

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07C 233/87 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

专利号 ZL 03808990.4

[45] 授权公告日 2009年8月5日

[11] 授权公告号 CN 100522930C

[22] 申请日 2003.2.27 [21] 申请号 03808990.4

[30] 优先权

[32] 2002.2.28 [33] JP [31] 052605/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/002181 2003.2.27

[87] 国际公布 WO2003/072536 英 2003.9.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.21

[73] 专利权人 田边三菱制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 井上勳 黑田彻 吉冈龙藏

[56] 参考文献

WO99/36393A 1999.7.22

审查员 李 勇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

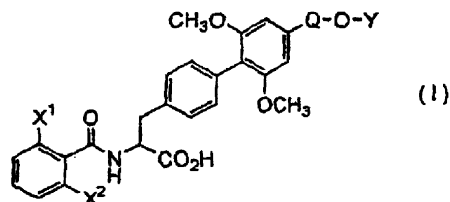
权利要求书 3 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

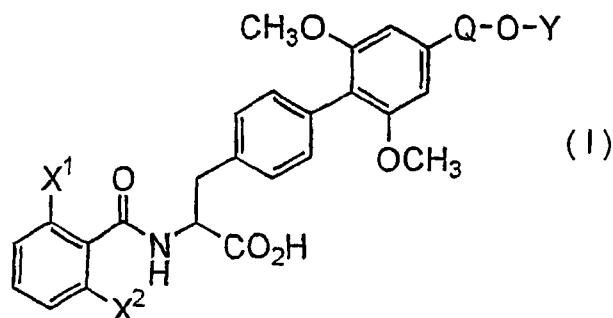
制备苯基丙氨酸衍生物的方法和其中间体

[57] 摘要

本发明提供制备式(I)的新苯基丙氨酸衍生物或其可药用的盐的方法: 其中 X¹ 是卤素原子, X² 是卤素原子, Q 是式 -CH₂- 或 -(CH₂)₂- 的基团, Y 是低级烷基, 上述化合物对 α₄-整连蛋白传递的细胞黏附具有杰出的抑制效果, 本发明还用于该方法的中间体。

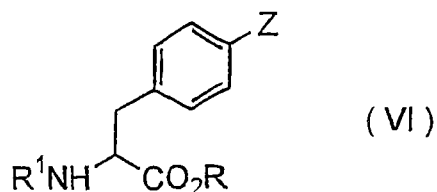


1. 制备式 (I) 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用的盐的方法:

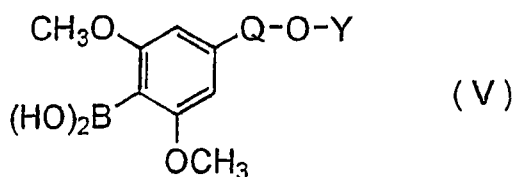


其中 X^1 是卤素原子, X^2 是卤素原子, Q 是式 $-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-$ 的基团, Y 是 C_{1-6} 烷基,

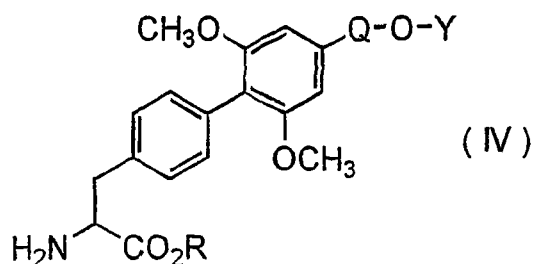
其包括使式 (VI) 化合物:



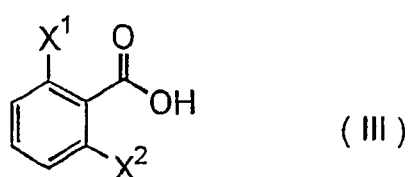
其中 Z 是离去基团, R^1NH 是保护的氨基, CO_2R 是保护的羧基, 与式 (V) 化合物在催化量的钨 (II) 催化剂的存在下和有机碱和磷或亚磷酸酯化合物的存在下偶合:



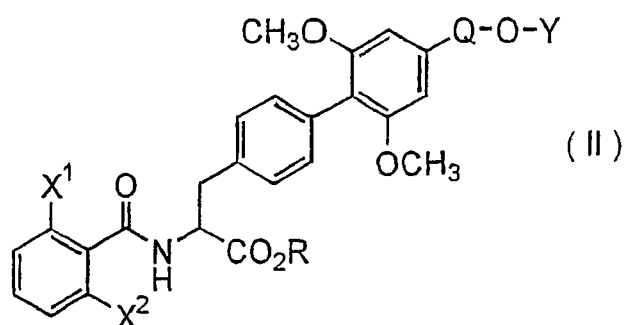
其中符号与如上定义的相同, 由保护的氨基除去保护基团, 和如果需要, 将得到的化合物转化为盐, 得到式 (IV) 化合物或其盐:



其中符号与如上定义的相同；和缩合式 (IV) 化合物或其盐和式 (III) 化合物、其盐或其酰卤：



其中符号与如上定义的相同，得到式 (II) 化合物：



其中符号与如上定义的相同，由化合物 (II) 的保护的羧基除去保护基团，和如果需要，将得到的化合物转化为其可药用的盐。

2. 权利要求 1 的方法，其中 X^1 是氯原子或氟原子， X^2 是氯原子或氟原子， Y 是 C_{1-4} 烷基和 CO_2R 是 C_{2-7} 烷氧基羰基。

