

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 215/26 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480008956.0

[43] 公开日 2006 年 5 月 17 日

[11] 公开号 CN 1774423A

[22] 申请日 2004.4.1

[21] 申请号 200480008956.0

[30] 优先权

[32] 2003.4.2 [33] US [31] 60/459,724

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003479 2004.4.1

[87] 国际公布 WO2004/087668 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.30

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 O·洛泽 G·佩恩 H·席林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 5 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

5-(卤代乙酰基)-8-(取代氧基)-(1H)-
喹啉-2-酮的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮的方法。该方法包括 (i) (a) 将 8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮; 或者 (b) 将 8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮, 并用路易斯酸原位处理 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮; 或者 (c) 将 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮; (ii) 将步骤 (i) 中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-

-酮, 其中 R 为保护基团, L 为离去基团; 和 (iii) 将 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮与卤化剂在溶剂存在下反应生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮。

1. 一种制备 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的方法，该方法包括：

(a)

(i) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；或者

(ii) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，并用路易斯酸原位处理所述 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；或者

(iii) 将 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；

(b) 将步骤(a)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，其中 R 为保护基团，L 为离去基团；和

(c) 将 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与卤化剂在溶剂存在下反应生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述酰化剂优选为乙酸酐或乙酰氯，基于 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量，其以 1 摩尔当量~1.5 摩尔当量的量存在。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述路易斯酸优选为三氟化硼、氯化铝或四氯化钛，基于 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量或 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量，其以 3 摩尔当量~5 摩尔当量的量存在。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中步骤(a)在离子化合物的存在下进行，其中所述离子化合物为选自氯化钠、溴化钠、氯化锂和溴化锂的碱卤化物，或者为选自咪唑鎓盐、吡啶鎓盐、铵盐、磷盐和铈盐的离子液体。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中所述具有式 RL 的化合物

选自 α -甲基苄基溴、氯代甲烷、苄基氯和苄基溴。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的方法, 其中所述 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮是 5-乙酰基-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的方法, 其中所述卤化剂选自溴酸钠和氢溴酸、溴、N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺、碘、氯、磺酰氯、苄基三甲基二氯碘化铵、氯化铜、三溴吡啶鎓、四烷基三溴化铵、氯化碘、氢氟酸和氧化剂、以及它们的组合。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其中所述卤化剂是苄基三甲基二氯碘化铵。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法, 其中所述 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮是 5-(α -氯代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法, 其中在步骤(a)中, 所述溶剂选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、邻二氯苯、C₆-C₁₂ 脂族烃和它们的组合; 在步骤(b)中, 所述溶剂选自丙酮、甲基异丁基酮、四氢呋喃、二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚、二亚乙基醚、二氯甲烷、水和它们的组合; 在步骤(c)中, 所述溶剂选自乙酸、三氟乙酸、丙酸; 乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚、二亚乙基醚、二氯甲烷和它们的组合。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的方法, 其中在步骤(a)中, 温度为 0 °C 至 160 °C; 在步骤(b)中, 温度为 20 °C 至 90 °C; 在步骤(c)中, 温度为约 10 °C 至约 160 °C。

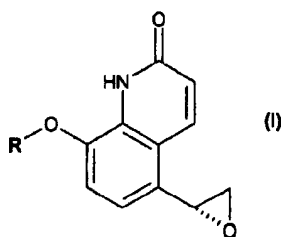
12. 一种制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉酮-2-酮盐的方法, 该方法包括:

(a)

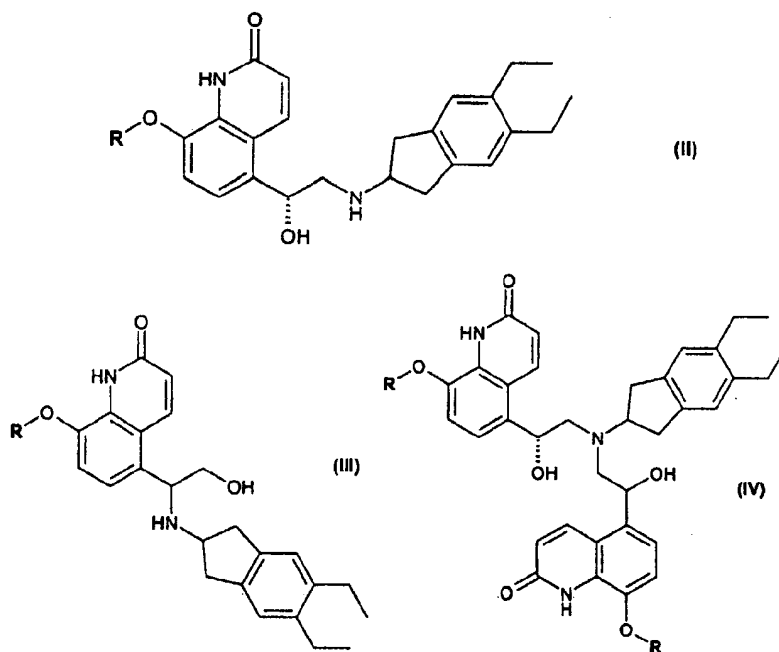
(i) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮; 或者

(ii) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮, 并用路易斯酸原位处理所述 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮; 或者

- (iii) 将 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮;
- (b) 将步骤(i)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮, 其中 R 为保护基团, L 为离去基团;
- (c) 将 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与卤化剂在溶剂存在下反应生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮;
- (d) 将 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与还原剂在手性催化剂的存在下反应生成 8-(取代氧基)-5-((*R*)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮;
- (e) 在溶剂存在下用碱处理 8-(取代氧基)-5-((*R*)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 8-(取代氧基)-5-((*R*)-环氧乙烷基)-(1*H*)-喹啉-2-酮;
- (f) 将具有式(I)的 8-(取代氧基)-5-((*R*)-环氧乙烷基)-(1*H*)-喹啉-2-酮

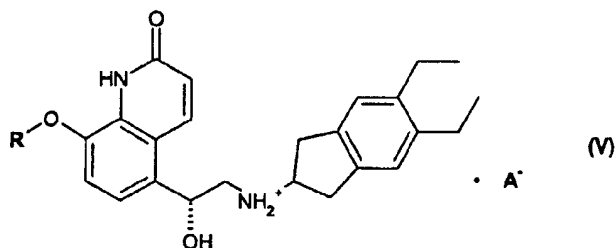


与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应生成含有式(II)、(III)和(IV)的化合物的反应混合物,



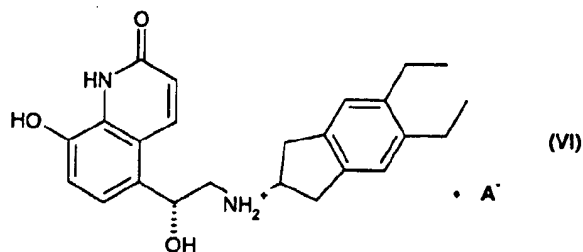
其中 R 为保护基团；

- (g) 在溶剂存在下用酸处理步骤(f)中制得的反应混合物以生成相应的盐；
- (h) 分离和结晶具有式(V)的盐，



其中 R 为保护基团， A^- 为阴离子；

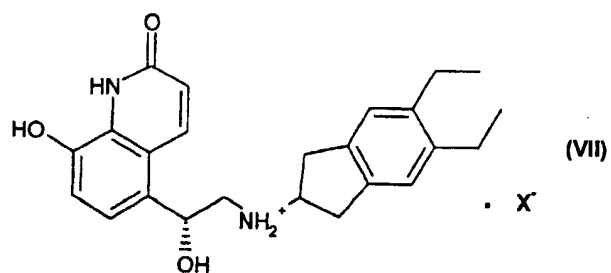
- (i) 在溶剂存在下从具有式(V)的盐中除去所述保护基团以生成具有式(VI)的盐：



其中 A^- 为阴离子；和

- (j) 在溶剂存在下用酸处理具有式(VI)的盐以生成具有式(VII)的

5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮盐:



其中 X^- 为阴离子。

5-(卤代乙酰基)-8-(取代氧基)-(1H)-喹啉-2-酮的制备方法

本发明提供一种制备 5-(α -卤代乙酰基)-8-苄氧基-(1H)-喹啉-2-酮、例如 5-(α -氯代乙酰基)-8-苄氧基-(1H)-喹啉-2-酮的方法，这些化合物是制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉酮-2-酮盐的有用中间体。

5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉酮-2-酮盐是具有有效支气管扩张剂活性的 β -选择性肾上腺素受体拮抗剂。例如，5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉酮-2-酮马来酸盐用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)尤其有效。此外，该马来酸盐已显示在体外和体内的作用持续时间很长。

