

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02820372.0

[51] Int. Cl.

C07D 211/28 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1308308C

[22] 申请日 2002.10.15 [21] 申请号 02820372.0

[30] 优先权

[32] 2001.10.15 [33] US [31] 60/329,562

[86] 国际申请 PCT/US2002/032761 2002.10.15

[87] 国际公布 WO2003/033465 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.15

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·S·K·王 J·白 W·童

R·拉哈文

[56] 参考文献

US4408054A 1983.10.4

WO00/66559A 2000.11.9

SYNTHESIS AND NEUROLEPTIC ACTIVITY
OF 3-(1-SUBSTITUTED-4-PIPERIDIN-YL-
1,2-BENZISOXAZOLES) STRUPCZEWSKI J T
ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMIS-
TRY, Vol. 28 No. 6 1985

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

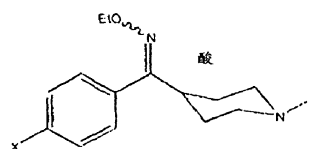
权利要求书 5 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

(4-溴苯基)(4-哌啶)亚甲基-(Z)-O-乙
基肟及其盐的合成

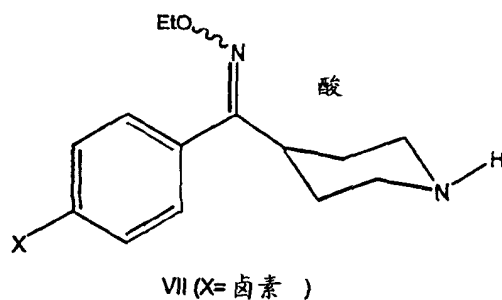
[57] 摘要

在一项实施方案中,本发明描述了以高立体化
学纯度制备(4-溴苯基)(4-哌啶)亚甲基-(Z)-
O-乙基肟及其酸盐和其酸盐和类似化合物(式VII)
的方法,



(VII) (X= 卤素)

1、制备式 VII 化合物的方法，



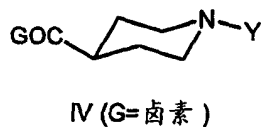
其中所述化合物是至少 90% 的立体化学纯度的 Z-异构体形式，“酸”是指酸盐，所述方法包括：

(a) 将异哌啶甲酸(式 III)转化为 N-保护的衍生物(式 IIIA)

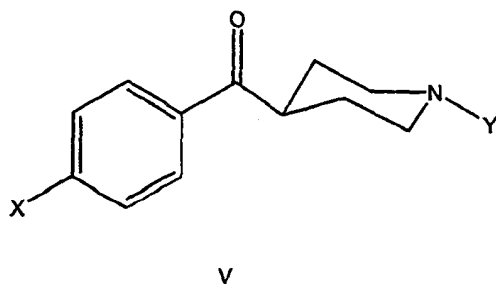


其中 Y 是保护基团；

(b) 将式 IIIA 化合物转化为其酰卤(式 IV)：

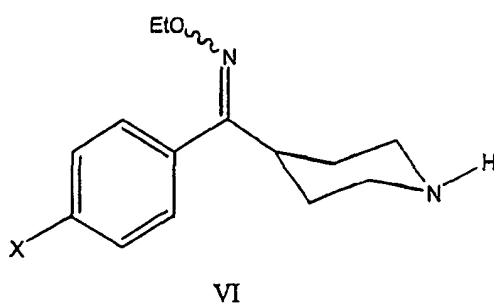


(c) 使式 IV 的所述化合物与合适的卤代苯在合适的 Friedel-Crafts 催化剂存在下反应以得到式 V 化合物：



其中 X 是卤素；

(d) 使式 V 化合物与烷氧基胺和酸反应，得到式 VI 化合物的 Z 和 E 异构体的混合物：



和

(e) 通过用强酸处理异构化式 VI 化合物，同时转化为富集 Z 异构体的式 VII 的所需酸盐，其中 Z 异构体相对于 E-异构体占多数，至少 90: 10 比率。

2、权利要求 1 的方法，其中 $X = \text{Br}$ ，在式 VII 中所述“酸”是指盐酸，Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 或 $-\text{CHO}$ 。

3、权利要求 2 的方法，其中 Y 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 。

4、权利要求 3 的方法，其中在步骤(a)中所述转化包括使异哌啶甲酸与三氟乙酸酐在溶剂中反应，其中所述溶剂选自甲苯、二甲苯、氯苯、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙酸异丙基酯、乙酸叔丁基酯、四氢呋喃和它们的混合物。

