$ 。加入 25% 氢氧化钠水溶液 (1.78L) 和水 ($\sim 2\text{L}$) 来调节 pH 至 ~ 8.7 。分离出水层并用 $2 \times 0.75\text{L}$ 的庚烷萃取, 然后放到一旁。浓缩有机层至约 0.8L 的体积, 再与庚烷萃取液和另外的水 (0.75L) 合并。分离出水层并用庚烷 (0.75L) 萃取, 将合并后的有机层用水 ($2 \times 0.75\text{L}$)、3.5M 氯化钠水溶液 (0.75L) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在真空下浓缩过滤后的溶液, 得到 184.1g 作为优势异构体的 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基] 环己基) 甲醇 (11)。

[0084] 实施例 5

[0085] 2-(((1S, 2S)-2-(羟甲基) 环己基)((S)-1-苯基乙基) 氨基) 乙酸乙酯 (13)

[0086]



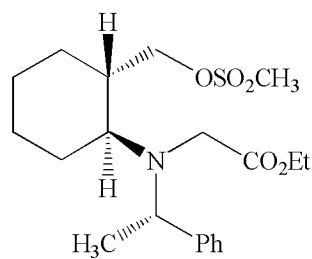
[0087] 在氮气下, 向反应器中装入 ((1S, 2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基] 环己基) 甲醇 (11) (339.1g) 溶于乙腈 (2.2L) 中的溶液, 随后装入溴乙酸乙酯 (12) (234.2mL) 和无水碳酸钠 (224.2g)。将内含物在剧烈搅拌下加热至回流温度不少于 18h。在真空下蒸除乙腈

至约 1L 的体积,冷却至 $< 30^{\circ}\text{C}$,用 0.75L 的庚烷和 1.0L 的水稀释。分离出水层并用庚烷 ($2 \times 0.75\text{L}$) 萃取,将合并后的有机层用水 (0.75L) 和 0.75L 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷层用无水硫酸镁干燥,然后在真空下浓缩,得到 557.8g 作为优势异构体的 2-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (13)。

[0088] 实施例 6

[0089] 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (14)

[0090]



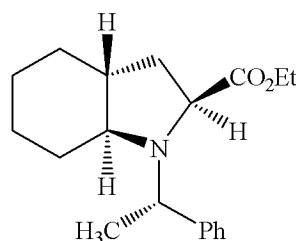
(14, 优势异构体)

[0091] 在氮气下,向含有 2-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (13) (22.4g) 的 1L 烧瓶中装入二氯甲烷 (225ml),再加入三乙胺 (37.1ml),将整个溶液冷却至 5°C 。在不少于 10min 内加入甲磺酰氯 (15.5ml),并将混合物在低温 ($2-10^{\circ}\text{C}$) 下搅拌不少于 15min。然后,将反应混合物加热至 22°C 并搅拌不少于 1h,用 110mL 的冰-水将反应淬灭,同时继续搅拌不少于 30min。分离出下面的有机层,用 110mL 的二氯甲烷萃取上面的水层。将合并后的有机层用水 ($2 \times 110\text{mL}$) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到 30.1g 粘性油状的 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (14, 优势异构体)。

[0092] 实施例 7

[0093] (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (15)

[0094]



(15)

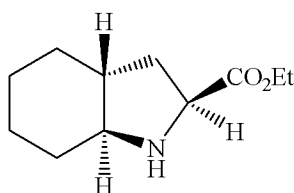
[0095] 向含有 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (14, 30.1g) 的 1L 烧瓶中装入四氢呋喃 (210mL),在氮气下、于 $19-24^{\circ}\text{C}$ 之间的环境温度下加入叔丁醇钠 (9.6g)。然后,将混合物加热至 65°C ,搅拌不少于 1h,随后冷却至 5°C 。然后用氯化铵 (10.69g) 在水 (34mL) 中的溶液进行淬灭,并浓缩至体积约 100mL。将混合物用庚烷 (210mL) 和水 (105mL) 稀释,进一步用庚烷 ($2 \times 105\text{mL}$) 萃取水层。将合并后的有机层用水 (105mL) 和 3.5M 氯化钠水溶液 (105mL) 洗涤。将庚烷层用无水硫酸钠干燥,再在真空下浓缩,得到 20.65g 粗制的化合物 (15);使用处于正己烷中的 3-4% 乙酸乙酯在硅胶 (700g) 色谱上纯化该化合物,得到 8.24g 粘性油状的 (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯

基乙基) 八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (15)。

[0096] 实施例 8

[0097] (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (16)

[0098]



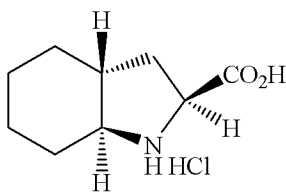
(16)

[0099] 向 (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基) 八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (15) (2.7g) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中加入 5% 钨 / 碳 (0.27g), 在氢气 (14.5psi) 气氛下于 60℃ 将混合物加热不少于 3h。将催化剂滤出并用新鲜的乙醇 (15mL) 洗涤。将合并后的滤液在真空中浓缩, 得到 1.93g 粘性油状的 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (16)。

[0100] 实施例 9

[0101] (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐 (5)

[0102]



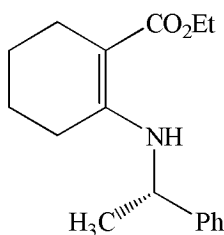
(5)

[0103] 向 0.42g 的 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (16) 中加入 6N 盐酸 (6mL), 加热回流不少于 4h。将混合物浓缩并在真空中干燥, 得到 0.42g 结晶固体状的 (2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐 (5)。

[0104] 实施例 10

[0105] (S)-2-(1-苯基乙基氨基) 环己-1-烯羧酸乙酯 (8)

[0106]



(8)

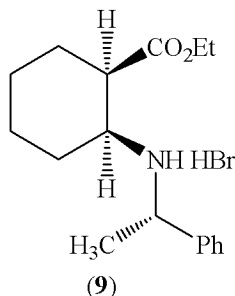
[0107] 向安装有 Dean-Stark 分水器的 (Dean-Stark trap)、冷凝器和具有温控仪探针的加热的、含甲苯 (500mL) 的 1L 反应烧瓶中依次装入 2-氧代环己烷羧酸乙酯 (6, 170.2g, 1.0mol, 1.0 当量) 和 (S)-(-)-1-苯基乙胺 (7, 126.0g, 1.04mol, 1.04 当量, ee : > 99%)。在搅拌下, 将溶液于 100-120℃ 加热回流不少于 3h, 从而共沸除去理论值的水 (~ 18mL, 1.0mol)。然后, 将反应混合物冷却至温度为 22±3℃。将得到的含有理论值的 (S)-2-(1-苯基乙基氨基) 环己-1-烯羧酸乙酯 (8, 273.4g, 1.0mol) 的澄清浅黄色溶液不经纯化或浓

