



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110691516 B

(45) 授权公告日 2022. 10. 28

(21) 申请号 201880020249.5

(22) 申请日 2018.03.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110691516 A

(43) 申请公布日 2020.01.14

(30) 优先权数据
62/474,206 2017.03.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/022835 2018.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/175226 EN 2018.09.27

(73) 专利权人 FMC公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 陈玉忠

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
专利代理师 刘鸿林

(51) Int.Cl.
C07D 207/277 (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 106414403 A, 2017.02.15
WO 2016196019 A1, 2016.12.08
WO 2016196593 A1, 2016.12.08
US 9446995 B2, 2016.09.20

审查员 韩涛

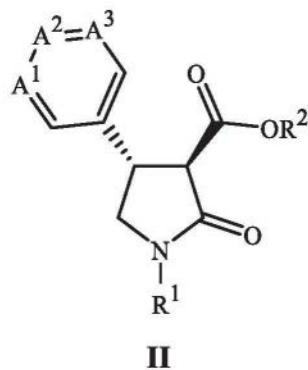
权利要求书2页 说明书32页

(54) 发明名称

吡咯烷酮及其制备方法

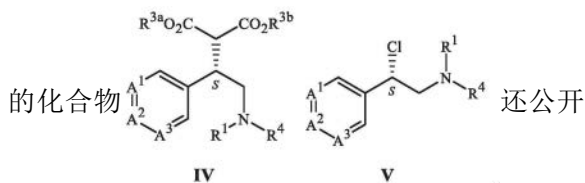
(57) 摘要

本申请涉及式II的化合物。



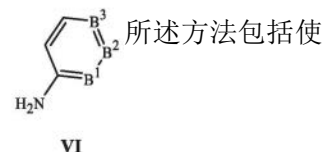
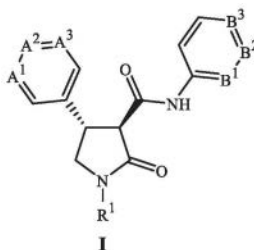
还公开了用于制备式

II的化合物的方法,所述方法包括使用式IV和V



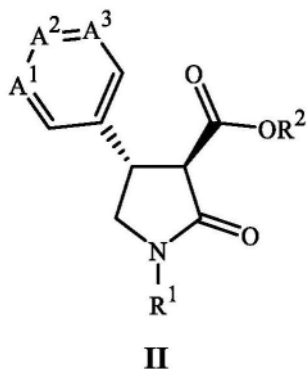
的化合物 还公开

了用于制备式I的化合物的方法,



所述方法包括使式II的化合物与式VI的化合物的化合物接触,其中, A¹、A²、A³、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、B¹、B²和B³如本公开中所定义。

1. 式II的化合物及其盐,



其中,

A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者

A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;

R¹是C₁-C₄烷基; 并且

R²是H或C₁-C₄烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物及其盐, 其中,

R¹是甲基、乙基或丙基; 并且

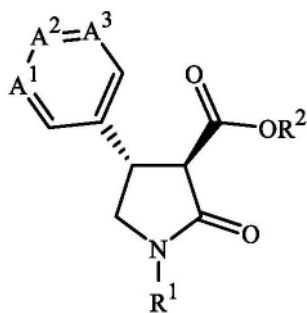
R²是H或甲基。

3. 根据权利要求2所述的化合物及其盐, 其选自:

(3R, 4S) -1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯; 以及

(3R, 4S) -1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸。

4. 一种制备式II-A的化合物的方法,



其中,

A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者

A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

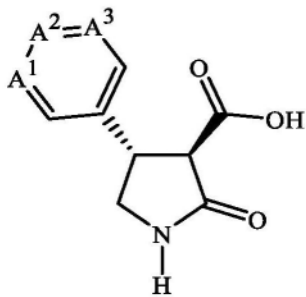
A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;

R¹是C₁-C₄烷基; 并且

R²是H,

所述方法包括利用烷基化剂使式III的化合物烷基化，



III

其中，

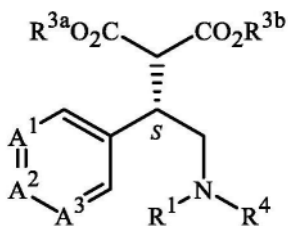
A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者
 A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者
 A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者
 A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中,

R¹是C₁-C₄烷基;

所述方法包括使式III的化合物烷基化, 其中所述烷基化剂是二烷基硫酸酯。

6. 式IV的化合物及其盐,



IV

其中,

A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者
 A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者
 A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者
 A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;

R¹是C₁-C₄烷基;

每个R^{3a}和R^{3b}独立地为C₁-C₄烷基; 并且

R⁴是取代或未取代的苄基。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中,

R¹是甲基、乙基或丙基;

每个R^{3a}和R^{3b}独立地为甲基或乙基; 并且

R⁴是未取代的苄基。

8. 根据权利要求6所述的化合物, 所述化合物是

2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸1,3-二甲基酯。

吡咯烷酮及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及某些吡咯烷酮、中间体以及它们的制备方法。

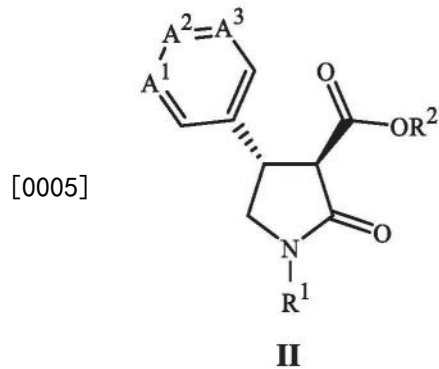
背景技术

[0002] W02015/084796和W02016/196593公开了多种取代的环酰胺、将它们用作除草剂的方法、以及它们的制备方法。W02016/094117公开了某些3-氧代-3-(芳氨基)丙酸酯、它们的盐和组合物、它们的制备方法、以及它们在制备可用作除草剂的某些吡咯烷酮方面的用途。

[0003] 这些出版物中未公开本发明的吡咯烷酮以及它们的制备方法。

发明内容

[0004] 本专利申请涉及式II的化合物及其盐。



[0006] 其中，

[0007] A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者

[0008] A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

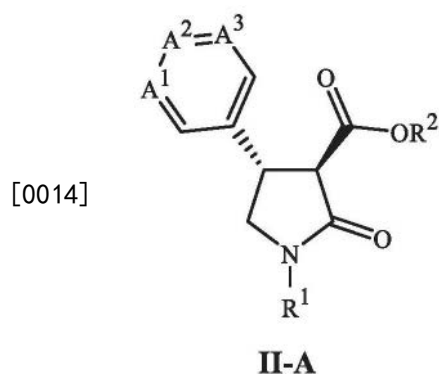
[0009] A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

[0010] A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;

[0011] R¹是C₁-C₄烷基; 并且

[0012] R²是H或C₁-C₄烷基。

[0013] 本专利申请还涉及制备式II-A的化合物的方法，



[0015] 其中,

[0016] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0017] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

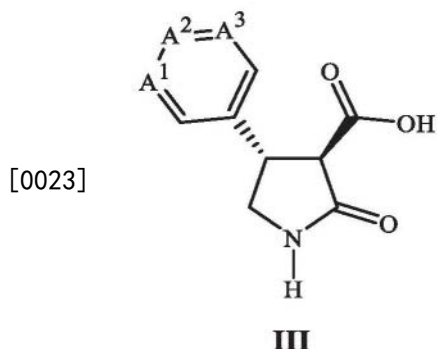
[0018] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0019] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;

[0020] R^1 是 C_1-C_4 烷基; 并且

[0021] R^2 是H

[0022] 该方法包括利用烷基化剂使式III的化合物烷基化,



[0024] 其中,

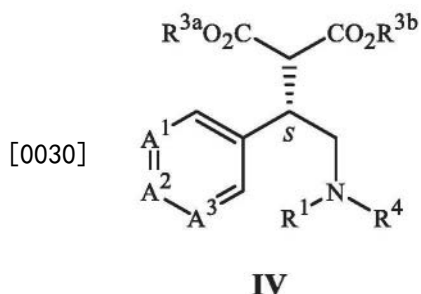
[0025] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0026] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0027] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0028] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。

[0029] 本专利申请还涉及式IV的化合物及其盐,



[0031] 其中,

[0032] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0033] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0034] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0035] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;

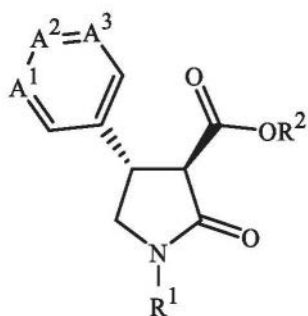
[0036] R^1 是 C_1-C_4 烷基;

[0037] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为 C_1-C_4 烷基; 并且

[0038] R^4 是取代或未取代的苯基。

[0039] 本专利申请还涉及制备式II-B的化合物的方法,

[0040]

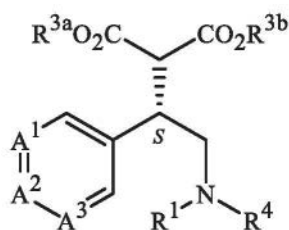
**II-B**

[0041] 其中,

[0042] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者[0043] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者[0044] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者[0045] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;[0046] R^1 是 C_1 - C_4 烷基; 并且[0047] R^2 是 C_1 - C_4 烷基,

[0048] 该方法包括利用还原剂使式IV的化合物还原,

[0049]

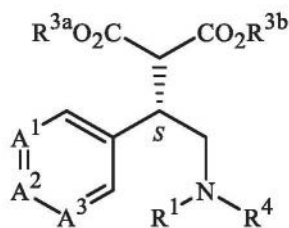
**IV**

[0050] 其中,

[0051] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者[0052] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者[0053] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者[0054] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;[0055] R^1 是 C_1 - C_4 烷基;[0056] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为 C_1 - C_4 烷基; 并且[0057] R^4 是取代或未取代的苄基。

[0058] 本专利申请还涉及制备式IV的化合物的方法,

[0059]

**IV**

[0060] 其中,

[0061] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0062] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0063] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

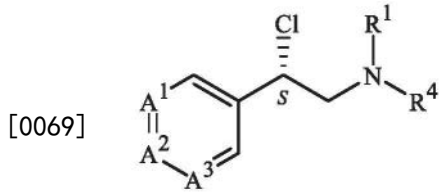
[0064] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;

[0065] R^1 是 C_1 - C_4 烷基;

[0066] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为 C_1 - C_4 烷基; 并且

[0067] R^4 是取代或未取代的苄基,

[0068] 该方法包括使式V的化合物或其盐与二-(C_1 - C_4 烷基)丙二酸酯反应,



V

[0070] 其中,

[0071] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0072] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

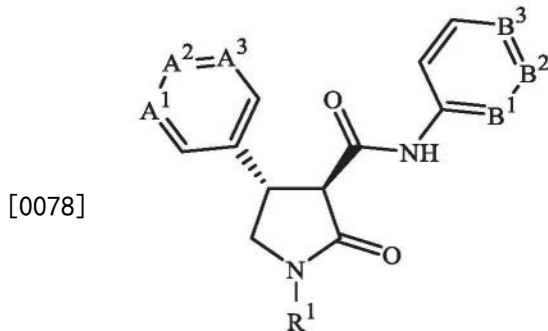
[0073] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0074] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;

[0075] R^1 是 C_1 - C_4 烷基; 并且

[0076] R^4 是取代或未取代的苄基。

[0077] 本专利申请还涉及制备式I的化合物的方法,



I

[0079] 其中,

[0080] A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH; 或者

[0081] A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0082] A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者

[0083] A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$;

[0084] R^1 是 C_1 - C_4 烷基;

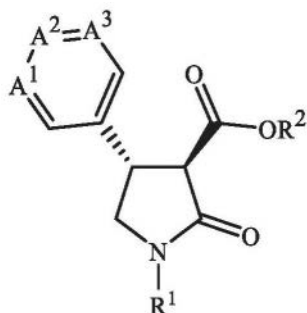
[0085] B^1 是CF, B^2 是CH, 并且 B^3 是CH; 或者

[0086] B¹是CF, B²是CF, 并且B³是CH; 或者

[0087] B¹是CF, B²是N, 并且B³是CF,

[0088] 该方法包括使式II-A的化合物与式VI的化合物接触,

[0089]



II-A

[0090] 式II-A的化合物通过本发明的发明内容中所述的用于制备式II-A的化合物的方法制备,

[0091] 式II-A中,

[0092] A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者

[0093] A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

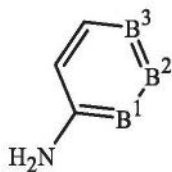
[0094] A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者

[0095] A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;

[0096] R¹是C₁-C₄烷基; 并且

[0097] R²是H,

[0098]



VI

[0099] 其中,

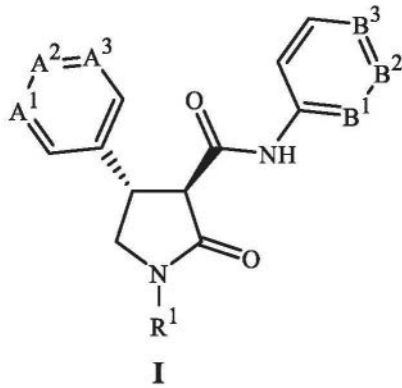
[0100] B¹是CF, B²是CH, 并且B³是CH; 或者

[0101] B¹是CF, B²是CF, 并且B³是CH; 或者

[0102] B¹是CF, B²是N, 并且B³是CF。

[0103] 本专利申请还涉及制备式I的化合物的方法,

[0104]