3. 权利要求 2 的方法，其中 Q 是式 $-CH_2-$ 基团， Y 是甲基、乙基或正丙基，和 CO_2R 是甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基。

4. 权利要求 3 的方法，其中 X^1 是氟原子， Y 是甲基或乙基，和 CO_2R 是甲氧基羰基或乙氧基羰基。

5. 权利要求 3 的方法，其中 X^1 是氟原子， X^2 是氟原子， Y 是乙基，和 CO_2R 是乙氧基羰基。

6. 权利要求 1 的方法，其中在式 (IV) 中，Q 是式 $-\text{CH}_2-$ 基团，Y 是乙基，和 CO_2R 是乙氧基羰基。

7. 权利要求 1 的方法，其中：

所述钨 (II) 催化剂选自乙酸钨、氯化钨和二氯双 (三苯基膦) 钨；

所述有机碱选自二异丙基胺、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、二甲基氨基吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷、吗啉和 4-甲基吗啉；以及

所述膦或亚磷酸酯化合物选自三甲苯基膦、三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦、三甲基亚磷酸酯、三乙基亚磷酸酯和三 (正丁基) 亚磷酸酯。

8. 权利要求 1 的方法，其中所制备的式 (I) 化合物是 (αS) $-\alpha-$ [(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基] $-4'$ - 乙氧基甲基 $-2',6'$ - 二甲氧基 (1,1'-联苯基) $-4-$ 丙酸。

制备苯基丙氨酸衍生物的方法和其中间体

技术领域

本发明涉及制备新苯基丙氨酸衍生物的新方法，本发明还涉及用于该方法中间体的新化合物。

背景技术

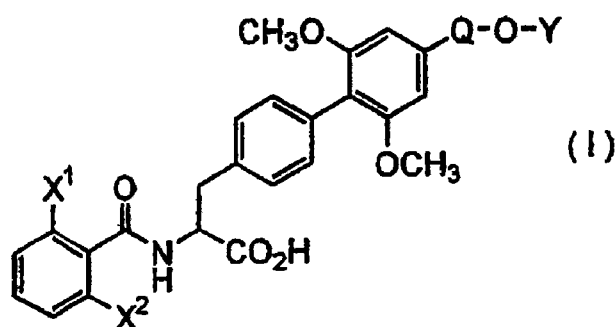
整连蛋白在体内通过粘合于分类成免疫球蛋白超族、唾液黏蛋白族等的黏附分子参与各种功能。整连蛋白由称为 α 和 β 亚单元的亚单元组成，至今已确定16种 α 亚单元和8种 β 单元， α_4 亚单元与 β_1 或 β_7 亚单元有关，分别形成 $\alpha_4\beta_1$ 和 $\alpha_4\beta_7$ 整连蛋白，它们在下文中统称为“ α_4 整连蛋白”。

人们已知 α_4 整连蛋白通过将粘膜地址细胞黏附分子-1 (MAdCAM-1)、静脉细胞黏附分子-1 (VCAM-1)或连接片断1 (CS-1)粘附于纤连蛋白包含在各种疾病中。人们还已知当 α_4 整连蛋白的黏附被抗- α_4 整连蛋白抗体抑制时，变应性支气管炎、炎性肠炎、风湿性关节炎、实验自免疫脑脊髓炎等的症状减轻。

据报道，存在能够抑制 α_4 整连蛋白传递的细胞黏附的化合物，它们用于治疗与 α_4 整连蛋白传递的细胞黏附有关的疾病（参见W001/12183和W099/36393）。然而，这些出版物没有公开在联苯基丙氨酸核的4'-位置上具有低级烷氧基- C_{1-2} 烷基的化合物和它们的制备方法。

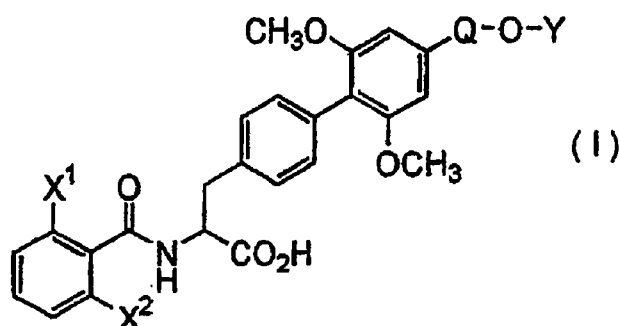
发明公开

本发明的目的之一是提供制备式(I)的苯基丙氨酸衍生物或其可药用的盐的方法：



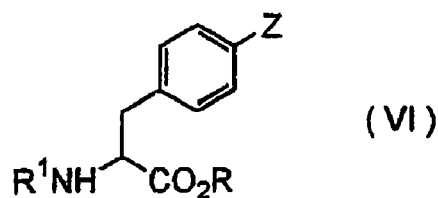
其中 X^1 是卤素原子, X^2 是卤素原子, Q 是式 $-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-$ 的基团, Y 是低级烷基, 上述化合物或其盐具有杰出的抗 α_1 -整连蛋白传递的细胞黏附的抑制活性。

因此, 本发明涉及制备式 (I) 化合物或其可药用的盐的方法:

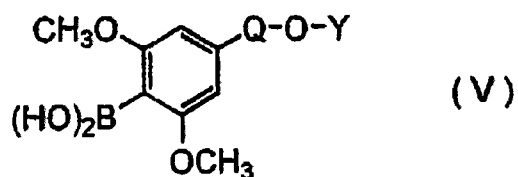


其中符号与如上定义的相同, 其包括:

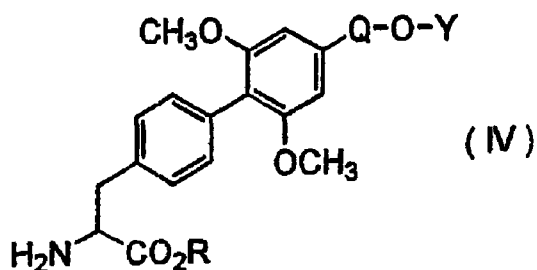
(1) 偶合式 (VI) 化合物:



其中 Z 是离去基团, $R^1\text{NH}$ 是保护的氨基, CO_2R 是保护的羧基, 与式 (V) 化合物:

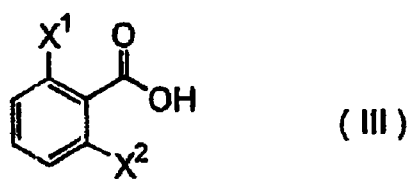


其中符号与如上定义的相同，由保护的氨基除去保护基团，和如果需要，将得到的化合物转化为盐，得到式 (IV) 化合物或其盐：

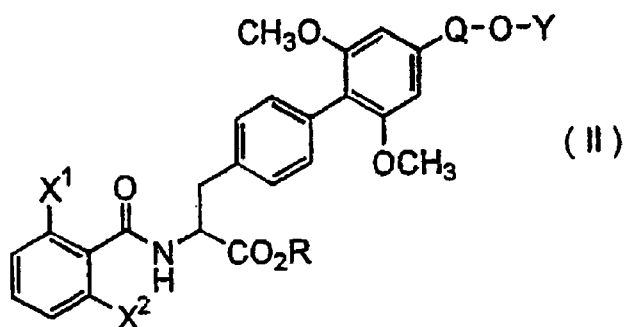


其中符号与如上定义的相同；

(2) 缩合式 (IV) 化合物或其盐和式 (III) 化合物，其盐或反应衍生物：



其中符号与如上定义的相同，得到式 (II) 化合物：



其中符号与如上定义的相同，和

(3) 由式 (II) 化合物的保护的羧基除去保护基团，和如果需要，将得到的化合物转化为其可药用的盐。

进行发明的最佳模式

如下详细说明本发明的方法。

用于本发明方法的化合物可以是盐形式，只要没有不利地影响反应即可。盐的实例包括与无机酸，例如盐酸，氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸的盐；与有机酸，例如乙酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、甲苯磺酸或甲磺酸的盐；与金属，例如钠、钾、钙或铝的盐；和与碱，例如乙胺、胍、氨水、胍、奎宁或弱金鸡纳碱的盐。当用于反应的化合物可以游离形式获得时，它们可用常规方法转化为盐，反之亦然。

(1) 步骤 1:

化合物 (VI) 与化合物 (V) 的偶合反应可在合适的溶剂中在催化剂和碱存在下进行。

化合物 (VI) 的氨基的保护基团可选自在常规条件下易于除去的氨基保护基团。该氨基保护基团的实例包括取代或未取代的芳基-低级烷氧基羰基（例如苄氧基羰基和对硝基苄氧基羰基）、低级烷氧基羰基（例如叔丁氧基羰基）、9-苄基甲氧基羰基等。其中，优选低级烷氧基羰基，最优选叔丁氧基羰基。

化合物 (VI) 的保护羧基的实例包括酯化羧基。酯化羧基的具体和优选实例包括被低级烷基、低级烯基、低级炔基、芳基低级烷基（例如苄基）、芳基（例如苯基）等酯化的羧基。CO₂R 基团的优选实例是低级烷氧基羰基、低级烯氧基羰基、低级炔氧基羰基、芳基低级烷氧基羰基（例如苄氧基羰基）和芳氧基羰基（例如苯氧基羰基）。其中，低级烷氧基羰基是优选的，最优选乙氧基羰基或甲氧基羰基。

离去基团的实例包括卤素原子（例如氯原子、溴原子、碘原子）、烷烃磺酰氧基（例如甲磺酰基）、卤代烷烃磺酰氧基（例如三氟甲基磺酰氧基）和芳基磺酰氧基（例如对甲苯磺酰氧基）。其中，卤素原子，例如溴原子和碘原子，和卤代烷烃磺酰氧基，例如三氟甲基磺酰氧基是优选的，最优选溴原子和三氟甲基磺酰氧基。

偶合反应可以在 Suzuki 偶合反应条件下进行，参考例如，(a)

Synth. Commun. 11: 513 (1981); (b) Pure and Appl. Chem. 57: 1749 (1985); (c) Chem. Rev. 95: 2457 (1995); (d) J. Org. Chem. 57: 379 (1992); (e) Acta Chemica Scandinavica 47: 221 (1993); (f) J. Org. Chem., 60: 1060 (1995); 和 (g) Organic Letters, 3: 3049 (2001).