缩用于下一步骤。GC(柱:DB-5,尺寸:0.53mm×30m):温度梯度:20min内20-200℃,并在200℃保持10min;进样温度:180℃;FID检测器温度:280℃; R_t :20.2min;>99%(PA)。

[0108] 实施例 11

[0109] (1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯氢溴酸盐(9)

[0110]

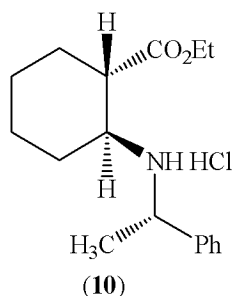


[0111] 在氮气下,向4L反应器中加入异丁酸(1.86L,1.762Kg,20.0mol,20.0当量),并冷却至温度2-5℃。在0-10℃,于不少于2h内在搅拌下加入硼氢化钠(113.49g,3.0mol,3.0摩尔当量)。将混合物加热至18℃,再混合不少于15min。将溶液冷却至-5℃到-8℃,然后用50min加入含有(S)-2-(1-苯基乙基氨基)环己-1-烯羧酸乙酯(8,273.37g,1.0mol,1.0当量)的甲苯溶液,同时将温度保持在0±2℃。将该内含物混合2h40min,并通过缓慢加入1L的4N盐酸进行淬灭,同时将温度保持在低于10℃。向这一混合物中加入2.1L的25w/w%氢氧化钠溶液,同时将温度保持在5-20℃。使混合物各相达到稳定,分离出上面的有机层。用甲苯(2×680mL)萃取下面的水层。将合并后的有机层依次用水(2×680mL)和3.5M氯化钠水溶液(2×680mL)洗涤。然后将甲苯溶液用无水硫酸镁(30g)干燥,然后过滤,并在真空下浓缩,得到298.1g粗制的油状(1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯(9)游离碱。将粗产物在2L反应烧瓶中溶于1.1L乙酸乙酯中,并冷却至温度-0.5℃。在1h20min内,在搅拌下向这一混合物中加入处于丙酸中的30wt%溴化氢247mL,同时将温度保持在0±2℃。在0℃下,将内含物再搅拌1h,过滤结晶产物并用300mL冷(0℃)乙酸乙酯洗涤两次。在真空下于45℃将湿滤饼干燥5h,得到302.3g期望的(1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯氢溴酸盐(9)。在氮气下,向3L反应器烧瓶中加入干燥的氢溴酸盐(9)和2.47L乙腈,然后在大约81-82℃的温度下加热回流。在固体溶解后,用3h将澄清溶液逐渐冷却至0℃,并在0±2℃的温度下保持30min。将固体过滤并用200mL冷(0℃)乙腈洗涤。在真空下于40-45℃将湿滤饼干燥18h,以69.1%的产率得到246.2g经纯化的白色粉末状(1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯氢溴酸盐。分析HPLC(Daicel Chiralpack AD-RH柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M乙酸铵缓冲液(pH:7.7-7.8):乙腈/50:50,0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃; R_t :16.14min;99.75%(PA); ^1H NMR(D_2O ,400MHz):7.56-7.50(m,5H),4.62(q,1H, J =10.4,6.8Hz),4.39-4.31(m,1H),4.30-4.22(m,1H),3.27-3.15(m,2H),2.26-2.19(m,1H),1.81-1.64(m,3H),1.70(d,3H, J =6.8Hz),1.57-1.39(m,2H),1.33(t,3H, J =7.2Hz),1.30-1.18(2H);LC-MS(m/z):276.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0112] 实施例 12

[0113] (1S,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基)环己烷羧酸乙酯盐酸盐(10)

[0114]



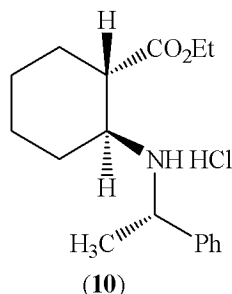
[0115] 于环境温度下,向含有 529mL 的 10% (w/v) 碳酸钠溶液和 260mL 庚烷的 2L 反应器中加入 (1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯氢溴酸盐 (9, 130g, 0.356mol, 1.0 当量)。在 18-25℃ 下,将该浆液 (slurry) 快速混合不少于 30min。在这期间,固体溶解形成澄清溶液,将该溶液静置不少于 10min,从而形成澄清的两层。分相并保留这两层。将下面的水层用 260mL 庚烷萃取两次。将庚烷萃取液合并,并依次用 260mL 的自来水和 260mL 的 3.5M 氯化钠溶液洗涤。将庚烷萃取液用无水硫酸镁 (10.4g) 干燥,然后过滤,并在真空下浓缩,得到 98.2g 粘性油状的游离碱 (9)。在氮气下,向清洁 / 干燥的 3L 反应器中加入无水四氢呋喃 (472mL),所述反应器安装有机机械搅拌器、温度探头。在氮气气氛下,在冷却下小心地分数次先后加入叔丁醇 (70.2mL) 和叔丁醇钠 (70.2g, 0.731mol, 2.05 当量),同时将温度保持在低于 25℃。再加入 472mL 无水四氢呋喃作为冲洗液,然后将内含物冷却至 6-12℃。将上面制备的 (1R,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (9) 游离碱溶于 95mL 无水四氢呋喃中,于氮气下在大约 45min 的时间内通过加料漏斗将该溶液加入到叔丁醇钠浆液中,同时将温度保持在 6-12℃。在加入完成后,在氮气下,将混合物在 6-12℃ 的温度再搅拌 15min,然后将得到的浅黄色 / 灰白色浆液加热至 19-25℃,再混合不少于 4h。将内含物冷却至 6-12℃,再用 18wt% 氯化铵水溶液 (58.5g 氯化铵溶于 322mL 水) 淬灭,同时将温度保持在 5-15℃。将内含物在 20-25℃ 的温度再混合 30min 后,分离各层。将上面的有机层分离出,并在真空、不高于 (NMT) 50℃ 的内部温度下浓缩至大约 1/3-1/4 的终体积。用 3×259mL 的庚烷萃取 3L 反应烧瓶中的下部水层。将两次的庚烷萃取液和单独浓缩的上部有机层合并,依次用 2×259mL 的水和 2×259mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷溶液用无水硫酸镁 (10.4g) 干燥,然后过滤,并在真空、不高于 70℃ 下用旋转蒸发仪浓缩。用高真空泵除去所得粗产物中的残余溶剂,得到 93g 粗制的浅黄色粘性油状 (1S,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10)。在氮气下,将上述粗制的 (1S,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10) 在安装有机机械搅拌器、温度探头的 1L 清洁 / 干燥的反应器烧瓶中溶于 332mL 乙醇 (2B, 200proof) 中,同时进行混合。在不高于 40℃ 的温度下,用 5-10min 由滴液漏斗向反应器中加入 117mL 处于乙醇中的 14wt% 氯化氢溶液。在低于 40℃ 下,将白色固体沉淀的混合物搅拌 30min。将该混合物加热至 65-75℃ 以溶解固体,以大约 10-15℃ /h 的速率将内含物缓慢冷却至 0-5℃,并保持 4h。通过过滤收集白色固体,并用 100mL 冷 (0℃) 乙醇 (2B, 200proof) 洗涤。将该固体在真空烘箱中于 45-50℃ 下干燥,以 58.5% 的产率得到 64.9g 白色固体状的 (1S,2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯盐酸盐 (10)。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH 柱,尺寸: 150×4.6mm); 0.02M 乙酸铵缓冲液 (pH: 7.7-7.8): 乙腈 / 50: 50; 0.3mL/min; 波长: 220nm; 柱温箱温度: 55℃; R_t : 16.00min; 98.98% (PA); ^1H NMR (D_2O , 400MHz): 7.51-7.46 (m, 5H), 4.56 (q, 1H, $J = 13.9, 7.0\text{Hz}$), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.47 (dt, 1H, $J = 11.4, 3.9\text{Hz}$), 2.58 (dt, 1H, $J = 11.6,$