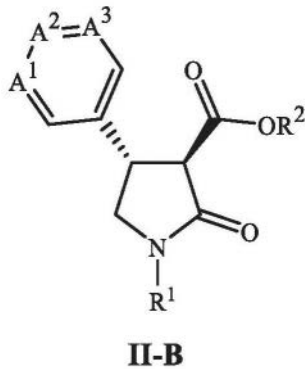


[0105] 其中，

[0106] A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者[0107] A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者[0108] A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者[0109] A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;[0110] R¹是C₁-C₄烷基;[0111] B¹是CF, B²是CH, 并且B³是CH; 或者[0112] B¹是CF, B²是CF, 并且B³是CH; 或者[0113] B¹是CF, B²是N, 并且B³是CF,

[0114] 该方法包括使式II-B的化合物与式VI的化合物接触，

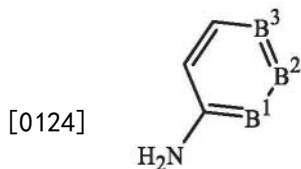
[0115]



[0116] 式II-B的化合物通过本发明的发明内容中所述的用于制备式II-B的化合物的方法制备，

[0117] 其中，

[0118] A¹是CCF₃, A²是CH, 并且A³是CH; 或者[0119] A¹是CH, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者[0120] A¹是N, A²是CCF₃, 并且A³是CH; 或者[0121] A¹是CCH₃, A²是N, 并且A³是COCHF₂;[0122] R¹是C₁-C₄烷基; 并且[0123] R²是C₁-C₄烷基，



VI

[0125] 其中,

[0126] B¹是CF, B²是CH, 并且B³是CH; 或者

[0127] B¹是CF, B²是CF, 并且B³是CH; 或者

[0128] B¹是CF, B²是N, 并且B³是CF。

具体实施方式

[0129] 如本文所用, 术语“包含”、“包括”、“含有”(“comprises”、“comprising”、“includes”、“including”、“contains”、“containing”)、“具有”(“has”、“having”)、“特征在于”或它们的任何其他变型旨在涵盖非排他性的包含, 其受到明确指出的任何限制。例如, 包括元素列表的组合物、混合物、过程、方法、物品或装置不一定仅限于那些元素, 而是可包括未明确列出或此类组合物、混合物、过程、方法、物品或装置所固有的其他元素。

[0130] 连接短语“由……组成”排除未指定的任何元素、步骤或成分。如果是在权利要求中, 这将使权利要求, 除了通常与之相关联的杂质之外, 还包括除所列举的那些物质之外的物质。当短语“由……组成”出现在权利要求正文的条款中时, 它仅限制该条款中列出的元素, 而不是限制紧接在序言之后的元素; 其他元素不被排除在整个权利要求之外。

[0131] 除了字面上公开的那些之外, 连接短语“基本上由……组成”用于定义包括物质、步骤、特征、组分或元素的组合物、方法或装置, 条件是, 这些附加物质、步骤、特征、组分或元素不会实质上影响要求保护的本发明的基本和新颖特性。术语“基本上由……组成”介于“包括”和“由……组成”之间的中间地带。

[0132] 如果申请人已经用开放式术语诸如“包括”定义发明或其一部分, 则应当容易理解(除非另有说明), 该描述应当被解释为也使用术语“基本上由……组成”或“用……组成”来描述该发明。

[0133] 此外, 除非相反地明确说明, 否则“或”是指包含性的“或”并且不是指排他性的“或”。例如, 条件A或B通过以下各项中的任一者满足: A为真(或存在)且B为假(或不存在); A为假(或不存在)且B为真(或存在); 以及, A和B均为真(或存在)。

[0134] 另外, 在本发明的元素或组分之前的不定冠词“一”和“一个”旨在对元素或组分的实例(即, 出现)的数量是非限制性的。因此, “一”或“一个”应当被理解为包括一个或至少一个, 并且元素或组分的单数形式也包括复数, 除非该数量显然是单数的。

[0135] 在以上表述中, 术语“烷基”包括直链或支链的烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基异构体。

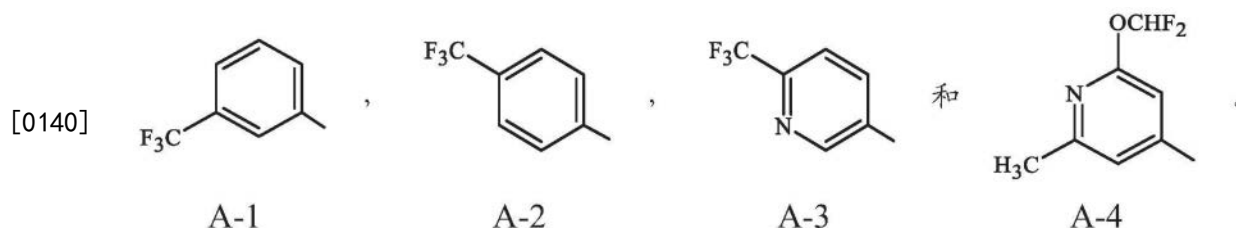
[0136] “未取代的苄基”是指没有任何取代的苄基(即, -CH₂Ph)。“取代的苄基”是指在构成苄基的亚甲基部分或苯基部分上进行了取代的苄基。苄基由C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或C₂-C₄烯基所取代, 其中, 术语“烷基”如上文所定义; “烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基以及不同的丁氧基异构体; 并且“烯基”包括直链或支链的烯烃, 诸如乙烯基、

1-丙烯基、2-丙烯基以及不同的丁烯基异构体。“烯基”还包括多烯烃,诸如,1,2-丙二烯基。

[0137] 取代基中碳原子的总数由“C_i-C_j”前缀指示,其中,i和j是1至4的数字。例如,C₁-C₄烷基表示甲基至丁基;C₂烷氧基表示CH₃CH₂O-;C₃烯基表示例如CH₂=CHCH₂-。

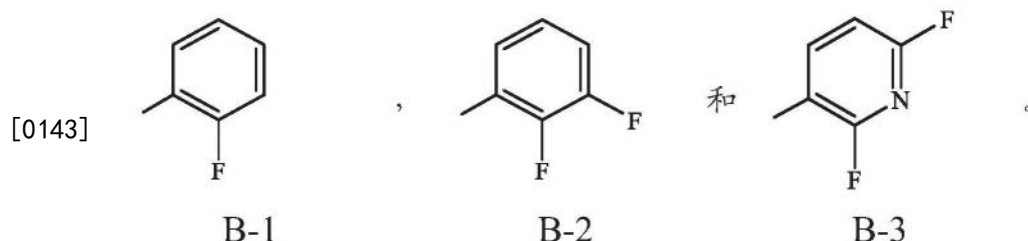
[0138] 在式I、II、II-A、II-B、III、IV和V的化合物中,含有变量A¹、A²和 A³的环可以由展示 1 中所示的以下结构表示,其中,向右突出的键指示与式 I、II、II-A、II-B、III、IV或V的其余部分的附接点。

[0139] 展示1



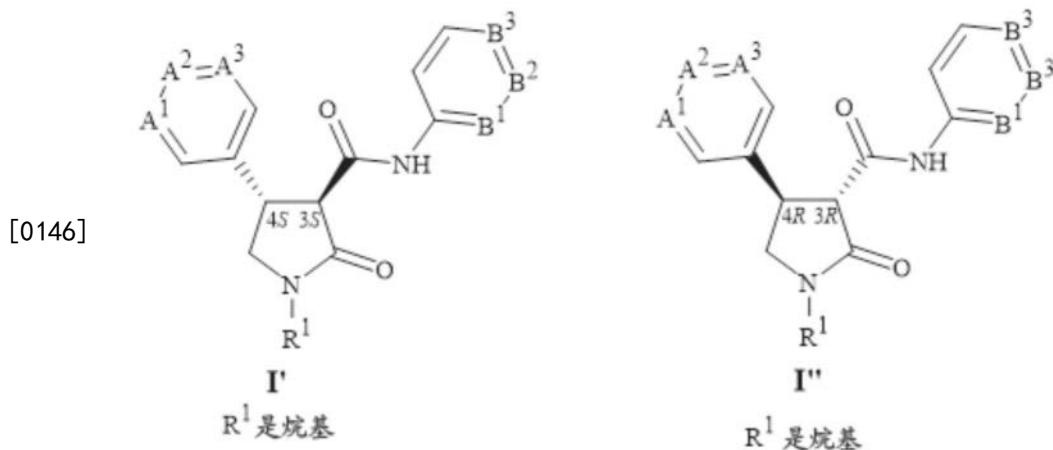
[0141] 在式I和VI的化合物中,含有变量B¹、B²和B³的环可以由展示 2 中所示的以下结构表示,其中,向左突出的键指示与式I的其余部分或式VI的-NH₂的附接点。

[0142] 展示2



[0144] 本发明的化合物(即,式I和VI的化合物)可以作为一种或多种立体异构体存在。各种立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体。立体异构体是构成相同但在其原子空间排列方面不同的异构体,并且包括对映异构体、非对映异构体、顺反异构体(也称为几何异构体)和阻转异构体。阻转异构体是由围绕单键的旋转受限引起的,其中,旋转能垒高到足以允许异构体物种分离。本发明的方法可以产生含有对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体的混合物的化合物。本领域技术人员将知道如何分离、富集并且/或者选择性地制备所述立体异构体。本发明的化合物(或用于制备它们的方法)可以作为立体异构体的混合物、单独的立体异构体或者作为旋光活性形式存在(或制备)。

[0145] 例如,通常在反式构型中找到C=O(NH)部分(与吡咯烷酮环的3-位处的碳键合)和含有变量A¹、A²和A³的环(与吡咯烷酮环的4-位处的碳键合)。这两个碳原子中的每一者均具有手性中心。将两种最普遍的对映异构体描绘为式I'和式I'',其中,识别到手性中心(即,为3S,4S,或者为 3R,4R)。尽管本发明涉及所有立体异构体,但用于生物可操作性的优选对映体对被识别为式I'(即,3S,4S构型),并且优选反式构型。关于立体异构现象的所有方面的综合讨论,参见Ernest L.Eliel和Samuel H.Wilens的“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,1994年。



[0147] 本文绘制的分子描述遵循用于描绘立体化学的标准惯例。为了指示立体构型，从图的平面朝向观察者升高的键由楔形实线指示，其中，楔形的宽端部附接到从图的平面朝向观察者升高的原子。在图的平面下方并且远离观察者的键由楔形虚线指示，其中，楔形的窄端部附接到更靠近观察者的原子。恒定宽度线指示相对于用楔形实线或楔形虚线表示的键具有相反方向或中性方向的键；恒定宽度线还描绘分子或分子部分中不旨在指定特定立体构型的键。

[0148] 本发明包括外消旋混合物，例如，等量的式I'和I''的对映异构体以及式II、II-A、II-B和III的对应吡咯烷酮。同样，本发明包括式IV和V的吡咯烷酮化合物的外消旋混合物。另外，本发明包括与外消旋混合物相比被富集的化合物。还包括式I、II、II-A、II-B、III、IV和V的化合物的基本上纯的对映异构体。

[0149] 当对映体富集时，一种对映异构体存在的量大于另一种对映异构体，并且富集程度可定义为被表示为两种对映异构体的相对面积%的对应体比率(ER)，其中，通过手性高效液相色谱法来测定两种对映异构体的相对面积%。

[0150] 优选地，通过本发明的方法制备的化合物具有ER至少为50%、更优选ER至少为75%、还更优选ER至少为90%以及最优选ER至少为94%的更具活性的异构体。特别需要注意的是更理想异构体的对映体纯度实施方案。可以根据对映体比率计算对映体过量(e.e.)。

[0151] 式II和IV的化合物通常以一种以上的形式存在，因此，其包括它们所表示的化合物的所有结晶和非结晶形式。非结晶形式包括固体(诸如，蜡和树脂)的实施方案以及液体(诸如，溶液和熔化物)的实施方案。结晶形式包括基本上表示单晶型的实施方案以及表示多晶型(即，不同的晶型)的混合物的实施方案。术语“多晶型”是指可以以不同结晶形式结晶的化学化合物的特定结晶形式，这些形式在晶格中具有不同的分子排列和/或分子构象。尽管多晶型物可以具有相同的化学组成，但由于存在或不存在可弱结合或强结合在晶格中的共结晶水或其他分子，它们在组成上也可以不同。多晶型物的化学和物理特性，如晶体形状、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、悬浮性和溶解速率，可以不同。本领域技术人员将理解，相对于式II或IV的化合物的一种多晶型物或多晶型混合物，式II或IV的相同化合物的另一种多晶型物可呈现出有益效果(例如，适合分离，或用于后续步骤以提高产率)。式II或IV的化合物的特定多晶型物的制备和分离可以通过本领域技术人员已知的方法实现，该方法包括例如使用所选溶剂和温度进行结晶。制备式I、II、II-A、II-B、III、IV

和V的化合物的方法可以产生一种或多种特定的多晶型物。关于多态性的综合讨论,参见R.Hilfiker编辑的“Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”,Wiley-VCH, Weinheim,2006年。

