

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610073385.X

[43] 公开日 2006 年 9 月 27 日

[11] 公开号 CN 1837205A

[22] 申请日 2000.2.25

[21] 申请号 200610073385.X

分案原申请号 03107552.5

[30] 优先权

[32] 1999.2.26 [33] US [31] 60/122,745

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 F·R·布什 C·K-F·奇

C·N·梅尔茨 R·J·波斯特

P·R·罗斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 顾颂邈

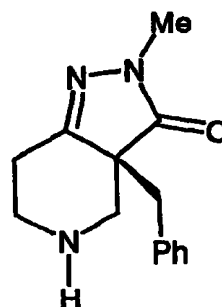
权利要求书 3 页 说明书 42 页 附图 1 页

[54] 发明名称

吡唑并 [4,3-c] 吡啶-3-酮 L-酒石酸盐
的制备方法

[57] 摘要

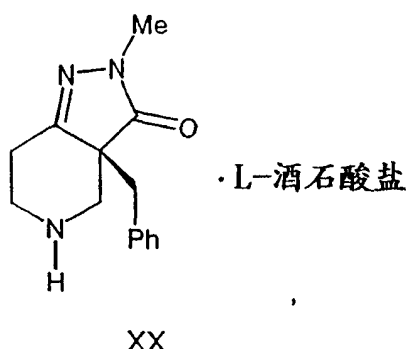
本发明涉及通式 XX 化合物 (3aR)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a(苯基甲基)-3H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-3-酮 L-酒石酸盐的制备方法以及由该方法获得的产品。



L-酒石酸盐

XX

1. 一种制备通式 XX 的 L-酒石酸盐的方法,



包括下述连续步骤:

a) 将所述 4-氧-哌啶羧酸甲酯盐酸盐与二碳酸二叔丁酯和三乙胺在异丙基醚中反应, 形成 4-氧-1, 3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基) 3-甲酯;

b) 将所述 4-氧-1, 3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基) 3-甲酯与苄基溴和碳酸钾在四氢呋喃中反应, 形成 4-氧-3-(苄基甲基)-1, 3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基) 3-甲酯;

c) 将所述 4-氧-3-(苄基甲基)-1, 3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基) 3-甲酯与甲基胍在乙酸和甲基叔丁基醚中反应, 形成 2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苄基甲基)-5H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯;

d) 将所述 2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苄基甲基)-5H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯与三氟乙酸反应, 形成 (3a)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苄基甲基)-3H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮; 和

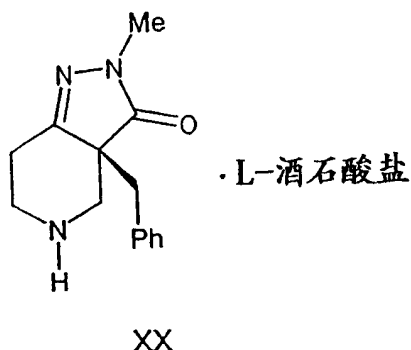
e) 将所述 (3a)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苄基甲基)-3H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮与 L-酒石酸在丙酮和水中反应, 形成所述通式 XX 的 L-酒石酸盐, 其中加入所述 L-酒石酸时不需分离所述 (3aR)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苄基甲基)-3H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮。

2. 按照权利要求 1 的方法, 包括从所述丙酮和水溶液中结晶所述通式 XX 的 L-酒石酸盐的附加步骤。

3. 按照权利要求 2 的方法, 其中所述通式 XX 的 L-酒石酸盐以二水合物

的形式被分离。

4. 通式 XX 化合物二水合物的多形体:



5. 权利要求 4 的多形体, 它具有图 1 所示的 X-射线晶体结构。

6. 权利要求 4 的多形体, 它具有表 II 所列的原子配位和等价各向同性置换系数:

表 II. 原子配位 ($\times 10^4$) 和等价各向同性置换系数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(当量)
C(1')	7050(7)	12045(7)	6424(4)	31(1)
O(1A')	5715(5)	12748(6)	6097(3)	41(1)
O(1B')	8234(5)	12946(6)	6748(3)	41(1)
C(2')	7120(6)	9881(7)	6388(4)	29(1)
O(2')	8733(5)	9232(6)	6715(3)	37(1)
C(3')	6707(7)	9167(7)	5599(4)	32(1)
O(3')	7899(5)	9726(6)	5160(3)	47(1)
C(4')	6647(7)	6999(7)	5583(4)	32(1)
O(4A')	5644(5)	6263(6)	5971(3)	39(1)
O(4B')	7465(5)	6110(7)	5213(3)	59(1)
N(1)	5011(6)	8379	1995(3)	43(1)
N(2)	4317(6)	6558(7)	1896(3)	40(1)
C(2A)	2623(6)	6380(8)	1541(4)	55(1)
C(3)	5357(7)	5149(8)	2171(4)	36(1)
O(3)	5039(5)	3491(6)	2188(3)	46(1)
C(4)	6998(6)	6172(8)	2450(3)	28(1)
C(5)	6515(6)	8177(8)	2299(4)	33(1)

C(6)	7511(6)	5878(8)	3290(4)	39(1)
N(7)	8723(6)	7355(7)	3591(3)	40(1)
C(8)	8153(7)	9366(8)	3440(4)	49(1)
C(9)	7643(7)	9700(8)	2603(4)	46(1)
C(10)	8290(6)	5440(8)	1989(4)	37(1)
C(11)	7862(7)	5776(8)	11667(4)	43(1)
C(12)	8463(7)	7317(8)	853(4)	69(1)
C(13)	8108(8)	7675(9)	76(5)	97(1)
C(14)	7080(*)	6405(9)	-336(5)	96(1)
C(15)	6443(8)	4882(8)	-59(5)	81(1)
C(16)	6872(7)	4533(8)	705(4)	75(1)
O(1W)	8100(5)	6278(7)	7609(3)	54(1)
O(2W)	10828(5)	8138(7)	5099(3)	62(1)

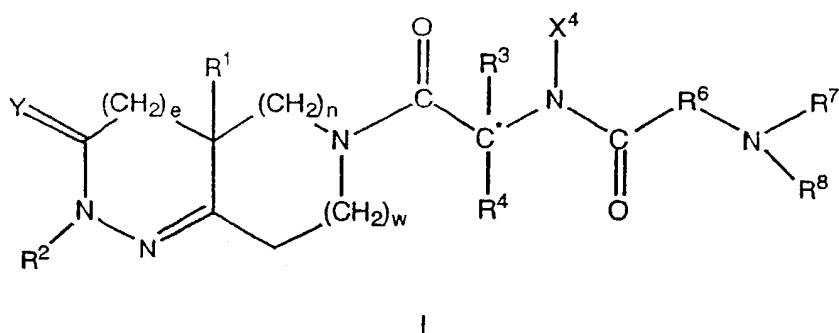
吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮 L-酒石酸盐的制备方法

本申请是申请日为2000年2月25日的中国专利申请03107552.5的分案申请。原申请的发明题目为“吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮 L-酒石酸盐的制备方法”。
技术领域

本发明涉及化合物(3aR)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a(苯基甲基)-3H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮 L-酒石酸盐的制备方法。

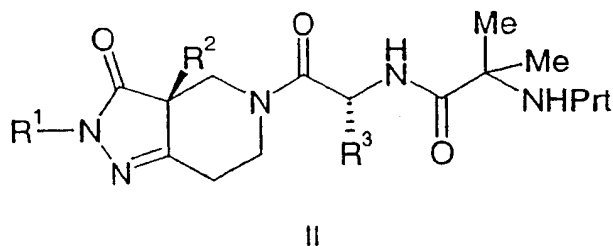
背景技术

国际专利申请公开 No. W097/24369, 以下称为‘369 申请, 插入此引作参考, 在该申请中公开了某些通式 I 的生长激素促分泌素化合物,

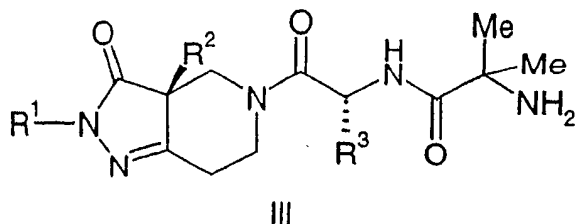


并在其中公开了各取代基的定义。‘369 申请中公开的所述化合物, 除了其它用途之外, 可用于治疗骨质疏松症。

通式 II 化合物



在‘369 申请中作为制备通式 III 化合物过程中的中间体被公开,

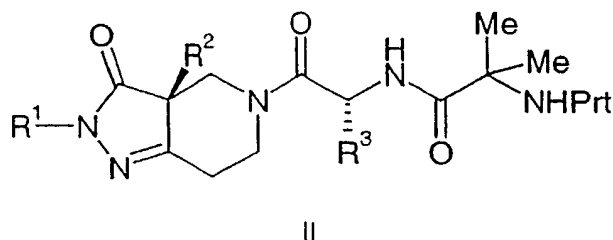


它也在所述国际申请的公开范围内。

‘369 申请中公开的方法需要偶合通式 IV 化合物和通式 V 化合物。偶合反应的第一步是通式 IV 化合物与有机胺反应形成通式 IV 化合物的游离碱和酒石酸的有机胺盐。在所公开的方法中下一步是过滤步骤，用于除去酒石酸的有机胺盐。为了消除在偶合条件下酒石酸与通式 IV 化合物之间可能发生的反应，该步骤被认为是必须的。由于在室温下吡唑并[4,3-c]吡啶的 3a 位会发生外消旋作用，过滤必须在降温条件下进行，即，在低温下进行。当偶合反应以批量规模进行时，降温过滤会出现技术问题，即，夹带物，缓慢过滤，需要使用附加的设备和额外的处理。结果导致产量减少。在本发明的方法中，避免了降温过滤，得到了更合理化的方法和提高的化学和旋光物的产量。

发明内容

本发明涉及一种制备通式 II 化合物的方法，称其为方法 A，



其中：

R¹ 为最多被三个氟原子任选取代的-(C₁-C₁₀)烷基；

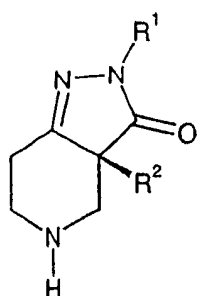
R² 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基；

R³ 是-(C₁-C₅)烷基-O-(C₀-C₅)烷基苯基，其中在 R³ 定义中的苯基最多被三个氟原子任选取代；且

Prt 是氨基保护基，

包括：

a) 在约-68℃至约-40℃将适宜的具有通式 IV 结构的手性酒石酸盐，



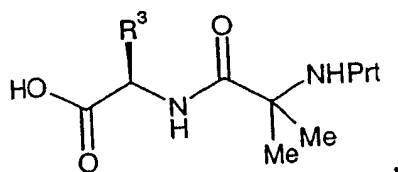
D-或 L-酒石酸

IV

其中 R¹ 和 R² 定义如上,

与有机胺在反应惰性溶剂中混合形成浆液;

b) 向所述浆液中加入通式 V 化合物,



V

其中 R³ 和 Prt 定义如上, 形成含有有机胺的酒石酸盐、通式 IV 化合物的游离碱和通式 V 化合物的反应混合物; 和

c) 向所述反应混合物中加入偶合剂, 形成通式 II 化合物。

方法 A 中的一优选方法, 称为方法 B, 是在加入有机胺之前将通式 IV 化合物悬浮于所述溶剂中。

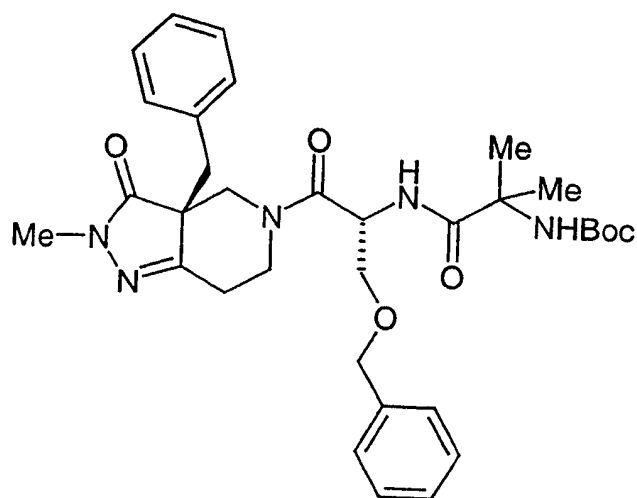
方法 B 中的一优选方法, 称为方法 C, 是在步骤 b) 之前将所述浆液升温至 -50℃。

方法 A 中的另一优选方法, 称为方法 D, 是这样一种方法, 其中, 在步骤 a) 中, 所述有机胺是三乙胺; 在步骤 b) 中, R³ 是苯基甲氧基甲基或 2, 4-二氟苯基甲氧基甲基, 且 Prt 是叔丁氧羰基; 且在步骤 c) 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法 D 中的一优选方法, 称为方法 E, 是这样一种方法, 其中, R¹ 是甲基或 2, 2, 2-三氟乙基且 R² 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基。

