

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

C07D213/64

/(C07D471/04,221 : 00,
221 : 00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818081.4

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414966A

[22] 申请日 2000.11.3 [21] 申请号 00818081.4
[30] 优先权
[32] 1999.11. 8 [33] US [31] 60/163,979
[86] 国际申请 PCT/US00/30361 2000.11.3
[87] 国际公布 WO01/34602 英 2001.5.17
[85] 进入国家阶段日期 2002.7.1
[71] 申请人 麦克公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 M·S·詹森 M·帕鲁基
N·R·里维拉 K·M·维尔斯
肖 毅 王亚玲 杨纯华 安田修祥

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 刘 冬

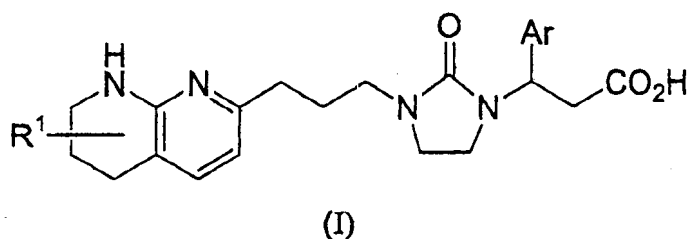
权利要求书 10 页 说明书 39 页

[54] 发明名称 用于制备咪唑烷酮 α u 蛋白拮抗剂
的方法和中间体

[57] 摘要

本发明提供一种用于制备咪唑烷酮 α v β 3/
 α v β 5 整联蛋白拮抗剂的新方法以及其中获得的
有用的中间体。 这些化合物是 α v β 3/ α v β 5 整
联蛋白受体的拮抗剂, 因此可用于抑制骨吸收以及
治疗和预防骨质疏松。 也公开了半水合物形式的
3—{2—氧代—3— [3—(5, 6, 7, 8—四氢— [1,
8] 二氮杂萘—2—基)—丙基] 咪唑烷—1—基}—3
(S)—(6—甲氧基—吡啶—3—基)—丙酸。

1. 一种制备结构式(I)的化合物的方法:



5

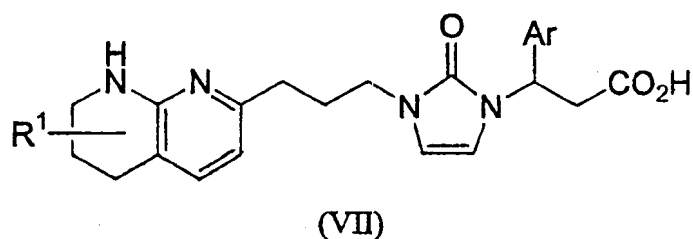
其中:

Ar 是一取代或二取代的苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、嘌呤基或咔唑基, 其中所述取代基独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤素、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₃ 酰氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二-C₁₋₄ 烷基氨基和 C₁₋₅ 烷基羰基氧基, 以及

15

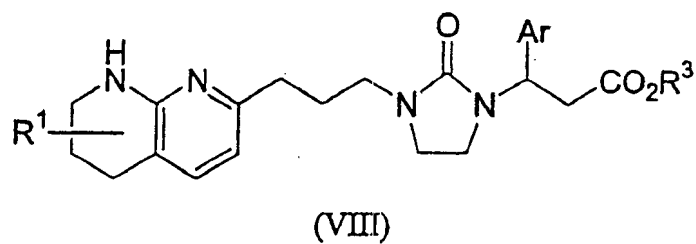
R¹ 选自氢、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述方法包括选自以下的一种反应步骤:

(a) 还原结构式(VII)化合物中的咪唑啉-2-酮双键:



和

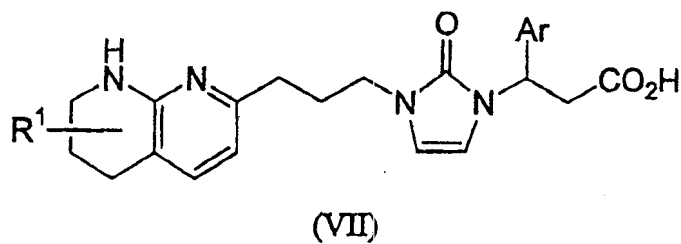
(b) 裂解结构式(VIII)化合物中的 R^3 保护基:



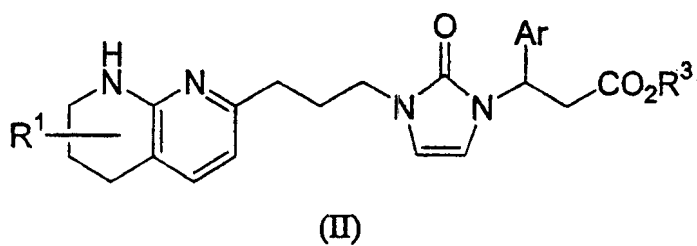
其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基;

5 并且分离所产生的产物(I)。

2. 权利要求 1 的方法, 其中结构式(VII)的化合物:

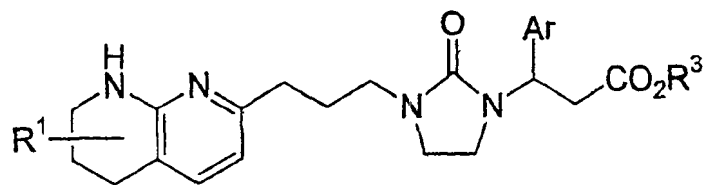


通过裂解结构式(II)化合物中的 R^3 保护基来制备:



10

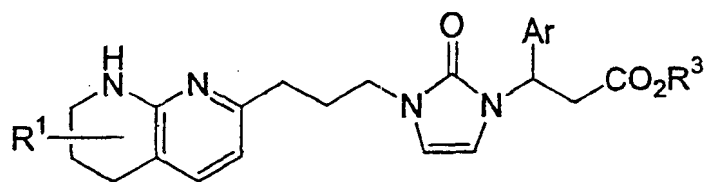
而结构式(VIII)的化合物:



(VIII)

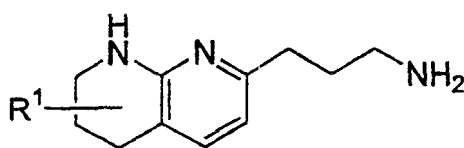
通过还原结构式(II)化合物中的咪唑啉-2-酮双键来制备。

3. 权利要求 2 的方法, 所述方法还包括制备结构式(II)化合物的步骤:



(II)

即通过在光气或光气等同物和碱存在下用结构式(IV)的胺:

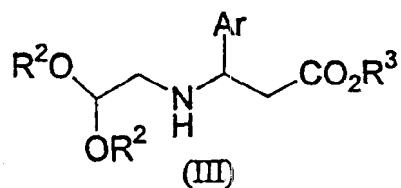


(IV)

5

其中 R¹ 如上所定义,

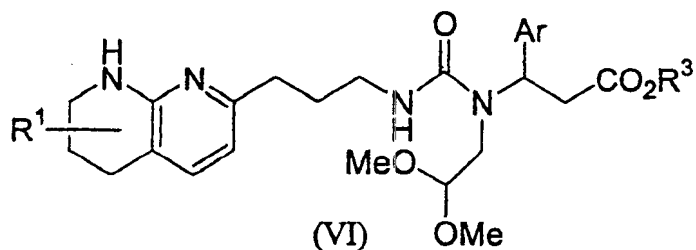
处理结构式(III)的胺:



(III)

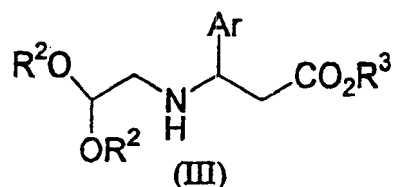
其中 R² 是 C₁₋₄ 烷基, 而 R³ 是 C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₃ 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基;

产生结构式(VI)的化合物:

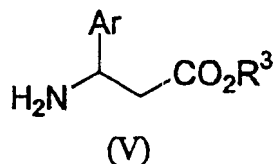


然后用含水酸处理, 并且分离所产生的产物(II)。

4. 权利要求 3 的方法, 所述方法还包括制备结构式(III)化合物的步骤:



即通过在还原剂存在下用乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇处理结构式(V)的化合物:



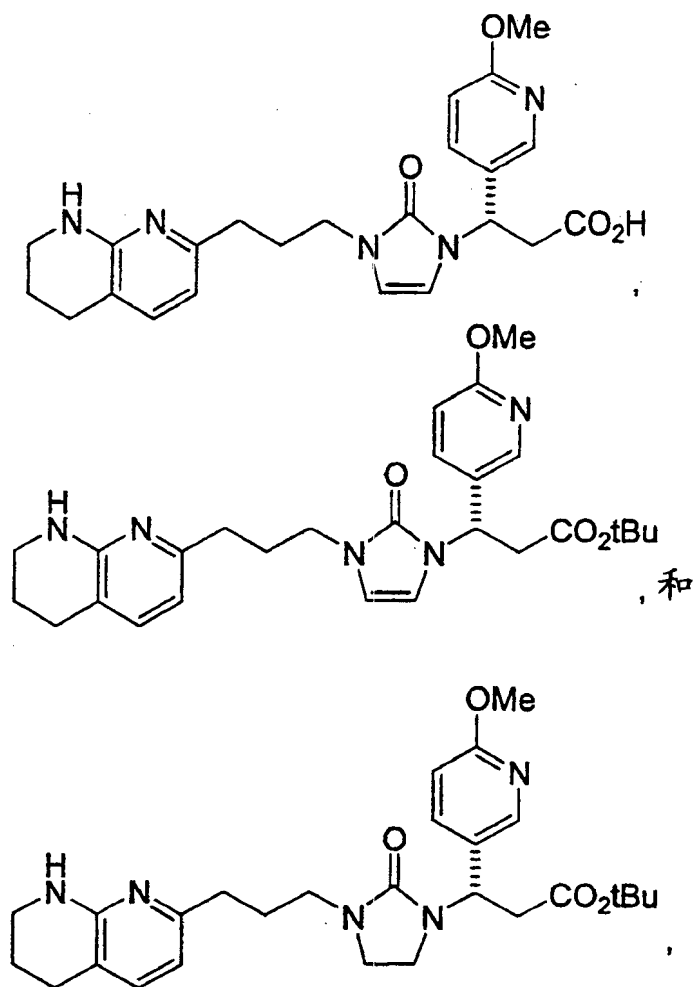
- 10 并且分离所产生的产物(III)。

5. 权利要求 1 的方法, 其中 R¹ 是氢, 而 Ar 是 6-甲氧基-吡啶-3-基。

6. 权利要求 5 的方法, 其中 Ar 是(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)。

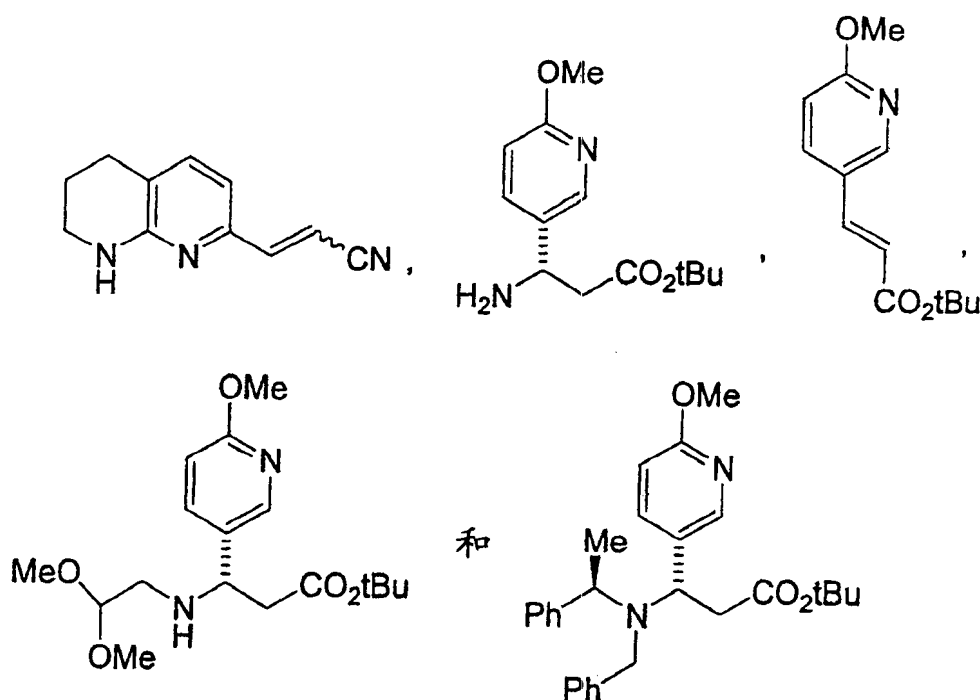
7. 权利要求 6 的方法, 其中 R³ 是叔丁基。

8. 选自以下的一种化合物:



或其药学上可接受的盐。

9. 选自以下的一种化合物:



10. 3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-β-丙氨酸叔丁酯的对甲苯磺酸盐。

11. 权利要求 1 的方法, 其中通过催化氢化来还原所述咪唑啉-2-酮双键。

12. 权利要求 2 的方法, 其中通过催化氢化来还原所述咪唑啉-2-酮双键。

13. 权利要求 1 的方法, 其中 R³ 是叔丁基。

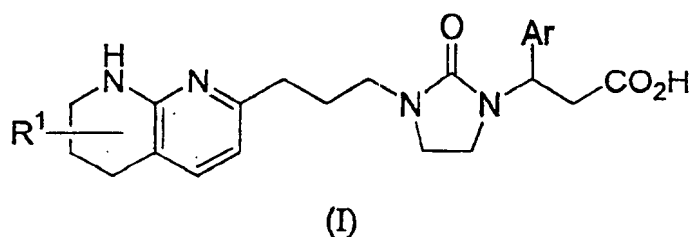
14. 权利要求 2 的方法, 其中 R³ 是叔丁基。

15. 权利要求 3 的方法, 其中所述光气等同物是碳酸双(三氯甲基)酯(三光气)。

16. 权利要求 4 的方法, 其中所述还原剂是氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。

17. 权利要求 3 的方法, 其中所述含水酸是硫酸水溶液。

18. 一种制备结构式(I)化合物的方法:



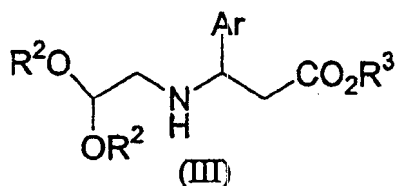
其中:

Ar 是一取代或二取代的苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、
 5 吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、
 吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并
 噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚
 基、嘌呤基或呋唑基, 其中所述取代基独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤
 素、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₃ 酰氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧羰基、氰基、三
 10 氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二-C₁₋₄ 烷基氨基
 和 C₁₋₅ 烷基羰基氧基, 以及

R¹ 选自氢、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

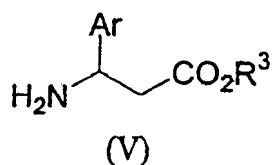
所述方法包括以下步骤:

(a) 制备结构式(III)的化合物:



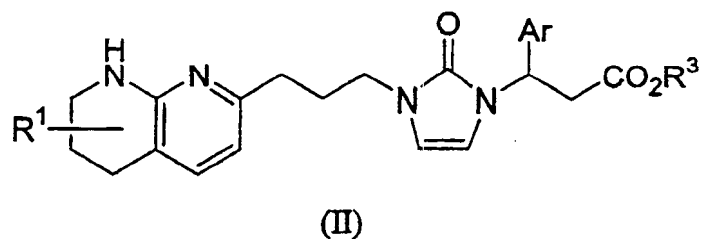
15 其中 R³ 是 C₁₋₄ 烷基或苯基-C₁₋₃ 烷基

即通过在还原剂存在下用乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇处理结构式(V)的
 化合物:

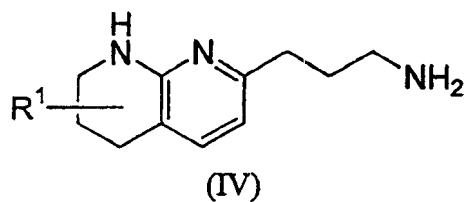


并且分离所产生的产物;

(b) 制备结构式(II)的化合物:

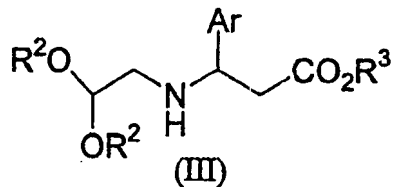


即通过在光气或光气等同物和碱存在下用结构式(IV)的胺:



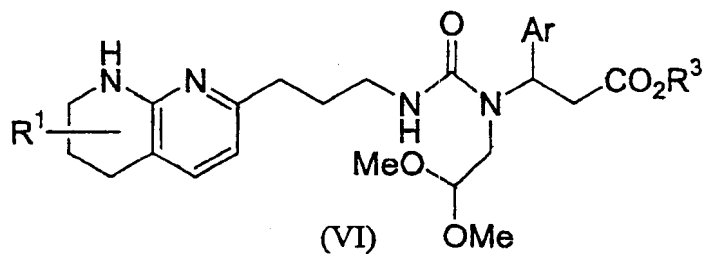
5

其中 R^1 如上所定义,
处理结构式(III)的胺:



其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基, 而 R^3 是 C_{1-4} 烷基或苯基- C_{1-3} 烷基, 产生结构式(VI)的化合物:

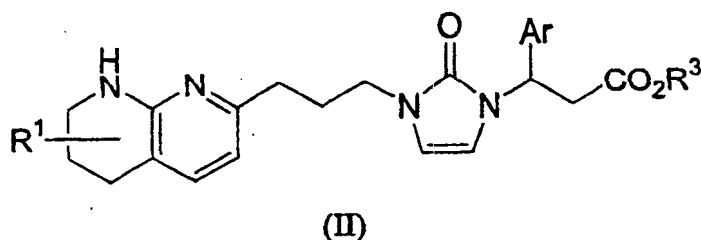
10



然后用含水酸处理:

(c) 裂解所述 R^3 保护基和

(d) 还原结构式(II)化合物中的咪唑啉-2-酮双键；和



(e) 分离所产生的产物。

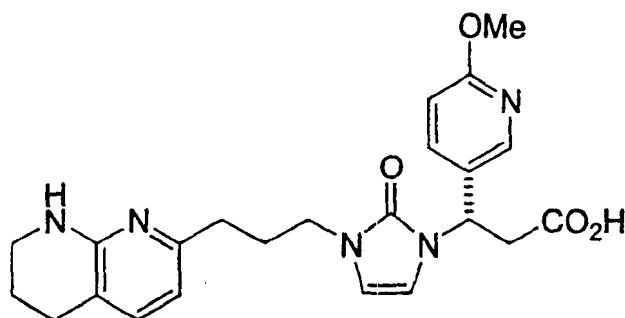
19. 权利要求 4 的方法，其中乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇是乙二醛-1,1-缩二甲醇。

20. 权利要求 18 的方法，其中还原所述咪唑啉-2-酮双键的所述步骤(d)在裂解所述 R³ 保护基的所述步骤(c)之前进行。

21. 半水合物形式的 3-{2-氧代-3-[3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)-丙基]咪唑烷-1-基}-3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙酸。

22. 权利要求 21 的结晶半水合物，其特征为：在氮气氛下，以 10℃/分钟加热速率的差示扫描量热曲线表现出一个峰温度约为 61℃ 的较小的吸热峰和一个峰温度约为 122℃ 并外推的开始温度约为 110℃ 的较大的熔融吸热峰；从 X 射线粉末衍射图获得的特征性吸收谱带，其光谱 d-间距为 3.5、3.7、4.3、5.0、5.7、7.1 和 7.5 埃；以及 FT-IR 谱(在 KBr 中)显示出 2922、2854、1691、1495、1460、1377、1288、1264 和 723 cm⁻¹ 的吸收谱带。

23. 权利要求 8 的化合物，所述化合物是

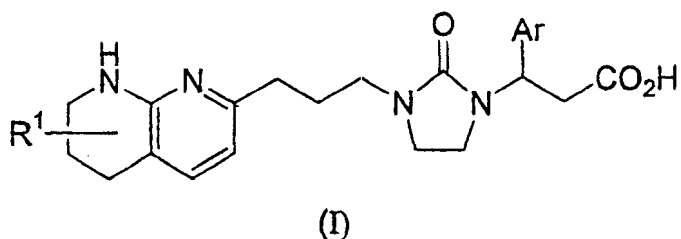


24. 权利要求 23 的结晶化合物, 其特征为: 从 X 射线粉末衍射图 I 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.4、3.5、4.9、5.3、6.2 和 8.1 埃; 从 X 射线粉末衍射图 II 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.5、3.6、4.8、5.5、6.0 和 8.3 埃; 从 X 射线粉末衍射图 III 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.4、3.5、3.6、3.8、4.1、5.0 和 15.7 埃; 从 X 射线粉末衍射图 IV 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.5、3.8-3.9、4.4、4.5-4.6、6.4、12.6 和 18.9-19.0 埃; 从 X 射线粉末衍射图 V 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.5、3.8-3.9、4.4、4.5-4.6、6.4、13.0 和 18.9-19.0 埃; 或从 X 射线粉末衍射图 VI 获得的特征性吸收谱带, 其光谱 d-间距为 3.5、3.8-3.9、4.4、4.5-4.6、6.4、15.7 和 18.9-19.0 埃。

用于制备咪唑烷酮 α v 整联蛋白拮抗剂的方法和中间体

5 发明背景

本发明提供一种用于制备通式(I)的咪唑烷酮 α v β 3/ α v β 5 整联蛋白拮抗剂的改进方法。



本发明也提供可用于所公开的方法的中间体。

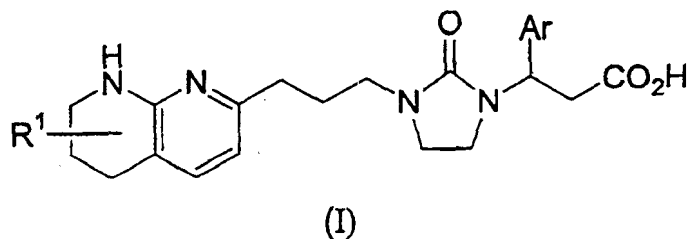
在美国专利第 6,017,926 号(2000 年 1 月 25 日, 该专利通过引用全部结合到本文中)和 WO 99/31099 (于 1999 年 6 月 24 日公布)中, 公开了结构式(I)化合物及其作为 α v β 3/ α v β 5 整联蛋白拮抗剂在抑制骨吸收和治疗和/或预防骨质疏松方面的应用。其中所公开的化合物也可用于抑制血管再狭窄、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管发生、动脉粥样硬化、性关节炎、癌和转移性肿瘤生长。

美国专利第 6,017,926 号也描述了一种制备式(I)化合物的方法。然而, 需要大量的合成转变(最长的线性程序约为 14 个步骤), 并且总收率低于 5%。在大多数步骤之后需要硅胶柱层析, 而所获得的终产物的对映体纯度低于 90%。

用本发明, 可以用显著较少的化学步骤(最长的线性程序为 10 个步骤)更有效地生产结构式(I)的化合物, 其对映体纯度超过 99%, 而总收率约为 30%。此外, 在整个合成程序中较少的层析纯化步骤是必需的。

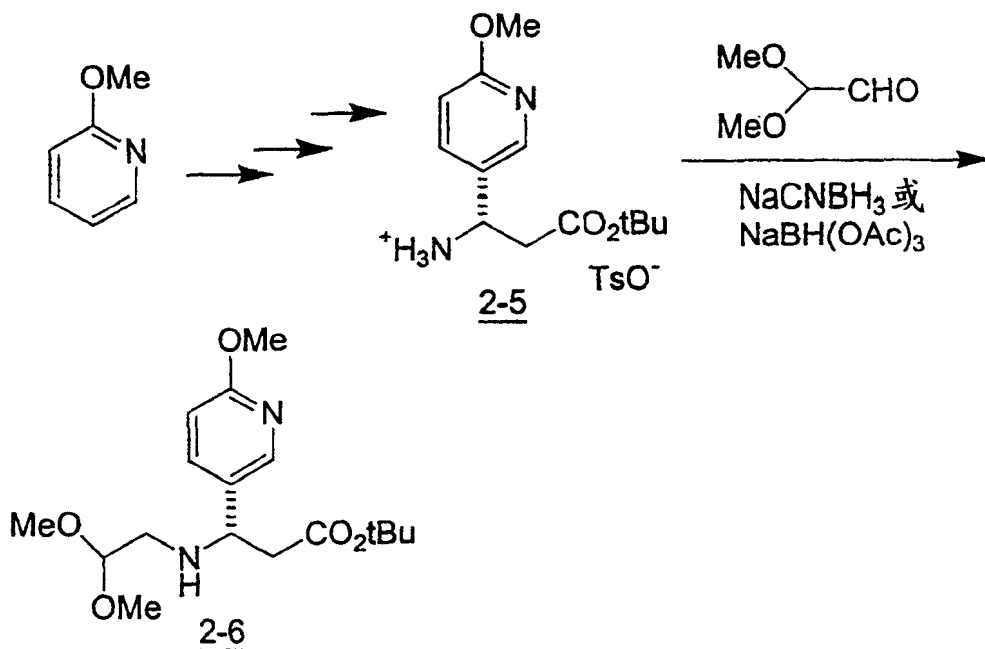
发明概述

本发明涉及用于制备结构式(I)化合物的方法以及在该方法中获得的某些有用的中间体。

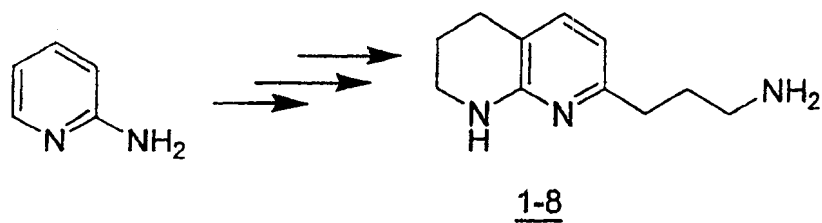


所述新方法和新型中间体可以在以下实施方案中举例说明，该实施方案描述了 3-{2-氧代-3-[3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)-丙基]咪唑烷-1-基}-3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙酸(3-4)的制备。整个方法将两个系列 A 和 B 的反应步骤(每个系列产生一种关键中间体)集合于一个第三系列 C 的步骤，其中所述两种中间体化合，最终产生所需的结构式(I)的产物。系列 A 提供以 2-6 举例说明的中间体，而系列 B 产生以 1-8 举例说明的中间体。

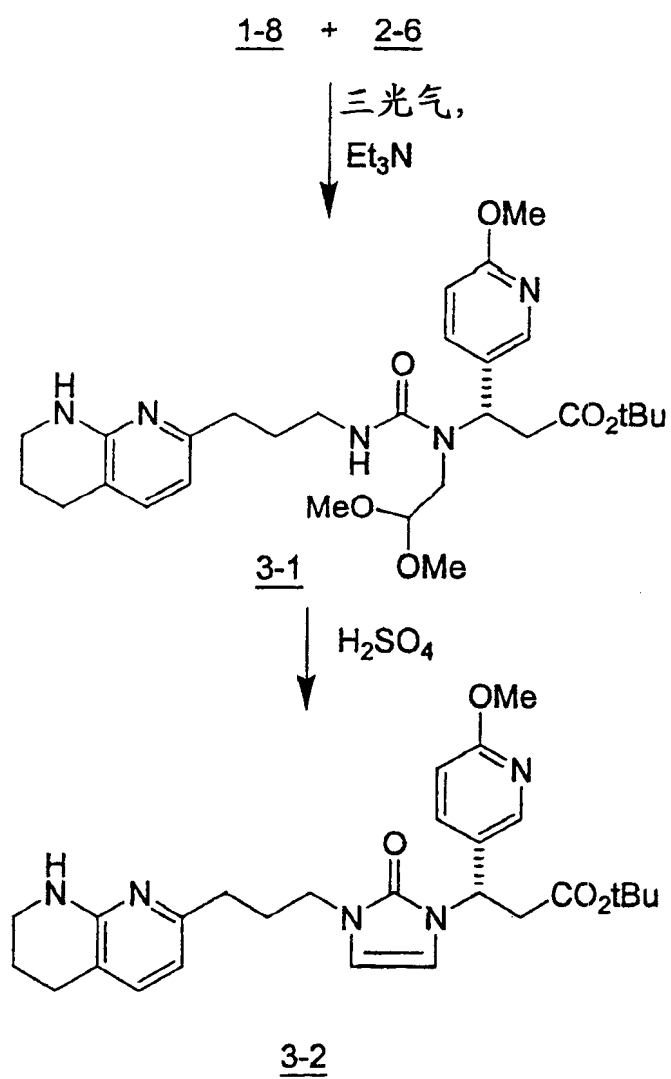
系列 A:

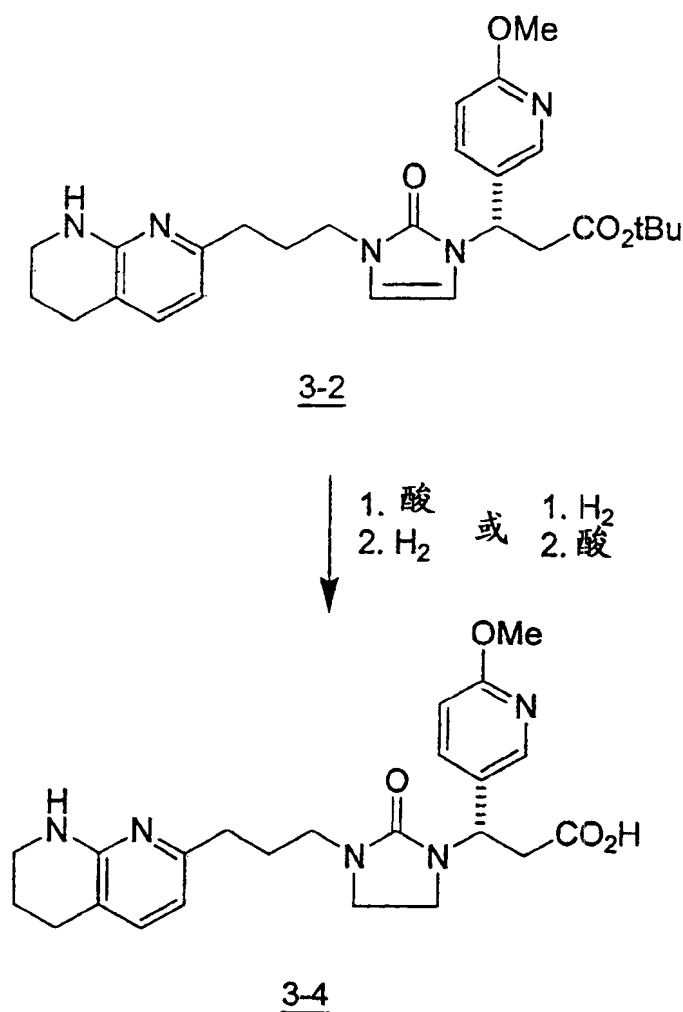


系列 B:



系列 C:





也提供可用于制备结构式(I)化合物的中间体化合物。

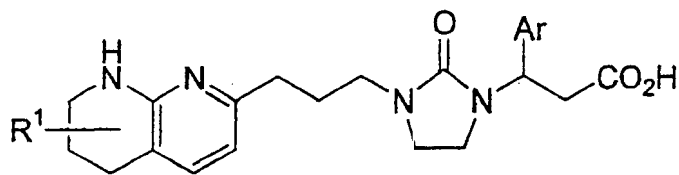
本发明的另一方面提供半水合物形式的化合物 3-4 以及用于制备
5 所述半水合物的方法。

本发明方法的产物是 $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ 整联蛋白受体的拮抗剂，因此可用于抑制骨吸收以及治疗和/或预防骨质疏松。它们也可用于抑制血管再狭窄、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管生成、动脉粥样硬化、炎性关节炎、癌和转移性肿瘤生长。

10

发明详述

本发明提供一种有效的制备结构式(I)化合物的方法：



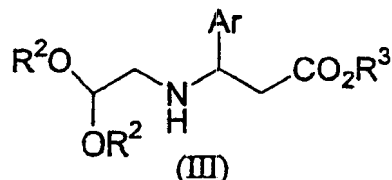
(I)

其中:

Ar 是一取代或二取代的苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、嘌呤基或呋喃基, 其中所述取代基独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤素、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₃ 酰氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二-C₁₋₄ 烷基氨基和 C₁₋₅ 烷基羰基氧基; 以及

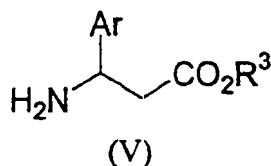
R¹ 选自氢、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;
所述方法包括以下步骤:

(a) 制备结构式(III)的化合物:



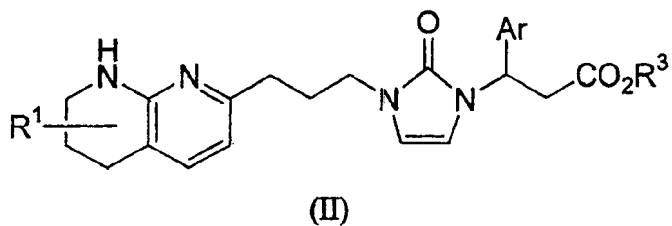
其中 R² 是 C₁₋₄ 烷基, 而 R³ 是 C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₃ 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基;

即通过在还原剂存在下用乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇处理结构式(V)化合物:

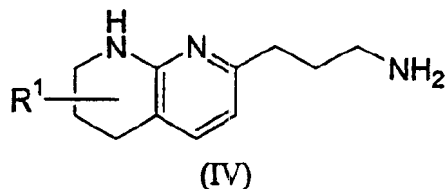


并且分离所产生的产物(III);

(b) 制备结构式(II)的化合物:

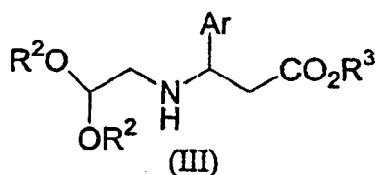


即通过在光气或光气等同物和碱存在下用结构式(IV)的胺:



其中 R¹ 如上所定义,

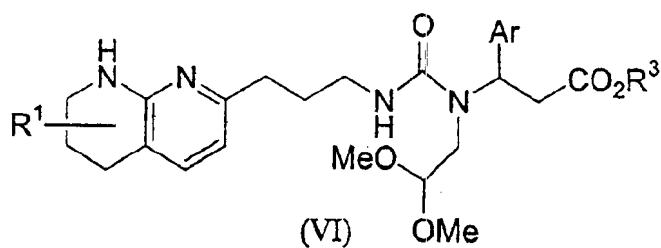
处理结构式(III)的胺:



其中 R² 是 C₁₄ 烷基, 而 R³ 是 C₁₄ 烷基、苯基-C₁₃ 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基;

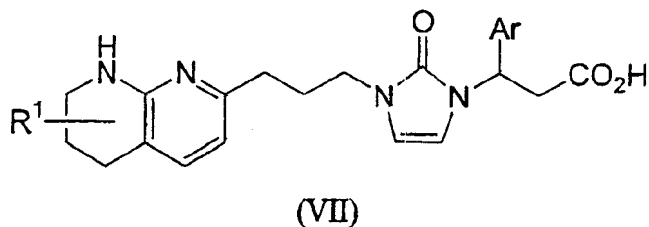
5

产生结构式(VI)的化合物:



然后用含水酸处理;

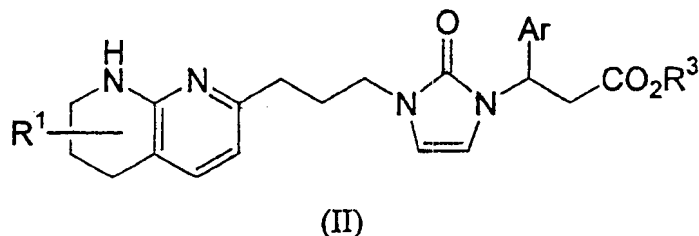
(c) 裂解结构式(II)化合物中的 R³ 保护基, 得到结构式(VII)的化合物,



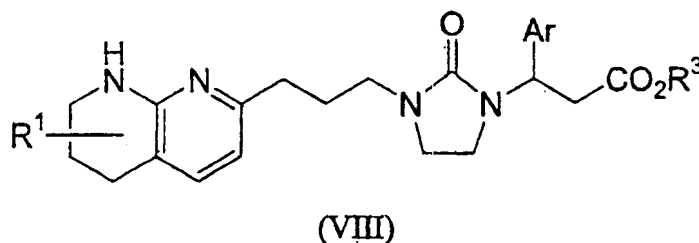
10

- (d) 还原结构式(VII)化合物中的咪唑啉-2-酮双键, 和
(e) 分离所产生的产物。

实施本发明方法的最后两个步骤的顺序可以颠倒, 因此首先还原结构式(II)化合物中的咪唑啉-2-酮双键:

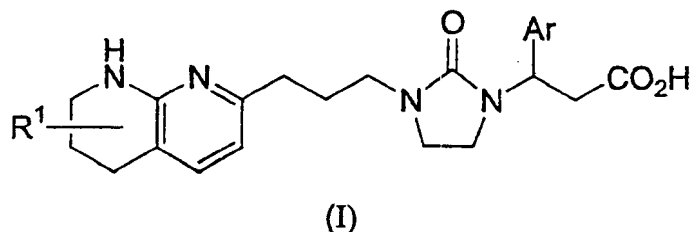


5 得到结构式(VIII)的化合物:



然后裂解结构式(VIII)化合物中的 R³ 保护基, 得到结构式(I)的化合物。

在本发明的一个实施方案中, 提供一种制备结构式(I)化合物的方法:



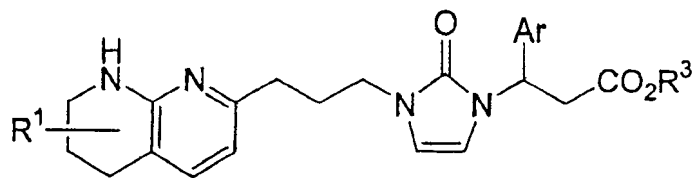
其中:

- 10 Ar 是一取代或二取代的苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、嘌呤基或呋唑基, 其中所述取代基独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤素、
15 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₃ 酰氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧羰基、氰基、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二-C₁₋₄ 烷基氨基和 C₁₋₅ 烷基羰基氧基; 以及

R^1 选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

所述方法包括以下步骤：

(a) 裂解结构式(II)化合物中的 R^3 保护基：



(II)

其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-3} 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基，
得到结构式(VII)化合物；

(b) 还原结构式(VII)化合物中的咪唑啉-2-酮双键；以及

(c) 分离所产生的产物。

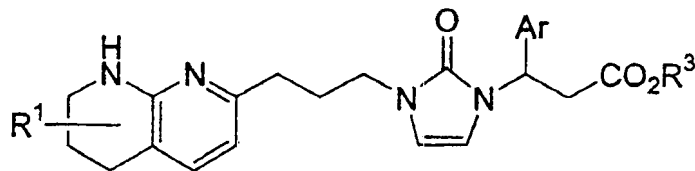
在本发明的另一实施方案中，首先还原结构式(II)化合物中的咪唑啉-2-酮双键，得到结构式(VIII)的化合物，然后裂解所述 R^3 保护基，
得到结构式(I)的化合物。

在这两个实施方案的一个类别中， R^3 是叔丁基。

在这两个实施方案的第二个类别中， R^1 是氢，而 Ar 是 6-甲氧基-吡啶-3-基。在这两个实施方案该类别的一个亚类中，Ar 是(S)-6-甲氧基-吡啶-3-基。

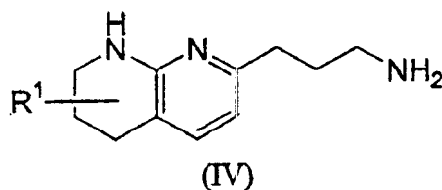
在这两个实施方案的第三个类别中，通过催化氢化来还原所述咪唑啉-2-酮双键。

在本发明的第三个实施方案中，提供一种制备结构式(II)化合物的方法：

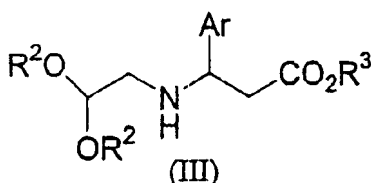


(II)

所述方法包括在光气或光气等同物和碱存在下用结构式(IV)的胺：

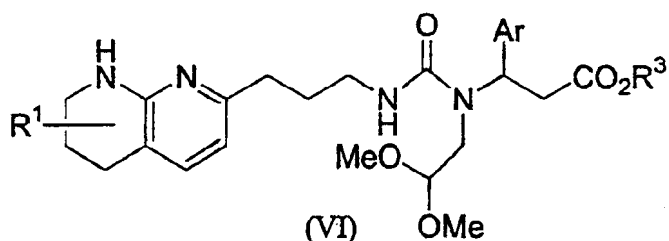


其中 R¹ 如上所定义,
处理结构式(III)的胺:



其中 R² 是 C₁₋₄ 烷基, 而 R³ 是 C₁₋₄ 烷基、苯基-C₁₋₃ 烷基、二苯基甲基或三苯基甲基;

5 产生结构式(VI)的化合物:



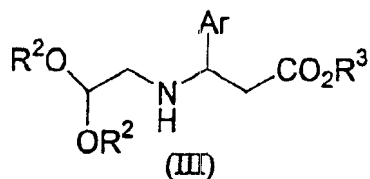
然后用含水酸处理, 并且分离所产生的产物。

在该实施方案的一个类别中, 所述光气等同物是氯甲酸三氯甲酯或碳酸双(三氯甲基)酯(三光气)。在该类别的一个亚类中, 所述光气等同物是碳酸双(三氯甲基)酯(三光气)。

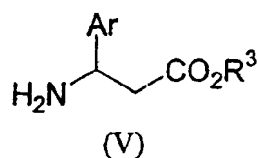
10 在该实施方案的另一个类别中, 所述碱是有机碱, 例如三乙胺, 而所述含水酸是硫酸水溶液。

在本文中以及在美国专利第 5,952,341 号和第 6,048,861 号、WO 98/18460 和 WO 99/31061 中, 公开了结构式(IV)化合物的制备。

15 在本发明的第四个实施方案中, 提供一种制备结构式(III)化合物的方法:



即通过在还原剂存在下用乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇处理结构式(V)的化合物:

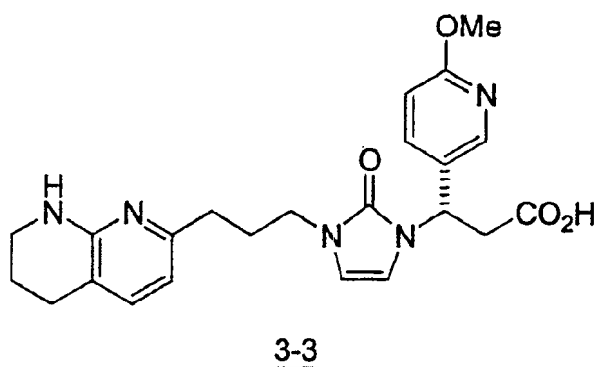


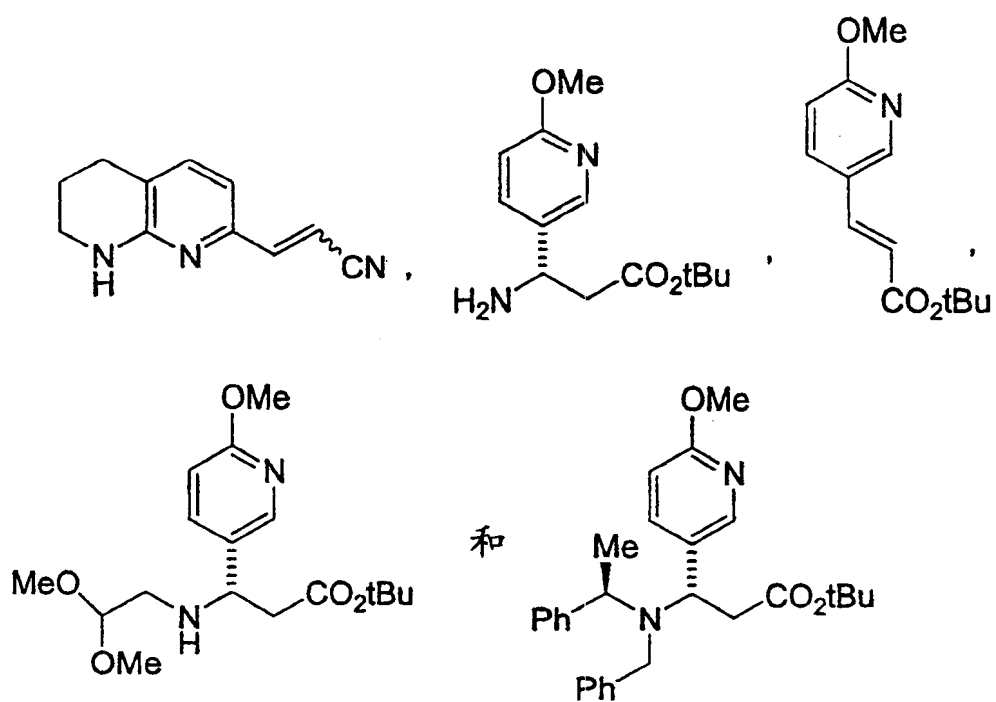
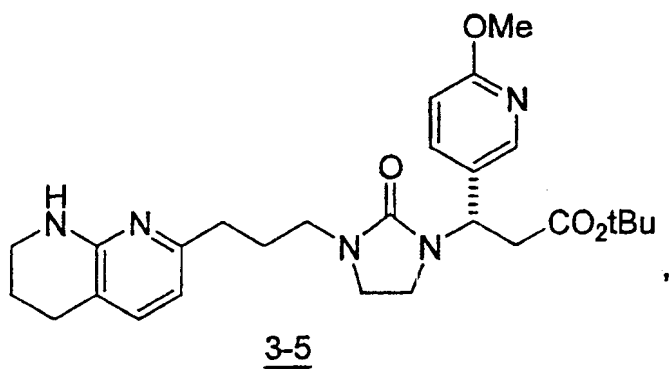
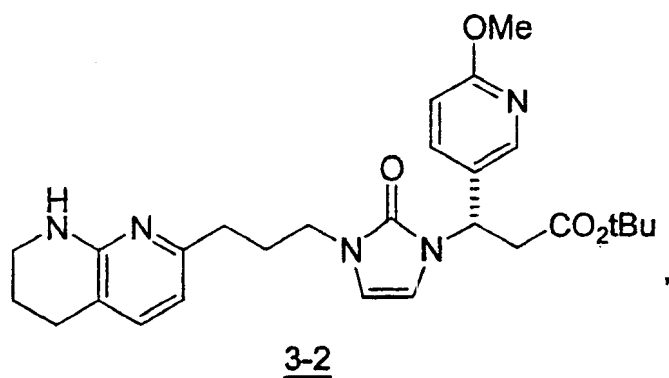
并且分离所产生的产物。

在该实施方案的一个类别中, 乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇是乙二醛-1,1-缩二甲醇。

在该实施方案的第二个类别中, 所述还原剂是氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。

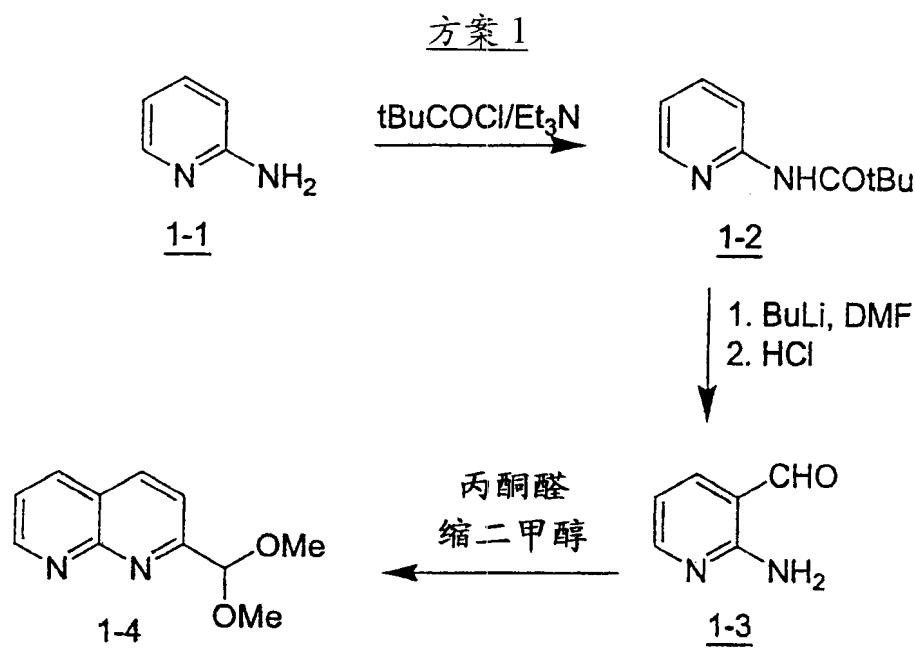
本发明的其它方法包括以下新型化合物, 所述新型化合物是制备 3-4 和其它结构式(I)化合物的中间体:

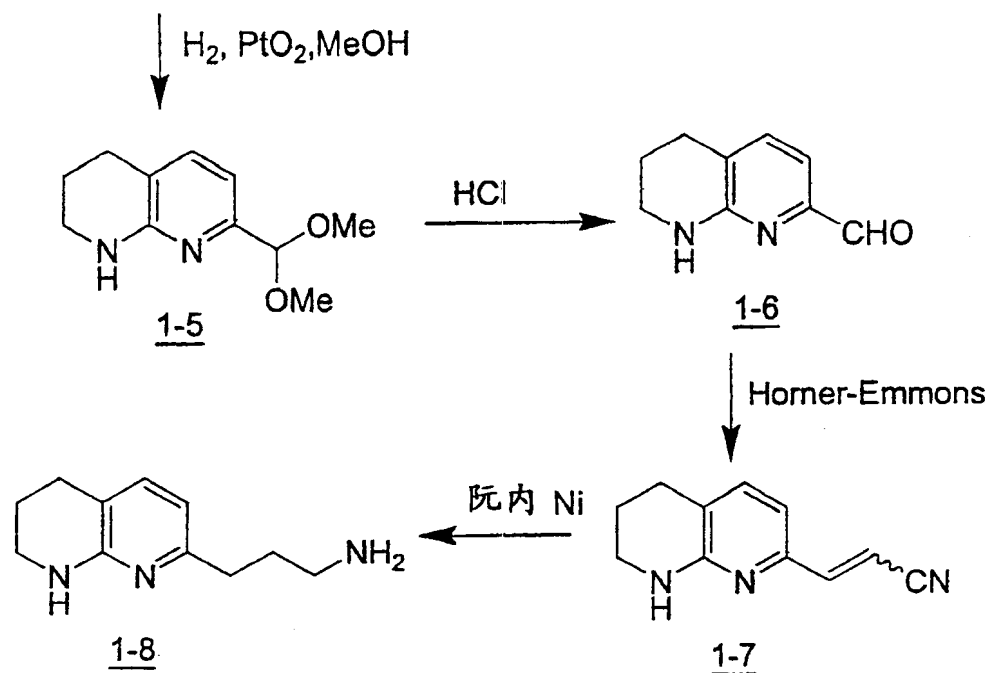




在该实施方案的一个类别中是 3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-β-丙氨酸叔丁酯的对甲苯磺酸盐。

所述新方法和新型中间体可以用3-{2-氧代-3-[3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)-丙基]咪唑烷-1-基}-3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙酸(3-4)的制备来举例说明。本发明的整个方法包括三个部分。用方案1和2说明的部分1和2中的每个部分提供一种关键中间体，而用方案3说明的部分3连接这两种关键中间体，最终产生所需的化合物3-3和3-4。





已知的 2-氨基-3-甲酰基-吡啶 **1-3** 如以上方案 1 所示方法制备。化合物 **1-4** 通过 Friedländer 反应来制备，该反应包括在诸如含水醇的溶剂例如甲醇水溶液或乙醇水溶液以及丙酮醛缩二甲醇中，于约 0℃ 至约 55℃ 的温度范围内用含水碱例如 3-7 M 氢氧化钠或氢氧化钾处理 **1-3**。碱金属醇盐例如甲醇或乙醇钠、钾或锂、或者有机碱例如吡啶或脯氨酸，也可以用作该反应中的碱。在陈化约 0.5 小时至约 2 小时后，分离产物 **1-4**。

通过在诸如低级链烷醇的溶剂例如甲醇或乙醇中，在贵金属催化剂例如 PtO_2 存在下，于或约大气压下将 **1-4** 氢化，直至氢气摄入停止，可制备化合物 **1-5**。可以用于所述氢化反应的其它催化剂包括阮内镍、 Pd/C 、 Rh/C 、 Ru/C 、 $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ 、 Pt/C 、 $\text{Pt/Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ 和 $\text{Ru/Al}_2\text{O}_3$ 。

用盐酸水溶液处理化合物 **1-5**，将混合物从约 75℃ 加热至约 95℃ 达约 1-4 小时。可以用于所述水解反应的其它酸包括硫酸、三氟乙酸和甲磺酸。在冷却之后，加入乙酸异丙酯 (iPAc)，用含水碱将所述混合物制成微碱性，然后通过液/液提取分离产物 **1-6**。

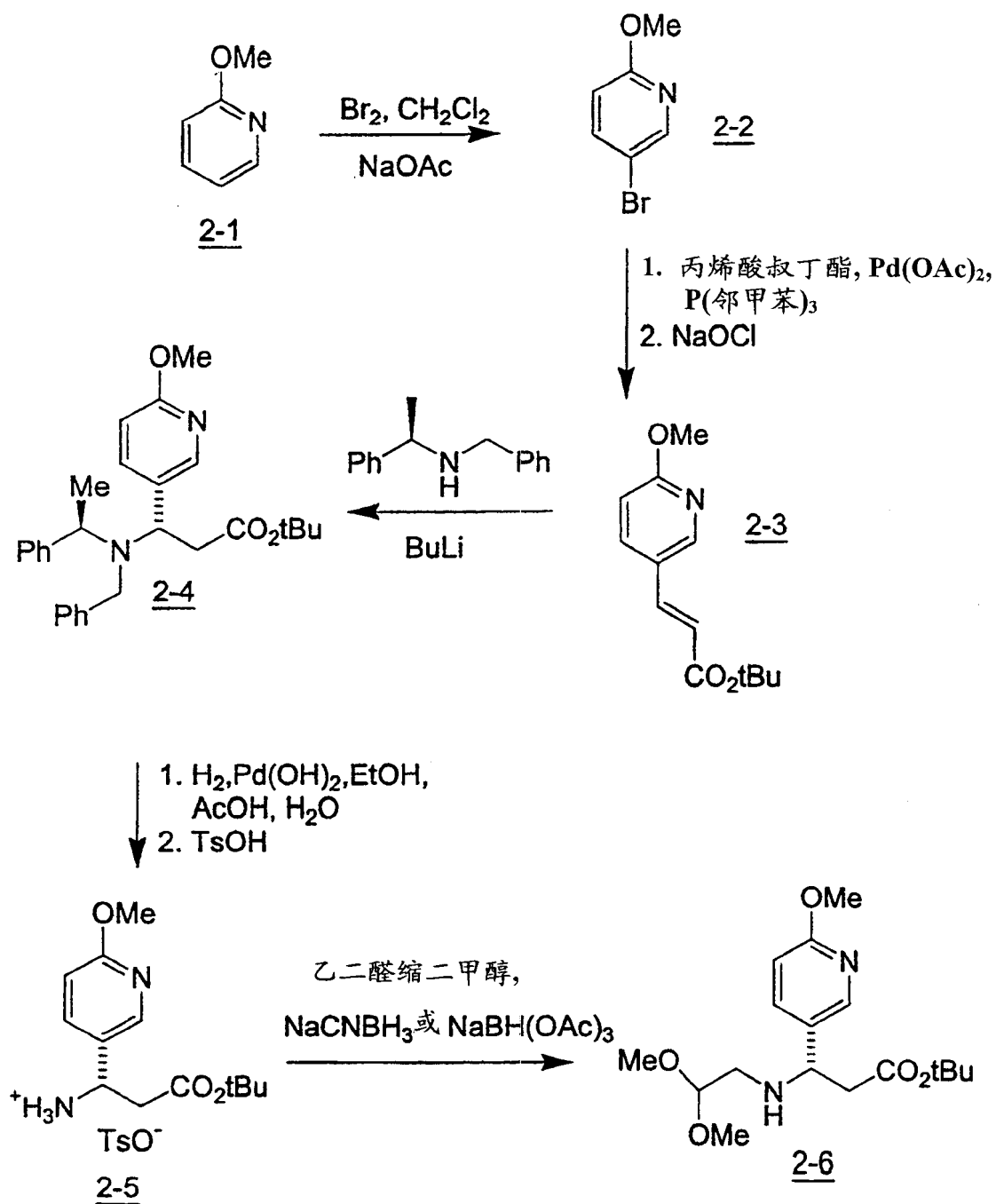
在美国专利第 5,981,546 号和 WO 98/08840 (于 1998 年 3 月 5 日公布)中,也已经描述了用上述条件的变体制备化合物 1-4、1-5 和 1-6。

5 通过 Wittig 反应,例如 Horner-Emmons 的修改方法,通过在合适溶剂例如 THF 和甲苯中,用强碱金属氢氧化物例如氢氧化钠处理化合物 1-6 和(氰基甲基)膦酸二乙酯的溶液,然后连续搅拌约 0.5-2 小时,可制备化合物 1-7。其它碱例如烷基锂、甲醇钠、叔丁醇钾、二异丙基氮化锂、六甲基二硅叠氮化锂或钠或卤化烷基镁也可以用来替代所述碱金属氢氧化物。该反应可以在约-80℃至 110℃的温度范围内进行。通过用 iPAc 稀释并且分离所述有机层,分离出产物 1-7。

10 通过在饱和氢氧化铵水溶液中,用氢气在中压至高压下,在阮内镍 2800 催化剂存在下处理 1-7 的悬浮液,可制备关键中间体 1-8。对于每摩尔腈 1-7 而言,使用约 1.5 至约 3 摩尔氢氧化铵溶液。可以用于该还原反应中的其它催化剂包括 Pd/C、Pd(OH)₂/C、Pd/Al₂O₃、Pt/C、Pt/Al₂O₃、PtO₂、Rh/Al₂O₃ 和阮内镍 3111、5601、2700 和 2724。

15 中间体 1-8 也可以按照美国专利第 6,048,861 号中公开的方法来制备,该专利通过引用全部结合到本文中。

方案 2



如以上方案 2 中所示, 通过在有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等中, 在乙酸钠存在下, 于低于约 10℃ 的温度下用溴处理化合物 2-1, 将其溴化, 产生化合物 2-2。

用 Heck 型方法, 通过将化合物 2-2 加入到在强有机碱例如三乙胺存在下, 在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或 N-甲基吡咯烷酮(NMP)

中的由如下成分组成的混合物中：丙烯酸烷基酯例如丙烯酸甲酯、乙酯或叔丁酯、膦配体例如三苯膦或三邻甲苯膦和钯催化剂例如乙酸钯，并且将该混合物于约 80℃ 至约 125℃ 加热，将化合物 2-2 转变为化合物 2-3。在 Heck 反应的一个实施方案中，将温度保持在 90-95℃。