第一方面，本发明提供了一种制备 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮的方法，该方法包括：

(a)

(i) 将 8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮；或者

(ii) 将 8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮，并用路易斯酸原位处理所述 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮；或者

(iii) 将 8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮；

(b) 将步骤(a)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮，其中 R 为保护基团，L 为离去基团；和

(c) 将 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮与卤化剂在溶剂存在下反应

生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

该方法以高选择性和高产率提供了 5-(α -氯代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，并使得区位异构体 (regioisomer) 如 7-乙酰基-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮-(1*H*) 的生成最大限度地减小或消除。

在本发明的一个实施方式中，步骤(a)优选涉及将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

在本发明的另一个实施方式中，步骤(a)优选涉及将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，并用路易斯酸原位处理所述 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

在本发明的又一个实施方式中，步骤(a)优选涉及将 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

说明书中使用的术语具有下述含义：

这里所用的“卤代”或“卤素”表示属于元素周期表中第 17 族(原来的 VII 族)的元素，其可以例如是氟、氯、溴或碘。优选地，卤代或卤素为氯、溴或碘。

这里所用的“C₁-C₁₈脂族基”表示具有 1-18 个碳原子的脂族基团。优选地 C₁-C₁₈脂族基为乙基、丙基或丁基。

这里所用的“C₄-C₁₈芳族基”表示具有 4-18 个碳原子的芳族基团。

这里所用的“烷基”表示直链或支链烷基，其可以是例如 C₁-C₁₀ 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链戊基、直链或支链己基、直链或支链庚基、直链或支链壬基、直链或支链癸基。优选地烷基为 C₁-C₄ 烷基。

这里所用的“芳基”表示 C₆-C₁₄ 芳基，优选为 C₆-C₁₀ 芳基，并可以例如被选自巯基、二烷基氨基、硝基、烷氧基、卤素、酮基、氰基或或其组合的至少一个基团取代。优选地芳基是苯基。

这里所用的“烷氧基”表示直链或支链烷氧基，并可以是例如 C₁-C₁₀ 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、

仲丁氧基、叔丁氧基或者直链或支链戊氧基、直链或支链己氧基、直链或支链庚氧基、直链或支链辛氧基、直链或支链壬氧基或者直链或支链癸氧基。优选地烷氧基是 C_1 - C_4 烷氧基。

这里所用的“烯基”表示直链或支链烯基，其可以是例如 C_2 - C_{10} 烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基，或直链或支链戊烯基、直链或支链己烯基、直链或支链庚烯基、直链或支链辛烯基、直链或支链壬烯基或者直链或支链癸烯基。优选地烯基是 C_2 - C_4 烯基。

这里所用的“环烷基”表示具有 3-8 个环碳原子的 C_3 - C_{10} 环烷基，并可以是例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环庚基，其中任何一个均可以被一个、两个或多个 C_1 - C_4 烷基、尤其是甲基取代。优选地环烷基是 C_3 - C_6 环烷基。

这里所用的“苯并环烷基”表示在两个相邻碳原子处连接到苯环上的环烷基（例如上述 C_3 - C_{10} 环烷基中的一个）。优选地，苯并环烷基是苯并- C_5 - C_6 环烷基，尤其是苯并环己基(四氢萘基)。

这里所用的“环烷基烷基”表示 C_3 - C_{10} 环烷基- C_1 - C_{10} 烷基，其中 C_3 - C_{10} 环烷基具有 3-8 个环碳原子，并可以是例如被上述 C_3 - C_{10} 环烷基之一取代的上述 C_1 - C_{10} 烷基之一、尤其是 C_1 - C_4 烷基之一。优选地环烷基烷基是 C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 烷基。

这里所用的“芳烷基”表示直链或支链 C_6 - C_{10} 芳基- C_1 - C_{10} 烷基，并可以是例如被苯基、甲苯基、二甲苯基或萘基取代的上述 C_1 - C_{10} 烷基之一、尤其是 C_1 - C_4 烷基之一。优选地芳烷基是苯基- C_1 - C_4 烷基，尤其是苄基或 2-苯基乙基。

这里所用的“杂环”表示具有至多 20 个碳原子和一个、两个、三个或四个选自氮、氧和硫的杂原子的单价杂环基，该基团任选地具有连接到环碳原子或氮原子上的烷基、烷基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基或芳烷基并通过环碳原子连接到所述分子的其余部分，其可以是例如具有一个氮、氧或硫原子的基团、优选单环基团，如吡咯基、吡啶基、哌啶基、咪唑基、四氢咪唑基或噻吩基；或者具有两个选自氮、氧和硫的杂原子的基团、优

选单环基团，如咪唑基、嘧啶基、哌嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吗啉基或硫代吗啉基。优选地杂环基是具有 5 或 6 个环原子和在环上的 1 或 2 个氮原子、或者 1 个氮原子和 1 个氧原子的单环基，并任选地在环氮原子上被 C₁-C₄ 烷基、羟基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基羰基或苯基-C₁-C₄ 烷基取代。

这里所用的“杂芳烷基”表示直链或支链杂芳烷基，例如被一个或多个杂环基取代的上述 C₁-C₁₀ 烷基之一。

这里所用的“卤代烷基”表示被一个或多个（例如一个、两个或三个）卤素原子、优选氟或氯原子取代的直链或支链烷基，例如 C₁-C₁₀ 烷基，如上述 C₁-C₁₀ 烷基之一。优选地卤代烷基是被一个、两个或三个氟或氯原子取代的 C₁-C₄ 烷基。

这里所用的“取代甲硅烷基”表示优选地被至少一个上述定义的烷基取代的甲硅烷。

在整个说明书和之后的权利要求书中，除非根据上下文另有说明，措辞“包括”或其类似变化形式“包含”应该理解为包括所述整数或步骤或者一类整数或步骤，但不排除任何其它整数或步骤或者整数类或步骤类。

第二个方面，本发明提供了一种制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉酮-2-酮盐的方法，该方法包括：

(a)

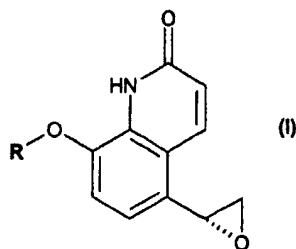
(i) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂和路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；或者

(ii) 将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与酰化剂反应生成 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，并用路易斯酸原位处理所述 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；或者

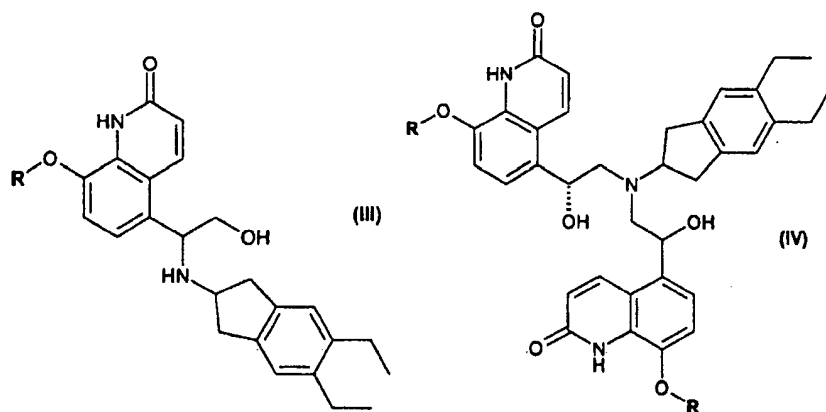
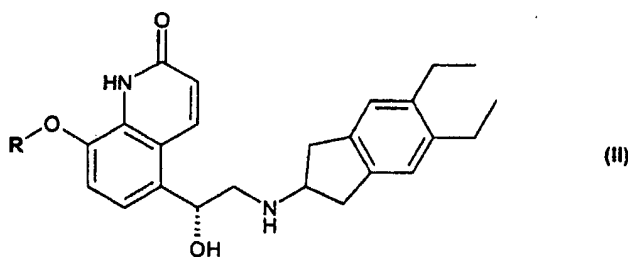
(iii) 将 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮与路易斯酸反应生成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮；

(b) 将步骤(i)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹

- 啉-2-酮，其中 R 为保护基团，L 为离去基团；
- (c) 将 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮与卤化剂在溶剂存在下反应生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮；
- (d) 将 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮与还原剂在手性催化剂的存在下反应生成 8-(取代氧基)-5-((R)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮；
- (e) 在溶剂存在下用碱处理 8-(取代氧基)-5-((R)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮以生成 8-(取代氧基)-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮；
- (f) 将具有式(I)的 8-(取代氧基)-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮

