

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680055257.0

[43] 公开日 2009年7月15日

[11] 公开号 CN 101484445A

[22] 申请日 2006.7.7

[21] 申请号 200680055257.0

[86] 国际申请 PCT/IB2006/052294 2006.7.7

[87] 国际公布 WO2008/007169 英 2008.1.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.7

[71] 申请人 皮瑞缪生命科学有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦

[72] 发明人 米纳珂史·斯瓦科默

曼瓦斯·沙科拉

普拉莫德库马尔·贾达夫

阿吉特·波黑德

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

代理人 戴建波

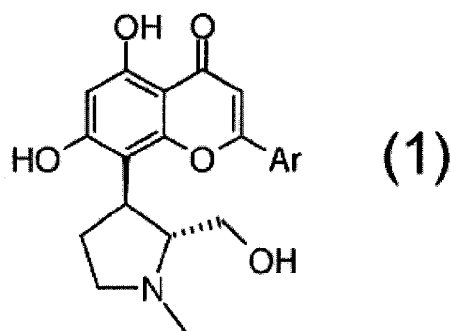
权利要求书5页 说明书20页 按照条约第19条的修改5页

[54] 发明名称

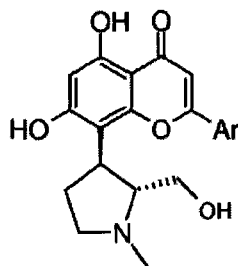
吡咯烷取代的黄酮的对映选择性合成

[57] 摘要

本发明涉及由式1所表示的用黄酮取代的吡咯烷的(+)-反式对映体或其盐的对应选择性合成,这种(+)-反式对映体或其盐是细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制剂,且可被用来治疗增殖紊乱例如癌症,式中Ar的含义如权利要求中所定义的。



1、一种制备由式 1 所表示的、用黄酮取代的吡咯烷的(+)-反式对映体或其药学上可接受的盐的方法:



式 1

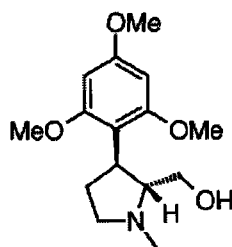
其中, Ar 是苯基, 其未被取代或被 1、2 或 3 种相同或不同取代基取代, 所述取代基选自: 卤素、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、羰基、C₁-C₄-烷氧羰基、C₁-C₄-亚烷基羟基、CONH₂、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、环烷基、NR₁R₂ 和 SR₃;

其中 R₁ 和 R₂ 各自独立地选自: 氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基羰基和芳基, 或者 R₁ 和 R₂, 和与它们结合的氮原子一起形成 5 元或 6 元环, 其可任选地含有至少一个额外的杂原子; 且

R₃ 选自氢、C₁-C₄-烷基、芳基和 SR₄, 其中 R₄ 是 C₁-C₄-烷基或芳基;

该方法包括以下步骤:

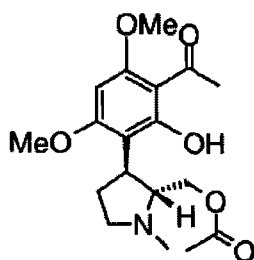
(a) 在存在选自多磷酸和路易斯酸的催化剂的情况下, 用乙酸酐来处理由式 A 表示的化合物



式 A

(下文称作化合物 A), 其中所述路易斯酸选自: 氯化锌、氯化铝、三氟化硼和三溴化硼, 得到由式 F 表示的(-)-反式-乙酸 3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧

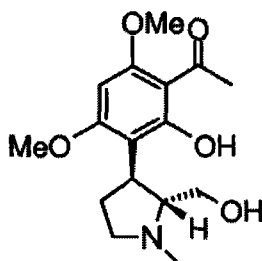
基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯;



式 F

(下文称作化合物 F);

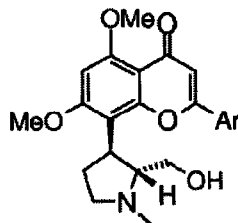
(b) 使用选自氢氧化钠和氢氧化钾的碱的水溶液处理化合物 F, 并将反应混合物的温度升至约 50°C, 得到由式 G 表示的(-)-反式-1-[2-羟基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮;



式 G

(下文称作化合物 G);

(c) 在存在选自氯化钠、正丁基锂、六甲基二硅叠氮化锂、二异丙基酰胺锂的碱和选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺和二噁烷的溶剂的情况下, 在氮气氛中, 将化合物 G 与式 ArCOOCH₃ 的酯 (其中 Ar 和式 1 中定义的一样) 接触, 随后进行酸催化环化, 以提供由式 2 表示的二甲氧基化合物;



式 2

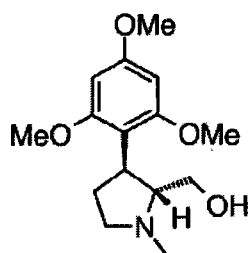
(下文称作化合物 2);

(d) 通过在 120-180°C 的温度将化合物 2 与选自盐酸吡啶、三溴化硼、三

氟化硼醚合物和三氯化铝的脱甲基化剂一起加热而将化合物 2 脱甲基，和
(e) 任选地，将所产生的由式 1 化合物转化成药学上可接受的盐。

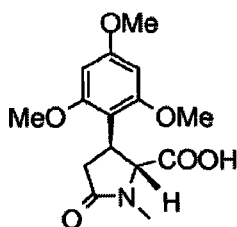
2、如权利要求 1 所述的方法，其中，Ar 是用氯取代的苯基。

3、一种制备在权利要求 1 所述方法的步骤 (a) 中所述的、式 A 所示的化合物(-)-反式-(1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)-甲醇的方法，



式 A

该方法包括：在溶剂中使用还原剂来处理式 E 所示的化合物(-)-反式-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸；