催化剂的实例包括用于 Suzuki 偶合反应的催化剂 (例如钯或镍催化剂)。可方便地使用钯催化剂, 例如钯 (II) 催化剂 (例如乙酸钯、氯化钯、二氯双 (三苯基膦) 钯等) 和钯 (0) 催化剂 (四三苯基膦合钯等)。钯催化剂可以催化量使用, 具体数量为 1-10mole%, 优选 4-6mole%。

在使用在分子中没有配体的钯 (II) 催化剂, 例如乙酸钯或氯化钯时, 优选在反应中加入膦或亚磷酸酯以有利于反应。膦的实例包括三甲苯基膦、三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦等, 亚磷酸酯的实例包括三甲基亚磷酸酯、三乙基亚磷酸酯、三 (正丁基) 亚磷酸酯等。膦或亚磷酸酯可以 3-50mole%, 优选 10-30mole% 的数量使用。

在上述钯催化剂中, 乙酸钯和氯化钯是稳定的, 因此是优选的, 乙酸钯是最优选的。可用于反应的碱的实例包括常规碱, 例如无机碱, 例如碱金属碳酸盐 (碳酸钠, 碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐 (碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化钠, 氢氧化钾等), 和有机碱, 例如烷基胺 (二异丙基胺、三乙胺、二异丙基乙胺等)、吡啶类 (吡啶、二甲基氨基吡啶等) 和环胺 (1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷、吗啉、4-甲基吗啉等)。其中烷基胺类 (尤其是二异丙基胺) 和环胺 (尤其是吗啉) 是优选的。碱可以 1.0-3.0mole 当量, 优选 1.5-2mole 当量的数量方便地使用。

可以使用任何溶剂, 只要没有不利地影响偶合反应即可, 例如可以使用有机溶剂、水和它们的混合溶剂。优选的有机溶剂的实例包括酰胺 (例如二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮)、芳香烃 (例如苯和甲苯)、醚 (例如乙醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷和二氧杂环己烷)、醇 (例如甲醇和乙醇) 和它们的混合物。其中, 酰胺, 尤其是 N-甲基吡咯烷酮是优选的。

反应可以在 -20℃-180℃ 的温度下进行, 更优选在室温至 120℃, 最优选在 50℃-100℃。

用于由保护的氨基除去保护基团的脱保护方法根据所除去的保护

基团的类型选择，例如脱保护可通过选自如下的方法进行：

- (1) 用催化剂（例如载于碳的钯）在氢气气氛下还原；
- (2) 用酸，例如盐酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等处理；
- (3) 用胺，例如吡啶等处理；和
- (4) 用催化剂，例如 Wilkinson 催化剂等在过度冷却至过度加热的温度下在选自有机溶剂（例如卤代烃，例如二氯甲烷、氯仿等；醚，例如二氧杂环己烷、四氢呋喃等；醇，例如甲醇，乙醇等；和乙腈等）、水和混合溶剂中或没有溶剂下处理。例如，当保护基团是叔丁氧基羰基时，脱保护过程可通过酸处理进行，具体地说，在合适溶剂（例如酯，例如乙酸乙酯等或醇，例如乙醇等）在室温至过度加热的温度下，优选在 50℃-溶剂沸点下用盐酸或对甲苯磺酸处理。

(2) 步骤 2:

化合物 (III) 或其盐与化合物 (IV) 或其盐的缩合可使用缩合试剂在存在或不存在碱条件下在合适的溶剂或没有溶剂下进行。

缩合试剂可以选自用于肽合成的常规缩合试剂，例如氯双(2-氧代-3-咪唑烷基)膦 (BOP-Cl)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)膦六氟磷酸盐 (BOP 试剂)、二环己基碳化二亚酰胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-己基碳化二亚酰胺盐酸盐 (EDC) 或羰基二咪唑。优选与缩合试剂联合使用活化剂，例如 1-羟基苯并三唑 (HOBT)。

可用于反应的碱的实例包括常规碱，例如有机碱，例如烷基胺(三乙胺、二异丙基乙胺等)、吡啶类(吡啶，二甲基氨基吡啶等)和环胺(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯，4-甲基吗啉等)和无机碱，例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠，氢氧化钾等)、碱金属碳酸盐(碳酸钠，碳酸钾等)和碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钠、碳酸氢钾等)。

可以使用任何溶剂，只要没有不利地影响缩合反应即可，例如酯类(乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、卤代烃类(二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷、四氯化碳等)、芳烃类(苯和甲苯)、醚类(乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷等)、酮类(丙酮、甲乙酮等)、酰胺类(二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等)或它们的混合溶剂可方便地使用。

反应可在-50℃-50℃，优选 0℃-室温的温度下进行。

化合物 (III) 的反应活性衍生物与化合物 (II) 或其盐的缩合

反应可在存在或不存在碱的条件下在合适的溶剂或没有溶剂下进行。

反应活性衍生物的实例包括酰卤（酰氯等）、反应活性酯（与对硝基苯酚形成的酯等）和与其它羧酸的混合酸酐（与异丁酸的混合酸酐等）。

可使用的碱的实例包括常规碱，例如有机碱，例如烷基胺（三乙胺、二异丙基乙胺等）、吡啶类（吡啶，二甲基氨基吡啶等）和环胺（1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯，4-甲基吗啉等）和无机碱，例如碱金属氢氧化物（例如氢氧化钠，氢氧化钾等）、碱金属碳酸盐（碳酸钠，碳酸钾等）和碱金属碳酸氢盐（碳酸氢钠、碳酸氢钾等）。