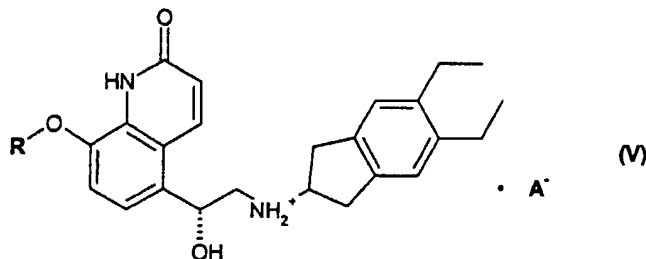


与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应生成含有式(II)、(III)和(IV)的化合物的反应混合物，



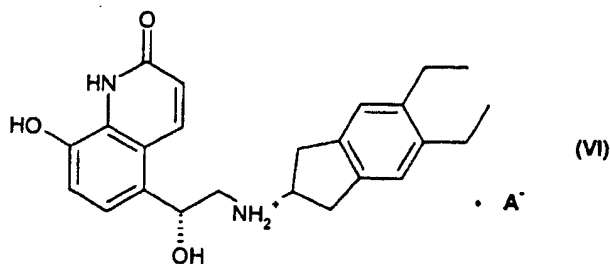
其中 R 为保护基团；

- (g) 在溶剂存在下用酸处理步骤(f)中制得的反应混合物以生成相应的盐;
- (h) 分离和结晶具有式(V)的盐,



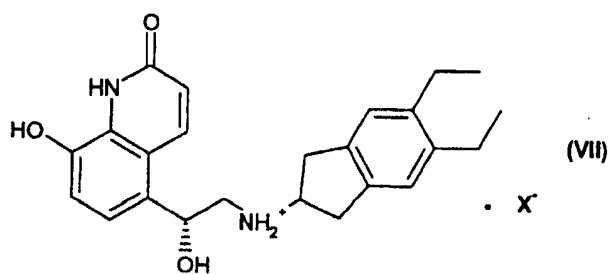
其中 R 为保护基团, A^- 为阴离子;

- (i) 在溶剂存在下从具有式(V)的盐中除去所述保护基团以生成具有式(VI)的盐:



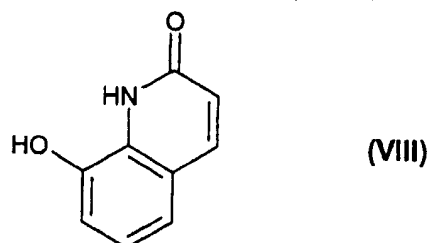
其中 A^- 为阴离子; 和

- (j) 在溶剂存在下用酸处理具有式(VI)的盐以生成具有式(VII)的 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮盐:

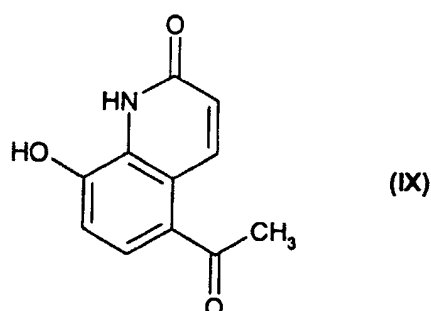


其中 X^- 为阴离子。

所述 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮具有式(VIII)



所述 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮具有式(IX)



优选地，所述酰化剂为乙酸酐或乙酰氯。

优选地，基于 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量，存在约 1 摩尔当量至约 1.5 摩尔当量、更优选约 1.05 摩尔当量的酰化剂。

所述路易斯酸优选选自三氟化硼(BF₃)、氯化铝(AlCl₃)、和四氯化钛(TiCl₄)。更优选地，路易斯酸是氯化铝。也可使用路易斯酸的组合。

基于 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量或 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的摩尔当量，存在大于 2 摩尔当量的路易斯酸。优选地，存在约 3 摩尔当量至约 5 摩尔当量、更优选约 3.2 摩尔当量至约 4 摩尔当量的路易斯酸。

在本发明的一个实施方式中，步骤(a)在溶剂存在下进行。在本发明的另一个实施方式中，步骤(a)在不存在溶剂而存在离子化合物下进行。该离子化合物为离子液体或碱卤化物(alkaline halide)。

优选地在步骤(a)中使用溶剂。所述溶剂优选是可与 Friedel-Craft 条件相容的溶剂。这些溶剂是本领域技术人员公知的，并包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烯、氯苯、邻二氯苯、脂族 C₆-C₁₂ 烃(例如，异辛烷、庚烷和它们的组合)。也可以使用溶剂组合。在步骤(a)中使用的优选溶剂是邻二氯苯。

步骤(a)可以在不存在溶剂而存在选自碱卤化物和离子液体的离子化

合物下进行。所述碱卤化物优选选自氯化钠、溴化钠、氯化锂和溴化锂。更优选地，所述碱卤化物为氯化钠。也可使用碱卤化物的组合。

离子液体的特征在于带有正电荷的阳离子和带有负电荷的阴离子。通常地，任何熔融盐或熔融盐的混合物被认为是离子液体。离子液体典型地基本上不具有蒸气压、具有良好的传热性、在宽温度范围内稳定和能够以高浓度溶解很多种物质。如此处使用的，“基本上不具有蒸气压”意味着离子液体表现出在 25℃ 下小于约 1 mm/Hg、优选在 25℃ 下小于约 0.1 mm/Hg 的蒸气压。

至于离子液体的类型，存在众多可能方式。但是，优选的离子液体在相对低的温度下为液体。优选地，所述离子液体的熔点低于 250℃，更优选地低于 100℃。最优选地，所述离子液体具有低于 30℃ 的熔点，并且在室温下是液体。优选地，所述离子液体在 25℃ 测定的粘度小于 500 厘泊(cP)，更优选地小于 300 cP，最优选地小于 100 cP。

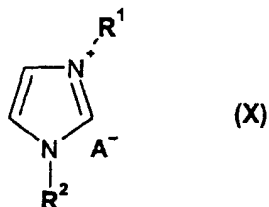
在所述离子液体中的阳离子可以是单一种类或是多个不同的种类。除非另有规定，通过使用简单表述“阳离子”同时包括这两种实施方式。所述离子液体的阳离子包括有机和无机阳离子。所述阳离子的实例包括含有季氮的阳离子、磷阳离子和铈阳离子。

对于含有季氮的阳离子没有特别的限制，包括环族、脂族和芳族的含有季氮的阳离子。优选地，含有季氮的阳离子是正烷基吡啶鎓离子、二烷基咪唑鎓离子或式 $R'_{4-x}NH_x$ 的烷基铵离子，其中 x 为 0-3， R' 各自独立地为具有 1-18 个碳原子的烷基。据信不对称阳离子可提供用于较低的熔化温度。对所述磷阳离子没有特别的限制，其包括环族、脂族和芳族的磷阳离子。优选地，所述磷阳离子包括式 $R''_{4-x}PH_x$ 的磷阳离子，其中 x 为 0-3， R'' 各自为烷基或芳基，例如具有 1-18 个碳原子的烷基或苯基。对于铈阳离子没有特别的限制，其包括环族、脂族的芳族的铈阳离子。优选地，所述铈阳离子包括式 $R'''_{3-x}SH_x$ 的铈阳离子，其中 x 为 0-2， R''' 各自为烷基或芳基，例如具有 1-18 个碳原子的烷基或苯基。优选的阳离子包括 1-己基吡啶鎓离子、铵离子、咪唑鎓离子、1-乙基-3-甲基咪唑鎓离子、1-丁基-3-

甲基咪唑鎓离子、磷离子和 N-丁基吡啶鎓离子。

对用于离子液体的阴离子没有特别的限制,其包括有机和无机阴离子。通常地所述阴离子源自酸类,尤其是路易斯酸。所述阴离子是如下详细描述的典型金属卤化离子,硼或磷的氟化离子、包括氟化烷基磺酸根(如九氟丁烷磺酸根)的烷基磺酸根;和羧酸阴离子,如三氟乙酸根和七氟丁酸根。所述阴离子优选为 Cl^- 、 Br^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 AlCl_4^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 CF_3COO^- 、 CF_3SO_3^- 、 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ 、 OAc^- 、 CuCl_3^- 、 GaBr_4^- 、 GaCl_4^- 和 SbF_6^- 。

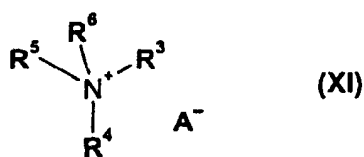
离子液体的实例包括,但不仅限于咪唑鎓盐、吡啶鎓盐(pyridium salt)、铵盐、磷盐和铈盐。优选的咪唑鎓盐具有式(X):



其中

R^1 和 R^2 独立地选自 C_1 - C_{18} 脂族基和 C_4 - C_{18} 芳族基; 和 A^- 为阴离子。

优选的铵盐具有式(XI):