[0152] 本领域技术人员将理解,并非所有含氮杂环都可以形成N-氧化物,因为需要可用的孤对电子才能将氮氧化成氧化物;本领域技术人员将认出那些可形成N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还将认出可形成N-氧化物的叔胺。用于制备杂环和叔胺的N-氧化物的合成方法是本领域技术人员公知的,该合成方法包括用过氧酸(诸如,过乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA))、过氧化氢、烷基过氧化氢(诸如,叔丁基过氧化氢)、过硼酸钠和过氧化酮(诸如,二甲基过氧化酮)氧化杂环和叔胺。一些文献中已经广泛地描述和回顾了用于制备N-氧化物的这些方法,参见,例如:T. L.Gilchrist的“Comprehensive Organic Synthesis”,第7卷,第748至750页,S.V.Ley编辑,帕加马出版社;M.Tisler和B.Stanovnik的“Comprehensive Heterocyclic Chemistry”,第3卷,第18至20页,A.J. Boulton和A.McKillop编辑,帕加马出版社;M.R.Grimmett和B.R.T. Keene的“Advances in Heterocyclic Chemistry”,第43卷,第149至161页,A.R.Katritzky编辑,美国学术出版社;M.Tisler和B.Stanovnik的“Advances in Heterocyclic Chemistry”,第9卷,第285至291页,A.R. Katritzky和A.J.Boulton编辑,美国学术出版社;以及G.W.H.Cheeseman 和E.S.G.Werstiuk的“Advances in Heterocyclic Chemistry”,第22卷,第390至392页,A.R.Katritzky和A.J.Boulton编辑,美国学术出版社。

[0153] 式II和IV的化合物的盐包括与无机酸或有机酸的酸加成盐,该无机酸或有机酸为诸如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、延胡索酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。当式II和IV的化合物含有酸性部分(诸如,羧酸或酚)时,其盐也包括与有机碱或无机碱形成的那些盐,该有机碱或无机碱为诸如吡啶、三乙胺或氨,或钠、钾、锂、钙、镁或钡的酰胺、氢化物、氢氧化物或碳酸盐。因此,本发明包括选自式II和IV的化合物,N-氧化物及其农业上合适的盐的化合物。

[0154] 如本发明的发明内容中所述的本发明的实施方案包括:

[0155] 实施方案A1.如本发明的发明内容中所述的式II的化合物及其盐,其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。

[0156] 实施方案A2.如本发明的发明内容中所述的式II的化合物及其盐,其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。

[0157] 实施方案A3.如本发明的发明内容中所述的式II的化合物及其盐,其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。

[0158] 实施方案A4.实施方案A1至A3中任一项的化合物,其中, R^2 是H。

[0159] 实施方案A5.实施方案A1至A3中任一项的化合物,其中, R^2 是 C_1 - C_4 烷基。

[0160] 实施方案A6.实施方案A5的化合物,其中, R^2 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。

[0161] 实施方案A7.实施方案A6的化合物,其中, R^2 是甲基或乙基。

[0162] 实施方案A8.实施方案A7的化合物,其中, R^2 是甲基。

[0163] 实施方案A9.实施方案A1至A3或实施方案A5至A8中任一项的化合物,其中, R^2 是除H之外的基团。

- [0164] 实施方案A10.实施方案A1至A9中任一项的化合物,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0165] 实施方案A11.实施方案A10的化合物,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0166] 实施方案A12.实施方案A11的化合物,其中, R^1 是甲基。
- [0167] 实施方案A13.式II的化合物,该式II的化合物选自:(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯;和
- [0168] (3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷羧酸。
- [0169] 实施方案A14.实施方案A13的化合物,该化合物是(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯。
- [0170] 实施方案A15.实施方案A13的化合物,该化合物是(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷羧酸。
- [0171] 实施方案B1.本发明的发明内容中所述的用于制备式II-A的化合物的方法,其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0172] 实施方案B2.本发明的发明内容中所述的用于制备式II-A的化合物的方法,其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。
- [0173] 实施方案B3.本发明的发明内容中所述的用于制备式II-A的化合物的方法,其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0174] 实施方案B4.实施方案B1至B3中任一项的方法,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0175] 实施方案B5.实施方案B4的方法,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0176] 实施方案B6.实施方案B5的方法,其中, R^1 是甲基。
- [0177] 实施方案B7.实施方案B1至B6中任一项的方法,其中,在式III的化合物中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0178] 实施方案B8.实施方案B1至B6中任一项的方法,其中,在式III的化合物中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。
- [0179] 实施方案B9.实施方案B1至B6中任一项的方法,其中,在式III的化合物中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0180] 实施方案B10.实施方案B1至B9中任一项的方法,其中,烷基化剂包括二烷基硫酸酯。
- [0181] 实施方案B11.实施方案B10的方法,其中,烷基化剂选自硫酸二甲酯、硫酸二乙酯或硫酸二丙酯。
- [0182] 实施方案B12.实施方案B11的方法,其中,烷基化剂选自硫酸二甲酯或硫酸二乙酯。
- [0183] 实施方案B13.实施方案B12的方法,其中,烷基化剂是硫酸二甲酯。
- [0184] 实施方案B14.实施例B1至B13中任一项的方法,其中,烷基化在合适的溶剂中进行。
- [0185] 实施方案B15.实施方案B14的方法,其中,合适的溶剂是醇。
- [0186] 实施方案B16.实施方案B15的方法,其中,合适的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇。
- [0187] 实施方案B17.实施方案B14的方法,其中,合适的溶剂是乙腈。
- [0188] 实施方案B18.实施方案B14的方法,其中,合适的溶剂是水和乙腈的混合物。

- [0189] 实施方案B19. 实施方案B1至B9中任一项的方法, 其中, 烷基化剂包括溴甲烷, 并且烷基化在存在叔丁醇钾的情况下进行, 并且在四氢呋喃中进行。
- [0190] 实施方案B20. 实施方案B1至B9中任一项的方法, 其中, 烷基化在存在碱的情况下进行。
- [0191] 实施方案B21. 实施方案B20的方法, 其中, 碱是无机碱。
- [0192] 实施方案B22. 实施方案B21的方法, 其中, 碱是氢氧化钾。
- [0193] 实施方案C1. 如本发明的发明内容中所述的式IV的化合物及其盐, 其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH。
- [0194] 实施方案C2. 如本发明的发明内容中所述的式IV的化合物及其盐, 其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH。
- [0195] 实施方案C3. 如本发明的发明内容中所述的式IV的化合物及其盐, 其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0196] 实施方案C4. 实施方案C1至C3中任一项的化合物, 其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0197] 实施方案C5. 实施方案C4的化合物, 其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0198] 实施方案C6. 实施方案C5的化合物, 其中, R^1 是甲基。
- [0199] 实施方案C7. 实施方案C1至C6中任一项的化合物, 其中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基、乙基或丙基。
- [0200] 实施方案C8. 实施方案C7的化合物, 其中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基或乙基。
- [0201] 实施方案C9. 实施方案C8的化合物, 其中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基。
- [0202] 实施方案C10. 实施方案C1至C9中任一项的化合物, 其中, R^4 是取代的苄基。
- [0203] 实施方案C11. 实施方案C10的化合物, 其中, R^4 是被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_2 - C_4 烯基取代的苄基。
- [0204] 实施方案C12. 实施方案C10的化合物, 其中, R^4 是未取代的苄基。
- [0205] 实施方案C13. 式IV的化合物, 该化合物是1,3-二甲基2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸酯。
- [0206] 实施方案D1. 本发明的发明内容中所述的用于制备式II-B的化合物的方法, 其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH。
- [0207] 实施方案D2. 本发明的发明内容中所述的用于制备式II-B的化合物的方法, 其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH。
- [0208] 实施方案D3. 本发明的发明内容中所述的用于制备式II-B的化合物的方法, 其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0209] 实施方案D4. 实施方案D1至D3中任一项的方法, 其中, R^2 是 C_1 - C_4 烷基。
- [0210] 实施方案D5. 实施方案D4的方法, 其中, R^2 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。
- [0211] 实施方案D6. 实施方案D5的方法, 其中, R^2 是甲基或乙基。
- [0212] 实施方案D7. 实施方案D6的方法, 其中, R^2 是甲基。
- [0213] 实施方案D8. 实施方案D1至D7中任一项的方法, 其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0214] 实施方案D9. 实施方案D8的方法, 其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0215] 实施方案D10. 实施方案D9的方法, 其中, R^1 是甲基。

- [0216] 实施方案D11. 实施方案D1至D10中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH。
- [0217] 实施方案D12. 实施方案D1至D10中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH。
- [0218] 实施方案D13. 实施方案D1至D10中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 , 并且 A^3 是CH; 或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N, 并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0219] 实施方案D14. 实施方案D1至D13中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0220] 实施方案D15. 实施方案D14的方法, 其中, 在式IV的化合物中, R^1 是甲基或乙基。
- [0221] 实施方案D16. 实施方案D15的方法, 其中, 在式IV的化合物中, R^1 是甲基。
- [0222] 实施方案D17. 实施方案D1至D16中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基、乙基或丙基。
- [0223] 实施方案D18. 实施方案D17的方法, 其中, 在式IV的化合物中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基或乙基。
- [0224] 实施方案D19. 实施方案D18的方法, 其中, 在式IV的化合物中, 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基。
- [0225] 实施方案D20. 实施方案D1至D19中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, R^4 是未取代的苄基。
- [0226] 实施方案D21. 实施方案D1至D19中任一项的方法, 其中, 在式IV的化合物中, R^4 是取代的苄基。
- [0227] 实施方案D22. 实施方案D21的方法, 其中, R^4 是被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_2-C_4 烯基取代的苄基。
- [0228] 实施方案D23. 实施方案D1至D22中任一项的方法, 其中, 还原在存在还原剂的情况下进行。
- [0229] 实施方案D24. 实施方案D23的方法, 其中, 还原剂包括催化剂。
- [0230] 实施方案D25. 实施方案D24的方法, 其中, 还原剂选自铂(I)、钯(II)和镍(I)。
- [0231] 实施方案D26. 实施方案D25的方法, 其中, 还原剂选自铂(I)和钯(II)。
- [0232] 实施方案D27. 实施方案D26的方法, 其中, 还原剂选自钯(I)碳和氢氧化钯(II)碳。
- [0233] 实施方案D28. 实施方案D1至D27中任一项的方法, 其中, 还原在合适的溶剂中进行。
- [0234] 实施方案D29. 实施方案D28的方法, 其中, 合适的溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、乙酸和甲苯。
- [0235] 实施方案D30. 实施方案D29的方法, 其中, 合适的溶剂选自甲醇、乙醇或丙醇。
- [0236] 实施方案D31. 实施方案D29的方法, 其中, 合适的溶剂是乙酸。
- [0237] 实施方案D32. 实施方案D24的方法, 其中, 还原剂选自铂、钯和镍。
- [0238] 实施方案D33. 实施方案D25的方法, 其中, 还原剂选自铂和钯。
- [0239] 实施方案D34. 实施方案D26的方法, 其中, 还原剂选自钯碳和氢氧化钯(II)碳。
- [0240] 实施方案E1. 本发明的发明内容中所述的用于制备式IV的化合物的方法, 其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH, 并且 A^3 是CH。

- [0241] 实施方案E2.本发明的发明内容中所述的用于制备式IV的化合物的方法,其中,A¹是CH,A²是CCF₃,并且A³是CH。
- [0242] 实施方案E3.本发明的发明内容中所述的用于制备式IV的化合物的方法,其中,A¹是N,A²是CCF₃,并且A³是CH;或者,A¹是CCH₃,A²是N,并且A³是COCHF₂。
- [0243] 实施方案E4.实施方案E1至E3中任一项的方法,其中,R¹是甲基、乙基或丙基。
- [0244] 实施方案E5.实施方案E4的方法,其中,R¹是甲基或乙基。
- [0245] 实施方案E6.实施方案E5的方法,其中,R¹是甲基。
- [0246] 实施方案E7.实施方案E1至E6中任一项的方法,其中,每个R^{3a}和R^{3b}独立地为甲基、乙基或丙基。
- [0247] 实施方案E8.实施方案E7的方法,其中,每个R^{3a}和R^{3b}独立地为甲基或乙基。
- [0248] 实施方案E9.实施方案E8的方法,其中,每个R^{3a}和R^{3b}独立地为甲基。
- [0249] 实施方案E10.实施方案E1至E9中任一项的方法,其中,R⁴是取代的苄基或未取代的苄基。
- [0250] 实施方案E11.实施方案E10的方法,其中,R⁴是未取代的苄基。
- [0251] 实施方案E12.实施方案E1至E11中任一项的方法,其中,在式V的化合物或其盐中,A¹是CCF₃,A²是CH,并且A³是CH。
- [0252] 实施方案E13.实施方案E1至E11中任一项的方法,其中,在式V的化合物或其盐中,A¹是CH,A²是CCF₃,并且A³是CH。
- [0253] 实施方案E14.实施方案E1至E11中任一项的方法,其中,在式V的化合物或其盐中,A¹是N,A²是CCF₃,并且A³是CH;或者,A¹是CCH₃,A²是N,并且A³是COCHF₂。
- [0254] 实施方案E15.实施方案E1至E14中任一项的方法,其中,在式V的化合物及其盐中,R¹是甲基、乙基或丙基。
- [0255] 实施方案E16.实施方案E15的方法,其中,在式V的化合物或其盐中,R¹是甲基或乙基。
- [0256] 实施方案E17.实施方案E16的方法,其中,在式V的化合物或其盐中,R¹是甲基。
- [0257] 实施方案E18.实施方案E12至E17中任一项的方法,其中式V的化合物是盐酸盐。
- [0258] 实施方案E19.实施方案E1至E18中任一项的方法,其中,所述二-(C₁-C₄烷基)丙二酸酯或其盐选自:丙二酸二甲酯、丙二酸二乙酯、丙二酸二异丙酯或丙二酸二正丙酯,或它们的钠盐、锂盐或钾盐。
- [0259] 实施方案E20.实施方案E19的方法,其中,所述二-(C₁-C₄烷基)丙二酸酯或其盐选自:丙二酸二甲酯或丙二酸二乙酯,或它们的钠盐或钾盐。
- [0260] 实施方案E21.实施方案E1至E20中任一项的方法,其中,反应在存在合适碱的情况下进行。
- [0261] 实施方案E22.实施方案E21的方法,其中,碱是无机碱。
- [0262] 实施方案E23.实施方案E22的方法,其中,碱选自甲醇钠、乙醇钠和碳酸钾。
- [0263] 实施方案E24.实施方案E1至E23中任一项的方法,其中,反应在存在合适溶剂的情况下进行。
- [0264] 实施方案E25.实施方案E24的方法,其中,溶剂是有机溶剂。
- [0265] 实施方案E26.实施方案E25的方法,其中,溶剂选自乙腈、二氯甲烷和甲苯。

