

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480005416.7

[45] 授权公告日 2008年1月23日

[11] 授权公告号 CN 100363349C

[22] 申请日 2004.2.27

[21] 申请号 200480005416.7

[30] 优先权

[32] 2003.2.28 [33] US [31] 60/450,945

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001981 2004.2.27

[87] 国际公布 WO2004/076422 英 2004.9.10

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.26

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 O·洛泽 C·沃格尔

[56] 参考文献

CN1295479 A 2001.5.16

CN1353692 A 2002.6.12

审查员 赵步真

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
代理人 黄草生 林柏楠

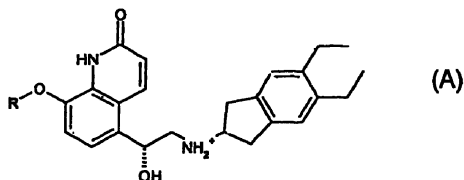
权利要求书4页 说明书21页

## [54] 发明名称

可用作肾上腺素受体激动剂的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-酮盐的制备方法

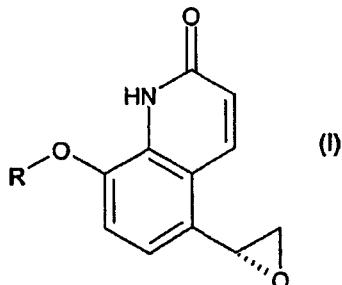
## [57] 摘要

本发明涉及制备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-2-酮盐的方法。该方法包括形成5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代的氧基-(1H)-喹啉-2-酮的酸盐(V);将该盐转化为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-酮的盐(VI),无需分离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-酮的游离碱,式(A)见右式,式中(V):R=保护基,(VI):R=H。

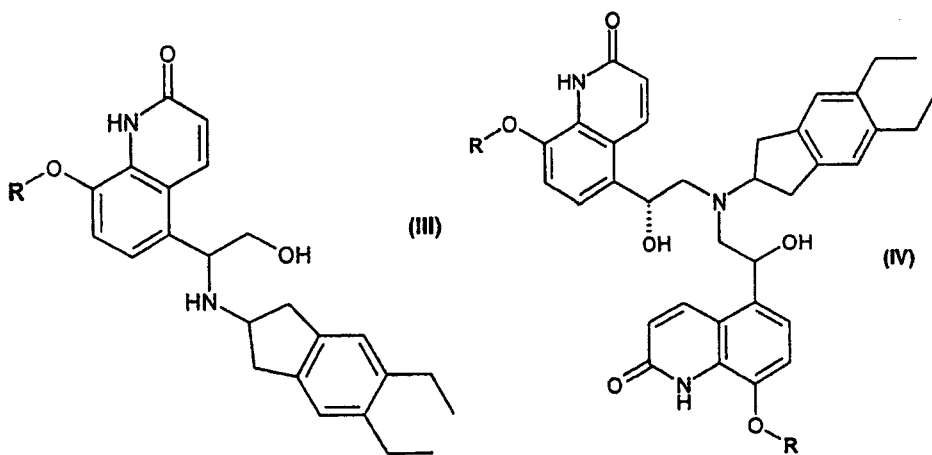
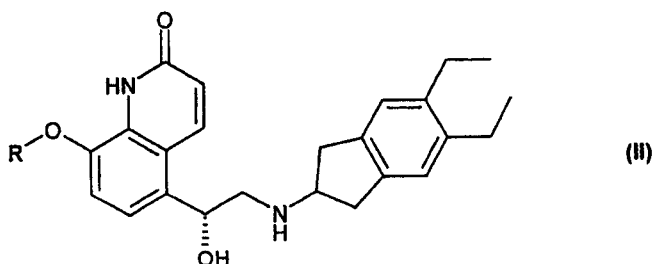


1. 制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮盐的方法, 该方法包括:

(i) 使式(I)的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮



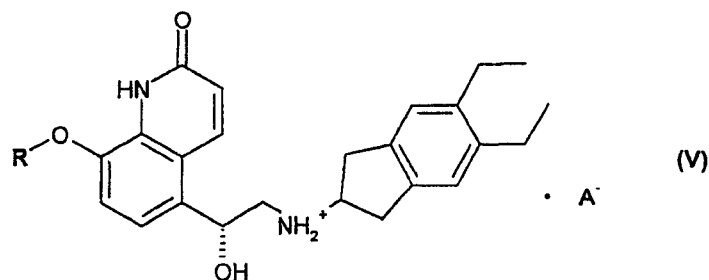
与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应, 得到含有式(II)、(III)和(IV)化合物的反应混合物:



其中 R 为保护基;

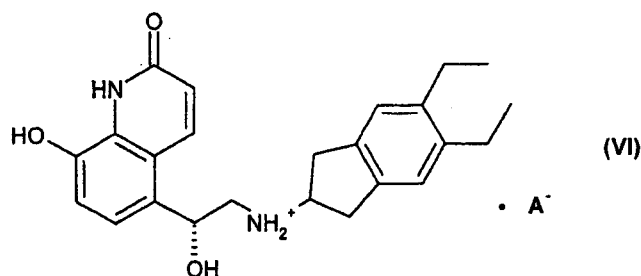
(ii) 于溶剂存在下用选自苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸和盐酸的酸处理步骤(i)中制备的反应混合物, 得到相应的盐;

(iii) 将式(V)的盐分离并结晶



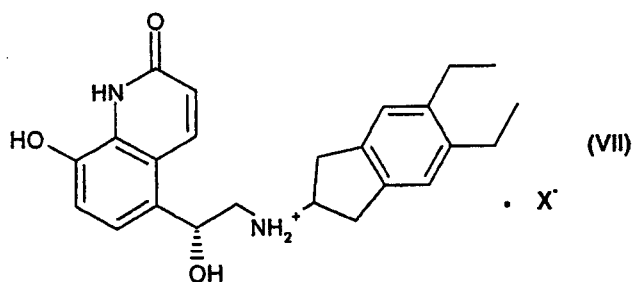
其中 R 为保护基且 A<sup>-</sup>为阴离子;

(iv) 于溶剂存在下从式(V)的盐中除去保护基, 得到式(VI)的盐:



其中 A<sup>-</sup>为阴离子; 和

(v) 于溶剂存在下用选自苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸和酒石酸的酸处理式(VI)的盐, 得到式(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

