

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780026280.1

[51] Int. Cl.

C07D 317/10 (2006.01)

C07C 205/06 (2006.01)

C07C 209/66 (2006.01)

C07C 211/46 (2006.01)

C07C 211/48 (2006.01)

C07D 303/22 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101490031A

[22] 申请日 2007.5.7

[21] 申请号 200780026280.1

[30] 优先权

[32] 2006.5.10 [33] US [31] 60/799,574

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000439 2007.5.7

[87] 国际公布 WO2007/129960 英 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.12

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 黛布拉·安格 菲利普·科恩沃尔

邓肯·M·吉尔 维诺德·库玛

菲利普·奥基夫 罗娜·辛克莱尔

鲁伊斯-曼纽尔·瓦兹

爱德华·L·韦

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴

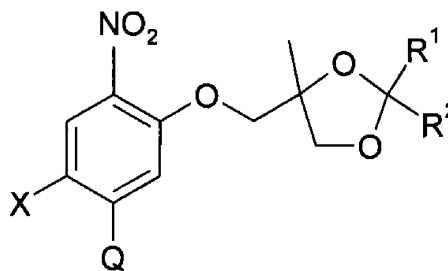
权利要求书4页 说明书31页

[54] 发明名称

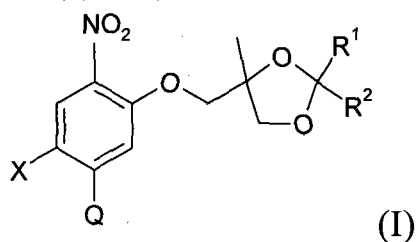
制备CCR拮抗剂中间体的新方法

[57] 摘要

本发明涉及制备式(I)化合物的新方法:其中X、Q、R¹和R²如说明书中所定义,所述化合物用于制备治疗剂。本发明还涉及用于制备所述治疗剂的新型中间体。



1. 一种制备式(I)化合物或其盐的方法：

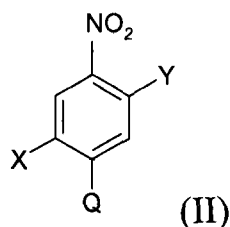


其中，Q为OH或OP，其中P为醇-保护基，或者Q为氟或氯，
X为氢或氯，

且R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成1,2-二醇保护基，

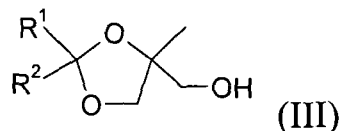
所述方法包括在碱的存在下使式(II)化合物或其盐与式(III)化合物或其盐反应，

式(II)化合物：



其中Q和X如式(I)中所定义，并且Y为氯或氟，

式(III)化合物：



其中，R¹和R²如式(I)中所定义。

2. 权利要求1所述的方法，其中R¹和R²各自独立地表示氢或C₁-C₆烷基，或者R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成C₅-C₇环烷基环；或者R¹为氢或甲基，和R²为苯基或4-甲氧基苯基。

3. 权利要求1所述的方法，其中R¹和R²各自为甲基。

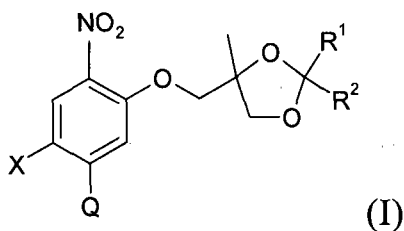
4. 前述任一项权利要求所述的方法，其中Y为氟。

5. 前述任一项权利要求所述的方法，其中Q为OH。

6. 权利要求1-4任一项所述的方法，其中Q为氟。

7. 前述任一项权利要求所述的方法，其中X为氢。

8. 权利要求1-6任一项所述的方法, 其中X为氯。
9. 权利要求1-3任一项所述的方法, 其中X为氢, Q为OH或OP, 且Y为氟。
10. 权利要求1-3任一项所述的方法, 其中X为氢, Q为氟, 且Y为氟。
11. 前述任一项权利要求所述的方法, 其中在甲苯或甲苯和N-甲基吡咯烷酮的混合物中使式(II)化合物与式(III)化合物反应。
12. 权利要求1所述的方法, 其中Q和Y各自为氯, 或Q和Y各自为氟, 且所述反应在非极性溶剂中进行。
13. 权利要求12所述的方法, 其中Q和Y各自为氯, 或Q和Y各自为氟, 且所述反应在甲苯中进行。
14. 前述任一项权利要求所述的方法, 其中P选自C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₄烯氧羰基、芳基-C₁-C₄烷氧羰基-、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基-和芳基-C₁-C₄烷基-。
15. 式(I)化合物或其盐,



其中, Q为OH或OP, 其中P为醇保护基, 或者Q为氯或氟;
X为氢或氯;

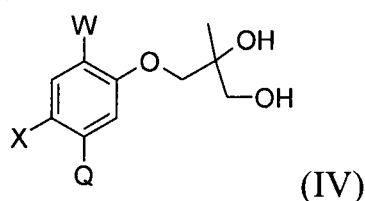
且R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成1,2-二醇保护基。

16. 权利要求15所述的化合物, 其中Q为OH或OP, 或者Q为氟。
17. 权利要求15或16所述的化合物, 其中X为氢。
18. 权利要求15至17任一项所述的化合物, 其中R¹和R²各自为甲基。
19. 化合物或其盐, 所述化合物为:
- 4-(5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
4-(5-氯-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
(S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
(R)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
4-氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,

N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (S)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (R)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,

乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基)酯,
 4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
 2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚, 或
 N-[5-氯-4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺。

20. 式(IV)化合物或其盐,



其中, W为NO₂、NH₂或NHC(O)CH₃;

Q为OH或OP, 其中P为醇-保护基, 或者Q为氟或氯;

且X为氢或氯。

21. 化合物或其盐, 所述化合物为:

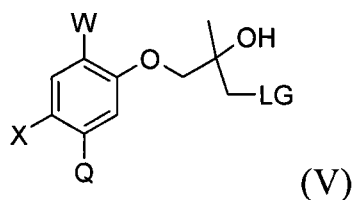
3-(5-羟基-2-硝基-苯氧基)-2-甲基-丙烷-1,2-二醇,

N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺,

(S)-N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺, 或

乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-苯基)酯。

22. 式(V)化合物或其盐,



其中, W为NO₂、NH₂或NHC(O)CH₃;

Q为OH或OP, 其中, P为醇-保护基, 或者Q为氟或氯;

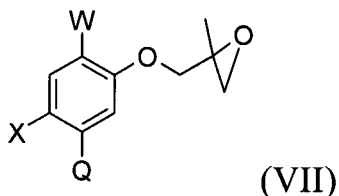
X为氢或氯;

且LG为离去基团。

23. 化合物或其盐, 所述化合物为:

乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯,
 乙酸(1-(2-硝基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯,
 (S)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯, 或
 (R)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯。

24. 式(VII)化合物或其盐:



其中, W为NO₂、NH₂或NHC(O)CH₃;
 Q为OH或OP, 其中, P为醇-保护基, 或者Q为氟或氯;
 且X为氢或氯。

25. 化合物或其盐, 所述化合物为:

N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (S)-N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基)酯,
 3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-4-硝基-苯酚, 或
 乙酸(4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基)酯。

26. 权利要求15、20、22或24任一项所述的化合物, 其中, P选自C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₄烯氧羰基、芳基-C₁-C₄烷氧羰基-、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基-和芳基-C₁-C₄烷基-。

27. 一种在环氧化物存在下化学选择性还原原芳香族化合物上的硝基的方法。

28. 一种使用铂催化剂在环氧化物的存在下还原原芳香族化合物上的硝基并原位乙酰化的方法。

29. 一种使用铂催化剂化学选择性还原化合物(13)并原位乙酰化的方法。

30. 一种使用铂催化剂、化学选择性还原化合物(13)并原位乙酰化得式(10)化合物的方法, 其中, X和Q如权利要求1定义。

制备CCR拮抗剂中间体的新方法

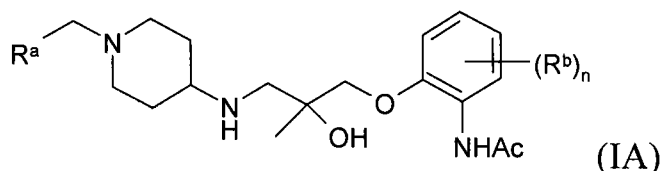
技术领域

本发明涉及可用于制备治疗剂的中间体化合物的新制备方法。本发明还涉及可用于制备治疗剂的新中间体化合物。

背景技术

趋化因子在各种疾病和紊乱的免疫和炎症应答中起重要作用，所述疾病和紊乱包括哮喘和变态反应性疾病，以及自身免疫病理如类风湿关节炎和动脉粥样硬化。研究表明趋化因子的作用由G蛋白偶联的受体亚族介导，所述亚族包括称为CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10和CCR11(对于C-C族); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(对于C-X-C族)和CX₃CR1(对于C-X₃-C族)的受体。这类受体代表了药物开发所针对的好靶点，因为调节这类受体的试剂能用于如上所述的紊乱和疾病的治疗。

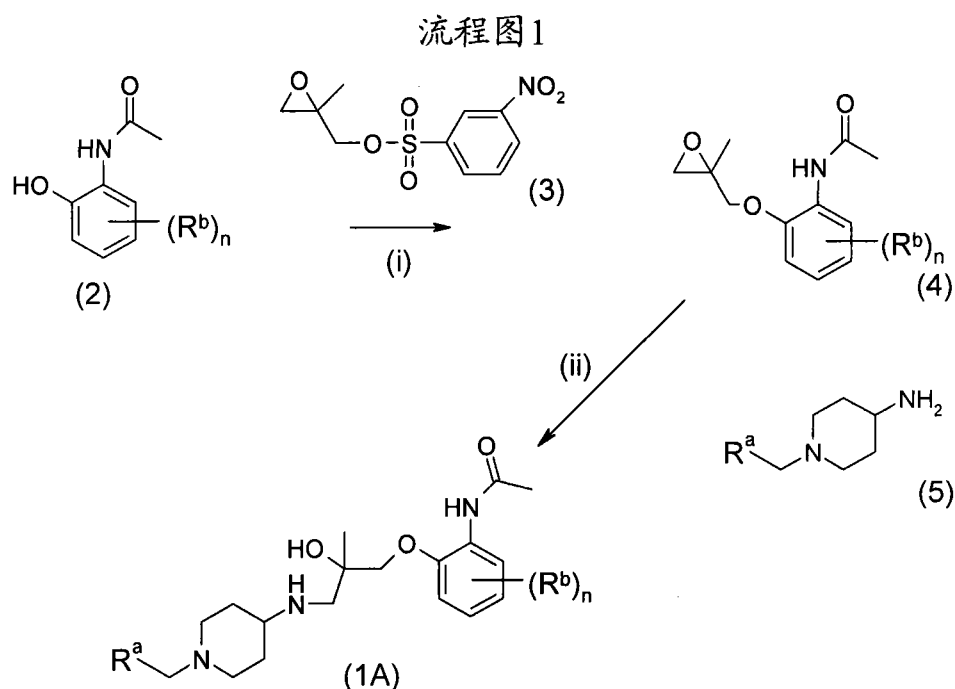
WO01/98273公开了具有如下所示的结构(IA)的系列化合物，其中R^a为苯基(可被取代)，且其中R^b表示合适的取代基，n典型地为0、1或2。