- [0266] 实施方案E27.实施方案E26的方法,其中,溶剂是乙腈。
- [0267] 实施方案F1.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0268] 实施方案F2.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。
- [0269] 实施方案F3.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0270] 实施方案F4.实施方案F1至F3中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是CH,并且 B^3 是CH。
- [0271] 实施方案F5.实施方案F1至F3中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是CF,并且 B^3 是CH。
- [0272] 实施方案F6.实施方案F1至F3中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是N,并且 B^3 是CF。
- [0273] 实施方案F7.实施方案F1至F6中任一项的方法,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0274] 实施方案F8.实施方案F7的方法,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0275] 实施方案F9.实施方案F8的方法,其中, R^1 是甲基。
- [0276] 实施方案F10.实施方案F1至F9中任一项的方法,其中,在式II-A的化合物中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0277] 实施方案F11.实施方案F1至F9中任一项的方法,其中,在式II-A的化合物中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。
- [0278] 实施方案F12.实施方案F1至F9中任一项的方法,其中,在式II-A的化合物中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0279] 实施方案F13.实施方案F10至F12中任一项的方法,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0280] 实施方案F14.实施方案F13的方法,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0281] 实施方案F15.实施方案F14的方法,其中, R^1 是甲基。
- [0282] 实施方案F16.实施方案F1至F15中任一项的方法,还包括使式II-A的化合物与活化剂接触以制备活化中间体。
- [0283] 实施方案F17.实施方案F16的方法,其中,活化剂是卤化剂或磺化剂。
- [0284] 实施方案F18.实施方案F1至F17中任一项的方法,还包括使活化中间体与式VI的化合物接触。
- [0285] 实施方案F19.实施方案F18的方法,其中,在式VI的化合物中, B^1 是CF, B^2 是CH,并且 B^3 是CH。
- [0286] 实施方案F20.实施方案F18的方法,其中,在式VI的化合物中, B^1 是CF, B^2 是CF,并且 B^3 是CH。
- [0287] 实施方案F21.实施方案F18的方法,其中,在式VI的化合物中, B^1 是CF, B^2 是N,并且 B^3 是CF。
- [0288] 实施方案F22.实施方案F1至F18中任一项的方法,其中,通过水解式II-B的化合物来制备式II-A的化合物。
- [0289] 实施方案G1.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0290] 实施方案G2.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。

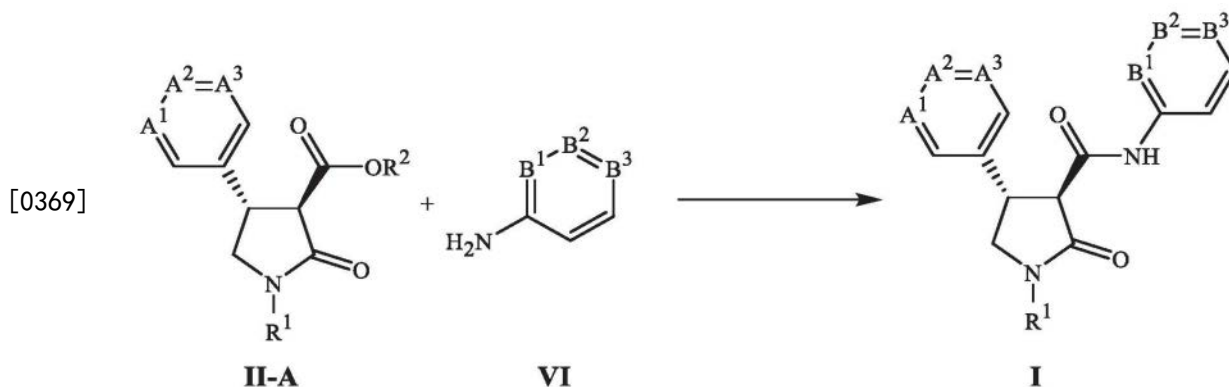
- [0291] 实施方案G3.本发明的发明内容中所述的用于制备式I的化合物的方法,其中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0292] 实施方案G4.实施方案G1至G3中任一项的方法,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0293] 实施方案G5.实施方案G4的方法,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0294] 实施方案G6.实施方案G5的方法,其中, R^1 是甲基。
- [0295] 实施方案G7.实施方案G1至G6中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是CH,并且 B^3 是CH。
- [0296] 实施方案G8.实施方案G1至G6中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是CF,并且 B^3 是CH。
- [0297] 实施方案G9.实施方案G1至G6中任一项的方法,其中, B^1 是CF, B^2 是N,并且 B^3 是CF。
- [0298] 实施方案G10.本发明的发明内容或实施方案G1至G9中任一项中所述的方法,其中,在式II-B的化合物中, A^1 是 CCF_3 , A^2 是CH,并且 A^3 是CH。
- [0299] 实施方案G11.本发明的发明内容或实施方案G1至G9中任一项中所述的方法,其中,在式II-B的化合物中, A^1 是CH, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH。
- [0300] 实施方案G12.本发明的发明内容或实施方案G1至G9中任一项中所述的方法,其中,在式II-B的化合物中, A^1 是N, A^2 是 CCF_3 ,并且 A^3 是CH;或者, A^1 是 CCH_3 , A^2 是N,并且 A^3 是 $COCHF_2$ 。
- [0301] 实施方案G13.实施方案G10至G12中任一项的方法,其中, R^1 是甲基、乙基或丙基。
- [0302] 实施方案G14.实施方案G13的方法,其中, R^1 是甲基或乙基。
- [0303] 实施方案G15.实施方案G14的方法,其中, R^1 是甲基。
- [0304] 实施方案G16.实施方案G10至G15中任一项的方法,其中, R^2 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。
- [0305] 实施方案G17.实施方案G16的方法,其中, R^2 是甲基或乙基。
- [0306] 实施方案G18.实施方案G17的方法,其中, R^2 是甲基。
- [0307] 实施方案G19.实施方案G1至G18中任一项的方法,其中,在式VI的化合物中, B^1 是CF,并且 B^2 是CH。
- [0308] 实施方案G20.实施方案G1至G18中任一项的方法,其中,在式VI的化合物中, B^1 是CF,并且 B^2 是CF。
- [0309] 实施方案G21.本发明的发明内容或实施方案G1至G20中任一项的方法,其中,接触在高于环境温度的温度下进行。
- [0310] 实施方案G22.实施方案G21的方法,其中,接触在高于100℃的温度下进行。
- [0311] 实施方案G23.实施方案G21的方法,其中,接触在高于120℃的温度下进行。
- [0312] 实施方案G24.实施方案G21的方法,其中,接触在高于140℃的温度下进行。
- [0313] 实施方案G25.实施方案G21的方法,其中,接触在高于160℃的温度下进行。
- [0314] 实施方案G26.实施方案G21至G25中任一项的方法,其中,接触在低于200℃的温度下进行。
- [0315] 实施方案G27.实施方案G1至G21中任一项的方法,其中,接触在式VI的化合物的沸点下进行。
- [0316] 实施方案G28.实施方案G1至G27中任一项的方法,其中,接触在合适的溶剂中进行。
- [0317] 实施方案G29.实施方案G28的方法,其中,溶剂包括式VI的化合物。

- [0318] 实施方案G30.实施方案G28的方法,其中,合适的溶剂选自甲苯、二甲苯或氯苯。
- [0319] 实施方案G31.实施方案G30的方法,其中,合适的溶剂是二甲苯。
- [0320] 实施方案H1.用于制备如本发明的发明内容或实施方案F1至F22中任一项中所述的式I的化合物的方法,其中,使用本发明的发明内容或实施方案B1至B16中任一项中所述的方法制备式II-A的化合物,该方法包括使式III的化合物烷基化。
- [0321] 实施方案H2.用于制备如本发明的发明内容或实施方案F1至F22中任一项中所述的式I的化合物的方法,其中,通过首先水解式II-B的化合物制备式II-A的化合物。
- [0322] 实施方案H3.用于制备如本发明的发明内容或实施方案G1至G29中任一项中所述的式I的化合物的方法,其中,使用本发明的发明内容或实施方案D1至D31中任一项中所述的方法制备式II-B的化合物,该方法包括使式IV的化合物还原。
- [0323] 实施方案H4.用于制备如本发明的发明内容或实施方案G1至G29中任一项中所述的式I的化合物的方法,其中,使用本发明的发明内容或实施方案D1至D31中任一项中所述的方法制备式II-B的化合物,该方法包括使式IV的化合物还原;并且使用本发明的发明内容或实施方案E1至E27中任一项中所述的方法制备式IV的化合物,该方法包括使式V的化合物或其盐与二-(C₁-C₄烷基)丙二酸酯或其盐反应。
- [0324] 实施方案H5.实施方案H2的方法,其中,通过本发明的发明内容或实施方案D1至D31中任一项中所述的方法制备式II-B的化合物,该方法包括使式IV的化合物还原。
- [0325] 实施方案H6.实施方案H5的方法,其中,通过本发明的发明内容或实施方案E1至E27中任一项中所述的方法制备式IV的化合物,该方法包括用二-(C₁-C₄烷基)丙二酸酯或其盐还原式V的化合物或其盐。
- [0326] 实施方案H7.用于制备式I的化合物的方法,其中,“通过该方法制备”意指“特征在于制备化合物”。
- [0327] 本发明的实施方案可以以任何方式组合,本发明的实施方案包括描述化合物的实施方案A1至A15和C1至C13中的任一者,以及描述方法的实施方案B1至B16(或B1至B22)、D1至D31(或D1至D34)、E1至E27、F1至F22、G1至G29(或G1至G31)和H1至H7,以及本文所述的任何其他实施方案;并且实施方案中的变量的描述不仅仅涉及式II和IV的化合物,还涉及可用于制备式I、II和IV的化合物的式II-A、II-B、III、IV、V和VI的起始化合物和中间体化合物。
- [0328] 描述化合物的实施方案A1至A15和C1至C13以及描述方法的实施方案B1至B16(或B1至B22)、D1至D31(或D1至D34)、E1至E27、F1至F22、G1至G29(或G1到G31)和H1至H7的组合示出为如下:
- [0329] 实施方案1A.如本发明的发明内容中所述的式II的化合物及其盐,其中,
- [0330] R¹是甲基、乙基或丙基;并且
- [0331] R²是H或甲基。
- [0332] 实施方案1B.用于制备如本发明的发明内容中所述的式II-A的化合物的方法,其中,
- [0333] R¹是C₁-C₄烷基
- [0334] 该方法包括使式III的化合物烷基化,其中烷基化剂是二烷基硫酸酯。
- [0335] 实施方案1C.如本发明的发明内容中所述的式IV的化合物及其盐,其中,

- [0336] R^1 是甲基、乙基或丙基；
- [0337] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基或乙基；并且
- [0338] R^4 是未取代的苄基。
- [0339] 实施方案1D. 用于制备如本发明的发明内容中所述的式II-B的化合物的方法，其中，
- [0340] R^1 是甲基、乙基或丙基；并且
- [0341] R^2 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基，
- [0342] 该方法包括使式IV的化合物还原，其中，
- [0343] R^1 是甲基、乙基或丙基；
- [0344] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基或乙基；并且
- [0345] R^4 是未取代的苄基，
- [0346] 其中，还原剂包括催化剂。
- [0347] 实施方案1E. 用于制备如本发明的发明内容中所述的式IV的化合物的方法，其中，
- [0348] R^1 是甲基、乙基或丙基；
- [0349] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为甲基、乙基或丙基；并且
- [0350] R^4 是未取代的苄基，
- [0351] 该方法包括使式V的化合物或其盐与二-(C_1 - C_4 烷基)丙二酸酯或其盐反应，其中，
- [0352] R^1 是甲基、乙基或丙基；并且
- [0353] R^4 是未取代的苄基，
- [0354] 该二-(C_1 - C_4 烷基)丙二酸酯或其盐选自：丙二酸二甲酯、丙二酸二乙酯、丙二酸二异丙酯或丙二酸二正丙酯，或它们的钠盐、锂盐或钾盐。
- [0355] 实施方案1F. 制备如本发明的发明内容中所述的式I的化合物的方法，其中，
- [0356] R^1 是甲基、乙基或丙基，
- [0357] 该方法包括使式II-A的化合物与式VI的化合物接触，其中，
- [0358] R^1 是甲基、乙基或丙基，
- [0359] 式II-A的化合物通过本发明的发明内容中所述的用于制备式II-A 的化合物的方法制备。
- [0360] 实施方案1G. 用于制备如本发明的发明内容中所述的式I的化合物的方法，其中，
- [0361] R^1 是甲基、乙基或丙基，
- [0362] 该方法包括使式II-B的化合物与式VI的化合物接触，其中，
- [0363] R^1 是甲基、乙基或丙基；并且
- [0364] R^2 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基，
- [0365] 式II-B的化合物通过本发明的发明内容中所述的用于制备式II-B 的化合物的方法制备。
- [0366] 式I和IV的化合物可以通过合成有机化学领域中已知的一般方法制备。以下方案1-11中所述的方法和变体中的一者或多者可以用于制备式I 和IV的化合物。除非另外指明，否则在可用于制备式I、II和IV的化合物的式II-A、II-B、III、IV、V和VI的化合物中， A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文本发明的发明内容中所定义。
- [0367] 如方案1中所示，可以通过使式II-A的酸(即， R^2 是H)与式VI的胺在存在脱水偶联

