



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101208316 B

(45) 授权公告日 2012.05.09

(21) 申请号 200680023266.1

(22) 申请日 2006.08.10

(30) 优先权数据

05107470.6 2005.08.15 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 12. 27

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2006/065217 2006.08.10

(87) PCT申请的公布数据

W02007/020227 DE 2007. 02. 22

(73) 专利权人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72)发明人 托马斯·克鲁格 尤韦·里斯

于尔根·施诺贝尔特 沃纳·拉尔

齐诺·A·勒特 阿迪尔·达兰

雷纳·索伊卡

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

C07D 265/36 (2006.01)

C07C 205/45 (2006.01)

C07C 211/45(2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 233/13 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4460581 A, 1984. 07. 17, 说明书第 3 栏最后一段、第 4 栏, 第 17 栏表 III.

US 4460581 A, 1984. 07. 17, 说明书第 4 栏.

JP 特开平 7-242662 A, 1995. 09. 19, 说明书
16 页参考例 5.

US 4658168 A, 1987. 04. 07, 说明书第 9 栏第
一段。

审查员 李广科

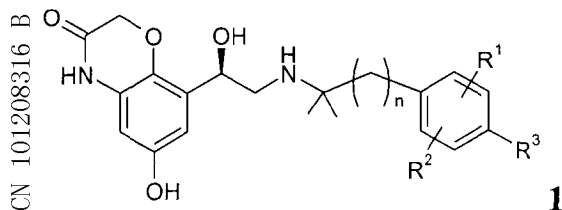
权利要求书 3 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

制备 β -模拟物的方法

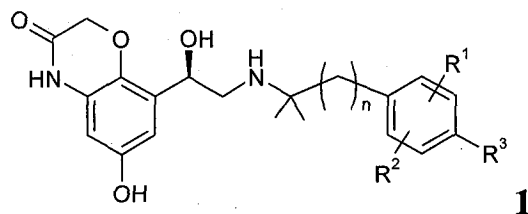
(57) 摘要

本发明涉及一种制备式(1)的 β -模拟物的方法,其中n代表1或2; R^1 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基; R^2 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基; R^3 代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、卤素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基- $COOH$ 、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基- $COO-C_{1-4}$ -烷基。



1

1. 一种制备式 1 的化合物的方法，



其中

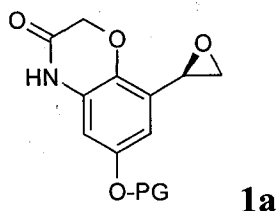
n 代表 1；

R¹ 代表氢；

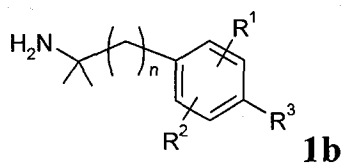
R² 代表氢；

R³ 代表甲氧基，

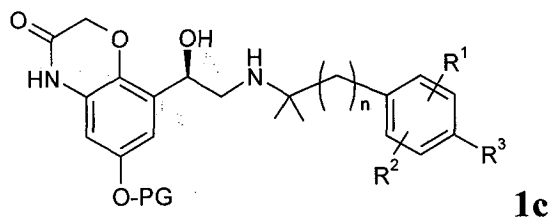
其特征为使式 1a 的化合物，



其中 PG 代表保护基，与式 1b 的化合物在有机溶剂中反应，

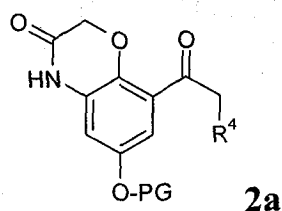


其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有前述定义，以获得式 1c 的化合物，



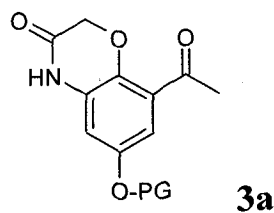
其中 R¹、R²、R³、n 及 PG 具有前述定义，且经裂解保护基 PG 以获得式 1 的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 1a 的化合物是通过式 2a 的化合物反应而制备，



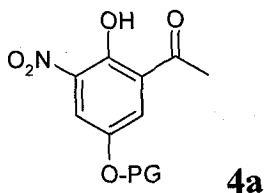
其中 PG 具有如权利要求 1 的定义，且 R⁴ 代表卤素。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中式 2a 的化合物是通过使式 3a 的化合物反应而制备，



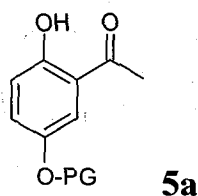
其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中式 3a 的化合物是通过使式 4a 化合物反应而制备,



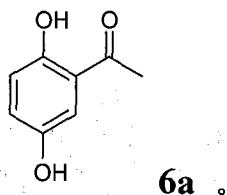
其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中式 4a 的化合物是通过使式 5a 的化合物反应而制备,

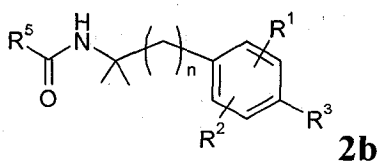


其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中式 5a 的化合物是通过使式 6a 的化合物反应而制备,

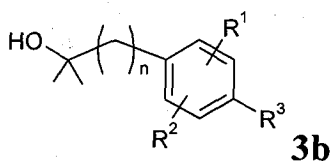


7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中式 1b 的化合物是通过使式 2b 的化合物反应而制备,



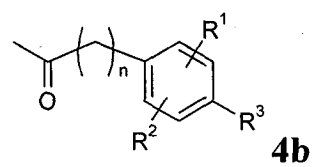
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 的定义, 且 R^5 代表甲基。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中式 2b 的化合物是通过使式 3b 的化合物反应而制备,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 的定义。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中式 3b 的化合物是通过使式 4b 的化合物反应而制备,

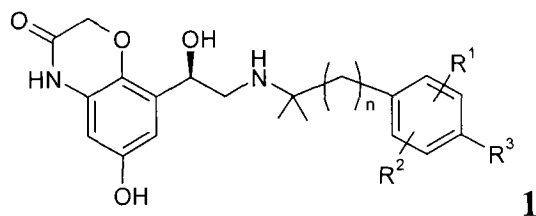


其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有如权利要求 1 的定义。

制备 β -模拟物的方法

[0001] 本发明涉及制备式 1 的 β -模拟物 (betamimetics) 的方法,

[0002]



[0003] 其中

[0004] n 代表 1 或 2;

[0005] R^1 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基;

[0006] R^2 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基;

[0007] R^3 代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、卤素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COOH$ 、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COO-C_{1-4}$ -烷基。

[0008] 发明背景

[0009] β -模拟物 (β -肾上腺素物质) 为现有技术中已知的。例如可参考 US4, 460, 581 公开的有关方面, 其提出了治疗不同疾病的 β -模拟物。

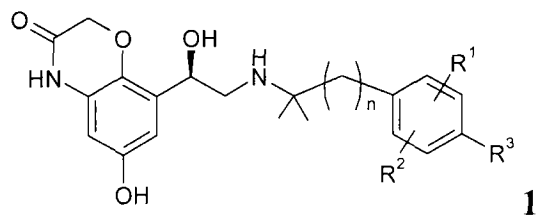
[0010] 就疾病的药物治疗而言, 经常需要制备具有长效活性的药剂。通常, 因此可确保经较长时间活性物质在体内保持达到治疗作用所需浓度, 而不需过份频繁地再次给药该药物。此外, 在较长的时间间隔提供活性物质可使患者高度舒适。特别需要制备一种可每日给药一次 (单一剂量) 以供治疗使用的药物组合物。每日施用一次的优点为, 患者可相对快速地习惯于在每天的特定时间有规则地服用药物。