4.0Hz), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.68 (d, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.25-1.15 (m, 2H); LC-MS (m/z): 276.2 ($M+H$)⁺.

[0116] 实施例 13

[0117] 通过循环利用方法合成 (1S, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯盐酸盐 (10)

[0118]



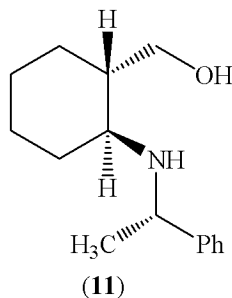
[0119] 于环境温度下,将含有 (1R, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (9) 盐酸盐的母液浓缩,并加入到含有 493mL 的 10% (w/v) 碳酸钠溶液和 216mL 庚烷的 2L 反应器中。于 18-25℃下,将浆液快速混合不少于 30min。在这期间,将固体溶解形成澄清的溶液,将该溶液静置不少于 10min 形成澄清的两层。分相并保留这两层。下面的水层用 216mL 庚烷萃取两次。将庚烷萃取液合并,并依次用 216mL 自来水和 216mL 的 3.5M 氯化钠溶液洗涤。将庚烷萃取液用无水硫酸镁 (8.6g) 干燥,然后过滤,并在真空下浓缩,得到 56.8g 粘性油状的游离碱 (9, 0.206mol, 1.0 当量)。在氮气下,向安装有机机械搅拌器、温度探头的 2L 清洁/干燥的反应器中加入无水四氢呋喃 (260mL)。于氮气气氛下,在冷却下小心地分数次先后加入叔丁醇 (40.0mL) 和叔丁醇钠 (40.0g, 0.416mol, 2.02 当量),同时将温度保持在低于 25℃。再加入 269mL 无水四氢呋喃作为冲洗液,然后将内含物冷却至 6-12℃。将上面制备的 (1R, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (9) 游离碱溶于 54mL 无水四氢呋喃中,将该溶液通过加料漏斗加入到叔丁醇钠浆液中,同时在氮气下将 6-12℃ 的温度保持大约 45min。完成加入后,在氮气下,将该混合物于 6-12℃ 的温度下再搅拌 15min,然后将得到的浅黄色/灰白色浆液加热至 19-25℃,并混合不少于 4h。将该内含物冷却至 6-12℃,用 18wt% 氯化铵水溶液 (33.3g 氯化铵溶于 184mL 水) 淬灭,同时将温度保持在 5-15℃。将该内含物于 20-25℃ 的温度下再混合 30min 后,分离各层。将上面的有机层分离出来,并在真空、不高于 50℃ 内部温度下浓缩至大约 1/3-1/4 的终体积。用 3×148mL 庚烷萃取 3L 反应烧瓶中的下部水层。将庚烷萃取液和单独浓缩的上部有机层合并,并依次用 2×148mL 水和 2×148mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷溶液用无水硫酸镁 (5.9g) 干燥,然后过滤,并在真空、不高于 70℃ 的温度下用旋转蒸发仪浓缩。使用高真空泵除去所得粗产物中的残余溶剂,得到 53.7g 粗制的浅黄色粘性油状 (1S, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10)。在氮气下,将粗制的 (1S, 2S)-2-((S)-1-苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (10) 在安装有机机械搅拌器、温度探头的 1L 清洁/干燥的反应器烧瓶中溶于 192mL 乙醇 (2B, 200proof),同时进行搅拌。在不高于 40℃ 的温度下,用 5-10min 由滴液漏斗向反应器中加入处于乙醇中的 14wt% 氯化氢溶液 68mL。将作为白色固体沉淀的混合物在低于 40℃ 下搅拌 30min。将混合物加热至 65-75℃ 以溶解固体,将该内含物以大约 10-15℃/h 的速率缓慢冷却至 0-5℃ 的温度,并保持 4h。通过过滤收集白色固体,并用 58mL 冷 (0℃) 乙醇 (2B,

200proof) 洗涤。在真空烘箱中于 45-50℃将固体干燥,以 49.8%的产率得到 32g 白色固体状的 (1S,2S)-2-((S)-1- 苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯盐酸盐 (10)。分析 HPLC(DaiceI Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液 (pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:16.01min;98.63% (PA)。

[0120] 实施例 14

[0121] ((1S,2S)-2-[(S)-1- 苯基乙基氨基] 环己基) 甲醇 (11)

[0122]