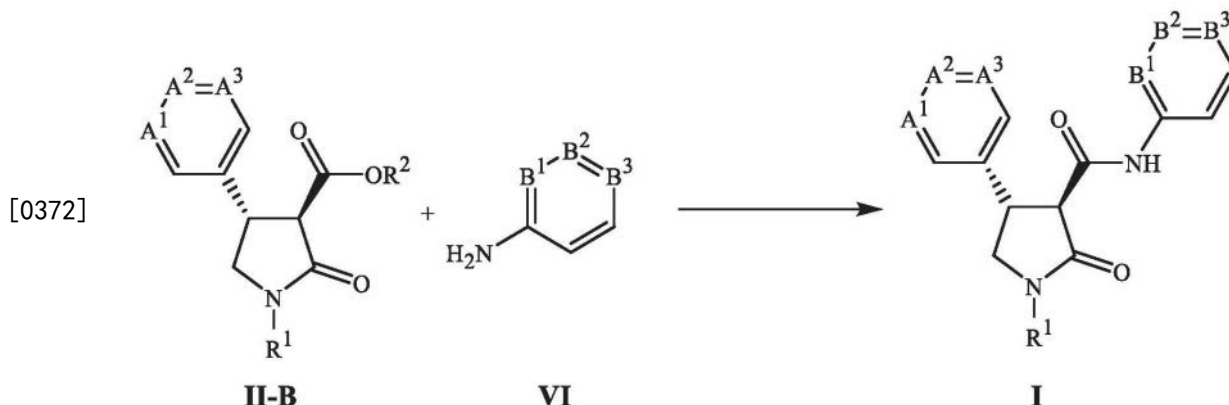
剂的情况下反应来制备式I的化合物,该脱水偶联剂为诸如丙基膦酸酐、二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺、N,N'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑鎓或2-氯-1-甲基碘代吡啶鎓。聚合物负载的试剂也是合适的,诸如聚合物负载的环己基碳二亚胺。通常在0℃至60℃的温度下,在溶剂诸如二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺或乙酸乙酯中,在存在碱诸如三乙胺、N,N-二异丙胺或1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯的情况下,进行这些反应。关于使用丙基膦酸酐的偶联条件,参见“Organic Process Research&Development”,2009年,第13卷,第900至906页。另选地,可以通过用氯化试剂诸如亚硫酰氯制备酰氯来首先活化式II-A的化合物(即,R²是H)。然后可以使活化的中间体与式VI的化合物接触以制备式I的化合物。

[0368] 方案1



[0370] 如方案2中所示,可以通过在不存在或存在有机溶剂的情况下加热式 II-B的化合物(即,R²是C₁-C₄烷基)和式VI的胺来得到式I的化合物。溶剂可以是一种溶剂或任何两种或三种溶剂的组合,这些溶剂为诸如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲苯、甲苯、氯苯。温度可以是,在100℃至200℃的范围内持续1小时至20小时,优选地在140℃至150℃的范围内持续3小时至10小时。

[0371] 方案2



[0373] 值得注意的是式I的化合物,其中,R¹是CH₃,其余变量如下定义。

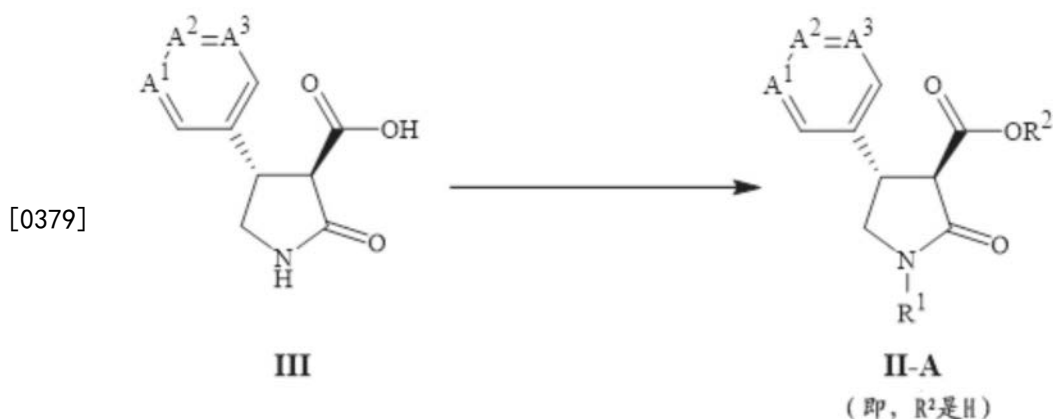
化合物编号		M.P. °C
I-1	A ¹ 是CCF ₃ , A ² 是CH, A ³ 是CH, B ¹ 是CF, B ² 是CH, 并且B ³ 是CH	*
I-2	A ¹ 是CCF ₃ , A ² 是CH, A ³ 是CH, B ¹ 是CF, B ² 是N, 并且B ³ 是CF	139-140
I-3	A ¹ 是N, A ² 是CCF ₃ , A ³ 是CH, B ¹ 是CF, B ² 是CF, 并且B ³ 是CH	*
[0374] I-4	A ¹ 是CCH ₃ , A ² 是N, A ³ 是COCHF ₂ , B ¹ 是CF, B ² 是CF, 并且B ³ 是CH	*
I-5	A ¹ 是CH, A ² 是CCF ₃ , A ³ 是CH, B ¹ 是CF, B ² 是CF, 并且B ³ 是CH	164- 165.7
I-6	A ¹ 是CH, A ² 是CCF ₃ , A ³ 是CH, B ¹ 是CF, B ² 是N, 并且B ³ 是CF	*

[0375] *参见用于¹H NMR数据的合成实施例。

[0376] 通过本领域技术人员熟知的方法,可以将式II-B的酯水解成式4的酯的式II-A的酸。该水解可以利用含水碱或含水酸进行,通常在存在共溶剂的情况下进行。用于该反应的合适的碱包括但不限于:氢氧化物,诸如,氢氧化钠和氢氧化钾;以及碳酸盐,诸如,碳酸钠和碳酸钾。用于该反应的合适的酸包括但不限于:无机酸,诸如,盐酸、氢溴酸和硫酸;以及有机酸,诸如,乙酸和三氟乙酸。多种共溶剂适用于该反应,这些共溶剂包括但不限于甲醇、乙醇和四氢呋喃。该反应在-20°C至溶剂沸点范围内的温度下进行,通常在0°C至100°C范围内的温度下进行。

[0377] 如方案3中所示,可以通过使式III的化合物与烷基化剂在存在碱的情况下反应来制备式II-A的化合物。用于该反应的合适的甲基化试剂包括烷基卤化物、硫酸二烷基酯、碳酸二烷基酯或磷酸三烷基酯。用于反应的合适的碱包括:碱金属氢化物,诸如,氢化钠;或碱金属醇盐,诸如,异丙醇钠和叔丁醇钾;或碱金属氢氧化物,诸如,氢氧化钾和氢氧化钠;或碱金属碳酸盐,诸如,碳酸钾和碳酸铯;或碱,诸如,在溶剂(诸如,四氢呋喃、甲苯、异丙醇、乙腈和二氯甲烷)中的双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠和二异丙基氨基锂。

[0378] 方案3



[0380] 值得注意的是式II-A的化合物,其中,R¹是CH₃,其余变量如下定义。

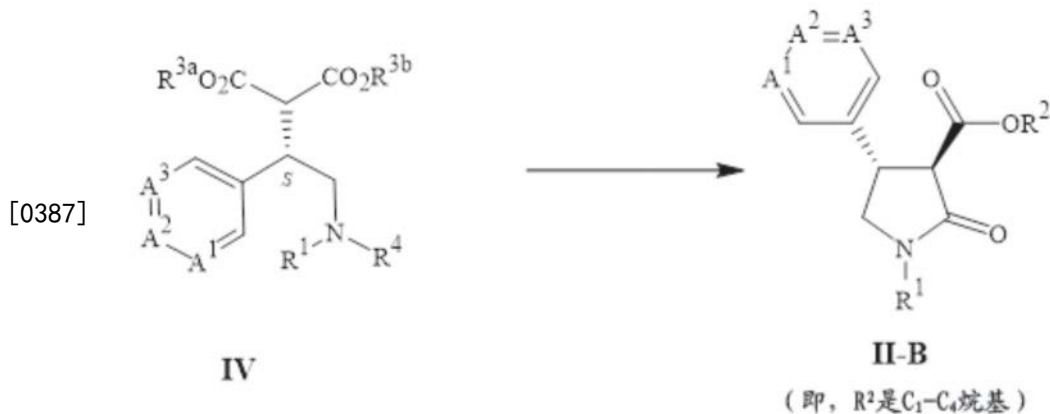
化合物编号	M.P. °C
[0382] II-A-1	A ¹ 是CCF ₃ , A ² 是CH, 并A ³ 是CH *
[0383] II-A-3	A ¹ 是CH, A ² 是CCF ₃ , 并且A ³ 是CH 158-164

[0384] *参见用于¹H NMR数据的合成实施例。

[0385] 如方案4中所示,可以通过还原式IV的化合物并随后原位环化所得中间体胺来得

到式II-B的化合物。从式IV的化合物中去除苄基的方法在一些文献中是已知的,这些方法包括在存在钯碳的情况下进行催化氢化反应,使用雷尼镍进行还原反应或进行转移氢化(参见,例如,“Bull.Chem.Soc. Japan”,2004年,第77卷第7期,第1405至1406页;以及“Synthesis”,1987年,第1卷,第53至55页)。

[0386] 方案4



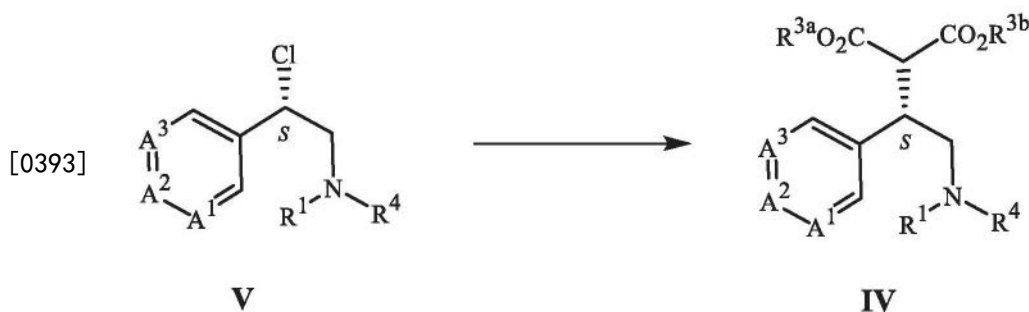
[0388] 值得注意的是式II-B的化合物,其中,R¹是CH₃,其余变量如下定义。

化合物编号	M.P.°C (或者 M.S)
[0389] II-B-1 A ¹ 是 CCF ₃ , A ² 是 CH, A ³ 是 CH, 并且 R ² 是 CH ₃	*
II-B-3 A ¹ 是 N, A ² 是 CCF ₃ , A ³ 是 CH, 并且 R ² 是 CH ₃	*
II-B-5 A ¹ 是 CH, A ² 是 CCF ₃ , A ³ 是 CH, 并且 R ² 是 CH ₂ CH ₃	316

[0390] *参见用于¹H NMR数据的合成实施例。

[0391] 如方案5中所示,可以通过使式V的氯化物与碱金属丙二酸盐(诸如,钾、钠、锂或铯盐)在有机溶剂(诸如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈)中反应来制备式IV的化合物。可以通过使二-(C₁-C₄烷基)丙二酸酯与无机碱反应来原位产生碱金属丙二酸盐,该无机碱为诸如但不限于碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯。通常,该反应在约15°C至约60°C的温度下进行,优选在约25°C的温度下进行。

[0392] 方案5



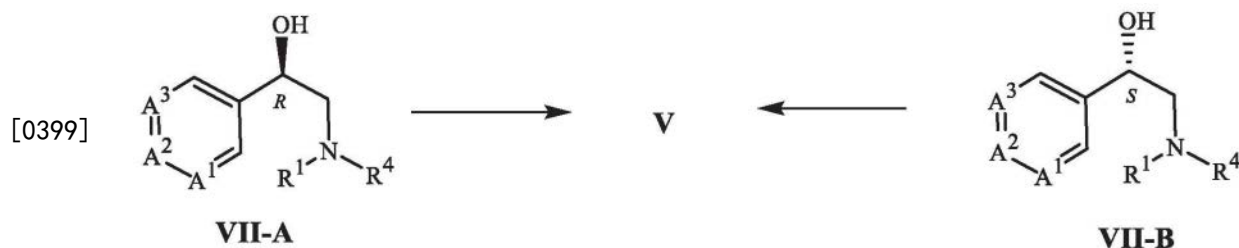
[0394] 值得注意的是式IV的化合物,其中,R¹是CH₃,R^{3a}是CH₃,R^{3b}是 CH₃,R⁴是CH₂Ph(即,未取代的苄基),并且其余变量如下定义。