[0011] 因此本发明的目的在于提供一种制造 β -模拟物的方法, 该方法一方面可提供治疗 COPD 或哮喘的治疗效益, 并具有较长的活性时期的特征, 且因此可用于制备具有较长有效性使用的药物组合物。本发明的特定目的是制备 β -模拟物, 因其具有较持久的有效性, 其可用于制备每日给药一次的治疗 COPD 或哮喘的药物。本发明除上述目的以外的另一目的为, 制备不仅出乎意料的强效且也对 β_2 -肾上腺素受体具有高度选择性的特征的 β -模拟物。

[0012] 发明详述

[0013] 本发明涉及一种制备式 1 的化合物的方法,

[0014]



[0015] 其中

[0016] n 代表 1 或 2;

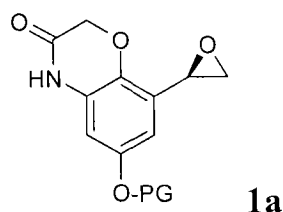
[0017] R^1 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

[0018] R^2 代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

[0019] R^3 代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、卤素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COOH$ 、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COO-C_{1-4}$ -烷基，

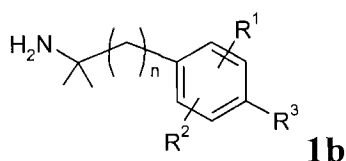
[0020] 其特征为使式 1a 的化合物，

[0021]



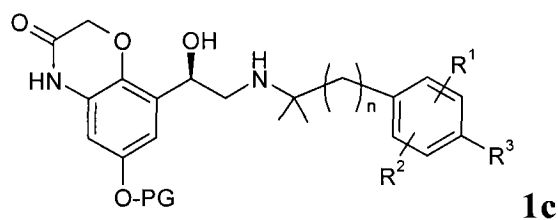
[0022] (其中 PG 代表保护基)，与式 1b 的化合物在有机溶剂中反应，

[0023]



[0024] (其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有上述定义)，以获得式 1c 的化合物，

[0025]



[0026] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 及 PG 具有上述定义，且通过使保护基 PG 裂解而得到式 1 的化合物。

[0027] 上述方法优选用于制备式 1 的化合物，其中

[0028] n 代表 1 或 2；

[0029] R^1 代表氢、卤素或 C_{1-4} -烷基；

[0030] R^2 代表氢、卤素或 C_{1-4} -烷基；

[0031] R^3 代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、卤素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COOH$ 或 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COO-C_{1-4}$ -烷基。

[0032] 上述方法优选用于制备式 1 的化合物，其中

[0033] n 代表 1 或 2；

[0034] R^1 代表氢、氟、氯、甲基或乙基；

[0035] R^2 代表氢、氟、氯、甲基或乙基；

[0036] R^3 代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、氟、氯、溴、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COOH$ 、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基 $-COO-C_{1-4}$ -烷基。

[0037] 上述方法优选用于制备式 1 的化合物，其中

[0038] n 代表 1 或 2；

[0039] R^1 代表氢、甲基或乙基；

[0040] R^2 代表氢、甲基或乙基；

[0041] R^3 代表氢、甲基、乙基、OH、甲氧基、乙氧基、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-COO-$ 甲基或 $O-CH_2-COO-$ 乙基。

[0042] 上述方法优选用于制备式 1 的化合物，其中

[0043] n 代表 1 或 2；

[0044] R^1 代表氢或甲基；

[0045] R^2 代表氢或甲基；

[0046] R^3 代表氢、甲基、OH、甲氧基、 $O-CH_2-COOH$ 或 $O-CH_2-COO-$ 乙基。

[0047] 根据本发明的方法，使式 1a 的化合物在适当溶剂中与式 1b 的化合物反应。可使用的适用溶剂为有机溶剂，且特别优选溶剂选自四氢呋喃、甲苯、乙醇、正丙醇、正丁醇、乙酸正丁酯、二甲基甲酰胺、甲氧基乙醇、乙二醇及二噁烷。根据本发明特别优选的溶剂为正丙醇、四氢呋喃及二噁烷，且最重要者为二噁烷及正丙醇。

[0048] 基于所用的化合物 1a，根据本发明优选使用至少化学计量的化合物 1b。基于所用化合物 1a 也可任选过量使用化合物 1b，例如，其量为至多 2 当量的量，优选至多 2.5 当量，特别优选地约 1 至 2，且任选为 1 至 1.5 当量。

[0049] 反应优选在升温下，优选地在超过 40°C 的温度下，特别优选地在超过 50°C 的温度下进行。特别优选地，将反应混合物加热至所用溶剂的沸点温度。

[0050] 接着在该温度下进行反应历时约 1 至 72 小时，优选 10 至 60 小时，特别优选地 20 至 50 小时。

[0051] 当反应结束时，去除溶剂且将留下的残留物置于有机极性溶剂中，优选为 $C_{1-8}-$ 醇或 $C_{3-8}-$ 酯，特别优选地置于乙醇或乙酸乙酯中且经过滤。滤液优选以无机酸，特别优选地以盐酸酸化，且在约 10 分钟至 12 小时后，优选 20 分钟至 6 小时后，特别优选地 30 分钟至 3 小时后，过滤产物。

[0052] 保护基 PG 的裂解优选在合适的溶剂中以氢化作用自式 1a 的化合物断链。适用溶剂的实例包含有机溶剂，优选为有机极性溶剂，特别优选的溶剂选自四氢呋喃、各种 $C_{3-8}-$ 酯及 $C_{1-8}-$ 醇。优选地，根据本发明使用的溶剂为四氢呋喃、乙醇及甲醇，但特别优选为乙醇及甲醇。

[0053] 本发明方法中的氢化优选在氢存在下使用催化剂。优选的催化剂为合适的过渡金属催化剂，特别优选地为非均相过渡金属催化剂，特别优选地为含钯的催化剂，尤其是钯-碳混合物。

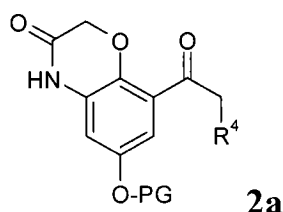
[0054] 氢化优选在有过的量的氢存在下进行。根据本发明准备提供 1 巴至 10 巴，优选 2 至 7 巴之间，特别优选地为 2.5 至 4.5 巴之间的氢气压力。

[0055] 优选氢化是在升温，优选为 25 至 70°C ，特别优选地 30 至 60°C ，尤其是 35 至 50°C 下进行。反应终止后，去除催化剂，优选经过滤去除。

[0056] 接着去除溶剂且使产物自合适的有机溶剂，优选地 $C_{1-8}-$ 醇或 $C_{1-8}-$ 醇的混合物，特别优选地由甲醇及选自异丙醇、正丙醇及乙醇的醇类的混合物中重结晶。