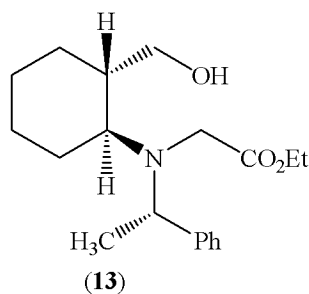


[0123] 于环境温度下,向含有 788mL 的 10% (w/v) 的碳酸钠溶液和 327mL 庚烷的 2L 反应器中装入 (1S,2S)-2-((S)-1- 苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯盐酸盐 (10,163.5g, 0.524mol,1.0 当量)。将该内含物于 18-25℃快速混合不少于 30min。在这期间,将固体溶解并停止搅拌不少于 10min,从而形成澄清的两层。分相并保留这两层。将下面的水层用庚烷萃取两次,每次 327mL。将所有的庚烷萃取液合并,并依次用 327mL 自来水和 327mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷溶液用无水硫酸镁 (13.5g) 干燥,然后过滤,并在真空下浓缩,产生 148.9g 油状的 (1S,2S)-2-((S)-1- 苯基乙基氨基) 环己烷羧酸乙酯 (产率>99%,含有残留的庚烷) 游离碱。在氮气下,于环境温度向清洁/干燥的 4L 反应器烧瓶中的游离碱中加入 1154mL 的四氢呋喃,所述反应器烧瓶安装有机械搅拌器、热电偶;然后开始搅拌。于环境温度、氮气下,先后装入硼氢化钾 (42.4g,0.786mol,1.5 摩尔当量) 和氯化锂 (33.3g, 0.785mol,1.5 摩尔当量)。在氮气气氛下,将反应混合物在搅拌下加热回流 (67℃),并持续不少于 12h。将混合物冷却至低于 22℃的温度,使用加料漏斗用 20min 加入 1734mL 自来水,同时将温度保持在不高于 27℃。于环境温度下将该内含物再混合 30min,使之分层。将上面的有机层分离出来,并在不高于 50℃的温度下用旋转蒸发仪浓缩,产生粘性油状的粗产物 (11)。将下面的水层用庚烷萃取三次,每次 327mL。将合并后的庚烷萃取液与浓缩后的粘性油状物混合,依次用 327mL 水和 327mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤合并后的庚烷溶液。将庚烷溶液用无水硫酸镁 (13.5g) 干燥,然后过滤,并在不高于 70℃的温度下真空浓缩。将得到的粗产物使用高真空泵 (~0.2mmHg) 进一步干燥不少于 12h,得到 120.9g 粘性油状的 ((1S,2S)-2-[(S)-1- 苯基乙基氨基] 环己基) 甲醇 (11),该化合物不用进一步纯化而用于下一步骤中。分析 HPLC(DaiceI Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液 (pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:18.39min;98.66% (PA);LC-MS(m/z):234.2 (M+H)⁺。

[0124] 实施例 15

[0125] 2-(((1S,2S)-2-(羟甲基) 环己基)((S)-1- 苯基乙基) 氨基) 乙酸乙酯 (13)

[0126]

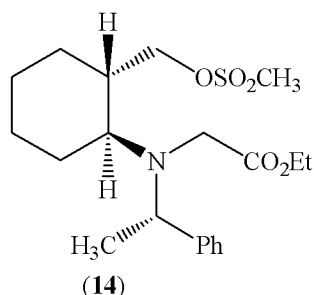


[0127] 在氮气气氛下,向安装有机机械搅拌器和热电偶的 2L 反应器中装入溶于乙腈 (610mL) 中的 ((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基) 甲醇 (11,120.9g,0.524mol,基于盐酸盐 10 的 1.0 当量) 的溶液。在搅拌下,向该溶液中依次加入溴乙酸乙酯 (12,104.9g,0.628mol,1.2 当量) 和无水碳酸氢钠 (57.2g,0.681mol,1.3 当量)。在氮气气氛下,在剧烈搅拌下将该内含物加热至回流温度不少于 18h。在真空下蒸去约 300mL 体积的乙腈,将混合物冷却至低于 30℃,并用 327mL 庚烷和 423mL 水稀释。将内含物混合不少于 15min,并使之达到稳定而形成两层。将底部的水层分离出来,并进一步用 2×327mL 庚烷萃取。将两次的庚烷萃取液与反应器中的有机层合并,并依次用 1×327mL 水和 1×327mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷溶液用无水硫酸镁 (13.5g) 干燥,然后过滤,并在真空、不高于 60℃ 的温度下浓缩。将粗产物在真空下进一步干燥,得到 171.4g 粘性油状的 2-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (13),该化合物不用进一步纯化而用于下一步骤。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液 (pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:23.62min;LC-MS (m/z):320.2 (M+H)⁺。

[0128] 实施例 16

[0129] 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (14)

[0130]



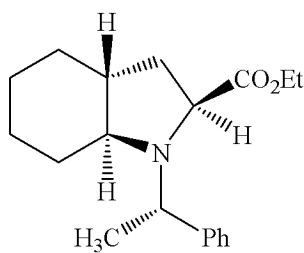
[0131] 在氮气气氛下,向安装有机机械搅拌器和热电偶的 2L 反应器中加入溶于 685mL 二氯甲烷中的 167.4g 的 2-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯 (13,0.524mol,基于盐酸盐 10 的 1.0 当量) 的溶液。向该溶液中加入 63.8g 的三乙胺 (0.629mol,1.2 当量),并将混合物冷却至低于 5℃ 的温度。滴加 66g 甲磺酰氯 (0.576mol,1.1 当量),同时将温度保持在低于 10℃;完成加入后,将混合物再搅拌 30min,然后在氮气气氛下加热至大约 20℃。将反应混合物搅拌不少于 1h,在低于 25℃ 用 261mL 冰-水淬灭,再混合不少于 15min。分离出下面的有机层,将上面的水层用 2×135mL 二氯甲烷萃取。将合并后的有机层用 3×327mL 水洗涤,用无水硫酸镁 (13.5g) 干燥,然后过滤,并在真空、不高于 60℃ 的温度下用旋转蒸发仪浓缩。将得到的粗产物(粘性油状物)

用高真空泵干燥过夜,得到 204.7g 粘性油状的 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯(14),该化合物不用进一步纯化而用于下一步骤。分析 HPLC(Daicel Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液(pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:17.23min;LC-MS(m/z):398.2(M+H)⁺。

[0132] 实施例 17

[0133] (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(15)

[0134]



(15)

[0135] 在氮气气氛下,向安装有机机械搅拌器和热电偶的 2L 反应器中加入 1.18L 无水四氢呋喃。在同时进行混合的情况下,加入 60.4g 叔丁醇钠(0.628mol,1.2 当量),并将混合物冷却至低于 10℃ 的温度。在这期间,将固体溶解形成略微混浊的溶液。用不少于 30min 的时间,向这一混合物中加入处于 297mL 无水四氢呋喃中的 204.7g 的 2-(((1S,2S)-2-((甲磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯(14,0.524mol,基于盐酸盐 10 的 1.0 当量)的溶液,同时将温度保持在 10℃ 以下。在氮气气氛下,将反应混合物加热至 20±3℃,并混合不少于 3h。然后,使用处于 267mL 水中的 50.3g 氯化铵(0.942,1.8 当量)溶液将反应缓慢淬灭。进行分相并分离出上面的四氢呋喃层,然后在不高于 50℃ 的温度下,用旋转蒸发仪浓缩成橙色的产物残余物。将下面的水层用 2×495mL 庚烷萃取。将庚烷萃取液与浓缩后的产物残余物合并,并用 2×495mL 的 3.5M 氯化钠水溶液洗涤。将庚烷萃取液使用无水硫酸镁(13.5g)干燥,然后过滤,并在真空、不高于 70℃ 下用旋转蒸发仪浓缩。将得到的油状物进一步在高真空下干燥过夜,得到 124.3g 粗制的 (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(15) 作为优势异构体(de:>97%),该化合物不用进一步纯化而用于下一步骤。分析 HPLC(Daicel Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液(pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:28.59min;LC-MS(m/z):302.2(M+H)⁺。

