



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101395131 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200780007796. 1

(22) 申请日 2007. 02. 02

(30) 优先权数据

062548/2006 2006. 03. 08 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 09. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2007/051768 2007. 02. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02007/102286 JA 2007. 09. 13

(73) 专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 朝比奈由和 福田保路 志贺太

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 庞立志 孙秀武

(51) Int. Cl.

C07D 207/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005075421 A1, 2005. 08. 18, 说明书第 19-20、46-49 段 .

WO 2005075421 A1, 2005. 08. 18, 说明书第 19-20、46-49 段 .

CN 1474809 A, 2004. 02. 11, 说明书第 2-3, 5, 10-11 页 .

CN 1474809 A, 2004. 02. 11, 说明书第 2-3, 5, 10-11 页 .

审查员 蒋世超

权利要求书 3 页 说明书 18 页

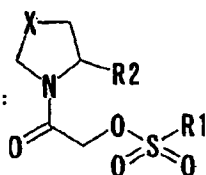
(54) 发明名称

氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备方法及其制备中间体

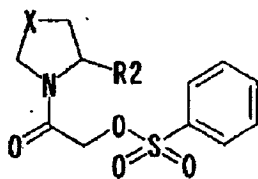
(57) 摘要

本发明提供用于安全且高效地制备氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备中间体。本发明提供下式 1 所示的磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物, (式中, R1 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>的环烷基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳族烃基、可以被取代的芳族杂环或可以被取代的脂肪族杂环; R2 表示 CONH<sub>2</sub>或 CN; X

表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>)。式 1:



1. 下式 2 表示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物：  
式 2：

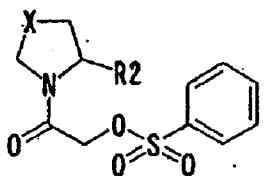


式中, R2 表示 CONH<sub>2</sub> 或 CN,

X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>。

2. 权利要求 1 所述的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物, 其中, 式 2 的 R2 是 CN。  
3. 权利要求 2 所述的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物, 其中, 式 2 的 X 是 CHF 或 CF<sub>2</sub>。  
4. 式 4 表示的氨基乙酰基吡咯烷衍生物的制备方法, 其包含使式 3 所示的双环酯衍生物或其盐与式 2 所示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物反应,

式 2：



式中, R2 表示 CONH<sub>2</sub> 或 CN,

X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>,

式 3：



式中, R3 表示：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基, 其可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基氨基中的 1-5 个取代基；

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基, 其可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基氨基中的 1-5 个取代基；

四氢吡喃基；

苯基甲基、萘基甲基、吡啶基甲基、喹啉基甲基或吲哚基甲基, 其可以具有选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基氨基中的 1-5 个取代基；

苯基乙基、萘基乙基、吡啶基乙基、喹啉基乙基或吲哚基乙基, 其可以具有选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基、氰基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫

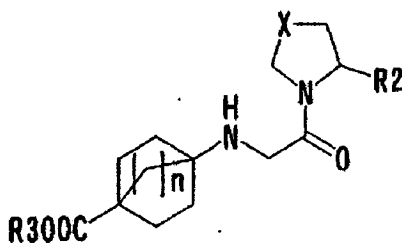
基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基和  $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基中的 1-5 个取代基；

苯环、萘环或蒽环，其可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷硫基和  $C_1-C_6$  二烷基氨基中的 1-5 个取代基；

吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、三嗪环、喹啉环、萘啶环、喹唑啉环、吲啶环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、吡啶环、苯并呋喃环、苯并噻唑环、苯并咪唑环或苯并噁唑环，其可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基和  $C_1-C_6$  烷硫基中的 1-5 个取代基；或氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环、吗啉环或培拉嗪环，其可以具有选自卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基、羟基、氰基、硝基、 $C_1-C_6$  烷氧基和  $C_1-C_6$  烷硫基的 1-5 个取代基；

n 表示 1 或 2，

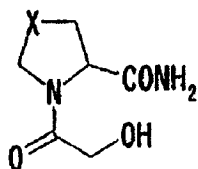
式 4：



式中，X、R2、R3、n 与上述定义相同。

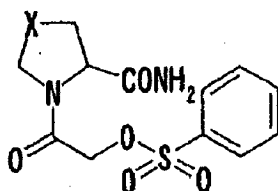
5. 式 6 表示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物的制备方法，其是通过将式 5 所示的化合物用苯磺酰化剂进行苯磺酰化来制备：

式 5：



式中，X 表示  $CH_2$ 、CHF 或  $CF_2$ ，

式 6：

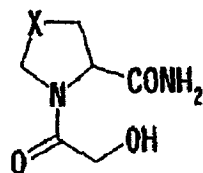


式中，X 与上述定义相同。

6. 权利要求 5 所述的制备方法，其中，苯磺酰化剂是苯磺酰氯。

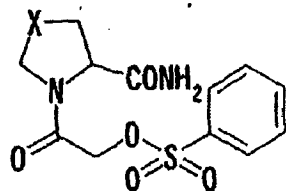
7. 权利要求 2 所述的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物的制备方法，其特征在于：将式 5 所示的化合物通过苯磺酰化剂进行苯磺酰化，制备式 6 所示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物，将其脱水，制备式 7 所示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物：

式 5：



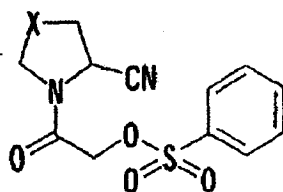
式中, X 表示  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHF}$  或  $\text{CF}_2$ ,

式 6:



式中, X 与上述定义相同;

式 7:



式中, X 与上述定义相同。

8. 权利要求 7 所述的制备方法, 其中, 苯磺酰化剂是苯磺酰氯。

## 氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备方法及其制备中间体

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具有二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制活性、用于 II 型糖尿病等与 DPP-IV 有关的疾病的预防和 / 或治疗的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备方法及其制备中间体。

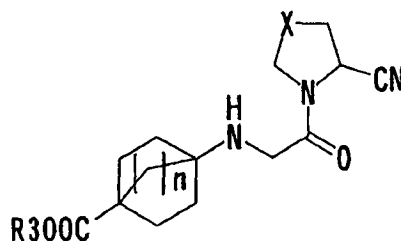
### 背景技术

[0002] 近年来,二肽基肽酶 IV (以下称为 DPP-IV) 抑制剂作为糖尿病 (特别是 II 型糖尿病) 的治疗药受到关注,有很多报道称其具有 DPP-IV 抑制作用。其中有报道,氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物显示优异的降血糖作用,是作为抗糖尿病药的几种有希望的化合物 (非专利文献 1-2、专利文献 1-16)。作为氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物,本申请人公开了下述结构式 (式 4) 所示的化合物 (专利文献 9)。