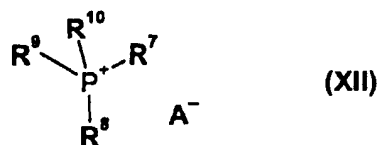


其中

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 C_1 - C_{18} 脂族基和 C_4 - C_{18} 芳族基; 和 A^- 为阴离子。

优选地, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自乙基、丙基和丁基。

优选的磷盐具有式(XII):

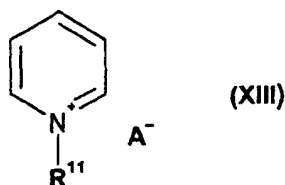


其中

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 C_1 - C_{18} 脂族基和 C_4 - C_{18} 芳族基；和 A^- 为阴离子。

优选地， R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自乙基和丁基。

优选的吡啶鎓盐具有式(XIII)：



其中

R^{11} 选自 C_1 - C_{18} 脂族基和 C_4 - C_{18} 芳族基；和 A^- 为阴离子。

优选地 R^{11} 为乙基或丁基。

离子液体的具体实例包括但不限于 1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-己基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-辛基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-癸基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-十二烷基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-乙基-3-甲基咪唑鎓双((三氟甲基)磺酰)亚胺盐 (1-ethyl-3-methylimidazolium bis((trifluoromethyl)sulphonyl)-imide)、1-己基-3-甲基咪唑鎓双((三氟甲基)磺酰)胺 (1-hexyl-3-methylimidazolium bis((trifluoromethyl)sulphonyl)amide)、1-己基吡啶鎓四氟硼酸盐、1-辛基吡啶鎓四氟硼酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-甲基-3-乙基氯化咪唑鎓、1-乙基-3-丁基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-丁基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-丁基-溴化咪唑鎓、1-甲基-3-丙基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-己基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-辛基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-癸基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-十二烷基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-十六烷基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-十八烷基氯化咪唑鎓、1-甲基-3-十八烷基氯化咪唑鎓、乙基溴化吡啶鎓、乙基氯化吡啶鎓、亚乙基二溴化吡啶鎓(ethylene pyridinium dibromide)、亚乙基二氯化吡啶鎓(ethylene pyridinium dichloride)、丁基氯化吡啶鎓和苄基溴化吡啶鎓。

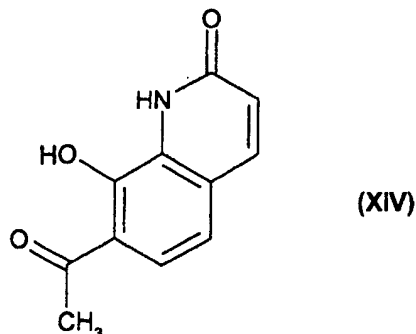
优选的离子液体是 1-乙基-3-甲基-咪唑鎓三氟乙酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑鎓三氟乙酸盐、1-乙基-3-甲基-咪唑鎓三氟乙酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、1-辛基-3-甲基-咪唑鎓六氟磷酸盐、1-己基-3-甲基-咪唑鎓六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑鎓六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑鎓四氟硼酸盐、1-乙基-3-甲基-咪唑鎓四氟硼酸盐、1-辛基-3-甲基-溴化咪唑鎓、1-乙基-3-甲基-咪唑鎓三氟磺酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑鎓三氟磺酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑鎓三氟甲烷磺酸盐、1-乙基-3-甲基-咪唑鎓三氟甲烷磺酸盐和 1-乙基-3-甲基-咪唑鎓双(三氟甲基磺酰)亚胺盐 (1-ethyl-3-methyl-imidazolium bis((trifluoromethane)sulphonyl)imide)。最优选地, 离子液体选自 1-乙基-3-甲基-咪唑鎓三氟磺酸盐、1-丁基-3-甲基氯化咪唑鎓、1-辛基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐和 1-己基-3-甲基-咪唑鎓六氟磷酸盐。也可以使用离子液体的组合。

离子化合物和路易斯酸的混合物可在低温下形成反应性液体(见 Wasserscheid 等, *Angew.Chem. Int. Ed.*, Vol. 39, pp. 3772-3789 (2000))。

优选地, 所述路易斯酸与离子化合物的重量比相应地为约 10 至约 0.1, 更优选地, 所述路易斯酸与离子化合物的重量比相应地为约 3 至约 1。

步骤(a)中使用的温度优选为约 0℃-约 160℃。更优选地, 温度为约 10℃-约 120℃, 最优选为约 15℃-约 100℃。

步骤(a)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮也可以与具有式 (XIV) 的 7-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮一起存在

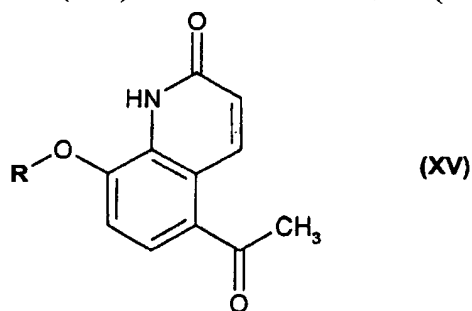


5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮可以通过本领域已知的多种技术中的任何一种从反应混合物中回收并提纯, 例如通过结晶或在溶剂中形成浆液。

用于形成浆液的优选溶剂为乙酸。

在第二步，步骤(b)中，将步骤(a)中制得的 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮与具有式 RL 的化合物在碱和溶剂的存在下反应，生成 5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮，其中 R 为保护基团，L 为离去基团。

5-乙酰基-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮具有式(XV)



其中 R 为保护基团。

当本文提及被保护的官能团或保护基团时，可根据所述官能团的性质来选择保护基团，例如 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第 3 版, 1999) 中所描述的，该文献还描述了适于用氢代替这些保护基团的方法。

优选的保护基团为本领域技术人员已知的酚类保护基团，更优选地，所述保护基选自烷基、烯基、芳基、(环烷基)烷基、芳烷基、环烷基和取代的甲硅烷基。所述烷基或芳基具有 1-24 个碳原子，更优选地具有 6-12 个碳原子。所述取代的甲硅烷基优选被至少一个烷基取代。最优选地，保护基团为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

优选地，具有式 RL 的化合物为烷基卤化物或取代的烷基卤化物，例如 α -甲基苄基溴、氯代甲烷、苄基氯和苄基溴。优选的碱包括乙醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸铯、吡啶和三烷基胺（如三乙基胺、三丁基胺和 N,N-二异丙基乙基胺）。也可以使用碱的组合。优选的碱为氢氧化钾、碳酸钾和碳酸氢钾。最优选地，所述碱为 N,N-二异丙基乙基胺。

步骤(b)中的溶剂优选选自乙酸烷基酯，即乙酸 C₁-C₆ 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；低级烷基醇，例如 C₁-C₆ 烷基醇，如甲醇、

乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；二甲基甲酰胺；二烷基酮，例如丙酮和甲基异丁基酮；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚；含水溶剂，如水；离子液体；和氯化溶剂，如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。用于步骤(b)的一种优选溶剂是丙酮/水混合物。丙酮与水的优选体积比相应地为 10:90-90:10。更优选地，丙酮与水的体积比相应地为 20:80-80:20。最优选地，丙酮与水的体积比为约 75:25。

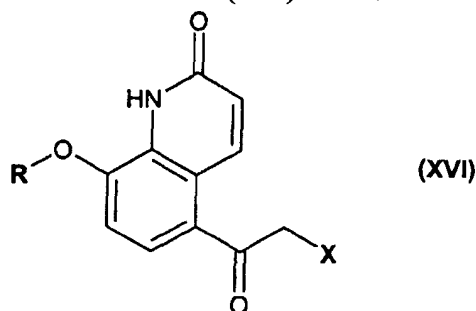
在步骤(b)使用的温度优选为约 20℃-约 90℃。更优选地，温度为约 30℃-约 80℃；和最优选地为约 50℃-约 70℃。

5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮优选为 5-乙酰基-8-苄氧基-(1H)-喹啉-2-酮。

任选地，5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮产物可以通过本领域已知的多种方法中的任何一种进行纯化，例如通过结晶。

在第3步，步骤(c)中，在溶剂的存在下将在步骤(b)中制备的 5-乙酰基-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮与卤化剂反应生成 5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮。

5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1H)-喹啉-2-酮具有式(XVI)



其中

R 为保护基团；和

X 为卤素。

卤化剂可以是原位提供卤素原子的任何化合物或化合物组合。优选的卤化剂包括溴酸钠和氢溴酸、溴、N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺、碘、氯、磺酰氯、苄基三甲基二氯碘化铵、氯化铜、三溴吡啶鎓、四烷基三溴化铵、氯化碘、氢氟酸和氧化剂，如单过硫酸钾、过氧化氢和单过氧

