



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02804860.1

[43] 公开日 2004年4月21日

[11] 公开号 CN 1491200A

[22] 申请日 2002.2.7 [21] 申请号 02804860.1

[30] 优先权

[32] 2001.2.13 [33] EP [31] 01103284.4

[32] 2001.11.23 [33] EP [31] 01127405.7

[86] 国际申请 PCT/EP02/01271 2002.2.7

[87] 国际公布 WO02/079134 英 2002.10.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.12

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 F·霍夫曼-艾默里 M·斯卡洛内

P·斯普尔

[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

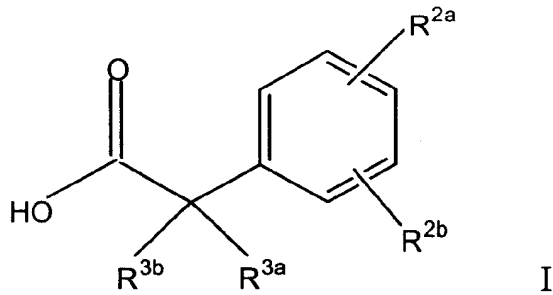
权利要求书5页 说明书14页

[54] 发明名称 制备苯乙酸衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备通式(I)的化合物的方法,其中 R^{2a} , R^{2b} 相互独立地是氢原子,卤族原子,低级烷氧基,氰基, $-COOH$, 低级烷氧羰基,或者可以有卤族原子取代基的低级烷基,而 R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是氢原子,低级烷基,低级环烷基或者,如果结合在一起, $-(CH_2)_n-$ 中的 $n=2, 3$ 或 5 。分子式(I)的化合物是用于制备具有治疗活性化合物,例如2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺和2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(2-吗啉-4-基-4-邻-甲苯氧基-嘧啶-5-基)-异丁酰胺,颇有价值的中间体。

1. 制备通式为



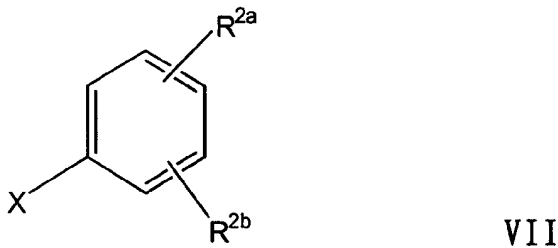
的化合物的方法，其中

R^{2a}, R^{2b} 相互独立地是氢原子，卤族原子，低级烷氧基，氰基， $-COOH$ ，低级烷氧羰基，或者可以有卤族原子取代基的低级烷基；

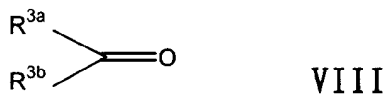
R^{3a}, R^{3b} 相互独立地是氢原子，低级烷基，低级环烷基或者，如果结合在一起为 $-(CH_2)_n-$ ，其中的 $n=2,3$ 或 5 ；

其特征在于该方法包括以下步骤

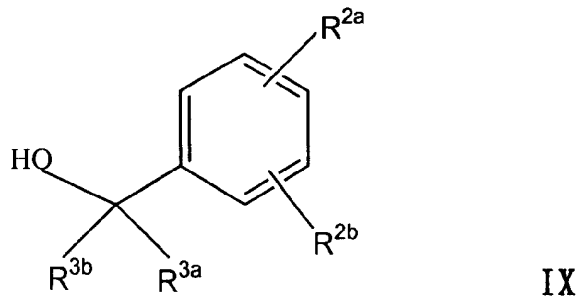
a) 将一种分子式为



的格利雅衍生化合物，其中 X 是氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)，与分子式为



的化合物反应，生成分子式为



的化合物

c) 在强碱存在的条件下使分子式 IX 的化合物进行羰基化反应, 由此获得分子式为 I 的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中

R^{2a} , R^{2b} 相互独立地是氢原子, 卤族原子, 低级烷氧基, 氰基, 或者可有卤族原子取代基的低级烷基,

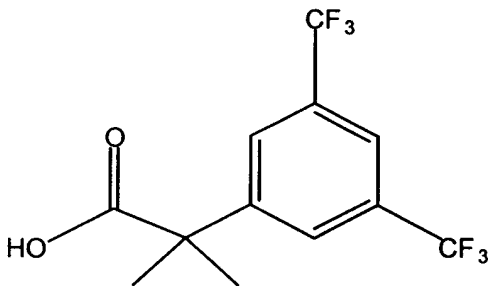
R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是氢原子, 低级烷基, 低级环烷基或者, 如果结合在一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 $n=2, 3$ 或 5 。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中