WO03/051839公开了CCR1拮抗剂即 N-{2-[[[(2S)-3-{ [1-(4-氯苄基)哌啶-4-基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙基)氧基]-4-羟苄基}乙酰胺。相关的化合物即 N-{5-氯-2-[[[(2S)-3-{ [1-(4-氯苄基)哌啶-4-基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙基)氧基]-4-羟苄基}乙酰胺也显示出拮抗CCR1的活性。

合成上述类型化合物的方法典型地包括如下流程图1步骤(i)所示的那样用环氧化物衍生物例如3-硝基苯磺酸([2-甲基环氧乙烷基]甲基)酯(3)(亦称对硝基苯磺酸(甲基缩水甘油基)酯)使受保护的乙酰氨基酚衍生物(2)烷基化，得到环氧醚衍生物(4)。如流程图1步骤(ii)所示的那样使环氧化物产品(4)与哌

啖胺(5)反应(以及使任一受保护的取代基脱保护)可产生目的药物化合物(1A)。

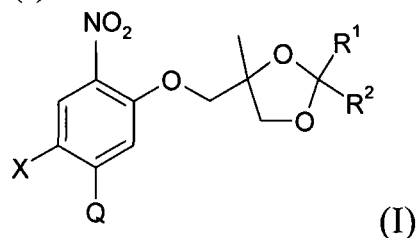


尽管可以接受采用上述路线以最多5公斤的量制备目的化合物, 但认为这些方法不适合进一步扩大生产。此中的一个理由是与运输和处理对硝基苯磺酸缩水甘油酯(3)有关的安全问题, 已经发现对硝基苯磺酸缩水甘油酯具有潜在危险的热性质。此外, 已知的对硝基苯磺酸缩水甘油酯(3)的合成和纯化方法可产生易变的产率和显著量的副产品。

鉴于上述原因, 发现合成式(IA)化合物的新方法将是有利的。

发明内容

本发明提供一种制备式(I)化合物或其盐的方法:

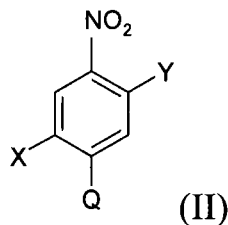


其中Q为OH或OP, 其中P为醇-保护基, 或者Q为氟或氯, X为氢或氯,

且R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成1,2-二醇保护基,

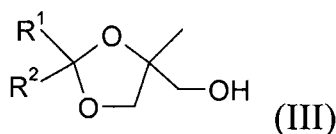
所述方法包括在碱的存在下使式(II)化合物或其盐与式(III)化合物或其盐反应,

式(II)化合物:



其中Q和X如式(I)中定义, 且Y为氯或氟,

式(III)化合物:



其中R¹和R²如式(I)中定义。

在本发明方法的一个实施方案中, 式(II)中的Y为氟。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的Q为OH或OP。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的Q为氟。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氢。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氯。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氢或氯, Q为OH或OP, 且Y为氟。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氢或氯, Q为氟, 且Y为氟。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氢或氯, Q为氯, 且Y为氯。

在本发明方法的其它实施方案中, 式(I)和式(II)中的X为氢或氯, Q为氯, 且Y为氟。

R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成1,2-二醇保护基。可对所述1,2-二醇保护基进行选择以使将其脱除后可得到相应的1,2-二醇。1,2-二醇-保护基以及它们的脱除方法为本领域熟知。例如, 实施1,2-二醇-保护基脱保护的方法在 'Protective groups in Organic Synthesis', 第3版, T.W.greene and P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1999)中有概述。

例如, R^1 和 R^2 可各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基(例如甲基或乙基), 或者 R^1 和 R^2 与它们同时连接的碳原子一起可形成 C_4 - C_7 环烷基环, 更优选形成环戊基或环己基环, 或者 R^1 和 R^2 与它们同时连接的碳原子一起形成 C_5 - C_7 环烷基环; 或者 R^1 为氢或甲基而 R^2 为苯基或4-甲氧苯基。可选择地, R^1 可为氢或甲基, 并且 R^2 为苯基。仍然是可选择地, R^1 可为氢或甲基, 并且 R^2 为4-甲氧苯基。

在优选的实施方案中, R^1 和 R^2 各自为甲基。

除非另有说明, 术语‘烷基’单独使用或组合使用时, 指直链或支链烷基部分。 C_1 - C_6 烷基具有一至六个碳原子, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正戊基、正己基等。

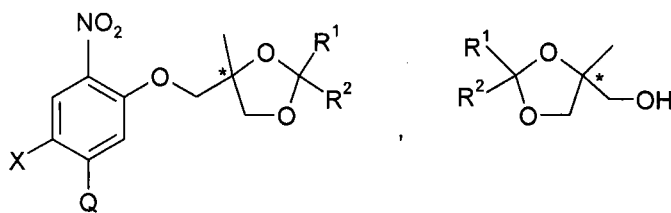
在本说明书中, 除非另有说明, 术语“环烷基”指任选地被取代的、部分或完全饱和的单环、二环或桥接烃环系。术语“ C_{1-6} 环烷基”可以是、但不局限于环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

本发明的方法典型地在碱的存在下进行, 所述碱典型地为碱金属碱, 例如但不限于氢氧化钾、氢氧化钠、氢化钠、氢化钾、叔丁醇钾、叔戊醇钾(potassium tert-pentylate)、3,7-二甲基-3-辛醇钾(potassium-3,7-3-octylate)、丁基锂、二异丙氨基锂、六甲基二硅氮烷锂或其组合, 更优选具有空间位阻的碱金属烷氧化物, 例如但不限于叔丁醇钾、叔戊醇钾和3,7-二甲基-3-辛醇钾。

本发明的方法在合适的溶剂中进行, 合适的溶剂例如烃溶剂、腈、极性非质子溶剂或醚溶剂。合适的溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、二异丙醚、乙腈、丁腈、N-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、甲苯和二甲苯以及它们的组合。在本发明的一个实施方案中, 溶剂为甲苯或甲苯和N-甲基吡咯烷酮的混合物。

典型地, 所述方法在 -78°C 至 120°C 之间、更优选在 -10°C 至 70°C 之间进行。当Q为OH时, 反应优选在高于 20°C 的温度进行, 当Q为OP或卤素时, 反应优选在等于或低于 20°C 的温度进行。

式(I)化合物能以立体异构形式存在, 应当理解本发明包括式(I)化合物的所有光学异构体及其混合物(包括消旋体)的合成。式(I)化合物的特定对映异构体可通过使用式(III)化合物相应的特定对映异构体来制备。式(I)或(III)化合物的特定对映异构体指在下面标有*的中心处的立体化学。



例如, 在本发明的方法中使用式(III)化合物的R-对映异构体能得到式(I)化合物相应的R-对映异构体。可选择地, 所需的式(I)的对映异构体例如可从式(I)化合物的外消旋混合物中分离得到, 其外消旋混合物可由式(III)的外消旋化合物制备。从外消旋混合物中分离对映异构体的技术为本领域熟知。可选择地, 所述式(I)化合物可转化为外消旋环氧化物(参见下文), 然后环氧化物可通过诸如Tetrahedron Asymmetry, 2006, 17, 402中描述的方法采用酶脱外消旋化法转化为富含对映异构体的二醇。

优选地, 当R¹和R²为甲基时, 本发明的方法用于制备与式(I)的R-异构体相应的化合物。

因此, 在本发明方法的一个实施方案中, 包括使式(II)化合物与和式(III)的R-异构体相应的化合物反应, 其中R¹和R²均为甲基。可选择地, 式(I)的R-异构体可例如由式(I)化合物的外消旋混合物获得。

式(I)和式(II)中的基团Q可为OH或OP, 其中P为醇-保护基。

醇-保护基P通常可选自文献中描述的任何基团, 或为有经验的化学工作者所知的、适合于保护所述基团任何基团, 且可通过常规方法引入。保护基可通过文献中描述的任何便利方法或为有经验的化学工作者所知的、适合于脱除所述保护基的方法脱除, 对这类方法进行选择使得在对分子中其它地方的基团产生最小干扰的情况下实现对保护基的脱除。针对羟基官能团的保护和脱保护为本领域熟知, 例如描述于'Protective groups in Organic Chemistry', J.W.F.McOmie编写, Plenum Press(1973) 和 'Protective groups in Organic Synthesis', 第3版, T.W.greene and P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1999)中的那些。为了方便起见, 保护基的具体实例在下面给出, 其中“低级”(例如低级烷基定义中的低级)表示其采用的基团优选具有1-4个碳原子。应当理解这些实例不是穷举的。脱除保护基方法的具体实例在下面给出, 这些方法同样不是穷举的。没有明确提到采用的保护基和脱保护的方法当然也在本发明的范围内。

可用于本发明中的醇-保护基的实例包括低级烷基(例如叔丁基)、低级烯

基(例如烯丙基);低级烷酰基(例如乙酰基);低级烷氧羰基(例如叔丁氧羰基);低级烯氧羰基(例如烯丙基氧羰基);芳基-低级烷氧羰基-(例如苄氧羰基-、4-甲氧苄氧羰基-、2-硝基苄氧羰基-和4-硝基苄氧羰基-);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)和芳基-低级烷基-(例如苯甲基)基团。在本发明的一个实施方案中, P为低级烷酰基如乙酰基。