化合物编号		M.P. °C
IV-1	A ¹ 是 CCF ₃ , A ² 是 CH, 并且 A ³ 是 CH	*
[0395] IV-3	A ¹ 是 N, A ² 是 CCF ₃ , 并且 A ³ 是 CH	*
IV-4	A ¹ 是 CCH ₃ , A ² 是 N, 并且 A ³ 是 COCHF ₂	*
IV-5	A ¹ 是 CH, A ² 是 CCF ₃ , 并且 A ³ 是 CH	*

[0396] *参见用于¹H NMR数据的合成实施例。

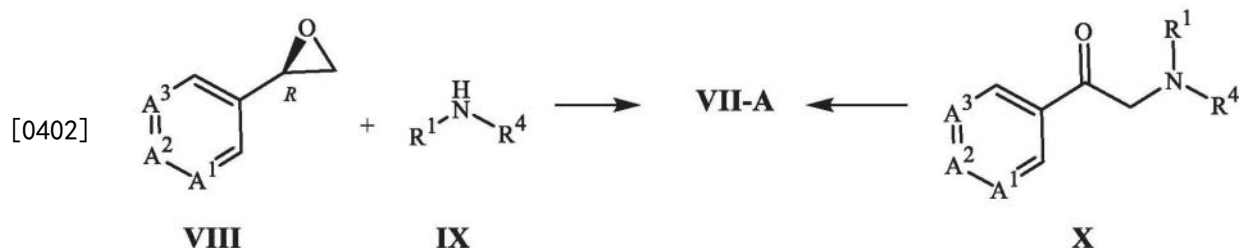
[0397] 如方案6中所示,可以通过用氯化试剂处理式VII-A的氨基醇来制备式V的化合物,该氯化试剂为诸如但不限于亚硫酸氯或草酰氯。通常,可以用1当量至2当量的氯化试剂,在0°C至40°C范围内的温度下,在溶剂中进行该反应,该溶剂为诸如但不限于氯化乙烯、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈或四氢呋喃。另选地,可以通过使式VII-B的氨基醇与甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯、邻甲苯磺酰氯、间甲苯磺酰氯在存在碱的情况下反应来制备式V的化合物。用于该反应的合适的碱包括但不限于吡啶、吗啉或三乙胺、吡啶或N,N-二异丙基乙胺。溶剂可以是但不限于氯化乙烯、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈或四氢呋喃。通常,在0°C至40°C范围内的温度下,用1当量至4当量的氯化试剂进行该反应。

[0398] 方案6



[0400] 如方案7中所示,可以通过使式VIII的环氧化物(即,环氧乙烷)与式IX的胺反应来制备式VII-A的化合物。通常,该反应在约80°C至160°C的净温度下进行。可以在约80°C至160°C范围内的温度下,在溶剂中进行该反应,该溶剂为诸如乙腈、甲苯、二甲苯、均三甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜和N-甲基-2-吡咯烷酮。相对于式VIII的环氧化物(即,环氧乙烷),可以使用1当量至5当量的式IX的胺,优选使用约1.1当量的式IX的胺。另选地,可以通过使式X的 α -氨基酮或它们的盐酸盐、氢溴酸盐或三氟乙酸盐形式不对称还原来制备式VII-A的化合物。本领域技术人员认识到,可以在存在催化剂的情况下通过氢化作用进行这种不对称还原。用于该反应的合适催化剂包括基于钌的体系(参见,“J. Am. Chem. Soc.”, 1988年,第110卷,第629至631页;“J. Am. Chem. Soc.”, 2000年,第122卷,第6510至6511页;“Tetrahedron: Asymmetry”, 2010年,第2479至2486页)以及基于铑的体系(参见,“J. Am. Chem. Soc.”, 1990年,第112卷,第5876至5878页)。

[0401] 方案7

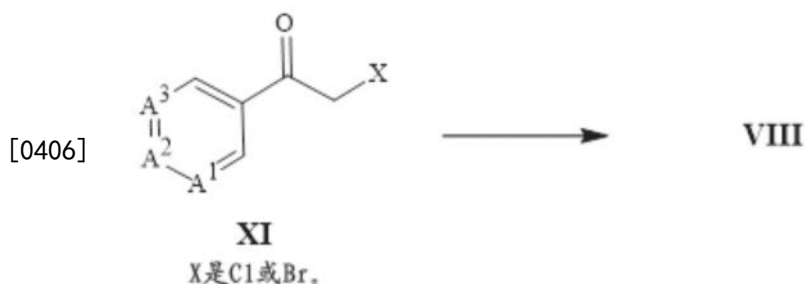


[0403] 本领域技术人员认识到,可以通过用式IX的胺处理式VIII的(S)-对映异构体并且

通过使式X的 α -氨基酮不对称还原来制备式VII-B的对映体化合物。

[0404] 如方案8中所示,可以通过使式XI(其中,X是Cl或Br)的 α -卤代甲基酮不对称还原,然后在用碱处理之后原位环化,来制备式VIII的化合物。本领域技术人员认识到,可以在存在甲酸或甲酸盐作为氢源的情况下通过不对称转移氢化(参见,“J. Am. Chem. Soc.”,1996年,第118卷,第2521至2522页;“J. Org. Chem.”,2005年,第70卷,第3188至3197页;“Org. Lett.”,2002年,第4卷,第4373至4376页;“Tetrahedron”,2004年,第60卷,第7411至7417页),或者在存在氢气(气体)作为氢源的情况下通过氢化作用(参见,“J. Am. Chem. Soc.”,2011年,第133卷,第14960至14963页;“Org. Lett.”,2007年,第9卷,第255页),进行不对称还原。

[0405] 方案8



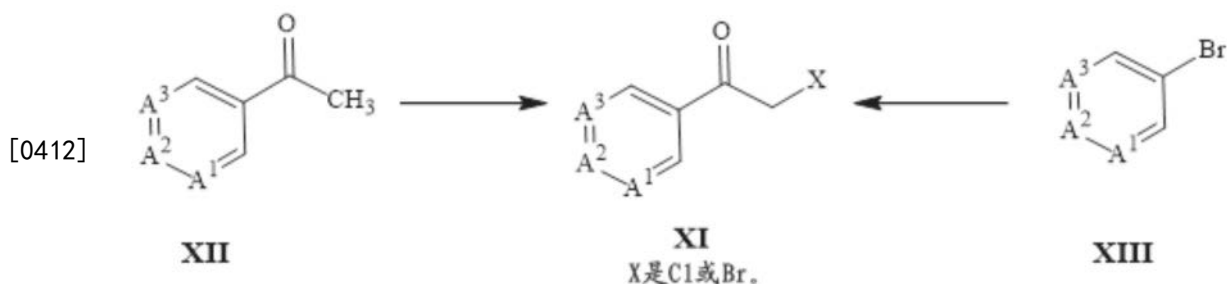
[0407] 如方案9中所示,可通过在约20°C至130°C、优选在20°C至60°C下使式XI的 α -卤代甲基酮与式IX的胺在溶剂中反应来制备式X的化合物,该溶剂诸如但不限于丙酮、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、二甲苯、均三甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜或N-甲基-2-吡咯烷酮。可以以约1至约5当量、优选1.1当量的量使用式IX的胺。

[0408] 方案9

[0409] XI+IX→X

[0410] 如方案10中所示,可以通过用氯化试剂卤化式XII的甲基酮来制备式XI的化合物。氯化试剂可以是N-氯代琥珀酰亚胺、氯、磺酰氯、强氯精、在氯化铵存在下的过硫酸氢钾、或在氯化钠存在下的过硫酸钾。本领域技术人员认识到,可以通过使式XIII的溴化合物与金属镁、二异丙基氯化镁或二异丙基溴化镁反应形成芳基镁化合物,然后使其与N-甲氧基-N-甲基氯乙酰胺反应,制备式XI的化合物(参见,“Tetrahedron”,2003年,第59卷,第1317至1325页)。另选地,可以通过使式XIII的化合物与正丁基锂在-30°C至-78°C、优选在-60°C至-78°C下反应,然后淬灭芳基锂中间体,来制备式XI的化合物;该芳基锂中间体通过N-甲氧基-N-甲基氯乙酰胺在-78°C至0°C下在溶剂(诸如,四氢呋喃、二乙醚、叔丁基甲基醚、1,4-二氧六环)、优选在叔丁基甲基醚中原位生成。

[0411] 方案10



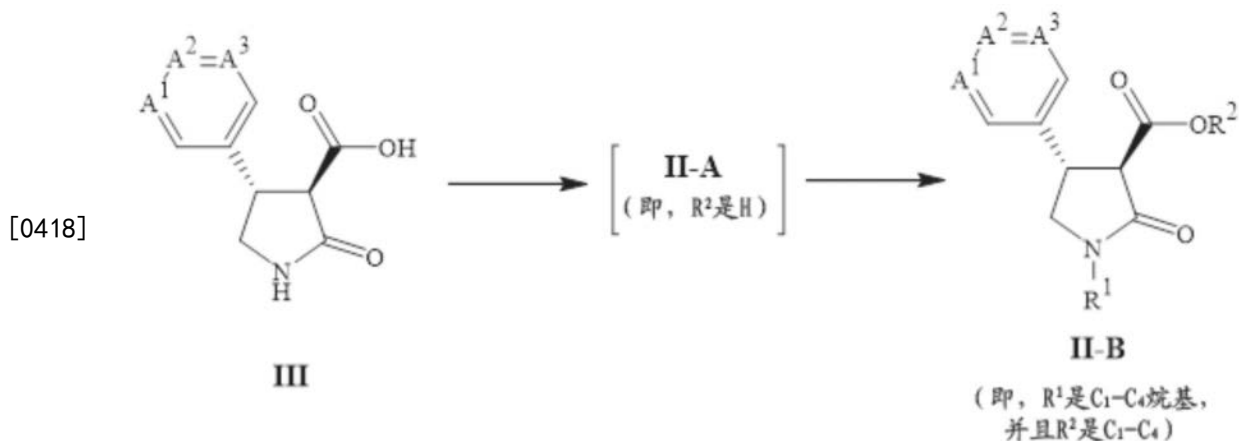
[0413] 值得注意的是式XI的化合物,其中,变量如下定义。

	化合物编号		M.S.
[0414]	XI-3	A ¹ 是N, A ² 是CCF ₃ , A ³ 是CH, 并且X是Br	316
	XI-4	A ¹ 是CCH ₃ , A ² 是N, A ³ 是COCHF ₂ , 并且X是Br	*
	IV-5	A ¹ 是CH, A ² 是CCF ₃ , A ³ 是CH, 并且X是Cl	*

[0415] *参见用于¹H NMR数据的合成实施例。

[0416] 如方案11中所示,可以通过式III的化合物的两次序列烷基化来制备式II-B的化合物。在该方法中,使用上文针对方案3(N-烷基化)所述的条件,然后用第二烷基化剂进行原位烷基化以制备式II-B的化合物(O-烷基化),制备式II-A的化合物。该序列另选地被称为“两步一锅”反应。促进O-烷基化的条件包括使制备的式II-A的化合物与足量的硫酸二甲酯(R²是Me)或硫酸二乙酯(R²是Et)和另外的碱(例如,碳酸钾)接触以制备式II-B的化合物。另选地,可以通过使制备的式II-A的化合物与酸(例如,硫酸)和另外的甲醇(R²是Me)或乙醇(R²是Et)接触,在酸性条件下实现O-烷基化。用于“两步一锅”反应的合适溶剂与方案3中用于制备式II-A的化合物所列出的那些试剂相同。

[0417] 方案11



[0419] 本领域技术人员认识到,可以将各种官能团转化为其他官能团以提供不同的式I的化合物。对于以简单和直接的方式说明官能团的相互转化的有价值的资源,参见Larock, R.C.的“Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations”,第二版,Wiley-VCH,New York,1999年。

[0420] 应当认识到,上述针对制备式I的化合物所述的一些试剂和反应条件可能不适合中间体中存在的某些官能团。在这些情况下,将保护/去保护序列或官能团相互转化结合到合成中将有助于获得期望的产物。保护基团的使用和选择对于化学合成领域的技术人员而言是显而易见的(参见,例如,Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第二版; Wiley: New York, 1991年)。本领域技术人员将认识到,在某些情况下,在引入如任何单独的方案中描述的给定试剂之后,可能需要执行未详细描述的其他常规合成步骤以完成式I的化合物的合成。本领域技术人员还将认识到,可能需要以除呈现的特定顺序之外的顺序执行上述方案中所示步骤的组合以制备式I的化合物。

[0421] 本领域技术人员还将认识到,式I的化合物和本文所述的中间体可以经受各种亲电子反应、亲核反应、自由基反应、有机金属反应、氧化反应和还原反应,以添加取代基或使