5 用次氯酸钠(NaOCl)溶液氧化所述膦成为氧化膦，以便于经硅胶垫过滤而简单地从 Heck 反应混合物中除去所述氧化膦。

通过在有机溶剂例如四氢呋喃中，在约 -70℃ 至 -40℃ 下，将衍生自 N-苄基-(R)-甲基苄胺和正丁基锂的氯化锂，手性 Michael 加成到化合物 2-2 上，生成化合物 2-4。Davies 等在 *Tetrahedron: Asymmetry*, 第

10 2 卷, 第 183-186 页, 1991 中, 已经描述了这些条件。其它碱例如正己基锂也可以用来替代正丁基锂。用 N-苄基-(S)-2-甲基苄胺代替 N-苄基-(R)-2-甲基苄胺, 得到 2-4 的 3(R)-非对映异构体。

通过在乙醇和乙酸中，在约 40 psi 和 20% Pd(OH)₂ 下，用氢气还原化合物 2-4，获得化合物 2-5。在除去催化剂并蒸发乙醇后，在醚性

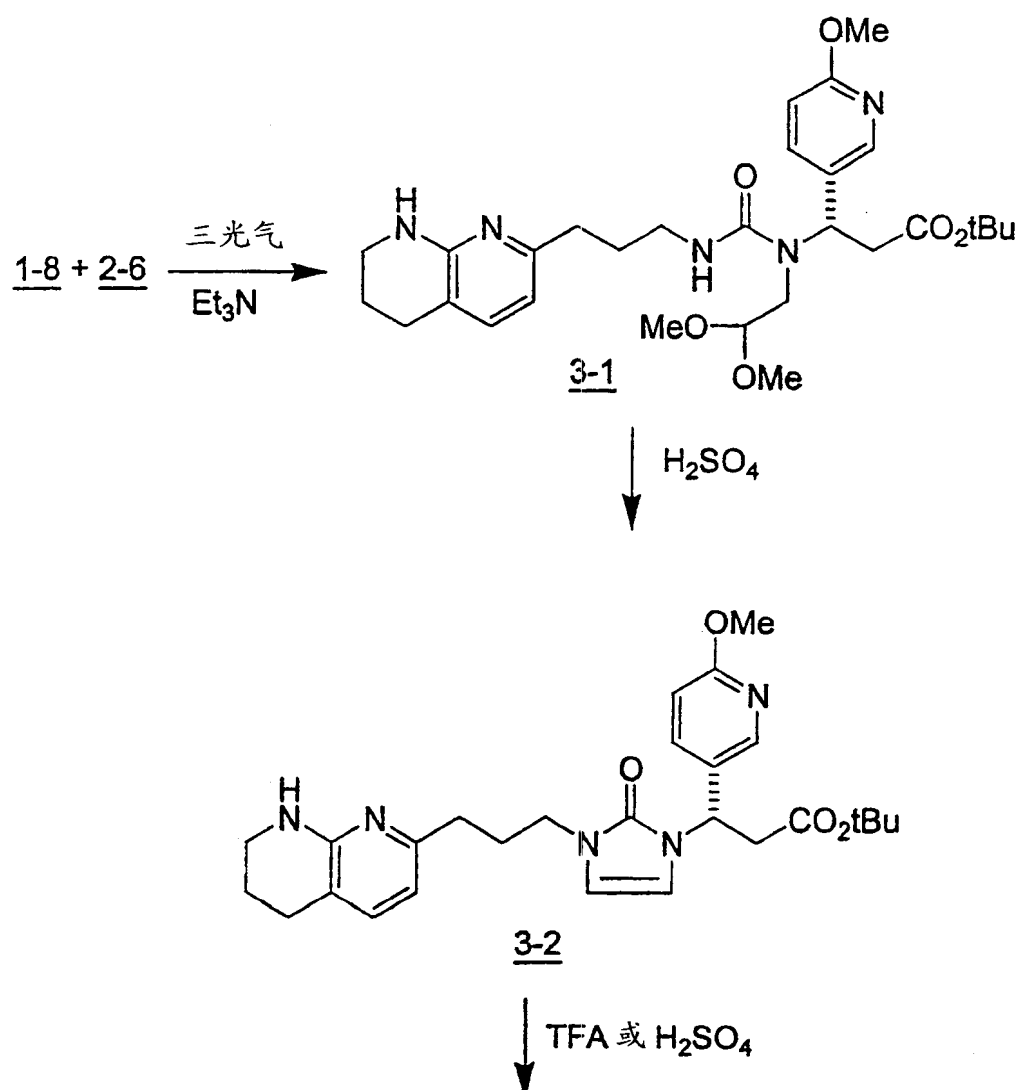
15 溶剂例如甲基叔丁基醚(MTBE)中，用对甲苯磺酸溶液处理所得的胺，生成对甲苯磺酸(p-TSA)盐 2-5。发现所述 p-TSA 盐是高度结晶的，并且发现该盐的结晶化提高了 2-5 的对映体纯度。

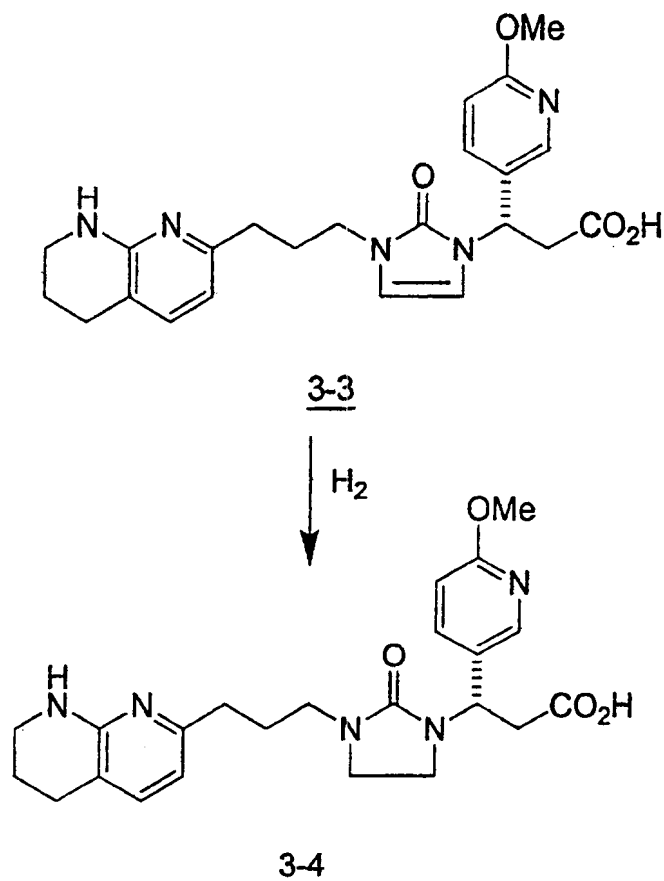
关键中间体 2-6 及其合成方法构成本发明的独立实施方案。该方法包括通过在络合金属氢化物的影响下，在水、有机溶剂或含水有机

20 溶剂例如 THF 水溶液或甲醇水溶液中，将胺 2-5 用乙二醛-1,1-缩二-C₁₋₄ 烷醇还原烷基化而进行的二碳同系化。所述络合金属氢化物例如 NaBH₃CN、Na(OAc)₃BH、硼氢化钠或硼氢化四丁基铵，或者作为固体分次加入，或者将其溶于有机溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸、四氢呋喃或二氯甲烷中，并且加入到所述反应混合物中。

25

方案 3





在反应方案 3 中，将缩醛 2-6 和三乙胺在无水 THF 中的混合物缓慢加入到碳酸双(三氯甲基)酯(三光气)的冷(-15℃至 15℃)的无水 THF 溶液中，同时将温度保持低于约 0℃至约 10℃。光气或光气等同物例如氯甲酸三氯甲酯也可以用来代替三光气。在陈化后，将反应混合物在该温度下保持约 15-45 分钟，然后在约室温下再保持 15-45 分钟，清除过量的三光气，于约 0℃至约 10℃下加入胺 1-8 和碱例如三乙胺，将悬浮液于约 30℃至 50℃下搅拌约 5-7 小时。通过上述方法产生的化合物 3-1 直接用于化合物 3-2 的合成。将该反应混合物冷却至室温，加入含水酸例如硫酸水溶液或盐酸水溶液，将混合物搅拌约 8-12 小时，然后加入到 iPAc 和硫酸水溶液或盐酸水溶液的混合物中，在调节 pH 后，通过溶剂/溶剂萃取，分离产物 3-2。

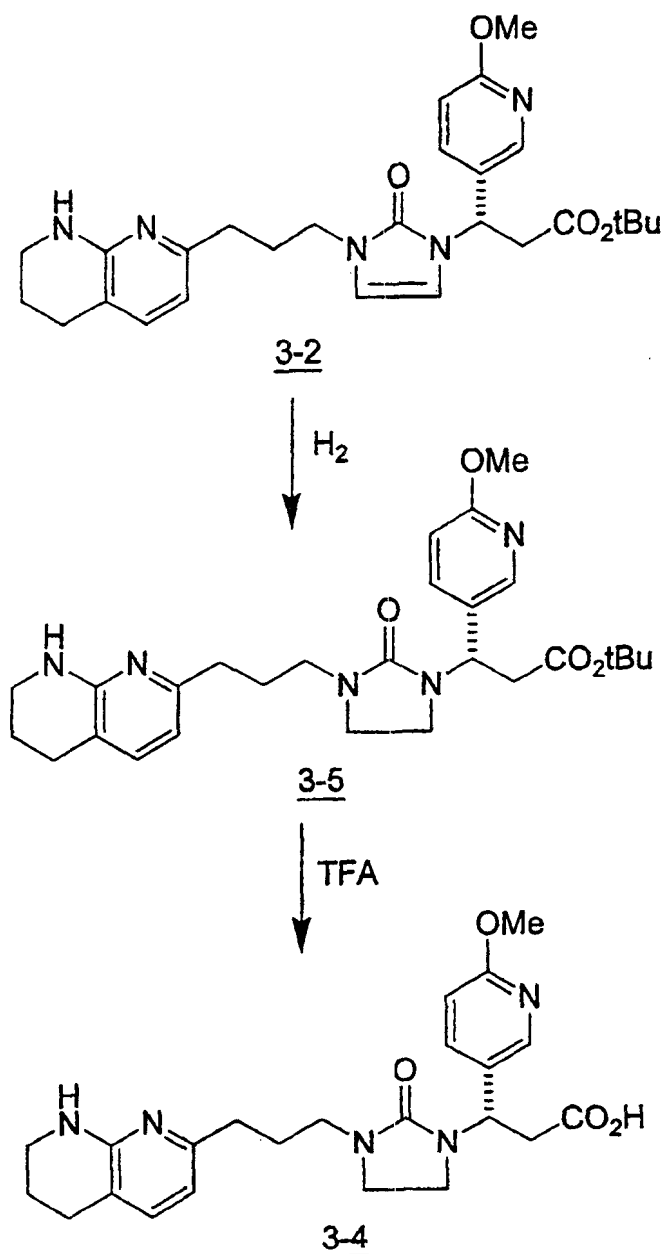
通过在从约室温至约 50℃的温度下，用酸例如三氟乙酸、甲酸、硫酸、盐酸、对甲苯磺酸等处理 3-2 直至反应完成，这通常约 3-6 小时，

裂解 3-2 的叔丁酯基, 产生 3-3。发现化合物 3-3 是高度结晶的, 这使得提高所述反应程序的倒数第二个阶段终产物 3-4 的对映体纯度和化学纯度。从含水和丙酮的溶液获得的结晶 3-3 表现出三种不同的 X 射线粉末衍射图(I、II 和 III), 这取决于所述晶体中的含水量: 对于含水量范围 5-9% 的晶体, 观察到衍射图 I (其特征性衍射峰对应于 3.4、3.5、4.9、5.3、6.2 和 8.1 埃的 d-间距); 对于含水量范围 13-16% 的晶体, 观察到衍射图 II (其特征性衍射峰对应于 3.5、3.6、4.8、5.5、6.0 和 8.3 埃的 d-间距); 而对于含水量范围 33-41% 的晶体, 观察到衍射图 III (其特征性衍射峰对应于 3.4、3.5、3.6、3.8、4.1、5.0 和 15.7 埃的 d-间距)。从含水和异丙醇的溶液获得的结晶 3-3 表现出其特征性衍射峰对应于 3.5、3.8-3.9、4.4、4.5-4.6、6.4 和 18.9-19.0 埃的 d-间距的衍射图。另外, 这些衍射图中的每一幅都含有一个对应于大约 12.6-15.7 埃的 d-间距的峰, 这取决于晶体的含水量。含 2.3% 水的晶体在 12.6 埃显示出一个峰(衍射图 IV); 含 3.3% 水的晶体在 13.0 埃显示出一个峰(衍射图 V); 而含更高水平残留溶剂的晶体在 15.7 埃显示出一个峰(衍射图 VI)。

通过还原 3-3 中的双键, 例如通过在溶剂例如水、甲醇水溶液或乙醇水溶液中, 在碱金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾存在下, 在贵金属催化剂例如披氢氧化钨碳、钨黑或披钨木炭存在下, 用氢气在中等压力下氢化, 生成化合物 3-4。

当从水中结晶、过滤并于室温、氮气氛下干燥至多约 24 小时时, 通过 Karl-Fischer 滴定和热解重量分析(TGA)证明, 获得了半水合物形式的化合物 3-4。所述结晶半水合物的特征为 X 射线粉末衍射图及其 FT-IR 谱中的主峰的位置和强度。

也可以如以下方案所示, 通过首先在上述条件下还原 3-2 中的双键, 得到饱和叔丁酯 3-5, 然后在上述条件下裂解 3-5 中的叔丁酯基, 得到 3-4, 来制备化合物 3-4。



以下详述利用所述新方法的代表性实验过程。为了说明，以下实施例涉及化合物 3-3 和 3-4 的制备，但这样做并不是为了将本发明限于制备那些具体化合物的方法。

- 5 缩写: AcOH 是乙酸; BuLi 是正丁基锂; CH₂Cl₂ 是二氯甲烷; EtOAc 是乙酸乙酯; Et₃N 是三乙胺; iPAc 是乙酸异丙酯; MTBE 是甲基叔丁基醚; NMP 是 N-甲基吡咯烷酮; NaOCl 是次氯酸钠; NMR 是核磁共振; Na₂CO₃ 是碳酸钠; NaHCO₃ 是碳酸氢钠; NaCNBH₃ 是氰基硼氢化

钠; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 是三乙酰氧基硼氢化钠; PtO_2 是氧化铂; $\text{P}(\text{otol})_3$ 是三邻甲苯膦; $p\text{-TsOH}$ 是对甲苯磺酸; 而 THF 是四氢呋喃。