可用于本发明中的典型保护基包括烷基、烯丙基、酰基、苯甲基、二苯甲基、三苯甲基或三烷基甲硅烷基保护基。例如P可为甲基、乙基、异丙基、苯甲基、对甲氧苄甲基或三苯甲基;烷氧烷基醚为例如但不限于甲氧甲基;苯甲基;或四氢吡喃基。基团OP可为酯例如但不限于醋酸酯(即P为乙酰基)和苯甲酸酯。基团OP可为甲硅烷基醚,其中P为但不限于三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基。

在一实施方案中P选自C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₄烯氧羰基、芳基-C₁-C₄烷氧羰基-、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基-和芳基-C₁-C₄烷基-。

式(I)、(II)和(III)化合物可以是游离碱形式或盐形式。游离形式和盐形式的应用都在本发明的范围之内。当(I)和(II)中的Q为OH时,可以典型地以盐的形式存在。盐形式的实例包括碱盐如碱金属盐,例如锂、钠或钾盐,或碱土金属盐,例如钙或镁盐。

式(I)化合物可按照本申请下文的描述转化为式(IA)化合物。

本发明的SnAr方法化学具有许多优点。例如,本发明的方法可用仅仅微小过量的式(II)化合物进行。本发明的方法可以是容积有效的(Volume efficient)。此外,本发明的方法允许适宜近化学计量量的式(II)化合物和碱。本发明的SnAr方法易于进行,不需要金属催化试剂或危险的试剂。特别地,所述方法可以不使用潜在的具遗传毒性的烷化剂(例如氯醇和磺酸酯)而进行。所述SnAr方法还可以使用便宜的、容易获得的碱(如叔丁醇钾)来进行。本发明的方法可在烃、腈和醚溶剂中进行,而且可不需要高沸点的偶极非质子溶剂如DMF(二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲基亚砷)和NMP(N-甲基吡啶)。本发明的SnAr方法还可以使产物具有高产率和低含量杂质。所述SnAr方法还允许相对快速反应。

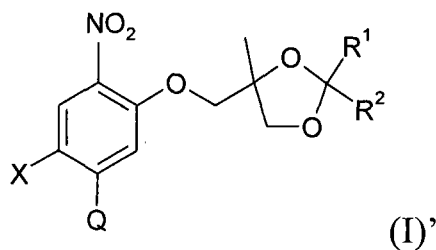
其中Q为OH或OP的式(I)化合物表示了合成式(IA)化合物的特别合适的

中间体,其中OH基团存在于右侧苯基上的乙酰胺的对位[当观察流程图1所示的式(IA)时],如下面的流程图3所示。

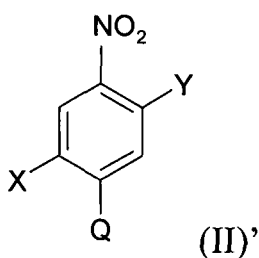
其中Q为OH或OP的式(I)化合物可由其中Q为OH或OP(在OP的情况下,需要在式(IA)最终产品合成过程中的某一阶段脱除保护基P)的式(II)化合物制备。然而,当式(II)中的Q为OH时,本发明的方法出人意料地可以在没有保护基的情况下进行以制备其中Q为OH的式(I)化合物。这因为不需要保护和脱保护步骤而带来高效的收益。

不过,有可能在式(II)化合物与式(III)化合物偶联之后将OH引入到式(I)化合物中。这可通过首先使式(II)'化合物与式(III)化合物或其盐反应制备式(I)'化合物来实现,

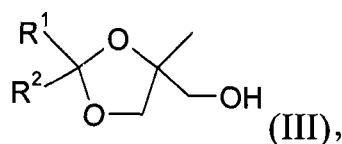
式(I)'化合物:



其中Q为氟或氯,且X、R¹和R²如上文定义,
式(II)'化合物:



其中Q为氟或氯,并且X和Y如上文定义,
式(III)化合物:

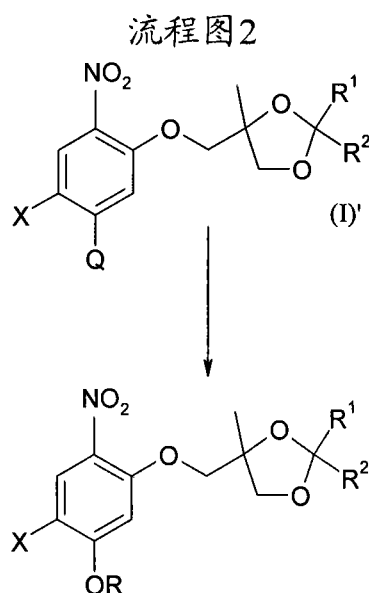


式(I)'和式(II)'中的Q和Y可各自独立地为氯或氟。例如, Q和Y可以都是氟。可选择地, Q和Y可以都是氯。在本发明方法的实施方案中, 式(I)'和式(II)'中的X为氢, R¹和R²各自为甲基, 且Q和Y各自为氟。在本发明的其它实施方案中, 式(I)'和式(II)'中的X为氢, R¹和R²各自为甲基, 且Q和Y各自为氯。

本发明人已经发现由式(II)'化合物与式(III)化合物反应产生的 SnAr 反应出人意料地在针对位置Y上的卤素置换具有位置选择性。该位置选择性可通过采用低于环境的反应温度(例如 20°C 以下)而出人意料地得到增强。该位置选择性还可以通过在非极性溶剂中进行反应而出人意料地得到增强。优选的溶剂为甲苯。

一个实施方案涉及方法：其中Q且Y各自为氯，或者Q和Y各自为氟，反应在非极性溶剂如甲苯中进行。

然后所得化合物可进行另一 SnAr 反应，其中式(I)'Q位上的氟或氯被OH或OP取代(其中P为上文中定义的醇保护基)。例如，这可按照下面流程图2所示方案实现，其中R为氢或保护基。



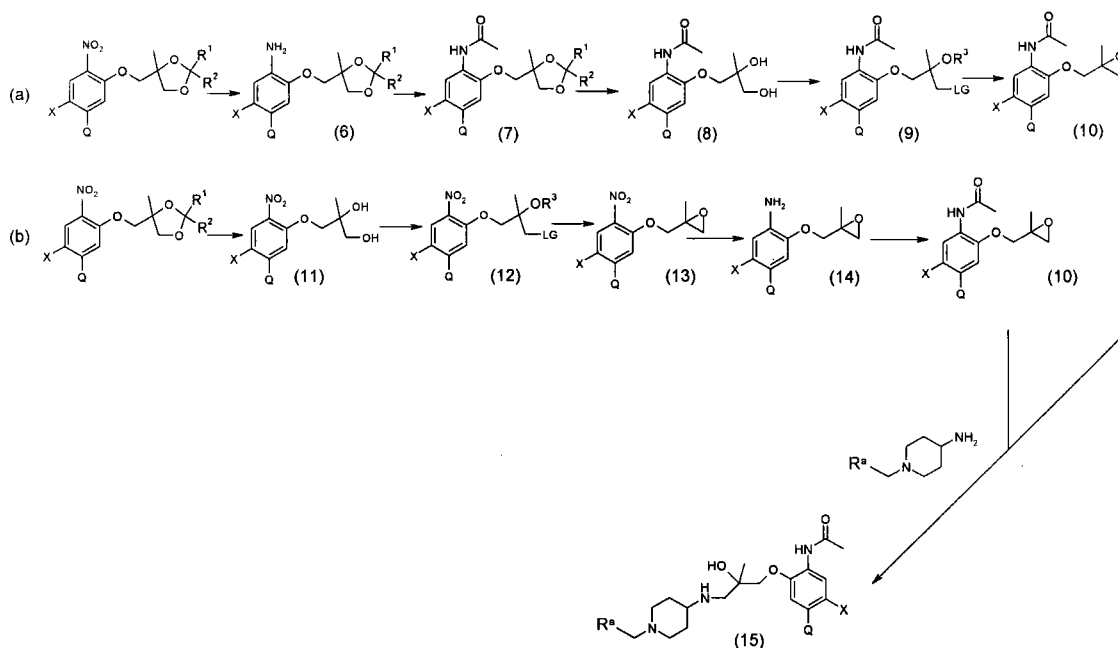
在流程图2中，Q可被来自氢氧化物的OH取代，所述氢氧化物为例如但不限于氢氧化钾、氢氧化钠和Triton B、或其组合。这类反应可在典型地 $40-130^\circ\text{C}$ 温度和溶剂如烃(甲苯)、极性非质子溶剂(二甲基亚砜和N-甲基吡咯烷酮)和醇(叔丁醇)中进行。Q可被OH取代，其中使用相转移催化剂(如Triton B)和碱(如氢氧化钾和氢氧化钠)的水溶液以及非极性溶剂(如甲苯)来进行。此外，可使用试剂引入OH，在后处理时释放出游离的OH基团。这类试剂包括但不限于：2-丁炔-1-醇(Synthetic Communications, 32(9), 1401, 2002)和2-(甲磺酰基)乙醇(Tetrahedron Letters, 43, 3585, 2002)。

在流程图2中，可在碱的存在下与相应的醇ROH反应而将Q用OR取代，所述碱典型地为碱金属碱，例如但不限于，氢氧化钾、氢氧化钠、氯化钠、

氢化钾、叔丁醇钾、叔戊醇钾、3,7-二甲基-3-辛醇钾、丁基锂、二异丙氨基锂、六甲基二硅氮烷锂或它们的组合,更优选地为具有空间位阻的碱金属烷氧化物,例如但不限于叔丁醇钾、叔戊醇钾和3,7-二甲基-3-辛醇钾。这类反应在合适的溶剂中进行,合适的溶剂例如但不限于醚(四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚和二异丙醚),腈(乙腈和丁腈),极性非质子溶剂(N-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺)和烃(甲苯和二甲苯)以及它们的组合,更优选地为甲苯或甲苯和N-甲基吡咯烷酮的混合物。典型地,这类反应在-78°C至120°C,例如在-78°C至25°C进行。

其中X为氢或氯、Q为OH或OP(其中P为上文中定义的醇保护基)的式(I)化合物可按照下面的流程图3所示转化为环氧化物中间体。

流程图3



在流程图3的路线(a)中,通过还原硝基来制备化合物(6)。这可采用标准的还原技术来进行,例如采用催化氢化或连二亚硫酸钠进行制备。可采用标准的乙酰化技术(例如通过与乙酸酐或乙酰氯反应)将化合物(6)转化为化合物(7)。