可以使用任何溶剂，只要没有不利地影响缩合反应即可，例如酯（乙酸甲酯、乙酸乙酯等）、卤代烃（二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷、四氯化碳等）、芳烃（苯和甲苯）、醚（乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷等）、酮（丙酮、甲乙酮等）、酰胺（二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等），水或它们的混合溶剂可方便地使用。

更优选在上述反应条件中的所谓的 Schotten-Baumann 反应的反应条件下进行本发明的缩合反应。例如反应优选使用化合物（III）的酰卤（优选酰氯）在无机碱，例如碱金属碳酸氢盐（例如碳酸氢钠、碳酸氢钾）在水和合适有机溶剂（例如乙酸乙酯和甲苯）的双层体系中进行。

反应可在 -50°C - 50°C ，优选 0°C -室温的温度下进行。

3. 步骤（3）

用于由式（II）化合物的保护羧基除去保护基团的脱保护方法根据所除去的保护基团的类型选择。例如，脱保护可以常规方法进行，例如催化还原，酸处理，水解等等。尤其是，当保护的羧基是酯化羧基时，它可通过水解转化为羧基。

尽管水解可根据所除去的酯基的种类变化，但它可以用酸或碱在合适的溶剂中或没有溶剂下进行。可使用的酸的实例包括无机酸，例如盐酸、硝酸、硫酸等，和有机酸，例如三氟乙酸、对甲苯磺酸等。在反应中可使用的碱的实例包括无机碱，例如碱金属氢氧化物（例如氢氧化锂和氢氧化钠）、碱金属碳酸盐（例如碳酸钠和碳酸钾）、碱金属碳酸氢盐（例如碳酸氢钾和碳酸氢钠）、碱土金属氢氧化物（例如

氢氧化钙)等,和有机碱,例如碱金属醇盐(例如甲醇钠,乙醇钠、甲醇钾和乙醇钾)等。碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂和氢氧化钠是优选的。任何溶剂可以使用,只要没有不利地影响水解即可,例如可以使用水、有机溶剂或它们的混合溶剂。有机溶剂的实例包括醚(例如乙醚,二氧杂环己烷和四氢呋喃)、醇(例如甲醇、乙醇、丙醇和乙二醇)、乙腈和酮(例如丙酮和甲乙酮)。其中,醇,例如甲醇和乙醇和醚,例如二氧杂环己烷和四氢呋喃是优选的。

反应可在过度冷却至溶剂沸点的温度下进行,优选室温-50℃。

化合物(I)可药用的盐包括与无机碱的盐(例如碱金属盐,例如钠盐、钾盐等;碱土金属盐,例如镁盐、钙盐等)和与有机碱的盐(例如铵盐;低级烷基铵盐,例如甲基铵盐,乙基铵盐等;吡啶鎓盐;或与碱性氨基酸的盐,例如与赖氨酸的盐等)。化合物(I)可以常规方法转化为可药用的盐。

用于进行本发明方法的优选化合物的实例包括其中 X^1 是氟原子或氯原子, X^2 是氟原子或氯原子,Y是包含1-4个碳原子的低级烷基和 CO_2R 是低级烷氧基羰基的化合物。

用于进行本发明方法的更优选化合物包括其中Q是式 $-CH_2-$ 基团,Y是甲基、乙基或正丙基,和 CO_2R 是甲氧基羰基和乙氧基羰基或叔丁氧基羰基的化合物。

用于进行本发明方法的更优选化合物包括其中 X^1 是氟原子,Y是甲基或乙基,和 CO_2R 是甲氧基羰基或乙氧基羰基的化合物。

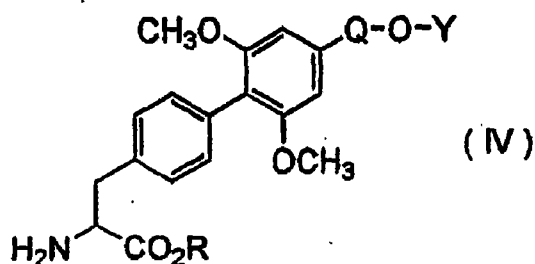
用于进行本发明方法的尤其优选的化合物包括其中 X^1 是氟原子, X^2 是氟原子,Y是乙基,和 CO_2R 是乙氧基羰基的化合物或其中 X^1 是氟原子, X^2 是氯原子,Y是乙基和 CO_2R 是甲氧基羰基或乙氧基羰基的化合物。

根据本发明的方法可制备的最优选化合物是(αS)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基)氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基(1,1'-联苯基)-4-丙酸。

本发明的目标化合物,化合物(I)或其可药用的盐是新化合物。化合物(I)或其可药用的盐不仅显示抗 α_1 整连蛋白传递的黏附的有效抑制活性,而且在口服给药后显示杰出的生物可利用率,在代谢稳定性、血浆蛋白质结合和水溶解性方面反映整体改善。因此,化合物

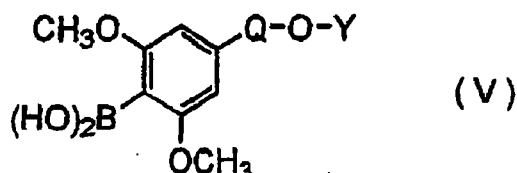
(I) 用于治疗由 α_4 整连蛋白传递的细胞黏附引起的疾病，包括风湿性关节炎、遗传过敏性皮炎、牛皮癣、哮喘、支气管炎、多发性硬化、炎性肠病、实验性自体免疫脑脊髓病等。