[0003] [化 1]

[0004] 式 4:

[0005]



[0006] (式中, X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>,

[0007] R<sub>3</sub> 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、四氢吡喃基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳基乙基、可以被取代的芳族烃、可以被取代的芳族杂环或可以被取代的脂肪族杂环, n 表示 1 或 2)。

[0008] 式 4 所示的衍生物可通过在碱的存在下使 1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物或 1-(2-溴乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物与对应的胺反应来制备 (专利文献 9)。原料中使用的 1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物或 1-(2-溴乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物可通过溴乙酰氯或氯乙酰氯与吡咯烷衍生物的反应来制备 (专利文献 1-9)。

[0009] 不使用溴乙酰氯或氯乙酰氯的合成方法可考虑经由磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物的方法。磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物已经作为一般概念而公开 (专利文献 14-17)。另外,还有记载称可利用 1-(2-甲磺酰氧基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物、1-(2-甲苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物 (专利文献 10-13)。但是,这些文献中并没有具体记载磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物的制备方法、使用方法、物理化学数据等,对于是否可用于氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备也未明确。

[0010] 非专利文献 1:Journal of Medicinal Chemistry, 46 卷, 2774 页 (2003 年)

[0011] 非专利文献 2:Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 卷, 6053 页 (2004 年)

[0012] 专利文献 1:日本特表 2000-511559 号公报

- [0013] 专利文献 2 :日本特表 2002-531547 号公报  
 [0014] 专利文献 3 :日本特开 2002-356471 号公报  
 [0015] 专利文献 4 :日本特表 2004-500321 号公报  
 [0016] 专利文献 5 :日本特表 2005-529078 号公报  
 [0017] 专利文献 6 :日本特表 2004-503531 号公报  
 [0018] 专利文献 7 :US2002/019339  
 [0019] 专利文献 8 :W004/099185 号小册子  
 [0020] 专利文献 9 :W005/075421 号小册子  
 [0021] 专利文献 10 :W002/38541 号小册子  
 [0022] 专利文献 11 :W003/095425 号小册子  
 [0023] 专利文献 12 :日本特开 2004-26820 号公报  
 [0024] 专利文献 13 :日本特开 2006-160733 号公报  
 [0025] 专利文献 14 :日本特开 2002-356472 号公报  
 [0026] 专利文献 15 :日本特开 2004-2367 号公报  
 [0027] 专利文献 16 :日本特开 2004-2368 号公报  
 [0028] 专利文献 17 :W004/009544 号小册子

### 发明内容

[0029] 本发明要解决的课题在于提供可安全且高效地制备可用作 DPP-IV 抑制剂、式 4 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的方法以及新型的制备中间体。

[0030] 本发明人对于式 4 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备方法进行了深入的研究, 结果发现 : 通过将 1-(2-磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷-2-甲酰胺衍生物和 1-(2-磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷-2-甲腈衍生物作为中间体, 可以实现安全且高效率的制备, 从而完成了本发明。

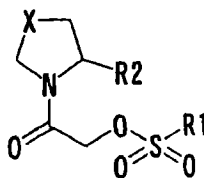
[0031] 即, 本发明涉及

[0032] (1) 式 1 表示的磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物,

[0033] [化 2]

[0034] 式 1 :

[0035]



[0036] (式中, R1 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳族烃基、可以被取代的芳族杂环或可以被取代的脂肪族杂环,

[0037] R2 表示 CONH<sub>2</sub> 或 CN,

[0038] X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub> )。

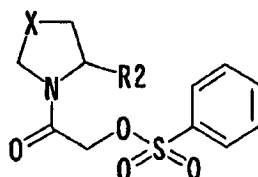
[0039] (2) (1) 的磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物, 其特征在于 : 式 1 所示的化合物是下式 2

表示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物：

[0040] [化 3]

[0041] 式 2：

[0042]



[0043] (式中, R2、X 与上述定义相同)。

[0044] (3) (2) 的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物, 其中, 式 2 的 R2 是 CN。

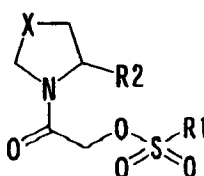
[0045] (4) (3) 的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物, 其中, 式 2 的 X 是 CHF 或 CF<sub>2</sub>。

[0046] (5) 式 4 所示的氨基乙酰基吡咯烷衍生物的制备方法, 其包含使式 3 所示的双环酯衍生物或其盐与式 1 所示的磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物反应：

[0047] [化 4]

[0048] 式 1：

[0049]



[0050] (式中, R1 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳族烃基、可以被取代的芳族杂环或可以被取代的脂肪族杂环,

[0051] R2 表示 CONH<sub>2</sub> 或 CN,

[0052] X 与上述定义相同),

[0053] [化 5]

[0054] 式 3：

[0055]



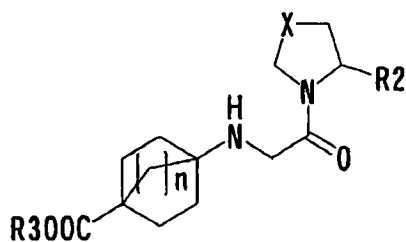
[0056] (式中, R3 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、四氢吡喃基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳基乙基、可以被取代的芳族烃、可以被取代的芳族杂环、或可以被取代的脂肪族杂环,

[0057] n 表示 1 或 2),

[0058] [化 6]

[0059] 式 4：

[0060]



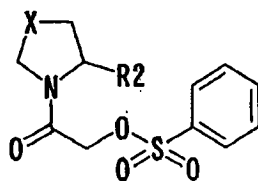
[0061] (式中, X、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n 与上述定义相同)。

[0062] (6) 式 4 表示的氨基乙酰基吡咯烷衍生物的制备方法, 其包含使式 3 所示的双环酯衍生物或其盐与式 2 所示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物反应,

[0063] [化 7]

[0064] 式 2 :

[0065]



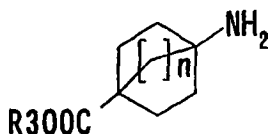
[0066] (式中, R<sub>2</sub> 表示 CONH<sub>2</sub> 或 CN,

[0067] X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>),

[0068] [化 8]