可采用标准技术将化合物(7)转化为化合物(10),例如脱除二醇保护基得到1,2-二醇(8),之后进行伯醇的活化和碱介导的闭环。例如,在 R^1 和 R^2 为烷基例如甲基的情况下,二醇保护基可采用标准技术脱除,例如但不限于,使

用酸如HCl、乙酸、对甲苯磺酸或离子交换树脂如Dowex 50进行催化水解进行脱除。

可将1,2-二醇(8)的伯醇活化形成离去基团(LG)，例如形成磺酸酯形式，例如但不限于，甲苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯(nosylate)和甲磺酸酯。这类物质采用标准技术(分别是甲苯磺酰氯、间硝基苯磺酰氯(nosyl)或甲磺酰氯加碱)制备。可选择地，可使用在乙酸中的HBr或乙酰溴将伯醇转化为溴化物，得到溴代乙酰氧基衍生物[即 $R^3 = CH_3C(O)-$]，且 $LG=Br$]。在用碱处理时，溴代乙酰氧基衍生物形成溴代醇(即 $R^3=H$)。

当采用标准技术用碱处理时，活化的二醇可转化为环氧化物(如 10 或 13)。合适的碱金属碱包括但不限于，碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、甲醇钠和乙醇钠。

在流程图3的路线(b)中，首先形成环氧化物(13)(这可采用类似于上面针对化合物(10)所述的方法来实现)。然后将硝基还原制备化合物(14)，随后对化合物(14)乙酰化得到化合物(10)。

一个实施方案涉及在环氧化物的存在下化学选择性还原芳香族(aromatic)上的硝基的方法。另一个实施方案涉及一种在环氧化物的存在下使用铂催化剂化学选择性还原原芳香族化合物上的硝基的方法。还有其它实施方案涉及一种使用铂催化剂在环氧化物的存在下还原原芳香族化合物上的硝基并原位乙酰化的方法。还有另一个实施方案涉及一种使用铂催化剂在环氧化物的存在下还原原芳香族化合物上的硝基并原位乙酰化得到芳基酰胺的方法。

另一个实施方案涉及一种使用铂催化剂化学选择性还原化合物(13)并在原位乙酰化的方法。

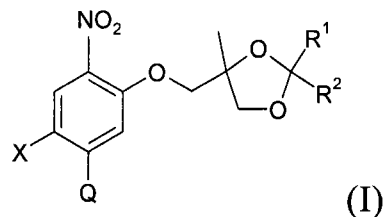
一个实施方案涉及一种使用铂催化剂化学选择性还原化合物(13)并在原位乙酰化得到式(10)化合物的方法。

一种使用铂催化剂化学选择性还原化合物(13)并在原位乙酰化得到式(10)化合物的方法，其中X和Q如式(I)中定义。

然后采用类似于 WO01/98273 中描述的方法，通过如流程图 3 所示方案使环氧化物(10)与哌啶胺反应来制备目标 CCR1 拮抗剂(15)，其中 Ra 为苯基，可被取代，例如参考 WO01/98273。

式(II)或(III)化合物有市售或可以采用本领域公知的标准方法来制备。

在本文中公开的所有新型中间体都构成本发明的其它方面。因此本发明的其它方面提供式(I)化合物或其盐:



其中Q为OH或OP, P为醇-保护基, 或者Q为氟或氯, X为氢原子或氯, 且R¹和R²与二者所连接的碳原子一起形成1,2-二醇-保护基。

在这方面, 保护基P如上文定义。上文提到的关于本发明方法中涉及的X、Q、R¹和R²的优选实施方案同样适用于本发明的这方面。

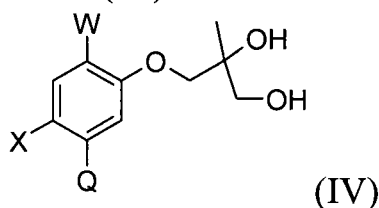
在这方面的实施方案中, Q为OH或OP, 或者Q为氟。在这方面的其它实施方案中, R¹和R²各自为甲基。在这方面的其它实施方案中, X为氢。

式(I)化合物能以立体异构形式存在, 应当理解本发明包括式(I)化合物的所有光学异构体及其混合物(包括外消旋物)。在这方面的实施方案中, R¹和R²各自为甲基且式(I)化合物为R-异构体。

一个实施方案涉及化合物或其盐, 所述化合物为:

4-(5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
 4-(5-氯-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
 4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
 (S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
 (R)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
 4-氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚,
 N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (S)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 (R)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺,
 乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基)酯,
 4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环,
 2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚, 或
 N-[5-氯-4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺。

在其它方面，本发明还提供式(IV)化合物或其盐：



其中，W为NO₂、NH₂或NHC(O)CH₃；

Q为OH或OP，其中P为醇-保护基，或者Q为氟或氯；

且X为氢或氯。

本发明一个实施方案涉及化合物或其盐，所述化合物为：

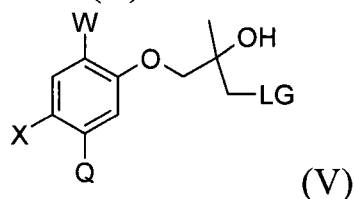
3-(5-羟基-2-硝基-苯氧基)-2-甲基-丙烷-1,2-二醇，

N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺，

(S)-N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺，或

乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-苯基)酯。

在其它方面，本发明还提供式(V)化合物或其盐：



其中 W、X 和 Q 如式(IV)中定义且 LG 为离去基团。所述离去基团使得式(V)化合物可通过例如用合适的碱(例如碱金属碱)处理形成相应的环氧化物。例如，合适的离去基团 LG 为卤素(例如碘或溴，优选为溴)，或磺酸酯，例如 LG 为甲苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯或甲磺酸酯。

本发明一个实施方案涉及化合物或其盐，所述化合物为：

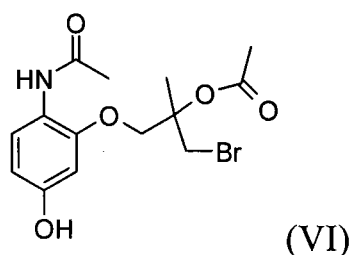
乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯，

乙酸(1-(2-硝基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯，

(S)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯，或

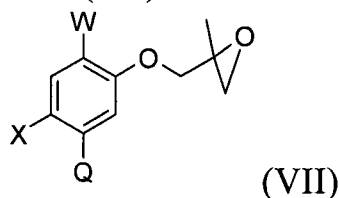
(R)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯。

本发明进一步提供以下结构的化合物或其盐：



式(IV)、(V)和(VI)化合物可以是游离碱的形式或盐的形式。盐形式包括碱金属盐，例如锂盐、钠盐或钾盐，或碱土金属盐，例如钙盐或镁盐。

在其它方面，本发明还提供式(VII)化合物或其盐：



其中W为NO₂、NH₂或NHC(O)CH₃；

Q为OH或OP，其中P为醇-保护基，或者Q为氟或氯；

且X为氢或氯。

本发明一个实施方案涉及化合物或其盐，所述化合物为：

N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺，

(S)-N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺，

(S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基)酯，

3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-4-硝基-苯酚，或

乙酸(4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基)酯。

式(IV)、(V)和(VII)中的醇-保护基如上文中对于式(I)和式(II)的定义。

在一实施方案中，P选自 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₄烯氧羰基、芳基-C₁-C₄烷氧羰基、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基和芳基-C₁-C₄烷基。

式(IV)、(V)(VI)和(VII)化合物能以立体异构形式存在，应当理解本发明包括式(I)化合物的所有光学异构体及其混合物(包括外消旋物)。对于式(IV)化合物，优选的异构体为S-对映异构体，对于式(V)和(VI)化合物，优选的异构体为R-对映异构体(在LG为卤素或磺酸酯的情况下)。

现在参考以下示例性的实施例进一步解释本发明。

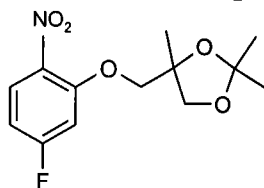
除非另有说明，所有起始原料和试剂都购自标准的供应商(Sigma Aldrich, Apollo, JohnsonMatthey and Fisher Scientific)，且除非另有说明，所述起始原料和试剂不经进一步纯化就使用。(R,S)-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲醇的制备和拆分在文献(B. Wirz, R. Barner and J.huebscher, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3980)中记载。除非另有说明，反应均采用标准的玻璃器皿在氮气氮下进行。

NMR 光谱在 Varian Inova 300MHz 或 400MHz 或 Bruker 300MHz 和 200MHz 光谱分析仪上(按照说明)以在适当氘化溶剂中的溶液获得。标称质量通过 GCMS 或 LCMS 测定(按照说明)。LCMS 在具有 80Hz DAD 和 Multimode ES+APCI 阳离子的 Agilent binary 1100hPLC、Agilent LCMS DSL(阴离子)或配备有 996pHoto Diode Array detector 和 Micromass ZMD(具有 Z-喷雾界面的单一 quadropole 质谱仪)的 Waters 2790hPLC 上运行。GCMS 数据采用与 5973MSD 偶联的 Agilent 6890gC (配备有 EI 或 CI 源) 获得。对于 CI 实验, 源自 BOC 气体的试剂级别的甲烷用作试剂气体。手性 HPLC 在 Agilent hP-1100 VWD Detector 上运行。

具体实施方式

实施例1

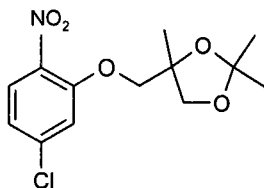
4-(5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环



将叔丁醇钾(31.43mmol; 3.64g)用甲苯(30.00ml)制成浆液。将(R,S)-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲醇(1.10当量; 34.57mmol; 5.05g)用甲苯(10.00ml)稀释并加入到反应混合物中。在单独的烧瓶中将2,4-二氟硝基苯(1.00当量; 31.43mmol; 5.00g)溶于甲苯(10.00ml)中,然后将该溶液在0-10°C稳定地加入到上述反应混合物中。将由此得到的反应混合物在0°C搅拌1小时得到甲苯溶液。加入水(25.00ml),两层分开。真空浓缩有机相得到标题化合物,产率80-95%。可选择地,所述甲苯溶液可以直接用在下一阶段。¹H NMR(399.826MHz, DMSO) δ 8.03(dd, *J* = 9.1, 6.0hz, 1H), 7.39(dd, *J* = 11.0, 2.6hz, 1H), 6.99(ddd, *J* = 9.0, 7.9, 2.5hz, 1H), 4.12(d, *J* = 9.7hz, 1H), 4.04(d, *J* = 9.7hz, 1H), 4.00(d, *J* = 8.7hz, 1H), 3.74(d, *J* = 8.7hz, 1H), 1.34(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.31(s, 3H)。M/z GCMS(CI) 314(M+C₂H₅⁺), 286(MH⁺), 270(MH⁺-O), 228(MH⁺-CH₃COCH₃)。