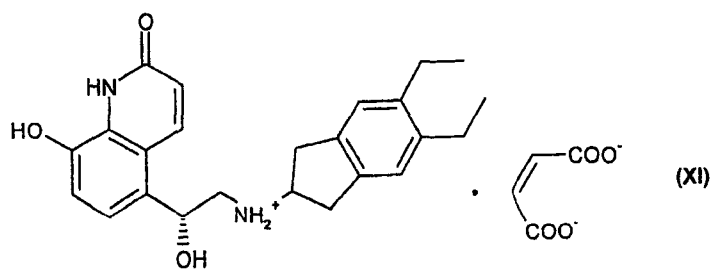


其中 X<sup>-</sup>为阴离子。

2. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(ii)中的酸为苯甲酸。

3. 权利要求 1 的方法, 其中步骤(v)中的酸为马来酸。

4. 权利要求 1-3 中任一项的方法, 其中 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-酮盐具有式(XI)的结构:



5. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中保护基选自烷基、芳基、烷氧基、链烯基、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。

6. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中保护基为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

7. 权利要求 6 的方法，其中式(V)的盐上的保护基为苄基，其通过于催化剂存在下用氨处理该盐而被除去。

8. 权利要求 7 的方法，其中催化剂选自钯、氢氧化钯、在活性炭上的钯、在氧化铝上的钯、在炭粉上的钯、铂、在活性炭上的铂和阮内镍以及它们的混合物。

9. 权利要求 6 的方法，其中式(V)的盐上的保护基为叔丁基二甲基甲硅烷基，其通过用叔丁基氟化铵或氟化钾处理该盐而被除去。

10. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中步骤(i)中的温度为 10℃至 160℃，步骤(ii)中的温度为 -10℃至 160℃，步骤(iii)中的温度为 0℃至 70℃，步骤(iv)中的温度为 0℃至 70℃，步骤(v)中的温度为 0℃至 70℃。

11. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中在步骤(i)中基于 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮的量使用摩尔过量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茛满。

12. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中式(V)的盐为 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苯基甲氧基-(1H)-喹啉-2-酮苯甲酸盐。

13. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中式(I)的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮通过如下步骤制备：

(a) 使 8-(取代的氧基)-5-卤代乙酰基-(1H)-喹啉-2-酮于手性催化剂存在下

与还原剂反应，得到 8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮；和

(b) 于溶剂存在下用碱处理 8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮，得到 8-(取代的氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

14. 权利要求 13 的方法，其中在步骤(a)中 8-取代的氧基-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮于氧氮杂硼杂环戊烷手性催化剂存在下与硼烷试剂反应。

15. 权利要求 14 的方法，其中硼烷试剂选自硼烷-四氢吡喃、硼烷-*N,N*-二乙基苯胺和硼烷-二甲硫，手性催化剂为(*R*)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-(1*H*,3*H*)-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]-氧氮杂硼杂环戊二烯。

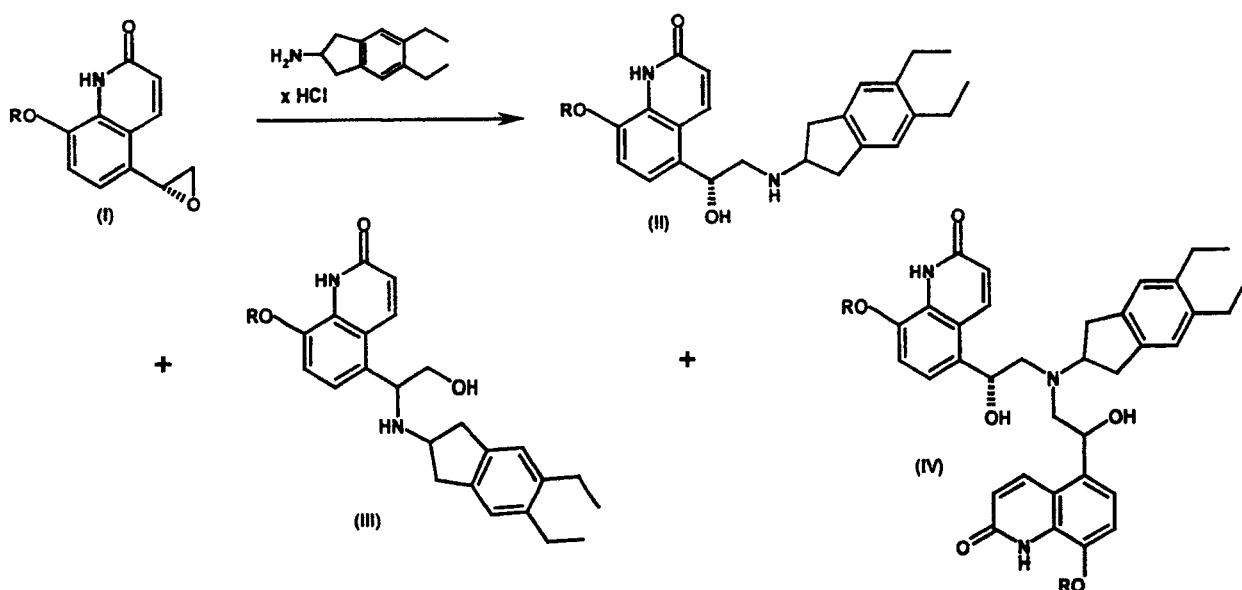
16. 权利要求 13 的方法，其中步骤(a)中的温度为-10℃至 80℃，步骤(b)中的温度为 30℃至 80℃。

## 可用作肾上腺素受体激动剂的 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-酮盐的制备方法

本发明提供了制备 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-2-酮盐的方法，该方法不对在有机溶剂中不稳定的其游离碱进行分离。

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-酮盐是具有有效的支气管扩张活性的  $\beta$ -选择性肾上腺素受体激动剂。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-2-酮马来酸盐特别可用于治疗哮喘和 COPD。另外，已经证明该马来酸盐在体外和体内具有非常长的作用持续时间。

在制备 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-2-酮马来酸盐的方法中，使一种环氧化物如 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮[式(I)]与一种胺如 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应，形成所需的中间体 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代的氧基-(1H)-喹啉-2-酮[式(II)]。但是，该反应不具有区域选择性，生成不同量的区域异构体[式(III)]和二聚体[式(IV)]。

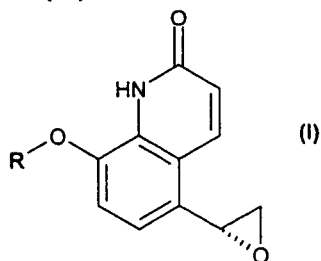


一般而言，上述反应混合物仅含有约 60%至 80%所需的式(II)的中间体。另外，对式(II)的中间体通过结晶法进行纯化而且不造成高的产率损失是困难的。例如，已经将硅胶色谱法用于这类纯化，但是，硅胶色谱法的放大操作繁杂且需要大量体积的溶剂。