[0069] 式 3 :

[0070]



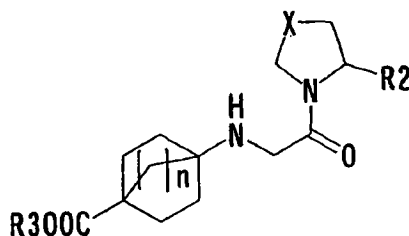
[0071] (式中, R<sub>3</sub> 表示可以被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、可以被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、四氢吡喃基、可以被取代的芳基甲基、可以被取代的芳基乙基、可以被取代的芳族烃、可以被取代的芳族杂环、或可以被取代的脂肪族杂环,

[0072] n 表示 1 或 2),

[0073] [化 9]

[0074] 式 4 :

[0075]



[0076] (式中, X、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n 与上述定义相同)。

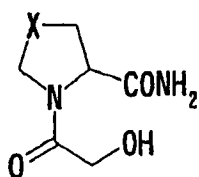
[0077] (7) 式 6 表示的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物的制备方法, 其是通过将式 5 所示的化合物用苯磺酰化剂进行苯磺酰化来制备的 :

[0078] [化 10]



[0079] 式 5 :

[0080]

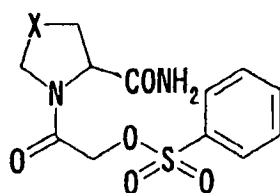


[0081] (式中, X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>),

[0082] [化 11]

[0083] 式 6 :

[0084]



[0085] (式中, X 与上述定义相同)。

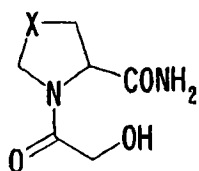
[0086] (8) (7) 的制备方法, 其中, 苯磺酰化剂是苯磺酰氯。

[0087] (9) (4) 的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的制备方法, 其特征在于: 将式 5 所示的化合物通过苯磺酰化剂进行苯磺酰化, 制备式 6 所示的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物, 将其脱水, 制备式 7 所示的苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物,

[0088] [化 12]

[0089] 式 5 :

[0090]

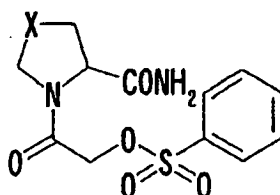


[0091] (式中, X 表示 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>),

[0092] [化 13]

[0093] 式 6 :

[0094]

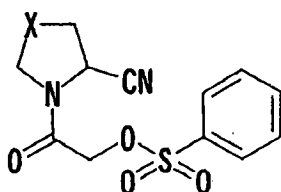


[0095] (式中, X 与上述定义相同);

[0096] [化 14]

[0097] 式 7 :

[0098]



[0099] (式中, X 与上述定义相同)。

[0100] (10) (9) 的制备方法, 其中, 苯磺酰化剂是苯磺酰氯。

[0101] 为了避免使用如溴乙酰氯或氯乙酰氯这样的具有腐蚀性的有毒试剂, 通过经由 1-(2-磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷-2-甲酰胺衍生物和 1-(2-磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷-2-甲腈衍生物作为中间体, 可以确立安全性高、高收率的式 4 所示衍生物的制备方法。

### 具体实施方式

[0102] 本说明书中表示的“可以被取代的  $C_1-C_6$  的烷基”是指可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、 $C_1-C_6$  烷氧基、可以被取代的芳氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷硫基、氨基、一或二取代  $C_1-C_6$  烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基和可以被取代的芳基磺酰基氨基等中的 1-5 个取代基的  $C_1-C_6$  烷基 (甲基、环丙基甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、丁基、叔丁基或己基等)。

[0103] 本说明书中表示的“可以被取代的  $C_3-C_6$  的环烷基”是指可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、 $C_1-C_6$  烷氧基、可以被取代的芳氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷硫基、氨基、一或二取代的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基和可以被取代的芳基磺酰基氨基等中的 1-5 个取代基的  $C_3-C_6$  环烷基 (环丙基、环丁基、环戊基或环己基等)。

[0104] 本说明书中表示的“可以被取代的芳基甲基”是指可以具有选自卤素原子、可以被取代的  $C_1-C_6$  烷基、羟基、氰基、硝基、可以被取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、可以被取代的芳氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷硫基、氨基、一或二取代的可以被取代的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可以被取代的芳基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基和可以被取代的芳基磺酰基氨基等中的 1-5 个取代基的芳基甲基 (苯基甲基、萘基甲基、吡啶基甲基、喹啉基甲基或吲哚基甲基等)。

[0105] 本说明书中表示的“可以被取代的芳基乙基”是指可以具有选自卤素原子、可以被取代的  $C_1-C_6$  烷基、羟基、氰基、硝基、可以被取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、可以被取代的芳氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷硫基、氨基、一或二取代的可以被取代的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可以被取代的芳基氨基、可以含有 1-3 个杂原子的 4-9 元环状氨基、甲酰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基和可以被取代的芳基磺酰基氨基等中的 1-5 个取代基的芳基乙基 (苯基乙基、萘基乙基、吡啶基乙基、喹啉基乙基或吲哚基乙基等)。

[0106] 本说明书中表示的“可以被取代的芳族烃”是指可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、可以被取代的  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷硫基和  $C_1-C_6$  二烷基氨基等中的

1-5 个取代基的芳族烃（苯环、萘环或蒽环等）。

[0107] 本说明书中表示的“可以被取代的芳族杂环”是指可以具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基和  $C_1-C_6$  烷硫基等中的 1-5 个取代基的芳族杂环（含有由氮原子、氧原子、硫原子中任意选择的 1-3 个杂原子的五元或六元芳族单环式杂环、或者九元或十元芳族稠合杂环，例如吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、三嗪环、喹啉环、萘啶环、喹唑啉环、吡啶环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、**噁唑环**、异 **噁唑环**、噻唑环、吡啶环、苯并呋喃环、苯并噻唑环、苯并咪唑环或苯并 **噁唑环**等）。

[0108] 本说明书中表示的“可以被取代的脂肪族杂环”是指可以具有选自卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基、羟基、氰基、硝基、 $C_1-C_6$  烷氧基和  $C_1-C_6$  烷硫基等的 1-5 个取代基的脂肪族杂环（含有由氮原子、氧原子和硫原子中任意选择的 1-3 个杂原子的 4-7 元脂肪族单环式杂环、或 9 元或 10 元的脂肪族稠合杂环，例如氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环、吗啉环或培拉嗪环 (perazine ring) 等）。