实施例2

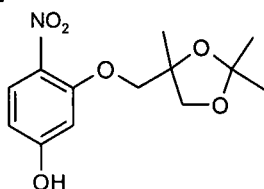
4-(5-氯-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环



将叔丁醇钾(26.04mmol; 3.01g)用甲苯(40.00ml)制成浆液。将(R,S)-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲醇(1.10当量; 28.65mmol; 4.19g)用甲苯(20.00ml)稀释并加入到反应混合物中。在单独的烧瓶中将2,4-二氯硝基苯(1.00当量; 26.04mmol; 5.00g)溶于甲苯(10.00ml)中,然后在0-10℃稳定地加入到上述反应混合物中。将由此得到的反应混合物在室温搅拌过夜。加入水(25.00ml),两层分开。将有机相在真空中浓缩得到标题化合物,产率80-95%。¹H NMR(299.947MHz, DMSO) δ 7.94(d, *J* = 8.8hz, 1H), 7.57(d, *J* = 1.9hz, 1H), 7.20(dd, *J* = 8.6, 2.1hz, 1H), 4.16(d, *J* = 9.8hz, 1H), 4.07(d, *J* = 9.6hz, 1H), 3.99(d, *J* = 8.8hz, 1H), 3.74(d, *J* = 8.8hz, 1H), 1.35(3 x s, 9H)。M/z GCMS(CI) 330(M+C₂H₅⁺), 302(MH⁺), 286(MH⁺-O), 244(MH⁺-CH₃COCH₃)。

实施例3

4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚



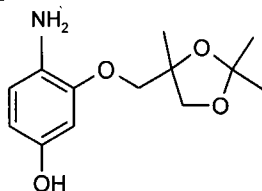
方法 1: 在室温将叔丁醇钾(2.74mol; 316.64g)、N-甲基吡咯烷酮(300.00ml)和甲苯(700.00ml)加入到合适的反应容器中。将(R,S)-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲醇(1.15当量; 1.46mmol; 214.02g)用甲苯(700.00ml)稀释并加入到所述反应容器中。将 3-氟-4-硝基苯酚(1.00当量; 1.27mol; 200.00g)溶于 N-甲基吡咯烷酮(200.00ml)和甲苯(300.00ml)中,并以受控方式加入到所述反应容器中。将反应混合物在 60-65℃加热 1.5h。然后将反应混合物冷却至环境温度并用水(1.00l)淬灭反应。通过添加乙酸(1.45mol; 83.20ml)使水层酸化。加入乙酸异丙酯(2.00l)并分离出有机相得到乙酸异丙

酯溶液。真空浓缩、分离得到产物，为标题化合物，产率 95-100%。可选择地，所述乙酸异丙酯溶液可以直接在下一阶段使用。

方法2：将(R,S)-4-(5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环(1.00当量；17.53mmol；5.00g)以甲苯溶液(30ml)形式加到装有苄基三甲基氢氧化铵(1.75mmol；771.43 μ l；732.86mg)和50%w/w氢氧化钾(52.58mmol；4.90ml；5.90g)的烧瓶中。将反应混合物加热回流20h。然后加入水(35ml)，两相分开。水相pH用乙酸酸化至pH6，然后用乙酸异丙酯/NMP(分别为12.5ml/1.25ml)萃取。有机相用水洗涤后真空浓缩得到标题化合物，产率70-90%。¹H NMR(399.826MHz, DMSO) δ 7.89(d, J = 9.0hz, 1H), 6.61(d, J = 2.3hz, 1H), 6.47(dd, J = 9.2, 2.3hz, 1H), 4.03(d, J = 8.7hz, 1H), 4.00(d, J = 9.5hz, 1H), 3.92(d, J = 9.2hz, 1H), 3.74(d, J = 8.7hz, 1H), 1.33(2 x s, 6H), 1.32(s, 3H)。M/z LCMS(ESI +ve) 306 MNa⁺, 226(M⁺-CH₃ COCH₃)。

实施例4

4-氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚



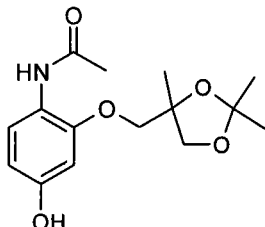
方法1：将(R,S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(4.5g, 15.89mmol)、5%Pd/C(0.135g, 0.63mmol)和乙酸乙酯(67.5ml)加到氢化器中。在室温/3-5巴 H₂条件下开始氢化。完成时，将反应混合物过滤并将固体物用乙酸乙酯(45ml)洗涤。将合并的滤液蒸干得到标题化合物，产率95-100%。

方法2：在室温将(R,S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(1.00当量；2.39mmol；500.00mg；)加入到连二亚硫酸钠(16mmol；2.8g)的水溶液(444.07mmol；8.00ml；8.00g；)中。用NaOH(10M)将pH调至pH14。添加完毕，通过加入2M HCl至pH5来淬灭反应。过滤收集所得沉淀。将固体在真空干燥箱中于40℃干燥过夜得到标题化合物，产率78%。¹H NMR(299.947MHz, DMSO) δ 8.44(s, 1H), 6.45(d, J = 8.4hz, 1H), 6.29(d, J = 2.3hz, 1H), 6.14(dd, J = 8.3, 2.4hz, 1H), 4.03(m, 3H), 3.76(m, 2H), 3.69(d, J =

9.0hz, 1H), 1.34(重叠单峰, 9H)。M/z LCMS(ESI +ve)276 (MNa⁺), 254(MH⁺), 196(MH⁺-CH₃COCH₃)。

实施例5

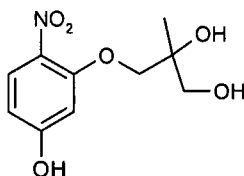
N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺



将5% Pd/C(897.50 μmol; 4.51g)、(R,S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(1.00当量; 89.75mmol; 25.42g)在乙酸异丙酯(190ml)和乙酸酐(98.72mmol; 9.2ml)中的溶液加到合适的容器中。将混合物于20-25℃和4 巴H₂条件下氢化过夜。过滤反应混合物并用水(50ml)洗涤。将有机层与甲苯(150ml)一起加到500ml容器中。通过在大气压条件下蒸馏除去乙酸异丙酯(蒸去的体积=250ml)。将所得溶液冷却至20℃并加入异己烷(100ml)。将所得浆液加热至50℃然后历时1小时冷却至20℃。过滤收集固体并在真空干燥箱中干燥过夜。分离出标题化合物, 产率68%。¹H NMR(399.819MHz, DMSO) δ 9.29(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.33(d, J = 8.5hz, 1H), 6.42(d, J=2.6hz, 1H), 6.30(dd, J = 8.6,2.4hz, 1H), 4.10(d, J = 8.7hz, 1H), 3.81(d, J = 9.5hz, 1H), 3.73(m,2H), 1.97(s, 3H), 1.33(3 x s, 9H)。M/z GCMS(EI)295(M⁺), 280(M⁺-CH₃), 220(M⁺-C₃H₇O₂), 125(C₆H₇NO₂⁺)。

实施例6

3-(5-羟基-2-硝基-苯氧基)-2-甲基-丙烷-1,2-二醇

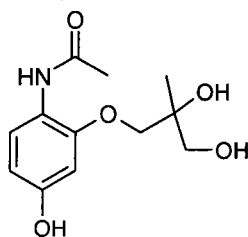


在室温, 将(R,S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(2.0mmol, 0.5g)溶于乙酸乙酯(5ml)中并将所得溶液加入到 2MHCl(0.5ml)中。反应完毕, 两相分离。将有机相真空浓缩得到标题化合物, 产率

90-95%。 $^1\text{H NMR}$ (399.819MHz, DMSO) δ 10.83(s, 1H), 7.88(d, $J=9.2\text{hz}$, 1H), 6.56(d, $J=2.6\text{hz}$, 1H), 6.45(dd, $J=9.0,2.3\text{hz}$, 1H), 3.93(d, $J=9.0\text{hz}$, 1H), 3.78(d, $J=9.0\text{hz}$, 1H), 3.36(m,2H), 1.14(s, 3H)。 M/zLCMS(ESI +ve)266(MNa⁺),244(MH⁺),226MH⁺-H₂O)。

实施例 7

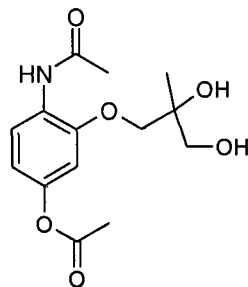
N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺



在环境温度，将(R,S)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺(3.8mmol, 0.98g)溶于2-甲基四氢呋喃(10ml)中。向其中加入盐酸水溶液(2M, 5ml)并在环境温度继续搅拌。反应结束时，加入乙酸乙酯(10ml)和水(10ml)，分层。有机层用水(10ml)洗涤，然后用20%盐水(5ml)洗涤。将有机层真空蒸干得标题化合物，产率44%。 $^1\text{H NMR}$ (399.826MHz, DMSO) δ 9.22(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.55(d, $J=8.5\text{hz}$, 1H), 6.39(d, $J=2.6\text{hz}$, 1H), 6.28(dd, $J=8.6,2.4\text{hz}$, 1H), 4.76(s, 1H), 4.71(t, $J=5.6\text{hz}$, 1H), 3.76(d, $J=9.0\text{hz}$, 1H), 3.69(d, $J=8.6\text{hz}$, 1H), 3.45(dd, $J=10.6, 5.5\text{hz}$, 1H), 3.27(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.13(s, 3H)。 M/zLCMS(ESI +ve)256(MH⁺)。

实施例 8

乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)苯基)酯

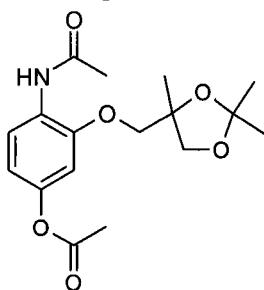


在环境温度，将(R,S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基)酯(3.2mmol, 0.96g)溶于2-甲基四氢呋喃(10ml)中并在环境