化邻苯二甲酸。也可以使用卤化剂的组合。最优选地，所述卤化试剂为苄基三甲基二氯碘化铵。使用磺酰氯与甲醇属于本发明范围内。

在步骤(c)中使用的溶剂优选选自酸，例如羧酸，如乙酸、三氟乙酸和丙酸；乙酸烷基酯，例如乙酸 C_1 - C_6 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；二甲基甲酰胺；芳族烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚；离子液体；和氯化溶剂，如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。用于步骤(c)的一种优选溶剂为乙酸。

在步骤(c)中使用的温度优选为约 10°C -约 160°C 。更优选地，温度为约 20°C -约 120°C ；最优选地为约 60°C -约 75°C 。

5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮产物优选为 5-(α -氯代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

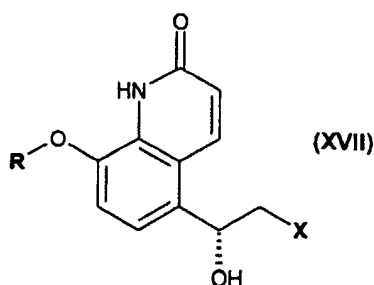
任选地，5-(α -卤代乙酰基)-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮产物可以通过本领域已知的多种方法中的任何一种进行纯化，例如通过结晶。

如上所述，5-(α -卤代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮、例如 5-(α -氯代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮是制备 5-[(*R*)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉酮-2-酮盐的有用中间体。事实上，5-(α -卤代乙酰基)-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮是制备 8-取代氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮的有用中间体，反过来其是制备 5-[(*R*)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉酮-2-酮盐的有用中间体。

8-取代氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮可如下制得：根据步骤(d)，将步骤(c)中生成的 8-(取代氧基)-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮与还原剂在手性催化剂的存在下反应生成 8-(取代氧基)-5-((*R*)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮；然后根据步骤(e)，在溶剂的存在下用碱处理步骤(d)中生成的 8-(取代氧基)-5-((*R*)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮以生成 8-(取代氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

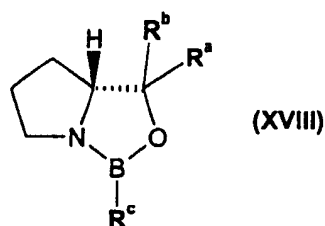
例如，在步骤(d)中，将 8-取代氧基-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮与还

原剂在手性催化剂的存在下反应生成式(XVII)的 8-取代氧基-5-((*R*)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(*1H*)-喹啉-2-酮:



其中 R 为保护基团; 和 X 为卤素。卤素选自溴、氯、氟和碘。优选地, 卤素为氯。

优选地, 所述手性催化剂是式 (XVIII) 的氧氮硼杂环戊烷 (oxazaborolidine) 化合物:



其中 R^a 和 R^b 独立地选自脂族、环脂族、环脂族-脂族、芳基或芳基-脂族残基。优选地, R^a 和 R^b 独立地选自苯基、4-甲基苯基和 3,5-二甲基苯基。更优选地, R^a 和 R^b 为苯基, 和 R^c 选自脂族、环脂族、环脂族-脂族、芳基或芳基-脂族残基, 在每种情况下, 其可以与聚合物相连。更优选地, R^c 为甲基。

R^a 、 R^b 和 R^c 为优选未被取代的, 但是可以例如被一个或多个 (如两个或三个) 残基取代, 例如这些残基选自 C_1 - C_7 -烷基、羟基、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CHO$ 、 C_1 - C_7 -取代氧基、 C_2 - C_8 -烷酰氧基、卤素 (如氯或氟)、硝基、氰基和 CF_3 。

脂族烃残基包括 C_1 - C_7 -烷基、 C_2 - C_7 -烯基或次要地 C_2 - C_7 -炔基。 C_2 - C_7 -烯基尤其是 C_3 - C_7 -烯基, 例如是 2-丙烯基、或 1-、2-、3-丁烯基。 C_3 - C_5 -烯基是优选的。 C_2 - C_7 -炔基尤其是 C_3 - C_7 -炔基, 优选为丙炔基。

环脂族残基包括 C_3 - C_8 -环烷基, 或次要地 C_3 - C_8 -环烯基。 C_3 - C_8 -环烷

基优选为环戊基或环己基。 C_3 - C_8 -环烯基尤其是 C_3 - C_7 -环烯基，优选为环戊-2-烯-基和环戊-3-烯-基、或环己-2-烯-基和环己-3-烯-基。

环脂族-脂族残基包括 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_7 -烷基，优选 C_3 - C_6 -环烷基- C_1 - C_4 -烷基，尤其是环丙基甲基。

芳基残基可以是例如碳环或杂环芳族残基，尤其是苯基，或特别地是合适的五-或六元单环或多环的残基，其具有至多四个相同或不同的杂原子（如氮、氧或硫原子），优选一个、二个、三个或四个氮原子、氧原子或硫原子。合适的五元杂芳基残基包括一氮杂-、二氮杂-、三氮杂-、四氮杂-、一氧杂-或一硫杂-环芳基，如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基和噻吩基，而合适的六元环残基特别地是吡啶基。合适的多环残基为蒽基、菲基、苯并-[1,3]-二氧杂环戊烯或茚基。芳基残基可以被例如 NH_2 、 OH 、 SO_3H 、 CHO 单取代或者被 OH 或 CHO 和 SO_3H 二取代。

芳基-脂族残基包括苯基- C_1 - C_7 烷基、苯基- C_2 - C_7 烯基和苯基- C_2 - C_7 炔基。

合适的聚合物包括聚苯乙烯(PS)、交联 PS (J)，聚乙二醇(PEG)或硅胶残基(Si)。实例是 $NH-R^d$ ，其中 R^d 为 $C(O)(CH_2)_n-PS$ 或 $C(O)NH(CH_2)_n-PS$ ；和 $-O-Si(R^e)_2(CH_2)_nR^f$ ，其中 n 为 1-7， R^e 为 C_1 - C_6 烷基，例如乙基，和 R^f 为聚苯乙烯、交联聚苯乙烯、聚乙二醇或硅胶残基。

用于还原 8-(取代氧基)-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮的还原剂优选是硼烷试剂，例如，硼烷四氢呋喃络合物、硼烷- N,N -二乙基苯胺络合物或硼烷-二甲硫络合物。特别优选硼烷-四氢呋喃络合物。氧氮硼杂环戊烷手性催化剂优选为(*R*)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-(1*H*, 3*H*)-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]-氧氮硼杂环戊二烯（(*R*)-tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-(1*H*, 3*H*)-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oxazaborole），也被称为(*R*)-2-甲基-CBS-氧氮硼杂环戊烷(Me-CBS)。

在步骤(d)中优选使用溶剂。优选溶剂包括乙酸烷基酯，如乙酸 C_1 - C_6 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；烷基胺，如 C_1 - C_6 烷基胺；低级烷基醇，如 C_1 - C_6 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和戊

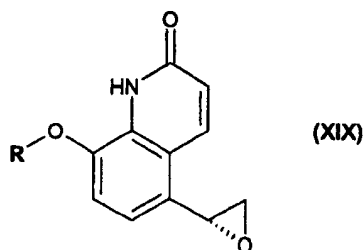
醇; C₆-C₁₂ 脂族烃, 如异辛烷、庚烷; 二甲基甲酰胺; 芳族烃, 如甲苯和苯; 乙腈; 杂环, 如四氢呋喃; 二烷基醚, 如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚; 含水溶剂, 如水; 离子液体; 和氯化溶剂, 如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。在步骤(d)中使用的优选溶剂为四氢呋喃。

在步骤(d)中使用的温度优选为约-10℃至 80℃。更优选地, 温度为约 0℃至约 50℃。

8-取代氧基-5-((R)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮优选为 8-苯基甲氧基-5-((R)-2-氯代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮。

任选地, 8-取代氧基-5-((R)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮产物可以通过本领域已知的多种方法中的任何一种进行纯化, 例如通过结晶, 并可以任选地在活性炭(charcoal)存在下进行。

在步骤(e)中, 将 8-取代氧基-5-((R)-2-卤代-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮与碱在溶剂存在下反应生成 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮。所述 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮具有式(XIX):



其中 R 为保护基团。

优选的碱包括乙醇钠、氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾和碳酸铯。也可以使用碱的组合。所述碱最优选为碳酸钾。