[0109] 本说明书中表示的“双环酯胺衍生物或其盐”的“其盐”只要可允许胺盐的形式即可，可以是任意的盐，优选盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐，甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐等磺酸盐，乙酸盐、三氟乙酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸等羧酸盐，硫酸盐。

[0110] 本说明书中表示的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

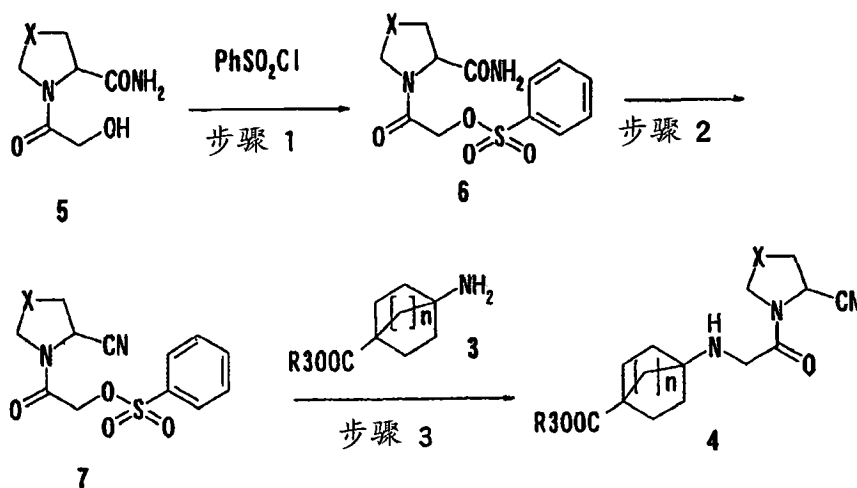
[0111] （制备方法）

[0112] 本发明中的经由 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷衍生物制备式 4 (式中, X、R3 与上述相同) 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物的方法可如下所示 (方案 1)。

[0113] [化 15]

[0114] 方案 1

[0115]



[0116] 步骤 1 和 2 是将式 5 (式中, X 与上述相同) 所示的 1-(2-羟基乙酰基) 吡咯烷甲酰胺衍生物进行苯磺酰化, 制备式 6 (式中, X 与上述相同) 所示的 1-(2-苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲酰胺衍生物, 再进行脱水反应, 制备式 7 (式中, X 与上述相同) 所示的 1-(2-苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲腈衍生物的方法。

[0117] 步骤 1 的苯磺酰化中使用的苯磺酰化剂优选苯磺酰氯或苯磺酐等。

[0118] 步骤 1 的反应中使用碱时, 可列举碳酸氢钠或碳酸钾等碱金属碳酸盐 (アルカリ炭酸塩)、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N, N, N', N' - 四甲基乙二胺、N, N, N', N' - 四

甲基-1,3-丙二胺、二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、吡啶、4-二甲基氨基吡啶或1,8-双(二甲基氨基)萘等叔胺,优选三乙胺、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺或它们的混合物。反应液中可以加入三甲基胺盐酸盐作为添加剂。

[0119] 步骤2的脱水反应中使用的脱水剂有五氧化二磷、五氯化磷、磷酰氯、亚硫酸氯、草酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、氯磺酰异氰酸酯(インシアン酸クロロスルホニル)、N,N'-二环己基碳二亚胺、三氟乙酸酐等,优选草酰氯或三氟乙酸酐。这些脱水剂可以以其本身或者是溶解于适当的溶剂中形成的溶液的形式添加。该脱水反应中使用碱时,可列举碳酸氢钠或碳酸钾等碱金属碳酸盐、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺、二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、吡啶、4-二甲基氨基吡啶或1,8-双(二甲基氨基)萘等叔胺类。

[0120] 各反应中使用的溶剂可使用不参与反应的惰性溶剂,例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷等,优选使用四氢呋喃、二氯甲烷或乙腈。各反应可在-78至150℃进行,优选在-40℃至25℃进行,进一步优选在-20℃至-5℃进行。

[0121] 步骤1和2无需将步骤1中生成的式6(式中,X与上述相同)所示的1-(2-苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷甲酰胺衍生物分离即可进行以下的步骤2。

[0122] 步骤3是在碱存在的条件下或不存在的条件下,使式7(式中,X与上述相同)所示的1-(2-苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷甲腈衍生物与式3(式中,R3与上述相同)所示胺衍生物反应,由此可制备式4(式中,X、R3与上述相同)所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物。

[0123] 本反应中使用碱时,可列举碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯等碱金属碳酸盐、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、1,8-双(二甲基氨基)萘、磷腈碱或五异丙基胍等叔胺类,可优选使用碳酸钾。本发明中使用催化剂时,可列举四丁基溴化铵、四丁基碘化铵、苄基三乙基溴化铵、溴化锂、碘化锂、碘化钠、溴化钾、碘化钾、溴化铯、碘化铯等相转移催化剂(相関移動触媒)或无机盐,可优选使用碘化钾。本反应中使用的溶剂可使用不参与反应的惰性溶剂,例如丙酮、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷等,可优选使用N,N-二甲基甲酰胺。本缩合反应可在-30至150℃进行,优选在0℃-80℃进行。

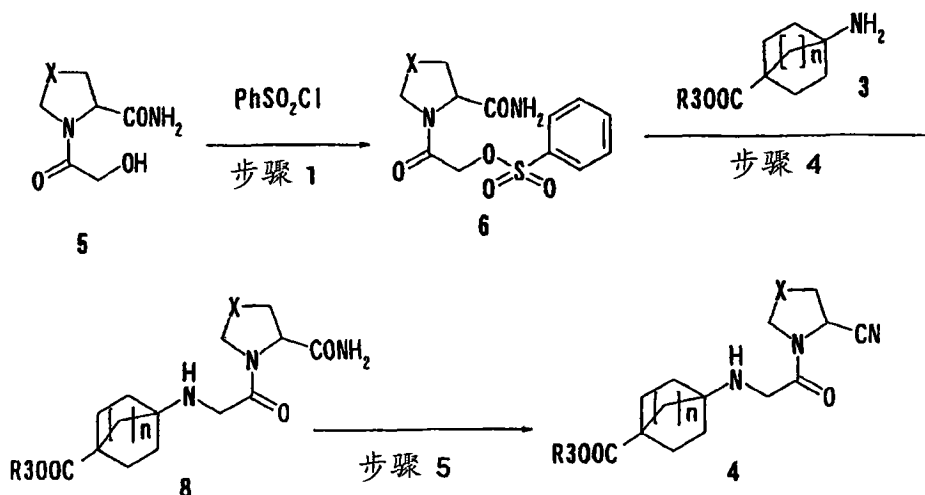
[0124] 其它磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物也可以使用对应的磺酰化剂,按照与步骤1和步骤2同样的方法合成,通过与步骤3同样的方法,可用于制备氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物。