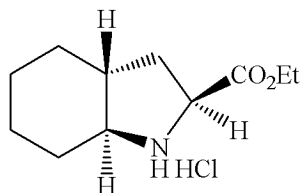
[0136] 对于较小的批量,使用处于庚烷中的 2-5% 乙酸乙酯,经硅胶柱色谱纯化 30.14g 粗制的 2-(((1S,2S)-2-((甲基磺酰氧基)甲基)环己基)((S)-1-苯基乙基)氨基)乙酸乙酯[14,由 15.0g 的 2-氧代环己烷羧酸乙酯(6,0.0882mol)制备],由此开始分离出反应粗产物 15。将合并后的产物集合物(product fraction pool)在不高于 60℃ 下用旋转蒸发仪浓缩,得到 8.24g (2S,3aR,7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(15) 作为优势异构体(de:>97%)。分析 HPLC(Daicel Chiralpack AD-RH 柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M 乙酸铵缓冲液(pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;波长:220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:28.33min;98.13%(PA);¹H NMR(CDCl₃,400Mz):7.38-7.34(m,2H),7.27-7.22(m,2H),7.19-7.14(m,1H),4.01(q,1H,J=13.6,6.8Hz),3.91-3.84(m,1H),

5.83-3.76 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, $J = 10.6, 2.0\text{Hz}$), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 5H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.24-0.96 (m, 4H), 1.08 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CDCl_3): 175.4, 143.9, 127.8, 127.5, 126.3, 67.9, 60.2, 59.4, 57.9, 43.7, 35.6, 32.0, 30.4, 26.0, 25.0, 15.6, 14.4; LC-MS(m/z): 302.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0137] 实施例 18

[0138] (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸乙酯盐酸盐 (16)

[0139]



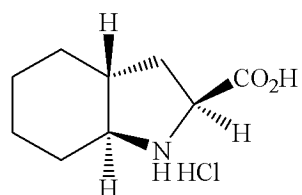
(16)

[0140] 向 127.2g (2S, 3aR, 7aS)-1-((S)-1-苯基乙基)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (15) 在 400mL 乙醇中的溶液中加入 127g 的雷尼镍 (WR Grace 2800, 水浆液); 在氩气下, 将溶液在室温于 Parr 振荡仪中混合 30min。滤去催化剂并用 400mL 乙醇洗涤。向这一预处理产物溶液中加入 21.7g 的氢氧化钡/碳 (Degussa, 50wt% 水)。在 30psig 氢气压力、50℃下, 将混合物氢化 1.5h。滤去催化剂并用新鲜的乙醇 (100mL) 洗涤。在真空下, 于不高于 70℃ 的温度浓缩氢化产物混合物。于 25-35℃ 的温度范围, 用 10-20min 由滴液漏斗向含有 263g 的 14% 氯化氢乙醇溶液的 500mL 烧瓶中加入所得到的油状物。将混合物于环境温度搅拌 1h, 然后在真空、50-60℃ 下用旋转蒸发仪浓缩除去溶剂。向残余物中加入 400mL 乙酸乙酯, 将混合物加热至 35℃。用 30min 将该混合物冷却至 22℃ 形成沉淀。将浆液冷却至 0-5℃ 并保持 2h。收集固体, 并用 20mL 0-5℃ 的乙酸乙酯洗涤。将固体于 45℃ 下在烘箱中真空干燥, 得到 34.0g 的 (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸乙酯盐酸盐 (16)。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH 柱, 尺寸: 150×4.6mm); 0.02M 乙酸铵缓冲液 (pH: 7.7-7.8): 乙腈/50: 50; 0.3mL/min; 波长: 220nm; 柱温箱温度: 55℃; R_t : 16.21min; 97.95% (PA); ^1H NMR(D_2O , 400MHz): 4.52 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.9\text{Hz}$), 4.30 (q, 2H, $J = 14.2, 7.16\text{Hz}$), 2.94 (dt, 1H, $J = 11.8, 3.6\text{Hz}$), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 2H), 1.35-1.11 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); LC-MS(m/z): 198.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0141] 实施例 19

[0142] (2S, 3aR, 7aS)-八氢-1H-吲哚-2-羧酸盐盐酸盐 (5)

[0143]



(5)

[0144] 向安装有蒸馏头的 500mL 反应烧瓶中加入 33.5g (0.143mol, 1.0 当量) (2S, 3aR,

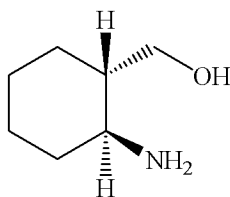
7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯盐酸盐(16)、102g水和102g浓盐酸。在大气压下,将内含物加热至94-96℃的温度,并混合不少于6h,同时收集约9mL的蒸馏液。将反应混合物冷却至室温,用旋转蒸发仪浓缩至蒸干。向得到的粗产物中加入255mL乙腈,并在混合的同时加热回流1h,从而将固体打碎并溶解。在氮气气氛下,将混合物以10-15℃/h的速率逐渐地冷却至0-5℃的温度,并在0-5℃下保持不少于2h。通过过滤收集固体,并用10-20mL冷冻后的(0-5℃)乙腈洗涤。将产物在真空、45℃下干燥16h,以86.9%的产率得到25.6g白色固体状(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐盐酸盐(5)。¹H NMR(D₂O,400MHz):4.42(dd,1H, J = 11.1,2.7Hz),2.93,(dt,1H, J = 11.8,3.6Hz),2.36(ddd,1H, J = 12.9,6.7,2.7Hz),2.31-2.16(m,1H),2.11-2.01(m,2H),1.92-1.90(m,1H),1.79-1.75(m,1H),1.68-1.53(m,2H),1.34-1.13(m,3H);LC-MS(m/z):170.1(M+H)⁺。分离出的产物(5)与根据US487932和Tetrahedron Lett.,1992,33,4889制备的物质相关联。

[0145] 进一步而言,使用处于二氯甲烷中的苯甲醇、氯化亚砷,以90.1%的产率(32.7g)将(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸盐盐酸盐(5,25.0g,0.122mol)转化为相应的苄酯[(2S,3aR,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-羧酸苄酯盐酸盐];通过HPLC和NMR,该产物与根据US487932和Tetrahedron Lett.1992,33,4889制备的物质相关联。分析HPLC(Daice1 Chiralpack AD-RH柱,尺寸:150×4.6mm);0.02M乙酸铵缓冲液(pH:7.7-7.8):乙腈/50:50;0.3mL/min;220nm;柱温箱温度:55℃;R_t:32.6min;99.34%(PA);¹H NMR(D₂O,400MHz):7.49-7.43(m,5H),5.37-5.28(q,2H, J = 23.2,12.0Hz),4.60(dd,1H, J = 11.2,2.9Hz),2.95,(dt,1H, J = 11.8,3.7Hz),2.36(ddd,1H, J = 13.1,6.9,2.9Hz),2.25-2.15(m,1H),2.13-2.02(m,2H),2.03-1.96(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.65-1.53(m,2H),1.32-1.12(m,3H);LC-MS(m/z):274.1(M+H)⁺。