5、权利要求 4 的方法，其中所述溶剂是乙酸异丙基酯。

6、权利要求 1 的方法，其中在步骤(b)中的 G 是氯，所述转化包括使式 IIIA 化合物与酰氯反应，其中所述酰氯选自亚硫酸氯、草酰氯和磷酸氯。

7、权利要求 1 的方法，其中在步骤(c)中，所述卤代苯选自氟苯、氯苯、溴苯和碘苯，所述 Friedel-Crafts 催化剂是氯化铝。

8、权利要求 7 的方法，其中所述卤代苯是溴苯。

9、权利要求 1 的方法，其中在步骤(d)中所述烷氧基胺是乙氧基胺或乙氧基胺盐酸盐，所述酸是乙酸，所述反应在溶剂中进行，所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和它们的混合物。

10、权利要求 9 的方法，其中所述溶剂是甲醇。

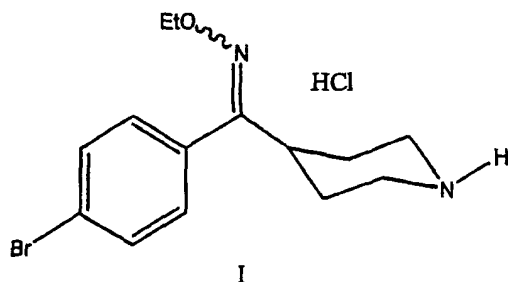
11、权利要求 1 的方法，其中在步骤(e)中所述强酸是盐酸，所述式 VI 化合物的处理包括与所述强酸在溶剂中在 $10-80^\circ\text{C}$ 下反应 1-80 小时，其中相对于式 VI 化合物，所述盐酸以 1-8 摩尔当量存在。

12、权利要求 11 的方法，其中所述溶剂选自乙醇、甲醇、异丙

醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、庚烷、己烷、甲苯、乙腈、苄腈和它们的混合物。

13、权利要求 12 的方法，其中所述溶剂是异丙醇和甲基叔丁基醚的混合物。

14、权利要求 1 的方法，其用于制备式 I 化合物：



所述方法包括：

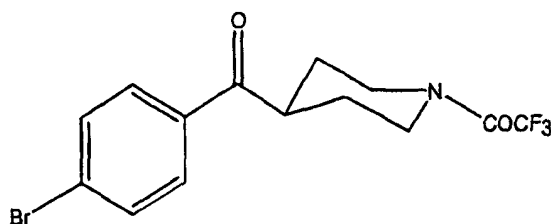
(a) 将异哌啶甲酸转化为下式的三氟乙酰基化合物：



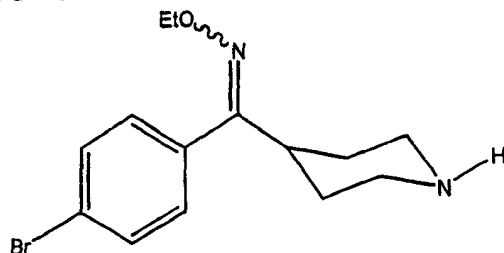
(b) 将步骤 (a) 中的三氟乙酰基化合物转化为下式的其相应的酰氯：



(c) 使所述酰氯与溴苯在三氯化铝存在下反应以得到下式的溴代化合物：



(d) 将步骤 (c) 的溴代化合物转化为下式的脒：



和

(e)用强酸在适合于至少 90%Z-异构体的立体化学纯度的条件下处理步骤(d)的肟。

15、权利要求 14 的方法，其中步骤(a)中所述的转化包括使异哌啶甲酸与三氟乙酸酐在乙酸异丙基酯存在下反应。

16、权利要求 14 的方法，其中在步骤(b)中所述转化通过使步骤(a)的三氟乙酰基化合物与亚硫酸氯反应发生。

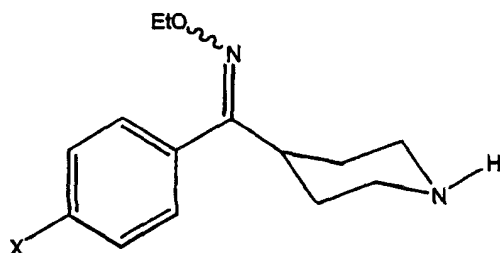
17、权利要求 14 的方法，其中在步骤(d)中所述转化通过使所述溴化合物与(i)乙氧基胺或乙氧基胺盐酸盐和(ii)和乙酸在溶剂中反应进行，其中所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和它们的混合物。