R^{2a} , R^{2b} 相互独立地是低级烷氧基; 低级烷氧羰基; 或者可有卤族原子取代基的低级烷基,

R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是低级烷基或者, 如果结合在一起为 $-(CH_2)_5-$ 。

4. 根据权利要求 3 的方法, 制备 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸。



5. 根据任一前述权利要求的方法, 其中步骤 a) 在常压下进行, 温度在 15°C 和反应混合物沸点之间。

6. 根据任一前述权利要求的方法, 其中步骤 b) 在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 和 $1 \sim 500$ 巴的一氧化碳压力下进行。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中步骤 b) 在 $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 下进行。

8. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中步骤 b) 在 $10 \sim 100$ 巴一氧化碳压力下进行。

9. 根据权利要求 7 的方法, 其中步骤 b) 在 $20 \sim 60$ 巴一氧化碳压力下进行。

10. 根据任一前述权利要求的方法, 其中强碱在 $C_nF_{2n+1}SO_3H$ ($n=0-20$, 最好是 $0-6$), $C_2F_5O-C_2F_4SO_3H$ 以及它们的混合物中选取。

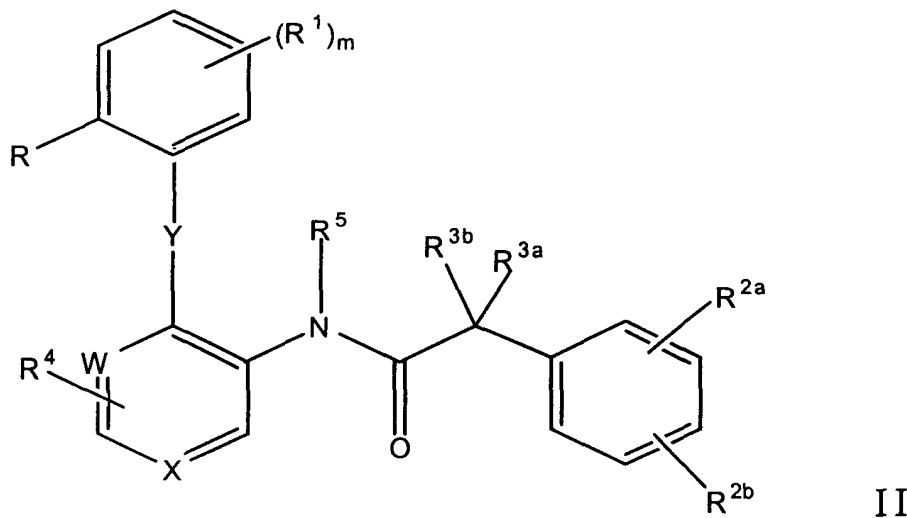
11. 根据权利要求 10 的方法, 其中强酸在 FSO_3H , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 以及它们的混合物中选取。

12. 根据任一前述权利要求的方法, 其中向步骤 b) 的反应物混合物中加水, 加入量最高可达 5 摩尔当量 (相对分子式 IX 的化合物)。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中水的加入量为 0.1~1 摩尔当量。

14. 根据权利要求 11 的方法, 其中水的加入量为 0.2~0.7 摩尔当量。

15. 制备通式 II 的化合物的方法



其中

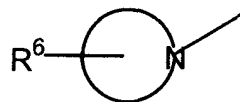
R 是氢原子, 低级烷基, 低级烷氧基, 卤族原子, 或者三氟甲基;

$(R^1)_m$ 相互独立地是氢原子或者卤族原子; 或者

R 和 R^1 可以共同构成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} 具有在权利要求 1 中给出的含义;

R^4 是氢原子, 卤族原子, 低级烷基, 低级烷氧基, $-\text{N}(R^5)_2$, $-\text{N}(R^5)\text{S}(O)_2$ -低级烷基, $-\text{N}(R^5)\text{C}(O)R^5$, 或者环叔胺



R^5 相互独立地是氢原子, C_{3-6} -环烷基, 苄基, 或者低级烷基;

R^6 是氢原子, 羟基, 低级烷基, $-\text{N}(R^5)\text{CO}$ -低级烷基, 羟基-低级烷基, 氰基, $-\text{CHO}$, 或者一个 5 或 6 元杂环基团, 其中该杂环基团可通过亚烷基键合;

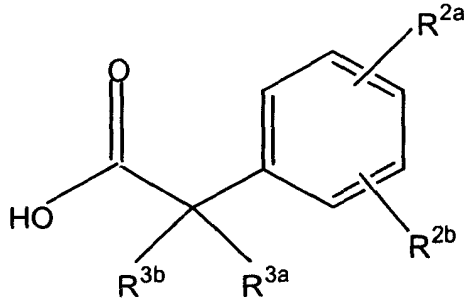
Y 是一个单键, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(O)-$, 或者 $-\text{N}(R^5)-$;