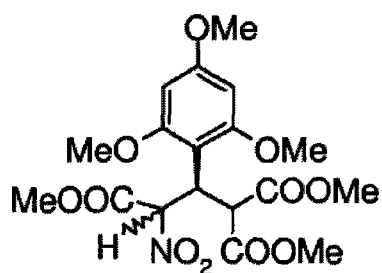


式 E

(下文称作化合物 E)。

4、如权利要求 3 所述的方法，其中，化合物 E 是通过以下方法制备的：

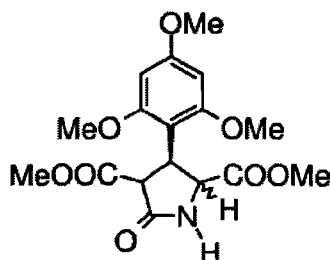
(a) 在溶剂中，在催化剂复合体、碱和分子筛的存在下，将丙二酸二甲酯立体定向地迈克尔加成至(E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯，得到由式 B 表示的(+)-三甲基-3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-三羧酸酯，其中，所述的催化剂复合体包括手性双(噁唑啉)配体和金属配合物：



式 B

(下文称作化合物 B);

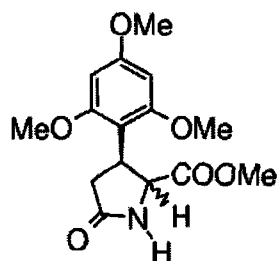
(b) 用还原剂在溶剂中处理在步骤 (a) 中获得的化合物 B, 得到由式 C 所示的(+)-二甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2,4-二羧酸酯;



式 C

(下文称作化合物 C);

(c) 在溶剂中用氯化钠处理化合物 C, 并将所产生的反应混合物加热至 120-170°C, 得到由式 D 所示的、作为顺式和反式异构体的混合物的(+)-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯;



式 D

(下文称作化合物 D);

(d) 在溶剂和碱中, 将化合物 D 与甲基化剂反应, 其中, 所述的碱选自于碱金属氢化物和碱金属碳酸盐; 随后, 在醇中用碱金属氢氧化物碱解所产生的顺式和反式化合物的混合物, 并将所产生的反应混合物加热至 50-100°C, 得到作为单一反式异构体的化合物 E。

5、如权利要求 4 所述的方法，其中，步骤 (a) 中的手性双(噁唑啉)配体是(3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(环丙烷-1,1-二基)双(8,8a-二氢-3aH-茚并[1,2d]唑)。

6、如权利要求 4 所述的方法，其中，步骤 (a) 中所用的金属配合物选自于：三氟甲烷磺酸镁、高氯酸镁、三氟甲烷磺酸铜、三氟甲烷磺酸锌、三氟甲烷磺酸镧、三氟甲烷磺酸镍、溴化镁、溴化铜、溴化锌、溴化镍、碘化镁、碘化铜、碘化锌、碘化镍、乙酰基丙酮酸镁、乙酰基丙酮酸铜、乙酰基丙酮酸锌和乙酰基丙酮酸镍。

7、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述的金属配合物是三氟甲烷磺酸镁。

8、如权利要求 4 至 7 之一所述的方法，其中，在权利要求 4 的步骤 (a) 中所用的碱选自于：三乙胺、二异丙胺、2,6-二甲基吡啶、N-甲基吗啉、N-乙基哌啶、咪唑和 5,6-二甲基苯并咪唑。

9、如权利要求 8 所述的方法，其中，所述的碱为 N-甲基吗啉。

10、如权利要求 4 至 9 之一所述的方法，其中，在权利要求 4 的步骤 (b) 中所用的还原剂是氯化亚锡。

11、如权利要求 10 所述的方法，其中，所述的溶剂为乙酸乙酯。

12、如权利要求 4 至 9 之一所述的方法，其中，在权利要求 4 的步骤 (b) 中所用的还原剂是兰尼镍。

13、如权利要求 12 所述的方法，其中，所述的溶剂选自于：四氢呋喃、二噁烷和 N,N-二甲基甲酰胺。

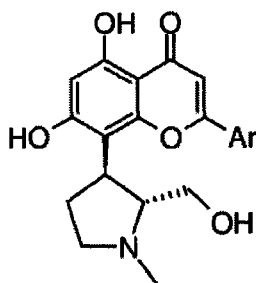
吡咯烷取代的黄酮的对映选择性合成

技术领域

本发明涉及由式 1 所表示的化合物的、用黄酮取代的吡咯烷的(+)-反式对映体或其盐的对映选择性合成，它们是细胞周期调节蛋白 (cyclin) 依赖性激酶的抑制剂，且可被用来治疗如癌症等增殖性疾病。

背景技术

细胞周期调节蛋白依赖性激酶 (CDK) 是控制细胞周期进程的重要的酶。人们预期，细胞周期调节蛋白依赖性激酶的抑制剂对各种增殖性疾病 (特别是癌症) 具有治疗效用。因此，CDK 已被确定为药物研究的靶标，且已发现和研究了許多 CDK 的小分子抑制剂。由以下通式 1 所表示的 CDK/细胞周期调节蛋白复合物 (complex) 的抑制剂：

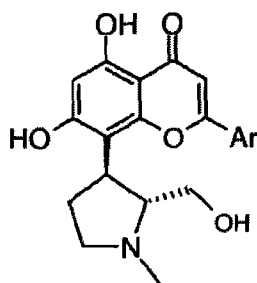


式 1

(其中 Ar 在下面的详细描述进行定义)已在 PCT/IB2006/052002 中进行了描述，此处该专利申请的全部合并至本申请中。这些化合物表现出对各种增殖性细胞系的良好选择性和细胞毒性。在前述专利申请中公开的新化合物具有两个手性中心，因此，其存在四个对映体，即(+)-反式、(-)-反式、(+)-顺式和(-)-顺式。正如迄今已开发的药物超过 80%的具有手性性质的事实所证明的，对于药物产业来说，手性已越来越重要。不同的对映体可在体内显示出完全不同的效果，

因而，所服用的两种或多种对映体形式中只有一个可能是有效的。在式 1 化合物的情况下，已观察到，只有(+)-反式对映体具有活性，而(-)-反式对映体是无活性的。本发明的发明人对式 1 的外消旋化合物以及它们单独对映体的功效进行了广泛的研究，并申请了 PCT/IB2006/052002。服用由式 1 所表示的任何化合物的活性(+)-反式对映体（基本没有其其它异构体），将从实质上降低药物剂量。由于由式 1 所表示的化合物的(+)-反式对映体作为细胞周期调节蛋白依赖性激酶抑制剂的重要性，因而有必要开发出用于生产它们的经济且有效率的合成方法。