现有取代基改性。

[0422] 无需进一步详细说明,相信使用前述描述的本领域技术人员可以最大程度地利用本发明。因此,以下实施例被解释为仅仅是例示性的,并且无论如何,均不会以任何方式限制本公开。以下实施例中的步骤说明了整个合成转化中每个步骤的过程,并且每个步骤的起始物质可能不一定通过其他实施例或步骤中描述的特定制备过程来制备。除色谱溶剂混合物或另外指明的情况之外,百分比均以重量计。除非另外指明,否则色谱溶剂混合物的份数和百分比均按体积计。除非另外指明,否则在500MHz下从 CDCl_3 溶液中的四甲基硅烷中以ppm低场报告¹H NMR光谱。“s”表示单峰,“d”表示双峰,“dd”表示双二重峰,“t”表示三峰,“q”表示四峰,“m”表示多峰,“br t”表示宽三峰,“br d”表示宽双峰,“br s”表示宽单峰。根据通过手性高效液相色谱(HPLC)分析确定的对映体比率(ER)计算对映体过量(e.e.),其中,使用Chiralpak[®] AD-H或Chiralpak[®] AS(环氧乙烷)柱,用己烷/异丙醇的混合物(比率范围为85:15至99:1)洗脱,流速为1.0mL/min至1.5mL/min,柱温度为30℃。

[0423] 合成实施例1

[0424] (3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0425] 步骤A: (3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷羧酸的制备

[0426] 在20℃下,将硫酸二甲酯(57.6g,0.458mol)滴加到(3R,4S)-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷羧酸(50g,0.183mol)和氢氧化钾(34.2g,0.549mol)的异丙醇(350mL)混合物中。将反应混合物在20℃下搅拌1小时,并且用水(200mL)淬灭。减压浓缩所得的溶液以去除过量的异丙醇,然后用浓盐酸酸化,并用二氯甲烷(2×200mL)萃取。从叔丁基甲基醚/庚烷中浓缩并结晶,得到灰白色固体状的标题化合物(37g,0.132mol,93% e.e.)。

[0427] ¹H NMR (400MHz, dms_o-d₆) δ 2.81 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H)。M.P. = 93.1℃。

[0428] 步骤B: (3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0429] 在将温度保持在低于10℃的条件下,向(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷羧酸(即,步骤A中得到的产物)(150g,0.522mol)的二氯甲烷(600mL)溶液中滴加三乙胺(57.1g,0.564mol)和甲磺酰氯(62.8g,0.548mol)。将所得混合物在5℃下搅拌1小时,然后在低于10℃的温度下滴加2-氟苯胺(60.9g,0.548mol)。将反应混合物在5℃下搅拌30分钟,然后在低于10℃的温度下滴加三乙胺(57.1g,0.564mol)。在15℃下搅拌1小时之后,用1N盐酸水溶液(600mL)淬灭反应,并收集有机层。然后用饱和碳酸氢钠水溶液(600mL)洗涤有机层,之后再用水(600mL)洗涤有机层。减压浓缩,并从异丙醇中结晶,以得到白色结晶固体状的标题化合物(149g,0.392mol,99% e.e.)。

[0430] ¹H NMR (dms_o-d₆) δ 2.85 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 10.13 (s, 1H)。M.P. = 141.9℃。

[0431] 合成实施例2

[0432] (3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺

胺的替代制备

[0433] 步骤A: 2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酮1:1盐酸盐的制备

[0434] 向2-溴-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酮(8.6g, 32.2mmol)和N-甲基-苯甲胺(3.7g, 30.6mmol)的二氯甲烷(300mL)溶液中加入碳酸钾(8.9g, 64.4mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌5小时。加入水(20mL), 并且再搅拌3小时。分离有机层, 用盐水洗涤并用MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 以得到浅黄色油状物。将粗油状物用二乙醚(100mL)稀释, 并在室温下在10分钟内加入盐酸水溶液的二乙醚(15mL, 2M)溶液。过滤所得的白色浆液, 用二乙醚(20mL)洗涤, 并抽吸干燥, 以得到白色固体状的标题产物(9.2g)。

[0435] ¹H NMR (dmsO-d₆) δ 2.81 (br s, 3H), 4.29 (br s, 1H), 4.47-4.52 (m, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H), 7.48 (br s, 3H), 7.62 (br s, 2H), 7.88 (br t, 1H), 8.14 (br d, 1H), 8.27 (d, 2H), 10.39 (br s, 1H)。

[0436] 步骤B: (αS)-α-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲醇的制备

[0437] 向装有2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酮1:1盐酸盐(即, 步骤A中得到的产物)(1.57g, 4.57mmol)、异丙醇(40mL)、氢氧化钾(1.8mL, H₂O中的5M)的高压釜反应器中加入二氯[(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶][(1R,2R)-(+)-1,2-二苯基乙二胺]钨(II)(CAS注册号478308-93-9)(2.3mg, 0.0018mmol)。通过用1,379kPa(200psi)的氮气加压并释放的五个循环, 然后通过用1,379kPa(200psi)的氢气加压并释放的三个循环, 对混合物进行脱气, 然后压入2758kPa(400psi)的氢气, 并在60°C下搅拌1小时。释放氢气, 减压浓缩反应混合物, 并用乙酸乙酯(50mL)稀释。然后, 用水(50mL)和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到浅棕色油状的标题产物(1.3g, 98% e.e.)。

[0438] ¹H NMR δ 2.34 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.78 (dd, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.44 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (s, 1H)。

[0439] 使用二氯[(S)-(-)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶][(1S,2S)-(-)-1,2-二苯基乙二胺]钨(II)(CAS注册号821793-37-7)作为催化剂类似地制备对映体:(αR)-α-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲醇。

[0440] 步骤C: (βS)-β-氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-3-(三氟甲基)苯乙胺的制备

[0441] 在5°C下, 在2分钟内, 向冰冷冷却的(αR)-α-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲醇(即, 步骤B中得到的产物)(5.6g, 18mmol)的二氯甲烷溶液(100mL)中加入亚硫酸氯(2.3g, 19.3mmol)。在添加完成之后, 除去冰浴, 将黄色混合物在23°C下搅拌3小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)淬灭, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到橙色油状的标题产物(6.2g), 将该产物直接用于下一步骤。

[0442] 替代制备: 在2分钟内向冰冷冷却的(αS)-α-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲醇(16g, 52mmol)的二氯甲烷溶液(180mL)(10°C)中加入甲磺酰氯(13.4g, 117mmol), 随后在5分钟内加入三乙胺(18mL, 129mmol)。在添加完成之后, 除去冰浴, 将黄色混合物在23°C下搅拌2小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到橙色油状的标题产物(18g)。

[0443] ¹H NMR δ 2.29 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.56 (m, 2H)。

[0444] 步骤D:1,3-二甲基2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸酯的制备

[0445] 在环境温度下,向(βS)-β-氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-3-(三氟甲基)苯乙胺(来自步骤C的6.2g粗制橙色油状物)的乙腈(100mL)溶液中加入丙二酸二甲酯(2.8g,22.7mmol)和碳酸钾(5g)。将混合物在25℃下搅拌24小时,用饱和氯化铵水溶液(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mL)萃取,分离有机层,并减压浓缩,得到浅黄色油状物(8.2g)。从甲醇/水(40mL:10mL)中结晶出粗制油状物,以得到白色固体状的标题产物(5g,97%e.e.)。

[0446] $^1\text{H NMR}$ δ 2.18 (s,3H),2.60 (dd,1H),2.70 (dd,1H),3.40 (d,1H),3.44 (s,3H),3.55 (d,1H),3.72 (s,3H),3.73 (m,1H),3.77 (m,1H),7.12 (m,2H),7.22-7.27 (m,3H),7.36-7.40 (m,3H),7.48 (d,1H)。

[0447] 步骤E:(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯

[0448] 向500mL Parr振荡器中加入1,3-二甲基2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸酯(即,步骤D中得到的产物)(8.1g,19.1mmol)、甲醇(50mL)和10%钯碳(2.0g,含约50%的水)。通过用345kPa(50psi)的氢气加压并释放的5个循环对混合物进行脱气,然后在24℃下在345kPa(50psi)的氢气下振荡6小时。过滤混合物以去除钯碳,减压浓缩滤液,得到白色固体状的标题产物(5.8g,97%e.e.)。

[0449] $^1\text{H NMR}$ δ 2.96 (s,3H),3.44 (dd,1H),3.58 (d,1H),3.79 (s,3H),3.83 (t,1H),4.08 (q,1H),7.43 (d,1H),7.48 (m,2H),7.56 (d,1H)。

[0450] 步骤F:(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0451] 将(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯(即,步骤E中得到的产物)(5.8g,19.2mmol)、2-氟苯胺(2.6g,23mmol)和二甲苯(50mL)的混合物加热到回流温度,并持续12小时,同时蒸馏出产生的甲醇以使罐温保持在142℃下。通过HPLC监测反应过程,直到转化率大于97%。通过蒸馏将混合物浓缩至约15mL,在将混合物冷却至50℃之后,加入己烷(60mL),并通过冰浴将混合物冷却至2℃。将浆液过滤,并将得到的滤饼用己烷(30mL)冲洗,真空干燥,得到灰白色固体状的标题产物(6.6g,97%e.e.)。

[0452] $^1\text{H NMR}$ δ 3.02 (s,3H),3.47 (dd,1H),3.64 (d,1H),3.82 (t,1H),4.19 (q,1H),7.04-7.10 (m,3H),7.50-7.61 (m,4H),8.23 (dt,1H),9.90 (br s,1H)。

[0453] 替代制备:在室温下,向(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯(即,步骤E中得到的产物)(2.55g,8.4mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入水(10mL),然后加入4N的氢氧化钠水溶液(20mL),将得到的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物减压浓缩至约20mL,然后在冰浴中冷却,并用1N的盐酸水溶液酸化至pH=2。将所得浆液用乙酸乙酯(50mL)萃取,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到2.5g的白色固体。将该固体溶解在二氯甲烷(30mL)中,并加入N,N-二甲基甲酰胺(2滴)和草酰氯(1.0mL),将得到的混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到淡黄色固体。向该黄色固体中加入二氯甲烷(50mL)、碳酸钾(2g)和2-氟苯胺(0.9mL),将得到的混合物在室温下搅拌30分钟,然后,用水(50mL)和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到灰白色固体,将该灰白色固体从己烷/乙酸乙酯(100mL至5mL)中再结晶,以得到白色固体状的标题产物(2.38g,97%e.e.)。

[0454] 合成实施例3

[0455] (3S,4S)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0456] 步骤A: (2R)-2-[4-(三氟甲基)苯基]环氧乙烷的制备

[0457] 向2-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-乙酮(22g,98.8mmol)、乙腈(85mL)和[N-(1[N-[(1S,2S)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲苯磺酰胺基-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-三甲基苯]-钇(CAS注册号174813-81-1,123mg,0.198mmol)的混合物中加入甲酸钠(30.3g,494mmol)的水(85mL)溶液。将所得混合物在40℃下搅拌3.5小时,然后加入4N氢氧化钠水溶液(50mL),并在室温下搅拌5小时。分离有机层,并对其减压浓缩以得到棕色油状物,通过柱色谱法纯化得到的棕色油状物,以得到透明油状的标题化合物(16g,94% e.e.)。

[0458] $^1\text{H NMR}$ δ 2.78(dd,1H),3.19(dd,1H),3.92(m,1H),7.40(d,2H),7.61(d,2H)。

[0459] 步骤B: (βS)-β-氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-4-(三氟甲基)苯乙胺的制备

[0460] 将(2R)-2-[4-(三氟甲基)苯基]环氧乙烷(即,步骤A中得到的产物)(36.4g,193mmol)和N-甲基-苯甲胺(23.5g,193mmol)的混合物在100℃下搅拌3小时(通过HPLC监测该过程),将混合物冷却至室温之后,加入二氯甲烷(400mL),并将混合物在冰浴下冷却至5℃,然后在20分钟内加入亚硫酸氯(24.2g,203mmol)。移去冰浴,将反应混合物在环境温度(23℃)下搅拌5小时。将所得的黄色溶液倒入冰水(400mL)中。分离有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到浅棕色油状的标题化合物(51g)。

[0461] $^1\text{H NMR}$ δ 2.30(s,3H),2.96(m,2H),3.49-3.60(dd,2H),4.90(t,1H),7.12(m,2H),7.23-7.29(m,3H),7.40(d,2H),7.58(d,2H)。

[0462] 步骤C:1,3-二甲基2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸酯的制备

[0463] 在环境温度下向,向(βS)-β-氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-4-(三氟甲基)苯乙胺(即,步骤B中得到的产物)(36g粗浅棕色油状物,110mmol)的乙腈溶液(500mL)中加入丙二酸二甲酯(17.4g,132mmol)和碳酸钾(22.8g,165mmol),并在25℃下搅拌24小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(300mL)稀释,用乙酸乙酯(300mL)萃取,分离有机层并减压浓缩,得到浅黄色油状物,通过柱色谱法纯化该浅黄色油状物,以得到浅黄色固体状的标题产物(40g)。

[0464] $^1\text{H NMR}$ δ 2.19(s,3H),2.57(dd,1H),2.68(dd,1H),3.39(d,1H),3.45(s,3H),3.53(d,1H),3.71(d,1H),3.73(s,3H),3.77(m,1H),7.10(m,2H),7.22-7.28(m,5H),7.52(d,2H)。

[0465] 步骤D: (3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯的制备

[0466] 向500mL Parr振荡器中加入1,3-二甲基2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]丙二酸酯(即,步骤C中得到的产物)(44g,104mmol)、甲醇(300mL)和10%钯碳(8.0g,含约50%的水)。通过用345kPa(50psi)的氢气加压并释放的5个循环对混合物进行脱气,然后在24℃下在345kPa(50psi)的氢气下振荡6小时。过滤混合物以去除钯碳,减压浓缩滤液,得到白色固体状的标题产物(29g,97% e.e.)。