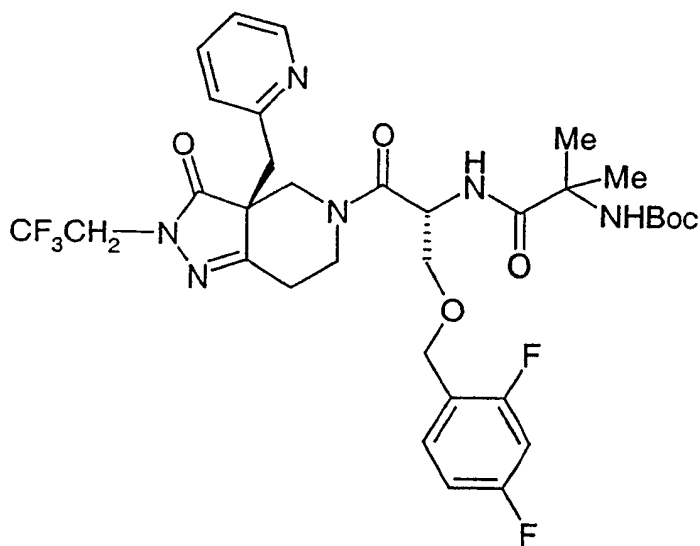
方法 E 中的一优选方法是制备了选自 (1-(2-(1(R)-(2, 4-二氟苄氧基)-3a(R)-吡啶-2-基甲基)-2-(2, 2, 2-三氟-乙基)-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯和 (1-(2-3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯的通式 II 化合物。

方法 E 中的另一优选方法中制备了通式 IIA 化合物,



IIA

方法 E 中另一优选方法中制备了通式 IIB 化合物,



IIB

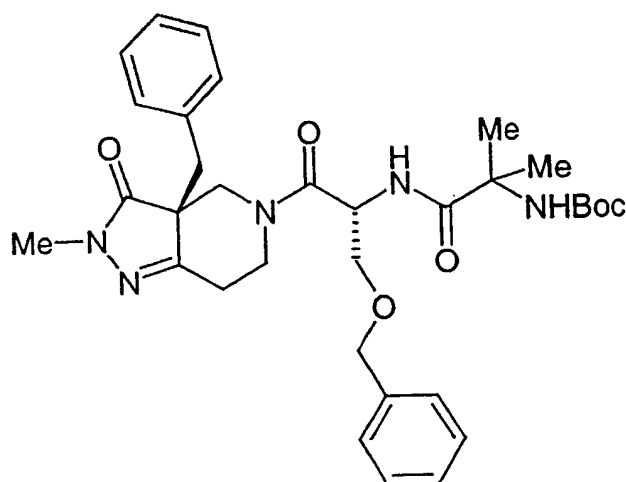
方法 B 中的另一优选方法, 称为方法 F, 是这样一种方法, 其中: 在步骤 a 中有机胺是三乙胺; 在步骤 b 中, R³ 是苯基甲氧基甲基或 2, 4-二氟苯基甲氧基甲基且 Prt 是叔丁氧羰基; 且在步骤 c 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法 F 中的一优选方法, 称为方法 G, 是这样一种方法, 其中: R¹ 是甲基或 2, 2, 2-三氟乙基且 R² 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基。

方法 F 中的一优选方法中制备了选自 (1-(2-(1(R)-(2, 4-二氟苄氧基)-3a(R)-吡啶-2-基甲基)-2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑

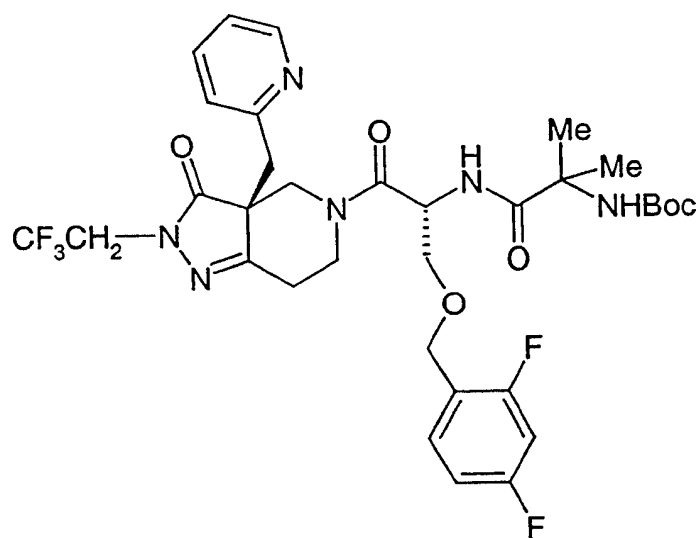
并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯和(1-(2-3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯的通式 II 化合物。

方法 F 中的另一优选方法中制备了通式 IIA 化合物,



IIA

方法 F 中另一优选方法中制备了通式 IIB 化合物,



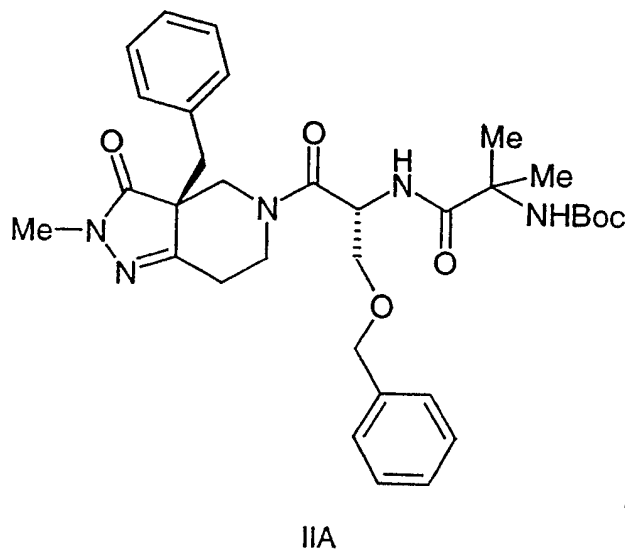
IIB

方法 C 中的另一优选方法, 称为方法 H, 是这样一种方法, 其中: 在步骤 a 中有机胺是三乙胺; 在步骤 b 中, R³ 是苄基甲氧基甲基或 2,4-二氟苄基甲氧基甲基且 Prt 是叔丁氧羰基; 且在步骤 c 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

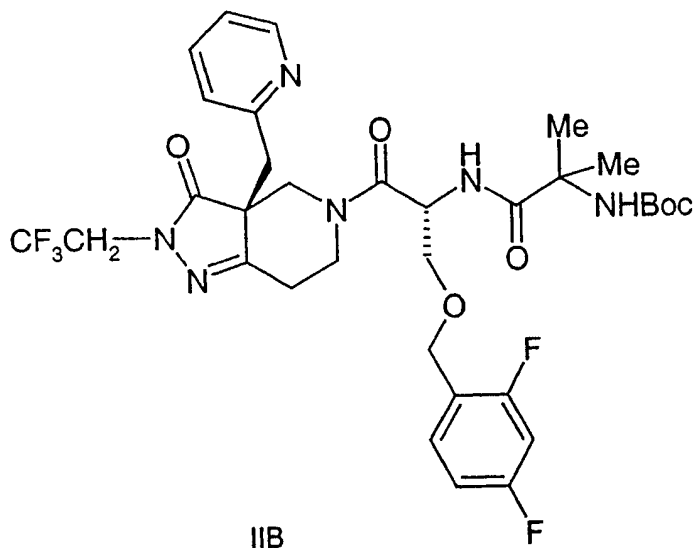
方法H中的一优选方法, 称为方法I, 是这样一种方法, 其中: R^1 是甲基或2, 2, 2-三氟乙基且 R^2 是苯基甲基或2-吡啶基甲基。

方法I中的一优选方法中制备了选自(1-(2-(1(R)-(2, 4-二氟苄氧甲基)-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯和(1-(2-3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯的通式II化合物。

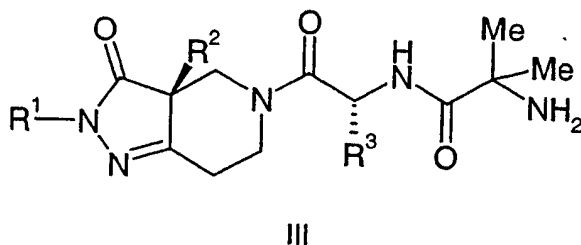
方法I中的另一优选方法中制备了通式IIA化合物,



方法I中另一优选方法中制备了通式IIB化合物,



本发明还涉及一种制备通式 III 化合物的方法, 称其为方法 J,



其中:

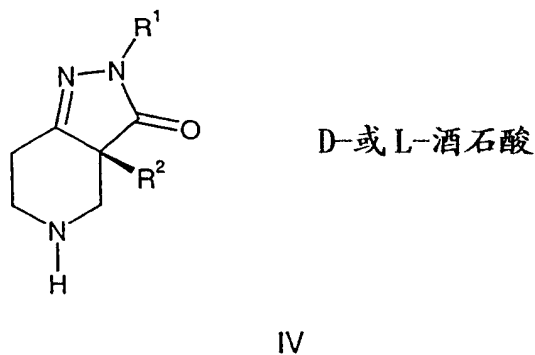
R¹ 为最多被三个氟原子任选取代的-(C₁-C₁₀)烷基;

R² 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基;

R³ 是-(C₁-C₅)烷基-O-(C₆-C₅)烷基苯基, 其中在 R³ 定义中的苯基最多被三个氟原子任选取代;

包括:

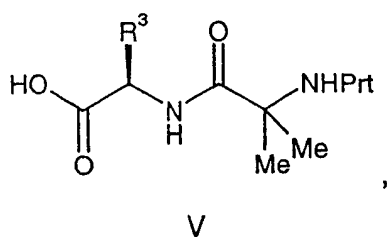
a) 在约-68℃ 至约-45℃ 将适宜的具有通式 IV 结构的手性酒石酸盐,



其中 R¹ 和 R² 定义如上,

与有机胺在反应惰性溶剂中混合形成浆液;

b) 向所述浆液中加入通式 V 化合物,



其中 R^3 和 Prt 定义如上, 形成含有有机胺的酒石酸盐、通式 IV 化合物的游离碱和通式 V 化合物的反应混合物;

c) 向所述反应混合物中加入偶合剂形成通式 II 化合物; 和

d) 将所述通式 II 化合物与合适的脱保护试剂反应形成通式 III 化合物。

方法 J 中的一优选方法, 称为方法 K, 是在加入有机胺之前将所述通式 IV 化合物悬浮于所述溶剂中, 且在步骤 b 之前进行将所述浆液升温至约 -50°C 至约 -40°C 的附加步骤。

方法 K 中的一优选方法, 称为方法 L, 是一种方法, 其中, 所述 Prt 是 Boc, 且通过将所述通式 II 化合物与酸反应除去所述 Boc。

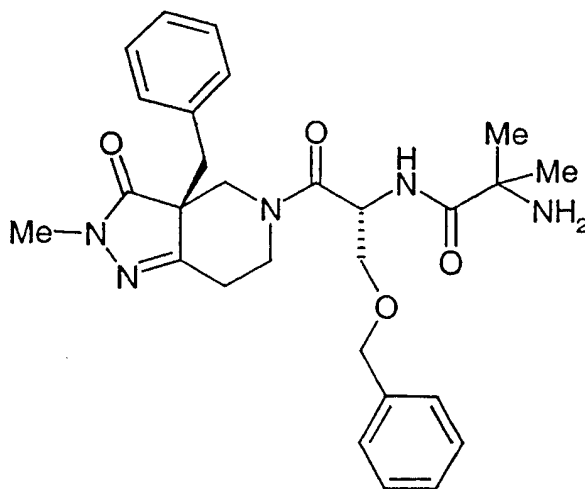
方法 L 中的一优选方法, 称为方法 M, 是一种方法, 其中所述酸是甲磺酸。

方法 M 中的一优选方法, 称为方法 N, 是一种方法, 其中 R^3 是苯基甲氧基甲基或 2, 4-二氟苯基甲氧基甲基, 在步骤 b 中所述有机胺是三乙胺; 且在步骤 c) 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法 N 中的一优选方法, 称为方法 O, 是一种方法, 其中, R^1 是甲基或 2, 2, 2-三氟乙基且 R^2 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基。

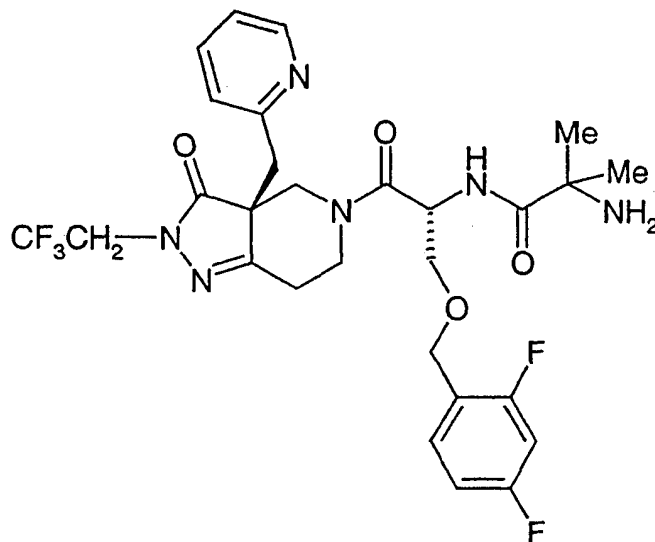
方法 O 中的一优选方法中制备了选自 2-氨基-N-[2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基]-异丁酰胺和 2-氨基-N-((1(R)-(2, 4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-乙基-2-甲基-丙酰胺的通式 III 化合物。

方法 O 中的另一优选方法中制备了通式 IIIA 化合物,



IIIA

方法 O 中另一优选方法中制备了通式 IIIB 化合物,



IIIB

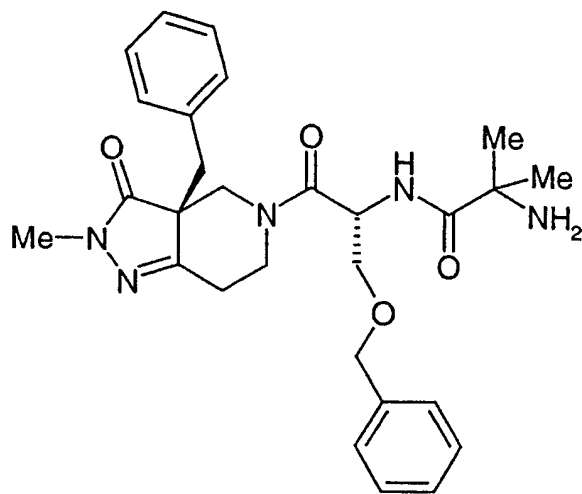
方法 L 中的另一优选方法, 称为方法 P, 是一种方法, 其中所述酸是三氟乙酸。