18、权利要求 14 的方法，其中在步骤(e)中所述强酸是盐酸，所述肟的处理包括使所述肟与所述强酸在溶剂中在 10-80℃下反应 1-80 小时，其中相对于所述肟，所述盐酸以 1-8 摩尔当量的比率存在。

19、权利要求 18 的方法，其中所述溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、庚烷、己烷、甲苯、乙腈、苕腈和它们的混合物。

20、权利要求 19 的方法，其中所述溶剂是异丙醇和甲基叔丁基醚的混合物。

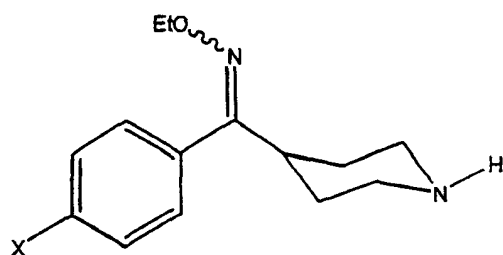
21、权利要求 1 的方法，其中在步骤(e)中所述酸盐再与碱反应以形成下式的游离碱：



其中所述游离碱含有富集的 Z-异构体，相对于 E-异构体，Z-异构体占至少 90: 10 的比率。

22、权利要求 21 的方法，其中 X 是溴。

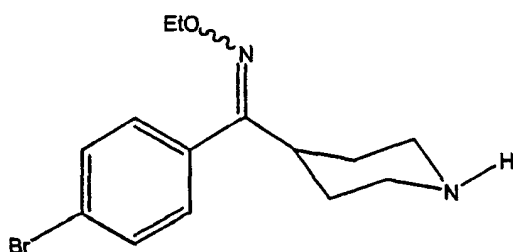
23、由权利要求 21 的方法制备的下式的化合物：



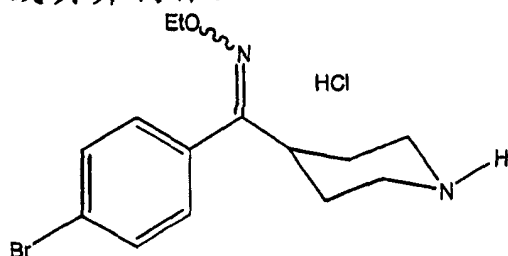
其中所述化合物含有富集的 Z-异构体，相对于 E-异构体，Z-异构体占至少 90: 10 的比率。

24、权利要求 23 的化合物，其中 X 是溴。

25、下式化合物或其异构体：



26、下式化合物或其异构体：



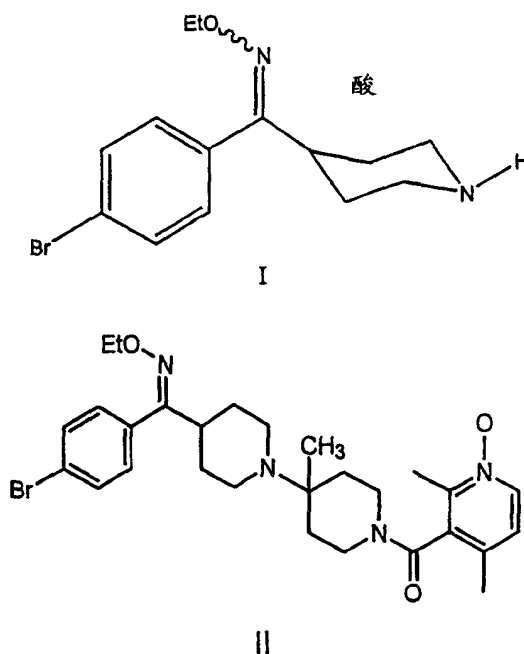
(4-溴苯基)(4-哌啶)亚甲基-(Z)-0-乙基肼及其盐的合成

技术领域

本申请具体公开了以高立体化学纯度合成(4-溴苯基)(4-哌啶)亚甲基-(Z)-0-乙基肼和其酸盐的新方法。还一般公开了以高立体化学纯度制备与上述类似的化合物的方法。本发明附加地公开了新的酸引发的异构化方法以主要制备该 0-乙基肼的 Z-异构体。本发明要求 2001 年 10 月 15 日申请的 US 临时申请 No. 60/329,562 的优先权。本文公开的发明涉及在 2001 年 10 月 15 日申请的先前专利申请 No. 60/329,561 中公开的内容。