本申请申请人的 PCT/IB2006/052002 描述了制备由下面式 1 所表示的用黄酮取代的吡咯烷的(+)-反式对映体的方法：



式 1

其中 Ar 在详细描述中进行定义。

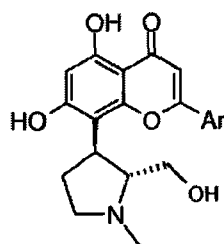
PCT/IB2006/052002 所描述的方法包括中间化合物的溶解和溶解的中间化合物随后转化为式 1 所表示的化合物。例如，(+)-反式-2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色烯-4-酮是通过溶解中间体即(±)-反式-[1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基]-甲醇、以及该中间体的(-)-反式异构体随后转化为(+)-反式-2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色烯-4-酮而制备的。中间体的(-)-反式异构体的制备包括以下步骤：用手性助剂处理其外消旋物，得到相应的(+)-和(-)-反式非对映盐，其后通过结晶来分离所需的非对映盐，并用碱处理以生成所需的(-)-反式对映体。这种溶解的方法包含大量的处理，而且使用拆解试剂使得此方法代价很高。将拆解试剂部分再循环是可行的，但这样的再循环代价很大，因为其需要额外的处理并且还产生废物。不需要的对映体不能被再循环并被丢弃。由于一半的外消旋物的丢失，在实验室规模合成时，所获得的关键中间体的最大理论收率只有 50%。此收率可能由

于需要高手性纯度（对映体超出量>95%）而被进一步降低。因此，确实需要开发出另一种不对称合成，其将以有效率的和更特定的方式提供所需的(+)-反式对映体。

本发明的目的在于提供制备由式1所表示的化合物的(+)-反式对映体的另一种方法，该方法是一种对映选择性方法。本发明的方法通过克服常规溶解（拆解）技术的缺点而允许有效率的大规模合成。

发明概述

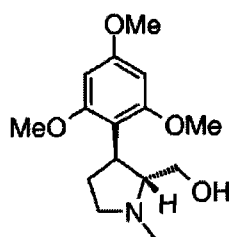
本发明提供了一种由式1所表示的化合物的(+)-反式对映体的对映选择性合成的新方法：



式1

其中，Ar 在详细描述中进行定义。

本发明的方法还包括式A化合物的对映选择性合成；该化合物是式1化合物的手性母体：



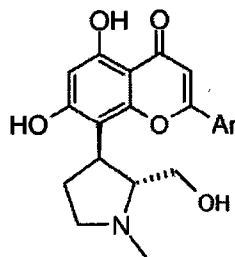
式A

本发明的方法提供了式1化合物的(+)-反式对映体的对映选择性合成，其消除了前述方法的缺点。

本发明的方法还具有成本和时间方面的额外优势，因为本发明方法中的所有中间体都是晶状的，且不需要进一步纯化。

发明的详细描述

更具体地，本发明提供了式 1 所表示的化合物的(+)-反式对映体的对映选择性合成的方法：



式 1

其中，Ar 是苯基，其未被取代或被 1、2 或 3 种相同或不同取代基取代，该取代基选自：卤素、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、羰基、C₁-C₄-烷氧羰基、C₁-C₄-亚烷基羟基、CONH₂、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、环烷基、NR₁R₂ 和 SR₃；

其中 R₁ 和 R₂ 各自独立地选自：氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基羰基和芳基，或者 R₁ 和 R₂ 和与它们相连的氮原子一起形成 5 元或 6 元环，其可任选地含有至少一个另外的杂原子；且

R₃ 选自氢、C₁-C₄-烷基、芳基和 SR₄，其中 R₄ 是 C₁-C₄-烷基或芳基。

为公开的目的，以下所列的是用来描述本发明化合物的各种术语的定义。这些定义适用于在整个说明书中单独使用的或作为较大基团的部分使用的术语（除非它们被另外限制在特定例子中）。不对这些术语进行字面解释，其并非通用的定义，而只与本申请相关。

术语“烷基”是指饱和脂族基的基团，包括直链烷基和支链烷基；而且，除非另有说明，术语“烷基”包括未被取代的烷基和被一种或多种不同取代基取代的烷基。含有 1 至 20 个碳原子的烷基的例子有：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、十八烷基和二十烷基、所有这些残基的正异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、2,3,4-三甲基己基、异癸基、仲丁基或叔丁基。

术语“环烷基”是指具有约 3 至 7 个碳原子的非芳族单环或多环系统，其可以是未被取代的，或者被一种或多种不同取代基取代的。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

此文中所用的术语“烷氧基”是指具有氧原子团结合在其上的如以上定义的烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

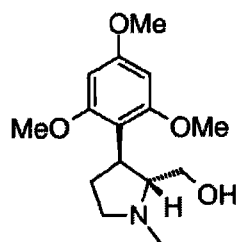
术语“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

术语“杂原子”是指氮、氧、硫和磷。

术语“对映体超出量”是指一种对映体的量与另一种存在于产物混合物中的对映体的量之间的差异。因此，例如，96%的对映体超出量是指产物混合物具有 98%的一种对映体和 2%的另一种对映体。

当立体化学被图示在结构中时，其代表的是相对构型而不是绝对构型。

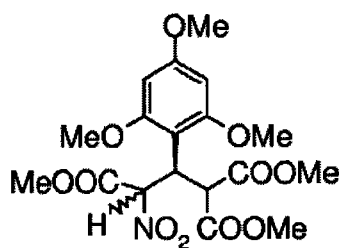
在本发明的一个实施方式中，其提供由式 A 表示的化合物(-)-反式-(1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇：



式 A

(下文称作化合物 A) 或者其药学上可接受的盐的对映选择性合成的方法，该方法包括以下步骤：

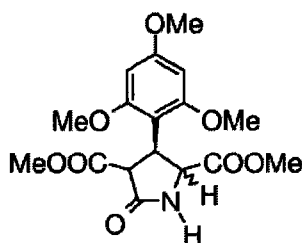
(a) 在溶剂中，在存在催化剂复合体、碱和分子筛的情况下，将丙二酸二甲酯立体定向地迈克尔加成至(E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯，其中，催化剂复合体包括手性双(噁唑啉)配体和金属配合物，得到由式 B 表示的(+)-三甲基 3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-三羧酸酯；



式 B

(下文称作化合物 B);