方法 P 中的一优选方法, 称为方法 R, 是一种方法, 其中 R³ 是苯基甲氧基甲基或 2,4-二氟苯基甲氧基甲基; 在步骤 b 中, 所述有机胺是三乙胺; 且在步骤 c 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法 R 中的一优选方法, 称为方法 S, 是一种方法, 其中, R¹ 是甲基或 2,2,2-三氟乙基且 R² 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基。

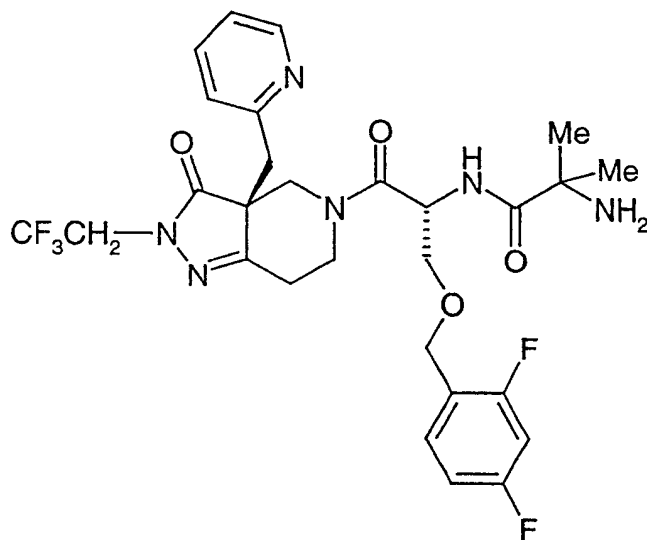
方法 S 中的一优选方法中制备了选自 2-氨基-N-[2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基]-异丁酰胺和 2-氨基-N-((1(R)-(2,4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基-2-甲基-丙酰胺的通式 III 化合物。

方法 S 中的另一优选方法中制备了通式 IIIA 化合物,



IIIA

方法 S 中另一优选方法中制备了通式 IIIB 化合物,



IIIB

方法 K 中的另一优选方法, 称为方法 T, 是一种方法, 其中, 所述 Prt 是 Boc, 且通过将所述通式 II 化合物与酸反应除去所述 Boc。

方法 T 中的一优选方法, 称为方法 U, 是一种方法, 其中所述酸是甲磺酸。

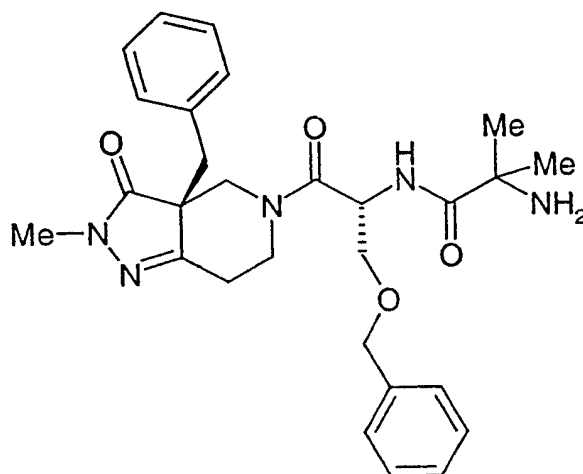
方法 U 中的一优选方法, 称为方法 V, 是一种方法, 其中: R³ 是苯基甲氧

基甲基或2,4-二氟苯基甲氧基甲基,在步骤b中所述有机胺是三乙胺;且在步骤c)中,所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法V中的一优选方法,称为方法W,是一种方法,其中,R¹是甲基或2,2,2-三氟乙基且R²是苯基甲基或2-吡啶基甲基。

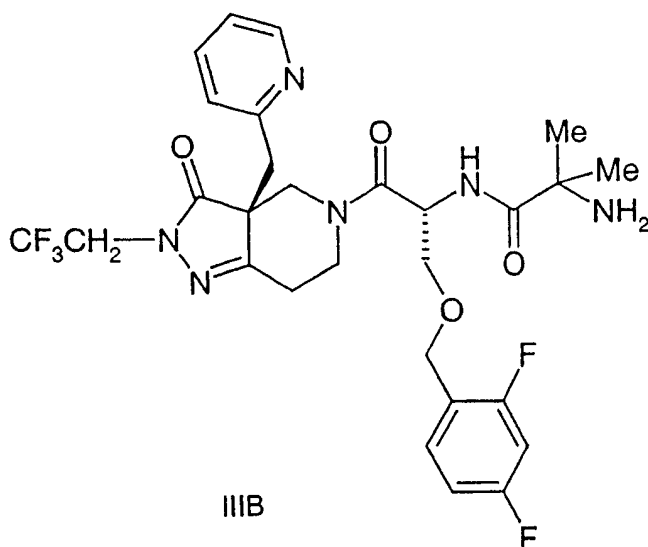
方法W中的一优选方法中制备了选自2-氨基-N-[2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基]-异丁酰胺和2-氨基-N-((1(R)-(2,4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基-2-甲基-丙酰胺的通式III化合物。

方法W中的另一优选方法中制备了通式IIIA化合物,



IIIA

方法W中另一优选方法中制备了通式IIIB化合物,



IIIB

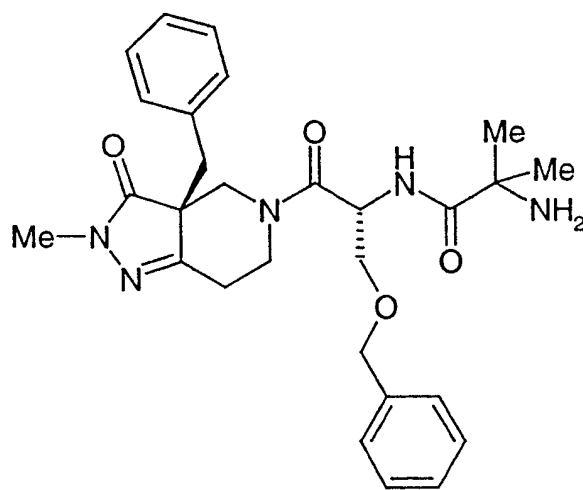
方法 T 中的另一优选方法, 称为方法 X, 是一种方法, 其中所述酸是三氟乙酸。

方法 X 中的一优选方法, 称为方法 Y, 是一种方法, 其中: R^3 是苯基甲氧基甲基或 2, 4-二氟苯基甲氧基甲基; 在步骤 b) 中, 所述有机胺是三乙胺; 且在步骤 c 中, 所述偶合剂是丙烷膦酸酐。

方法 Y 中的一优选方法, 称为方法 Z, 是一种方法, 其中, R^1 是甲基或 2, 2, 2-三氟乙基且 R^2 是苯基甲基或 2-吡啶基甲基。

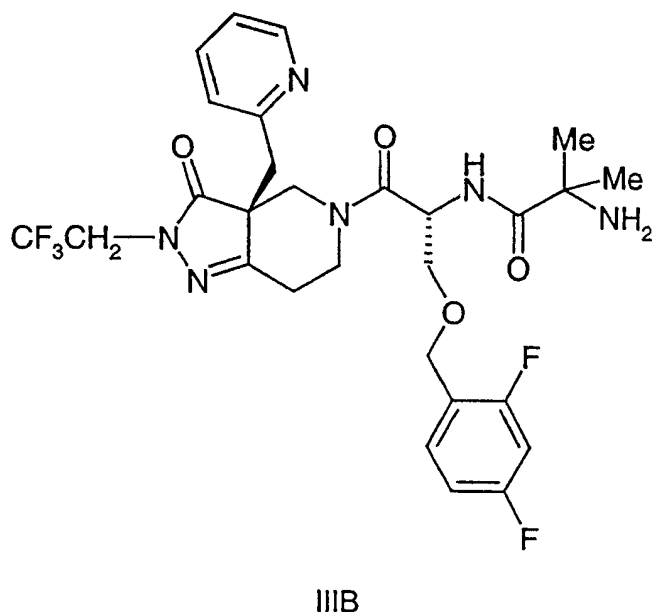
方法 Z 中的一优选方法中制备了选自 2-氨基-N-[2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基]-异丁酰胺和 2-氨基-N-((1(R)-(2, 4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2, 2, 2-三氟乙基)-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-乙基-2-甲基-丙酰胺的通式 III 化合物。

方法 Z 中的另一优选方法中制备了通式 IIIA 化合物,

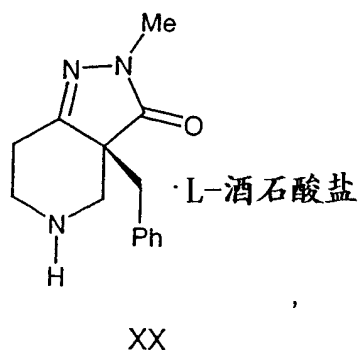


IIIA

方法 Z 中另一优选方法中制备了通式 IIIB 化合物,



本发明还涉及制备通式 XX 化合物的方法,



包括下述连续步骤:

a) 将所述 4-氧-哌啶羧酸甲酯盐酸盐与二碳酸二叔丁酯和三乙胺在异丙基醚中反应形成 4-氧-1,3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基)3-甲酯;

b) 将所述 4-氧-1,3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基)3-甲酯与苄基溴和碳酸钾在四氢呋喃中反应形成 4-氧-(苯基甲基)-1,3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基)3-甲酯;

c) 将所述 4-氧-(苯基甲基)-1,3-哌啶二羧酸 1-(1-二甲基乙基)3-甲酯与甲基胍在乙酸和甲基叔丁基醚中反应形成 2,3a,4,5,6,7-六氢-2-甲基-3-氧-

3a-(苯基甲基)-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯; 和

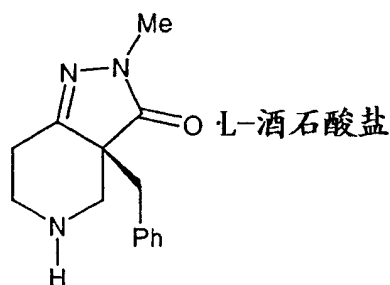
d)将所述 2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苯基甲基)-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯与三氟乙酸反应形成(3aR)-

2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮;

e)将所述(3aR)- 2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮与L-酒石酸在丙酮和水中反应形成所述通式XX的L-酒石酸盐。

本发明特别涉及如前一段中所述的方法, 其中加入所述L-酒石酸不需分离所述(3aR)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮。特别是, 通式XX化合物以二水合物的形式分离。可从合适的溶剂混合物中冷却分离出所需结晶形式。

本发明还涉及通式XX化合物的二水合物多形体:



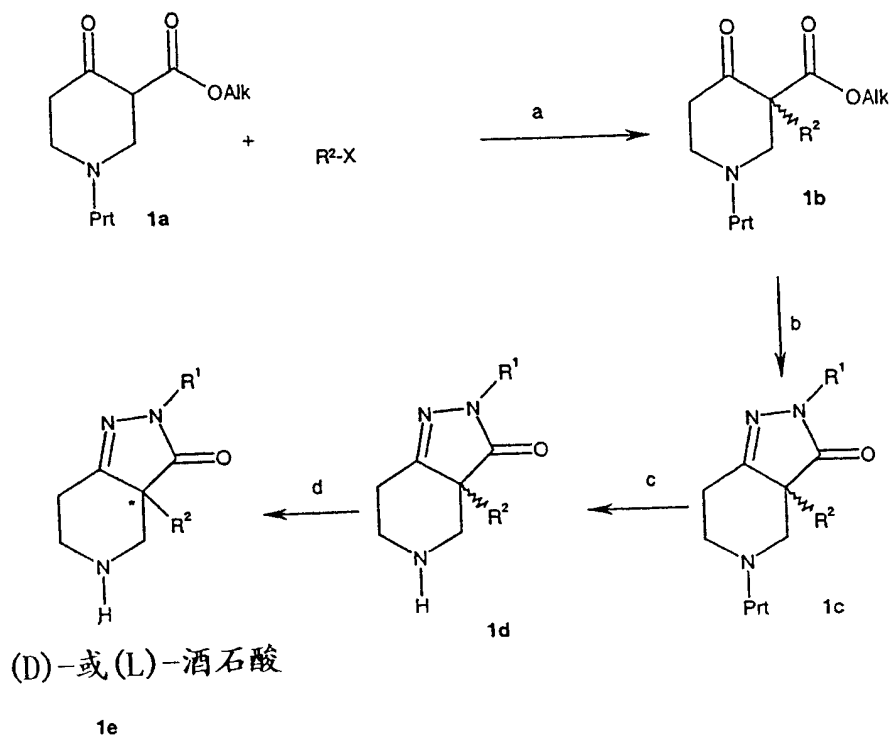
XX

本发明特别涉及具有表1所列的原子配价(atomic coordinates)和各向同性等价置换系数(equivalent isotropic displacement coefficients)的多形体。本发明还特别涉及具有图1所示的X-射线晶体结构的多形体。