背景技术

(4-溴苯基)(4-哌啶)亚甲基-(Z)-0-乙基肼(式 I)是用于制备 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1'-[(2,4-二甲基-1-氧化-3-吡啶基)羰基]-4'-甲基-1,4'-联哌啶(式 II)的中间体。式 II 化合物在同日申请的未审 US 专利申请 No. 60/329,566(代理人案卷号 CD01443P)中讨论:



式 II 化合物还在普通拥有的 2000 年 5 月 1 日申请的 US 专利申请 No. 09/562,815 中公开, 该专利申请公开的若干新的 CCR5 受体拮抗剂, 它们用于治疗 AIDS 和相关的 HIV 感染。CCR-5 受体还被报导传递炎性

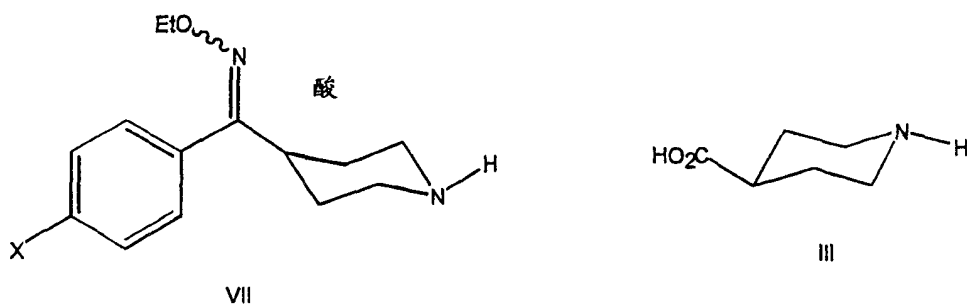
疾病中的细胞转移, 例如关节炎、风湿性关节炎、过敏性皮炎、牛皮癣、哮喘和变应性, 该受体的拮抗剂被预期用于治疗该类疾病和治疗其它炎性疾病或症状, 例如炎性肠道疾病、多发性硬化、固体器官移植排斥和对宿主疾病的移植。

考虑到 CCR5 受体拮抗剂的重要性, 制备该拮抗剂和/或其中间体的新的方法始终是感兴趣的。

发明概述

在一项实施方案中, 本发明教导了以高立体化学纯度和高收率制备 (4-溴苯基) (4-哌啶) 亚甲基-(Z)-O-乙基肼及其酸盐的新的简单的方法, 还附加地教导了以高立体化学纯度合成式 I 化合物的新的简单方法, 和经该方法, 以高收率和立体化学纯度制备式 II 化合物的方法。术语“高立体化学纯度”是指至少约 90% 的所需异构体, 它在本发明中, 是式 I 化合物的 Z-异构体。事实上, 用本发明的方法制备的式 I 化合物的立体化学纯度通常超过 95% 的 Z-异构体。术语“高收率”是指至少约 60% 的所需产物的收率。以高立体化学纯度制备式 I 化合物的本发明的方法通常还适用于制备结构上类似于式 I 化合物的化合物。

因此, 本发明的方法包括由商业可获得的异哌啶甲酸(式 III)合成通式 VII 化合物:



在式 VII 中, X 是卤素,

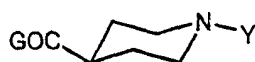
由式 III 化合物制备式 VII 化合物的方法包括:

(a) 由异哌啶甲酸(式 III)制备 N-保护的衍生物(式 IIIA)



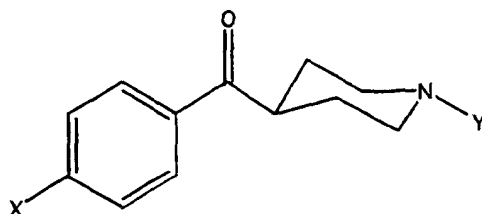
其中 Y 是保护基团;

(b) 将式 IIIA 化合物转化为其酰卤(式 IV):



IV (G= 卤素)