此外，式 (IV) 化合物或其盐：



其中符号与如上定义的相同，是新的，用作本发明方法的中间体。其中 Q 是式 $-\text{CH}_2-$ 的基团，Y 是乙基， CO_2R 是乙氧基羰基的式 (IV) 化合物，即 α -氨基-4'-乙氧基甲基-2', 6'-二甲氧基 (1, 1'-联苯基)-4-丙酸乙酯或其盐，尤其是 S-形，优选用于本发明的方法。

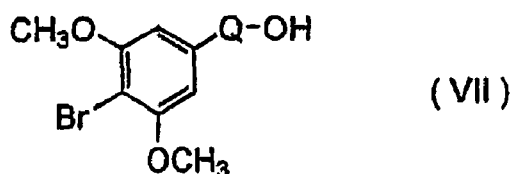
此外，另一个式 (V) 的起始化合物：



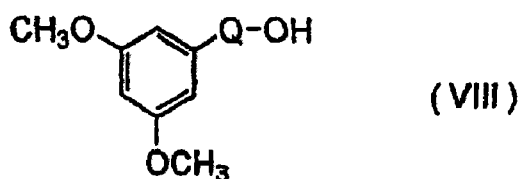
其中符号与如上定义的相同，也是新的，用于本发明方法的反应。其中 Q 是式 $-\text{CH}_2-$ 基团，Y 是乙基的化合物 (V) 尤其用于本发明。

化合物 (V) 可根据如下方法制备。

首先，烷基化式 (VII) 化合物的羟基：



其中符号与如上定义的相同，或烷基化式 (VIII) 化合物的羟基：



其中符号与如上定义的相同。生成的化合物随后进行锂化，然后与三低级烷基硼酸酯反应。生成的化合物水解得到化合物(V)。

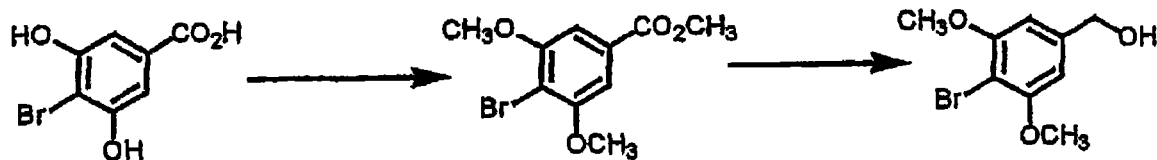
烷基化过程可使用烷基化剂在合适的溶剂中在碱存在下进行。烘的实例包括二低级烷基硫酸酯，例如二甲基硫酸酯，二乙基硫酸酯等，和低级烷基卤化物，例如甲基碘、乙基碘等。碱的实例包括无机碱，例如碱金属氢氧化物（氢氧化钠、氢氧化钾等）、碱金属碳酸盐（碳酸钠、碳酸钾等）和碱金属碳酸氢盐（碳酸氢钠等），和有机碱，例如烷基胺（三乙胺、二异丙基乙胺等）和吡啶类（吡啶、二甲基氨基吡啶等）。任何溶剂可以使用，只要没有不利地影响反应即可，例如可以用水、乙腈、酰胺（N, N-二甲基甲酰胺等）、醚（四氢呋喃等）、芳烃（甲苯等）、卤代烃（二氯甲烷等），或它们的混合溶剂。反应可在合适的溶剂中在约 0℃-约 100℃ 的温度下进行，优选在室温至约 70℃。本发明可通过加入催化量的相转移催化剂，例如三乙基苄基氯化铵加速。

锂化和与三低级烷基硼酸盐的反应可通过使化合物用烷基锂锂化，随后与三低级烷基硼酸酯在合适的溶剂中反应进行。优选的烷基锂可以是甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂等。优选的三低级烷基硼酸酯可以是三甲基硼酸酯、三乙基硼酸酯等。任何溶剂可以使用，只要没有不利地影响反应即可，例如优选有机溶剂，例如醚（乙醚，四氢呋喃等）和它们的混合溶剂。本发明可在过度冷却（例如-100℃）至室温的温度下进行。

水解可用酸在合适的溶剂中进行，酸的实例包括有机酸，例如乙酸、三氟乙酸和柠檬酸，和无机酸，例如盐酸、硫酸和硝酸。任何溶剂可以使用，只要没有不利地影响反应即可，例如优选有机溶剂，例如醚（乙醚，四氢呋喃等）和它们的混合溶剂。

(αS) -α-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-4-羟基苯丙酸乙

酯和 (α S)- α -[[(1,1-二甲氧乙氧基) 羰基] 氨基]-4-(三氟甲基磺酰氧基) 苯丙酸乙酯分别在 J. Med. Chem., 33: 1620 (1990) 和 JP-A-7-157472 中描述。4-溴-3,5-二甲氧基苄基醇在例如 J. Med. Chem., 20: 299 (1977) 中描述, 也可根据如下方法制备。



首先, 4-溴-3,5-二羟基苯甲酸被甲基化得到 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯, 它随后还原得到 4-溴-3,5-二甲氧基苄基醇。甲基化过程可通过与二甲基硫酸酯在碱存在下在合适溶剂 (例如乙酸乙酯) 中反应进行。还原可通过与还原剂 (例如氧化锂铝、硼氢化钠和硼氢化钙) 在合适溶剂 (例如四氢呋喃) 中反应进行。