所谓卤素是指氟、氯、溴或碘。

3-4 的 FT-IR 谱在 Nicolet 510P 傅里叶变换红外分光计上获得。

5 差示扫描量热(DSC)曲线在 TA 2910 差示扫描量热计上, 在氮气氛下以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的加热速率获得。

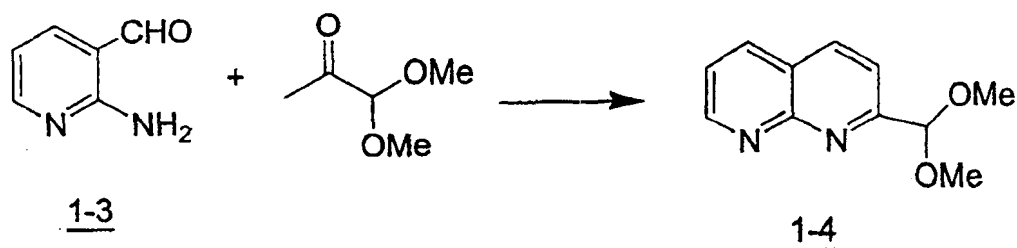
用 $\text{Cu K}\alpha$ 照射, 在 Philip 分析型 X 射线衍射计上产生 X 射线粉末衍射图。

10

实施例

3-{2-氧代-3-[3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)-丙基]咪唑烷-1-基}-3(S)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙酸(3-4)

步骤 A: 化合物 1-4 的制备



15

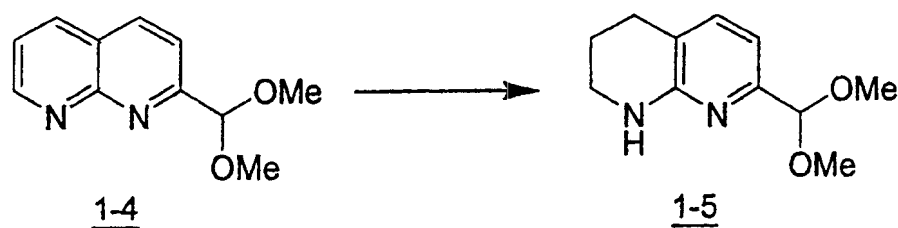
向冷(6°C)的 2-氨基-3-甲酰基吡啶 1-3 (40 g, 0.316 mol)、乙醇(267 ml)、水(41 ml)和丙酮醛缩二甲醇(51.3 ml, 0.411 mol)的溶液中加入 5 M NaOH (82.3 ml, 0.411 mol), 其加入速率使得内部温度低于 20°C 。于环境温度搅拌 1 小时后, 真空下除去乙醇, 然后加入 iPAc (100 ml) 和 NaCl (55 g)。分离各层, 水层用 iPAc (2×100 ml) 萃取。合并有机层, 将其通过硅胶床(90 g)过滤, 然后用 iPAc (1 L) 冲洗。合并各流分, 并于 38°C 将其浓缩至 200 ml。向该溶液中缓慢加入己烷(400 ml)。将所得悬浮液冷却至 10°C , 在过滤前陈化 30 分钟。将悬浮液过滤并真空干燥, 得到作为无色晶体的产物 1-4 (54.2 g; 84%); m.p. $53.5\text{-}55.5^\circ\text{C}$ 。向母液中加入额外的己烷(100 ml), 过滤后再分离出 7.2 g (11%) 的 1-4。¹H

20

NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 8.89 (dd, $J = 4.3$ 和 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1$ 和 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1$ 和 4.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H) 和 3.30 (s, 6H);

¹³C NMR (75.5 MHz; CDCl₃): δ 161.3, 155.0, 153.5, 137.9, 136.8, 122.5, 122.3, 119.4, 105.9 和 54.9。

步骤 B: 化合物 1-5 的制备

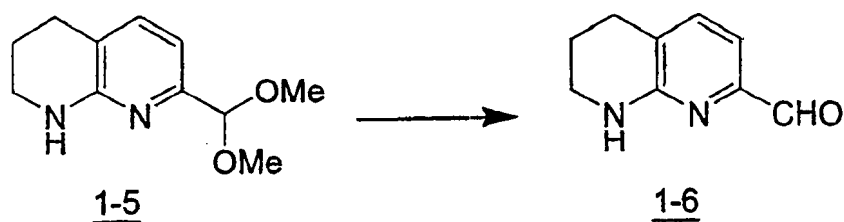


在一个大气压的氢气下, 在存在 PtO₂ (778 mg) 的情况下, 于室温将缩醛 1-4 (20.0g; 97.9 mmol) 的乙醇(400 ml)溶液氢化 18 小时。通过 Solka Flok 过滤反应混合物, 并用乙醇-水(1:2 v/v)的混合物洗涤。合并滤液和洗涤液, 并在真空下浓缩以除去乙醇。当除去乙醇时, 产物结晶。将晶体过滤出并真空干燥, 得到产物 1-5 (18.7 g, 92%); m.p. 91-92.5 °C。

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H; 1H 可与 D₂O 交换), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H) 和 1.86-1.78 (m, 2H);

¹³C NMR (75.5 MHz; CDCl₃): δ 155.9, 153.0, 136.3, 116.0, 109.8, 103.9, 53.3, 41.5, 26.6 和 21.2。

步骤 C: 化合物 1-6 的制备

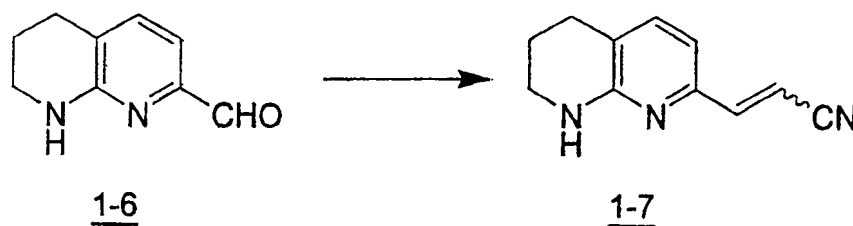


向缩醛 1-5 (35 g, 0.16 mol) 在冷水 (~5°C, 90 ml) 中的混合物中加入浓盐酸水溶液 (30 ml, 0.36 mol)。将所得溶液于 85°C 加热 2.5 小时。将反应物冷却至 13°C 后, 加入 iPAc (60 ml)。向混合物中缓慢加入 NaOH 水溶液 (50 wt %) 至约 pH 11, 将内部温度保持低于 25°C。分离各层, 水层用 iPAc (2 × 120 ml) 萃取。合并有机层并真空浓缩, 得到带红色油状物 (26 g; 87.5 wt %; 95.3%), 该油状物不经进一步纯化而用于下一步反应中。通过从 THF 中结晶制备真正的样品; m.p. 63.5-64°C。

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ 9.70 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.94 (bs, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H) 和 1.84-1.80 (m, 2H);

^{13}C NMR (75.5 MHz; CDCl_3): δ 192.8, 156.8, 149.5, 136.2, 122.5, 113.4, 41.4, 27.2 和 20.6。

步骤 D: 化合物 1-7 的制备

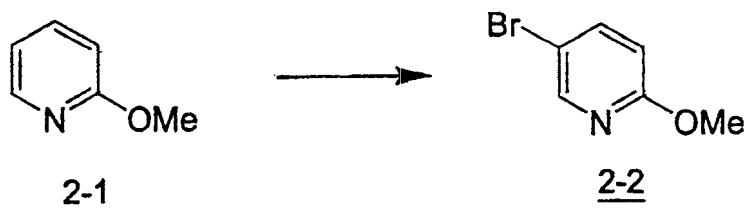


向醛 1-6 (26.0 g, 87.5 wt %; 140 mmol) 和膦酸二乙基(氰基甲基)酯 (26.7 ml; 140 mmol) 的 THF (260 ml) 溶液中加入 50 wt % NaOH 水溶液 (14.8 g; 174 mmol), 其加入速率使得内部温度低于 26°C。于室温搅拌 1 小时后, 加入 260 ml iPAc。分离有机层并真空浓缩, 得到作为黄色固

2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.92-1.74 (m, 6H);

^{13}C NMR (101MHz; CDCl_3): δ 157.9, 155.7, 136.6, 113.1, 111.2, 41.8, 41.5, 35.1, 33.7, 26.3 和 21.5。

5 步骤 F: 化合物 2-2 的制备



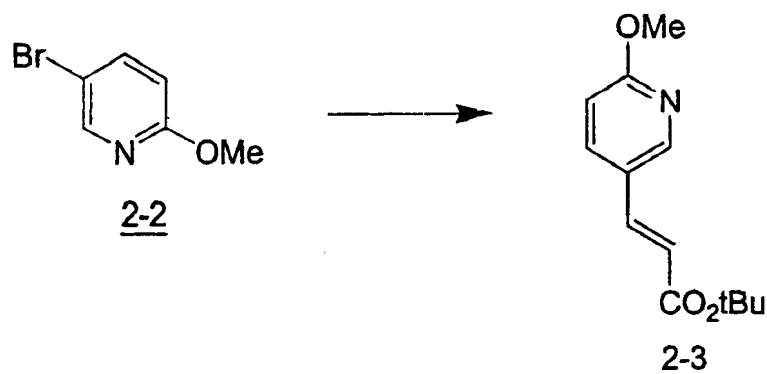
向 2-甲氧基吡啶(2-1) (3.96 kg; 36.3 mol)、NaOAc (3.57 kg ;39.9 mol) 和二氯甲烷(22 L)的悬浮液中加入溴(2.06 L; 39.9 mol)的二氯甲烷(2 L) 溶液, 在 2-3 小时内将反应温度保持低于 7℃。将混合物于 0℃至 7℃
10 下陈化 1 小时, 并于室温搅拌过夜。将反应混合物过滤, 用二氯甲烷(约 5 L)冲洗(该过滤步骤可以省略, 而不会不利地影响收率)。合并滤液和 洗涤液, 用冷 2 M NaOH (22 L; 将 pH 维持在 9-10)洗涤, 同时将温度 维持低于 10℃, 然后用冷水(11 L)洗涤。分离有机层并将其减压浓缩, 得到粗制产物 2-2 (6.65 kg)。粗制产物 2-2通过真空蒸馏纯化, 得到纯
15 2-2 (5.90 kg, 86%)。

(参考文献: G. Butora 等, J. Amer. Chem. Soc. **1997**, *119*, 7694-7701)。

^1H NMR (250 MHz; CDCl_3): δ 8.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.8$ 和 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)和 3.89 (s, 3H);

20 ^{13}C NMR (62.9 MHz; CDCl_3): δ 162.9, 147.5, 141.0, 112.6, 111.7 和 53.7。

步骤 G: 化合物 2-3 的制备



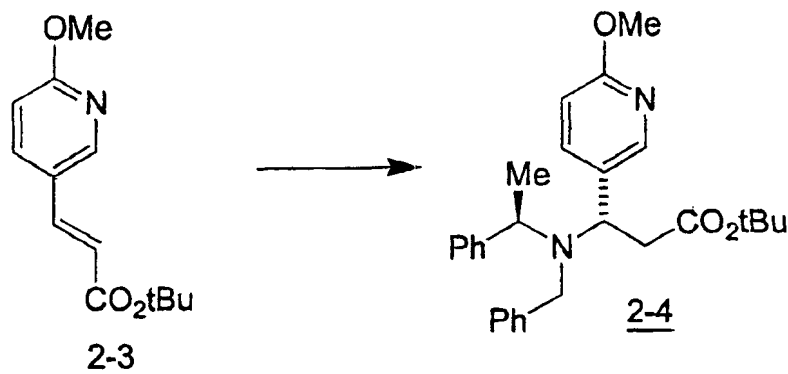
将丙烯酸叔丁酯(98%; 137 ml; 916 mmol)、三乙胺(100 ml; 720 mmol)、三邻甲苯膦(97%; 6.30 g; 20 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.80 g; 8 mmol) 和 NMP (90 ml)的混合物脱气 3 次。将该混合物加热至 90℃, 在 1 小时内经加料漏斗加入 2-甲氧基-5-溴吡啶 2-2 (50.0 g; 266 mmol)和 NMP (10 ml)的溶液, 同时将反应温度保持在 90℃。完成加入后将反应物加热 12 小时。反应完成后将反应混合物冷却至室温。向反应混合物中加入甲苯(400 ml), 然后让所得溶液通过 Solka Folk 垫。滤饼用甲苯(270 ml)洗涤。甲苯溶液用水洗涤 3 次(每次 540 ml)。将 NaOCl 水溶液(2.5%; 200 ml)缓慢加入到该甲苯溶液中, 同时将温度保持在约 30℃。在剧烈搅拌下让反应物陈化 50 分钟。分离有机层, 用水(540 ml)洗涤 3 次, 然后用饱和 NaCl 水溶液(270 ml)洗涤。将有机层浓缩至油状物。将油状物溶于 270 ml 己烷中, 加载到硅胶(90 g)垫上。硅胶垫用己烷(73 ml)洗涤。产物 2-3 用约 730 ml 的 EtOAc:己烷(1:8; v/v)洗脱。将黄色溶液浓缩至油状物(126 g; 49.2 wt %; 98.4%收率)。粗制油状物不经进一步纯化而用于下一步反应中。通过进一步浓缩油状物, 获得真正的结晶物质; m.p. 44-45℃。

¹H NMR (250 MHz; CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7 和 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)和 1.51 (s, 9H);

¹³C NMR (62.9 MHz; CDCl₃): δ 166.1, 165.1, 148.1, 139.9, 136.3,

124.0, 119.1, 111.5, 80.6, 53.7 和 28.2。

步骤 H: 化合物 2-4 的制备



5 在1小时内,于-30℃向(R)-(+)-*N*-苄基- α -甲基苄胺(88 ml; 0.42 mol)和无水 THF (1L)的溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 己烷溶液; 162 ml; 0.41 mol)。然后将溶液冷却至-65℃。在 90 分钟内加入叔丁酯 2-3 (65.9 g; 0.28 mol)的无水 THF (0.5 L)溶液,在此期间温度上升至-57℃。反应完成后,将反应溶液倾至饱和氯化铵水溶液(110 ml)和 EtOAc (110 ml)的混合物中。分离有机层,分别用 AcOH 水溶液(10%; 110 ml)、水(110 ml)和饱和 NaCl 水溶液(55 ml)洗涤。将有机层真空浓缩至粗制油状物。通过使粗制油状物经硅胶(280 g)垫,并用 EtOAc 和己烷(5:95)的混合物洗脱,对粗制油状物进行纯化。合并含有产物的流分,将其真空浓缩,得到稠的油状物。所得的油状物直接用于下一个步骤中。该油状物含有 91 g (0.20 mol, 73%收率)的产物 2-4。