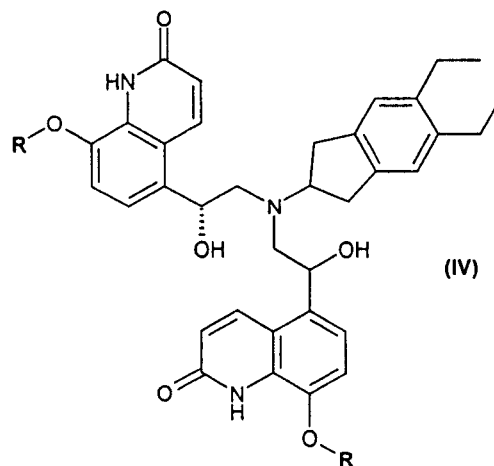
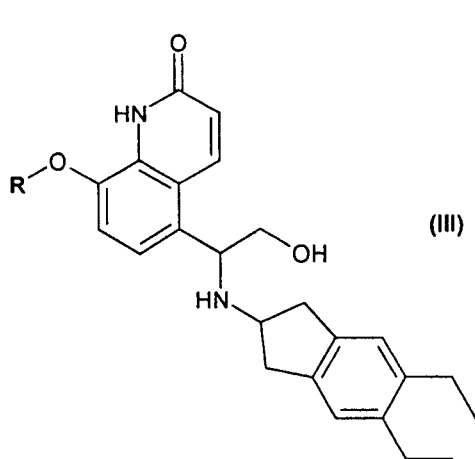
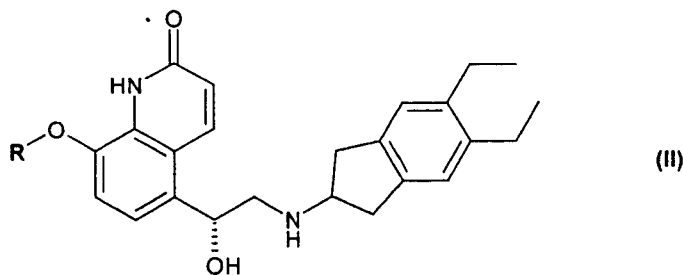
需要开发出制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉酮-2-酮盐的更有效的方法，尤其是用于大规模制备的方法，该方法应能以高对映体纯度和高产率提供所述的盐。

本发明提供了制备 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-2-酮盐或其可接受的溶剂合物的方法，该方法包括：

(i) 使式(I)的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮

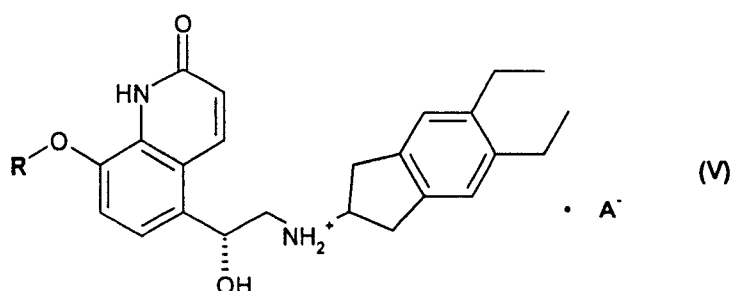


与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应，得到含有式(II)、(III)和(IV)化合物的反应混合物：



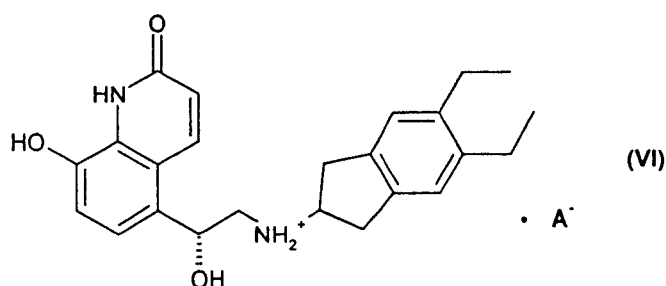
其中 R 为保护基；

- (ii) 于溶剂存在下用酸处理步骤(i)中制备的反应混合物, 得到相应的盐;  
 (iii) 将式(V)的盐分离并结晶



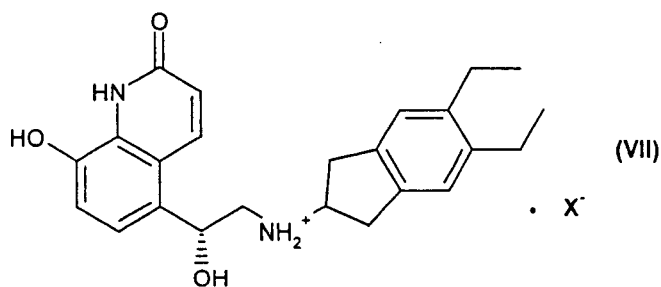
其中 R 为保护基且 A<sup>-</sup>为阴离子;

- (iv) 于溶剂存在下从式(V)的盐中除去保护基, 得到式(VI)的盐:



其中 A<sup>-</sup>为阴离子; 和

- (v) 于溶剂存在下用酸处理式(VI)的盐, 得到式(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<sup>-</sup>为阴离子。

说明书中所用的术语具有下列含义:

本文中所用的“烷基”意指直链或支链的烷基, 其可以为例如 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 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、直链或支链的戊基、直链或支链的己基、直链或支链的庚基、直链或支链的壬基或者直链或支链的癸基。优选地, 烷基为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

“芳基”意指  $C_6-C_{14}$  芳基，优选  $C_6-C_{10}$  芳基，其可以为例如被至少一个选自巯基、二烷基氨基、硝基、烷氧基、卤素、酮基、氰基或其组合的基团所取代。优选地，芳基为苯基。

“烷氧基”意指直链或支链的烷氧基，其可以为例如  $C_1-C_{10}$  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的-戊氧基、-己氧基、-庚氧基、-辛氧基、-壬氧基或-癸氧基。优选地，烷氧基为  $C_1-C_4$  烷氧基。

“链烯基”意指直链或支链的链烯基，其可以为例如  $C_2-C_{10}$  链烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基或者直链或支链的-戊烯基、-己烯基、-庚烯基、-辛烯基、-壬烯基或-癸烯基。优选的链烯基为  $C_2-C_4$  链烯基。