在本发明说明书和权利要求书中, 术语“低级烷基”是指含有 1-6 个碳原子, 优选 1-4 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等。术语“低级烷氧基羰基”是指含有 2-7 个碳原子, 优选 2-5 个碳原子的直链或支链烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基等。术语“低级烯基”是指含有 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的直链或支链烯基, 例如乙烯基、烯丙基、异丙烯基等。术语“低级烯氧基羰基”是指含有 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的直链或支链烯氧基羰基, 例如乙烯基氧基羰基、丙烯基氧基羰基、异丙烯基氧基羰基等。术语“低级炔基”是指含有 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的直链或支链炔基, 例如乙炔基、2-丙炔基等。术语“低级炔基氧基羰基”是指含有 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的直链或支链炔基氧基羰基, 例如乙炔基氧基羰基、2-丙炔基氧基羰基等。此外, “叔丁氧基”是指 1,1-二甲氧乙氧基。

实施例

提供如下实施例以进一步说明本发明的制备方法。在如下实施例中, 某些化合物, 如以下所示, 根据命名法称为不同的化合物名称。

(α S)- α -氨基-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基(1,1'-联苯基)-4-丙酸乙酯

另一名称: (2S)-2-氨基-3-[4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)苯基]丙酸乙酯

(α S)- α -[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基(1,1'-联苯基)-4-丙酸乙酯

另一名称 1: (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)-氨基]-3-[4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-苯基]丙酸乙酯

另一名称 2: N-(叔丁氧基羰基)-4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-L-苯基丙氨酸乙酯

(α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基)氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基(1,1'-联苯基)-4-丙酸乙酯

另一名称 1: (2S)-2-[(2,6-二苯甲酰基)氨基]-3-[4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)苯基]丙酸乙酯

另一名称 2: N-(2,6-二氟苯甲酰基)-4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-L-苯基丙氨酸乙酯

(α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基)氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基(1,1'-联苯基)-4-丙酸

另一名称 1: (2S)-2-[(2,6-二苯甲酰基)氨基]-3-[4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)苯基]丙酸

另一名称 2: N-(2,6-二氟苯甲酰基)-4-(4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-L-苯基丙氨酸

实施例 1

(1) 在氮气气氛下, 在 10℃或更低温度下, 将吡啶 (130.3g) 和三氟甲磺酸酐 (170.4g) 滴加到 (α S)- α -[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-羟基苯丙酸乙酯 (170.0g) 在二氯甲烷 (1.7L) 中的溶液中。在相同温度下搅拌 1 小时后, 向混合物中滴加水 (850ml), 混合物在相同温度下搅拌 2 小时。有机层用 10%含水柠檬酸溶液和含水饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂得到 (α S)- α -[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-(三氟甲基磺酰氧基)苯丙酸乙酯 (242.5g) 油状物。

MS (m/z): 441 (M⁺)

(2) 在氮气气氛下, 向 (α S)- α -[[(1,1-二甲氧乙氧基) 羰基] 氨基]-4-(三氟甲基磺酰氧基) 苯丙酸乙酯 (66.2g)、4-乙氧基-2,6-二甲氧基苯基硼酸 (54.0g)、三苯基膦 (9.83g) 和 N-甲基吡咯烷酮 (330ml) 的混合物中加入乙酸钨 (1.68g) 和二异丙基胺 (24.9g), 混合物在 90℃ 加热。在相同温度下搅拌 1 小时后, 将混合物冷却, 加入甲苯和水。有机层用 10% 含水柠檬酸溶液和饱和含水氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 得到 (α S)- α -[[(1,1-二甲氧乙氧基) 羰基] 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸乙酯 (90.1g) 油状物。

将产物溶解在乙醇 (330ml) 中, 在加入对甲苯磺酸单水合物 (28.5g) 后, 混合物在 75℃ 下搅拌 2 小时。在冷却到室温后, 混合物用活性炭过滤, 滤液减压浓缩。残余物在加热下溶解在乙酸乙酯中, 冷却后, 过滤收集结晶沉淀物, 干燥得到 (α S)- α -氨基-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸对甲苯磺酸乙酯 (63.4g)。

MS (m/z): 387 (M⁺-对甲苯磺酸), 熔点 127-129℃

(3) 向 (α S)- α -氨基-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸对甲苯磺酸乙酯 (29.0g)、碳酸氢钠 (15.2g)、水 (290ml) 和乙酸乙酯 (290ml) 的混合物中在 15℃ 或以下滴加 2,6-二氟苯甲酰基氯 (9.6g), 混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。乙酸乙酯层用饱和含水氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 残余物由异丙醇-水重结晶得到 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸乙酯 (26.4g)。

MS (m/z): 527 (M⁺), 熔点: 87-89℃

(4) 在 15℃, 向氢氧化钠 (2.9g) 在水-四氢呋喃 (317ml-159ml) 中的溶液中加入 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸乙酯 (31.7g), 混合物在相同温度下搅拌 4 小时。在用 1N 盐酸中和后, 真空除去有机溶剂。冷却水层, 过滤收集结晶沉淀物, 由乙醇-水重结晶得到 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基) -4-丙酸 (28.8g)。