[0125] 式4(式中,X、R3与上述相同)所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物也可通过以下的制备方法制备(方案2)。

[0126] [化16]

[0127] 方案2

[0128]



[0129] 通过方案 1 所示的制备方法 (步骤 1) 制备式 6 (式中, X 与上述相同) 所示的 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲酰胺衍生物, 然后与式 3 (式中, R3 与上述相同) 所示的胺衍生物反应, 由此可制备式 8 (式中, X、R3 与上述相同) 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物 (步骤 4)。再将式 8 (式中, X、R3 与上述相同) 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物进行脱水, 由此可制备式 4 (式中, X、R3 与上述相同) 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物 (步骤 5)。

[0130] 本制备方法中, 步骤 4 可按照与步骤 3 同样的方法进行, 步骤 5 可按照与步骤 2 同样的方法进行。另外, 其它的磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物也可以使用对应的磺酰化剂、按照与步骤 1 同样的方法合成, 按照与步骤 4 同样的方法, 可用于式 8 (式中, X、R3 与上述相同) 所示的氨基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物的制备。

[0131] 溴乙酰氯或氯乙酰氯这样的腐蚀性的液体试剂在工业化应用中操作困难。另外, 这些化合物不稳定, 与水剧烈反应, 产生氯化氢等腐蚀性气体。并且对人由于接触而引起烧伤, 通过吸入而引起肺水肿等, 具有高毒性。根据本制备方法, 不使用氯乙酰氯或溴乙酰氯, 而经由 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷衍生物作为反应中间体, 可以更安全地制备可用作 DPP-IV 抑制剂的氨基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物。

[0132] 本发明中公开的 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲腈衍生物在与各种胺的反应中具有充分的反应性, 特别是在与双环酯胺衍生物反应时显示高收率, 对于制备式 4 所示的双环酯衍生物 DPP-IV 抑制剂特别有用。

[0133] (实施例)

[0134] 下面, 通过实施例说明本发明, 但本发明并不限于这些实施例。实施例中使用的原料化合物等的制备方法如参考例所示。

[0135] (参考例 1)

[0136] (2S, 4S)-4- 氟 -1-(2- 羟基乙酰基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺的合成

[0137] A 法: 将 18.4g (2S, 4S)-4- 氟吡咯烷 -2- 甲酸甲酯盐酸盐悬浮于脱水乙腈 370mL 中, 在冰水浴上边冷却边滴加 18.3mL 二异丙基乙胺, 然后再搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入 4.59g 1- 羟基苯并三唑、8.37g 乙醇酸和 23.0g 3- 乙基 -1-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐, 然后在室温下搅拌 6 小时, 进一步放置过夜。将反应混合物减压浓缩, 将残余物通过硅胶柱 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 纯化。将洗脱的黄色油状物溶解于 50mL 脱水甲醇中, 在冰水浴中边冷却边加入到 250mL 氨饱和的甲醇中, 然后在室

温下搅拌 3 小时。滤取析出的晶体,用甲醇洗涤后,减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S, 4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(收量 15.6g,收率 82%)。

[0138] B法:将 1.84g (2S, 4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐悬浮于 37mL 脱水乙腈中,在冰水浴上边冷却边滴加 1.83mL 二异丙基乙胺,然后再搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入 0.46g 1-羟基苯并三唑、1.30g 乙酰氧基乙酸和 2.30g 3-乙基-1-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐,然后在室温下搅拌 4 小时,进一步放置过夜。将反应混合物减压浓缩,将残余物溶解于 150mL 乙酸乙酯中,用 20mL 水、20mL 饱和碳酸氢钠水溶液、20mL 饱和食盐水依次洗涤。将洗涤液全部合并,加入食盐至饱和,然后用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将乙酸乙酯萃取液全部合并,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物溶解于 30mL 氨饱和的甲醇中后,在室温下搅拌 4 小时。滤取析出的晶体,用甲醇洗涤后,减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S, 4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(收量 1.50g,收率 79%)。

[0139] C法:将 1.84g (2S, 4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐悬浮于 30mL 脱水乙腈中,在冰水浴上边冷却边滴加 3.10mL 三乙胺,然后再搅拌 30 分钟。接着,在同温度下向反应混合物中滴加 1.13mL 乙酰氧基乙酰氯,然后再搅拌 1 小时。滤取反应混合物中的不溶物,将不溶物用乙腈洗涤,然后将滤液与洗涤液合并,减压浓缩。将残余物溶解于 150mL 乙酸乙酯中,用 20mL 水、接着用饱和食盐水(2×20mL)洗涤。将洗涤液全部合并,加入食盐至饱和,然后用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将乙酸乙酯萃取液全部合并,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物溶解于 30mL 氨饱和的甲醇中后,在室温下搅拌 2.5 小时。滤取析出的晶体,用甲醇洗涤后,减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S, 4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(收量 1.42g,收率 76%)。

[0140] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :191(MH<sup>+</sup>)

[0141] 元素分析值(%):C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,

[0142] 计算值:C,44.21 ;H,5.83 ;N,14.73

[0143] 实测值:C,43.95 ;H,5.73 ;N,14.60

[0144] (参考例 2)

[0145] (2S)-4,4-二氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0146] 将 1.61g (2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐悬浮于 25mL 脱水乙腈中,在冰水浴上边冷却边滴加 2.50mL 三乙胺,然后再搅拌 15 分钟。接着,在同温度下向反应混合物中滴加 0.91mL 乙酰氧基乙酰氯,然后再搅拌 1 小时。滤去反应混合物中的不溶物,减压浓缩滤液。将残余物溶解于 150mL 乙酸乙酯中,用 20mL 水、接着用 20mL 饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯)纯化。将洗脱的淡褐色焦油状物质溶解于 24mL 氨饱和的甲醇中后,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=5:1)纯化,得到白色树脂状物质 (4S)-4,4-二氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(收量 1.66g,收率 100%)。

[0147] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :209(MH<sup>+</sup>)。

[0148] HRMS(ESI<sup>+</sup>)C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> :

[0149] 计算值:209.0738 ;实测值:209.0736

[0150] (参考例 3)