“环烷基”意指具有 3-至 8-个环碳原子的  $C_3-C_{10}$  环烷基，其可以为例如环丙基、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，环烷基为  $C_3-C_6$  环烷基。

“苯并环烷基”意指在两个相邻的碳原子上连接有苯环的环烷基、例如上文提及的  $C_3-C_{10}$  环烷基之一。优选地，苯并环烷基为苯并- $C_5-C_6$  环烷基，尤其是苯并环己基(四氢萘基)。

“环烷基烷基”意指  $C_3-C_{10}$  环烷基  $C_1-C_{10}$  烷基，其中  $C_3-C_{10}$  环烷基具有 3-至 8-个环碳原子，其可以为例如被上文提及的  $C_3-C_{10}$  环烷基之一取代的上文提及的  $C_1-C_{10}$  烷基之一、特别是  $C_1-C_4$  烷基之一。优选地，环烷基烷基为  $C_3-C_6$  环烷基  $C_1-C_4$  烷基。

“芳烷基”意指直链或支链的  $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_{10}$  烷基，其可以为例如被苯基、甲苯基、二甲苯基或萘基取代的上文提及的  $C_1-C_{10}$  烷基之一、特别是  $C_1-C_4$  烷基之一。优选地，芳烷基为苯基  $C_1-C_4$  烷基，特别是苜基或 2-苯基乙基。

“杂环基”意指含有至多 20 个碳原子和 1、2、3 或 4 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在环碳原子或氮原子

上的烷基、烷基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基和芳烷基，并且通过环碳原子与分子的其余部分相连接，其可以为例如具有1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，或者可以为具有2个选自氮、氧或硫的杂原子的基团、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、吗啉基或硫吗啉基。优选地，杂环基为具有5-或6-个环原子并且在环中有1个或2个氮原子或1个氮原子和1个氧原子、任选地在环氮原子上被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、羟基C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基或苯基C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代的单环基团。

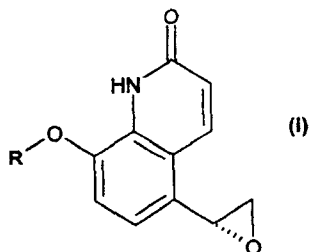
“杂芳烷基”意指直链或支链的芳烷基，例如，被一个或多个杂环基取代的上文提及的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基之一。

“卤代烷基”意指被一个或多个、例如1、2或3个卤素原子、优选氟或氯原子取代的直链或支链的烷基、例如C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、如上文提及的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基之一。优选地，卤代烷基为被1、2或3个氟或氯原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

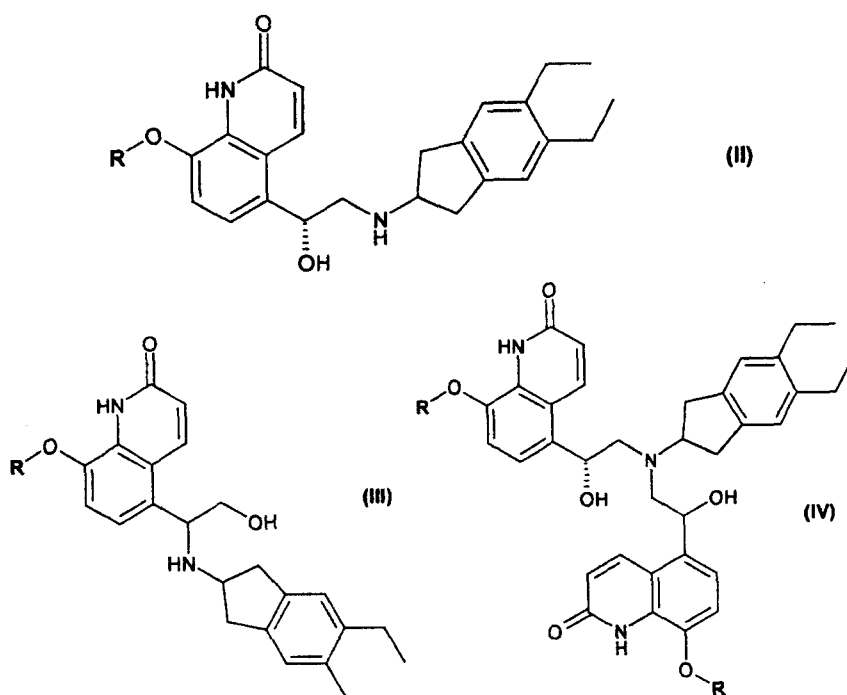
“取代的甲硅烷基”优选为被至少一个本文中所定义的烷基取代的甲硅烷基。

第二方面，本发明提供了制备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-2-酮盐或其可接受的溶剂合物的方法，该方法包括：

- (a) 使8-(取代的氧基)-5-卤代乙酰基-(1H)-喹啉-2-酮于手性催化剂存在下与还原剂反应，得到8-(取代的氧基)-5-((R)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮；
- (b) 于溶剂存在下用碱处理8-(取代的氧基)-5-((R)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮，得到8-(取代的氧基)-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮；
- (c) 使式(I)的8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮



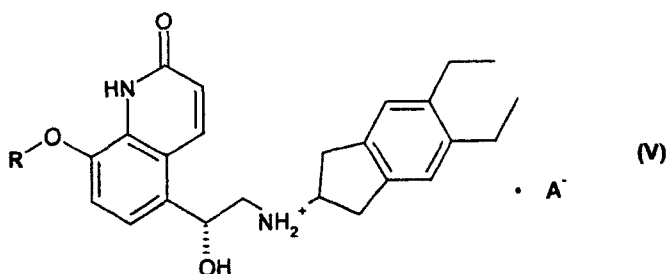
与 2-氨基-(5,6-二乙基)-茚满反应，得到含有式(II)、(III)和(IV)化合物的反应混合物：