[0467] $^1\text{H NMR}$ δ 2.96(s,3H),3.42(dd,1H),3.57(d,1H),3.79(s,3H),3.83(dd,1H),4.07(q,1H),7.35(d,2H),7.61(d,2H)

[0468] 步骤E: (3S,4S)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0469] 将(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酸甲酯(即,上文步骤D中得到的产物)(5g,16.6mmol)、2,6-二氟吡啶-3-胺(2.37g,18.2mmol)和二甲苯(45mL)的混合物加热到回流温度(142°C),并持续10小时,同时蒸馏出产生的甲醇以使罐温保持在142°C下。通过HPLC监测反应过程,直到转化率大于97%。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法纯化混合物,用35%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到5.88g的灰白色固体,将该灰白色固体从正氯丁烷(50mL)和己烷(75mL)的混合物中再结晶,以得到白色固体状的标题产物(2.3g,99.8%e.e.)。

[0470] $^1\text{H NMR}$ δ 3.02 (s,3H), 3.48 (dd,1H), 3.64 (d,1H), 3.81 (dd,1H), 4.12 (q, 1H), 6.78 (dd,1H), 7.49 (d,2H), 7.65 (d,2H), 8.72 (m,1H), 10.07 (s,1H)。

[0471] 合成实施例4

[0472] (3S,4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0473] 步骤A:2-氯-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙酮的制备

[0474] 在40分钟内,向冷却的(-76°C)5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(20.3g, 90mmol)的叔丁基甲基醚(500mL)溶液中加入正丁基锂溶液(50mL,在环己烷中为2M)。将得到的浅棕色溶液搅拌30分钟,同时在干冰-丙酮浴中将温度保持在-76°C至-72°C下。在-70°C至-73°C下,在30分钟内,加入2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(14.1g,103mmol)的叔丁基甲基醚(100mL)溶液,将得到的混合物在1小时内温热至5°C,然后用饱和盐酸铵水溶液(300mL)淬灭,分离有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到橙色油状的标题化合物(24g)。

[0475] $^1\text{H NMR}$ δ 4.70 (s,2H), 7.87 (d,1H), 8.45 (d,1H), 9.26 (s,1H)。

[0476] 步骤B:5-(2R)-2-环氧乙烷基-2-(三氟甲基)吡啶的制备

[0477] 向2-氯-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙酮(即,步骤A中得到的粗产物,22g)的乙腈(200mL)溶液中加入5:2的甲酸/三乙胺混合物(19.6g)和[N-(1[N-[(1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-甲苯磺酰胺基- κ N]氯[(1,2,3,4,5,6- η)-1,3,5-三甲基苯]-钆(CAS注册号174813-81-1,500mg, 0.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15小时,在此期间,通过HPLC监测该过程,直到剩余的乙酮少于1%。向反应混合物中加入4N的氢氧化钠水溶液(100mL),并搅拌2小时,分离有机层,减压浓缩,得到棕色油状物,通过柱色谱法纯化该棕色油状物,以得到淡黄色油状的标题化合物(13.7g)。

[0478] $^1\text{H NMR}$ δ 2.82 (dd,1H), 3.26 (dd,1H), 3.99 (m,1H), 7.68 (d,1H), 7.74 (d, 1H), 8.70 (s,1H)。

[0479] 步骤C:(β S)- β -氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶乙胺的制备

[0480] 将5-(2R)-2-环氧乙烷基-2-(三氟甲基)吡啶(即,步骤B中得到的产物)(13.5g, 71mmol)和N-甲基-苯甲胺(9.0g,74mmol)的混合物在100°C下搅拌3小时,在此期间,通过HPLC监测该过程。冷却至室温之后,加入二氯甲烷(200mL),并将混合物在冰浴下冷却至10°C,然后在30分钟内加入亚硫酸氯(10.2g,86mmol)。移去冰浴,将反应混合物在室温(23°C)下搅拌2小时。将黄色溶液倒入到冰水(200mL)中,分离有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到浅棕色油状的标题化合物(14g)。

[0481] ^1H NMR δ 2.33 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.60 (s, 1H)。

[0482] 步骤D: 1,3-二甲基-2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙基]丙二酸酯的制备

[0483] 在环境温度下,向(8S)- β -氯-N-甲基-N-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶乙胺(即,步骤C中得到的产物)(来自前一步骤的14g粗制浅棕色油状物)的乙腈(250mL)溶液中加入丙二酸钠二甲酯(16g, 104mmol, 由氢化钠和丙二酸二甲酯的四氢呋喃溶液新鲜制备的),并在25°C下搅拌24小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(200mL)萃取,分离有机层,并减压浓缩,得到淡黄色油状物。通过柱色谱法纯化粗制油状物,得到浅黄色固体状的标题产物(29g)。

[0484] ^1H NMR δ 2.22 (s, 3H), 2.60 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)。

[0485] 步骤E: (3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-吡咯烷甲酸甲酯的制备

[0486] 向500mL Parr振荡器中加入1,3-二甲基-2-[(1S)-2-[甲基(苯基甲基)氨基]-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]乙基]丙二酸酯(即,步骤D中得到的产物)(14g, 33mmol)、甲醇(80mL)和5%钯碳(2.3g)。通过用345kPa (50psi)的氢气加压并释放的5个循环对混合物进行脱气,然后在24°C下在345kPa (50psi)的氢气下振荡6小时。过滤混合物以去除钯碳,然后减压浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱法纯化滤液,得到白色固体状的标题产物(7.2g, 77% e.e.)。

[0487] ^1H NMR δ 2.97 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 4.13 (q, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)。

[0488] 步骤F (3S,4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0489] 将(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-吡咯烷甲酸甲酯(即,步骤E中得到的产物)(9.3g, 31mmol, 77% e.e.)和2,3-二氟苯胺(18g, 142mmol)的混合物在135°C下加热10小时,通过HPLC监测该反应过程,直到转化率大于98%。将混合物冷却至环境温度,用二氯甲烷(50mL)和正氯丁烷(50mL)对得到的固化残余物在环境温度下打浆30分钟,过滤浆液,抽吸干燥残余物,得到灰白色固体状的标题产物(7.1g, 98% e.e.)。

[0490] ^1H NMR δ 3.04 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.19 (q, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)。

[0491] 合成实施例5

[0492] 甲基(3S,4S)-4-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0493] 步骤A: 2-(二氟甲氧基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲基-吡啶的制备

[0494] 向搅拌的用氮气脱气的无水N,N-二甲基甲酰胺(660mL)中加入三丁基(1-乙氧基

乙烯基)锡(73g, 202mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(9.7g, 8.39mmol), 然后加入4-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基-吡啶(40g, 168mmol)。在80℃下, 在搅拌下加热所得的反应混合物。40小时之后, 加入另外量的钯催化剂(2.0g, 1.7mmol), 并继续加热直到确定反应完成(57h)。一旦冷却至环境温度, 则将反应混合物倒入到搅拌的氟化钾(122g, 2.1mol)的水(0.9L)溶液中, 并通过Celite®硅藻土助滤剂过滤得到的悬浮液。用二乙醚充分地洗涤滤饼, 将滤液倒入到分液漏斗中。分离水层, 并用二乙醚/己烷(1:1)的混合物萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并用MgSO₄干燥, 并过滤。在减压下, 在低温浴(14℃)中, 将滤液浓缩至1/4体积。通过硅胶色谱法(20:1至8:1的己烷的乙酸乙酯溶液)纯化剩余的粗物质, 得到油状的标题化合物(35.8g)。

[0495] ¹H NMR δ1.43 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.91 (q, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (t, 1H)。

[0496] 步骤B: 2-溴-1-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]乙酮的制备

[0497] 向搅拌在四氢呋喃(1.05L)和水(72mL)中的2-(二氟甲氧基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲基-吡啶(即, 步骤A中得到的产物)(35g, 0.153mol)中加入N-溴代琥珀酰亚胺(32.7g, 0.184mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时, 直到反应完成。减压浓缩反应混合物, 并使剩余的含水混合物在二氯甲烷(80mL)和水(50mL)之间分配。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用亚硫酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 并用MgSO₄干燥, 过滤。减压浓缩滤液, 并通过硅胶色谱法纯化残余的粗制油状物, 得到灰白色固体状的标题产物(38g)。

[0498] ¹H NMR δ2.56 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (t, 1H)。

[0499] 步骤C: 2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-(2R)-2-环氧乙烷基吡啶的制备

[0500] 向搅拌的2-溴-1-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]乙酮(即, 步骤B中得到的产物)(15.0g, 53.56mmol)的乙腈(无水, 265mL)溶液中加入甲酸/三乙胺络合物(5:2, 9.74g), 然后加入[N-(1[N-(1S, 2S)-2-(氨基-κN)-1, 2-二苯基乙基]-4-甲苯磺酰胺基-κN]氯[(1, 2, 3, 4, 5, 6-η)-1, 3, 5-三甲基苯]-钨(CAS注册号174813-81-1, 123mg, 0.198mmol)(1.13mg, 1.823mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌。反应在10分钟内完成。(该中间体2-溴-1-(2-二氟甲氧基-6-甲基-吡啶-4-基)-乙醇的对映体过量被测定为93%)。将反应混合物冷却至10℃。在5分钟内逐滴加入氢氧化钠(54mL, 在H₂O中为4N), 将反应温度保持在10℃下。将得到的混合物在室温下搅拌50分钟。使溶液分层。水层用二乙醚萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 并过滤。减压浓缩所得溶液, 得到深色油状的标题产物(7.5g), 其用于下一步骤中。

[0501] ¹H NMR δ2.45 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.49 (t, 1H)。

[0502] 步骤D: (βS)-β-氯--(二氟甲氧基)-N, 6-二甲基-N-(苯基甲基)-4-吡啶乙胺的制备

[0503] 在搅拌下, 将配备有冷水冷凝器的圆底烧瓶中的2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-(2R)-2-环氧乙烷基吡啶(即, 步骤C中得到的产物)(25g, 0.124mol)和N-甲基-苯甲胺(15.76g, 0.13mol)的混合物加热至100℃, 并保持1小时。将混合物冷却至环境温度, 并加入二氯甲烷(250mL)。将该溶液冷却至-5℃, 并以将反应温度保持为低于5℃的速率加入亚硫酸氯(18g, 0.151mol, 在50mL二氯甲烷中稀释)。添加完成之后, 将反应混合物在室温下再

搅拌13小时,并将其小心地加入到水中。用碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至为约8。分离水层,并用二氯甲烷萃取两次。用 MgSO_4 干燥合并的有机部分,过滤,并减压浓缩,得到油状的标题产物 (38g),将该产物直接用于下一步骤。

[0504] ^1H NMR δ 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.50 (t, 1H)。

[0505] 步骤E: 1,3-二甲基-2-[(1S)-1-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙基]丙二酸酯的制备

[0506] 在环境温度下,向(β S)- β -氯-(二氟甲氧基)-N,6-二甲基-N-(苯基甲基)-4-吡啶乙胺(即,步骤D中得到的粗制棕色油状物)(54g, 158mmol)的乙腈(750mL)溶液中加入丙二酸钠二甲酯(34g, 221mmol, 由氯化钠和丙二酸二甲酯和四氢呋喃新鲜制备的),并在环境温度下搅拌24小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (aq)(500mL)稀释,然后用乙酸乙酯(750mL)萃取。分离有机层,并减压浓缩,得到浅黄色油状物。通过柱色谱法纯化粗制油状物,得到浅黄色油状的标题产物(56g, 80% e.e.),该产物中掺杂有丙二酸二甲酯。加入甲醇(500mL),并在环境温度下搅拌20小时。通过过滤去除白色固体(其由标题化合物的低% e.e.产物组成)。减压浓缩滤液,得到浅黄色油状的标题产物(47g, 94% e.e.),该产物同样含有丙二酸二甲酯。

[0507] ^1H NMR δ 2.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.51-2.60 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.13-7.14 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.48 (t, 1H)。

[0508] 步骤F: (3R,4S)-4-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡咯烷甲酸甲酯的制备

[0509] 向500mL Parr振荡器中加入1,3-二甲基-2-[(1S)-1-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙基]丙二酸酯(即,步骤E中得到的产物)(16g, 36.7mmol)、甲醇(100mL)和10%钯碳(8g)。通过氮气-氢气的3个循环对混合物进行脱气,然后在环境温度下在345kPa(50psi)的氢气下振荡2小时。过滤混合物以去除钯(0)碳,然后减压浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱法纯化滤液,得到白色固体状的标题产物(9.9g)。

[0510] ^1H NMR δ 2.46 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.50 (t, 1H)。

[0511] 步骤G: 甲基(3S,4S)-4-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-吡咯烷甲酰胺的制备

[0512] 将(3R,4S)-4-[2-(二氟甲氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡咯烷甲酸甲酯(即,步骤F中得到的产物)(29g, 92.2mmol)、2,3-二氟苯胺(15.3g, 118mmol)和二甲苯(300mL)的混合物在142°C下加热16小时,通过NMR监测该反应过程,直到转化率大于98%。在冷却至环境温度之后,将混合物减压浓缩至50mL,然后通过硅胶柱色谱法纯化该浓缩液,得到灰白色固体状的标题产物(32g, 94% e.e.)。

[0513] ^1H NMR δ 2.48 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.78 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 10.03 (s, 1H)。