[0057] 根据本发明的优选方法，式 1a 的化合物是通过使式 2a 的化合物反应而制备，

[0058]



[0059] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义,且 R^4 代表卤素,优选为溴或氯。

[0060] 根据本发明的方法,使式 2a 的化合物在合适的溶剂中与 DIP 氯化物(二异松蒎基氯硼烷(diisopinocampheylchloroborane))反应。合适的溶剂优选为有机溶剂。优选的溶剂选自二乙醚、叔丁基甲基醚、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、甲苯及二噁烷。根据本发明所用的特别优选溶剂为叔丁基甲基醚、四氢呋喃及二噁烷,其中最重要的为二噁烷及四氢呋喃。

[0061] DIP 氯化物可以纯的形式或以溶液,优选以惰性有机溶剂中,特别优选地在脂族溶剂中,尤其是戊烷、己烷、庚烷或辛烷中的溶液形式使用。

[0062] DIP 氯化物是在降温下添加于反应介质中,该温度优选低于 0°C ,优选地低于 -10°C ,尤其在 -20 至 -40°C 下进行添加。

[0063] DIP 氯化物是在 10 分钟至 6 小时内完成添加,优选在 30 分钟至 4 小时内,优选地在 1 至 3 小时内。尤其,添加是在 70 至 110 分钟内完成。

[0064] 基于所用化合物 2a,根据本发明优选使用至少为化学计量量的 DIP 氯化物。DIP 氯化物也可任选而过量使用,例如以所用的化合物 2a 为准,至多 3 当量,优选 2.5 当量,特别优选地 1.5 至 2.5 当量。

[0065] 添加 DIP 氯化物后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 4 小时,优选 30 分钟至 3 小时,特别优选地 40 至 80 分钟,特别地,使反应混合物在添加结束后再搅拌 50 至 70 分钟。此期间将反应混合物的温度调整至 -20 至 20°C ,特别优选地 -10 至 10°C ,尤其是 -5 至 5°C 。

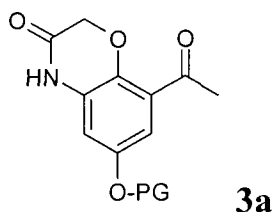
[0066] 当达到所需的温度时,基于所用的 DIP 氯化物的量,添加溶于水中的至少为化学计量量的氢氧化钠(NaOH)。若需要也可使用过量,例如以所用 DIP 氯化物的量为准,至多 3 当量的量,优选地至多 2.5 当量的量,特别优选地 1.5 至 2.5 当量的 NaOH。优选地添加 NaOH 结束后测量反应混合物中的 pH 值为 12 至 14,特别优选地为 12.5 至 13.5,尤其是 12.7 至 13.3。

[0067] 调节所需的 pH 后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 4 小时,优选 30 分钟至 3 小时,特别优选地为 40-80 分钟,尤其是使反应混合物再搅拌 50-70 分钟。此期间调整反应混合物的温度在 0 至 40°C ,特别优选为 10 至 30°C ,尤其是 15 至 25°C 。接着用酸,优选为无机酸,特别优选地为盐酸调整反应混合物的 pH 为 7 至 10,特别优选地为 8 至 9,尤其是 8.2 至 8.8。

[0068] 最后,通过以有机溶剂萃取使产物由反应混合物中分离,且以另一种合适的有机溶剂沉淀而获得固体。

[0069] 根据本发明的优选方法,其中,式 2a 的化合物通过使式 3a 的化合物反应而制备,

[0070]



[0071] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0072] 根据本发明的方法,使式 3a 的化合物在适用溶剂中与卤化剂反应。适用溶剂的实例为有机溶剂。优选的溶剂选自乙酸、乙酸丁酯、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯及二噁烷。本发明特别优选的溶剂为四氢呋喃及二噁烷。

[0073] 本发明优选的实施方案中,所用的卤化剂为溴化剂,特别优选地为溴、N- 溴琥珀酰亚胺、三溴化苄基三甲基铵及三溴化四丁基铵。以所用的化合物 3a 为准,根据本发明优选地使用至少化学计量量的卤化剂。若需要也可使用过量的卤化剂,例如基于所用化合物 3a,至多 3 当量的量,优选至多 2 当量的量,特别优选地 1 至 1.5 当量。卤化剂也可在溶剂中添加到反应混合物中,优选在有机、极性溶剂中,特别优选地在甲醇、乙醇及二噁烷中,特别优选地在甲醇及二噁烷、或其混合物中,尤其是在甲醇及二噁烷的混合物中。

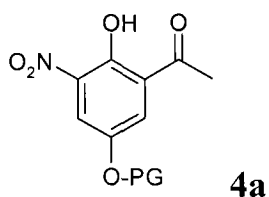
[0074] 该反应优选在 0 至 40℃ 的温度,优选地在 10 至 30℃ 的温度,特别优选地在 15 至 25℃ 的温度下进行。

[0075] 添加卤化剂后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 6 小时,优选 30 分钟至 4 小时,特别优选地 90 至 150 分钟。

[0076] 为分离产物,在反应混合物中加水,其中,混合物冷却至 -10℃ 至 10℃,优选地 0 至 10℃,特别优选地 0 至 5℃,且在加水后搅拌 10 分钟至 4 小时,优选地 30 分钟至 2 小时,特别优选地 50 至 70 分钟。经过滤或离心并干燥后获得产物。

[0077] 根据本发明优选方法,式 3a 的化合物是经式 4a 的化合物反应而制备,

[0078]



[0079] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0080] 根据本发明的方法,使式 4a 的化合物在合适的溶剂中氢化。合适的溶剂的实例为有机溶剂,优选为有机极性溶剂。特别优选的溶剂选自二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲苯及二噁烷。根据本发明特别优选的溶剂如下:二甲基甲酰胺、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃及二噁烷,其中最重要的为二甲基甲酰胺及 2- 甲基四氢呋喃。

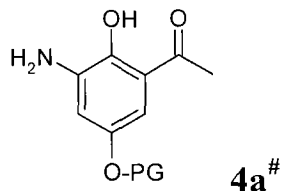
[0081] 本发明方法中的氢化优选在氢存在下使用催化剂。优选的催化剂为合适的过渡金属催化剂,优选地为非均相过渡金属催化剂,特别优选地为含镍或铂的催化剂,尤其是氧化铂。

[0082] 氢化优选在有过量氢存在下进行。根据本发明准备提供 1 巴至 10 巴,优选 2 至 7

巴,特别优选地 2.5 至 4.5 巴的氢气压力。

[0083] 优选氢化是在 0 至 50℃,特别优选地 10 至 40℃,尤其是 20 至 30℃ 的温度下进行。反应终止后,优选以过滤从液相去除催化剂。

[0084] 溶液中的中间产物 4a[#] 可经分离或直接进行进一步反应,形成式 3a 的化合物,
[0085]



[0086] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0087] 根据本发明方法使用碱,优选为弱碱,特别优选地为碳酸盐,尤其是碳酸钾,且以纯的或溶液形式,尤其是以在前一步骤中过滤掉氢化催化剂的溶液形式添加式 4a[#] 化合物。

[0088] 基于所用的化合物 4a,根据本发明优选使用至少两倍化学计量量的碱。任选该碱也可任选地过量使用,例如基于所用化合物 4a,至多 6 当量的量,优选至多 4 当量,特别优选地约 3 至 3.5 当量。