温度加入盐酸水溶液(2M, 5ml)。5小时后, 加入水(10ml)、20%氯化钠溶液(20ml)和甲苯(10ml)。分离出有机层并用水(10ml)、20%盐水(5ml)洗涤, 然后真空蒸干得标题化合物, 产率 37%。¹H NMR(399.817MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, *J* = 8.7hz, 1H), 7.88(s, 1H), 6.72(m, 2H), 4.12(d, *J* = 10.8hz, 1H), 3.97(d, *J* = 11.0hz, 1H), 2.92(d, *J* = 4.6hz, 1H), 2.78(d, *J* = 4.6hz, 1H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.48(s, 3H)。M/z LCMS(ESI +ve) 320(M+Na⁺), 298(MH⁺)。

实施例 9

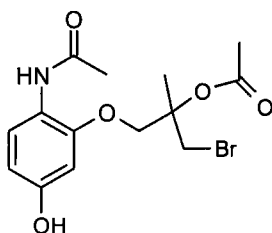
乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基)酯



将(R,S)-4-氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(3.5mmol, 0.88g)溶于2-甲基四氢呋喃(9ml)中并将所得混合物加到反应烧瓶中。加入三乙胺(1.45ml)并将混合物用冰-水冷却。控制速率加入乙酰氯使得内部温度维持在15°C以下。移去冷却浴, 将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将水(9ml)加入到反应混合物中并继续轻微搅拌。分层, 有机层用20%氯化钠溶液(5ml)洗涤。将有机层真空中浓缩至干得标题化合物, 产率85%。¹H NMR(399.819MHz, DMSO) δ 8.88(s, 1H), 7.70(d, *J* = 8.7hz, 1H), 6.89(d, *J* = 2.6hz, 1H), 6.66(dd, *J* = 8.6, 2.4hz, 1H), 4.13(d, *J* = 8.7hz, 1H), 3.89(d, *J* = 9.5hz, 1H), 3.79(d, *J* = 9.5hz, 1H), 3.74(d, *J* = 8.7hz, 1H), 2.24(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.34(m, 9H)。M/z LCMS(ESI+ve) 360(MNa⁺), 338(MH⁺), 280(MH⁺-CH₃COCH₃)。

实施例10

乙酸1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙酯

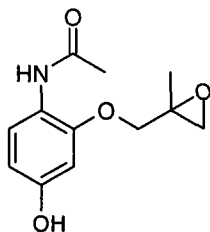


向 50ml 三颈烧瓶中加入(R,S)-N-{4-羟基-2-[(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]苯基}乙酰胺[#](1.00 当量; 6.77mmol; 2.00g)和乙酸(20.00ml)。搅拌 10 分钟以后, 历时 2 分钟加入 33%w/w 溴化氢的乙酸溶液(20.85mmol; 3.60ml; 5.11g)。4.5 小时后, 用氢氧化钠(100.00ml)淬灭反应, 用四氢呋喃(20.00ml)萃取。分离出有机相。水相用另一份四氢呋喃(20.00ml)萃取。将合并的有机相真空浓缩得到标题化合物, 产率 85%。¹H NMR(299.947MHz, DMSO) δ 8.80(s, 1H), 7.27(d, $J = 8.4$ hz, 1H), 6.42(d, $J = 2.5$ hz, 1H), 6.33(dd, $J = 8.4, 2.3$ hz, 1H), 4.19(d, $J = 9.6$ hz, 1H), 4.07(m, 3H), 2.00(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.61(s, 3H)。M/z LCMS(ESI +ve) 382(MNa⁺), 360(MH⁺)。

[#](R,S)-N-{4-羟基-2-[(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]苯基}乙酰胺可用(R,S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-苯基)酯、(R,S)-N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺或(R,S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基)酯或它们的混合物代替。

实施例 11

N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺

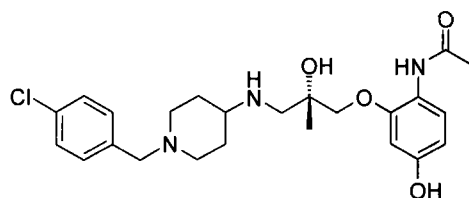


将甲醇(3.00ml)加入到(R,S)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基乙基)酯(0.84mmol, 0.2g)中得到棕褐色溶液。向其中滴加 25%w/w 在甲醇(1.49mmol; 340.00 μ l; 321.30mg)中的甲醇钠。反应在环境温度进行。30 分钟后用 10ml 饱和氯化铵和 8ml 盐水淬灭反应。相分离。水相用另

一份乙酸乙酯(10.00ml)洗涤。合并有机相,用盐水(10ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩得到标题化合物,产率 50%。¹H NMR(299.947MHz, DMSO) δ 9.30(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.32(d, J = 8.6hz, 1H), 6.42(d, J = 2.3hz, 1H), 6.31(dd, J = 8.4, 2.5hz, 1H), 4.06(d, J = 10.9hz, 1H), 3.83(d, J = 10.9hz, 1H), 2.83(d, J = 5.0hz, 1H), 2.68(d, J = 5.0hz, 1H), 1.99(s, 3H), 1.37(s, 3H)。M/z LCMS(ESI +ve) 260(MNa⁺), 238(MH⁺), 220(MH⁺-H₂O)。

实施例 12

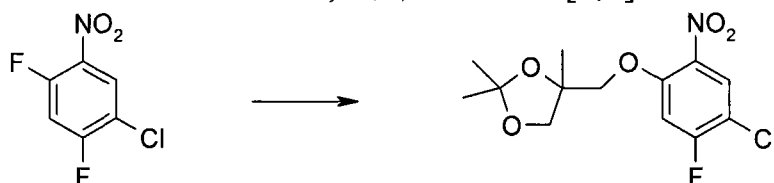
N-(2-{3-[1-(4-氯-苯甲基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-4-羟基-苯基)-乙酰胺



向25ml 三颈烧瓶中加入*N*-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺(1.00当量; 842.97 μ mol; 200.00mg)。用氮气吹洗后,加入甲醇(600.00 μ l),然后加入在乙酸异丙酯(600.00 μ l)中的1-(4-氯-苯甲基)-哌啶-4-基胺(1.00当量; 845.45 μ mol; 190.00mg)。将所得橙色溶液加热至55 $^{\circ}$ C。搅拌过夜后加入甲醇(1.00ml)。以真正样品为对照对反应混合物进行分析,显示产品的产率为72%。

实施例 13

4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环

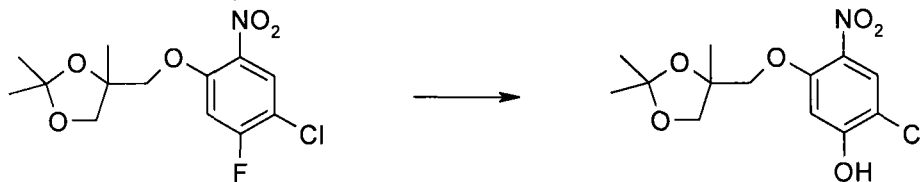


在氮气气氛下,将(R,S)-(2,2,4-三甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)甲醇(8.31g; 56.8mmol)的甲苯(40ml)溶液慢慢加入到搅拌的、叔丁醇钾(7.69g, 67%w/w, 45.9mmol)的甲苯(100ml)浆液中。将混合物搅拌30分钟。然后冷却至-5 $^{\circ}$ C。慢慢向其中加入1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(10.0g; 51.7mmol)的甲苯(20ml)溶液,

保持反应容器的温度在-5至0℃之间。将所得混合物在-5至0℃搅拌1h, 然后进行HPLC分析。发现反应未完成, 再加入一份叔丁醇钾(1.77g, 67 %w/w, 10.6mmol)。将混合物在-5至0℃再搅拌1h, 之后反应完成。将水(70ml)慢慢加入到冷却的(-5℃)混合物中。然后将混合物温热至20-25℃, 分层。有机相用水(70ml)洗涤然后在低压和45-50℃蒸发得到油状物。用正庚烷(20ml)处理所述油状物, 然后再次蒸发, 又得到有状物。将该油状物与新鲜的正庚烷(70ml)一起搅拌30分钟, 有固体沉淀出来。将混悬液冷却至15℃, 然后过滤。收集固体, 用正庚烷(20ml)洗涤然后真空干燥得到4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环(12.5g; 76%)。经HPLC分析纯度为99.5面积%。¹H-NMR(200.13MHz, CDCl₃) δ 8.05(d, *J* = 7.4hz, 1H), 6.92(d, *J* = 10.2hz, 1H), 4.17(d, *J* = 9.0hz, 1H), 4.02-3.78(m, 3H), 1.47(s, 3H), 1.42(s, 6H)。M/z LCMS(ES⁺): 320(MH⁺), 342(M+Na⁺)。

实施例14

2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚

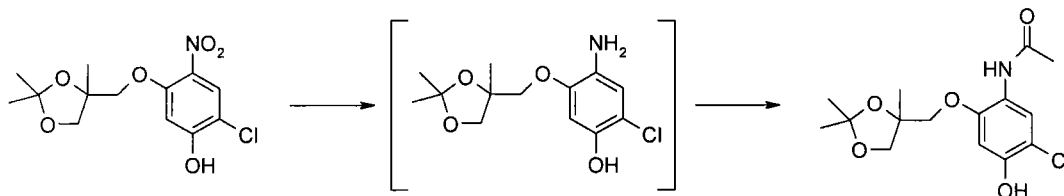


在20-25℃将40%w/w氢氧化钾(7.83g, 55.8mmol)水溶液一次性加入到4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环(3.0g; 9.4mmol)的N-甲基吡咯烷(10.5ml)溶液中。将所得棕色混合物在20-25℃搅拌约7小时, 此时通过HPLC分析表明反应完成。然后加入冰醋酸(约2ml)将反应混合物的pH调至pH在5-5.5之间。将所得有烟雾的混合物用氯仿(25ml)萃取。分离出有机层并减压蒸发得到黄色油状物。将正己烷(10ml)加入到所述油状液体中并在20-25℃充分搅拌。有黄固体沉淀产生, 过滤收集并在真空和30-40℃干燥得到2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚(2.75g; 92%)。经HPLC分析纯度为99.5面积%。¹H-NMR(300.13MHz, CDCl₃) δ 8.10(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.26(br.s, 1H), 4.22(d, *J* = 9.1hz, 1H), 4.01-3.81(m, 3H), 1.50(s, 3H), 1.45(s, 6H)。M/z LCMS(ES⁻): 316(M-H)⁻。