10

15

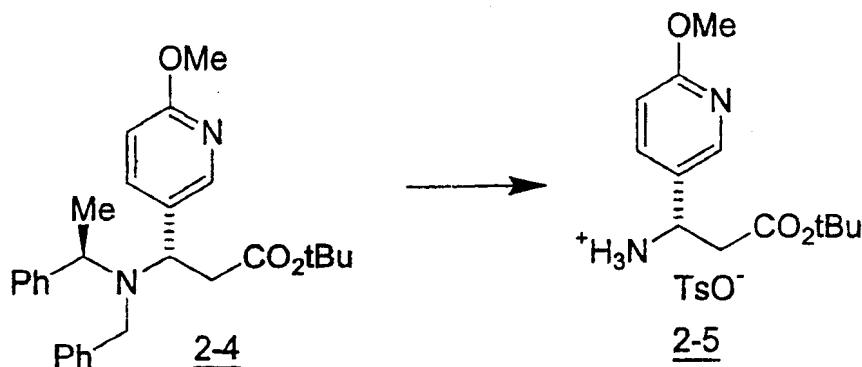
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.8$ 和 2.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 6H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.8$ 和 5.3 Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.52 (dd, $J = 14.9$ 和 5.3 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 14.9$ 和 9.8 Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)和 1.26 (s, 9H);

20

^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3): δ 170.8, 163.3, 146.4, 143.8, 141.3, 138.6, 130.0, 128.24, 128.19, 127.9, 127.7, 127.0, 126.6, 110.4, 80.5, 57.4,

56.6, 53.4, 50.7, 37.5, 27.8 和 17.3。

步骤 I: 化合物 2-5 的制备



5 在存在 Pd(OH)₂ (负载在碳上, 20 wt %; 8.0 g)的情况下, 在 EtOH (400 ml)、AcOH (40 ml)、水(2 ml)的混合物中, 在 40 psi 氢气、35℃下, 将所述稠的油状物(2-4; 含有 80.3 g; 0.18 mol)氢化 8 小时。让反应混合物通过 Solka Flok 垫过滤, 真空蒸发至稠的油状物, 用 MTBE (每次 2 L) 冲洗数次。冷却后, 固化为稠密的白色固体。将该浓浆液加热至 50℃,

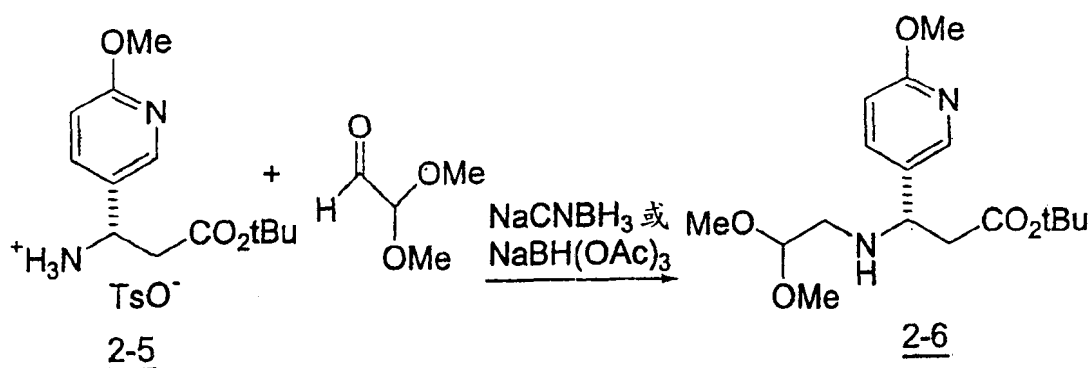
10 固体溶解。然后将 *p*-TsOH (41.7 g; 0.22 mol)和 MTBE (400 ml)的热溶液 (40℃)缓慢转移到所述胺的温热溶液中。加入约 30%所述 *p*-TsOH 溶液后, 向该溶液中加入晶种, 形成稠的浆液。继续添加, 在 2 小时内完成添加。完成添加后, 让溶液于 45℃陈化 3 小时。然后将溶液缓慢冷却至室温。将该溶液于室温陈化 12 小时, 然后冷却至 6℃。将非常稠

15 的浆液过滤, 用 MTBE (100 ml)洗涤并于 35℃真空干燥数天, 得到产物 2-5 (71.0 g; 73%); mp: 142-144℃。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8.30 (bs, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 16.5 和 6.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.5 和 8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)和 1.27 (s, 9H);

20 ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃): δ 168.4, 164.2, 146.8, 140.9, 140.4, 137.8, 128.8, 125.8, 124.3, 111.0, 81.6, 53.5, 49.6, 39.3, 27.8 和 21.3。

步骤 J: 化合物 2-6 的制备



方法 A: 用氰基硼氢化钠还原胺化

向 *p*-TSA 盐 **2-5** (50 g; 0.118 mol)、MeOH (300 ml) 和乙二醛-1,1-
 5 缩二甲醇(45 wt % 的 MTBE 溶液; 40 g; 0.165 mol) 的混合物中缓慢加入
 NaBH₃CN (9.35 g; 0.141 mol; 95%) 的 MeOH (50 ml) 溶液。添加速率使
 得温度从不超过 3.5°C (在 50 分钟内)。让反应混合物温热至环境温度。
 反应完成(4-5 小时, 最终的批料温度为 16°C)后, 将冰置于烧瓶周围,
 缓慢加入碳酸氢钠水溶液(14.8 g, 200 ml 水溶液)。将混合物浓缩至 420
 10 ml。加入额外的水(200 ml)和 EtOAc (500 ml)。分离水层, 用 EtOAc (500
 ml) 萃取。合并有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩至约 100 ml。让所得溶液
 通过小硅胶垫, 然后再加入 300 ml EtOAc。合并含有 **2-6** 的流分, 并
 真空浓缩, 得到 46.2 g 作为油状物的产物 **2-6** (46.2 g; 90.4 wt %; 92%)。
 该化合物不经进一步纯化而用于下一个步骤中。通过硅胶柱层析制备
 15 真正的样品。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* =
 8.4 和 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.00
 (dd, *J* = 8.2 和 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.67 (dd,
J = 15.3 和 8.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.0 和 5.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 12.0
 20 和 5.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.3 和 6.0 Hz, 1H) 和 1.40 (s, 9H);

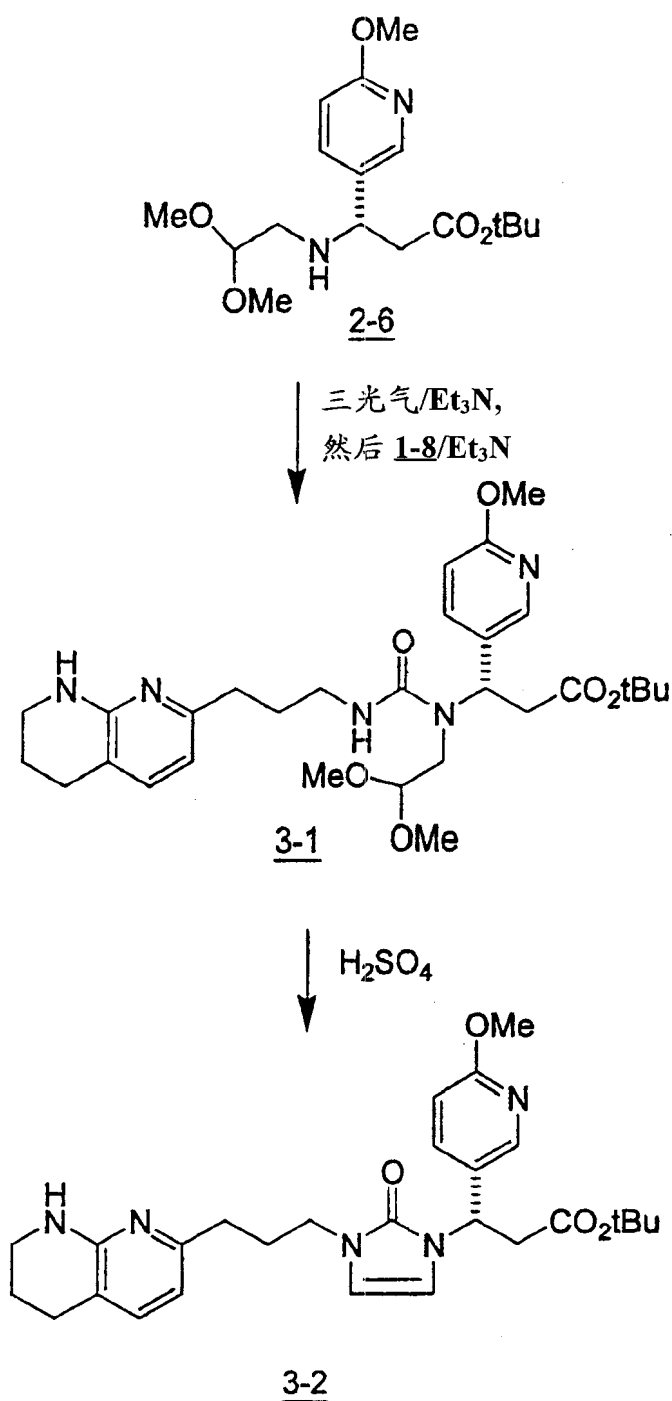
¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃): δ 170.6, 163.8, 145.9, 137.4, 130.4,
 110.9, 103.5, 80.9, 56.9, 53.71, 53.68, 53.4, 48.6, 43.8 和 28.0。

方法 B: 用三乙酰氧基硼氢化钠还原胺化

向 *p*-TSA 盐 2-5 (100 g; 0.239 mmol)和乙二醛-1,1-缩二甲醇(60 wt %的水溶液; 39.3 ml; 0.261 mol)的 THF (400 ml)溶液中缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(79 g; 0.354 mol)的 THF (200 ml)悬浮液, 同时将批料温度保持低于 10℃。添加完成后, 悬浮液用 THF (40 ml)冲洗, 并加入反应混合物中。让混合物于 5-10℃陈化 30 分钟, 然后于环境温度陈化 30 分钟。将混合物冷却至低于 10℃。向混合物中加入碳酸钠水溶液(1.2 L, 10 wt %), 同时将批料温度保持低于 10℃。向混合物中加入 EtOAc (750 ml)。分离有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液(600 ml)洗涤, 然后用水(500 ml)洗涤。真空浓缩有机层, 用 EtOAc 冲洗, 以除去残余的水。混合物用 THF 冲洗以除去残余的 EtOAc。然后将所述 THF 溶液用于下一个反应中。该溶液含有 74.1 g (92.2%收率)产物 2-6。

步骤 K: 化合物 3-1 和 3-2 的制备

方法 A:



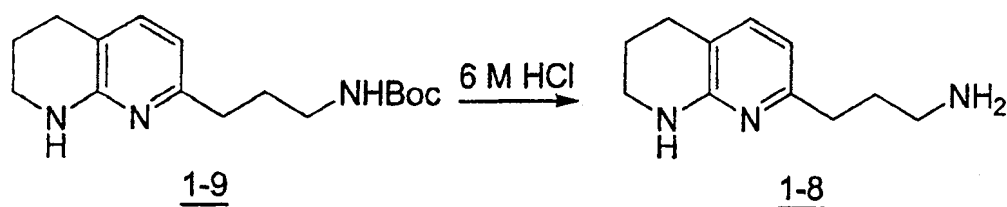
5 向冷的(-10℃)碳酸双(三氯甲基)酯(三光气) (3.0 g; 9.8 mmol)的无水 THF (60 ml)溶液中缓慢加入缩醛 2-6 (9.5 g; 85 wt %; 24 mmol)和三乙胺(4.4 ml; 32 mmol)的无水 THF (35 ml)溶液, 同时将反应温度保持低

于 5℃。让反应混合物于 5℃陈化 30 分钟，然后于环境温度陈化 30 分钟。将氨气通过含有 NaOH 水溶液的涤气器，从反应混合物中吹扫出过量的光气。向混合物中加入无水 THF (20 ml)。于 5℃向所得悬浮液中加入胺 1-8 (5.3 g; 94 wt. %; 26 mmol)和三乙胺(4.4 ml; 32 mmol)。将悬浮液于 40℃搅拌 6 小时。将反应混合物冷却至环境温度，于 22℃将 2 M 硫酸水溶液(30 ml)加入该混合物中。将混合物于环境温度下搅拌 10 小时。将反应混合物加入 iPAc (50 ml)和 2 M 硫酸水溶液(15 ml)的混合物中。分离水层，用 iPAc (50 ml)洗涤。向水层加入 iPAc (50 ml)，通过加入固体碳酸钠将水层的 pH 调至 8.2。分离有机层，用稀 NaCl 水溶液(33 ml)洗涤 2 次，真空浓缩，得到作为油状物的粗制 3-2 (24.7 g; 40.1 wt %; 85%)。通过硅胶柱层析纯化作为油状物的真正的样品。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8 和 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (dd, *J* = 15.3 和 8.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.3 和 8.0 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)和 1.35 (s, 9H);

¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃): δ 168.8, 163.8, 156.7, 155.7, 152.4, 145.3, 137.9, 136.8, 127.8, 113.5, 111.4, 111.0, 110.9, 107.6, 81.4, 53.5, 51.5, 43.0, 41.6, 39.8, 34.5, 29.3, 27.9, 26.3 和 21.4。

方法 B:

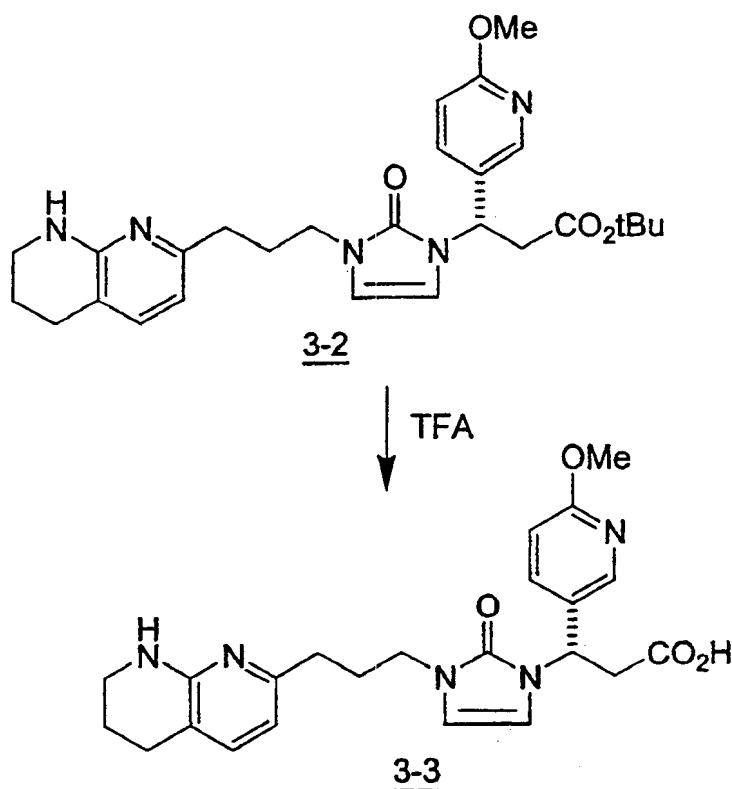


在冰冷却下向化合物 1-9 (关于 1-9 的制备，参见美国专利第

6,048,861 号) (10.4 g; 35 mmol) 中加入 6 M HCl (18 ml)。将所得溶液加热至 35℃ 达 1.5 小时。于环境温度用 50 wt % NaOH (~2 ml) 将溶液的 pH 调至约 7。将 2-丁醇(35 ml) 加入该混合物中后, 用 50 wt % NaOH (~2 ml) 将水层的 pH 进一步调至约 11.5。分离有机层, 用饱和 NaCl 水溶液 (10 ml) 洗涤, 通过在恒定体积下蒸馏, 以除去水, 得到 1-8 的 2-丁醇溶液。