图1是通式XX化合物的X-射线晶体结构图, 由Siemens R3Ra/v衍射仪收集得到。晶体结构显示它是所述化合物的L-酒石酸盐的二水合物。

下面的流程图举例说明通式II和III化合物的合成。符号“*”指立体化学中心。在流程图中“Prt”指本领域技术人员已知的任何适宜的氨基保护基。在每个流程图的描述中, 尽管可使用其它的氨基保护基, 但用优选的氨基保护基BOC来举例说明氨基保护基Prt。

流程 1



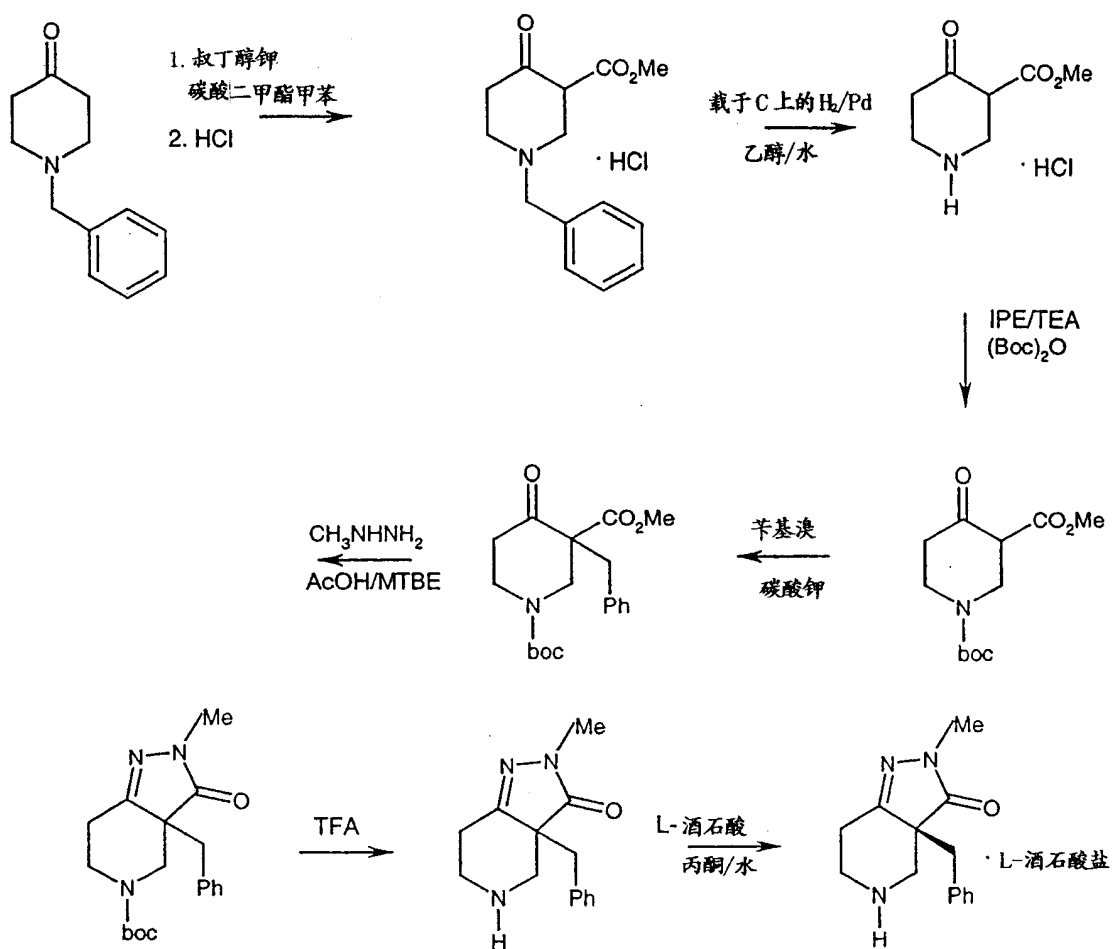
通式 IV 化合物, 其中 Alk 是甲基或乙基, R^1 , R^2 和 Prt 定义如上, 例如, 通式 1e 化合物, 可按照上述流程 1 或 1a 制备。按照流程 1, 步骤 a, 将通式 1a 化合物与反应惰性极性非质子溶剂如丙酮, 甲基乙基酮, DMF (二甲基甲酰胺) 或优选四氢呋喃在约 0℃ 至室温, 优选在室温混合。向溶液中加入 R^2-X , 其中 X 是离去基团如卤素或烷基-或芳基-磺酸根; 碱如叔丁醇钾或碳酸盐如 Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 或优选碳酸钾; 和任选的相转移试剂如碘化钾或四丁基碘化铵。在以碳酸钾作为碱使用时, 优选不使用相转移试剂。优选其中 R^2 是苄基, R^2-X 是苄基溴化物和其中 R^2 是 2-吡啶基甲基, R^2-X 是吡啶甲基氯化物盐酸盐。在约 -20℃ 至约 70℃ 搅拌约 2 至 16 小时后, 优选在 60℃ 至约 65℃ 搅拌 12 小时, 使用本领域技术人员已知的技术将产物从反应混合物中分离出来。此步骤优选按照下面制备例 5 步骤 D 进行。

按照步骤 b, 使用胍衍生物与通式 1b 化合物反应。优选的胍衍生物是

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ (三氟乙基肼) 的 70% 水溶液或含水 CH_3NHNH_2 (甲基肼), 使用其在乙醇, 水或甲苯中的水溶液。当使用三氟乙基肼的 70% 溶液时, 优选用甲苯萃取 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ 的 70% 水溶液。向通式 1b 化合物在有机溶剂如乙醇, 甲苯或优选甲基叔丁基醚 (MTBE) 的溶液中, 先加入无水 2, 2, 2-三氟乙基肼或甲基肼, 接着加入乙酸。优选, 用 MTBE 防止反应混合物达到危险的高温。将反应混合物在约 50℃ 至约 110℃ 加热约 30 分钟至 24 小时, 优选在约 60℃ 加热约 12 至 15 小时。将反应混合物冷却至室温并用碱水溶液如 NaHCO_3 中和。这里所用的术语“室温”是指约 20℃ - 25℃ 的温度。分离有机层并使用本领域已知的标准方法处理得到通式 1c 的化合物。此步骤优选按照下面制备例 5, 步骤 E 所述方法进行。

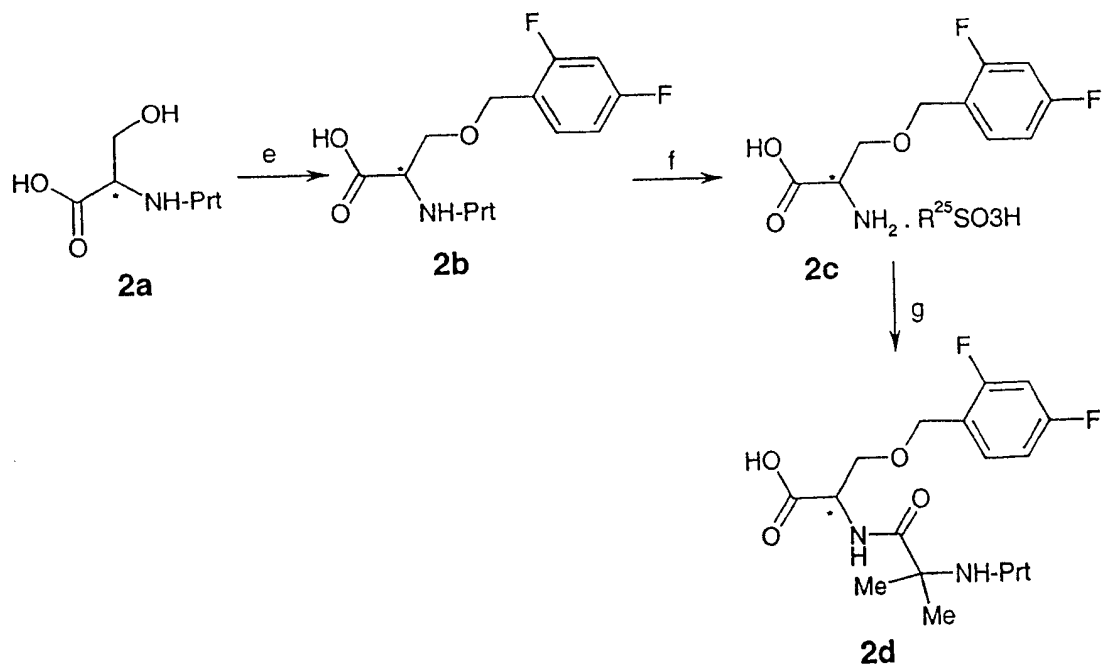
按照步骤 c, 向通式 1c 化合物在反应惰性有机溶剂如 EtOH, IPE 或优选 CH_2Cl_2 中的溶液中加入酸如 HCl 在 IPE 或乙醇中的溶液、三氟乙酸 (TFA) 或烷基磺酸如甲磺酸。将化合物搅拌约 1 至 12 小时, 然后冷却至约 0℃ 至约室温, 优选冷却至室温。反应完成后, 向反应混合物中加入碱如三乙胺或 NH_4OH 。将反应混合物升温至室温, 加入有机溶剂稀释并使用本领域技术人员已知的标准方法处理, 得到通式 1d 化合物。可选择的并优选, 不分离通式 1d 化合物而直接用于下一步。流程 1 的步骤 c 优选与流程 1 的步骤 d 合并按照下面制备例 5, 步骤 F 中所述的方法进行。

按照步骤 d, 在室温向通式 1d 化合物在丙酮/水 (约 8:1 至约 9:1) 中的溶液中加入 (D)-或 (L)-酒石酸, 优选 (L)-酒石酸。将反应混合物在约室温至混合溶剂的回流温度搅拌约 1 小时至过夜, 例如, 18 小时, 优选 15 至 18 小时。优选以二水合物结晶形式分离出通式 1e 化合物。然后将固体过滤, 收集并用冷的丙酮洗涤, 得到通式 1e 化合物, 它优选是单一对映体的 (L)-酒石酸盐。该步骤优选按照下述制备例 5, 步骤 F 进行, 不需分离前体游离碱化合物。



流程 1a

流程 2

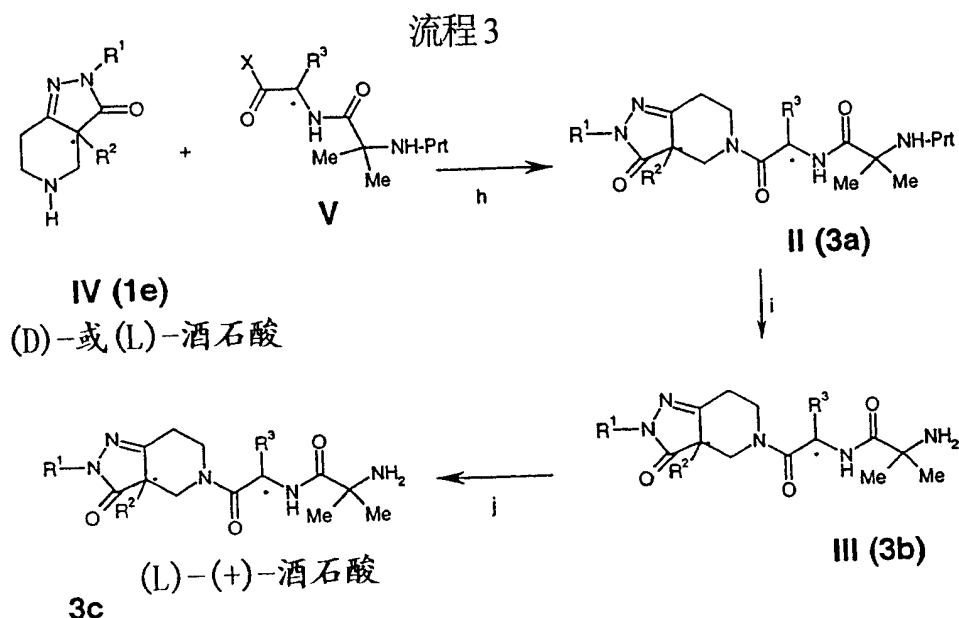


通式 V 化合物, 其中 R^3 是二氟苄氧甲基, R^{25} 是烷基, 芳基或取代的芳基且 Prt 是氨基保护基, 例如通式 2d 化合物, 是按照流程 2 所述的方法制备的。按照步骤 e, 在约 0°C 向 N-BOC-丝氨酸, 优选 N-BOC-(D)-丝氨酸、通式 2a 化合物在 THF/DMF (约 1:1 至约 2:1) 中的溶液中加入 n-BuLi 或叔丁醇钾溶液。将反应混合物在 0°C 搅拌约 10 分钟至约 30 分钟, 优选约 20 分钟, 然后加入 2, 4-二氟苄基溴。升温至室温并搅拌约 6 至约 24 小时后, 将反应混合物真空浓缩除去 THF, 并加入含水酸如 1N HCl 调节混合物的 pH 至 3 左右。将反应混合物在水和有机溶剂如二氯甲烷(CH_2Cl_2)或 IPE 之间分配。将有机溶液用本领域技术人员已知的标准方法处理, 得到通式 2b 化合物, 优选在立体中心具有 R 构型, 而且已知为 (D)-对映体。

按照步骤 f, 向通式 2b 化合物在有机溶剂如 THF, CH_2Cl_2 , IPE 或它们的混合物, 优选 CH_2Cl_2 /IPE (约 1:1) 中的溶液中加入烷基-或芳基磺酸如甲磺酸。过滤固体并用 CH_2Cl_2 /IPE (约 1:1) 混合物洗涤得到通式 2c 化合物, 优选在立体中心具有 R 构型, 而且已知为 (D)-对映体。