[0089] 接着向反应混合物中添加氯乙酰氯。氯乙酰氯的添加是在 10 分钟至 2 小时期间内,优选 15 分钟至 1 小时,特别优选地 25 至 35 分钟。

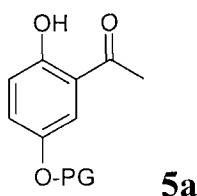
[0090] 基于所用 4a 化合物,根据本发明优选使用至少化学计量量的氯乙酰氯。如果需要,亦可使用过量氯乙酰氯,例如基于所用化合物 4a,至多 4 当量的量,优选至多 3 当量,特别优选地约 1.5 至 2 当量。

[0091] 添加氯乙酰氯后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 6 小时,优选 1 至 4 小时,特别优选地 140 至 160 分钟。

[0092] 反应优选在升温下进行,且优选在高于 40℃ 的温度,优选地在高于 50℃ 的温度,特别优选地为 60℃ 至 70℃。

[0093] 反应经加水终止。式 3a 的化合物可通过以水萃取反应混合物,接着自适当的有机溶剂重结晶而纯化并分离。就结晶而言,优选使用脂族烃,优选地为脂环烃,尤其是环己烷及甲基环己烷。

[0094] 根据本发明的优选方法,式 4a 的化合物经式 5a 的化合物反应而制备,
[0095]



[0096] 其中 PG 具有如权利要求 1 的意义。

[0097] 根据本发明的方法,使式 5a 的化合物在合适的溶剂中与硝化剂反应。合适的溶剂是有机溶剂及酸,优选为有机质子溶剂及酸。特别优选的溶剂为乙酸及硫酸,尤其是乙酸。

[0098] 就本发明方法中的硝化而言,优选使用 6-65% 的硝酸,以及四氟硼酸硝鎓或硝酸乙酰酯。特别优选者为硝酸,尤其优选 65% 硝酸。

[0099] 基于所用的化合物 5a,根据本发明优选使用至少化学计量量的硝化剂。若需要也

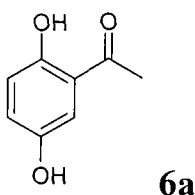
可使用过量的硝化剂,例如以所用化合物 5a 为准,使用至多 2 当量的量,优选至多 1.5 当量的量,特别优选地约 1 至 1.1 当量。

[0100] 添加硝化剂后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 4 小时,优选地 20 分钟至 3 小时,特别优选地 40 至 80 分钟。

[0101] 接着以足量水稀释反应混合物,使式 4a 的化合物自溶液中沉淀。在 0℃至 20℃的温度下,优选在 5℃至 15℃的温度下,特别优选地在 8℃至 12℃的温度下再持续搅拌 20 分钟至 3 小时,优选地 30 分钟至 2 小时,特别优选地 40-80 分钟以使结晶完全。优选经过滤或离心从液相分离而获得式 4a 的化合物。

[0102] 根据本发明的优选方法,式 5a 的化合物通过式 6a 的化合物反应而制备,

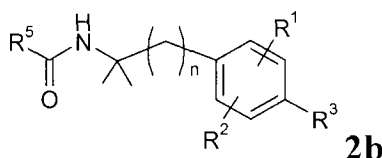
[0103]



[0104] 根据本发明的方法,使式 6a 化合物在合适的溶剂中与保护基 PG-A 反应,其中 A 代表合适的离去基例如氯、溴、碘、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或对-甲苯磺酰基。优选地,使用的是参照保护基 PG 从所述式 1a 的化合物裂解而去除的保护基。特别优选地,使用任选取代的苄基保护基。

[0105] 根据本发明的优选方法,式 1b 化合物通过式 2b 化合物反应而制备,

[0106]



[0107] 其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义,且

[0108] R⁵ 代表甲基。

[0109] 根据本发明方法,使式 2b 化合物在合适的溶剂中与强碱反应。合适的溶剂包含有机溶剂,特别优选的溶剂选自乙醇、2-乙氧基乙醇及乙二醇或其混合物。特别优选地,使用 2-乙氧基乙醇或乙二醇或其混合物作为本发明的溶剂。优选混合物由等体积的 2-乙氧基乙醇及乙二醇组成,但也可以使一种或另一种溶剂稍过量。

[0110] 所用的强碱尤其为无机氢氧化物,优选为碱土金属或碱金属氢氧化物,尤其是氢氧化钠或氢氧化钾。根据本发明,最重要的为氢氧化钾。

[0111] 基于使用的化合物 2b,本发明优选使用至少化学计量的强碱。若需要也可使用过量的强碱,例如以所用的化合物 2b 为基准,至多 8 当量的量,优选地至多 6 当量的量,优选地约 2 至 4,特别优选地 3.5 至 4.5 当量。

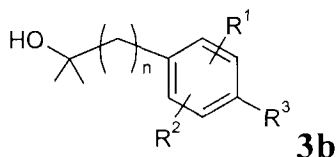
[0112] 该反应优选在升温,优选在超过 100℃的温度,特别优选地在超过 120℃的温度下进行。特别优选地反应混合物加热至 140-160℃,特别优选地加热至 145-155℃。

[0113] 接着要萃取的反应混合物以溶剂及水稀释。特别重要的溶剂为甲苯、二甲苯、庚烷、甲基环己烷或叔丁基甲基醚,优选为甲苯或二甲苯。去除水相,有机相在进一步的纯化步骤中以水萃取。水可经常用的添加剂而成为酸性、中性或碱。优选地有机相以酸化水萃

取一次,再以碱性水萃取。产物可由有机相经去除溶剂而获得。

[0114] 根据本发明的优选方法,式 2b 的化合物是通过式 3b 化合物反应而制备,

[0115]



[0116] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义。

[0117] 根据本发明的方法,使式 3b 的化合物在合适的溶剂中在酸存在下与乙腈反应。合适的溶剂为酸,优选为有机酸,但特别优选的溶剂为乙酸。

[0118] 基于所用化合物 3b,本发明优选使用至少化学计量的乙腈。优选地过量使用乙腈,例如以所用化合物 3b 为基准,至多 6 当量的量,优选地至多 5 当量的量,特别优选地约 2 至 4 当量,尤其是 2.5 至 3.5 当量。

[0119] 其中进行反应所存在的酸优选为硫酸、甲酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、高氯酸或聚磷酸,特别优选硫酸。

[0120] 基于使用的化合物 3b,本发明优选使用至少化学计量的酸。若需要也可使用过量的酸,例如以所用的化合物 5a 为基准,至多 2 当量的量,优选地至多 1.5 当量,特别优选地约 1 至 1.1 当量。添加酸后,使反应混合物搅拌 1 至 5 小时,优选地 2 至 4 小时,特别优选地 170 至 190 分钟。

[0121] 反应优选在升温下,优选地在超过 30℃ 的温度下,特别优选地在超过 40℃ 的温度下,特别优选地在 45℃ 至 60℃ 下进行。意外地发现,该方法中并没有如文献 (Can. J. Chem. 56 (1978), 3054-3058) 所期望的发生甲基醚官能基的不期望的裂解。