在 30 分钟内, 在低于 0℃ 的温度下, 将 2-6 (10.0 g; 29 mmol) 和三乙胺(5.5 ml; 40 mmol) 的 THF (45 ml) 溶液加入碳酸双(三氯甲基)酯(3.51 g; 12 mmol) 和 THF (75 ml) 的溶液中。将该混合物于环境温度陈化 2 小时。向混合物中加入如上制备的 1-8 的 2-丁醇溶液和三乙胺(5.5 ml; 40 mmol)。将混合物于 45℃ 陈化 3 小时。向混合物中加入水(20 ml)。分离有机层。向该有机层中加入 2 M 硫酸(40 ml), 于环境温度下将该混合物陈化 18 小时。向该混合物中加入 iPAc (50 ml) 并分离有机层。有机层用 2M 硫酸(20 ml) 萃取。合并的水层用 iPAc (50 ml) 洗涤。在冰浴下向所得的水层和 iPAc (80 ml) 的混合物中加入氢氧化钠水溶液(5 N; 40 ml), 以将水层的 pH 调至约 8.3。分离有机层, 用水(3 × 45 ml) 洗涤。含有粗制 3-2 (12.0 g; 84%) 的 iPAc 溶液不经进一步纯化而用于下一个步骤中。

步骤 L: 化合物 3-3 的制备



方法 A:

于 2-3℃ 向所述叔丁酯(**3-2**; 37.1 wt % 的 iPAc 溶液; 50 g; 校正后为
 5 18.6 g; 0.101 mol)和茴香醚(21.9 g)的溶液中缓慢加入三氟乙酸(462 g)。将所得混合物于室温搅拌直至反应完成(4.5 小时)。真空除去三氟乙酸。加入乙酸异丙酯(100 ml), 然后真空除去溶剂。用冰冷却烧瓶, 加入 170 ml iPAc, 然后缓慢加入饱和氢氧化铵水溶液(170 ml)直至 pH=10.4。分离水层, 用 300 ml iPAc 洗涤, 真空浓缩直至 pH=6.5。将
 10 所得溶液经过树脂柱(Amberchrome CG-161C, Toso-Haas), 首先用水洗脱以除去三氟乙酸。随后, 用 50%丙酮/水洗脱所需产物。合并含有产物的流分, 真空浓缩并于 5℃ 陈化。过滤出所得的固体, 用冷水洗涤, 得到 37.5 g 羧酸 **3-3** (85%)。可以将化合物 **3-3** 从含水醇例如甲醇、乙醇或异丙醇中或从丙酮水溶液中重结晶。

15 ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 8.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.6 和 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

6.54 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H),
5.70 (dd, $J = 11.6$ 和 4.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (ddd, $J = 14.1$, 9.7 和
4.2 Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 14.1$ 和 5.0 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.99 (dd, $J =$
14.0 和 11.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 14.0$ 和 4.2 Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz,
5 2H), 2.70 (ddd, $J = 13.8$, 8.2 和 6.0 Hz, 1H), 2.50 (dt, $J = 13.8$ 和 8.0 Hz,
1H)和 2.16-1.85 (m, 4H);

^{13}C NMR (101 MHz; CD_3OD): δ 177.6, 163.9, 153.8, 152.2, 148.8,
145.0, 140.1, 137.9, 128.6, 118.2, 111.1, 110.4, 109.5, 108.6, 52.7, 52.1,
41.5, 40.8, 40.3, 28.9, 28.1, 25.1 和 19.4。

10

方法 B:

向 3-2 (140 mg/ml; 220 ml; 30.8 g; 62.4 mmol)的 iPAc 溶液中加入硫
酸水溶液(3.06 M; 150 ml), 同时将批料温度保持低于 10°C 。分离水层,
于 40°C 陈化 3 小时。将溶液冷却至 10°C 。用 50 wt %氢氧化钠将溶液
15 的 pH 调至约 2, 并加入 SP207 树脂(310 ml)。用 50 wt %氢氧化钠将所
得悬浮液的 pH 调节至约 5.9, 将所得悬浮液于环境温度陈化 4 小时。
将悬浮液过滤, 树脂用 930 ml 水洗涤。将树脂用 70%丙酮-水(v/v; 1.5 L)
洗涤。合并含有产物的流分, 将其浓缩以除去丙酮。将所得悬浮液冷
却至 5°C 。通过过滤收集产物, 用 20 ml 冷水洗涤。将晶体于 30°C 真
20 空干燥, 得到 3-3 (23.5 g; 86%收率)。

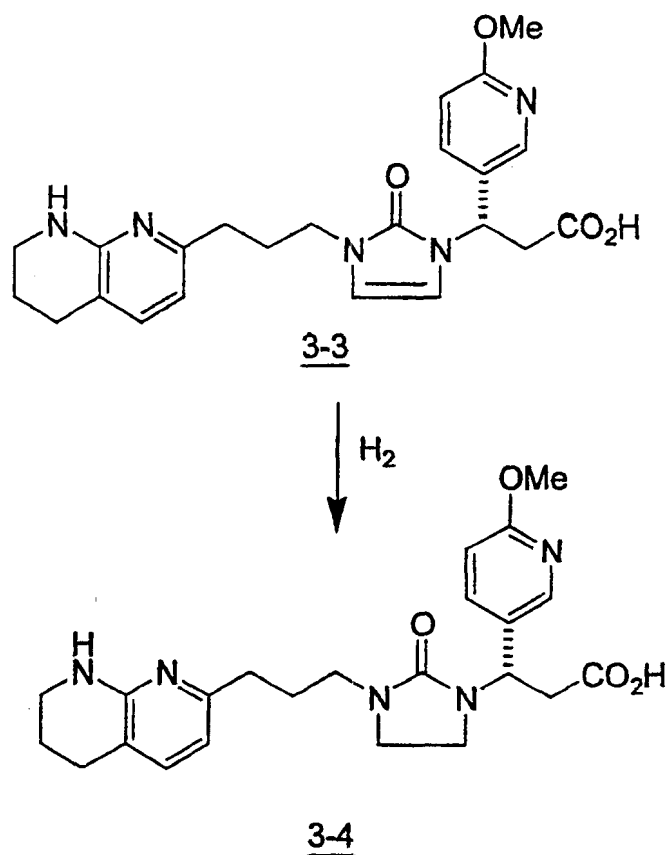
方法 C:

将 3-2 的 iPAc 溶液(9.5 g, 19.2 mmol; 110 ml)用硫酸水溶液(3 M;
47.5 ml)萃取。分离水层, 于 40°C 、氮气氛下搅拌 3 小时, 直至水解完
25 成。将混合物冷却至约 5°C , 用氢氧化钠水溶液(50 wt %)将 pH 调至约
1。向混合物中加入甲醇(71.3 ml)。用氢氧化钠水溶液(50 wt %)将 pH
进一步调至约 5.0, 再加入甲醇(71.3 ml)。用氢氧化钠水溶液(50 wt %)
将 pH 进一步调至约 5.9。将悬浮液于环境温度搅拌 1 小时, 过滤出所

得的盐，用甲醇(2 × 20 ml)洗涤。将合并的滤液和洗涤液浓缩，并用异丙醇冲洗以除去甲醇和水。于 60℃ 搅拌所得的悬浮液，获得均相溶液。将溶液缓慢冷却至 5℃。将悬浮液过滤，用冷异丙醇(20 ml)洗涤，减压干燥，得到无色结晶 3-3 (8.1 g; 94 wt %; 91%)。

5

步骤 M: 化合物 3-4 的制备



将 3-3 (105 g)、水(247 ml)、5 M NaOH (84 ml)和 20% Pd(OH)₂/C (21 g)的悬浮液于 120 psi 氢气和 80℃ 下氢化 18 小时。通过加入浓盐酸(18 ml)将 pH 调至 9.0。通过 Solka Flok (13 g)垫过滤除去固体，该垫用 200 ml 水冲洗。通过加入浓盐酸，将水溶液的 pH 调至 6.4，向溶液中加入晶种，并于 0℃ 陈化 1 小时。经过滤收集固体，在干燥氮气、室温下干燥至多 24 小时，得到 84.5 g (80%)作为无色结晶固体的 3-4。3-4是采用本发明方法生成的一种高度结晶的化合物，通过高效液相层析测定，对映体过量大于 99.5%，化学纯度大于 99.5%。在 CD₃OD 中的 300

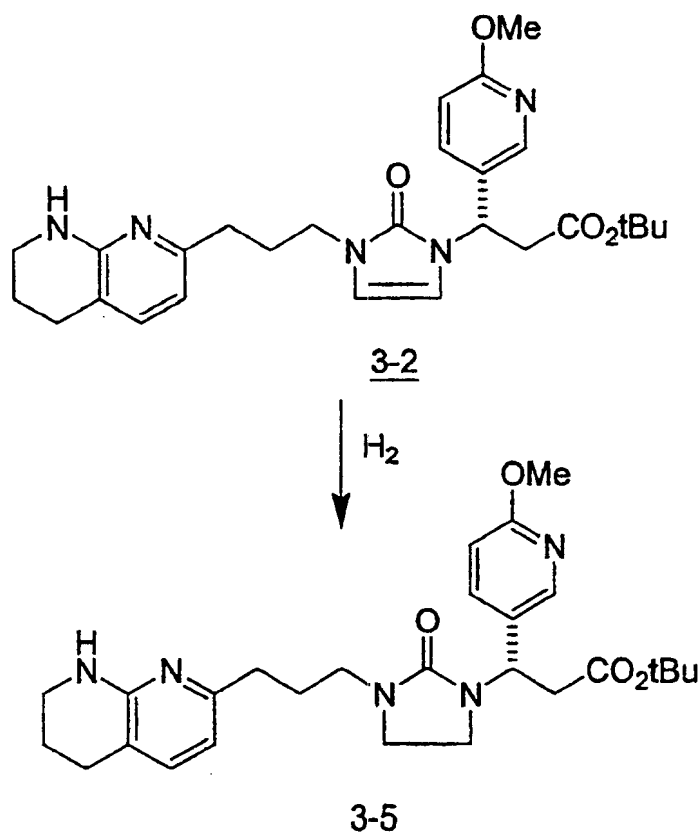
MHz NMR 谱与在美国专利第 6,017,926 号中所公开的相同。

所获得的晶形的特征为：以 10℃/分钟的加热速率、氮气氛下的差示扫描量热曲线表现出由于失去溶剂所致的一个峰温度约为 61℃的较小的吸热峰和一个峰温度约为 122℃(外推的开始温度约为 110℃)的较大的熔融吸热峰。X 射线粉末衍射图显示出在光谱 d-间距为 3.5、3.7、4.3、5.0、5.7、7.1 和 7.5 埃的吸收谱带。FT-IR 谱(在 KBr 中)显示出 2922、2854、1691、1495、1460、1377、1288、1264 和 723 cm^{-1} 的吸收谱带。

用 Karl-Fischer 滴定获得的含水量为 1.7 wt% (半水合物的理论值为 2.0%)。

从 3-2 制备 3-4 的替代途径:

步骤 A: 化合物 3-5 的制备

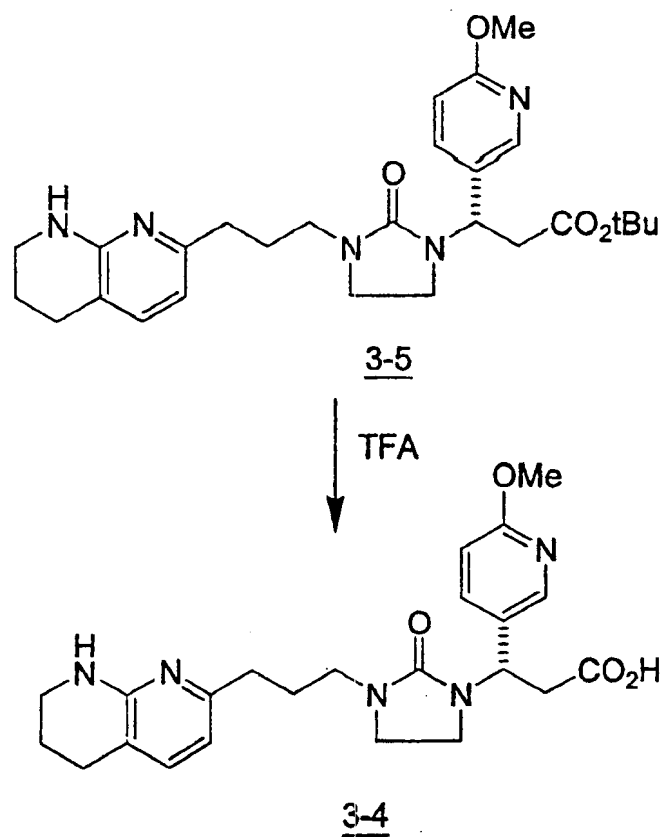


在存在 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1.36 g) 的情况下, 于 40℃ 将 3-2 (3.40 g) 的甲醇(40

ml)溶液于 40 psi 氢气下氢化 3 天。通过 Solka Flok 垫过滤出催化剂，用 MeOH (5 ml)冲洗。将滤液和洗涤液合并并浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化，用 EtOAc、EtOH、浓氢氧化铵和水(100:0:0:0 至 95:4.2:0.4:0.4)的混合物洗脱。合并含有产物的流分，并且真空浓缩，
5 得到作为油状物的 3-5 (2.20 g)。

^1H NMR (250 MHz; CDCl_3): δ 8.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6$ 和 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 5H), 2.97-2.82 (m, 3H), 2.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.93-1.76 (m, 4H)和 1.36 (s, 9H)。
10

^{13}C NMR (63.9 MHz; CDCl_3): δ 169.5, 163.5, 159.9, 156.5, 155.3, 145.2, 138.3, 136.8, 126.9, 113.5, 111.1, 110.7, 80.9, 53.3, 50.5, 43.7, 42.5, 41.4, 38.2, 37.5, 34.5, 27.7, 27.4, 26.1 和 21.2。

步骤 B: 化合物 3-4 的制备

于环境温度向 3-5 (418 mg)和茴香醚(0.42 ml)的二氯甲烷(1.26 ml)溶液中加入 TFA (0.84 ml)。搅拌过夜后，加入额外的 TFA (0.4 ml)，将混合物再搅拌 4 小时。真空浓缩混合物。残余物通过硅胶柱层析纯化，用 EtOAc:EtOH:浓氢氧化铵:水(95:4.2:0.4:0.4 至 50:42:4:4)的混合物洗脱。收集含有产物的流分，真空浓缩，得到 3-4 (290 mg)。