其中 R 为保护基；

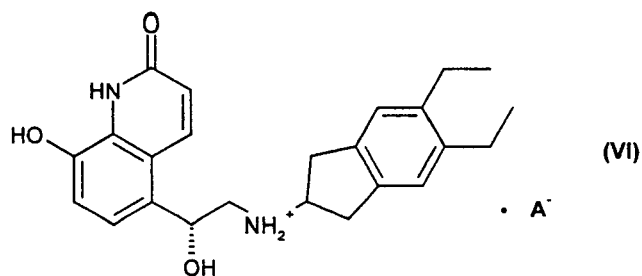
(d) 于溶剂存在下用酸处理步骤(c)中制备的反应混合物，得到相应的盐；

(e) 将式(V)的盐分离并结晶



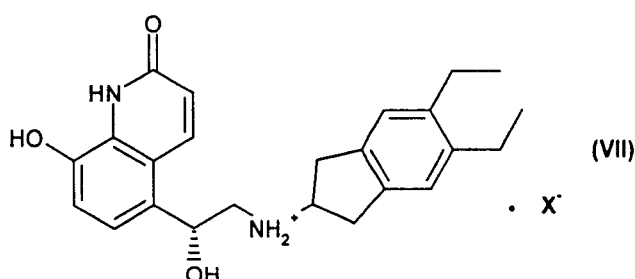
其中 R 为保护基且 A<sup>-</sup>为阴离子；

(f) 于溶剂存在下从式(V)的盐中除去保护基，得到式(VI)的盐：



其中 A<sup>-</sup>为阴离子；和

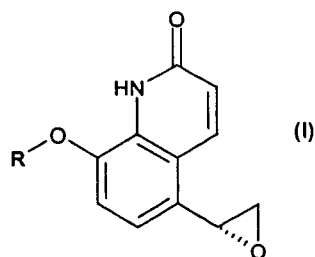
(g) 于溶剂存在下用酸处理式(VI)的盐，得到式(VII)的 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮盐



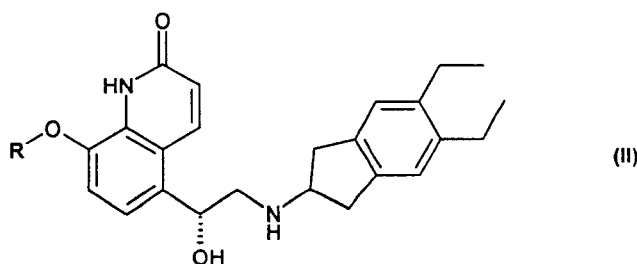
其中 X<sup>-</sup>为阴离子。

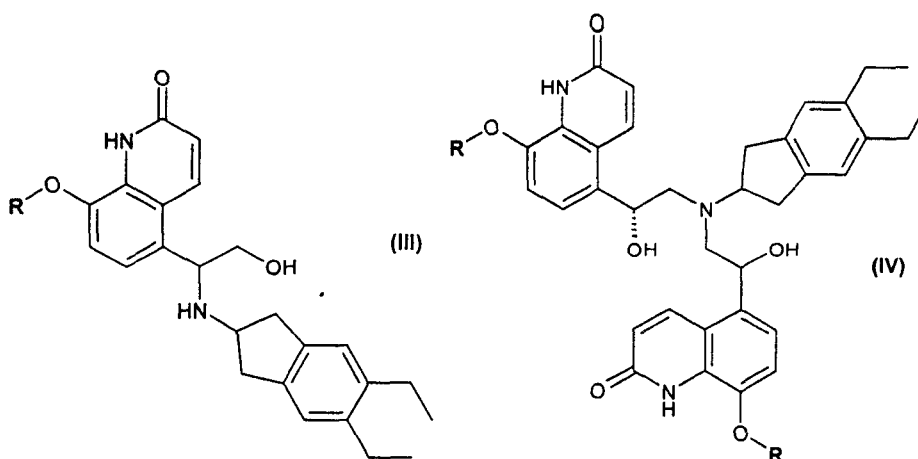
本发明提供了制备 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-(1H)-喹啉-2-酮盐或其可接受的溶剂合物的方法。

在第一个步骤，步骤(i)中，使式(I)的 8-取代的氧基-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，得到含有式(II)、(III)和(IV)化合物的反应混合物：





其中 R 为保护基。

优选的保护基为酚保护基，其是本领域技术人员所公知的。更优选地，保护基选自烷基、芳基、烷氧基、链烯基、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，保护基为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

优选地，步骤(i)于溶剂存在下进行。优选的溶剂包括：醇，例如 C<sub>1-6</sub> 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；脂族 C<sub>6-12</sub> 烃，例如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和 1,4-二噁烷(diethylene ether)；二甲亚砜；四氢噻吩 1,1-二氧化物，也称作环丁砜或四氢噻吩砜；碳酸二烷基酯，例如碳酸二甲酯和碳酸二乙酯；水性溶剂，如水；离子型液体；和氟代溶剂，如二氟甲烷。还可使用溶剂的混合物。更优选地，溶剂为 2-甲氧基乙基醚或丁醇。

步骤(i)中所用的温度优选为约 10℃ 至约 160℃。更优选地，温度为约 30℃ 至约 120℃；最优选约 90℃ 至约 120℃。

优选地，用相对于 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮而言摩尔过量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茛满进行步骤(i)。优选地，相对于 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮而言使用 1.05 摩尔当量至 3 摩尔当量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茛满。最优选地，相对于 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮而言使用 1.1 摩尔当量至 1.5 摩尔当量的 2-氨基-(5,6-二乙基)-茛满。

8-取代的氧基-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-取代的氧基-(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。

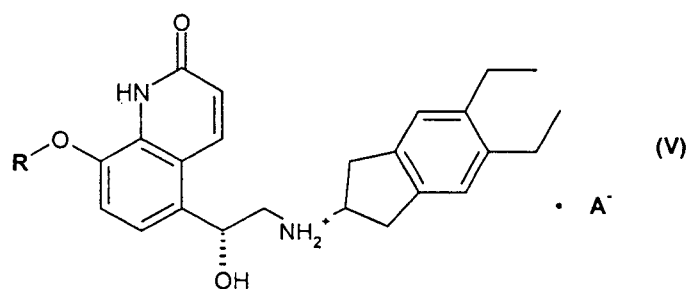
8-取代的氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮可以通过以下方法制备：使 8-(取代的氧基)-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮于手性催化剂存在下与还原剂反应，得到 8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮；于溶剂存在下用碱处理 8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮，得到 8-(取代的氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。下文对此有更详细的描述。

在第二个步骤，步骤(ii)中，于溶剂存在下用酸处理步骤(i)中制备的反应混合物，得到相应的盐。

用于步骤(ii)中的优选的溶剂包括：醇，例如 C<sub>1-6</sub> 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；脂族 C<sub>6-12</sub> 烃，例如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和 1,4-二噁烷；二甲亚砜；四氢噻吩 1,1-二氧化物，也称作环丁砜或四氢噻吩砜；碳酸二烷基酯，例如碳酸二甲酯和碳酸二乙酯；水性溶剂，如水；离子型液体；和氯代溶剂，如二氯甲烷。还可以使用溶剂的混合物。更优选地，溶剂为乙醇。