MS (m/z): 499 (M⁺), 熔点: 154-155℃

实施例 2

(1) 在氮气气氛下, 将 (α S)- α -[[(1,1-二甲氧基乙氧基) 羰基] 氨基]-4-溴苯丙酸乙酯 (11.17g)、4-乙氧基-2,6-二甲氧基苯基硼酸 (10.80g)、乙酸钡 (0.34g)、三苯基膦 (1.57g)、无水碳酸钾 (12.44g)、N-甲基吡咯烷酮 (56ml) 和水 (11ml) 的混合物在 80℃ 下搅拌 50 分钟。在反应完成后, 将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯和水提取。有机层用 10% 含水柠檬酸溶液和饱和含水氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到 (α S)- α -[[(1,1-二甲氧基乙氧基) 羰基] 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基)-4-丙酸乙酯 (20.4g) 油状物。

将产物溶解在乙醇 (100ml) 中, 在加入对甲苯磺酸单水合物 (5.7g) 后, 混合物在 75℃ 下搅拌 1.5 小时。在冷却后, 混合物用活性炭过滤, 滤液减压浓缩。残余物在加热下悬浮在甲苯中, 冷却后, 过滤收集结晶沉淀物, 干燥得到 (α S)- α -氨基-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基)-4-丙酸对甲苯磺酸乙酯 (13.80g)。

(2) 上述步骤 (1) 得到的化合物用如实施例 1 (2) 至 (4) 所述的方法处理, 得到 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基)-4-丙酸。物化数据与实施例 1 中得到的相同。

实施例 3

向 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基)-4-丙酸乙酯 (500mg) 在水 (12.6ml) 和二氧杂环己烷 (50ml) 中的溶液中加入盐酸 (12.4g), 混合物在 60℃ 下搅拌 60 小时, 真空除去有机溶剂, 冷却含水层。过滤收集结晶沉淀物, 由乙醇-水中重结晶得到 (α S)- α -[(2,6-二氟苯甲酰基) 氨基]-4'-乙氧基甲基-2',6'-二甲氧基 (1,1'-联苯基)-4-丙酸 (426mg)。物化数据与实施例 1 得到的相同。

参考实施例 1

(1) 在冰冷却下, 向 4-溴-3,5-二甲氧基苄醇 (44.5g)、三乙基苄基氯化铵 (2.05g) 和 20%含水氢氧化钠溶液 (288g) 的混合物中加入二乙基硫酸酯 (41.7g), 混合物在 25-30℃下搅拌过夜。在 70℃下搅拌 1 小时后, 将混合物冷却, 用甲苯提取。甲苯层用水和饱和含水氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 得到 4-溴-3,5-二甲氧基苄基乙基醚 (49.5g) 无色油状物。

MS (m/z): 276 ($M^+ + 2$), 274 (M^+)

(2) 在氮气气氛下, 在 -60℃下向 4-溴-3,5-二甲氧基苄基乙基醚 (440.0g) 在四氢呋喃 (4.0L) 中的溶液中滴加正丁基锂 (1.6M 正己烷溶液, 1.1L)。在相同温度下搅拌 15 分钟后, 加入三甲基硼酸酯 (249.3g)。逐渐升高混合物的温度, 随后在冰冷却下搅拌 1 小时。向混合物中滴加 10%含水硫酸溶液 (835g)。混合物用乙酸乙酯提取, 有机层用水和饱和含水氯化钠溶液洗涤。在用硫酸镁干燥后, 真空除去溶剂。残余物在加热下溶解在异丙基醚, 并冷却。过滤收集结晶沉淀物, 干燥得到 4-乙氧基甲基-2,6-二甲氧基苯基硼酸 (312.9g)。

熔点 59-61℃。

参考实施例 2

(1) 向 4-溴-3,5-二羟基苯甲酸 (95.0kg) 在乙酸乙酯 (950L) 中的悬浮液中加入无水碳酸钾 (270.8kg) 和二甲基硫酸酯 (174.7kg)。混合物在 50-80℃下加热约 4 小时, 加入水分配。有机层用水和饱和含水氯化钠溶液洗涤, 减压浓缩。残余物悬浮在甲醇中, 加热搅拌并冷却。过滤收集结晶沉淀物, 干燥得到 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯 (98.8kg) 浅黄色结晶。

MS (m/z): 277 ($M^+ + 2$), 275 (M^+), 熔点 120-122℃

(2) 向氯化钙 (46.5kg) 在乙醇 (336L) 中的溶液中加入四氢呋喃 (672L) 和 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯 (96.0kg) 得到悬浮液。在室温下向悬浮液中分批加入硼氢化钠 (31.7kg), 混合物在室温至 45℃的温度下搅拌 9 小时。反应混合物滴加到含水盐酸溶液中, 在室温下搅拌约 16 小时。真空除去有机溶剂, 向残余物中加入水 (1440L), 在 50℃下搅拌 1 小时。冷却后, 过滤收集结晶沉淀物, 干燥得到 4-溴-3,5-二甲氧基苄醇 (83.3kg) 无色结晶。

MS (m/z): 249 (M^{+2}), 247 (M^{+}), 熔点 100–102℃.

工业实用性

本发明的制备方法能够高纯度、高收率和便宜地得到式 (I) 化合物或其可药用的盐, 因此, 本发明的方法在工业上是非常有用的。