在步骤(e)中使用的溶剂优选选自乙酸烷基酯, 如乙酸 C₁-C₆ 烷基酯, 如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯; 醇, 如 C₁-C₆ 烷基醇, 如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇; C₆-C₁₂ 脂族烃, 如异辛烷、庚烷; 二甲基甲酰胺; 芳族烃, 如甲苯和苯; 二烷基酮, 如丙酮、甲基异丁基酮; 乙腈; 杂环, 如四氢呋喃; 二烷基醚, 如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚; 含水溶剂, 如水; 离子液体; 和氯化溶剂, 如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。在步骤(e)中使用的优选溶剂为丙酮和水的组合。

在步骤(e)中使用的温度优选为约 10℃至约 160℃。更优选地, 温度为约 30℃至约 80℃; 和最优选地, 温度是约 50℃至约 60℃。

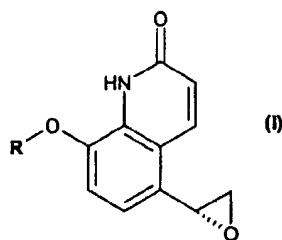
所述 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮优选为 8-苯基甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮。

任选地, 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮产物通过本领域已知的多种方法中的任何一种进行纯化, 例如通过结晶。

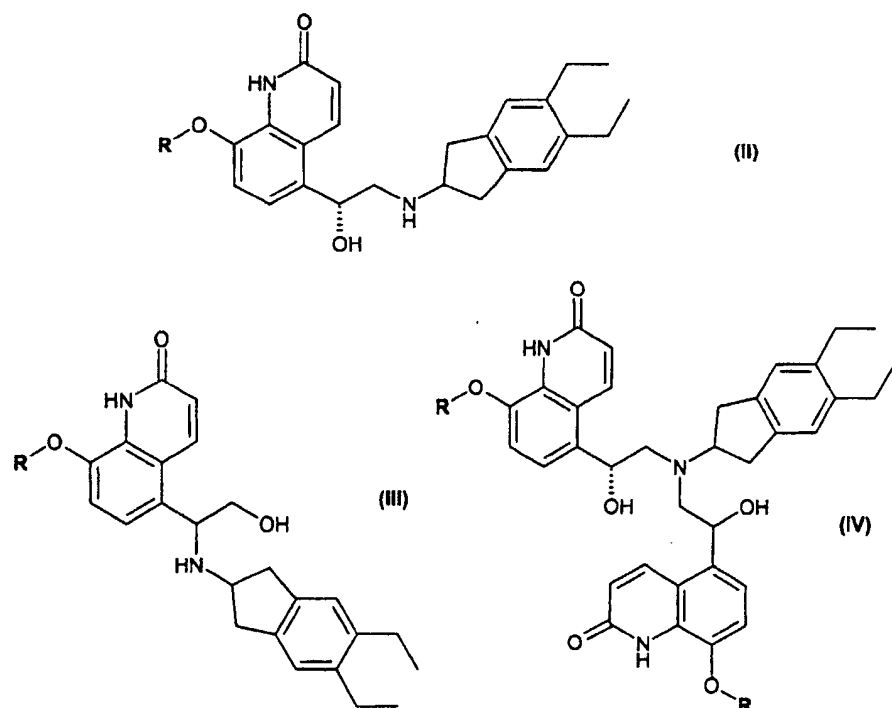
尤其优选从甲苯或丙酮中结晶, 并可以任选地在活性炭存在下进行。

8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮是制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉酮-2-酮盐的有用中间体。这通过步骤(f)至(j)来完成。

在步骤(f)中, 将具有式(I)的 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮



与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茛满反应生成含有式(II)、(III)和(IV)化合物的反应混合物



其中 R 为保护基团。

优选的保护基团是本领域技术人员已知的酚类保护基团。更优选地，所述保护基团选自烷基、芳基、烷氧基、烯基、环烷基、苯并环烷基、环烷基烷基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、卤代烷基和取代的甲硅烷基。最优选地，所述保护基团是苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

优选地，步骤(f)在溶剂的存在下进行。优选的溶剂包括：醇，如 C₁-C₆ 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；C₆-C₁₂ 脂族烃，如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳族烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚；二甲亚砜；四氢噻吩 1,1-二氧化物，也被称为四亚甲基砜或环丁砜；碳酸二烷基酯，如碳酸二甲酯和碳酸二乙酯；含水溶剂，如水；离子液体；和氯化溶剂，如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。更优选地，所述溶剂为 2-甲氧基乙基醚或丁醇。

在步骤(f)中使用的温度优选为约 10℃ 至约 160℃。更优选地，温度为约 30℃ 至约 120℃；最优选地，温度为约 90℃ 至约 120℃。

优选地，相对于 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮使用摩尔过量的所述 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满来进行步骤(f)。优选地，相对于 8-

取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮, 使用 1.05 摩尔当量至 3 摩尔当量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满。最优选地, 相对于 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮, 使用 1.1 摩尔当量至 1.5 摩尔当量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满。

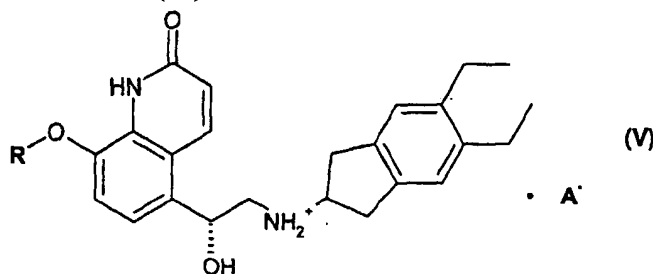
8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮优选为 8-苯基甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮优选为 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苯基甲氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

在步骤(g)中, 在溶剂存在下用酸处理步骤(f)中制得的反应混合物以生成相应的盐。

在步骤(g)中使用的优选溶剂包括: 醇, 如 C₁-C₆ 烷基醇, 如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇; C₆-C₁₂ 脂族烃, 如异辛烷、庚烷; 二甲基甲酰胺; 芳族烃, 如甲苯和苯; 乙腈; 杂环, 如四氢呋喃; 二烷基醚, 如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚; 二甲亚砜; 四氢噻吩 1,1-二氧化物, 也被称为四亚甲基砜或环丁砜; 碳酸二烷基酯, 如碳酸二甲酯和碳酸二乙酯; 含水溶剂, 如水; 离子液体; 和氯化溶剂, 如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。更优选地, 所述溶剂为乙醇。

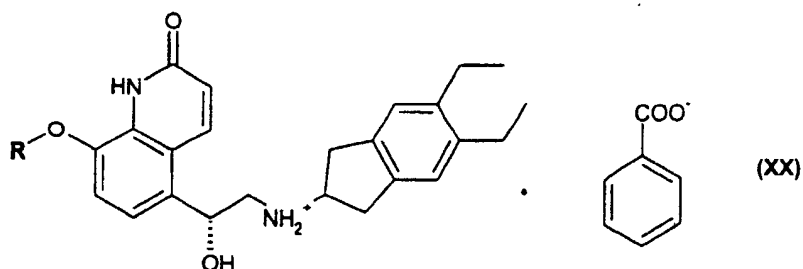
在步骤(g)中使用的温度优选为约 -10℃ 至约 160℃。更优选地, 温度为约 0℃ 至约 120℃; 最优选地, 温度是约 0℃ 至约 75℃。

在步骤(h)中将具有式(V)的盐分离和结晶,



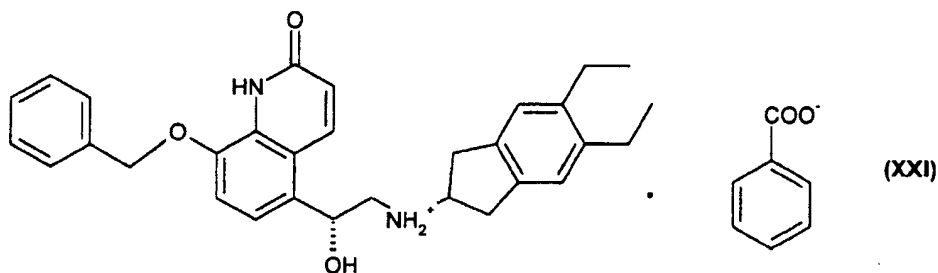
其中 R 为保护基团; 和 A⁻ 为阴离子。所述阴离子相应于步骤(g)中使用的酸。步骤(g)中使用的酸优选羧酸, 如苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸, 或酒石酸; 或无机酸, 如盐酸。最优选地, 步骤(g)中使用的酸为苯甲酸。