步骤(ii)中所用的温度优选为约-10℃至约 160℃。更优选地，温度为约 0℃至约 120℃；最优选约 0℃至约 75℃。

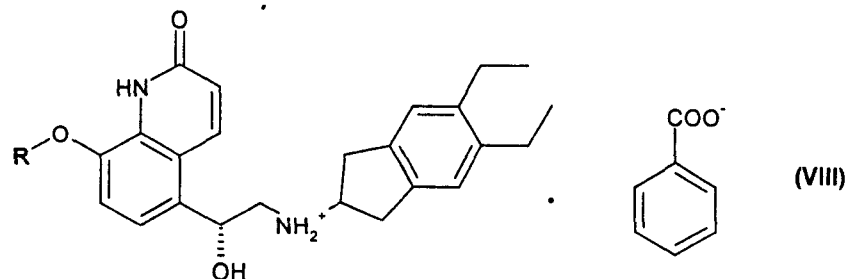
在第三个步骤，步骤(iii)中，将式(V)的盐



分离并结晶，其中 R 为保护基；且 A<sup>-</sup>为阴离子。所述阴离子与步骤(ii)中

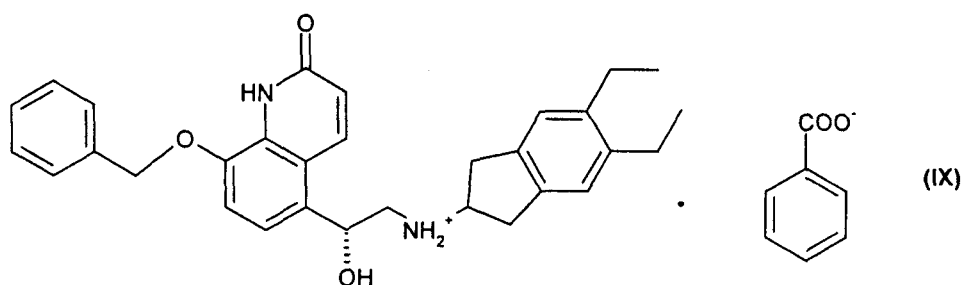
所用的酸相对应。步骤(ii)中所用的酸优选为羧酸，如苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸或酒石酸；或无机酸，如盐酸。最优选地，步骤(ii)中所用的酸为苯甲酸。

式(V)的盐优选为式(VIII)的苯甲酸盐：

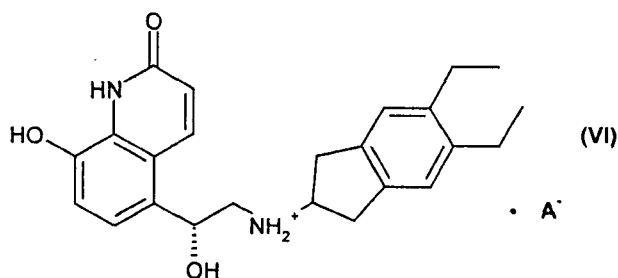


其中 R 为保护基。

更优选地，式(VIII)的苯甲酸盐为式(IX)的苯甲酸盐：

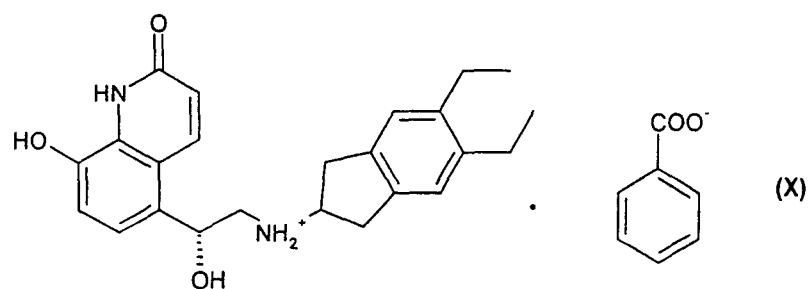


在第四个步骤，步骤(iv)中，于溶剂存在下除去式(V)的盐上的保护基，得到式(VI)的盐：



其中 A<sup>-</sup>为阴离子。

式(VI)的盐优选为式(X)的苯甲酸盐：



除去保护基是本领域技术人员所公知的，这取决于保护基的类型。在其中保护基为苄基的一个实施方案中，除去式(V)的盐上的苄基的优选方法为在催化剂存在下用氢处理该盐。优选的催化剂包括钯、氢氧化钯、在活性炭上的钯、在氧化铝上的钯、在炭粉上的钯、铂、在活性炭上的铂和阮内(Raney™)镍。也可以使用催化剂的混合物。最优选地，催化剂为在活性炭上的钯。

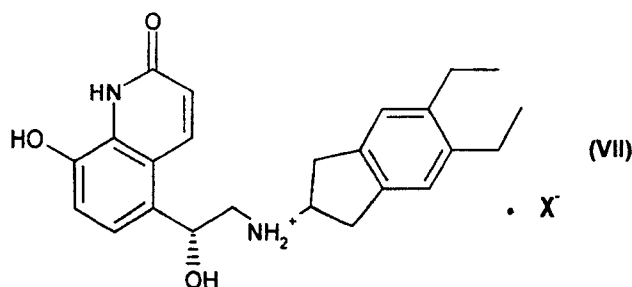
在其中保护基为叔丁基二甲基甲硅烷基的一个实施方案中，除去式(V)的盐上的叔丁基二甲基甲硅烷基的优选方法为用叔丁基氟化铵或氟化钾处理该盐。

步骤(iv)中所用的溶剂优选选自乙酸烷基酯，例如乙酸 C<sub>1-6</sub> 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；低级烷基胺，例如 C<sub>1-6</sub> 烷基胺；醇，例如 C<sub>1-6</sub> 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；脂族 C<sub>6-12</sub> 烃，例如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和 1,4-二噁烷；酸，例如乙酸、三氟乙酸和丙酸；水性溶剂，如水；离子型液体；和氟代溶剂，如二氟甲烷。还可使用溶剂的混合物。更优选地，溶剂为乙酸或 2-丙醇。