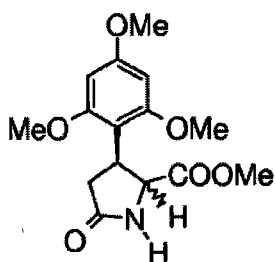
(b) 使用还原剂在合适的溶剂中处理在步骤 (a) 中获得的化合物 B, 得到由式 C 表示的(+)-二甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2,4-二羧酸酯;



式 C

(下文称作化合物 C);

(c) 在溶剂中用氯化钠处理化合物 C, 并将所得到的反应混合物加热至 120-170°C, 得到由式 D 表示的、作为顺式和反式异构体的混合物的(+)-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯;

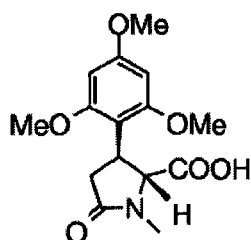


式 D

(下文称作化合物 D);

(d) 在溶剂中将化合物 D 与甲基化剂和选自碱金属氢氧化物和碱金属碳酸盐的碱进行反应, 随后在醇中使用碱金属氢氧化物碱解所产生的顺式和反式化合物的混合物, 并加热至 50-100°C, 得到由式 E 表示的、作为单一反式异构体的

(-)-反式-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)-吡咯烷-2-羧酸;



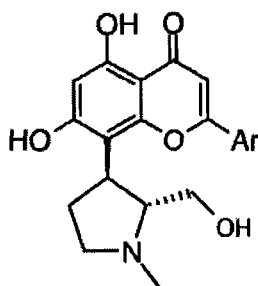
式 E

(下文称作化合物 E);

(e) 在溶剂中使用还原剂处理化合物 E, 得到由式 A 表示的所需的(-)-反式-(1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)-甲醇。

在一实施方式中, 本发明提供了化合物 A (如由所述新方法获得) 用于制备由式 1 所表示的化合物的用途。

根据本发明的另一实施方式, 其提供了制备由式 1 所表示的化合物的(+)-反式对映体或其药学上可接受的盐的方法;



式 1

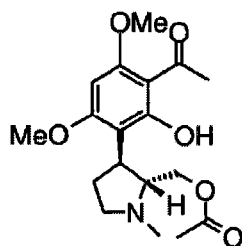
其中, Ar 是苯基, 其未被取代或被 1、2 或 3 种相同或不同取代基取代, 该取代基选自: 卤素、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、羰基、C₁-C₄-烷氧羰基、C₁-C₄-亚烷基羟基、CONH₂、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、环烷基、NR₁R₂ 和 SR₃;

其中 R₁ 和 R₂ 各自独立地选自: 氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基羰基和芳基, 或者 R₁ 和 R₂, 和与它们结合的氮原子一起形成 5 元或 6 元环, 其可任选地含有至少一个额外的杂原子; 且

R₃ 选自氢、C₁-C₄-烷基、芳基和 SR₄, 其中 R₄ 是 C₁-C₄-烷基或芳基;

该方法包括:

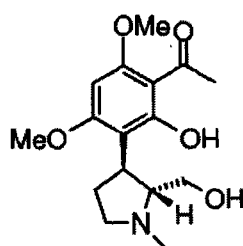
(i) 使用乙酸酐在催化剂的存在下处理化合物 A (见上), 得到式 F 表示的 (-)-反式-乙酸 3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯;



式 F

(下文称作化合物 F);

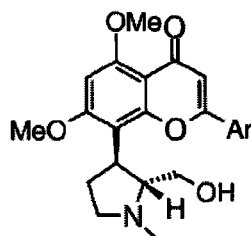
(ii) 使用碱的水溶液处理化合物 F, 并将反应混合物的温度升至约 50°C, 得到由式 G 表示的 (-)-反式-1-[2-羟基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮;



式 G

(下文称作化合物 G);

(iii) 在碱和合适的溶剂的存在下, 在氮气氛围中, 将化合物 G 与式 ArCOOCH₃ 的酯 (其中 Ar 和式 1 中定义的一样) 接触, 随后进行酸催化环化, 以产生由式 2 表示的二甲氧基化合物;



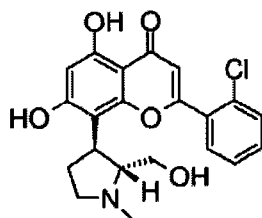
式 2

(下文称作化合物 2);

(iv) 在 120-180°C 将化合物 2 与脱甲基化剂一起加热而将化合物 2 脱甲基,

得到所需的由式 1 所表示的化合物的(+)-反式对映体。

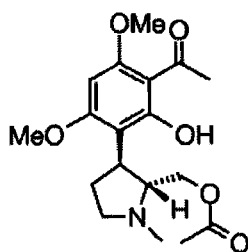
在最优选的实施方式中, 本发明提供了由式 1A 表示的(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色烯-4-酮的对映选择性合成方法, 其中在通式 1 化合物中, Ar 基团代表用氯取代的苯基;



式 1A

(下文称作化合物 1A), 该方法包括:

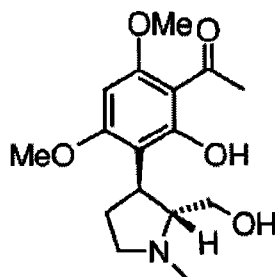
(i) 使用乙酸酐在催化剂的存在下处理化合物 A, 得到由式 F 表示的(-)-反式-乙酸 3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯;



式 F

(下文称作化合物 F);

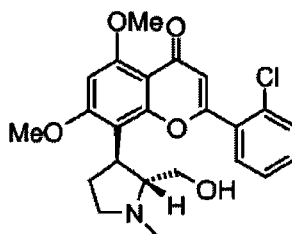
(ii) 使用碱的水溶液处理化合物 F, 并将反应混合物的温度升至约 50°C, 得到由式 G 表示的(-)-反式-1-[2-羟基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮;



式 G

(下文称作化合物 G);

(iii) 在存在碱和适合的溶剂的情况下, 在氮气气氛中, 将化合物 G 与 2-氯苯甲酸甲酯反应, 随后进行酸催化环化, 以产生由式 2A 表示的(+)-反式-2-(2-氯苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色烯-4-酮;



式 2A

(下文称作化合物 2A);