[0122] 接着将反应混合物转移到含有冷却的溶剂混合物的第二反应器中。合适的溶剂是极性与非极性溶剂的混合物,优选为水性、有机、极性及非极性溶剂。作为混合物成分的特别优选溶剂选自水、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、甲苯、二噁烷、己烷、环己烷及甲基环己烷。根据本发明特别优选地使用水、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、甲苯、环己烷及甲基环己烷作为混合物的成分,其中最重要的为水、叔丁基甲基醚及甲基环己烷的混合物。

[0123] 优选地溶剂的混合物维持在降低的温度下,优选在低于 20℃ 的温度,特别优选地在低于 15℃ 的温度,特别优选地为 0℃ 至 15℃。

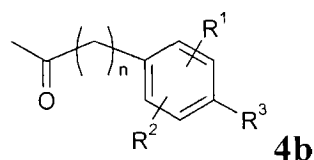
[0124] 为使产物从溶剂中沉淀,需提高反应混合物的 pH,优选在碱性范围,特别优选地为 pH 8 至 12,尤其是 pH 9 至 10。优选使用氨溶液以提高 pH 值。

[0125] 在添加且调整 pH 后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 3 小时,优选 20 分钟至 2 小时,特别优选地 50 至 70 分钟。

[0126] 接着离心出产物,并以上述反应所用的溶剂洗涤。经例如以 C_{1-8} -醇及水进一步重结晶或沉淀以获得纯度更高的产物。

[0127] 根据本发明优选方法,式 3b 化合物通过式 4b 的化合物反应而制备,

[0128]



[0129] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义。

[0130] 根据本发明方法,使式 4b 化合物在合适的溶剂中与溴化甲基镁进行格利雅反应。合适的溶剂为有机溶剂。优选的溶剂选自乙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、甲苯及二噁烷。根据本发明特别优选地使用叔丁基甲基醚、四氢呋喃及甲苯作为溶剂。

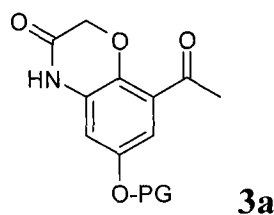
[0131] 该反应优选在周围温度,优选地在 10 至 20℃ 的温度,特别优选地在 15 至 25℃ 的温度下进行。

[0132] 合并离析物后,使反应混合物搅拌 10 分钟至 3 小时,优选 20 分钟至 2 小时,特别优选地 50 至 70 分钟。

[0133] 将水及酸,优选为硫酸添加于反应混合物中以终止反应。使用标准方法萃取有机相后,产物经去除溶剂而分离。产物可经从有机非极性溶剂,优选为正庚烷中重结晶而提高纯度。

[0134] 本发明还涉及式 3a 的新颖中间产物,

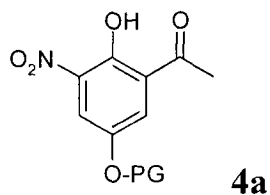
[0135]



[0136] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0137] 本发明还涉及式 4a 的新颖中间产物,

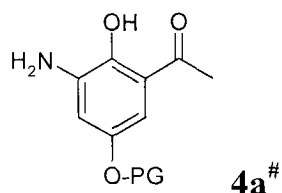
[0138]



[0139] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0140] 本发明还涉及式 4a[#] 的新颖中间产物,

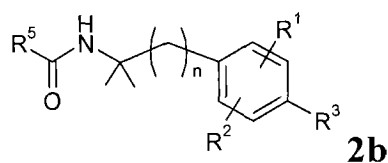
[0141]



[0142] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

[0143] 本发明还涉及式 2b 的新颖中间产物,

[0144]

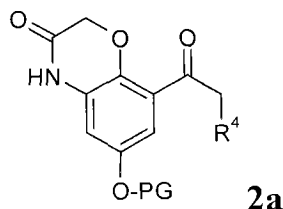


[0145] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义,且

[0146] R^5 代表甲基。

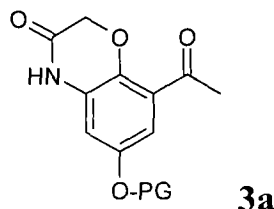
[0147] 本发明的主题还涉及一种制备式 2a 化合物的方法,

[0148]



[0149] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义,且 R^4 代表卤素,优选地为溴或氯,其特征为使式 3a 的化合物,

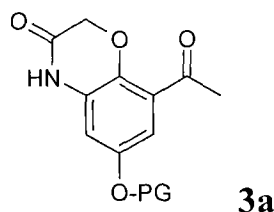
[0150]



[0151] (其中 PG 具有如权利要求 1 的定义),与选自三溴化四丁基铵、苄基三甲基铵二氯化物、N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺、硫酰氯及溴/二噁烷的卤化剂反应,且优选为三溴化四丁基铵或 N-溴代琥珀酰亚胺。

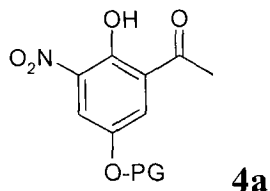
[0152] 本发明的主题还包含一种制备式 3a 化合物的方法,

[0153]



[0154] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义,其特征为使式 4a 的化合物,

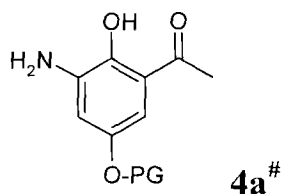
[0155]



[0156] (其中 PG 具有如权利要求 1 的定义),进行催化氢化,接着与氯乙酰氯反应。

[0157] 本发明的主题也包含根据权利要求 16 的方法,其中是形成式 4a⁺ 化合物作为氢化中间产物,

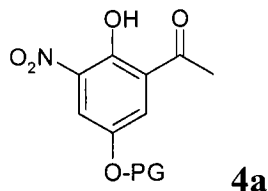
[0158]



[0159] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义。

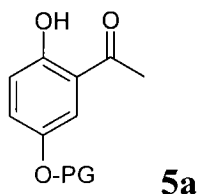
[0160] 本发明的主题也包含一种制备式 4a 化合物的方法，

[0161]



[0162] 其中 PG 具有如权利要求 1 的定义，且其特征为使式 5a 的化合物，

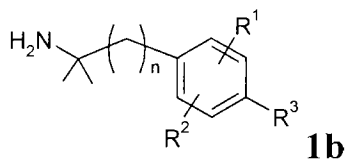
[0163]



[0164] (其中 PG 具有如权利要求 1 的定义)，与选自 65% 硝酸、硝酸钾 / 硫酸或四氟硼酸硝鎓，优选为 65% 硝酸的硝化剂反应。

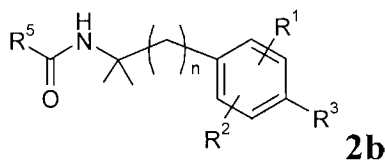
[0165] 本发明的主题也包含一种制备式 1b 化合物的方法，

[0166]



[0167] 其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义，其特征为使式 2b 的化合物，

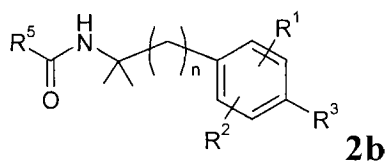
[0168]



[0169] (其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义，且 R⁵ 代表甲基) 与选自氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂及氢氧化铯，优选为氢氧化钾或氢氧化钠的碱反应。

[0170] 本发明的主题也包含一种制备式 2b 化合物的方法，

[0171]