X 是 =N-, -CH=, -C(Cl)= ;

W 是 -CH=, =N-;

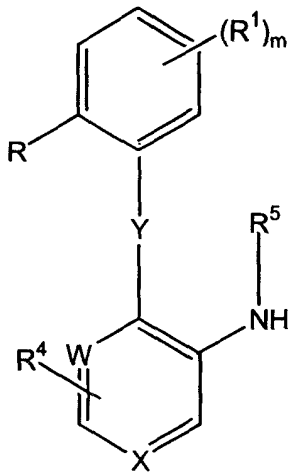
m 是 0, 1, 2, 3 或 4,

包括以下接续步骤: 把分子式为



I

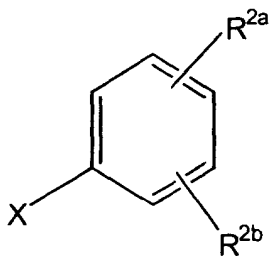
的化合物转化为相应的酰卤(酰氯或酰溴), 再将获得的酰卤与分子式为



III

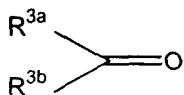
的化合物反应生成分子式 II 的化合物, 其特征在于分子式 I 的化合物通过以下步骤获得

a) 将一种分子式为



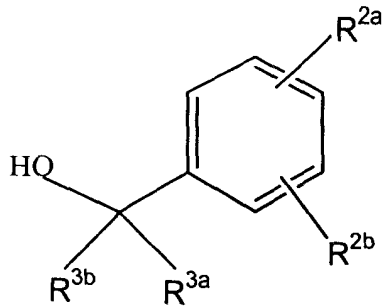
VII

的格利雅衍生化合物, 其中 X 是氯(Cl)、溴(Br)或碘(I), 和分子式为



VIII

的化合物反应，生成分子式为



IX

的化合物

b) 在强碱存在的条件下使分子式 IX 的化合物进行羰基化反应，并由此获得分子式为 I 的化合物。

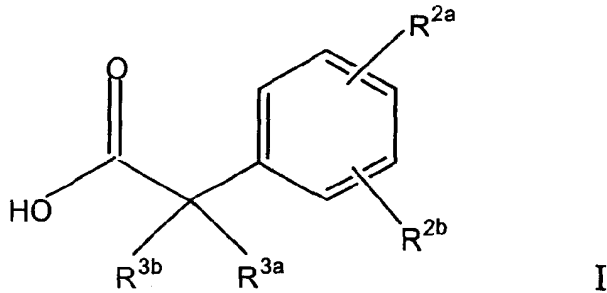
16. 根据权利要求 15 的方法，其中 R^{2a} ， R^{2b} ， R^{3a} ， R^{3b} 具有在权利要求 2 中给出的含义。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中分子式 II 的化合物是 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺和 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(2-吗啉-4-基-4-邻-甲苯氧基-嘧啶-5-基)-异丁酰胺。

18. 以上描述的本发明。

制备苯乙酸衍生物的方法

本发明涉及一种制备通式为



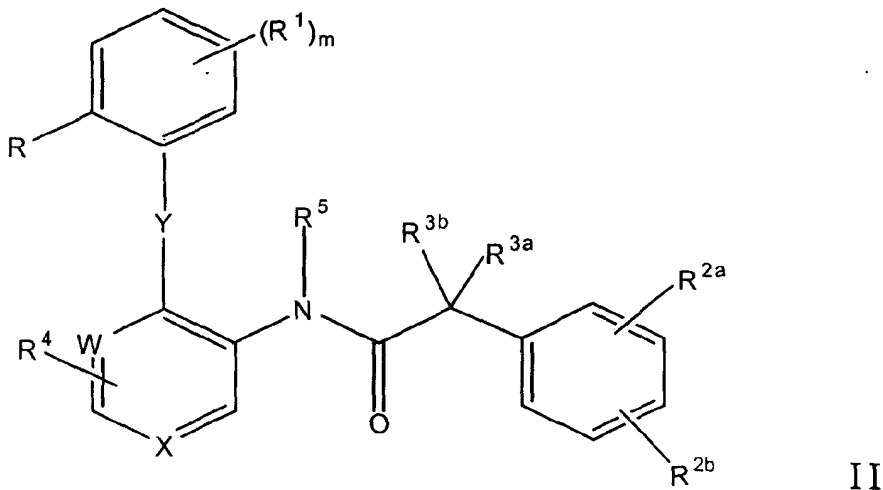
的化合物的方法

其中

R^{2a} , R^{2b} 相互独立地是氢原子, 卤族原子, 低级烷氧基, 氰基, $-COOH$, 低级烷氧羰基, 或者可以有卤族原子取代基的低级烷基,

R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是氢原子, 低级烷基, 低级环烷基或者, 双者作为一个整体为 $-(CH_2)_n-$, 其中 $n=2, 3$ 或 5 。