(iv) 将化合物 2A 与盐酸吡啶在 120-180°C 一起加热而使化合物 2A 脱甲基, 以得到化合物 1A; 以及

(v) 任选地, 采用常规手段将化合物 1A 转化成其药学上可接受的盐, 例如其氢氯化物盐, (+)-反式-2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色烯-4-酮氢氯化物。

在步骤 (a) 中所用的化合物(E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯可通过 2,4,6-三甲氧基苯甲醛与硝基乙酸甲酯在醋酸铵和硫酸镁的存在下反应而制备。化合物 2,4,6-三甲氧基苯甲醛可通过常规方法, 由 2,4,6-三甲氧基苯与磷酸氯和 N,N-二甲基甲酰胺反应而制备。化合物硝基乙酸甲酯可通过常规方法由硝基甲烷制备, 例如, 通过将硝基甲烷与碱(例如氢氧化钾)在 160°C 一起加热, 其后在 15°C 用硫酸和甲醇处理来制备。

用在以上步骤 (a) 中的催化剂复合体包括手性双(噁唑啉)配体和金属配合物。在催化不对称合成中使用手性双(噁唑啉)配体已被广泛报道(Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1 - 45)。根据本发明, 优选的手性双(噁唑啉)配体是(3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(环丙烷-1,1-二基)双(8,8a-二氢-3aH-茚并[1,2d]唑), 其可根据在 J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(44), 13097-13105 (通过引用将其合并至此文中) 中报道的方法制备。反应可只使用

4 至 6 mol% 的手性双（噁唑啉）配体。

适合用来提供催化剂复合体的金属配合物包括三氟甲烷磺酸镁、高氯酸镁、三氟甲烷磺酸铜、三氟甲烷磺酸锌、三氟甲烷磺酸镧、三氟甲烷磺酸镍、溴化镁、溴化铜、溴化锌、溴化镍、碘化镁、碘化铜、碘化锌、碘化镍、乙酰基丙酮酸镁、乙酰基丙酮酸铜、乙酰基丙酮酸锌和乙酰基丙酮酸镍。根据本发明，优选的金属配合物是三氟甲烷磺酸镁。

用在步骤（a）中的碱可选自：三乙胺、二异丙胺、2,6-二甲基吡啶、N-甲基吗啉、N-乙基哌啶、咪唑和 5,6-二甲基苯并咪唑。优选地，N-甲基吗啉被用作碱。

用在步骤（b）中的还原剂可为氯化亚锡或兰尼镍（Raney nickel）。当氯化亚锡被用作还原剂时，化合物 C 以单一异构体形式被获得。当兰尼镍被用作还原剂时，如 ^1H NMR 所显示的，化合物 C 以异构体的混合物的形式被获得。如果通过柱层析来纯化异构体混合物的少量样品以分离异构体，可证实，其中一种异构体与利用氯化亚锡作为还原剂获得的单一异构体相同。用在步骤（b）中的溶剂优选为非质子溶剂，例如乙酸乙酯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺和四氢呋喃。当使用氯化亚锡进行还原反应时，所使用的溶剂优选为乙酸乙酯，而当使用兰尼镍进行还原反应时，所使用的溶剂优选选自：四氢呋喃、二噁烷和 N,N-二甲基甲酰胺。

用在脱羧步骤（c）中的溶剂优选为极性非质子溶剂，例如 N-甲基吡咯烷酮和二甲基亚砷。

用在步骤（d）中的甲基化剂可以是甲基碘或硫酸二甲酯。用在步骤（d）中的溶剂优选为极性非质子溶剂，其可选自：N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃和二噁烷。碱金属碳酸盐可以是碳酸钠或碳酸钾。碱金属氢化物可以是氢化钠。碱金属氢氧化物可以是氢氧化钠或氢氧化钾。所使用的醇优选为无环醇。更优选地，醇选自：乙醇、甲醇和异丙醇。

用在步骤（e）中的还原剂优选为氢化物，更优选地为选自：氢化铝锂、氢化二异丁基铝和氢化硼钠的氢化物。用在还原步骤中的溶剂优选为醚。更优选地，溶剂选自：四氢呋喃、二噁烷和二乙醚。

在由式 A 的中间化合物制备式 1 化合物的方法中，步骤 (i) 中所使用的催化剂可选自路易斯酸和多磷酸。路易斯酸催化剂可选自氯化锌、氯化铝、三氟化硼和三溴化硼。最优选的路易斯酸催化剂是三氟化硼。

用在步骤 (ii) 中的碱可以是氢氧化钠或氢氧化钾。

用在步骤 (iii) 中的碱可以选自：氢化钠、正丁基锂、六甲基二硅叠氮化锂、二异丙基酰胺锂。所使用的碱优选为氢化钠。用在步骤 (iii) 中的溶剂可选自：四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺和二噁烷。所使用的溶剂优选为 N,N-二甲基甲酰胺。

用在步骤 (iv) 中的脱甲基剂可选自盐酸吡啶、三溴化硼、三氟化硼醚合物和三氯化铝。优选的脱甲基剂为盐酸吡啶。

因此，根据本发明的方法，获得的式 A 的化合物具有大于 97%ee (对映体超出量) 的手性纯度，导致式 1 化合物具有大于 99%ee 的手性纯度。

通过本发明的新方法获得的式 1 化合物可任选地被转化成它们相应的药理学上或毒理学上可接受的盐，特别是它们药理学上可利用的盐。

含有一个或多个碱性基团 (即，可被质子化的基团) 的式 1 化合物，可根据本发明以它们加成盐的形式与无毒的无机酸或有机酸一起使用。合适的无机酸的例子包括：硼酸、高氯酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和其它本领域技术人员已知的无机酸。合适的有机酸的例子包括：乙酸、葡糖酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸 (pamoic acid)、顺丁烯二酸、羟基马来酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸 (sulphanilic acid)、2-乙酰基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、酮戊二酸、苯磺酸、甘油磷酸和其它本领域技术人员已知的有机酸。含有酸性基团的式 1 化合物可根据本发明被用作例如碱金属盐，如 Li 盐、Na 盐和 K 盐。本发明的药理学上可接受的盐可通过常规的化学方法，由含有碱性和酸性部分的题述化合物来合成。通常，盐是通过将游离碱或酸与化学计算量的或与过量的所需的成盐无机或有机酸或碱，在合适的溶剂或分散剂中接触而制备，或通过与其它盐阴离子交换或阳离子交换而制备。合适的溶剂是，例如，乙酸乙酯、醚、醇、丙酮、四氢呋喃、二噁烷或这些溶