步骤(iv)中所用的温度优选为约 0℃ 至约 70℃。更优选地，温度为约 10℃ 至约 50℃；最优选约 10℃ 至约 30℃。

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-(1H)-喹啉-2-酮苯甲酸盐。

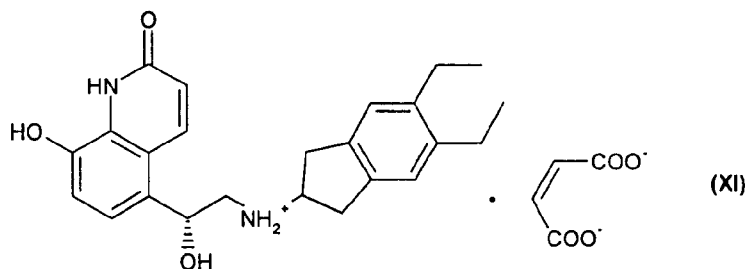
在第五个步骤，步骤(v)中，于溶剂存在下用酸处理式(VI)的盐，得到式(VII)的盐：



其中 X 为阴离子。所述的阴离子与步骤(v)中所用的酸相对应。步骤(v)中

所用的酸优选为羧酸，如苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸或酒石酸。最优选地，步骤(v)中所用的酸为马来酸。

将式(VII)的盐分离，优选通过过滤分离。式(VII)的盐优选为式(XI)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：

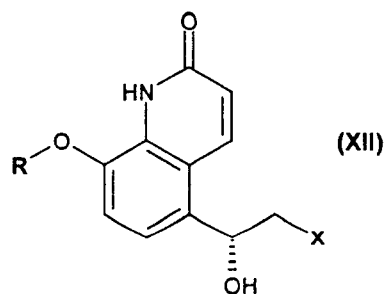


步骤(v)中所用的溶剂优选选自乙酸烷基酯，例如乙酸 $C_{1-6}$ 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；醇，例如 $C_{1-6}$ 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和戊醇；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；二烷基酮，例如丙酮和甲基异丁基酮；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和1,4-二噁烷；酸，如乙酸和丙酸；水性溶剂，如水；离子型液体；和氯代溶剂，如二氯甲烷。还可以使用溶剂的混合物。更优选地，溶剂为乙醇。

步骤(v)中所用的温度优选为约 $0^{\circ}\text{C}$ 至约 $70^{\circ}\text{C}$ 。更优选地，温度为约 $10^{\circ}\text{C}$ 至约 $60^{\circ}\text{C}$ ；最优选约 $20^{\circ}\text{C}$ 至约 $50^{\circ}\text{C}$ 。

如上所述，8-取代的氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮可以通过以下方法制备：(a)使8-(取代的氧基)-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮于手性催化剂存在下与还原剂反应，得到8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮；然后(b)于溶剂存在下用碱处理8-(取代的氧基)-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮，得到8-(取代的氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。

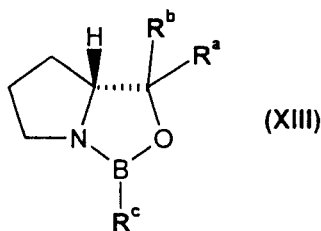
例如，在步骤(a)中，使8-取代的氧基-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮于手性催化剂存在下与还原剂反应，得到式(XII)的8-取代的氧基-5-((*R*)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮：



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

8-取代的氧基-5-卤代乙酰基-(1H)-喹啉-2-酮可以商购获得或者可以通过将相应的甲基酮卤化、例如使用国际专利申请 WO 95/25104 中所述的方法制备。所述的甲基酮可以商购获得或者可以使用 *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, 19, 341-346 中所述的方法制备。

优选地，手性催化剂为式(XIII)的氧氮杂硼杂环戊烷(oxazaborolidine)化合物：



其中  $R^a$  和  $R^b$  独立地选自脂族基团、脂环族基团、脂环族-脂族基团、芳基或芳基-脂族基团。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，且  $R^c$  选自脂族基团、脂环族基团、脂环族-脂族基团、芳基或芳基-脂族基团，其在每种情况下均可以与聚合物相连接。更优选地， $R^c$  为甲基。

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  优选为未取代的，但也可以被取代，例如被一个或多个、例如 2 个或 3 个基团、例如选自  $C_1$ - $C_7$  烷基、羟基、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CHO$ 、 $C_1$ - $C_7$  取代的氧基、 $C_2$ - $C_8$  烷酰基-氧基、卤素例如氯或氟、硝基、氰基和  $CF_3$  的基团所取代。

脂族烃基包括  $C_1$ - $C_7$  烷基、 $C_2$ - $C_7$  链烯基或其次地  $C_2$ - $C_7$  炔基。 $C_2$ - $C_7$  链烯基尤其为  $C_3$ - $C_7$  链烯基，例如 2-丙烯基或 1-、2-或 3-丁烯基。优选  $C_3$ - $C_5$  链烯基。 $C_2$ - $C_7$  炔基尤其为  $C_3$ - $C_7$  炔基，优选丙炔基。

脂环族基团包括  $C_3$ - $C_8$  环烷基或其次地  $C_3$ - $C_8$  环烯基。 $C_3$ - $C_8$  环烷基优选为环戊基或环己基。 $C_3$ - $C_8$  环烯基优选为  $C_3$ - $C_7$  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。

脂环族-脂族基团包括  $C_3$ - $C_8$  环烷基- $C_1$ - $C_7$  烷基，优选  $C_3$ - $C_6$  环烷基- $C_1$ - $C_4$  烷基，但特别是环丙基甲基。

芳基可以为例如碳环或杂环芳基，特别是苯基或特别是具有至多 4 个相同或不同的杂原子的适宜的 5-或 6-元的和单环或多环的基团，所述的杂原子如氮、氧或硫原子，优选 1、2、3 或 4 个氮原子、氧原子或硫原子。适宜的 5-元杂芳基包括一氮杂-、二氮杂-、三氮杂-、四氮杂-、一氧杂-或一硫杂-环状芳基，如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基和噻吩基，适宜的 6-元基团特别是吡啶基。适宜的多环基团为蒽基、菲基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯或茈基。芳基可以被例如  $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SO_3H$ 、 $CHO$  单取代或被  $OH$  或  $CHO$  和  $SO_3H$  二取代。

芳基-脂族基团包括苯基- $C_1$ - $C_7$  烷基、苯基- $C_2$ - $C_7$  链烯基和苯基- $C_2$ - $C_7$  炔基。

合适的聚合物包括聚苯乙烯(PS)、交联 PS(J)、聚乙二醇(PEG)或硅胶残余物(Si)。实例有  $NH-R^d$ ，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，且  $R^f$  为聚苯乙烯、交联聚苯乙烯、聚乙二醇或硅胶残余物。