分子式 I 的化合物是用于制备具有治疗活性、通式为



的化合物的颇有价值的中间体

其中

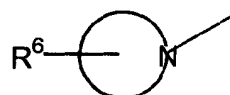
R 是氢原子, 低级烷基, 低级烷氧基, 卤族原子, 或者三氟甲基;

$(R^1)_m$ 相互独立地是氢原子或者卤族原子；或者

R 和 R^1 可以共同构成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} 具有上文已提到的含义；

R^4 是氢原子，卤族原子，低级烷基，低级烷氧基， $-\text{N}(R^5)_2$ ， $-\text{N}(R^5)\text{S}(O)_2-$ 低级烷基； $-\text{N}(R^5)\text{C}(O)R^5$ 或者下述环叔胺基团



R^5 相互独立地为氢原子， C_{3-6} -环烷基，苄基，或者低级烷基；

R^6 是氢原子，羟基，低级烷基， $-\text{N}(R^5)\text{CO}$ -低级烷基，羟基-低级烷基，氰基， $-\text{CHO}$ ，或者一个 5 或 6 元杂环基团，该基团可以经亚烷基键合；

Y 是一个单键， $-(\text{CH}_2)_n-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{SO}_2-$ ， $-\text{C}(O)-$ ，或者 $-\text{N}(R^5)-$ ；

X 是 $=\text{N}-$ ， $-\text{CH}=\text{}$ ，或 $-\text{C}(\text{Cl})=\text{}$ ；

W 是 $-\text{CH}=\text{}$ ，或 $=\text{N}-$ ；

m 是 0, 1, 2, 3 或 4。

分子式 II 的化合物的实例可以在 4-苯基-吡啶的衍生物中找到，例如 2-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺，而且可以在 4-苯基-嘧啶的衍生物中找到，例如 2-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(2-吗啉-4-基-4-邻-甲苯氧基-嘧啶-5-基)-异丁酰胺。现已惊奇地发现分子式 II 的化合物是神经激肽 (NK-1, P 物质) 受体的拮抗剂。P 物质是一种天然存在的十一氨基酸多肽，它属于肽类的速激肽族，速激肽族之所以这样命名是因为它们对血管外平滑肌肉组织的快速收缩作用。P 物质受体是 G 蛋白偶联受体的总科中的一种。

例如 EP-A-1035115 和 WO 00/50398 中介绍了分子式 II 的化合物。

不论所讨论的术语单独出现或者合并出现，在本文中使用的以下一般术语的定义均适用。

如这里所用，术语“低级烷基”表示含有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基基团，例如，甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基以及类似的基团。优先选择的低级烷基基团是含有 1-4 个碳原子的基团。

一种优先选择的“卤族原子取代的低级烷基”是三氟甲基。

术语“低级烷氧基”表示一种基团，其中烷基残基如上述的定义，而且它通过氧原子连接。

术语“卤族原子”表示氟原子，碘原子，氯原子和溴原子。

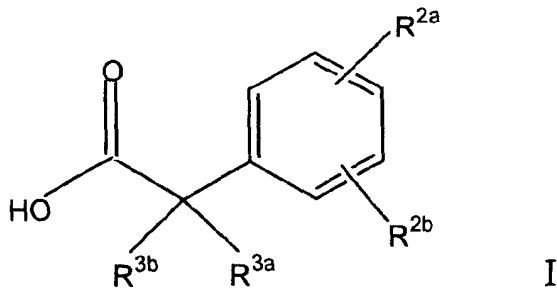
术语“环烷基”表示含有 3-7 个碳原子的饱和碳环形基团。

术语“环叔胺”表示，例如，吡咯-1-基，咪唑-1-基，哌啶-1-基，哌嗪-1-基，吗啉-4-基，硫代吗啉-4-基，1-氧代-硫代吗啉-4-基，或 1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

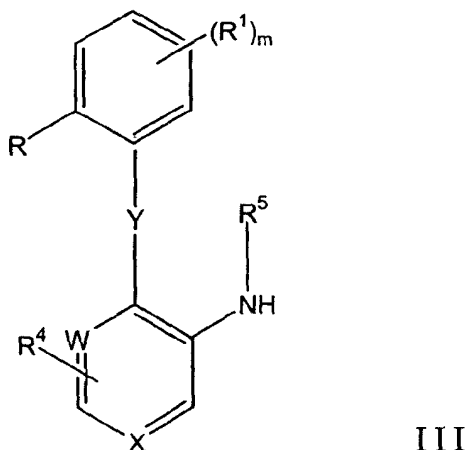
术语“5 或 6 元杂环基团”表示，例如吡啶基，嘧啶基，噁二唑基，三唑基，四唑基，噻唑基，噻吩基，呋喃基，吡喃基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，异噻唑基，哌嗪基或哌啶基。