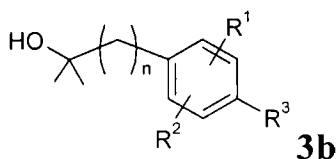


[0172] 其中 R¹、R²、R³ 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义，且

[0173] R⁵ 代表甲基，

[0174] 其特征为使式 3b 的化合物，

[0175]



[0176] (其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如权利要求 1 至 5 的定义,) 与式化合物，

[0177]



[0178] (其中 R^5 具有如上定义,) 在选自硫酸、甲酸、对 - 甲苯磺酸、甲磺酸、高氯酸及聚磷酸, 优选为硫酸的吸湿性试剂存在下反应, 接着与选自氨、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠及碳酸钾的水溶液的碱反应。

[0179] 所用术语及定义

[0180] 本发明范围的“有机溶剂”指可经物理方法溶解其他有机物质的有机、低分子物质。适合的溶剂为该溶剂在溶解过程中既不使可溶解物质也不使已溶解的物质有化学变化, 亦即溶液的成分应经物理分离方法如蒸馏、结晶、升华、蒸发或吸附可以其原形式再回收。基于各种理由, 不仅可使用纯溶剂, 也可使用结合溶解性质的混合物。其实例有:

[0181] • 醇类, 优选为甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇、环己醇;

[0182] • 二醇类, 优选为乙二醇、二乙二醇;

[0183] • 醚类 / 二醇醚类, 优选为乙醚、叔丁基甲基醚、二丁基醚、苯甲醚、二噁烷、四氢呋喃、单 -、二 -、三 -、聚乙二醇醚类;

[0184] • 酮类, 优选为丙酮、丁酮、环己酮;

[0185] • 酯类, 优选为乙酸酯类、乙二醇酯类;

[0186] • 酰胺类及其他氮化合物, 优选为二甲基甲酰胺、吡啶、N- 甲基吡咯烷酮、乙腈;

[0187] • 硫化合物, 优选为二硫化碳、二甲基亚砷、环丁砷;

[0188] • 硝基化合物, 优选为硝基苯;

[0189] • 卤代烃类, 优选为二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、三 - 及四氯乙烷、1,2- 二氯乙烷、氯氟碳化合物;

[0190] • 脂族或脂环族烃, 优选为汽油 (benzines)、石油醚、环己烷、甲基环己烷、萘烷、萜烯 -L; 或

[0191] • 芳烃, 优选为苯、甲苯、邻 - 二甲苯、间 - 二甲苯、对 - 二甲苯; 或其相对应的混合物。

[0192] 术语“ C_{1-4} - 烷基”(包含其他基团中的部分) 指具有 1 至 4 个碳原子的支链或直链烷基。实例包含: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。某些情况下也使用上述基团的简写 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu 等。除非另有说明, 否则定义的丙基及丁基包括各基团的所有可能的异构体形式。因此, 例如丙基包括正丙基及异丙基, 丁基包括异丁基、仲丁基及叔丁基等。

[0193] 术语“ C_{1-4} - 亚烷基”(包含其他基团中的部分) 指具有 1 至 4 个碳原子的支链或直链亚烷基。实例包含: 亚甲基、亚乙基、亚丙基、1- 甲基亚乙基、亚丁基、1- 甲基亚丙基、1,

1-二甲基亚乙基或1,2-二甲基亚乙基。除非另有说明,否则定义的亚丙基及亚丁基包含具有相同碳原子数的各基团所有可能的异构体形式。因此例如亚丙基也包括1-甲基亚乙基,且亚丁基包含1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基。

[0194] 术语“C₁₋₈-醇”指具有1至8个碳原子及一或二个羟基的支链或直链醇。以含1至4个碳原子的醇为优选。实例包含:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇或叔丁醇。某些情况下针对上述分子也可使用简写 MeOH、EtOH、n-PrOH、i-PrOH、n-BuOH、i-BuOH、t-BuOH 等。除非另有说明,否则定义丙醇、丁醇、戊醇及己醇包含各基团所有可能的异构体形式。因此例如丙醇包含正丙醇及异丙醇,丁醇包含异丁醇、仲丁醇及叔丁醇等。

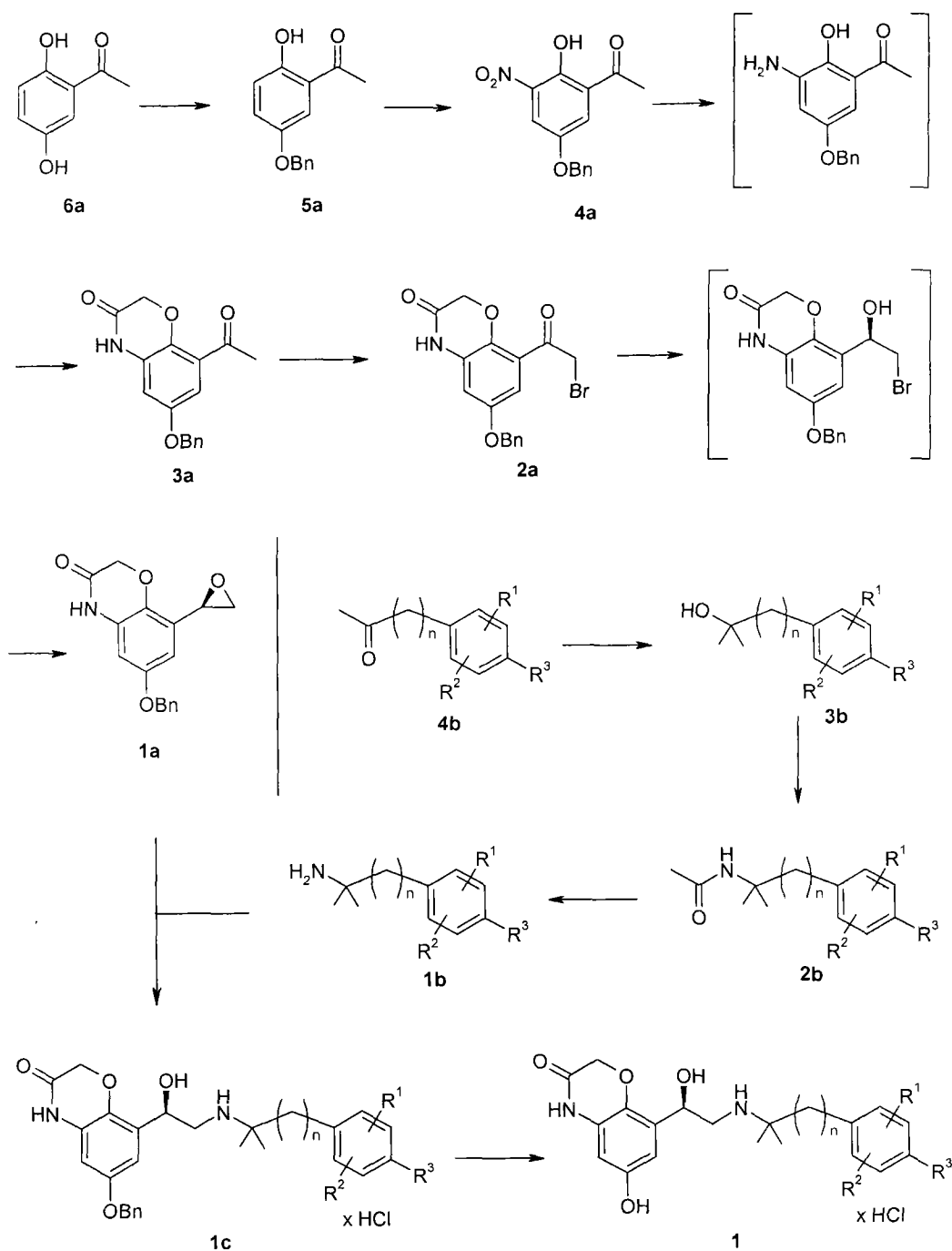
[0195] 术语“C₃₋₈-酯”指具有总数3至8个碳原子的支链或直链酯类。优选为具有3至6个碳原子的乙酸酯。实例包含:乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯,优选为乙酸乙酯。