剂的混合物。

应当理解，对反应条件作出修改但不影响本发明各种实施方式之手性，也包括在本申请所揭示的发明中。因此，以下的实施例只是用来举例说明，而非用来限制本发明。

实施例

实施例 1

(E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯

2,4,6-三甲氧基苯甲醛 (20.75 g, 0.105 mol) 被溶解在二氯甲烷 (300 mL) 中，并向此溶液中加入硫酸镁 (15 g, 0.124 mol)、醋酸铵 (10 g, 0.129 mol) 和硝基乙酸甲酯 (12.60 g, 0.105 mol) 并在室温下搅拌 2 小时。在 2 小时结束时，向反应物料中加入水 (300 mL)，分离有机层并用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 萃取水层。将有机层混合并在减压状态下浓缩以产生固体 (其从甲醇 (100 mL) 中结晶)。

产量: 22 g (66.82%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 8.37 (s, 1 H), 6.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 6H).

MS (ES⁺): 298 (M+1)

实施例 2

(+)-三甲基 3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-三羧酸酯

在 500 mL 双颈圆底烧瓶 (被保持在氮中) 中加入氯仿 (10 mL)、三氟甲磺酸镁 (0.161 g, 0.5 mmol) 和水 (0.036 mL, 2.0 mmol)。向此被搅拌的溶液中加入 (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'-(环丙烷-1,1-二基)双(8,8a-二氢-3aH-茚并[1,2d]唑) (双(噁唑啉)) (0.196 g, 0.55 mmol)，并搅拌反应混合物 1 小时。在 1 小时结束时，加入氯仿 (30 mL) 和分子筛 (2 g) 并额外搅拌混合物 90 分钟。加入 (E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯 (3.1 g, 0.01 mol)、丙二酸二甲酯 (1.92 g, 0.014 mol) 和 N-甲基吗啉 (0.06 g, 0.6 mmol) 并搅拌反应混合物 12 小时，其后在

40℃加热4小时。向反应混合物中加入石油醚(15 mL),搅拌10分钟并过滤混合物。用甲基叔丁基醚洗涤分子筛,并用5%磷酸(10 mL)和盐水(15 mL)洗涤混合的有机层。在减压下浓缩有机层以产生油。将油溶解在甲醇(10 mL)中,并冷却和过滤以产生白色晶状固体。

产量: 2.9 g (67.82%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d (6.05 (br.s, 1 H), 6.03 (br.s, 1 H), 6.0 (d, 1 H, 12.0 Hz), 5.24 (dd, 1 H, 9.0 Hz, 12.0 Hz), 4.26 (d, 1 H, 9.0 Hz), 3.83 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.4 (s, 3H)。

MS (ES+): 430 (M+1)

实施例 3

(+)-二甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2,4-二羧酸酯

方法 1

将(+)-三甲基 3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-三羧酸酯 (7.8 g, 0.018 mol)溶解在乙酸乙酯(100 mL)中。在搅拌状态下,在10分钟的时间内,向此溶液中一份一份地加入氯化亚锡二水合物(25 g, 0.118 mol)。将反应混合物加热至55℃,并保持2小时。将混合物冷却至10℃,并用10%氢氧化钠溶液碱化至pH 9,通过C盐垫(pad)过滤并用乙酸乙酯(50 mL)洗涤垫。用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取水层。混合有机层,用无水硫酸盐干燥并在减压状态下浓缩,以产生白色固体形式的题述化合物。

产量: 4.5 g (67.44%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 6.06 (br.s, 2H), 6.00 (br.s, 1 H), 4.98 (dd, 1 H), 4.59 (d, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 9H), 3.35 (s, 3H)。

MS (ES+): 368 (M+1)

方法 2

向1L压力反应器中加入四氢呋喃(100 mL)和兰尼镍(20 g),其后加入在四氢呋喃(300 mL)中的(+)-三甲基 3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-

三羧酸酯(32 g, 0.074 mol)的溶液。在搅拌状态下,用氮将反应器清洗3次,再用氢清洗。在80 psi的氢压力下,将反应混合物搅拌过夜。在反应结束时,过滤出兰尼镍并在氮气氛围中用四氢呋喃(150 mL)洗涤。在减压状态下浓缩有机层,以产生白色固体。¹H NMR显示存在异构体的混合物。以25 g(91.32%)的产量获得顺式和反式异构体的混合物。使用在氯仿中的5%甲醇作为洗提剂,通过柱层析法来纯化小部分的反应混合物,以分离异构体,发现其中一种分离出的异构体与利用氯化亚锡来还原而获得异构体相同,这通过¹H NMR、质谱和HPLC得到证实。

¹H NMR (CDCl₃): d 6.06 (br.s, 2H), 6.00(br.s,1H), 4.98 (dd, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 9H), 3.35 (s, 3H).

MS (ES+): 368 (M+1)

实施例 4

(+)-甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

将(+)-二甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2,4-二羧酸酯 (4.0 g, 0.0109 mol) 溶解在 N-甲基吡咯烷酮 (15 mL) 中。加入氯化钠 (0.631 g, 0.0109 mol) 和水 (0.196 mL, 0.0109 mol) 并将混合物加热至 170°C 并保持 5 小时。将反应混合物倾倒至冰 (50 g) 上, 并过滤和干燥固体。

产量: 1.5 g (44.5 %)

如在¹H NMR中看到的,产物是顺式和反式异构体的混合物。异构体的混合物不需要分离即被用于进一步反应。通过柱层析(在氯仿中的5%甲醇)来纯化少量的混合物,以光谱表征顺式和反式异构体。

(+)-顺式-甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

¹H NMR (CDCl₃): d 6.08 (s, 2H), 5.89 (br.s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, 9.6Hz), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (dd, 1 H), 2.60 (dd, 1 H).

MS (ES+): 310 (M+1)

(+)-反式-甲基 5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

¹H NMR (CDCl₃): d 6.15 (s, 2H), 5.87 (br.s, 1H), 4.42 (d, 1H, 7.5Hz), 4.26 (m,

1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.76 (dd, 1 H), 2.53 (dd, 1 H).