术语“芳基”表示 5 或 6 元碳环形芳香族化合物或者稠合碳环芳香族化合物，例如苯基和萘基。

分子式 II 的化合物可以按照例如 WO 00/50398 制备，即把分子式为

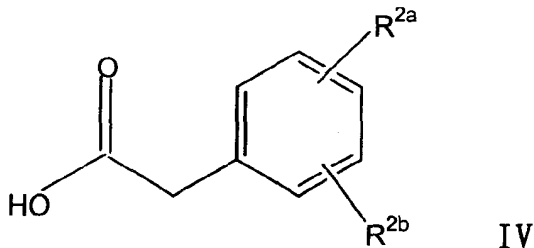


化合物转化为相应的酰卤（酰氯或酰溴），并将获得的酰卤与分子式为

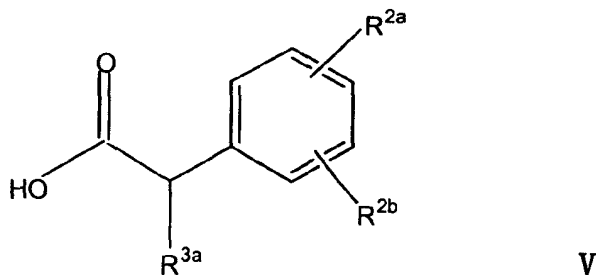


的化合物反应生成分子式 II 的化合物，其中取代基的定义如上文所述。

通式 I 的化合物可以按照顺序通过用一种 R^{3a} -卤化物（在强碱例如丁基锂 BuLi 存在的条件下）连续烷基化（两次）分子式为



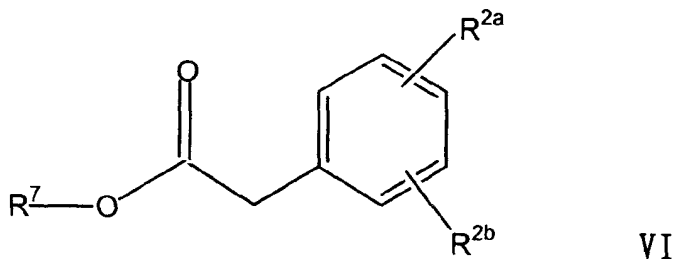
的化合物，分别生成通式为



和 I 的化合物的方法制得。

这种用于制备通式 I 的化合物的方法产率高，但是要求采用价格昂贵的分子式为 IV 的起始化合物。此外，通式 I 的二次烷基化产物会含有相当多的单烷基化中间体 V 和/或过度烷基化的化合物。例如在苯环上烷基化。这些副产物很难通过结晶的方法除去，而且它们在最终产品混合物中的浓度随着反应条件变化很大。因此以上方法不适合放大生产。

另一种方法，可以将分子式 IV 的酸转化为相应的酯，其分子式为



其中 R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} 具有上文已经给出的含义， R^7 是低级烷基。接着二次烷基化分子式为 VI 的酯，随后使其皂化（或水解）生成分子式 I 的化合物。

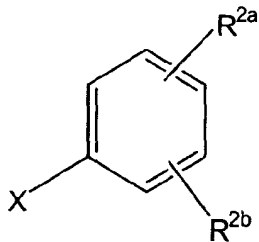
当前技术领域采用的第二种不同的方法可以克服前述的提纯问题，但

是它包括了一个附加酯化反应/皂化反应（水解）步骤，因而也增加了这个制备过程的成本和复杂性。

因此本发明的根本问题在于提供一种克服上述不利因素的制备分子式 I 的化合物的方法。

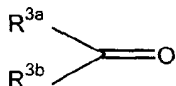
根据本发明，这个问题通过一种包含以下步骤的制备分子式 I 的化合物的方法得到了解决：

a) 将一种分子式为



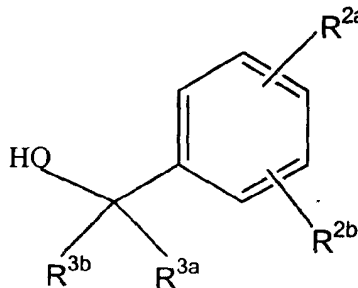
VII

的格利雅衍生化合物，其中 X 是氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)，与分子式为



VIII

的化合物反应，生成分子式为



IX

的化合物

b) 在强碱存在的条件下使分子式 IX 的化合物进行羰基化反应，由此获得分子式 I 的化合物。

按照本发明的方法可以获得较前述常规方法更高的产率，没有发现主要的副产物，而且不需要复杂的提纯操作。

此外，采用的反应物质（分子式 VII 和 VIII）比前述常规方法采用的（分子式为 IV）更便宜，而且市场上容易得到，因此分子式为 I 的化合物的整个制备成本以及因此分子式为 II 的制备成本大幅度减少。