实施例15

N-[5-氯-4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺

(方法A, 采用连二亚硫酸钠还原硝基)



将二甲基甲酰胺(15ml)装入反应容器中, 冷却至10°C。然后加入氢氧化钾(2.52g; 84 %w/w分析; 37.7mmol), 保持温度在5至10°C之间。将4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环(1.50g; 4.72mmol)、连二亚硫酸钠(3.38g; 85 %w/w分析; 16.5mmol)和水(8ml)加入到搅拌的混合物中, 保持温度在5至10°C之间。然后将混合物加热至50°C 并在此温度搅拌1h。通过HPLC对反应混合物分析表明形成了中间产物4-氨基-2-氯-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚。将混合物冷却至20-25°C然后通过硅藻土(hyflo supercel)床过滤。滤料(filter agent)用二甲基甲酰胺(3ml)洗涤。将合并的滤液用20% v/v乙酸水溶液(3ml)酸化至大约pH6-6.5, 然后用水(15ml)稀释。混合物用乙酸乙酯(3 x 15ml)萃取并将合并的乙酸乙酯萃取液用水(2 x 15ml)洗涤。向4-氨基-2-氯-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚的乙酸乙酯溶液中慢慢加入乙酸酐(0.75g; 98%w/w; 7.20mmol), 保持溶液的温度在20至25°C之间。在反应完成(HPLC分析)之后, 将混合物在45-50°C和减压条件下蒸发, 使体积减少至大约10ml。将该浓缩溶液冷却至20-25°C, 有固体沉淀产生。过滤收集固体, 并在真空和40°C干燥得到*N*-[5-氯-4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]乙酰胺(0.7g; 45%), 为白色固体, 经HPLC分析纯度为100面积%。¹H-NMR(300.13MHz, CDCl₃) δ 8.41(s, 1H), 8.14(br.s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.16(d, J = 8.8hz, 1H), 4.01(d, J = 9.6hz, 1H), 3.86(d, J = 8.8hz, 1H), 3.76(d, J = 9.6hz, 1H), 2.17(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.42(s, 3H)。M/z LCMS(ES⁻): 328(M-H)⁻。

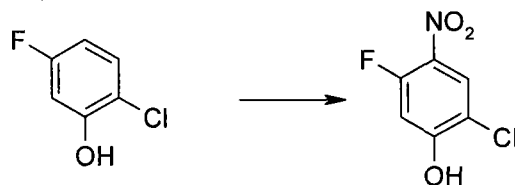
(方法B, 采用催化氢化还原硝基)

将4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环(1.0g; 3.15mmol)加到Buchi玻璃氢化容器中, 然后加入乙酸乙酯(15ml)和乙酸

(0.4g)。将所得溶液用氮气钝化，并将5%钨炭(50%湿度，140mg)加到容器中，之后再加入乙酸乙酯(10ml)。然后将混合物在3.0巴压力氢化并加热至45-50℃。反应通过HPLC监测，4h之后确定反应完成。将混合物冷却至20-25℃，用氮气钝化，并通过硅藻土床滤去催化剂。将滤液(4-氨基-2-氯-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚的溶液)转入干净的容器中，慢慢向其中加入乙酸酐(0.48g; 4.7mmol)，边加边搅拌，保持温度在20至25℃之间。将混合物搅拌90分钟，此时反应完成(HPLC分析)。在45-50℃和减压条件下蒸发溶剂，将正庚烷(10ml)加入到残留物中。将所得浆液搅拌30分钟，然后过滤。将收集的固体用正庚烷(2ml)洗涤然后真空和40℃干燥至恒重。这样就得到N-[5-氯-4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]乙酰胺(0.6g; 58%)，经HPLC分析纯度为97.99面积%，含去氯杂质(de-chlor impurity)即N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]乙酰胺：经HPLC分析为1.71面积%。

实施例16

2-氯-5-氟-4-硝基苯酚(WO 03/040108中公开的方法的改进)

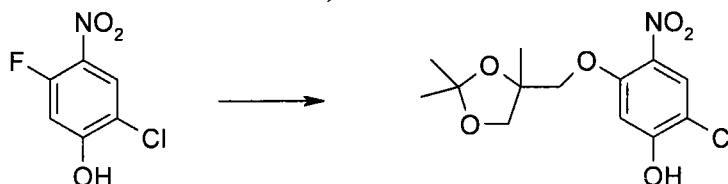


将硝酸铁非水合物(14.06g; 98 %w/w; 34mmol)加入到2-氯-5-氟苯酚(5.0g; 34mmol)的乙醇(125ml)溶液中。将所得混合物(含悬浮固体)搅拌并加热至50-55℃，并维持在该温度范围4至5h，经过这段时间悬浮固体几乎完全溶解。经HPLC分析表明起始原料完全消失。将混合物冷却至25-30℃并加入水(50ml)。然后将混合物用氯仿(3 x25ml)萃取，合并氯仿萃取液，用水(2 x25ml)洗涤。将氯仿层于35℃减压蒸发。将甲苯(15ml)加入到残留物中，加热至50-55℃并维持在该温度范围内10分钟得到透明溶液。将正庚烷慢慢加入到溶液中，保持温度在50-55℃。在添加正庚烷过程中观察到有固体结晶析出。将所得浆液在50-55℃搅拌30分钟，然后慢慢冷却至30-35℃。在此温度下将混合物过滤并将收集的固体用正庚烷(15ml)洗涤。产物在真空和30-35℃干燥得到蓬松的固体即2-氯-5-氟-4-硝基苯酚(2.95g; 45%)，经HPLC分析

纯度>98面积%。¹H-NMR(200.13MHz, CDCl₃) δ 8.21(d, *J* = 7.4hz, 1H), 6.95(d, *J* = 11.4hz, 1H), 6.27(br.s, 1H)。M/zLCMS(ES⁻): 190(M-H)⁻

实施例17

2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚(从2-氯-5-氟-4-硝基苯酚开始的另一种制备方法)

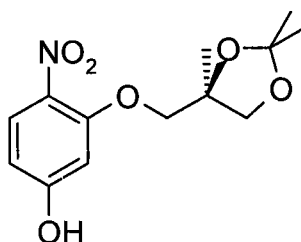


在氮气气氛下, 将叔丁醇钾(1.36g; 95%w/w; 11.5mmol)加入到搅拌的2-氯-5-氟-4-硝基苯酚(1.0g; 5.2mmol)的乙腈(8ml)溶液中。将所得浆液搅拌10-15分钟, 然后慢慢加入外消旋(2,2,4-三甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)甲醇(0.84g; 5.7mmol)的乙腈(2ml)溶液。将所得混合物加热至42-50℃并维持该温度1-2h, 经HPLC分析表明此时反应完成。将混合物冷却至25-30℃然后过滤除去一些固体物。将该固体用乙腈(1ml)洗涤并将合并的滤液减压蒸发, 残留物用水(20ml)稀释得到两相混合物。分离出水相并用氯仿(2 x 20ml)萃取。然后将水相用稀盐酸水溶液处理直到达到pH6。一经酸化就有黄色油状液体分离出来。将所述二相混合物用氯仿(2 x 20ml)萃取。将由后一操作得到的氯仿萃取液合并, 用水(10ml)洗涤。将氯仿层于35℃减压蒸发得到2-氯-4-硝基-5-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯酚(1.25g; 76%), 经HPLC分析纯度>98面积%。

分析数据(¹H-NMR和LCMS)与由前面(实施例13)描述的4-(4-氯-5-氟-2-硝基-苯氧基甲基)-2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环获得的产物一致。

实施例18

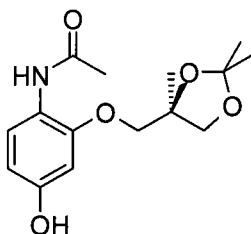
(S)-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚



将甲苯(126ml)和N-甲基吡咯烷酮(54ml)加入到叔丁醇钾(57.8g, 2.25当量)中。向其中加入在甲苯(90ml)中的(R)-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(38.5g, 1.15当量)并将所得反应混合物在室温搅拌30分钟。然后加入在N-甲基吡咯烷酮(54ml)和甲苯(36ml)中的3-氟-4-硝基苯酚(36g, 1当量)。将反应混合物于65℃加热1.5h。加入水(180ml), 两层分离。向水层中加入乙酸(24.9ml)并将标题化合物萃取到乙酸异丙酯(360ml)中得到溶液。通过浓缩至干可分离出产物。可选择地, 所述溶液可直接用于下一阶段。

实施例19

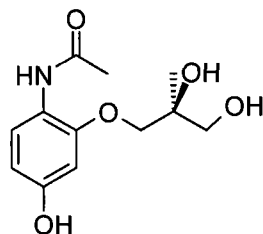
(S)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺



将在乙酸异丙酯中的(S)-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(32g在200ml乙酸异丙酯中)和甲醇(20ml)加到Pd/C(3.1g, 0.005mol当量)上。将所得混合物温热至25℃。将氢气在4.25巴加到反应中。还原结束时, 加入乙酸酐(11.2ml)。过滤除去催化剂得到溶液。通过浓缩至干可分离出产物。可选择地, 所述溶液可以直接用在下一阶段。

实施例20

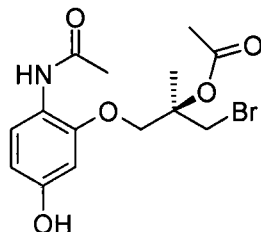
(S)-N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺



将对甲苯磺酸一水合物(2.4g, 0.045当量)加到在乙酸异丙酯和甲醇中的(S)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺(82g在750ml溶剂中)中。将反应混合物加热至72℃, 保持30分钟。将反应混合物冷却至20℃并通过蒸馏除去甲醇。过滤收集得标题化合物。

实施例21

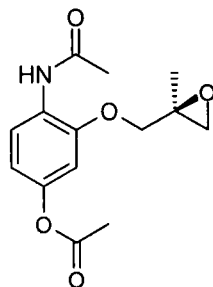
(S)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基乙基)酯