MS (ES+): 310 (M+1)

实施例 5

(+)-甲基-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6 三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

将(+)-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯(1.7 g, 0.0055 mol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 且溶液被冷却至 0°C。在 10 分钟的时间内一份一份地加入氯化钠 (0.134 g, 0.0056 mmol), 并在 0°C 搅拌额外的 20 分钟。逐滴地加入甲基碘 (0.514 mL, 0.0082 mol), 并让反应在 1 小时内升温至室温。将反应混合物缓慢地倾倒在碎冰 (20 g) 和 1:1 盐酸溶液 (5 mL) 的混合物上。用乙酸乙酯 (2 x 50 mL) 萃取混合物, 并用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在减压状态下浓度, 以产生油。用石油醚研磨油, 并过滤产生的固体。

产量: 1.7 g (96.04 %)

如在 ¹H NMR 中看到的, 产物是顺式和反式异构体的混合物。异构体的混合物不需要分离即被用于进一步反应。通过柱层析 (在氯仿中的 5% 甲醇) 来纯化少量的混合物, 以光谱表征顺式和反式异构体。

(+)-顺式-甲基-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6 三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

¹H NMR (CDCl₃): d 6.07 (s, 2H), 4.44 (dd, 1H), 4.27 (d, 1H, 9.6Hz), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.45 (dd, 1H)

MS (ES+): 324 (M+1)

(+)-反式-甲基-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6 三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯

¹H NMR (CDCl₃): d 6.12 (s, 2H), 4.13 (d, 1 H, 6.3Hz), 4.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.64 (m, 2H).

MS (ES+): 324 (M+1)

实施例 6

(-)-反式-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸

将甲基-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯的顺式和反式异构体的混合物(1.6 g, 0.0049 mol)溶解在甲醇(15 mL)中。向此溶液中加入在水(4 mL)中的氢氧化钾溶液(0.96 g, 0.017 mol)并将反应混合物在65℃加热3小时。在减压状态下将乙醇除去,并加入15 mL的水,并用1:1盐酸溶液将混合物酸化至pH 2。过滤所产生的固体,并用水洗涤,并干燥。

产量: 0.94 g (61.44 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 6.13 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.62 (m, 1H).

MS (ES+); 310 (M+1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -37.83° (c = 0.518, MeOH)

实施例 7

(-)-反式-(1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇

在氮气氛围中,在四氢呋喃(40 mL)中搅拌氢化铝锂(0.304 g, 0.008 mol)。一份一份地加入(-)-反式-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸(1.0 g, 0.0032 mol),并搅拌反应混合物,同时在50℃加热90分钟。反应混合物被冷却至10℃,并在搅拌状态下用水(2.5 mL)和15%氢氧化钠溶液(0.6 mL)。过滤固体,并用乙酸乙酯(10 mL)洗涤。混合有机层并在减压状态下浓缩有机层,以产生白色固体。

产量: 0.91 g (100 %)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 6.16 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 9H), 3.62 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (m, 2H)

MS (ES+): 282 (M+1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -20° (c = 0.2, MeOH)

实施例 8

(-)-反式-乙酸 3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯

将三氟化硼二乙基醚合物(25.2 g, 0.178 mol),在搅拌状态下,在0℃,在

氮气气氛中，逐滴加入到在乙酸酐（18 g, 0.178 mol）中的(-)-反式-(1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇(10 g, 0.0356 mol)的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。将其倾倒入碎冰（1 kg）上，利用饱和的碳酸钠水溶液酸化，并利用乙酸乙酯（3 x 200 mL）萃取。用盐水洗涤有机萃取物，干燥（无水硫酸钠）并浓缩以得到题述化合物。

产量：10 g（80%）

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 14.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)

实施例 9

(-)-反式-1-[2-羟基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮

在搅拌状态下，在室温下，向在甲醇（25 mL）的(-)-反式-乙酸-3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯（10 g, 0.0284 mol）的溶液中加入 10% 的氢氧化钠水溶液（25 mL）。将反应混合物的温度升至 50°C 并保持 45 分钟，冷却至室温，利用 1:1 盐酸溶液酸化，并浓缩以除去甲醇。用饱和的碳酸钠水溶液碱化。过滤沉淀的化合物，用水洗涤并干燥。

产量：7.14 g（81.1 %）

IR (KBr): 3400, 3121, 3001, 1629, 1590 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 5.96 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (m, 2H).

MS (ES⁺): m/z 310 (M+1)

实施例 10

(+)-反式-2-(2-氯苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色烯-4-酮

在 0°C，在氮气气氛中且在搅拌状态下，将氯化钠（50%，0.54 g, 0.01125 mol）一份一份地加入到在 N,N-二甲基甲酰胺（15 mL）的(-)-反式-乙酸 3-(3-乙酰基-2-

羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲酯(0.7 g, 0.0022 mol)的溶液中。10分钟后,加入2-氯苯甲酸甲酯(1.15 g, 0.00675 mol)。反应混合物在25℃搅拌2小时。在20℃以下仔细加入甲醇。将反应混合物倾倒在碎冰(300 g)上,用1:1盐酸溶液酸化至pH 2并利用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。利用饱和的碳酸盐溶液将水层碱化至pH 10,并利用氯仿(3 x 200 mL)萃取。用无水硫酸盐干燥有机层并浓缩。向残渣中加入浓盐酸(25 mL)并在室温下搅拌2小时。将反应混合物倾倒在碎冰(300 g)上并利用饱和碳酸钠溶液使其呈碱性。利用氯仿(3 x 200 mL)萃取混合物。用水洗涤有机萃取物,用无水硫酸钠干燥并浓缩得到题述化合物。

产量: 0.67 g (68.88 %)

mp: 95-97℃

IR (KBr): 3400, 1660 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.8^{\circ}$ (c=0.7, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.7 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

MS: m/e 430 (M^+), 398 (M-31)

实施例 11

(+)-反式-2-(2-氯苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色烯-4-酮

将熔融盐酸吡啶(4.1 g, 0.0354 mol)加入到(+)-反式-2-(2-氯苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色烯-4-酮(0.4 g, 0.0009 mol)中,并在180℃加热1.5小时。反应混合物被冷却至25℃,用甲醇(10 mL)稀释并用碳酸钠碱化至pH 10。过滤混合物并浓缩有机层。将残渣悬浮在水(5 mL)中,搅拌30分钟,过滤并干燥得到题述化合物。

产量: 0.25 g (66.86 %)

IR (KBr): 3422, 3135, 1664, 1623, 1559 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.56 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.02 (m,

1H), 3.70 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.88(m, 1H).