[0146] 实施例20

[0147] ((1S,2S)-2-氨基环己基)甲醇(17)

[0148]



(17)

[0149] 向溶于甲醇(15mL)中的((1S,2S)-2-[(S)-1-苯基乙基氨基]环己基)甲醇(11,0.5g,0.002mol)的溶液中加入5%钨/碳(0.05g)。将混合物在氢气(14.5psi)气氛下于60℃加热不少于3h。将混合物冷却至室温,用氮气冲洗,然后滤出催化剂并用新鲜的甲醇(10mL)洗涤。将合并后的滤液在真空中浓缩,以定量的产率得到0.28g白色固体状的((1S,2S)-2-氨基环己基)甲醇(17)。 $[\alpha]_D^{25}$ 9.1(c,0.0107CHCl₃),¹H NMR(CDCl₃,400MHz):3.61-3.54(m,2H),2.71(bs,3H),2.45(dt,1H, J = 10.6,1.2Hz),1.85-1.78(m,1H),1.74-1.65(m,1H),1.62-1.53(m,1H),1.40-1.30(m,1H),1.25-1.06(m,3H),0.91-0.80(m,1H),¹³C NMR(CDCl₃):70.2,57.4,45.5,40.1,28.6,25.5,25.5。对于其对映体((1R,2R)-2-氨基环己基)甲醇的NMR数据,参见参考资料J. Am. Chem. Soc. 1996,118,5502。