因此本发明的方法适合分子式为 II 的化合物的放大生产。

根据本发明的一个优选实施方案, R^{2a} , R^{2b} 相互独立地为氢原子, 卤族原子, 可以有卤素取代基的低级烷基, 低级烷氧基, 或氰基, R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是氢原子, 低级烷基, 低级环烷基或, 如果结合在一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 $n=2, 3$ 或 5 。

根据本发明的另一个优选实施方案, R^{2a} , R^{2b} 相互独立地是低级烷氧基, 低级烷氧羰基, 或者可以有卤素取代基的低级烷基, 而 R^{3a} , R^{3b} 相互独立地是低级烷基或, 如果结合在一起为 $-(CH_2)_5$ 。

根据本发明的一个更为优选的实施方案, 这种方法可以用于制备 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸。

格氏反应(步骤 a)在一种醚类物质中进行, 例如二乙醚, 四氢呋喃, 二丙醚, 二丁醚以及类似的物质, 或者醚类和芳香族溶剂例如甲苯和二甲苯的混合物。反应在常压下进行, 温度在 15°C 与反应混合物自身的沸点(回流温度)之间。分子式为 IX 的醇类中间体的纯度并不是关键问题; 它可以低至 70%, 用于制备纯度至少 97% 的分子式为 I 的酸。

羰基化反应(步骤 b)最好在温度范围 $-20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$, 尤其是 $10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$, 以及氟化的溶剂例如二氟甲烷, 二氟乙烷, 氟仿, 四氟化碳以及二氟苯中进行。

加入强酸对进行羰基化反应是必要的。优先选择的酸是分子式为 $C_nF_{2n+1}SO_3H$ ($n=0-20$, 最好是 $0-6$) 的氟化磺酸, $C_2F_5O-C_2F_4SO_3H$ 以及它们的混合物。尤其优先选择的是 FSO_3H , CF_3SO_3H 以及它们的混合物。强酸的加入量最好在 1~10 摩尔当量, 尤其是 2~5 摩尔当量。

根据本发明的一个优选实施方案, 向步骤 b 中的反应混合物中加水, 最多到 5 摩尔当量(相对分子式为 IX 的醇), 加入量宜为 0.1~1 摩尔当量, 而且更为优选的加入量是 0.2~0.7 摩尔当量。水的加入不是绝对必须的, 但是它通常可重复地增加对分子式 I 的选择性。加入试剂例如甲酸具有相同的效果, 在反应条件下它可以分解生成水和一氧化碳(CO)。

羰基化反应可以在 1~500 巴一氧化碳的压力下进行, 最好是 10~100 巴, 尤其是 20~60 巴。定义为所用每克溶剂中分子式 IX 醇的克数的浓度

在 1~30% 的范围变化, 最好在 1~15%, 而对产率和对分子式 I 的化合物的选择性没有重大影响。

向反应器装料的过程中, 也就是在羰基化反应开始之前, 为了避免醇 IX 可能发生的分解, 在大规模地生产中, 宜将醇 IX 在一氧化碳 CO 压力下加入到溶剂、酸和水 (如果需要) 的混合物中。那么羰基化反应基本上自发进行。因此, 羰基化的步骤可以在半间歇流动或者连续流动的反应器中进行。

本发明的另一方面涉及一种包括以下接续步骤的制备分子式为 II 的化合物的方法, 这些步骤包括将分子式 I 的化合物转化为相应的酰卤 (酰氯或酰溴), 将酰卤与分子式 III 的化合物反应生成分子式 II 的化合物, 其中分子式 I 的化合物可以通过以下步骤获得:

- a) 将分子式 VII 的格利雅衍生化合物与分子式 VIII 反应生成分子式 IX 的化合物; 以及
- b) 对分子式 IX 的化合物进行羰基化反应, 由此获得分子式 I 的化合物。

本发明的方法最好应用于制备具有治疗活性的化合物 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺或 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(2-吗啉-4-基-4-邻-甲苯氧基-嘧啶-5-基)-异丁酰胺。