具有式(V)的盐优选为具有式(XX)的苯甲酸盐

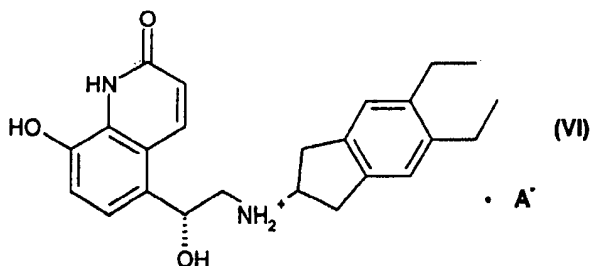


其中 R 为保护基团。

更优选地，具有式(XX)的苯甲酸盐为具有式(XXI)的苯甲酸盐

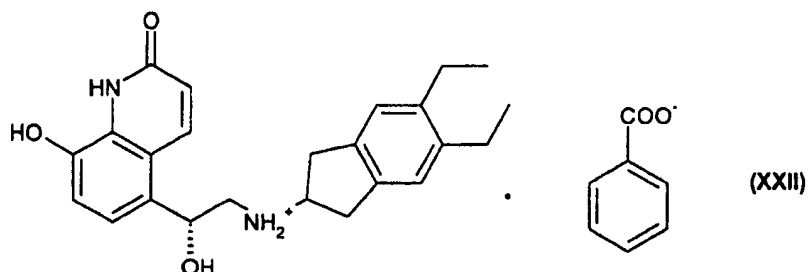


在步骤(i)中，在溶剂的存在下除去式(V)盐上的保护基团以生成式(VI)盐



其中 A⁻ 为阴离子。

具有式(VI)的盐优选为具有式(XXII)的苯甲酸盐



除去保护基团的方法是本领域技术人员以知的，并且取决于保护基团的类型。在保护基团为苄基的一个实施方式中，除去在式(V)盐上的苄基的一个优选方法是在催化剂存在下用氢气处理该盐。优选的催化剂包括钌、

氢氧化钯、活性炭担载钯、氧化铝担载钯、碳粉担载钯、铂、活性炭担载铂和 RaneyTM 镍。也可以使用催化剂的组合。最优选地，催化剂为活性炭担载钯。

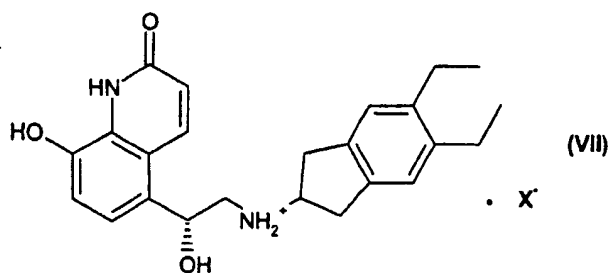
在保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基的一个实施方式中，除去在式(V)盐上的叔丁基二甲基甲硅烷基的一个优选方法是用叔丁基氟化铵或氟化钾处理该盐。

在步骤(i)中使用的溶剂优选选自乙酸烷基酯，如乙酸 C₁-C₆ 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；低级烷基烷基胺，如 C₁-C₆ 烷基胺；醇，如 C₁-C₆ 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；C₆-C₁₂ 脂族烃，如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳族烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚；酸，如乙酸、三氟乙酸和丙酸；含水溶剂，如水；离子液体；和氯化溶剂，如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。更优选地，所述溶剂为乙酸或 2-丙醇。

在步骤(i)中使用的温度优选为约 0℃ 至约 70℃。更优选地，温度为约 10℃ 至约 50℃；最优选地，温度为约 10℃ 至约 30℃。

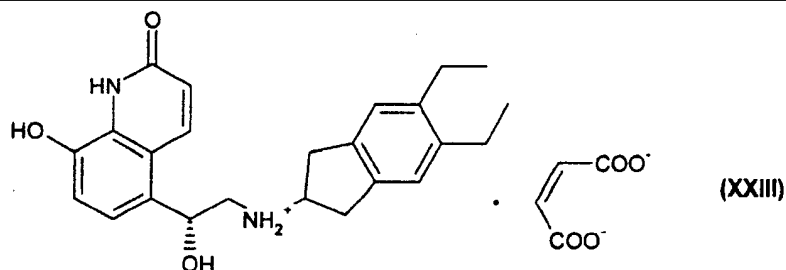
具有式(VI)的盐优选为 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮苯甲酸盐。

在步骤(j)中，在溶剂的存在下用酸处理式(VI)盐以生成式(VII)盐



其中 X⁻ 为阴离子。所述阴离子相应于步骤(j)中使用的酸。在步骤(j)中使用的酸优选为羧酸，如苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸或酒石酸。最优选地，在步骤(j)中使用的酸为马来酸。

式(VII)盐优选为具有式(XXIII)的 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮马来酸盐：



在步骤(j)中使用的溶剂优选选自乙酸烷基酯,例如乙酸 C₁-C₆ 烷基酯,如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯;醇,如 C₁-C₆ 烷基醇,如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和戊醇;二甲基甲酰胺;芳族烃,如甲苯和苯;二烷基酮,如丙酮和甲基异丁基酮;乙腈;杂环,如四氢呋喃;二烷基醚,如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和二亚乙基醚;酸,如乙酸和丙酸;含水溶剂,如水;离子液体;和氯化溶剂,如二氯甲烷。也可以使用溶剂的组合。更优选地,所述溶剂为乙醇。

在步骤(j)中使用的温度优选为约 0℃ 至约 70℃。更优选地,温度为约 10℃ 至约 60℃;最优选地,温度为约 20℃ 至约 50℃。

通过以下实施例详述本发明。

实施例

实施例 1

5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮的制备

将氯化铝(93.3 g, 700 mmol, 3.5 当量)悬浮在 1,2-二氯苯(320 mL)中。使得所述悬浮液保持在 20-25℃ 下,将 8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮(32.24 g, 200 mmol, 1.0 当量)分成 5 份加入其中(40 分钟, IT max. 25℃)。缓慢加入乙酸酐(21.4 g, 210 mmol, 1.05 当量)(30 分钟, IT max. 20℃),用少量 1,2-二氯苯冲洗加料漏斗。将悬浮液在 20-25℃ 下搅拌 30 分钟。HPLC 控制显示完全转化成 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。加热该混合物至 IT = 80℃,同时用氮气流净化顶部空间。当达到 IT = 40℃ 时观察到 HCl 逸出。在 IT = 80℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。HPLC 控制显示几乎完全转化成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮(3.1% O-乙酰基中间体, 10.8% 邻位异构体)。反应

混合物趁热(80℃)倾倒在水(800mL)上。将水(100 mL)加入反应容器中并使其达到回流温度,在回流温度下15分钟后,将所述悬浮液添加至先前淬灭的悬浮液中。所述混合物在IT=80℃下保持15分钟,然后热过滤。所述黄色产物用水清洗(2×200 mL, 50℃),用丙酮清洗(50 mL),然后在70℃下真空干燥过夜。产量: 33.32 g (82.0%)。纯度: 95-97%。

实施例 2

5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮的制备和纯化

将8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮(32.24 g, 200 mmol, 1.0 当量)悬浮于1,2-二氯苯(300 mL)中。将悬浮液保持在20-25℃下,分批加入氯化铝(93.3 g, 700 mmol, 3.5 当量)(30分钟, IT max. 25℃)。缓慢加入乙酸酐(21.4 g, 210 mmol, 1.05 当量)(30分钟, IT max. 20℃),并用少量1,2-二氯苯冲洗加料漏斗。将所述悬浮液在20-25℃下搅拌30分钟。HPLC控制显示完成转化成8-乙酰氧基-(1H)-喹啉-2-酮。加热混合物至IT=80℃,同时用氮气流净化顶部空间。当达到IT=40℃时观察到HCl逸出。在IT=80℃下搅拌反应混合物1小时。HPLC控制显示几乎完全转化成5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮(1.8%O-乙酰基中间体, 7.2%邻位异构体)。加热反应混合物至IT=90℃,将其趁热(90℃)倾倒在水(645 mL)上。将水(100 mL)加入反应容器中并使其达到回流温度。在回流温度下15分钟后,将所述悬浮液添加至先前淬灭的悬浮液中。所述混合物在IT=80℃下保持15分钟,然后热过滤。所述黄色产物用水清洗(2×200 mL, 50℃)。将粗产物(70.1 g)悬浮在醋酸(495 mL)中,并将悬浮液加热至回流温度持续30分钟。冷却悬浮液至IT=20℃,然后过滤。所述产物用乙酸/水1/1(60 mL)洗涤并用水洗涤(5×100 mL),之后于70℃下真空干燥以得到产率为75%(31.48 g)和纯度99.9%的标题化合物。

实施例 3

5-乙酰基-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮的制备

根据实施例 1 所述的方法制备 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮, 不同的是使用 3 当量的氯化铝代替 3.5 当量的氯化铝。标题化合物的产率为约 84%。

实施例 4

由 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮制备 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮

将 8-乙酰氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮(6.1 g, 30 mmol, 1.0 当量)悬浮在 1,2-二氯苯(80 mL)中。将所述悬浮液加热至 80℃, 并分批加入氯化铝(12.0 g, 90 mmol, 3.0 当量)。将反应物在 IT = 80℃下搅拌 1 小时。HPLC 控制显示几乎完全转化成 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮。将反应混合物趁热(80℃)倾倒在水(100 mL)上。将水(30 mL)加入反应容器中并使其达到回流温度。在回流温度下 15 分钟后, 将所述悬浮液添加至先前淬灭的悬浮液中。所述混合物在 IT = 80℃下保持 15 分钟, 然后热过滤。所述黄色产物用水清洗(2 × 50 mL, 50℃), 然后 80℃下真空干燥过夜。产量: 4.32 g-(79.0%), 纯度: 95%。

实施例 5

5-乙酰基-8-苄氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的制备

将粗 5-乙酰基-8-羟基-(1*H*)-喹啉-2-酮(8.13-g, 40 mmol, 1.0 当量)加入到 N,N-二异丙基乙基胺(6.46 g, 50 mmol, 1.25 当量)和丙酮(64 mL)中。加热所述悬浮液至回流温度, 加入水(8.2 mL)。滴加苄基溴(7.52 g, 44 mmol, 1.10 当量), 在回流温度下保持反应 6-7 小时直到所有原料均已反应。在 IT = 58℃下加入水(20 mL), 冷却混合物至 20-25℃。过滤产物, 用丙酮/水(1/1, 2 × 8.5 mL)和然后用水(4 × 8 mL)洗涤。所述粗产物在 60℃下真空干燥过夜。产量: 10.77 g (91.7%)。粗产物的纯度: 99.5%。可以从丙酮/水中使得产物重结晶。

实施例 6

5-(α -氯代乙酰基)-8-(苯基甲氧基)-(1*H*)-喹啉-2-酮的制备

在装有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝器的 3 L 四口烧瓶中，在氮气氛围下加入 40 g 8-(苯基甲氧基)-5-乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮和 800 mL 的乙酸。向此黄色溶液中加入 94.93 g 苄基-三甲基二氯化碘铵和 400 mL 乙酸。所得悬浮液在搅拌下加热至内部温度为 65-70℃。在此内部温度下搅拌混合物直至在线控制显示完全转化为 5-氯代乙酰基-8-苯基甲氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮。然后将混合物冷却至内部温度为 40-45℃。在 30-60 分钟内，加入水 600 mL。所得悬浮液在室温下搅拌 30-60 分钟，然后过滤。用 200 mL 水分数次洗涤固体残留物，然后添加至装有 2000L 乙酸乙酯的 3L 四口烧瓶中，该烧瓶装有机械搅拌器、温度计和回流冷凝器。将该混合物加热至回流，保持回流 15 分钟。然后冷却混合物至内部温度为 0-2℃，在此内部温度下搅拌 2 小时。过滤该混合物，并用 250 mL 水分数次洗涤，在 60℃ 下真空干燥过夜以得到产量为 39.64 g 的标题化合物

实施例 7

8-(苯基甲氧基)-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮的制备

在干燥的装有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝器的 3L 四口烧瓶中，在氮气下加入 50g 8-(苯基甲氧基)-5-(α -氯代乙酰基)-(1*H*)-喹啉-2-酮和 600 mL 干燥 THF。然后加入 15 mL (*R*)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-(1*H*,3*H*)-吡咯并[1,2-*c*]1,3,2]-氧氮硼杂环戊烷在甲苯中的 1 摩尔溶液。冷却混合物至内部温度为 0-2℃，并同时保持内部温度为 0-2℃，在 1-2 小时内加入 153 mL BH₃ 在 THF 中的 1 摩尔溶液。在内部温度为 0-2℃ 下再搅拌反应 1 小时，随后加入 65 mL 甲醇使其淬灭。将所得溶液加热至 25℃，并浓缩至体积为 250 mL(50℃/ 200 mbar)。向该浓缩物中加入 713 mL 水和 37g 37%的 HCl 的混合物。在加入期间，8-(苯基甲氧基)-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮作为几乎无色的沉淀物沉淀。将所得悬浮液在 25℃ 时搅拌 30 分钟，过滤，用 220 mL 水分数次洗涤。在 50℃ 下真空干燥

器内干燥 12 小时, 得到 47.41 g 浅黄色粉末的 8-(苯基甲氧基)-5-((R)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮。

实施例 8

8-(苯基甲氧基)-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮的制备

在装有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝器的 3L 四口烧瓶中, 加入 50 g 8-(苯基甲氧基)-5-((R)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮、52.42 g 碳酸钾、2500 mL 丙酮和 25 mL 水。在搅拌下将混合物加热至回流。保持回流 5-10 小时, 直到在线控制显示 8-苯基甲氧基-5-((R)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮完全转化为 8-苯基甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮。当反应完成后, 过滤热反应混合物(45-50℃)以除去无机盐。残留物用丙酮分数次洗涤, 并将合并的母液和丙酮洗液浓缩至体积为 450 mL。在 25℃ 下向所得悬浮液加入 235 mL 庚烷, 并冷却悬浮液至内部温度为 0-2℃, 在此温度下搅拌 2-3 小时。过滤和洗涤得到粗制 8-苯基甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮, 将其从甲苯中重结晶。得到 36.7 g 作为几乎无色固体的 8-(苯基甲氧基)-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮。

实施例 9

5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苯基甲氧基-(1H)-喹啉-2-酮苯甲酸盐的制备

在装有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝器的 1 L 四口烧瓶内加入 30.89 g 2-氨基-5,6-二乙基茚满和二甘醇二甲基醚。向此溶液中加入 36.4 g 8-苯基-甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮。将所得悬浮液加热至温度为 110℃, 在此温度下搅拌 15 小时。将所得棕色溶液冷却至 70℃。在 70℃ 下, 加入 210 mL 乙醇, 然后加入 30.3 g 苯甲酸的在 140 mL 乙醇中的溶液。将所得溶液冷却至 45-50℃ 并产生晶种。将悬浮液冷却至 0-5℃。通过过滤分离出粗制 8-苯基甲氧基-5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-1H-喹啉-2-酮苯甲酸盐, 并用 150 mL 乙醇分三次洗涤。湿滤饼

通过从 1400 mL 乙醇中重结晶而纯化, 得到 50.08 g 作为白色结晶粉末的纯 8-苯基甲氧基-5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-1*H*-喹啉-2-酮苯甲酸盐。

实施例 10

5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮马来酸盐的制备

在 1 L 氢化容器中加入 40 g 8-苯基甲氧基-5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-1*H*-喹啉-2-酮苯甲酸盐和 400 mL 乙酸。加入在活性炭担载钨 5%(5.44 g), 氢化反应物 2-8 小时直到完全转化成 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮。通过过滤剂垫过滤该混合物。将滤液在 50-60 °C 下于真空(100 mbar)中浓缩至 70-90 mL。将该残留物溶解于 400 mL 的乙醇中, 并加热至 50-60°C。加入 11.6 g 马来酸在 24 mL 乙醇中的溶液, 在内部温度为 50°C 下用 350 mg 微粉化的 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮的在 20 mL 异丙醇中的悬浮液使所得澄清溶液产生晶种。通过缓慢冷却到 0-5 °C 使产物结晶。过滤并用 50 mL 乙醇和随后用 25 mL 异丙醇洗涤, 得到 65 g 粗制 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮马来酸盐, 通过从 1.36 L 乙醇中重结晶进一步纯化该产物。得到作为白色结晶粉末的 24.3 g 纯 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮马来酸盐。

实施例 11

5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的不同盐的纯度和产率

在装有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝器的 1 L 四口烧瓶中加入 30.89 g 2-氨基-5, 6-二乙基茛满和二甘醇二甲醚。向该溶液中加入 36.4 g 8-苯基-甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮。将所得悬浮液加热

至温度为 110℃，并在该温度下搅拌 15 小时。将所得褐色溶液冷却至 70℃。

如下进行反应：

通过 HPLC 检测，反应混合物含有 68.7%式(II)化合物、7.8%的式(III)化合物和 12.4%的式(IV)化合物。将反应混合物分等分，每份独立地用选自苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸和盐酸的酸进行处理。结果归纳在表 1 中，如下所示：

表 1

盐	纯度[% (面积)]	产率(%)
苯甲酸盐	96	60
马来酸盐	98	28
琥珀酸盐	97	48
富马酸盐	98	30
酒石酸盐	98	25
盐酸盐	87	25

如表 1 中所示，产率%基于 8-取代氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮的量，纯度基于式(II)的盐并由 HPLC 确定。