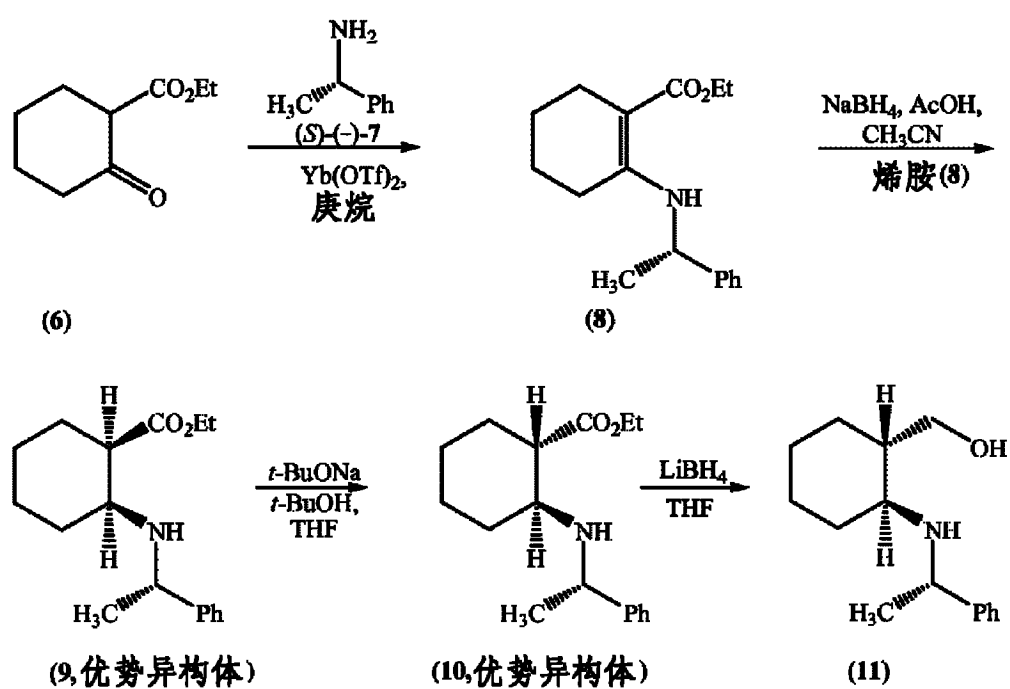


图 1

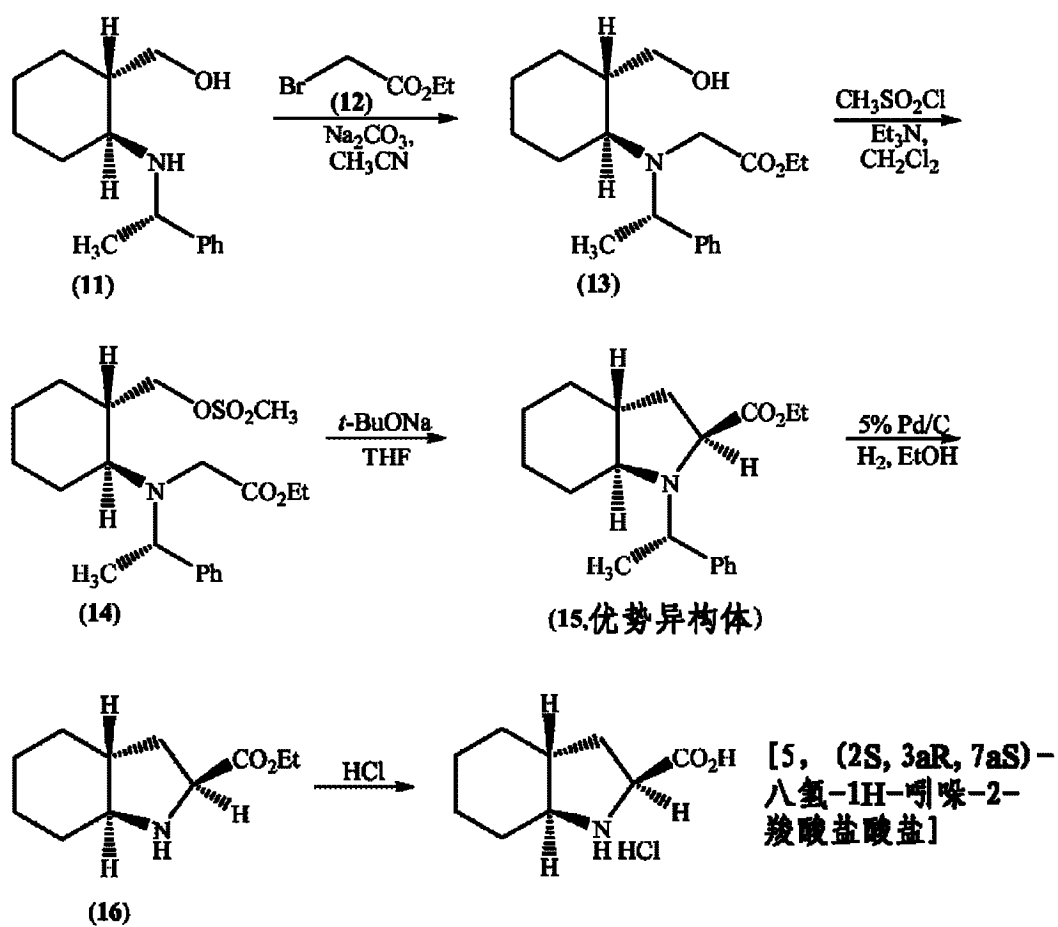


图 2

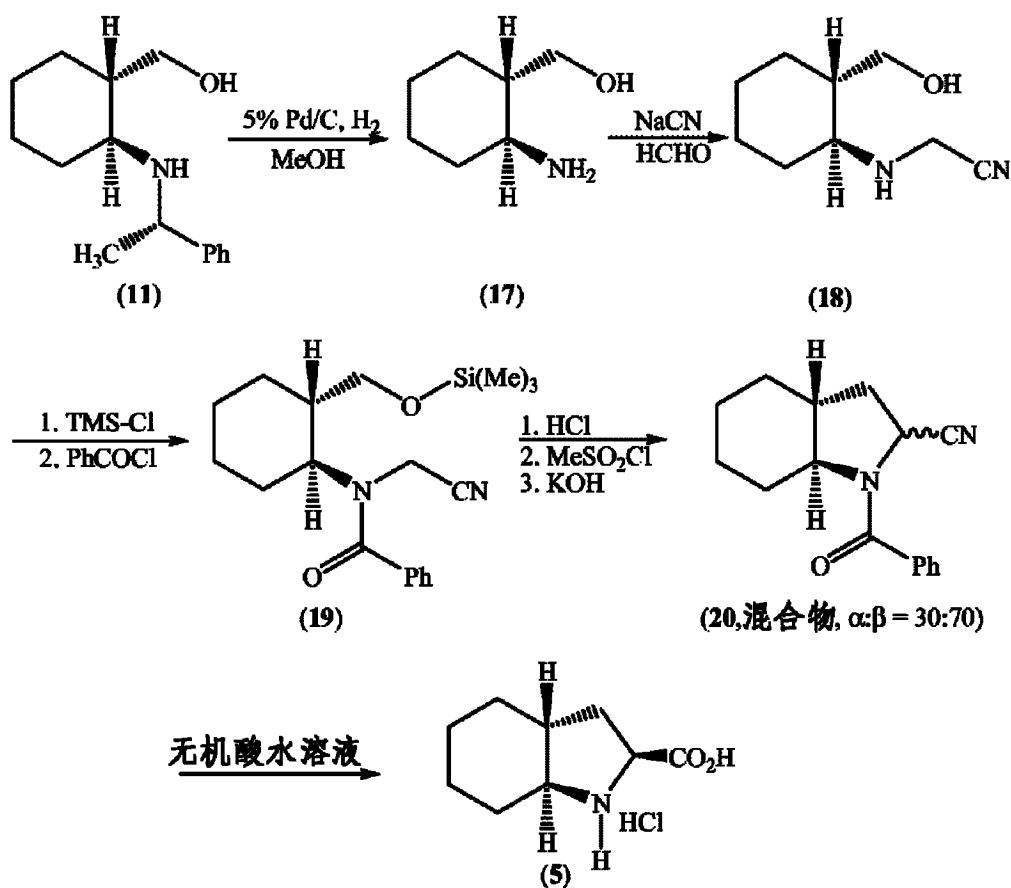


图 3