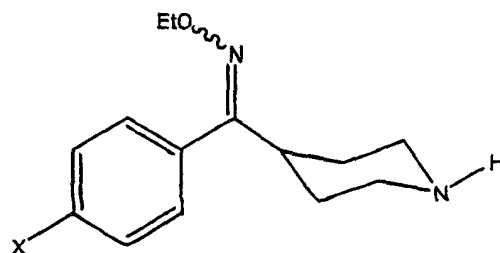
(c) 使式 IV 的所述化合物与合适的卤代苯在合适的 Friedel-Crafts 催化剂存在下反应以得到式 V 化合物:



V

其中 X 是由所述卤代苯得到的卤素;

(d) 使式 V 化合物与 (a) 合适的烷氧基胺和 (b) 酸反应, 随后在碱性条件下脱保护得到式 VI 化合物的 Z 和 E 异构体的混合物:



VI

和

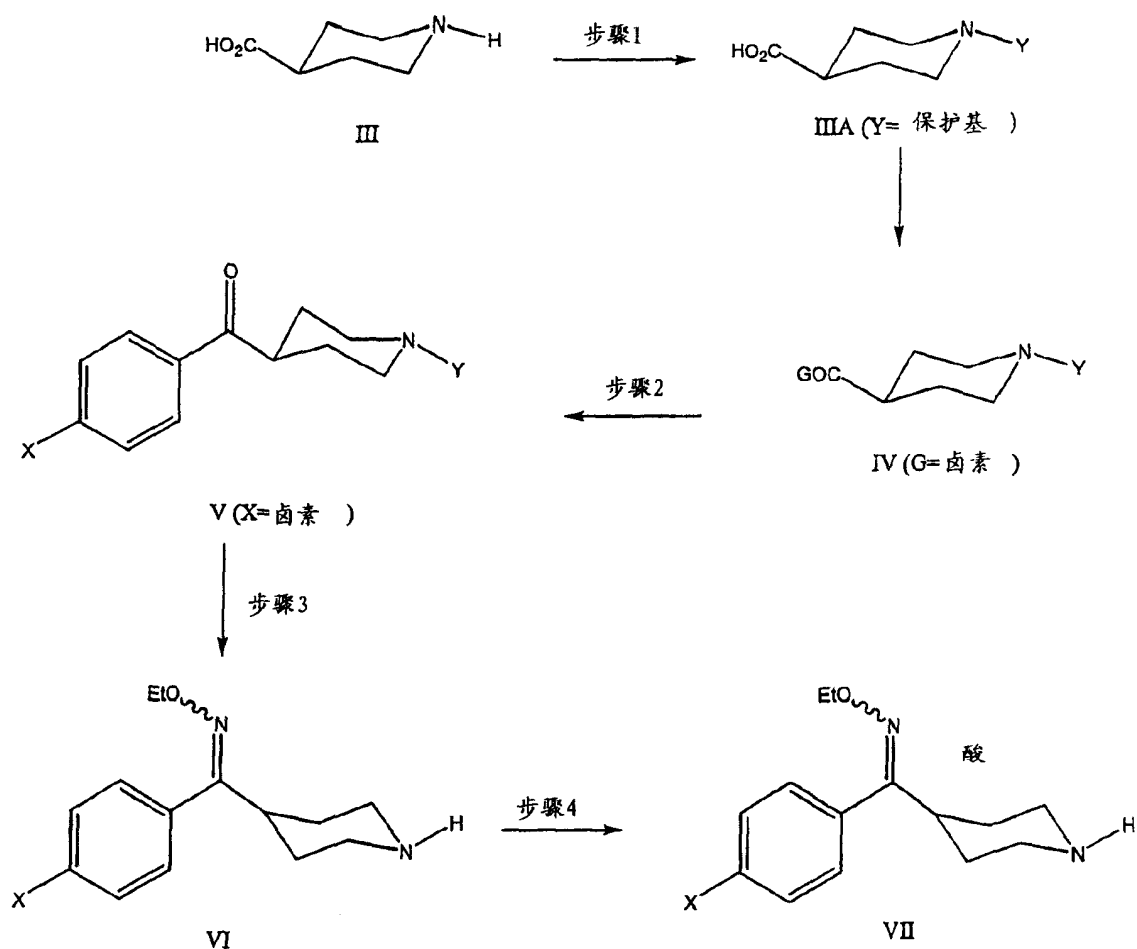
(e) 通过用强酸处理异构化式 VI 化合物, 同时转化为富集 Z 异构体的式 VII 的所需酸盐, 其中 Z 异构体相对于 E-异构体占至少 90:10 比率。由此得到的酸盐可如本领域技术人员已知的那样, 任选通过用合适的碱处理转化为其游离碱。