在40℃将在乙酸(42.5ml, 3当量)中的氢溴酸加入到在乙酸(40ml)中的(S)-N-[2-(2,3-二羟基-2-甲基-丙氧基)-4-羟基-苯基]-乙酰胺(20g)中。将反应混合物于40℃加热约2h。向其中加入乙酸异丙酯(200ml), 之后加入水。除去水相, 将有机层依次用氢氧化铵溶液和亚硫酸钠溶液洗涤得到溶液。将该溶液浓缩至干分离出产物。可选择地, 所述溶液可以在下一阶段直接使用。

实施例22

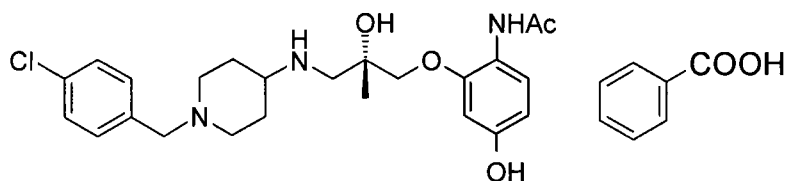
(S)-乙酸(4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基)酯



在-10℃, 将甲醇钠(41.2ml, 2.3当量)加入到(S)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯(约78mmol, 160ml)中。在此温度保持30分钟之后, 在-5℃向其中加入乙酸酐(10ml, 1.35mol当量), 将反应混合物搅拌30分钟, 然后加水淬灭反应。两相分离, 有机相用碳酸氢钠溶液洗涤。蒸馏浓缩有机相, 用庚烷(40ml)稀释。将溶液冷却以诱导结晶, 过滤分离得标题化合物。

实施例23

(S)-N-(2-{3-[1-(4-氯-苯甲基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-4-羟基-苯基)-乙酰胺·苯甲酸盐

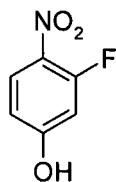


将甲醇(17ml)和乙酸异丙酯(8.5ml)加到(S)-乙酸4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯酯(10g)中。将反应混合物在40℃加热并向其中加入在乙酸异丙酯/甲醇(23.9g, 1当量)中的1-(4-氯-苯甲基)-哌啶-4-基胺。将反应混合物加热至55℃, 保持16-24h。然后向其中加入苯甲酸(3.9g, 1当量), 并给混合物种晶以诱导结晶。将混合物冷却至-5℃, 过滤分离得标题化合物。
¹H-NMR(399.824MHz, CD₃OD) δ 7.92(m,2H), 7.49-7.18(m, 8H), 6.47(d, J=2.6hz, 1H), 6.36(dd, J= 8.5,2.6hz, 1H), 3.88(s,2H), 3.54(s,2H), 3.14(d, J= 12.3hz, 1H), 3.05-2.89(m, 4H),2.17(t, J= 11.7hz,2H),2.09(s, 3H),2.03(d, J= 11.7hz,2H), 1.73-1.60(m,2H), 1.35(s, 3H)。^o M/z LCMS(ESI +ve) 462.20(MH⁺)。

手性HPLC表明产物就(S)对映异构体而言是富含该对映异构体的。

实施例24

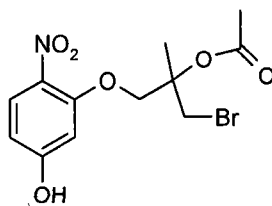
3-氟-4-硝基苯酚



将THF(400ml)加入到硝酸铁(非水合物, 91g, 223mmol)中。在室温将混合物剧烈搅拌10分钟。将3-氟苯酚(50g, 446mmol)溶于THF中并加热至42℃。在此温度下将反应混合物搅拌过夜, 然后过滤除去无机盐。通过从甲苯中结晶或通过柱色谱法可分离得到标题化合物。¹H-NMR(399.822MHz, DMSO) δ 11.48(s, 1H), 8.07(m, 1H), 6.84-6.76(m,2H). ¹⁹F-NMR(376.209MHz, DMSO) δ -114.28。 M/zLCMS(ESI-ve) 156.00(M-H)。

实施例25

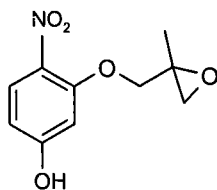
(R,S)-(乙酸1-(2-硝基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯



向100ml三颈烧瓶中加入16.4%w/w(R,S)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚(12.2g, 7.1mmol)的乙酸异丙酯溶液。在45-50℃搅拌10分钟后, 历时2分钟加入33%w/w溴化氢的乙酸(3.9ml, 22.1mmol)溶液。1.5h后, 将混合物用水(10ml)淬灭。分层后, 有机相依次用NH₄OH 1M(20ml)和Na₂SO₃ 12.5%w/v(20ml)洗涤。将有机溶液真空浓缩得到标题产物, 产率95%。¹H-NMR(299.947MHz, DMSO) δ 10.95(s, 1H), 7.92(d, *J*=9.0hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.52(d, *J*=9.0hz, 1H), 4.36(m,2H), 3.99(m,2H),2.00(s, 3H), 1.63(s, 3H)。M/zLCMS(ESI-ve) 347(M-H)。

实施例26

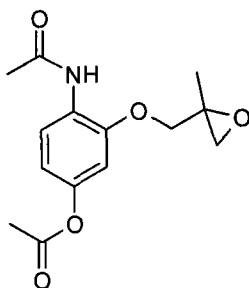
3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-4-硝基-苯酚



向50ml三颈烧瓶中加入(R,S)-乙酸(1-(2-硝基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯(9.5ml, 6.6mmol)的乙酸异丙酯溶液。将所得混合物冷却至-5℃并滴加25%w/w甲醇钠的甲醇溶液(3.7ml, 16.24mmol)。反应在环境温度进行。30分钟后用水(10ml)淬灭反应。两相混合物分离, 将乙酸(0.61ml, 10.6mmol)加入到水相中。水溶液用乙酸异丙酯(20ml)萃取。将有机溶液真空浓缩得到标题产物, 产率69%。¹H-NMR(299.947MHz, DMSO) δ 10.90(s, 1H), 7.91(d, *J*=9.0hz, 1H), 6.58(s, 1H), 6.49(d, *J*=9.0hz, 1H), 4.14(dd, *J*=10.8, 85.1hz,2H),2.80(dd, *J*=5.4, 43.8Hz,2H), 1.40(s, 3H)。M/z LCMS(ESI+ve)226(MH⁺)。

实施例27

乙酸4-乙酰氨基-3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯酯

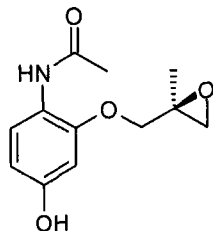


向加氢反应器中加入3-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-4-硝基-苯酚(5g, 22.2mmol)、乙酸异丙酯(50ml)、三乙胺(9.3ml, 66.6mmol)、乙酸酐(7.4ml, 77.5mmol)和1%铂炭(22.6 μ mol Pt, 1g, 55.9%水)。在4巴氢气下将混合物于25 $^{\circ}$ C搅拌。氢化完成后,将反应混合物在布氏漏斗(buchner)上过滤以除去催化剂。有机溶液用碳酸钠和盐水洗涤。将洗过的有机溶液真空浓缩得到标题化合物,产率97%。¹H-NMR(299.947MHz, DMSO) δ 9.1(s, 1H), 7.70(d, J =8.7hz, 1H), 6.90(d, J =2.4hz, 1H), 6.70(dd, J =2.4, 8.4hz, 1H), 4.05(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.3(s, 3H), 2.1(s, 3H), 1.40(s, 3H)。M/z LCMS(ESI +ve) 280.2(MH⁺), 262.2(MH⁺-H₂O), 220.2(MH⁺-H₂O-CH₃CO)。

实施例28

除外消旋合成外,当(R,S)-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇被(R)-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇或(S)-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇代替时,同样的一组反应条件可用于制备富含对映异构体的产品。(R)-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇的实施例描述如下。

(S)-N-[4-羟基-2-(2-甲基-环氧乙烷基甲氧基)-苯基]-乙酰胺



在氮气气氛下,将叔丁醇钾(9.31mmol; 1.04g)和甲苯(5.44ml)加到圆底烧瓶中,用冰浴进行冷却。然后加入(R)-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇(1.08当量; 4.65mmol; 680.21mg)的甲苯(1.36ml)溶液。将3-氟-4-硝基苯酚(1.00当量; 4.33mmol; 680.00mg)溶于乙腈(1.70ml)中并加入到芥子气(mustard)浆液中。将反应混合物于65-70 $^{\circ}$ C加热1小时。然后加入水(6.80ml),两层分开。

水相用浓HCl(0.5ml)酸化至pH5(在添加过程中产品以油状物析出)。加入乙酸乙酯(6.80ml)，两层分开。有机相含**(R)-4-硝基-3-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯酚**，其可直接用在下一步骤中。

将5%Pd/C(43.42 μmol ; 217.96mg)和乙酸酐(4.34mmol; 410.44 μl ; 443.27mg)加到有机相中并将所得混合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 和5巴下氢化过夜。将反应混合物过滤并用水(7ml)洗涤。分离出有机相，用饱和碳酸氢钠(3 x 7ml)洗涤并真空浓缩。粗品产物用硅胶和异己烷/乙酸乙酯快速色谱法纯化得到200mg**(R)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺**。

将此产品溶于在乙酸酐(2.03mmol; 350.00 μl ; 497.00mg)中的乙酸(50.61mmol; 2.90ml; 3.04g)和33%w/w溴化氢混合物中，并加热至35 $^{\circ}\text{C}$ 。45分钟之后用氢氧化钠(10.20ml)淬灭反应。用乙酸乙酯(10.00ml)将所得浆液冲到分液漏斗里。两相分离。水相用另一份乙酸乙酯(10.00ml)洗涤。合并有机相，用盐水(7ml)洗涤，然后用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到**(R)-乙酸(1-(2-乙酰氨基-5-羟基-苯氧基甲基)-2-溴-1-甲基-乙基)酯(0.2g)**。

将此产物溶于甲醇(74.12mmol; 3.00ml; 2.38g)中，并滴加25%w/w甲醇钠的甲醇溶液(1.49mmol; 340.00 μl ; 321.30mg)。30分钟后用10ml的饱和氯化铵淬灭反应。两相分离。(加入8ml的盐水以助于相分离)。水相用另一份乙酸乙酯(10.00ml)洗涤。合并有机萃取液，用盐水(10ml)洗涤、硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩得到标题化合物，产率为62%(以**(R)-N-[4-羟基-2-(2,2,4-三甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺**计)。手性HPLC表明产物富含(S)对映异构体。