按照步骤 g, 向通式 2c 化合物在 THF/水 (约 4:1) 中的溶液中加入 2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基丙酸-2, 5-二氧吡咯烷-1-基酯和烷基胺如三乙胺。将反应混合物在室温搅拌约 1-24 小时并用含水酸如 10% 柠檬酸水溶液淬灭反应。将反应混合物在有机溶剂如乙酸乙酯中分配, 分出有机层并用本领域技术人员已知的标准方法处理, 得到通式 2d 化合物, 优选在立体中心具有 R 构型, 而且已知为 (D)-对映体。

// 通式 V 化合物, 其中 R^3 是苄氧甲基且 Prt 是 Boc 的化合物可按照下面制备例 3, 步骤 A 和 B 中所述的方法制备。其中 Prt 是除 Boc 之外的氨基保护基的化合物通过用取代的合适的 N-保护的 α -甲基丙氨酸衍生物代替 N-叔丁氧羰基- α -甲基丙氨酸制备。合适的 N-保护的 α -甲基丙氨酸衍生物如果不能从厂家买到, 可按照本领域技术人员已知的方法从 α -甲基丙氨酸容易地制备。



通式 II, III 和 3c 化合物, 其中 R^1 , R^2 , 和 R^3 定义如上, 可按照流程 3 的方法制备。按照步骤 h, 将通式 IV (1e) 化合物, 优选单一对映体的 (L)-酒石酸盐, 在约 -68°C 至约 -45°C , 优选在约 -68°C 至约 -60°C , 且最优选在约 -68°C 与反应惰性溶剂, 优选乙酸乙酯匀浆。向其中加入有机胺, 如二异丙基乙基胺, 三甲胺或三乙胺, 优选三乙胺。在加入有机胺的过程中, 温度保持在约 -68°C 至约 -45°C , 优选在约 -68°C 至约 -60°C 。将反应混合物在约 -78°C 至约 -45°C 搅拌约 30 至约 120 分钟。所得浆液含有通式 IV 化合物的游离碱和酒石酸的有机胺盐。向该浆液中加入有机胺, 如二异丙基乙基胺, 三甲胺或三乙胺, 优选三乙胺。在加入过程中, 反应混合物的温度保持在低于 -50°C 。向还含有酒石酸的有机胺盐的反应混合物中一次加入通式 V 化合物, 同时保持反应混合物的温度在约 -68°C 至约 -45°C 。然后经过约 5 分钟至约 30 分钟的时间加入偶合试剂如丙烷膦酸酐。反应温度允许缓慢升至约 -25°C 至约 0°C , 优选经约 1 小时升至 -20°C 。将反应混合物用本领域技术人员已知的标准方法处理, 得到通式 II 化合物, 优选具有绝对和相对 3a(R), 1(R) 构型。

按照步骤 i, 在约 0℃ 至室温向通式 II 化合物在反应惰性溶剂如 CH_2Cl_2 , IPE 或 THF 中的溶液中加入酸如 HCl 在 EtOH 中、或甲磺酸或三氟乙酸在 CH_2Cl_2 中的溶液。将混合物在室温搅拌约 40 分钟至 4 小时, 然后加入饱和碱如 Na_2CO_3 或 NaHCO_3 水溶液直至溶液达到中性 (7.0) pH。分出有机层并用本领域技术人员已知的标准方法处理, 得到通式 III 化合物, 优选具有绝对和相对 3a(R), 1(R) 构型。

按照步骤 j, 向通式 III 化合物在醇如甲醇, 乙醇或异丙醇, 优选异丙醇中的溶液中, 加入 L-(+)-酒石酸。当使用甲醇或乙醇时, 将反应混合物搅拌约 1 小时至约 12 小时, 然后过滤并浓缩滤液。在这两种情况下, 粗品剩余物用有机溶剂如乙酸乙酯稀释, 加热并慢慢冷却至室温。过滤固体并干燥得到通式 3c 化合物的 L-(+)-酒石酸盐, 优选具有绝对和相对 3a(R), 1(R) 构型。

本发明方法中使用的起始原料和试剂可从一般厂家购买到或可按照有机化学领域技术人员已知的方法制备。特别是, 4-氧-(苯基甲基)-3-哌啶羧酸甲酯盐酸盐可按照下面制备例 5, 步骤 A 中所述方法制备, 或者可选择地, 按照 Hoffman, N. 和 Erinjeri, A., 杂环化学杂志, 1965, 2, 326 中描述的方法制备。

这里所用的术语“反应惰性溶剂”是指不与反应起始物, 试剂, 中间体或产物以对所需产物的产量有副作用的方式反应。在步骤 a 中的所述反应惰性溶剂是通式 IV 化合物的游离碱可溶的溶剂。

这里所用的术语“有机胺”是指低级烷基胺, 如三乙胺, 三甲胺或二异丙基乙基胺; 或环胺, 如哌啶, 吡咯烷或 N-甲基吗啉。

具体实施方式

下面的实施例只为进一步举例说明本发明并不用于限制本发明的公开。

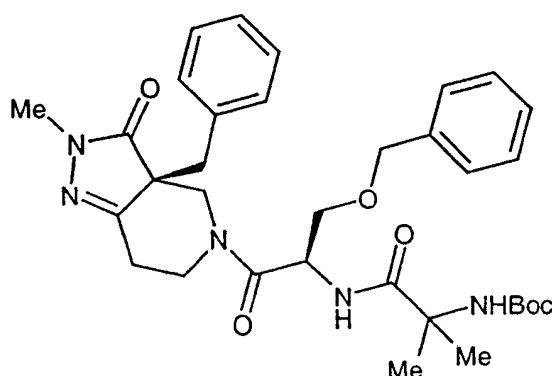
硅胶用于柱色谱。熔点是用 Buchi 510 仪器测定的且是未经校正的。质子 NMR 谱用 Varian XL-300, Bruker AC-300, Varian Unity 400 或 Bruker AC-250 在 25℃ 记录得到。有机化学技术领域技术人员应知道这里得到的 NMR 数据也可用其它本领域技术人员已知的不同厂家获得的 NMR 仪器获得。化学位移用低于三甲基硅烷磁场的百万分之份数表示。

一般方法 A: (使用浓盐酸除去 Boc-保护的胺中的 Boc-保护基): 将 Boc-保护的胺溶于最小体积的乙醇中, 并将所得溶液冷却至 0℃, 向其中加入浓盐酸 (一般每 mmol Boc-保护的胺加入约 1 至 4ml), 将反应混合物加温至室温

并搅拌约 1 至约 2.5 小时（或用薄层色谱判断的起始原料完全消失转化为极性产物所需的时间）。将所得溶液或悬浮液浓缩，向剩余物中加入乙醇共同蒸发数次得到游离胺，不需进一步纯化或特别的纯化。

实施例 1

(1-(2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)氨基甲酸叔丁基酯

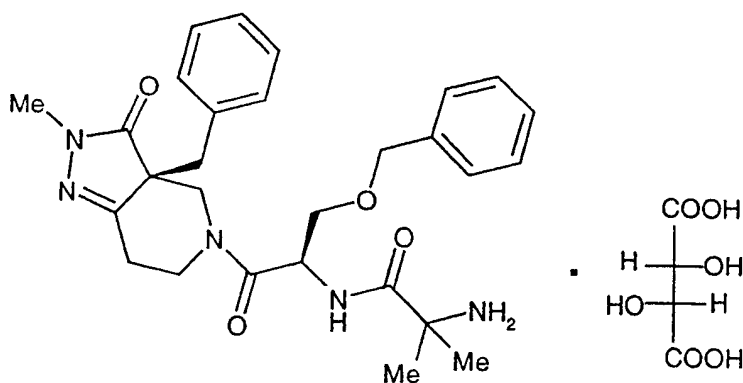


向干燥的，装备有机械搅拌器，氮气封端的冷凝器，热电偶和加液漏斗的氮气净化的 1 升 4 颈圆底烧瓶中，通过加液漏斗加入 3a-苄基-2-甲基-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(L)-酒石酸盐（按照制备例 1，步骤 D 制备，66.09g，0.168 摩尔，1.12 当量）和乙酸乙酯(660ml，10 体积)。形成浆液。搅拌浆液并将内部温度冷却至 -68℃ 至 -66℃。搅拌下通过加液漏斗向冷的浆液中加入三乙胺(TEA, 58ml, 42.5g, 0.42 摩尔，2.8 当量)。在加入过程中，内部温度保持在 -68℃ 至 -66℃。将反应混合物搅拌约 1.5 小时同时内部温度上升至约 -52℃。向反应混合物（它是三乙胺酒石酸盐和 3a-苄基-2-甲基-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(L)-酒石酸盐的浆液）中用 5 分钟加入三乙胺(96.5ml, 70g, 0.69 摩尔，4.6 当量)，在加入过程中保持内部温度为 -53℃ 至 -50℃。向反应混合物中一次加入 3-苄氧基-2-(2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酰氨基)-丙酸（按照制备例 3，步骤 B 制备，57.07g，0.150 摩尔，1.0 当量）。在加入过程中内部温度保持在 -55℃ 至 -50℃。向反应混合物中以 50% 丙烷膦酸酐在乙酸乙酯中的溶液的形式加入丙烷膦酸酐(PPAA, 180ml, 190g, 2.0 当量)。加入 PPAA 用 15 分钟，在加入过程中，内部温度升温至约 -30℃。将反应混合物在 -30℃ 搅拌约 0.5 小时。将反应混合物倒入剧烈

搅拌着的异丙醚(IPE, 660ml, 10 体积)和水(660ml, 10 体积)的混合物中。将所得二相性的混合物搅拌 1 小时然后将反应混合物静置沉降。倾析出水相, 有机相依次用 HCl 水溶液 (1N, 165ml, 2.5 体积, 1.3 当量), 10% Na₂CO₃ 水溶液 (330ml, 5 体积, 2.1 当量), 和 15% NaCl 水溶液 (165ml) 洗涤。将洗涤过的有机相真空浓缩至最低可搅拌体积。向浓缩物中加入 IPE (330ml, 约 5 体积)。再次真空浓缩至最低可搅拌体积。在浓缩物中加入 IPE (330ml, 约 5 体积) 并将溶液在大气压下加热至内部温度达到 67℃。可观察到沉淀时, 将浆液用 1 小时在搅拌下冷却至内部温度为约 1℃。过滤固体并在约 50℃ 真空干燥, 得到 54.85g 标题化合物 (产率, 60.4%)。

实施例 2

2-氨基-N-[2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧甲基-2-氧-乙基]-异丁酰胺 (L-酒石酸盐)

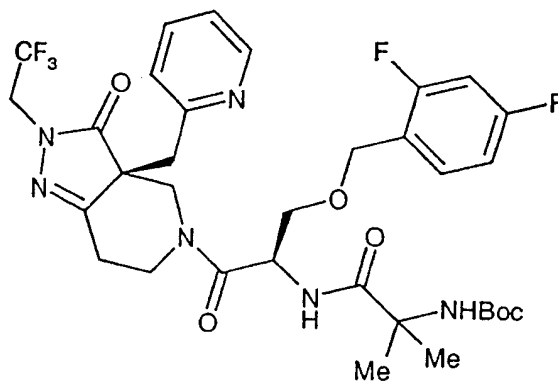


向装备有机械搅拌器, 热电偶, 冷凝器和加料漏斗的 5 升 4 颈圆底烧瓶中, 连续加入 3a(R)-苄基-2-甲基-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮 (L)-酒石酸盐 (按照制备例 1, 步骤 D 制备, 60.57g, 0.10 摩尔, 1.0 当量) 和二氯甲烷 (400ml, 6.7 体积)。将混合物搅拌达到澄清溶液, 并将溶液冷却至内部温度为约 -10℃ 至 -5℃。向冷却的搅拌着的溶液中加入三氟乙酸 (TFA, 180ml, 3.0 体积/23.6 当量/2.33 摩尔), 加入速率保持在内部温度不超过 -5℃。用约 10 分钟加完, 然后将反应混合物用约 1 小时慢慢升温至 8℃。在保持内部温度在 10℃ - 20℃ 的同时, 向反应混合物中慢慢加入 Na₂CO₃ (1.0N, 1200ml, 12 当量/12 摩尔) 以使反应混合物的 pH 大于 8。将反应混合物静置并倾析出有机相。将水相用二氯甲烷萃取 (2 × 100ml, 1.65 体积每次)。合并有机相用水 (100ml) 洗涤。将洗涤过的有机相大气压下蒸馏浓缩至最低可搅拌体

积。向浓缩物中加入乙酸乙酯(2000ml, 33 体积)。向乙酸乙酯溶液中加入 L-酒石酸(15.05g, 0.1 摩尔/当量)在甲醇(60ml, 1 体积)中的溶液。将反应混合物加热并蒸除甲醇。持续蒸馏直到内部温度和顶部温度为 77℃ - 78℃, 并将反应混合物回流 1 - 2 小时。经数小时后将反应混合物冷却至约 15℃。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤(200ml)并在约 50℃ 真空干燥过夜, 得到 60.79g 标题化合物(产率 92.7%)。

实施例 3

(1-(2-(1(R)-(2,4-二氟苄氧甲基)-(3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)氨基甲酸叔丁基酯