本发明的制备式 VII 化合物的方法具有若干优点, 它的经济性, 可容易地按比例扩大规模, 以高收率和高立体化学纯度得到所需的 Z-异构体。

发明描述

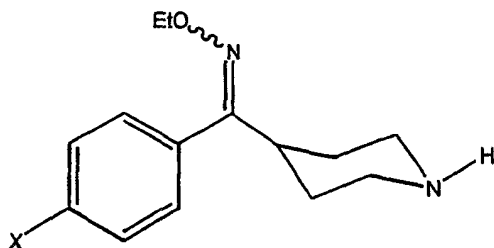
在一项实施方案中, 本发明公开了以高收率和高立体化学纯度制备式 VII 化合物的新的, 容易的方法。在式 VII 中, 当 X 是 Br, “酸”是 HCl 时, 化合物与式 I 化合物相同, 是用于制备如在同日申请的未审 US 专利申请 No. _____ (代理人案卷号 CD01443P) 中公开的式 II

化合物的中间体。本发明的制备式 VII 的化合物的方法在如下方案 1 中示意地描述：



方案 I

式 VI 和 VII 化合物和它们的异构体是新化合物。在式 V、VI 和 VII 中基团 X 的身份是相同的。如上所述，纯 Z-异构体酸盐(式 VII)可任选用合适的碱处理，转化为下式的游离碱：



上述方案 1 的步骤 4 包括得到主要是 Z-异构体的的新酸催化异构化方法。由异构体化合物通过酸催化制备顺式-或反式-氨基苄基烷基酮肟的方法由 T. Zsuzsanna 等, Hung. Magy. Km. Foly., 74 (3)

(1968), 116-119 公开。[R-(Z)]-1-氮杂双环[2.2.1]庚-3-酮, 0-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]-肟和它们的酸催化的异构化方法在 US5, 534, 522 中公开。而用于本发明方法的各个步骤的优选试剂和反应条件在实施例部分详细描述, 如下概述细节。

本发明公开的方法由已知的式 III 化合物开始, 它是商业上可获得的异哌啶甲酸。在步骤 1 中, 哌啶甲酸被 N-保护。保护基团通过使化合物 III 与合适的酸、酰氯、酸酐、羧酸酯等反应而引入, 这是本领域技术人员已知的。可采用的有用的保护基团是三氟乙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$)、乙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、甲酰基 ($-\text{CHO}$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 等; 优选三氟乙酰基, 它通过使三氟乙酸酐反应引入。三氟乙酸酐通常以约 1-约 5 摩尔当量(基于异哌啶甲酸的摩尔数)使用, 优选约 1-约 3 摩尔当量, 通常为约 1.5-约 2 摩尔当量。可使用溶剂, 例如烃, 如甲苯、二甲苯等, 卤代烃, 如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、氯苯等, 酯, 如乙酸乙酯、乙酸正丁基酯、乙酸异丙基酯等, 醚, 如四氢呋喃、二甘醇二甲醚等, 酮, 如甲乙酮、甲基戊基酮等以及这些溶剂的混合物。优选是酯, 尤其是乙酸异丙基酯。通常异哌啶甲酸溶解、悬浮或分散在所选择的溶剂中, 加入三氟乙酸酐, 在约 0-30℃ 的温度下保持约 0.5-5 小时。在反应完成后, 式 IIIA 化合物可通过常规方法, 例如中和任何残余的酸和溶剂提取分离。

N-保护的异哌啶甲酸 (IIIA) 随后通过与合适的反应物, 例如亚硫酸基卤、磷酰基卤、草酰基卤等反应转化为其酰卤 (IV); 草酰基卤, 亚硫酸基氯是尤其优选的。酰卤通常可以约 1-约 4 摩尔当量, 优选约 1-约 3 摩尔当量, 典型地为约 1-约 1.5 摩尔当量使用。由此制备的式 IV 的酰卤随后在步骤 2 中与卤代苯进行 Friedel-Crafts 烷基化。Friedel-Crafts 烷基化是有机合成领域中已知的, 所采用的催化剂通常是金属卤化物, 例如 AlCl_3 。举例性有用的卤代苯是氟苯、氯苯、溴苯或碘苯, 优选氯苯和溴苯。相对于式 IV 化合物, 卤代苯通常以约 3-8 体积, 优选约 3-7 体积, 通常约 4-6 体积使用。 AlCl_3 催化剂通常以相对于式 IV 化合物约 2-5 摩尔当量, 优选约 2-4 摩尔当量, 通常约 2-3 摩尔当量使用。通常混合成分, 在 5-80℃ 的温度下保持约 1-5 小时。加工后的式 V 产物通常通过溶剂提取、沉淀或本领域技术人员已知的类似方法分离。