[0151] (2S, 4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈的合成

[0152] 步骤 1

[0153] (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0154] 将 4.10g (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺和 3.27g 咪唑溶解于 100mL 脱水 N,N-二甲基甲酰胺中,在冰水浴上边冷却边滴加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.62g)的脱水 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液,然后在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物溶解于 300mL 乙酸乙酯中。将该乙酸乙酯用 50mL 水、接着用 50mL 饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩,将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到 6.17g 白色固体形式的 (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲酰胺。

[0155] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :305(MH<sup>+</sup>)。

[0156] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si :

[0157] 计算值 :305.1697 ;实测值 :305.1694

[0158] 步骤 2

[0159] (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈的合成

[0160] 将 6.05g (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲酰胺溶解于 130mL 脱水四氢呋喃中,在冰水浴上边冷却边加入 9.70mL 三乙胺,滴加 4.30mL 三氟乙酸酐后,在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物溶解于 400mL 乙酸乙酯中。将该乙酸乙酯溶液用 50mL 水、50mL 饱和碳酸氢钠水溶液、50mL 饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(己烷:乙酸乙酯=1:2)纯化,得到 5.63g 白色固体形式的 (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈。

[0161] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :287(MH<sup>+</sup>)。

[0162] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si :

[0163] 计算值 :287.1591 ;实测值 :287.1633

[0164] 步骤 3

[0165] (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈

[0166] 将 5.50g (2S,4S)-4-氟-1-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈溶解于 37mL 四氢呋喃中,加入 37mL 水、接着加入 115mL 乙酸,在 50℃ 下搅拌 7.5 小时,再在 70℃ 下搅拌 9 小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物的淡褐色焦油状物质用二乙醚研制。滤取析出的固体,减压干燥,得到 3.19g 为淡褐色固体的 (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈。

[0167] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :173(MH<sup>+</sup>)。

[0168] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :

[0169] 计算值 :173.0726 ;实测值 :173.0698

[0170] (参考例 4)

[0171] (2S,4S)-1-[2-[(4-氯苯基)磺酰氧基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成

[0172] 将 259mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈、0.42mL 三乙胺、

143mg 三甲胺盐酸盐和 5mL 乙腈混合,在食盐-冰浴上边冷却边分次加入 350mg 4-氯苯磺酰氯,然后再搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 5mL 水,用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取液合并,用饱和食盐水 (2×5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯)纯化,得到白色固体形式的 (2S,4S)-1-[2-[(4-氯苯基)磺酰氧基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(收量 256mg,收率 49%)。

[0173] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :347 (MH<sup>+</sup>)

[0174] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S :

[0175] 计算值 :347.0269 ;实测值 :347.0236

[0176] (参考例 5)

[0177] (2S,4S)-4-氟-1-[2-[(2-硝基苯基)磺酰氧基]乙酰基]吡咯烷-2-甲腈的合成

[0178] 使用 259mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈和 366mg 2-硝基苯磺酰氯与参考例 3 同样地进行反应,得到淡黄色固体形式的 (2S,4S)-4-氟-1-[2-[(2-硝基苯基)磺酰氧基]乙酰基]吡咯烷-2-甲腈(收量 81.2mg,收率 15%)。

[0179] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :358 (MH<sup>+</sup>)。

[0180] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S :

[0181] 计算值 :358.0509 ;实测值 :358.0496

[0182] 实施例 1

[0183] (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0184] A 法:将 381mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺和 191mg 三甲胺盐酸盐悬浮于 10mL 乙腈中,加入 0.56mL 三乙胺,然后在食盐-冰浴上边冷却边滴加 0.28mL 苯磺酰氯。在同温度下搅拌 1 小时,然后向反应混合物中加入 5mL 水,用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取液合并,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体形式的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(收量 528mg,收率 80%)。

[0185] B 法:将 381mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺悬浮于 10mL 乙腈中,加入 34.0 μl N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺和 0.56mL 三乙胺,然后在食盐-冰浴上边冷却边滴加 0.28mL 苯磺酰氯。在同温度下搅拌 1 小时,然后向反应混合物中加入 5mL 饱和食盐水,用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取液合并,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体形式的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(收量 599mg,收率 91%)。

[0186] C 法:将 100mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺和 74mg 三乙胺悬浮于 1mL 乙腈中,在冰冷却下加入 188mg 苯磺酸酐,搅拌 10 分钟,然后在室温下搅拌 1 小时,加入 2mL 水,然后用乙酸乙酯 (2×4mL) 萃取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,得到为褐色油状物的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(收量 147mg,收率 85%)。

[0187] MS(ESI<sup>+</sup>)m/z :331 (MH<sup>+</sup>)。

[0188] HRMS(ESI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S :



[0189] 计算值 :331.07639 ;实测值 :331.07953

[0190] 实施例 2

[0191] (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0192] 将 1.66g (2S)-4,4-二氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺悬浮于 40mL 乙腈中,加入 133  $\mu$ L N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺和 2.20mL 三乙胺,然后在食盐-冰浴上边冷却边滴加 1.20mL 苯磺酰氯。在同温度下搅拌 1 小时,然后向反应混合物中加入 20mL 饱和食盐水,用乙酸乙酯 (2 $\times$ 80mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取液合并,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。向残余物中加入 30mL 乙酸乙酯-甲醇混合液 (20:1),滤取析出的晶体,得到 1.60g 白色晶体形式的 (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺。将滤液减压浓缩,将残余物用硅胶柱 (乙酸乙酯:甲醇 = 20:1) 纯化,进一步得到 0.58g (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺。总收量为 2.18g (收率 79%)。

[0193] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :349(MH<sup>+</sup>)。

[0194] HRMS(ESI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S :

[0195] 计算值 :349.0670 ;实测值 :349.0665

[0196] 实施例 3

[0197] (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 1)

[0198] 将 516mg (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺溶解于 10mL 乙腈中,加入 0.52mL 三乙胺,然后一边在冰水浴上冷却一边滴加 0.27mL 三氟乙酸酐,在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩,向残余物中加入 5mL 水,滤取析出的晶体。将滤取的固体水洗,然后减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈 (收量 339mg,收率 70%)。

[0199] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :313(MH<sup>+</sup>)。

[0200] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S :

[0201] 计算值 :313.0658 ;实测值 :313.0628

[0202] 实施例 4

[0203] (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 2)