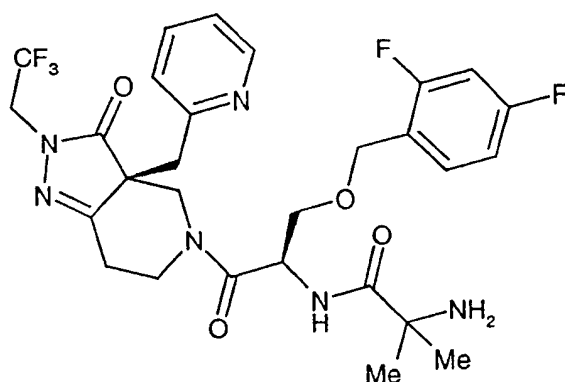


向干燥的, 装备有机械搅拌器, 氮气封端的冷凝器, 热电偶和加液漏斗的氮气净化的 0.5 升 4 颈圆底烧瓶中, 连续加入 3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,5,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(L)-酒石酸盐(按照制备例 2, 步骤 D 制备, 10.35g, 0.0224 摩尔, 1.12 当量)和乙酸乙酯(110ml, 10 体积)。形成浆液。将浆液搅拌并冷却至内部温度-68℃至-60℃。向冷却的搅拌着的浆液中经加液漏斗加入三乙胺(TEA, 7.75ml, 5.66g, 0.056 摩尔, 2.8 当量)。在加入过程中内部温度保持在-68℃至-60℃。将反应混合物搅拌约 1.5 小时同时内部温度上升至约-62℃至-52℃。向反应混合物(它是三乙胺酒石酸盐和 3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,5,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(L)-酒石酸盐的浆液)中用 5 分钟加入三乙胺(12.7ml, 9.30g, 0.092 摩尔, 4.6 当量), 在加入过程中保持内部温度为-62℃至-50℃。向反应混合物中一次加入 2-(2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酰氨基)-3-(2,4-

二氟苄氧基)-丙酸(按照制备例4,步骤C制备,8.34g,0.020摩尔,1.0当量)。在加入过程中内部温度保持在-60℃至-58℃。将丙烷膦酸酐(PPAA,24ml,25.5g,2.0当量)用乙酸乙酯(24ml,2.2体积)稀释制成50%丙烷膦酸酐在乙酸乙酯中的溶液并冷却至约-45℃。将PPAA溶液加入反应混合物。向反应混合物中加入PPAA用15分钟,并且用1小时将内部温度缓慢升至-19℃。将反应混合物倒入剧烈搅拌着的异丙醚(IPE,100ml,9.1体积)和水(100ml,9.1体积)的混合物中。将所得二相性的混合物搅拌5分钟然后将反应混合物静置沉降。倾析出水相,有机相依次用HCl水溶液(0.5N,50ml,4.5体积,1.3当量),NaHCO₃饱和水溶液(50ml,4.5体积,约2.5当量),和15%NaCl水溶液(50ml)洗涤。将洗涤过的有机相真空浓缩得到油状物。将油状物与己烷(50ml,约2.5体积)一起搅拌,得到玻璃状固体,13.75g(粗产率96.8%)。将固体溶于氯仿并真空浓缩得到油状物。该过程用己烷重复。最后,所得油状物与己烷一起搅拌16小时。将所得固体过滤,得到10.45g标题化合物(产率73.6%)。

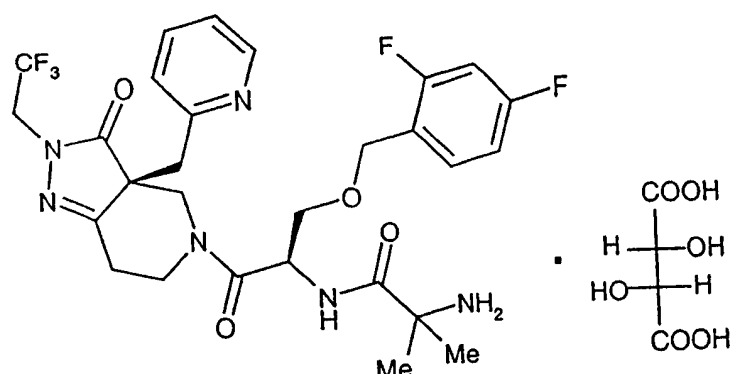
实施例4

2-氨基-N-(1(R)-(2,4-二氟苄氧基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基)-2-甲基丙酰胺



将(1-(2-(1(R)-(2,4-二氟苄氧基)-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧-乙基氨基甲酰基)-1-甲基-乙基)氨基甲酸叔丁基酯(按照实施例3的方法制备,17.5g,25.3mmol)按照一般方法A中所述方法脱保护,得到无色固体。将产物用乙醚研制得到标题化合物(13.6g,90%): +Apc1 MS (M+H)⁺591.

实施例 5



2-氨基-N-{1-(2,4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-[3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙基}-2-甲基丙酰胺 L-(+)-酒石酸盐

向在装备有机械搅拌器的 12L 圆底烧瓶中的 2-氨基-N-(1(R)-(2,4-二氟苄氧甲基)-2-氧-2-(3-氧-3a(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基)-2-甲基丙酰胺(按照实施例 4 的方法制备, 370g, 0.6mol)在甲醇(4,070ml)中的溶液中加入 L-(+)-酒石酸(90g, 0.6mol)。将反应混合物在 22℃ 搅拌 90 分钟, 过滤并浓缩。将粗剩余物用乙酸乙酯(4,560ml)稀释, 在约 70℃ 加热并用约 17 小时允许其慢慢冷却至室温。过滤固体并干燥得到白色晶体, mp 188-189℃ (348.46g, 产率 76%)。

^1H NMR (MeOH, d4) δ : 8.28 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.2 (t, 1H), 4.56 (bs, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.21 (t, 1H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.57 (d, 6H). MS: MH⁺ 611. $[\alpha]^{589} +22.03$ (c=11.9, MeOH).

实施例 6

单晶 X-射线分析。测定代表性结晶并在西门子(Siemens)R3RA/V 衍射仪上收集 1Å 数据设置(最大 $\theta/\lambda=0.5$)。原子散射系数从国际 X-射线晶体学表¹获得。所有晶体学计算均使用 SHELXTL² 系统。所有衍射仪数据都是在室温收集的。Pertinent 结晶, 数据收集, 和精制参量都集中在下面表 I 中。

用直接方法获得试验结构。将该试验结构按照常规方法校正(refined)。

任何时候都计算氢的位置。甲基氢和氮原子上的氢和氧使用差值付里叶技术定位。将氢参数加入结构系数计算中,但未作校正。在最小乘方校正的最后周期的位移计算都小于它们相应标准偏差 0.1。最后 R-指数是 4.95%。最终的差值付里叶分析结果显示没有丢失或错位电子密度。

校正了的结构用 SHELXTL 绘图软件包绘出(图 1)。绝对构型按照已知的 L-酒石酸的构型来确定。配位的,各向异性温度系数,距离和角度作为补充材料可得到,参见表 II 至 VI。

表 I. 单晶 X-射线结晶图分析

A. 晶体参数:

分子式	$C_{14}H_{18}N_3O^+C_4H_5O_6^- \cdot 2H_2O(429.4)$
结晶介质	丙酮和水(1:1)
晶体大小, mm	$0.05 \times 0.12 \times 0.32$
空池尺寸	$a=8.235(3) \text{ \AA}$ $b=7.032(2) \text{ \AA}$ $c=18.106(6) \text{ \AA}$ $\alpha=90.0^\circ$ $\beta=99.41(2)^\circ$ $\gamma=90.0^\circ$ $V=1034.4(6) \text{ \AA}^3$
间隔基	$P2_1$
分子/单元空池	2
密度计算值, g/cm^3	1.379
线性吸收系数, mm^{-1}	0.946

B. 校正参数:

反射数	1174.39
-----	---------

非零(nonzero) 反射	1025
($1 > 3.0\sigma$)	
R-指数 ^a	4.95%
GOF ^b	1
次级消光系数 ^c , χ	$52(8) \times 10^{-4}$

$$R\text{-指数} = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$GOF = [\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (m - s)]^{1/2}$$

$$\text{其中 } w = [\sigma^2(F) + |g| F^2]^{-1} \text{ 和 } g = 0.0005$$

$$F^* = F[1 + 0.002\chi F^2 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$$

表 II. 原子配位 ($\times 10^4$) 和等价各向同性置换系数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(当量)
C(1')	7050(7)	12045(7)	6424(4)	31(1)
O(1A')	5715(5)	12748(6)	6097(3)	41(1)
O(1B')	8234(5)	12946(6)	6748(3)	41(1)
C(2')	7120(6)	9881(7)	6388(4)	29(1)
O(2')	8733(5)	9232(6)	6715(3)	37(1)
C(3')	6707(7)	9167(7)	5599(4)	32(1)
O(3')	7899(5)	9726(6)	5160(3)	47(1)
C(4')	6647(7)	6999(7)	5583(4)	32(1)
O(4A')	5644(5)	6263(6)	5971(3)	39(1)
O(4B')	7465(5)	6110(7)	5213(3)	59(1)
N(1)	5011(6)	8379	1995(3)	43(1)
N(2)	4317(6)	6558(7)	1896(3)	40(1)
C(2A)	2623(6)	6380(8)	1541(4)	55(1)
C(3)	5357(7)	5149(8)	2171(4)	36(1)
O(3)	5039(5)	3491(6)	2188(3)	46(1)
C(4)	6998(6)	6172(8)	2450(3)	28(1)
C(5)	6515(6)	8177(8)	2299(4)	33(1)

C(6)	7511(6)	5878(8)	3290(4)	39(1)
N(7)	8723(6)	7355(7)	3591(3)	40(1)
C(8)	8153(7)	9366(8)	3440(4)	49(1)
C(9)	7643(7)	9700(8)	2603(4)	46(1)
C(10)	8290(6)	5440(8)	1989(4)	37(1)
C(11)	7862(7)	5776(8)	11667(4)	43(1)
C(12)	8463(7)	7317(8)	853(4)	69(1)
C(13)	8108(8)	7675(9)	76(5)	97(1)
C(14)	7080(*)	6405(9)	-336(5)	96(1)
C(15)	6443(8)	4882(8)	-59(5)	81(1)
C(16)	6872(7)	4533(8)	705(4)	75(1)
O(1W)	8100(5)	6278(7)	7609(3)	54(1)
O(2W)	10828(5)	8138(7)	5099(3)	62(1)

* 等价各向同性 U 定义为正交的 U_{ij} 张量痕量的 3/1

表 III. 键长 (Å)

C(1') - O(1A')	1.262(7)	C(1') - O(1B')	1.229(7)
(C1') - C(2')	1.525(7)	C(2') - O(2')	1.4347(6)
C(2') - C(3')	1.500(9)	C(3') - O(3')	1.416(8)
C(3') - C(4')	1.526(7)	C(4') - O(4A')	1.277(8)
C(4') - O(4B')	1.201(8)	N(1) - N(2)	1.402(5)
N(1) - C(5)	1.278(7)	N(2) - C(2A)	1.443(7)
N(2) - C(3)	1.350(7)	C(3) - O(3)	1.196(7)
C(3) - C(4)	1.541(7)	C(4) - C(5)	1.478(7)
C(4) - C(6)	1.526(9)	C(4) - C(10)	1.544(9)
C(5) - C(9)	1.465(7)	C(6) - N(7)	1.481(7)
N(7) - C(8)	1.501(7)	C(8) - C(9)	1.524(10)
C(10) - C(11)	1.492(9)	C(11) - C(12)	1.355(9)
C(11) - C(16)	1.380(8)	C(12) - C(13)	1.411(12)
C(13) - C(14)	1.365(9)	C(14) - C(15)	1.327(10)
C(15) - C(16)	1.393(11)		

表IV. 键角 ($^{\circ}$)

O(1A') - C(1') - O(1B')	125.8(5)	O(1A') - C(1') - C(2')	114.1(5)
O(1B') - C(1') - C(2')	120.2(5)	C(1') - C(2') - O(2')	109.8(4)
C(1') - C(2') - C(3')	111.7(5)	O(2') - C(2') - C(3')	109.7(5)
C(2') - C(3') - O(3')	111.9(4)	C(2') - C(3') - C(4')	110.7(5)
O(3') - C(3') - C(4')	106.9(5)	C(3') - C(4') - O(4A')	114.6(5)
C(3') - C(4') - O(4B')	120.7(6)	O(4A') - C(4') - O(4B')	124.6(5)
N(2) - N(1) - C(5)	107.4(3)	N(1) - N(2) - C(2A)	118.7(4)
N(1) - N(2) - C(3)	113.8(4)	C(2A) - N(2) - C(3)	127.5(5)
N(2) - C(3) - O(3)	126.6(5)	N(2) - C(3) - C(4)	104.3(4)
O(3) - C(3) - C(4)	129.0(5)	C(3) - C(4) - C(5)	100.9(4)
C(3) - C(4) - C(6)	110.4(5)	C(5) - C(4) - C(6)	109.6(5)
C(3) - C(4) - C(10)	108.2(5)	C(5) - C(4) - C(10)	114.0(5)
C(6) - C(4) - C(10)	113.0(4)	N(1) - C(5) - C(4)	113.4(4)
N(1) - C(5) - C(9)	126.2(4)	C(4) - C(5) - C(9)	119.5(4)
C(4) - C(6) - N(7)	109.4(5)	C(6) - N(7) - C(8)	115.0(4)
N(7) - C(8) - C(9)	110.7(5)	C(5) - C(9) - C(8)	108.4(5)
C(4) - C(10) - C(11)	114.5(4)	C(10) - C(11) - C(12)	120.2(5)
C(10) - C(11) - C(16)	121.6(6)	C(12) - C(11) - C(16)	118.3(7)
C(11) - C(12) - C(13)	122.0(6)	C(12) - C(13) - C(14)	115.9(7)
C(13) - C(14) - C(15)	124.7(8)	C(14) - C(15) - C(16)	117.8(6)
C(11) - C(16) - C(15)	121.2(6)		