式 V 的化合物随后通过使其与通常为含水溶液形式的乙氧基胺(或其盐酸盐)反应转化为式 VI 的乙氧基肼。乙氧基胺(或其盐酸盐)通常以约 1-约 4 摩尔当量,优选约 1-约 3 摩尔当量,通常约 1-约 2 摩尔当量使用。反应通常用弱酸,例如乙酸、甲醇等或它们的混合物,在溶剂,例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇等或它们的混合物中催化。加工后,式 VI 产物是 Z-和 E-异构体的混合物,关于其立体化学组成,其比率可使用本领域中已知的技术,例如 HPLC 分析。

由于所需的异构体是化合物 VII 中的 Z-异构体,因此有利的是富集所需 Z-异构体的式 VI 化合物。申请人发现,用强酸在某些反应条件下处理式 VI 化合物出乎意料地将 Z 和 E-异构体的混合物主要异构化为 Z-异构体。通常式 VI 化合物可溶解在溶剂,例如乙醇、甲醇、异丙醇、正丁醇等,醚,例如甲基叔丁基醚、四氢呋喃等,烃,例如庚烷、己烷、甲苯等,腈,例如乙腈、苄腈等或它们的混合物中,随后用强酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸等在 10-80℃ 的温度下处理约 1-80 小时。酸通过以约 1.1-约 8 摩尔当量,优选约 1.1-约 6 摩尔当量,通常约 2-约 4 摩尔当量使用。加工通常主要形成式 VII 化合物的 Z-异构体的酸盐。在实施例部分所示的典型反应顺序后 HPLC 分析(当 X 是 Br 和酸盐是盐酸时)显示通常以约 90%或以上的立体化学纯度,通常约 95%或以上立体化学纯度存在 Z-异构体。此外,该立体化学纯度的所需化合物收率是相当高的,显示使用强酸的该异构化反应可应用于以高收率和高立体化学纯度制备该肼的 Z-异构体。

如本领域技术人员已知的那样,在本文所述的反应方案中各步骤的产物可通过常规技术,例如过滤,重结晶,溶剂提取,蒸馏,沉淀,升华等分离和纯化。产物可用常规方法,例如薄层色谱法、NMR、HPLC、熔点,质谱分析、元素分析等本领域已知的方法分析和/或检测纯度。

提供如下非限制实施例以进一步说明本发明。尽管本文的实施例描述了由式 III 化合物制备式 I 化合物的方法,对本领域技术人员显然的是,对本发明的内容,原料,方法和反应条件,可作出许多改性、改变和变化,所有该改性、改变和变化在本发明的精神和范围内。

实施例

除非另有说明,在如下实施例中的如下缩写具有所述的含义:

HPLC=高性能液相色谱

M. pt=熔点

NMR=核磁共振光谱

DMSO=二甲基亚砷

mL=毫升

g=克

rt=室温

实施例 1 由式 III 化合物制备式 IV 化合物: 该化合物由类似于如下的方法制备: M. F. Hibert 等, J. Med. Chem., 33 (1990), 1594-1600。在 0-10℃在至少 2 小时内向 440g 异哌啶甲酸在 1760ml 乙酸异丙基酯中的悬浮液中加入 880ml 三氟乙酸, 期间保持温度低于 30℃。加完后, 反应混合物加热到 55-65℃。在约 2 小时后, 将反应混合物冷却到室温, 加入 1760ml 乙酸异丙基酯。将反应混合物冷却到 -10-0℃, 加入 1320ml 水, 同时保持温度低于 15℃。随后向其中加入 1364.25%氢氧化钠溶液, 同时保持温度低于 15℃。两相混合物在室温下搅拌约 3 小时, 用 880ml 乙酸异丙基酯提取, 合并的乙酸异丙基酯溶液每次用 880ml 的 15%氯化钠溶液洗涤两次。反应混合物浓缩至约 1320ml。冷却后, 产物开始结晶。将混合物冷却到室温, 加入约 1760ml 庚烷。悬浮液冷却至 -5-5℃, 搅拌 1 小时, 然后过滤。收集的固体用 440ml 庚烷洗涤, 在 55-65℃下真空干燥得到 613.6 g 式 IV 的标题化合物, mp: 113.5℃。