[0204] 将 381mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺和 191mg 三甲胺盐酸盐悬浮于 10mL 乙腈中,加入 1.20mL 三乙胺,然后在食盐-冰浴上边冷却边滴加 0.28mL 苯磺酰氯。在同温度下搅拌 1 小时,然后滴加 0.34mL 三氟乙酸酐,再搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 10mL 水后,减压馏去乙腈,滤取析出的晶体。将滤取的晶体悬浮于 10mL 二乙醚中,滤取,减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈 (收量 472mg,收率 75%)。

[0205] 本化合物与实施例 3 所得化合物一致。

[0206] 实施例 5

[0207] (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(合成法 3)

[0208] 将 381mg (2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺悬浮于乙腈中,加入 34.0  $\mu$ L N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺和 0.98mL 三乙胺,然后在食盐-冰浴上边冷却边滴加 0.28mL 苯磺酰氯。在同温度下搅拌 1 小时,然后滴加 0.34mL 三氟乙酸酐,再搅拌

1 小时。向反应混合物中加入 10mL 水,然后减压馏去乙腈,滤取析出的晶体。将滤取的晶体用水、接着用二乙醚洗涤,然后减压干燥,得到白色晶体形式的 (2S,4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(收量 567mg,收率 91%)。

[0209] 本化合物与实施例 3 所得化合物一致。

[0210] 实施例 6

[0211] (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈的合成

[0212] 将 872mg (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺溶解于 16mL 乙腈中,加入 1.05mL 三乙胺,然后在食盐-冰水浴上边冷却边滴加 0.53mL 三氟乙酸酐。在同温度下搅拌 1 小时,然后向反应混合物中加入 16mL 水,用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。将乙酸乙酯萃取液合并,用饱和食盐水(2×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物用硅胶柱(洗脱溶剂:己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到为白色晶体的 (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈(收量 789mg,收率 96%)。

[0213] MS(CI<sup>+</sup>)m/z :331(MH<sup>+</sup>)。

[0214] HRMS(CI<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S :

[0215] 计算值 :331.0564 ;实测值 :331.0558

[0216] 实施例 7

[0217] (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 1)

[0218] 将 206mg 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸盐、243.2mg 碳酸钾、13.3mg 碘化钾和 5mL N,N-二甲基甲酰胺混合,在 50℃下加入 (2S,4S)-4-氟-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈(250mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)溶液,再搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物,将残余物通过硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化,得到白色固体形式的 (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(收量 260mg,收率 92%)。

[0219] MS(ESI<sup>+</sup>)m/z :352(MH<sup>+</sup>)。

[0220] HRMS(ESI<sup>+</sup>)C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> :

[0221] 计算值 :352.20364 ;实测值 :352.20256

[0222] 实施例 8

[0223] (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 2)

[0224] 将 612mg 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯氢溴酸盐、608mg 碳酸钾、4mL N,N-二甲基甲酰胺混合,在 40℃下加入 625mg (2S,4S)-4-氟-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]吡咯烷-2-甲腈,再搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 10mL 水,滤取析出的晶体,用 5mL 水洗涤,然后在 50℃下减压干燥,得到无色粉末形式的 (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(收量 581mg,收率 83%)。

[0225] 本化合物与实施例 7 所得化合物一致。

[0226] 实施例 9

[0227] (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 3)

[0228] 使用 609mg 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸乙酯苯磺酸盐和 783mg (2S, 4S)-4-氟 -1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]吡咯烷 -2- 甲腈, 按照与实施例 7 同样的方法, 得到 (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲腈 (收量 609mg, 收率 87%)。

[0229] 本化合物与实施例 7 所得化合物一致。

[0230] 实施例 10

[0231] (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲腈的合成 (合成法 4)

[0232] 使用 685mg 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸乙酯三氟乙酸盐、625mg (2S, 4S)-4-氟 -1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-吡咯烷 -2- 甲腈和 33.2mg 碘化钾, 按照与实施例 7 同样的方法得到 (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲腈 (收量 511mg, 收率 73%)。

[0233] 本化合物与实施例 7 所得化合物一致。

[0234] 实施例 11

[0235] (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲腈的合成 (合成法 5)

[0236] 使用 645mg 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸乙酯甲磺酸盐、625mg (2S, 4S)-4-氟 -1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]吡咯烷 -2- 甲腈和 33.2mg 碘化钾, 按照与实施例 7 同样的方法得到 (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲腈 (收量 553mg, 收率 79%)。

[0237] 本化合物与实施例 7 所得化合物一致。

[0238] 实施例 12

[0239] (2S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷 -2- 甲腈的合成

[0240] 将 232mg 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸乙酯盐酸盐、274mg 碳酸钾、15.0mg 碘化钾和 6mL N,N-二甲基甲酰胺混合, 在 50°C 下加入 (2S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]吡咯烷 -4,4-二氟 -2- 甲腈 (297mg) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液, 再搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 将残余物通过硅胶柱 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 己烷 = 2:1) 纯化, 得到白色晶体形式的 (2S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4,4-二氟吡咯烷 -2- 甲腈 (收量 301mg, 收率 91%)。

[0241] MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 370 (MH<sup>+</sup>)

[0242] HRMS (ESI<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> :

[0243] 计算值 : 370.19422 ; 实测值 : 370.19348

[0244] 实施例 13

[0245] (2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛 -1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲酰胺的合成

[0246] 将 4.63g 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸乙酯盐酸盐、5.47g 碳酸钾和 40mL N,N-二甲基甲酰胺混合, 在 40°C 下加入 (2S, 4S)-1-[2-(苯磺酰氧基)乙酰基]-4-氟吡咯烷 -2- 甲酰胺 (5.93g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液, 在 45°C 下搅拌 3 小时。将反应

混合物减压浓缩,向残余物中加入 50mL 水,滤取晶体,用 30mL 水洗涤,然后在 50℃下减压干燥。将所得粗晶由 40mL 乙酸乙酯中重结晶,用 20mL 乙酸乙酯洗涤后,在室温下减压干燥,得到 1.81g 为无色粉末形式的白色固体 (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。将滤液与洗液合并,浓缩至 20mL 后,滤取析出的晶体,用 20mL 乙酸乙酯-二异丙醚 (1:1) 洗涤,又得到 1.19g。总收量为 3.00g,收率 45%。

[0247] MS(ESI<sup>+</sup>)m/z :370(MH<sup>+</sup>)

[0248] 实施例 14

[0249] (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈的合成(合成法 6)