表 V. 各向异性置换系数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(1')	32(1)	26(1)	34(1)	2(1)	5(1)	-8(1)
O(1A')	35(1)	19(1)	67(1)	-4(1)	2(1)	2(1)
O(1B')	35(1)	26(1)	60(1)	-4(1)	-2(1)	-13(1)
C(2')	32(1)	17(1)	36(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
O(2')	32(1)	33(1)	43(1)	4(1)	-1(1)	0(1)
C(3')	41(1)	18(1)	37(1)	6(1)	6(1)	-6(1)
O(3')	71(1)	33(1)	41(1)	-2(1)	23(1)	1(1)
C(4')	28(1)	27(1)	39(1)	2(1)	3(1)	2(1)
O(4A')	41(1)	32(1)	45(1)	-7(1)	10(1)	-9(1)
O(4B')	56(1)	35(1)	92(1)	7(1)	32(1)	-2(1)
N(1)	39(1)	48(1)	37(1)	4(1)	-6(1)	7(1)
N(2)	30(1)	39(1)	47(1)	2(1)	-2(1)	-4(1)
C(2A)	27(1)	66(1)	68(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
C(3)	39(1)	40(1)	30(1)	8(1)	10(1)	-7(1)
O(3)	45(1)	27(1)	65(1)	-3(1)	5(1)	1(1)
C(4)	23(1)	34(1)	26(1)	0(1)	2(1)	3(1)
C(5)	31(1)	32(1)	36(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(6)	38(1)	38(1)	38(1)	4(1)	1(1)	-4(1)
N(7)	39(1)	42(1)	34(1)	1(1)	-6(1)	-1(1)
C(8)	44(1)	46(1)	54(1)	-1(1)	1(1)	-9(1)
C(9)	41(1)	42(1)	52(1)	6(1)	2(1)	0(1)
C(10)	37(1)	46(1)	29(1)	6(1)	9(1)	4(1)
C(11)	39(1)	55(1)	37(1)	10(1)	7(1)	-2(1)
C(12)	72(1)	85(1)	49(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(13)	103(1)	108(1)	82(1)	2(1)	16(1)	27(1)
C(14)	103(1)	108(1)	73(1)	13(1)	4(1)	6(1)
C(15)	81(1)	93(1)	63(1)	-4(1)	-6(1)	-17(1)
C(16)	80(1)	88(1)	58(1)	-4(1)	13(1)	-12(1)
O(1W)	56(1)	45(1)	60(1)	-7(1)	7(1)	-2(1)
O(2W)	58(1)	48(1)	91(1)	3(1)	42(1)	7(1)

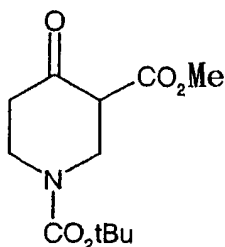
各向异性置换指数采用下列形式:

$$-2\pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hka^*b^* U_{12})$$

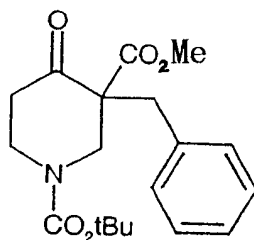
表 VI. H-原子配位 ($\times 10^4$) 和各向同性置换系数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U
H(2')	6314	9385	6665	80
H(2A')	8195(10)	8867(10)	7105(9)	50
H(3')	5656	9704	5398	80
H(3A')	8259(10)	11720(10)	5037(9)	50
H(4A')	5234(10)	6488(10)	6270(9)	50
H(2A)	2319	5061	1512	80
H(2B)	2495	6907	1046	80
H(2C)	1928	7053	1829	80
H(6A)	7999	4642	3381	80
H(6B)	6562	5972	3533	80
H(7A)	9771(10)	7980(10)	3431(9)	50
H(7B)	9183(10)	7721(10)	4160(9)	50
H(8A)	7229	9605	3689	80
H(8B)	9033	10220	3630	80
H(9A)	8599	9685	2362	80
H(9B)	7101	10908	2520	80
H(10A)	8417	4095	2071	80
H(10B)	9315	6067	2166	80
H(12)	9152	8192	1169	80
H(13)	8559	8747	-149	80
H(14)	6799	6628	-864	80
H(15)	5710	4049	-375	80
H(16)	6471	3406	915	80
H(1WA)	8471(10)	5946(10)	7323(9)	52(1)
H(1WB)	6863(10)	5969(10)	7529(9)	50
H(2WA)	11347(10)	8095(10)	5456(9)	50
H(2WB)	11515(10)	9176(10)	4829(9)	50

制备例 1

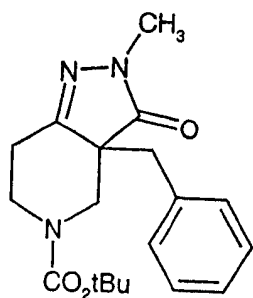
步骤 A. 4-氧-哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-甲酯

在约 0℃ 用约 30 分钟向 7.00g (36.2mmol) 4-氧-哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐和 8.82g (72.3mmol) 4,4-二甲基氨基哌啶在 200ml 二氯甲烷中的混合物中加入 7.88g (36.2mmol) 碳酸二叔丁酯在 150ml 二氯甲烷中的溶液。将混合物升温至室温并搅拌约 17 小时。将混合物浓缩，剩余物用氯仿稀释，并分别用 10% HCl 水溶液，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤三次，用 MgSO_4 干燥，浓缩得到 9.18g 澄清黄色油状物。

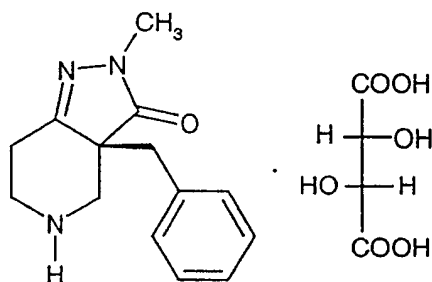
步骤 B. 3-(R,S)-苄基-4-氧-哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-甲酯

向步骤 A 制备的化合物 (5.00g, 19.4mmol) 在 10mL DMF 中的溶液中加入 745mg (7.4mmol) 氢化钠 (60%，油分散液) 并将混合物在室温搅拌约 15 分钟。通过套管向搅拌着的溶液中加入 3.32g (19.4mmol) 苄基溴在 15mL DMF 中的溶液，并将混合物在室温搅拌 42 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤一次，用盐水洗涤 4 次，用 MgSO_4 干燥，浓缩得到 6.0g 步骤 B 的标题化合物，为黄色油状物。MS (Cl, NH_3) 348 (MH⁺)。

步骤 C. 3a(R,S)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯



将按照步骤B制备的化合物(4.00g, 11.5mmol)和530mg(11.5mmol)甲基肼在100ml乙醇中的混合物加热回流约8小时。将混合物浓缩,并将剩余物溶于100ml甲苯并加热回流17小时。将混合物浓缩并将剩余物用硅胶色谱纯化,使用(15:85 v/v 乙酸乙酯:己烷)到(75:25 v/v 乙酸乙酯:己烷)梯度洗脱,得到2.6g步骤C的标题化合物,为澄清无色油状物。MS(Cl, NH₃) 344(MH⁺)。步骤D. 3a(R)-苄基-2-甲基-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(L)-酒石酸盐

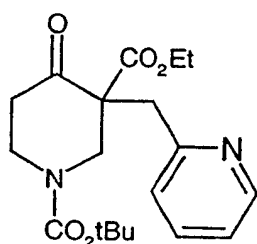


向装备有机械搅拌器,加料漏斗,和热电偶的2L圆底烧瓶中依次加入3a(R,S)-苄基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯(按照步骤C制备,51.5g,0.15摩尔,1.0当量)和二氯甲烷(515ml,10体积)。将混合物搅拌形成溶液并将其冷却至内部温度为0℃-5℃。向冷却的混合物中加入三氟乙酸(TFA,130ml,192g,1.68摩尔,11.2当量,2.5体积)。用15分钟通过加料漏斗加入TFA,同时保持内部温度为0℃-5℃。将反应混合物用3小时升温至20℃,然后将反应混合物冷却至10℃-15℃。用20分钟向冷却的反应混合物中加入碳酸钠(92g,0.868摩尔)的水(920ml)溶液。pH为7.5。将反应混合物转移至2L分液漏斗中并静置沉降。倾析出有机层,水层用二氯甲烷(130ml,2.5体积)萃取。合并有机层并转移回2L反应器中,向其中加入溶解于丙酮(354ml,约7体积)和水(44ml,约1体积)中的L-酒石酸

(24.77g, 0.165 摩尔, 1.1 当量)。将反应混合物搅拌并在约 38℃ 加热过夜。将所得浆液冷却至 0℃ - 5℃, 成粒 1 小时, 然后过滤。将固体用 100ml 冷丙酮洗涤并在 40℃ - 50℃ 真空干燥 16 小时, 得到 51.86g (产率 87.9%) 的步骤 D 标题化合物。

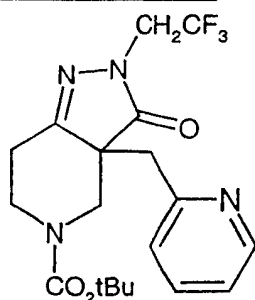
制备例 2

步骤 A. 4-氧-3-吡啶-2-基甲基-哌啶-1, 3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-乙酯



在约 0℃ 向 4-氧-哌啶-1, 3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-乙酯 (按照制备例 1 步骤 A 制备, 10.34g, 38.2mmol) 在 DMF (40ml) 中的溶液中加入吡啶甲基氯酸盐 (5.7g, 34.7mmol), 碳酸钾 (14.4g, 104.1mmol) 和碘化钾 (5.76g, 34.7mmol)。在 0℃ 搅拌约 2 小时后, 除去冰浴, 加入 DABCO (973mg, 8.68mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟并将其倒入水和 IPE 的混合物中。分出有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将粗品剩余物用己烷结晶得到白色固体 (8.19g, 产率 65%)。 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.17 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.31-3.50 (m, 3H), 4.11 (d, 2H), 4.49 (d, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)。

步骤 B. 3-氧-3a-吡啶-2-基甲基-2-(2, 2, 2-三氟乙基)-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯

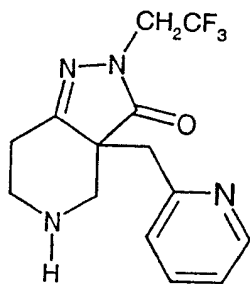


将 CF₃CH₂NHNH₂ (325ml, 1.986mol) 的 70% 水溶液用甲苯 (3 × 1200ml) 萃

取。向按照步骤A制备的化合物(600g, 1.655mol)在甲苯(900ml)中的溶液中先加入含无水2,2,2-三氟乙基肼的合并的甲苯萃取物,接着加入乙酸(121.4g, 1.986mol)。将反应混合物在约70℃加热约2小时,然后向其中再加入2,2,2-三氟乙基肼(50g)的70%水溶液甲苯萃取物。将反应混合物在约80℃加热约3.5小时,冷却至室温并用饱和NaHCO₃(2L)水溶液稀释。分出甲苯层用饱和NaCl水溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到油状物(754.8g)。用甲醇/水结晶,得到为白色固体的所需产品(609.5g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.53 (d, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.88 (br s, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 8.34 (m, 1H)。

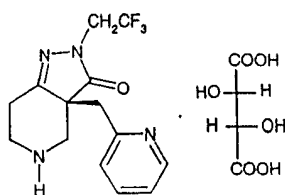
步骤C. 3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3a,4,5,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮



向按照步骤B制备的化合物(10g, 24.2mmol)在CH₂Cl₂(100ml)的溶液中加入30分钟滴加入甲磺酸(11.6g, 121mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后冷却至约0℃,然后通过加液漏斗加入三乙胺(18.6mL, 133.1mmol)。将混合物用约1小时升温至室温,再加入CH₂Cl₂稀释并用饱和NaCl洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到产物为白色固体(7.2g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.51-2.72 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 8.37 (d, 1H)。

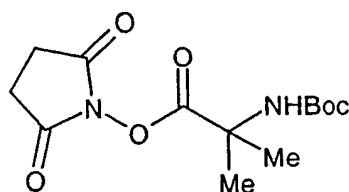
步骤D. 3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3a,4,5,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮(D)-酒石酸盐



在约 17℃，在装备有机械搅拌器的干燥和氮气净化的 5L 圆底烧瓶中，向按照步骤 C 制备的化合物 (243g, 0.78mol) 的丙酮/水 (9:1, 2430ml) 的溶液中加入 D-(-) 酒石酸 (129g, 0.86mol)。将混合物在室温搅拌过夜，过滤，收集固体并用冷丙酮洗涤，真空干燥。得到产物为黄色固体 (284g, 产率 78.8%)。

制备例 3

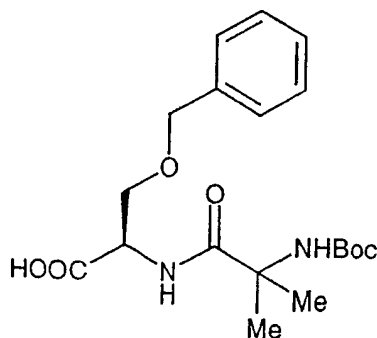
步骤 A. 2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基丙酸 2,5-二氧-吡咯烷-1-基酯



在氮气氛围下，将 N-羟基琥珀酰亚胺 (112g, 0.973mol)，N-叔丁氧羰基- α -甲基丙氨酸 (197g, 0.969mol)，和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 (186g, 0.970mol) 在无水二氯甲烷 (1.4L) 中的溶液在室温搅拌约 18 小时。将反应混合物每次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，共三次。将有机层用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到步骤 A 的标题化合物为白色固体 (256g, 88%)。

PBMS (M+18)⁺ 318; ¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ : 4.91 (NH, br s, 1H), 2.84 (-CO(CH₂)₂CO-, s, 4H), 1.67 (Me, s, 6H), 1.48 (BOC, s, 9H).