MS(ES+):m/z 402(M+1)

分析: C₂₁H₂₀ClNO₅ C, 62.24 (62.71); H, 5.07 (4.97); N, 3.60 (3.48); Cl, 9.01 (8.83).

实施例 12

(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色烯-4-酮氢氯化物

将(+)-反式-2-(2-氯苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色烯-4-酮(0.2 g, 0.48 mmol)悬浮在甲醇(2 mL)中, 并加入醚HCl(5 mL)。搅拌悬浮液以得到澄清溶液。在减压状态下浓缩溶液得到题述化合物。

产量: 0.21 g (97 %)

$[\alpha]_D^{25} = +21.2^\circ$ (c = 0.2, 甲醇)

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H).

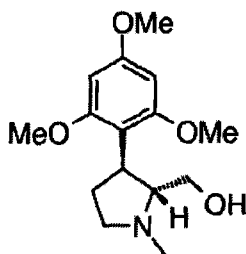
MS (ES+): m/z 402 (M +1), 游离碱。

根据 P C T 条约第 19 条进行修改的声明

1. 删去原权利要求 1 和 2;
2. 将原权利要求 3 改写为独立权利要求。
3. 对原权利要求的序号和引用关系作了适应性调整。

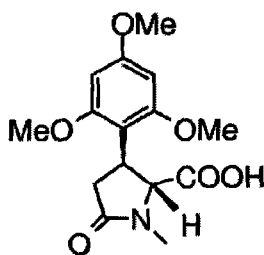
文件名称	替换页	被替换页
权利要求书	4	5

1、一种制备由式 A 所示化合物(-)-反式-1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)-甲醇的方法,



式 A

该方法包括: 在溶剂中用还原剂处理式 E 所示的化合物(-)-反式-1-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸;

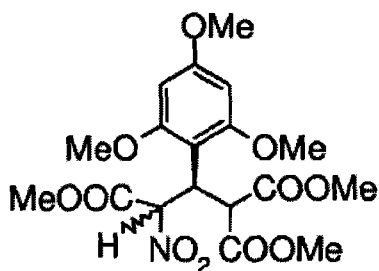


式 E

(下文称作化合物 E)。

2、如权利要求 1 所述的方法, 其中, 化合物 E 是通过以下方法制备的:

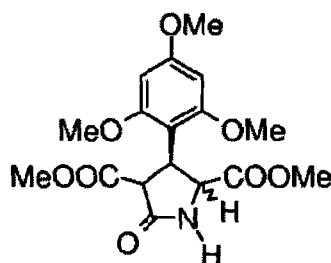
(a) 在溶剂中, 在催化剂复合体、碱和分子筛的存在下, 将丙二酸二甲酯立体定向地进行迈克尔加成至(E)-甲基-2-硝基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸酯, 以获得由式 B 所示的(+)-三甲基-3-硝基-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-1,1,3-三羧酸酯, 其中所述的催化剂复合体包括手性双(噁唑啉)配体和金属配合物:



式 B

(下文称作化合物 B);

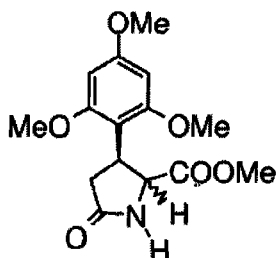
(b) 用还原剂在溶剂中处理在步骤 (a) 中获得的化合物 B, 得到式 C 所示的(+)-二甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2,4-二羧酸酯;



式 C

(下文称作化合物 C);

(c) 在溶剂中用氯化钠处理化合物 C, 并将所得到的反应混合物加热至 120-170°C, 获得式 D 所示的、作为顺式和反式异构体的混合物的(+)-甲基-5-氧-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸酯;



式 D

(下文称作化合物 D);

(d) 在溶剂和碱中, 将化合物 D 与甲基化剂反应, 其中, 所述的碱选自于

碱金属氢氧化物和碱金属碳酸盐; 随后, 在醇中使用碱金属氢氧化物碱解所产生的顺式和反式化合物的混合物, 并将所产生的反应混合物加热至 50-100°C, 得到作为单一反式异构体的化合物 E。

3、如权利要求 2 所述的方法, 其中, 在步骤 (a) 中所用的手性双(噁唑啉)配体是(3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(环丙烷-1,1-二基)双(8,8a-二氢-3aH-茚并[1,2d]唑)。

4、如权利要求 2 所述的方法, 其中, 在步骤 (a) 中所用的金属配合物选自于: 三氟甲烷磺酸镁、高氯酸镁、三氟甲烷磺酸铜、三氟甲烷磺酸锌、三氟甲烷磺酸镧、三氟甲烷磺酸镍、溴化镁、溴化铜、溴化锌、溴化镍、碘化镁、碘化铜、碘化锌、碘化镍、乙酰基丙酮酸镁、乙酰基丙酮酸铜、乙酰基丙酮酸锌和乙酰基丙酮酸镍。

5、如权利要求 4 所述的方法, 其中, 所述的金属配合物是三氟甲烷磺酸镁。

6、如权利要求 2 至 5 之一所述的方法, 其中, 步骤 (a) 中所用的碱选自于: 三乙胺、二异丙胺、2,6-二甲基吡啶、N-甲基吗啉、N-乙基哌啶、咪唑和 5,6-二甲基苯并咪唑。

7、如权利要求 6 所述的方法, 其中, 所述的碱为 N-甲基吗啉。

8、如权利要求 2 至 7 之一所述的方法，其中，步骤 (b) 中所用的还原剂是氯化亚锡。

9、如权利要求 8 所述的方法，其中，所述的溶剂为乙酸乙酯。

10、如权利要求 2 至 7 之一所述的方法，其中，步骤 (b) 中所用的还原剂是兰尼镍。

11、如权利要求 10 所述的方法，其中，所述的溶剂选自于：四氢呋喃、二噁烷和 N,N-二甲基甲酰胺。