[0196] 本发明范围中的“卤素”代表氟、氯、溴或碘。除非另有说明,否则氟、氯及溴为优选的卤素。

[0197] 本发明目的的“保护基”为含有多个活性中心的分子的某些官能基可暂时性保护以免受试剂侵害以致使反应仅在所期望(未经保护)的位置进行的有机基团的总称。保护基应在温和条件下选择性导入。其必须在保护期间在所有进行的反应条件进行的纯化程序下是稳定的;且必须抑制外消旋化及差向异构化。保护基应可在温和条件下选择性的再度裂解且理想上以高产率裂解。适当保护基的选择、反应条件(溶剂、温度、期间等)以及去除保护基的方法均为现有技术已知的(例如 Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN:3131370033)。优选的保护基为任选取代的苄基、二苯基甲基、三苯甲基、甲苯磺酰基、甲磺酰基或三氟甲磺酰基,其中特别优选者为任选取代的苄基。

[0198] 实验部分

[0199]



[0200] 其中 Bn 代表苄基,且

[0201] n 可代表 1 或 2;

[0202] R^1 可代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基;

[0203] R^2 可代表氢、卤素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基;

[0204] R^3 可代表氢、 C_{1-4} -烷基、OH、卤素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基、 $-COOH$ 、 $O-C_{1-4}$ -亚烷基、 $-COO-C_{1-4}$ -烷基。

[0205] 式 1c 的 8-[(1R)-1-羟基-2-[[2-芳基-1,1-二甲基-乙基]-氨基]乙基]-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-盐酸盐:将 7.00 公斤 (23.54 摩尔) 的 8-[(2R)-环氧乙烷基]-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮 1a 及 34.70 摩尔式 1b 的芳基-1,1-二甲基-乙胺置于 70 升的 1,4-二噁烷中。使反应内含物加热至 97℃,

且在该温度下搅拌 48 小时。接着使混合物冷却至 40℃,且真空馏除 56 升的 1,4-二噁烷。将 70 升乙醇添加于残留物中,使之冷却至 25℃,且在 25℃下于 15 分钟内添加 4.15 公斤 (34.14 摩尔) 盐酸 (30%)。接着接种 (inoculate) 混合且使之搅拌直到结晶为止。使所得悬浮液冷却至 20℃,且再搅拌 2 小时。使产物离心,以 21 升乙醇洗涤且在 50℃真空中干燥。产率 (1c):84-90%,根据 HPLC 的对映体纯度:89.5-99.5%。

[0206] 式 1 的 6-羟基-8-[(1R)-1-羟基-2-[[2-芳基-1,1-二甲基-乙基]-氨基]乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-盐酸盐:将 19.49 摩尔式 1c 的 8-[(1R)-1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基-乙基]-氨基]乙基]-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-盐酸盐置于氢化反应器中且以 40 升甲醇悬浮。将 500 克 10%钌/碳 (50%水) 悬浮于 17 升甲醇中且添加于氢化反应器中。使混合物在 40℃内温及 3 巴的氢气压力下氢化,直到氢气不再消耗为止。滤除催化剂且以 13.3 升甲醇洗涤,在弱真空下蒸除 60 升甲醇。若未形成结晶,则接种该蒸馏残余物。接着在 50℃下计量加入 30 升异丙醇且于 1 小时内使混合物冷却至 0℃。在 0℃下使之冷却 1 小时,经抽气过滤且以 15 升冷却的异丙醇洗涤。将湿润的产物溶于 50 升甲醇中。使所得溶液过滤澄清,且以 10 升甲醇洗涤加压的过滤器。接着在弱真空 (约 500 毫巴) 下蒸除 52 升甲醇。若没有结晶形成,则接种该蒸馏残余物。接着计量加入 22.6 升异丙醇。使混合物冷却至 0℃,且使悬浮液在 0℃下搅拌 1 小时。抽气过滤悬浮液,以 15 升的冷却异丙醇洗涤且在 50℃下真空干燥。产率 (1):63-70%。

[0207] 1-[2-羟基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮:将 20 公斤 (131.4 摩尔) 的 2-乙酰基-氢醌 6a 溶于 150 升甲基异丁基酮中且与 19.98 公斤 (144.6 摩尔) 的碳酸钾合并。在 60℃下添加 22.48 公斤 (131.5 摩尔) 苄基溴。使反应混合物在 60℃下搅拌 20 小时。使反应混合物冷却至 25℃且过滤固体。滤液在 25℃下以每次 0.96 公斤 (11.8 摩尔) 氢氧化钠溶液 (50%) 及 60 升水洗涤二次。真空蒸除甲基异丁基酮,且在 60℃下将残留物溶于 80 升甲醇中。使溶液冷却至 0℃且在该温度下搅拌 1 小时使结晶完全。

[0208] 产量 (5a):24.07 公斤 (75.6%),根据 HPLC 的化学纯度:99.2%。

[0209] 1-[2-羟基-3-硝基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮:将 10.00 公斤 (41.27 摩尔) 的 1-[2-羟基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮 5a 溶于 50 升乙酸中。在 15 至 20℃下将 4.40 公斤 (45.40 摩尔) 的 65%硝酸计量添加于该溶液中。进料容器以 4 升乙酸洗涤。使反应混合物搅拌 1 小时。保温后混入 50 升水。使所得悬浮液在 10℃下搅拌 1 小时,使结晶完全。产物经离心且在 50℃下干燥。

[0210] 产量 (4a):10.34 公斤 (87.2%),根据 HPLC 的化学纯度:99.0%。

[0211] 8-乙酰基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮:使 15.00 公斤 (52.22 摩尔) 的 1-[2-羟基-3-硝基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮 4a、0.165 公斤氧化铂 (IV) 及 45 升 2-甲基四氢呋喃在 3 巴氢气压力及 25℃的内温下氢化,直到氢气不再消耗为止。滤除催化剂且以 20 升 2-甲基四氢呋喃洗涤。将 23.09 公斤 (167.09 摩尔) 碳酸钾置于另一反应器中,且添加第一反应器的反应混合物。以 22 升 2-甲基四氢呋喃洗涤。接着于 30 分钟内将 9.44 公斤 (83.55 摩尔) 的氯乙酰氯计量加于该悬浮液中。在 65℃下反应 2.5 小时后,添加 101 升的水。在 55℃下分离水相。接着自有机相真空蒸除 34 升 2-甲基四氢