[0250] 向 (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺 (100mg) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入 80 μL 三氟乙酸酐,在室温下搅拌 2 小时,在 40℃下搅拌 1.5 小时。追加 40 μL 三氟乙酸酐,再搅拌 30 分钟。向反应液中加入 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯 (2×10mL) 萃取。合并乙酸乙酯萃取液,用 5mL 饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物用氨基化硅胶柱(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=30:1)纯化,得到无色固体形式的 (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基双环 [2.2.2] 辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(收量 63.7mg,收率 67%)。

[0251] 本化合物与实施例 7 所得化合物一致。

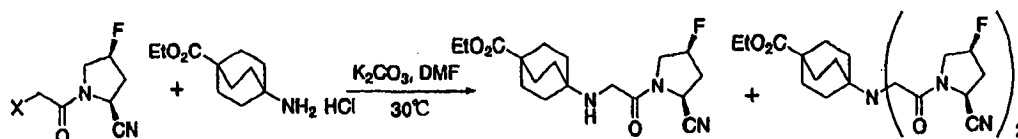
[0252] (比较实验例)

[0253] (1) 在氨基乙酰基吡咯烷衍生物制备步骤中的效果

[0254] 以下阐述 1-(2-苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷甲腈衍生物在制备式 4 所示的氨基乙酰基吡咯烷衍生物的步骤(方案中步骤 3)中的有效性。在专利文献 9 记载的使 1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物或 1-(2-溴乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物与对应的胺进行反应的制备方法中,副反应生成三烷基化合物,导致收率降低和纯化效果降低。表 1 中给出了使用 1-(2-溴乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物(比较例 1)、1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-2-甲腈衍生物(比较例 2)或 1-(2-苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷甲腈衍生物(参考例 6)时三烷基化合物的生成比例。参考例 6、比较例 1 和 2 中,生成比例分别如下测定:在 514mg (2.20mmol) 4-氨基双环 [2.2.2] 辛烷-1-甲酸乙酯和 608mg (4.40mmol) 碳酸钾的 4mL N,N-二甲基甲酰胺悬浮液中加入 2.00mmol 受试化合物,在浴温 30℃下搅拌,通过 HPLC 监控反应,确认受试化合物消失后,减压浓缩反应液,测定并计算生成物中二烷基化合物和三烷基化合物的 HPLC 的峰强度比。计算时,三烷基化合物的紫外线吸收强度比二烷基化合物强(重量比),因此将三烷基化合物的峰强度比乘以校正系数 0.577 进行校正。

[0255] [表 1]

[0256]



[0257] 受试化合物

二烷基化合物

三烷基化合物

[0258]

受试化合物	反应时间 (小时)	二烷基化合物:三烷基化合物	
		校正后的重量比	
参考例	X=OSO <sub>2</sub> Ph	4	189:1
比较例 1	X=Br	4	19:1
比较例 2	X=Cl	30	78:1

[0259] \*HPLC 测定条件:

[0260] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:205nm)

[0261] 柱:InertsilODS-3(商品名:GL Science Inc 制备),内径 4.6mm×长度 15cm

[0262] 保护柱:InertsilODS-3(商品名:GL Science Inc 制备),内径 4.0mm×长度 10mm

[0263] 柱温:30℃

[0264] 流动相:5mmol/L 含有 1-辛烷磺酸钠的 0.1% 磷酸水溶液作为 A 液,液相色谱用的乙腈作为 B 液。A 液:B 液=73:27

[0265] 流量:1.0mL/分钟。

[0266] 如表 1 所示,本发明化合物与比较化合物相比,未显著生成副产物三烷基化合物,使用 1-(2-苯磺酰氧基乙酰基)吡咯烷甲酰胺衍生物也可见同样的效果。

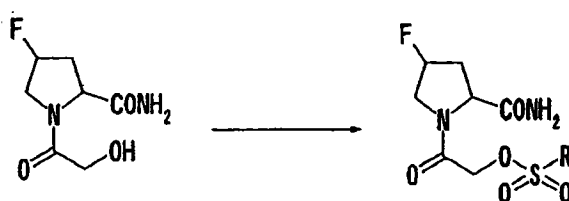
[0267] (2) 磺酰氧基乙酰基吡咯烷衍生物制备时的效果

[0268] 使用苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺衍生物时,在其制备步骤中可见效率的大幅度提高。

[0269] 在磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺制备中,对于使用不同的磺酰氧基时的差异进行了研究。表 2 表示专利文献 10-13 中记载的甲磺酰氧基衍生物和甲苯磺酰氧基衍生物制备时的收率与本发明中公开的苯磺酰氧基衍生物制备时的收率的比较结果。比较例 3、4 是在与实施例 1 的方法同样的条件下,使用甲磺酰氯或甲苯磺酰氯代替苯磺酰氯进行。

[0270] [表 2]

[0271]



[0272]

	反应条件			R	分离收率 (%)
	试剂	溶剂	反应温度		
实施例 1	苯磺酰氯	乙腈	-15℃	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80
比较例 3	甲磺酰氯	乙腈	-15℃	CH <sub>3</sub>	—
比较例 4	甲苯磺酰氯	乙腈	-15℃	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48

[0273] 使用甲磺酰氯作为磺酰氧基化剂时(比较例 3),几乎未分离到目标化合物。而使用甲苯磺酰氯作为磺酰氧基化剂时(比较例 4)则收率低。使用苯磺酰氯的制备方法中,磺

酰化的步骤收率高（实施例 1）。

[0274] 另外，由市售的脯氨酸酯衍生物合成磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物时，经由磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲酰胺在最终步骤中转换为腈基，这使得步骤数少，效率高。因此，使用甲磺酰氯时（比较例 3）或使用甲苯磺酰氯时（比较例 4），结果对应的甲腈衍生物制备的收率也低。另一方面，使用苯磺酰氯的制备方法中，磺酰化的步骤收率高（实施例 1），且以高收率获得了对应的 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲腈衍生物。另外，无需分离 1-(2- 苯磺酰氧基乙酰基) 吡咯烷甲酰胺衍生物而进行以下的脱水步骤时，收率进一步提高（实施例 4、5）。由以上结果可以确认，在使用苯磺酰氧基乙酰基吡咯烷甲腈衍生物时，本发明的制备方法的效率特别高。

[0275] 产业实用性

[0276] 本发明涉及新型的制备中间体苯磺酰氧基吡咯烷衍生物及其制备方法。根据本发明，可以避免使用氯乙酰氯等，可以提供安全且高效的式 4 所示的氨基乙酰基氰基吡咯烷衍生物的制备方法，在工业上有用。