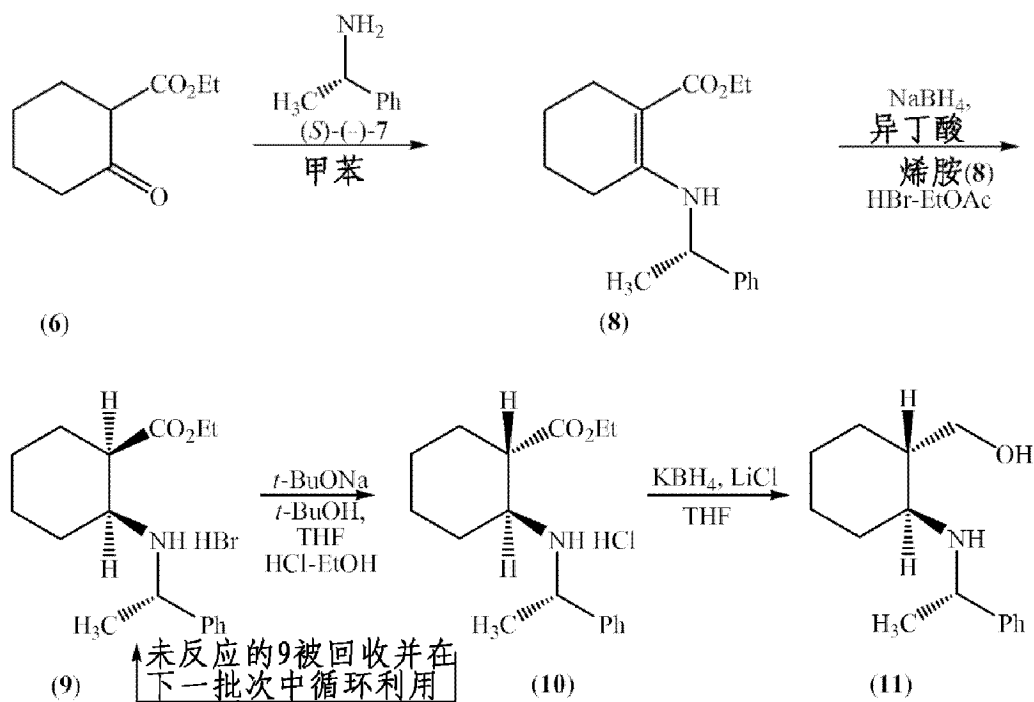


图 4

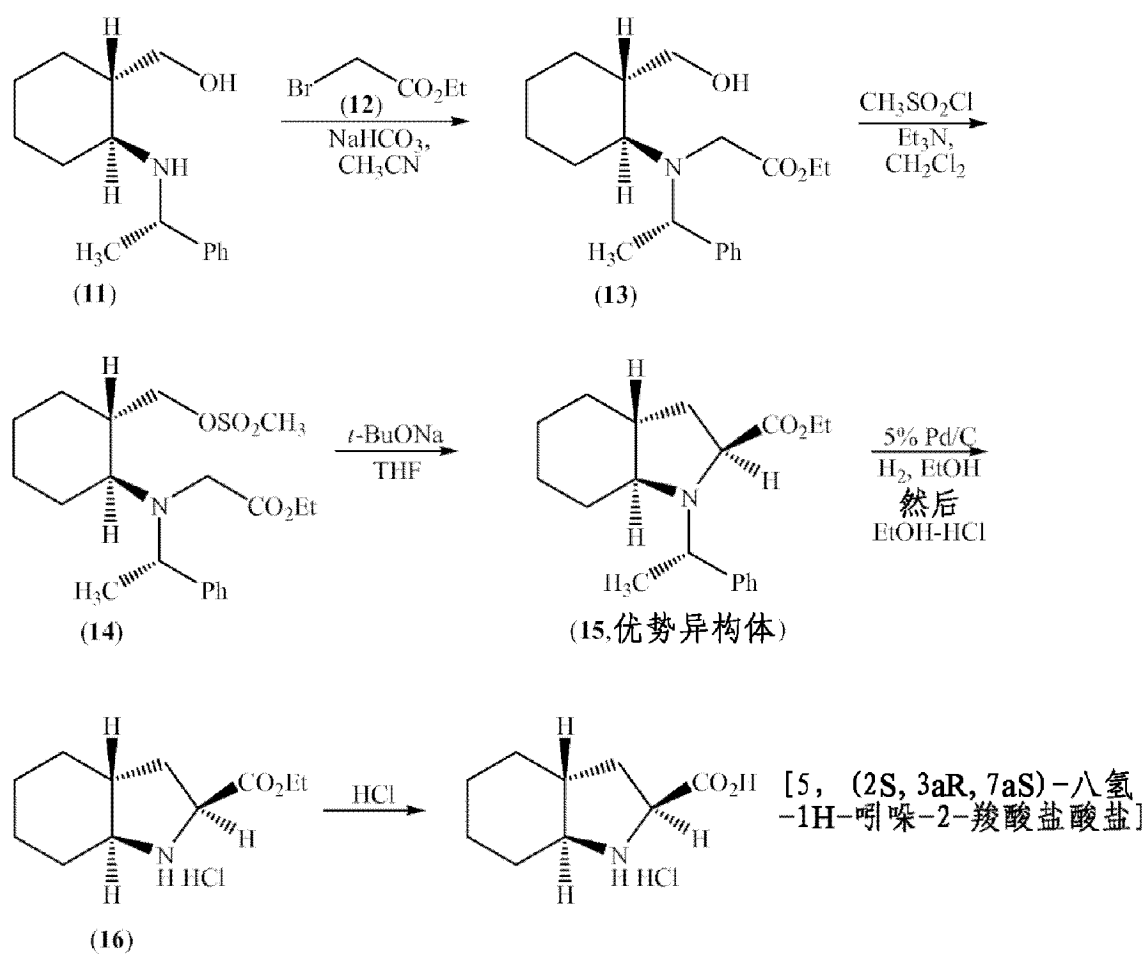


图 5

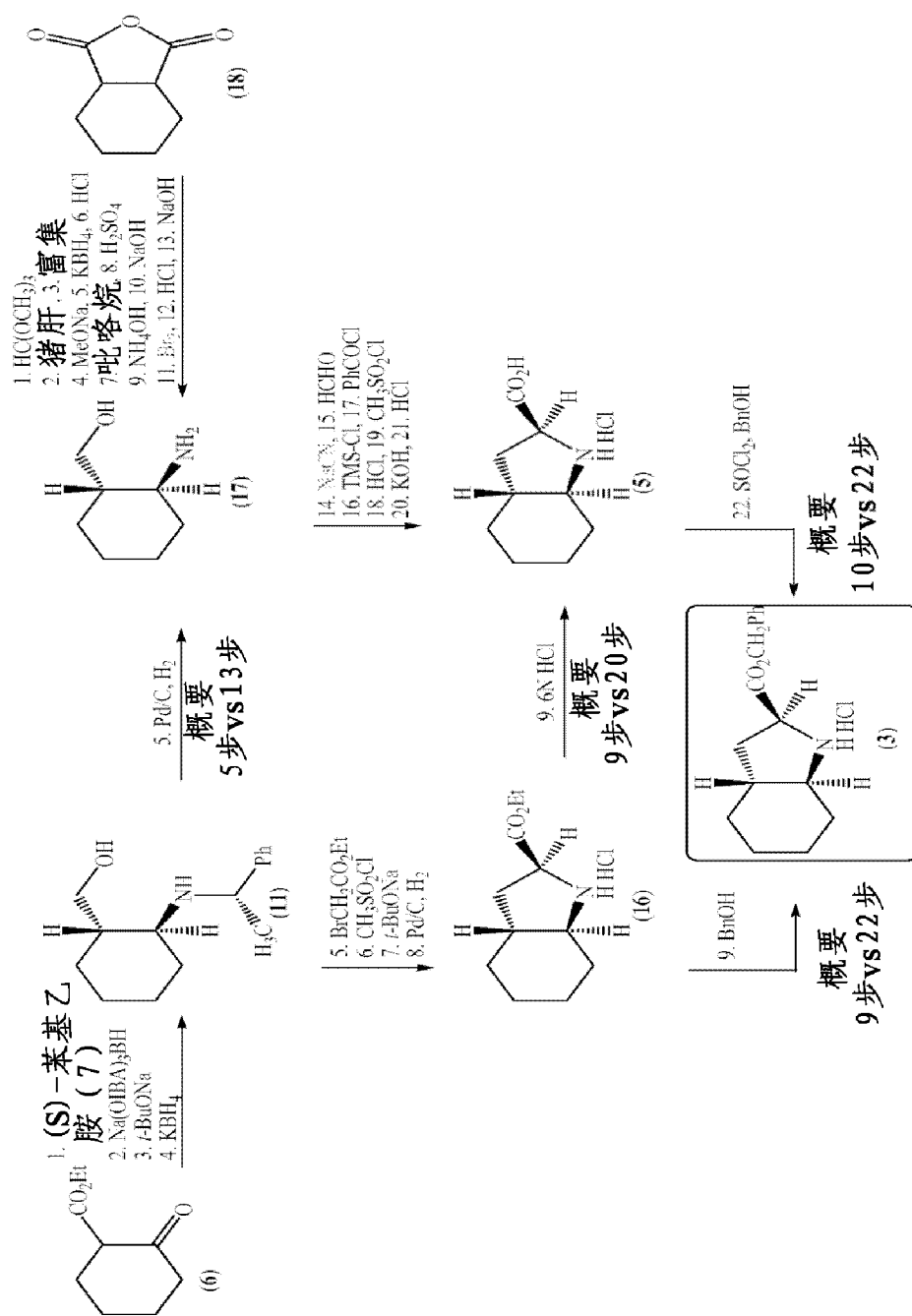


图 6