呋喃。加热至回流温度后,在回流温度下及 30 分钟内计量添加 180 升甲基环己烷。使所得悬浮液冷却至 20℃且在该温度下再搅拌 1 小时,使结晶完全。接着离心移出沉淀物,以 113 升甲基环己烷洗涤且在 50℃下干燥。

[0212] 产量 (3a) :12.70 公斤 (81.8%),根据 HPLC 的化学纯度 :98.4%。

[0213] 8-(溴乙酰基)-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮:将 12.00 公斤 (40.36 摩尔) 的 8-乙酰基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮 3a 溶于 108 升的 1,4-二噁烷中。接着在 20℃下将含 24.33 公斤 (50.45 摩尔) 三溴化四丁基铵的 48 升 1,4-二噁烷及 12 升甲醇的溶液计量加入该悬浮液中。使反应内含物在 20℃下搅拌 2 小时。接着在 20℃下于 15 分钟内添加 72 升水。冷却至 3℃后,使混合物搅拌 1 小时,经离心且以 9 升 1,4-二噁烷及 4.5 升水的混合物洗涤。再以 60 升水洗涤且在 50℃下真空干燥。

[0214] 产量 (2a) :11.29 公斤 (74.4%),根据 HPLC 的化学纯度 :98.0%。

[0215] 8-(2R)-环氧乙烷基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮:将 12.00 公斤 (31.90 摩尔) 的 8-(溴乙酰基)-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮 2a 溶于 180 升四氢呋喃中且冷却至 -30℃。于 1.5 小时内计量加入 63 公斤 (70.18 摩尔) (-)-DIP 氯化物/己烷 65%。使反应混合物搅拌 1 小时且加热至 0℃。在该温度下计量加入与 36 升水混合的 11.48 公斤 (143.54 摩尔) 氢氧化钠溶液 (50%)。接着以 9 升水洗涤进料容器。添加结束时的 pH 值应为 13。使混合物加热至 20℃且搅拌 1 小时。计量加入 4.5 升 (42.11 摩尔) 工业级盐酸 (30%) 及 18.6 升水的混合物,直到 pH 达到 8.5 为止。添加 84 升乙酸乙酯后加热至 30℃。使相分离后,由有机相蒸除部分溶剂,使残留物与 120 升叔丁基甲基醚混合,冷却至 0℃且搅拌 1 小时。分离产物,以叔丁基甲基醚洗涤且在 50℃下真空干燥。

[0216] 产量 (1a) :8.06 公斤 (85.0%),根据 HPLC 的对映体纯度 :98.3%。

[0217] 式 3b 的化合物:将 24.68 公斤 (72.6 摩尔) 的氯化甲基镁 (于 THF 中的 22% 溶液) 溶于 35 升甲苯中且冷却至 16℃。在 16-22℃下,计量加入由 60.9 摩尔式 4b 的芳基丙酮溶液和 10 升甲苯组成的溶液,且使混合物在 22℃下搅拌 1 小时。在 2-17℃的温度下将反应溶液计量加入 45 升水及 5.22 公斤 (51.1 摩尔) 硫酸的混合物中。搅拌二相混合物且分离水相。有机相以 1.00 公斤 (11.9 摩尔) 碳酸氢钠及 11 升水的溶液洗涤。真空完全蒸除溶剂。将残留物溶于 65.5 升的正庚烷中。冷却至 2℃后,使反应混合物在该温度下搅拌 3 小时。接着分离产物,以 17.5 升正庚烷洗涤且在 25℃下真空干燥。

[0218] 产量 (3b) :75-80℃,根据 HPLC 的化学纯度 :98.9-99.9%。

[0219] 式 2b 的化合物:将 55.48 摩尔式 3b 的 1-芳基-2-甲基-丙-2-醇置于 6.83 公斤 (166.44 摩尔) 乙腈及 13 升乙酸中,且加热至 40℃。在 50-55℃下计量加入 5.66 公斤 (55.48 摩尔) 硫酸。接着使混合物在 50℃下搅拌 3 小时。使 160 升水、20 升叔丁基甲基醚及 21 升甲基环己烷在第二反应器中冷却至 10℃。将第一反应器中的内含物移入第二反应器中。以约 40 升的氨溶液 (25%) 将反应器内含物的 pH 调整为 9.5。使悬浮液冷却至 5℃且在该温度下搅拌 1 小时。离心分离产物且以 30 升水洗涤,以及以 7.5 升叔丁基甲基醚及 7.5 升甲基环己烷的混合物洗涤。使润湿的产物在 25 升乙醇 (96%) 中加热至 75℃

且在该温度下与 30 升水混合。使溶液在 85℃ 下搅拌 15 分钟,接着冷却至 2℃ 且在该温度下搅拌 1 小时。分离产物,以 5 升水及 5 升乙醇 (96%) 的混合物洗涤且干燥。

[0220] 产量 (2b) :65-71%,根据 HPLC 的化学纯度 :98.6-99.8%。

[0221] 式 1b 化合物 :使含 45.2 摩尔的式 2b 的 N-[2- 芳基 -1,1- 二甲基 - 乙基]- 乙酰胺、12.07 公斤 KOH(180.8 摩尔)、15 升乙氧基乙醇及 15 升乙二醇的混合物加热至 150℃ 历时 12 小时。冷却至周围温度后,以 61 升水及 31 升甲苯稀释混合物。使相分离且以 30 升水再洗涤有机相一次。使有机相与 52 升水混合。以 8.91 公斤盐酸 (90.4 摩尔) 酸化。使相分离后,使水性产物相与 30 升甲苯混合,且以 9.04 公斤的 50% NaOH(113.0 摩尔) 调节为碱性。使相分离后,真空蒸发有机产物相,直至留下油状残留物。

[0222] 产量 (1b) :69-75%,根据 HPLC 的化学纯度 :94-96%。

[0223] 上述用于合成式 3b、2b 及 1b 化合物的方法中, R^1 、 R^2 及 R^3 具有如下定义,例如 :

[0224]

	R^1	R^2	R^3
实施例 1	H	H	OMe
实施例 2	2-F	H	F
实施例 3	3-F	5-F	H
实施例 4	H	H	OEt
实施例 5	H	H	F

[0225] 以类似于前述制法,可获得下列式 1 的化合物的 R- 形式 :

[0226] • 6- 羟基 -8- {1- 羟基 -2-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)-1,1- 二甲基 - 乙基氨基]- 乙基}-4H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -3- 酮 ;

[0227] • 8- {2-[2-(2,4- 二氟 - 苯基)-1,1- 二甲基 - 乙基氨基]-1- 羟基 - 乙基}-6- 羟基 -4H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -3- 酮 ;

[0228] • 8- {2-[2-(3,5- 二氟 - 苯基)-1,1- 二甲基 - 乙基氨基]-1- 羟基 - 乙基}-6- 羟基 -4H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -3- 酮 ;

[0229] • 8- {2-[2-(4- 乙氧基 - 苯基)-1,1- 二甲基 - 乙基氨基]-1- 羟基 - 乙基}-6- 羟基 -4H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -3- 酮 ;

[0230] • 8- {2-[2-(4- 氟 - 苯基)-1,1- 二甲基 - 乙基氨基]-1- 羟基 - 乙基}-6- 羟基 -4H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -3- 酮。