步骤 B. 2(R)-3-苄氧基-2-(2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酰氨基)-丙酸

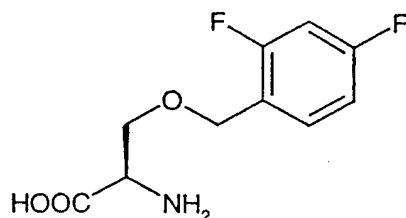


在室温向 D-O-苄基丝氨酸 (106g, 0.532mol) 和步骤 A 的标题化合物 (160g,

0.532mol) 在水/二噁烷(250/1000ml) 中的溶液中慢慢加入三乙胺(223ml, 1.60mol)。将反应混合物加热至约 50℃ 并在氮气氛围下搅拌约 15 小时。然后真空除去溶剂, 加入乙酸乙酯, 搅拌混合物并用 10% HCl 水溶液将其酸化至 pH 2-3。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到步骤 B 的标题化合物(200g, 99%)。 -Apcl MS (M-1)⁺ 379; ¹H NMR = 300 MHz (甲醇 -d₄) δ :7.69 (NH, d, 1H), 7.32 (Ph, m, 5H), 4.60 (CHCO₂H, m, 1H), 4.51 (CH₂Ph, s, 2H), 3.81 (CH₂Obz, m, 2H), 1.41 (Me, s, 6H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

制备例 4

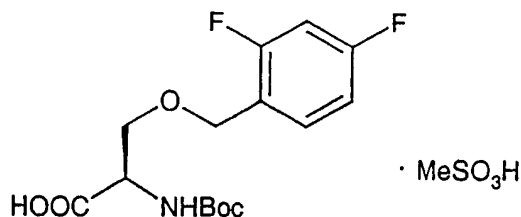
步骤 A. 2(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2,4-二氟-苄基氧)丙酸



在约 0℃ 向 N-Boc-(D)-丝氨酸(452g, 2.2026mol) 在 THF (7L) 和 DMF (3L) 混合物的溶液中加入叔丁醇钾溶液(515.8g, 4.5963mol)。将反应混合物在约 0℃ 搅拌约 30 分钟, 然后加入 2,4-二氟苄基溴(456.5g, 2.2051mol)。升温至室温后, 将反应混合物真空浓缩除去 THF。将反应混合物在 4.5L H₂O 和 4.5L IPE 之间分配。分层, 并用 1N HCl 将含水层的 pH 调节至约为 3。水层每次用 4L IPE 萃取两次。有机溶液用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到黄色蜡状固体(518.0g, 产率 70.9%)。

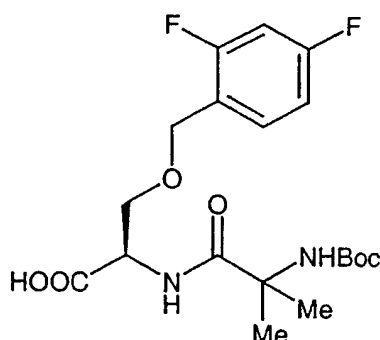
70.9 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.73 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.30 (m, 1H)。

步骤 B. 2(R)-2-氨基-3-(2,4-二氟-苄基氧)-丙酸, 甲磺酸盐



通过注射器用约 10 分钟向步骤 A 的产物(1.19g, 3.59mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPE}(1:1, 12\text{ml})$ 溶液中加入甲磺酸(1.72g, 17.95mmol)。溶液中立刻沉淀出固体。约 1 小时后, 过滤固体并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPE}(1:1)$ 的混合物洗涤, 得到 939mg 产物(产率 80%)。

步骤 C. 2(R)-2-(2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酰氨基)-3-(2,4-二氟苄氧)丙酸

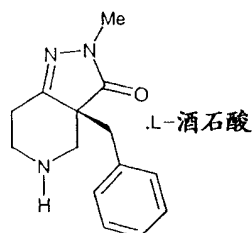


向步骤 B 产物(520mg, 1.46mmol)在 THF/水(4:1, 10mL)中的溶液中加入 2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基丙酸-2,5-二氧-吡咯烷-1-基酯(438mg, 1.46mmol)和三乙胺(369mg, 3.65mmol)。将反应混合物在室温搅拌约 1 小时, 然后用 10% 柠檬酸水溶液(10mL)淬灭反应。约 15 分钟后, 加入乙酸乙酯(50mL)并分出有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到泡沫状物质(534.1mg, 产率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.38 (br s, 15H), 3.77 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.52 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.58 (d, 1H).

制备例 5

(3aR)-2,3a,4,5,6,7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮, (2R,3R)-2,3-二羟基丁二酸酯(1:1)



步骤 A: 4-氧-1-(苯基甲基)-3-哌啶羧酸甲酯盐酸盐

在 15℃ 至 25℃ 制备 1-苄基-4-哌啶酮(56.5kg, 1.0 当量)在甲苯(189L)中的溶液。在 15℃ 至 25℃, 在另一反应器中放入甲苯(659L), 叔丁醇钾(71.9kg, 2.25 当量)和碳酸二甲酯(51.5kg, 2.0 当量)。将所得浆液升温至 80℃ 至 90℃。用 60 至 90 分钟将 1-苄基-4-哌啶酮在甲苯中的溶液慢慢加入浆液中。再过 90 分钟后, 将反应混合物冷却至 15℃ 以下。加入乙酸(38.5kg, 2.25 当量)和水(367L)淬灭反应。分离两相混合物。过滤有机层除去固体。减压蒸馏浓缩有机滤液至体积约为 150L。向浓缩的混合物中加入甲苯(799L)。再加入氯化氢(气体, 11.0kg, 1.05 当量), 得到盐酸盐为沉淀固体。将浆液在 10℃ 至 15℃ 搅拌 30 分钟。过滤分离固体, 用己烷洗涤(130L), 并真空干燥, 得到 79.4Kg 的 4-氧-1-(苯基甲基)-3-哌啶羧酸甲酯盐酸盐(产率 97.8%)。C₁₄H₁₇NO₃ · HCl 的元素分析, 理论值: C 59.3; H 6.39; N 4.94; 实测值: C 59.7; H 6.65; N 4.85。

步骤 B. 4-氧-1-哌啶羧酸甲酯盐酸盐

向一干净, 干燥的氮气净化的反应器中加入 4-氧-1-(苯基甲基)-3-哌啶羧酸甲酯盐酸盐(按照制备例 5, 步骤 A 制备, 78.8kg, 1.0 当量), 乙醇(416L), 水(340L), 和 10% 钨炭(催化剂, 7.88kg, 0.1kg/kg)。将混合物置于氢化条件下约 45psig(32 × 10³kg/m²)氢压, 在温度 25℃ 至 35℃ 氢化约 18 小时。在反应完成后, 反应混合物用氮气置换, 并过滤除去失效的催化剂。催化剂饼用乙醇(150L)洗涤。将滤液和洗涤液在减压下浓缩至约 57L。慢慢加入 2-丙醇(227L)使产物结晶。将浆液冷却至 10℃ 至 20℃ 并搅拌约 1 小时。过滤分离产物, 用己烷(76L)洗涤, 并真空干燥约 24 小时, 得到 4-氧-1-哌啶羧酸甲酯盐酸盐 43.2kg(产率 80.0%)。C₇H₁₁NO₃ · HCl 的元素分析, 理论值: C 43.42; H 6.25; N 7.23; 实测值: C 43.7; H 6.59; N 7.19。

步骤 C. 4-氧-1,3-哌啶羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯

在 15℃ 至 25℃, 向一干净, 干燥, 氮气净化的搪玻璃容器中装入异丙醚 (IPE, 309L), 4-氧-1-哌啶羧酸甲酯盐酸盐 (按照制备例 5, 步骤 B 制备, 42.6kg, 1.0 当量), 和水 (153L)。加入三乙胺 (28.9kg, 1.3 当量) 得到粘稠的白色乳液。向反应混合物中慢慢加入二碳酸二叔丁酯 (52.6kg, 50L, 1.1 当量), 然后用 IPE 洗涤, 得到澄清的两相溶液。将混合物在 15℃ 至 25℃ 搅拌约 12 小时。反应完成后, 分出水层并用 IPE (20L) 萃取。合并有机萃取物依次用 1N HCl (110L), 水 (90L), 和饱和氯化钠溶液 (103L) 洗涤。洗涤后的有机层用无水硫酸钠干燥。将混合物过滤除去不溶物。真空蒸馏浓缩滤液得到油状 4-氧-1,3-哌啶羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯。收集得到约 49L (53kg) 油状产物 (假设产率为 95%)。将油状物留在反应器中直接用于下一步。

步骤 D. 4-氧-3-(苯基甲基)-1,3-哌啶二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯

向氮气净化的含有 4-氧-1,3-哌啶羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯 (按照制备例 5, 步骤 C 制备, 53kg, 49L, 1.0eq) 的容器中加入四氢呋喃 (THF, 536L) 和碳酸钾 (72kg, 2.5 当量)。将浆液用苄基溴 (36.0kg, 1.01 当量) 处理约 10 至 15 分钟。将反应混合物在回流温度加热直至反应完成 (一般在 12 至 18 小时之间)。将混合物冷却至 20℃ 至 25℃, 过滤除去盐, 且滤饼用 THF (134L) 洗涤。用部分真空蒸馏除去混合物中的 THF 并用庚烷置换 (402L)。将所得浆液冷却至 -5℃ 至 5℃ 并搅拌约 1 小时。过滤收集固体, 用冷却至 0℃ 至 10℃ 的庚烷 (57L) 洗涤, 并在 45℃ 至 55℃ 真空干燥得到 50.1kg 4-氧-3-(苯基甲基)-1,3-哌啶二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯 (产率 69.2%)。HPLC 分析显示 99.2% 的产物峰在约 12 分钟。HPLC 条件: intersil C-8 柱, 4.6 × 150mm; 移动相: 50% 乙腈/水; 含水相: 1L 水, 3ml 三乙胺和 1ml H₃PO₄, pH 为 6.5; 流速为 1.0ml/分钟; 在 210nm UV 检测。

步骤 E: 2,3,3a,4,6,7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苯基甲基)-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

甲基胂是高毒性的, 可能是致癌剂, 可燃且可能会爆炸。使用时要格外小心。在操作过程中手边要有泄漏处理色, 干燥剂, 液化包 (liqua paks) 和灭火器。要确保空气软管足够长能逃离任何事故地点。由于甲基胂可与金属氧化物反应, 检查反应容器确保在起始反应之前没有金属表面暴露。在 15℃ 至 20℃,

在一个干净的，搪玻璃的，氮气净化的容器中，将4-氧-3-(苯基甲基)-1,3-吡啶二羧酸1-(1,1-二甲基乙基)3-甲酯(按照制备例5,步骤D制备,50.1kg,1.0当量)溶于甲基叔丁基醚(MTBE,208L)制成溶液。在反应溶液中加入甲基胂(7.6g,1.15当量)。在搅拌约30分钟后,加入乙酸(13.0kg,1.5当量)。将反应混合物慢慢加热至回流温度(53℃至57℃)并保持回流15至20小时。将反应混合物冷却至20℃至25℃。将反应混合物冷却至5℃至10℃并慢慢加入10%碳酸氢钠水溶液(175L)。将两相混合物分离,有机相依次用水(175L)和饱和氯化钠溶液(175L)洗涤。合并含水洗涤层用漂白溶液处理,在丢弃前破坏任何剩余的甲基胂。将有机溶液在部分真空条件下浓缩至体积为130至170L。向混合物中加入庚烷(174L)沉淀产物。将浆液在5℃至10℃之间搅拌2小时。过滤分离固体,用冷的MTBE(34L)洗涤,并在35℃至45℃之间真空干燥24小时,得到2,3,3a,4,6,7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苯基甲基)-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯47.1kg(产率95.1%)。HPLC分析显示99.1%的产物峰在约5分钟。HPLC条件: intersil C-8柱, 4.6×150mm; 移动相: 50%乙腈/水; 水相: 1L水, 3ml三乙胺和1ml H₃PO₄, pH为6.5; 流速为1.0ml/分钟; 在205nm UV检测。

步骤F: (3aR)-2,3a,4,5,6,7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮, (2R,3R)-2,3-二羟基丁二酸酯(1:1)

已观察到中间体游离胺在溶液中差向异构化并作为固体分离。因此,动态拆分步骤可在脱保护步骤后立即完成。向干净的,氮气净化的反应器中加入二氯甲烷(471L)和2,3,3a,4,6,7-六氢-2-甲基-3-氧-3a-(苯基甲基)-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸1,1-二甲酯(按照制备例5,步骤E制备,47.0kg,1.0当量)。将混合物搅拌并冷却至-5℃至5℃。向反应混合物中慢慢加入三氟乙酸(117kg,7.5当量)。将反应混合物升温至20℃至30℃并搅拌12至15小时。在5℃至15℃慢慢加入10%碳酸钠水溶液(486L,0.5当量)淬灭反应。分出有机层,水层用二氯甲烷(19L)萃取。

在另一反应器中制备丙酮(456L),水(56.4L)和L-酒石酸(22.6kg,1.1当量)的混合物。在20℃至25℃将酒石酸混合物与有机层混合。所得浆液加热至35℃至45℃并搅拌8至18小时(过夜)。当断定反应完成后,将浆液冷却并在0℃至10℃成粒3至4小时并过滤。将产物饼用丙酮(40L)和水(4.5L)的混合

物洗涤。产物在真空干燥只使用中度加热(如果丙酮蒸发导致冷却时使用)。得到 37.7kg (3aR)-2, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2-甲基-3a-(苯基甲基)-3H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮, (2R, 3R)-2, 3-二羟基丁二酸酯(1:1) (产率 70.1%)。