实施例 2、由式 IV 化合物制备式 V 化合物: 向含有 477g 式 IV 化合物在 1900ml 溴苯的悬浮液中加入 257g 亚硫酸氯。反应混合物在 60-65℃加热 1 小时以上, 在另外 1-2 小时后, 将反应混合物冷却到 10-15℃, 期间分 5 次加入 588g 氯化铝。在每次添加过程中, 温度保持在 10-15℃。在氯化铝添加完成后, 反应混合物在 65-70℃加热 3 小时以上。在 1 小时后, 再加入 70g 氯化铝。约 1 小时后, 反应混合物转移到预冷到 5℃-10℃的 2370ml 的 6N 盐酸中, 在转移过程中, 温度保持在低于 40℃。反应烧瓶用 470ml 溴苯和 470ml 水洗涤。分离两相混合物, 有机溶液减压浓缩至约 820ml。向混合物中加入 1320ml 甲基叔丁基醚和 1790ml 庚烷。在开始结晶后, 另加入 860ml 庚烷。将悬浮液冷却到 0-5℃, 搅拌至少 30 分钟, 并过滤。收集的固体用 530ml 冷庚烷洗涤, 在 40-50℃下真空干燥得到 537g 式 V 的酮化合物, m. pt:

96.1℃。

实施例 3、由式 V 化合物制备式 VI 化合物：含有 293g 式 IV 化合物、336g 的 30%含水乙氧基胺和 9ml 乙酸在 1170ml 甲醇中的溶液在 65℃下回流约 3 小时。将反应混合物冷却到室温，加入 450ml 25%氢氧化钠溶液。两相混合物剧烈搅拌，在至少 10 分钟后，将反应混合物加入 1470ml 和 1470ml 甲基叔丁基醚的混合物中。分层，有机层用 147ml 水和 147ml 10%氯化钠溶液洗涤。浓缩有机溶液至约 730ml，浓缩物用 880ml 甲基叔丁基醚稀释，再次浓缩至约 730ml。用 880ml 甲基叔丁基醚重复蒸馏，浓缩物用于下一步骤，无需附加的纯化。

实施例 4、由主要是 Z-异构体的式 VI 化合物制备式 I 化合物：在式 VI 化合物的溶液（总共 600ml 溶液包括 247g 如实施例 3 制备的在甲基叔丁基醚中的活性组分）中加入 758ml 异丙醇（“IPA”）和 2280ml 甲基叔丁基醚（“MTBE”）。滴加盐酸的无水 IPA 溶液（4.8N, 382ml）。得到的浆状物搅拌 12 小时，随后冷却到 0℃。在搅拌 2 小时后，过滤粗产物，用 200ml 的 1: 2 的 IPA 和 MTBE 洗涤，随后用 200ml MTBE 洗涤。得到的粗产物在 55℃下真空干燥 2 天得到白色固体（294 g, 92%）。用 HPLC 分析，该粗产物发现分别含有 9: 91 的 E 和 Z-肟。将粗混合物加入 5L 圆底烧瓶中，随后加入 1420ml IPA 和 1420ml MTBE，随后加热至 65℃。得到的浆状物用机械搅拌器搅拌 68 小时，随后冷却到 10℃。在搅拌 2 小时后，过滤出最终产物，用 370ml 的 1: 2 IPA 和 MTBE 以及 370ml MTBE 洗涤。式 I 产物在 55℃下真空干燥得到白色固体（258 g, 90%收率，经 HPLC 分析分别是 4: 96 比率的 E 和 Z-肟）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 异构体后的主要产物 (Z-肟): δ 8.99 (bs, 2H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.27 (d, J=8.4, 2H), 3.99 (q, J=7.0, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.0, 3H); 少量 (E-肟): δ 7.60 (d, J=8.4), 7.44 (d, J=8.4), 4.13 (q, J=7.0), 1.25 (t, J=7.0)。