通过实施例, 下面介绍本发明的优选实施方案。

实施例 1

合成 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇

在氩气中将 16.10g (0.659mol) 的镁屑和 150g (0.507mol) 的 3,5-双三氟甲基溴苯放在 450ml 乙醚中于 33℃ 处理 1.5 小时。然后在 16~22℃、搅拌条件下加入 56.0ml (0.763mol) 丙酮/100ml 二乙醚溶液。在大约 20℃ 下经过 1.5 小时后将 110ml 25% 的氯化铵溶液加入反应混合物, 再搅拌悬浮液 1 小时。用硫酸钠干燥有机相, 旋转蒸发并最终于 35℃、10 毫巴的条件下干燥, 制得 136.96g 的 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇,

根据气相色谱分析它具有 99.2% 的纯度。浅黄色晶体，熔点为 59-60℃。

实施例 2

加水合成 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸

在氩气中将 25ml 二氯甲烷、22.30ml (0.25mol) 三氟甲烷磺酸以及 0.45ml (25mmol) 水加入 185ml 不锈钢高压反应器。密封高压反应器并用 30 巴的一氧化碳对它加压。然后在 20℃、搅拌条件下于 50 分钟内用泵加入 14.13g (50mmol) 2-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇/35ml 二氯甲烷溶液，再继续搅拌反应混合物 2 小时。之后将高压反应器放空，在冰浴器中用 13.2g 氢氧化钠/130ml 水溶液处理二相反应混合物。除去有机相，再用二氯甲烷清洗水相。经过滤后，在 8-12℃、搅拌条件下将 35ml 36.5% 的盐酸溶液加入水相。用二氯甲烷萃取由此得到的悬浮液两次，经硫酸钠干燥后，挥发有机相，将固体残余物在室温、10 毫巴真空条件下干燥。分离出 14.98g 的 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸，浅褐色晶体，熔点为 105.5-107℃，根据高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.0%。

实施例 3

不加水合成 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸

在氩气中将 250ml 二氯甲烷和 218.5ml (2.45mol) 三氟甲烷磺酸加入 2 升不锈钢高压反应器。密封高压反应器并用 30 巴一氧化碳对它加压。之后在 20℃、搅拌条件下于 50 分钟内用泵加入 136.7g (0.49mol) 的 2-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇/350ml 二氯甲烷溶液，再继续搅拌反应混合物 2 小时。用类似实施例 2 介绍的分离方法经盐酸酸化水相后获得一种沉淀物，过滤分离出这种沉淀物并在 55℃、10 毫巴条件下干燥至恒重。分离出 138.31g 的 2-(3, 5-双三氟甲基苯基)-2-甲基-丙酸，浅黄色晶体，熔点 106-106.5℃，根据高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 98%。

实施例 4.1-4.6

表 1 中的实施例类似实施例 2 (加水) 或实施例 3 (不加水) 进行反应。

表 1

实施例 序号	二氯甲烷 (CH ₂ Cl ₂) 的总量 (ml)	SM ^{a)} (g)	磺酸 ^{b)} (ml)	水 (ml)	% 产率 (分离后)	% 含量 (HPLC)
4.1	37	2.7	4.5	0.1	96	98
4.2 ^{c)}	37	2.7	2.7	0.1	53	n. d.
4.3	60	14.1	22.3	无	94	97
4.4	650	50	79.2	无	96	97
4.5 ^{c)}	32	2.7	1.4 ^{d)}	无	69	97
4.6 ^{c)}	32	2.7	2.3 ^{d)}	无	86	98

^{a)} SM: 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇

^{b)} 在所有实施例中磺酸是 CF₃SO₃H, 除了实施例 4.5, 其中磺酸是 FSO₃H.

^{c)} P=50 巴一氧化碳

^{d)} 磺酸/SM 的摩尔比是 2.5.

^{e)} 磺酸/SM 的摩尔比是 3.0. 反应额外加热 3 小时。% 产率由气相色谱测定。

n. d. 表示未测定。

实施例 5.1-5.3

表 2 中的实施例用不同纯度的起始物质类似实施例 3 (不加水) 进行反应。

表 2^{a)}

实施例 序号	二氯甲烷 (CH ₂ Cl ₂) 的总量 (ml)	SM (g)	SM 的纯 度 (GC)	CF ₃ SO ₃ H (ml)	% 产率 (分离后)	% 含量 (HPLC)
5.1	56	10.7	77	17.6	87	96
5.2	35	8.0	86	13.0	85	96

a) SM: 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-丙-2-醇

实施例 6

a) 合成 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯

在 0.75ml N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 存在下将 15.0g (50mmol) 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酸溶解于 127.5ml 二氯甲烷中。加入 8.76ml (2 当量) 乙二酰氯, 4.5 小时后, 溶液旋转蒸发至干燥状态。加入 9ml 甲苯, 再旋转蒸发由此获得的溶液, 之后在高真空中干燥制得 16.25g (定量) 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯, 呈黄色油状物质, 根据高效液相色谱分析纯度为 86%。

核磁共振 NMR (250MHz, CDCl_3): 7.86 (brs, 1H); 7.77 (brs, 2H, 3H_{arom}); 1.77 (s, 6H, 2CH_3)。

b) 合成 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-[4-[(2-氯-苯基)-6-吗啉-4-基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

在 5.5ml (1.4 当量) 三乙胺存在下将 8.56g (28.1mmol) [4-(2-氯-苯基)-6-吗啉-4-基-吡啶-3-基]-甲基-胺溶解于 50ml 的二氯甲烷中, 再冷却至 0℃。缓慢加入 10.8g (1.05 当量) 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯 (步骤 a) / 10ml 二氯甲烷溶液, 2 小时后, 加入 80ml 水。搅拌 15 分钟后, 进行相分离, 用双份 80ml 的二氯甲烷萃取水相, 用 80ml 水, 80ml 2% 氢氧化钠 (NaOH) 水溶液, 80ml 水和 80ml 5% 碳酸氢钠 (NaHCO_3) 水溶液清洗合并的有机萃取物, 再用硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥, 并在减压下浓缩。在 -20℃ 下从 40ml 2-丙醇和 20ml 乙醇中结晶出 14.2g (86%) 的 2-(3,5-双三氟甲基-苯基)-N-[4-[(2-氯-苯基)-6-吗啉-4-基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺, 呈黄色粉末, 熔点为 134.4-135.5℃。

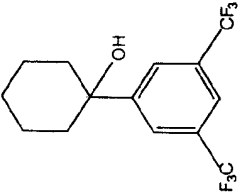
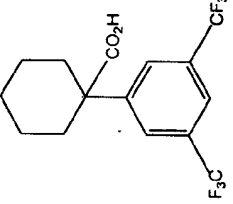
实施例 7.1-7.4

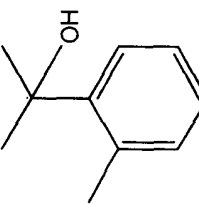
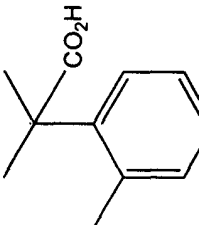
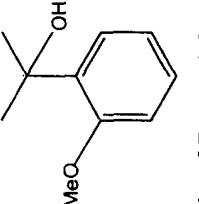
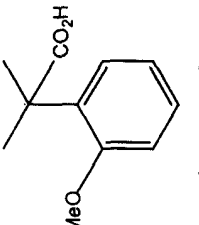
实施例 7.1-7.4 (表 3) 用不同的起始物质类似实施例 2 进行反应。

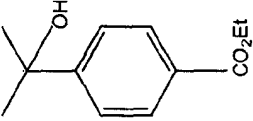
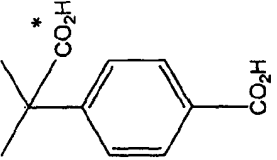
通过芳基的格氏反应试剂和相应的酮类在二乙醚溶剂中进行反应制

备羰基化反应的基质。根据 P. Knochel et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701 制备实验 7.4 中的醇。

表 3

实施例 序号	基质, 条件	产物	% 产率 (分离后)	% 含量 (GC)	分析
7.1	 2.65g, 8.49mmol CH_2Cl_2 35ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 3.8ml H_2O 0.076ml CO 51 巴	 (2.23g)	78	89	熔点 108°C (从己烷结晶出来, 纯度 98%) MS (M ⁺): 340.1

7.2	 <p>1. 50g, 0.010mmol CH₂Cl₂ 35ml CF₃CO₂H 4.5ml H₂O 0.090ml CO 30 巴</p>	 <p>(0.34g)</p>	19	93	熔点 90℃ (从己烷/MeOH 结晶出来, 纯度 99%) MS (M-H): 177.0
7.3	 <p>1.67g, 10.0mmol CH₂Cl₂ 35ml CF₃CO₂H 4.5ml H₂O 0.09ml CO 30 巴</p>	 <p>(0.69g)</p>	36	80	熔点 115℃ (从叔丁基甲基醚结晶出 来) MS (M-H): 193.1

7.4	 0.77g, 3.70mmol CH_2Cl_2 35ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 1.7ml H_2O 0.33ml CO 30巴	 (0.42g)	55	95	熔点 200°C (提纯后, 纯度 98%) MS (M ⁺): 208.2
-----	--	--	----	----	--

*4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酸乙酯的羧基化反应的产物是4-(1-羧基-1-甲基-乙基)-苯甲酸乙酯。但是, 获得相应的苯甲酸: a) 至少部分已经在进行羧基化反应时, 通过使用过量的水进行酸催化反应获得, b) 用氢氧化钠水溶液萃取反应混合物, 通过对反应混合物进行皂化反应获得。