用于还原 8-(取代的氧基)-5-卤代乙酰基-(1*H*)-喹啉-2-酮的还原剂优选为硼烷试剂，如硼烷-四氢呋喃复合物、硼烷-*N,N*-二乙基苯胺复合物或硼烷-二甲硫复合物。特别优选硼烷-四氢呋喃复合物。氧氮杂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]-氧氮杂硼杂环戊二烯(oxazaborole)，也称作(*R*)-2-甲基-CBS-氧氮杂硼杂环戊烷(Me-CBS)。

在步骤(a)中优选使用溶剂。优选的溶剂包括：乙酸烷基酯，例如乙酸  $C_{1-6}$  烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；烷基胺，例如  $C_{1-6}$  烷基胺；低级烷基醇，例如  $C_{1-6}$  烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁

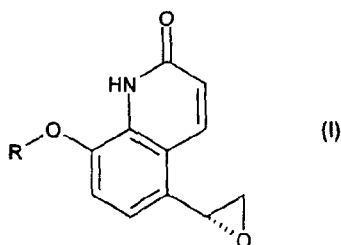
醇和戊醇；脂族 C<sub>6-12</sub> 烃，例如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和 1,4-二噁烷；水性溶剂，如水；离子型液体；和氯代溶剂，如二氯甲烷。还可以使用溶剂的混合物。用于步骤(a)中的优选溶剂为四氢呋喃。

步骤(a)中所用的温度优选为约 -10°C 至约 80°C。更优选地，温度为约 0°C 至约 50°C。

8-取代的氧基-5-((R)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮优选为 8-苯基甲氧基-S-((R)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮。

任选地，8-取代的氧基-5-((R)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮产物可以通过本领域已知的各种技术如结晶法纯化，并且可以任选地于炭存在下进行。

在步骤(b)中，于溶剂存在下用碱处理 8-取代的氧基-5-((R)-2-卤素-1-羟基-乙基)-(1H)-喹啉-2-酮，得到 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮。8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-(1H)-喹啉-2-酮具有式(I)的结构：



其中 R 为保护基。

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。还可以使用碱的混合物。该碱最优选为碳酸钾。

步骤(b)中所用的溶剂优选选自乙酸烷基酯，例如乙酸 C<sub>1-6</sub> 烷基酯，如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；醇，例如 C<sub>1-6</sub> 烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇；脂族 C<sub>6-12</sub> 烃，例如异辛烷、庚烷；二甲基甲酰胺；芳烃，如甲苯和苯；二烷基酮，例如丙酮、甲基异丁基酮；乙腈；杂环，如四氢呋喃；二烷基醚，例如二异丙基醚、2-甲氧基乙基醚和 1,4-二噁烷；水性溶剂，如水；离子型液体；和氯代溶剂，如二氯甲烷。还可以使用溶

剂的混合物。步骤(b)中所用的优选溶剂为丙酮和水的混合物。

步骤(b)中所用的温度优选为约 10℃ 至约 160℃。更优选地，温度为约 30℃ 至约 80℃；最优选约 50℃ 至约 60℃。

8-取代的氧基-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。

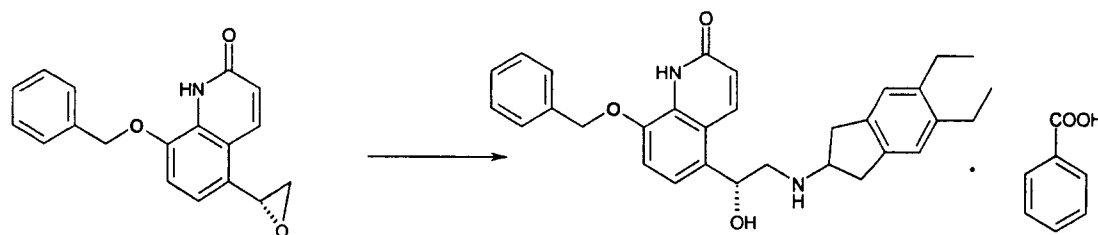
任选地，8-取代的氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮产物可以通过本领域已知的各种技术中的任何一种如结晶法纯化。

尤其优选用甲苯或丙酮结晶，并且可以任选地于炭存在下进行。

通过下列实施例举例说明本发明。

### 实施例 1

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

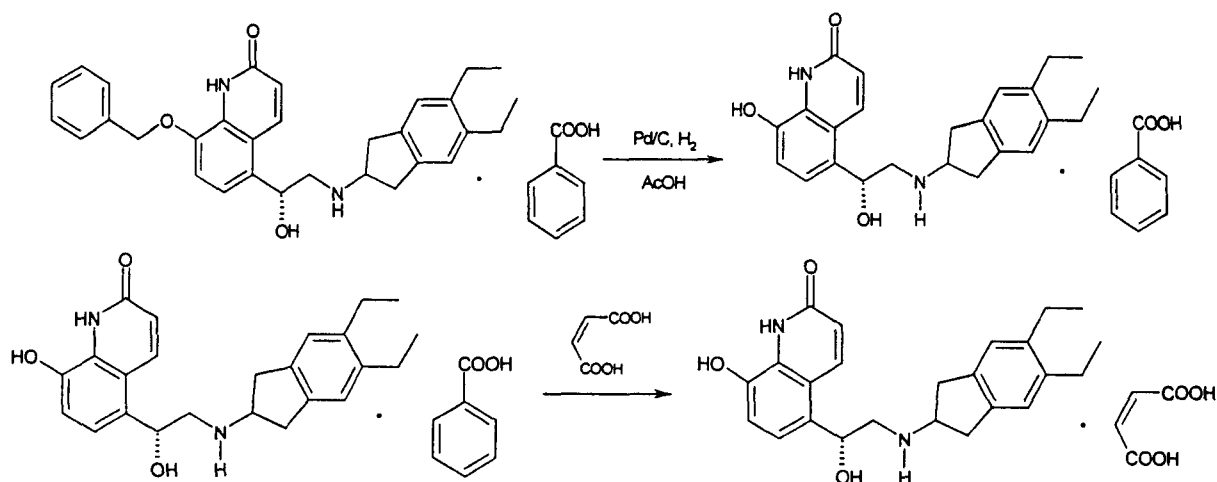


在配有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝管的 1L 的 4-颈烧瓶中加入 30.89 克 2-氨基-5,6-二乙基茛满和二乙二醇二甲醚。向该溶液中加入 36.4 克 8-苯基甲氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮。将所得的混悬液加热至 110℃ 的温度，并在该温度下搅拌 15 小时。将所得的棕色溶液冷却至 70℃。在 70℃ 下，加入 210mL 乙醇，随后加入 30.3 克苯甲酸在 140mL 乙醇中的溶液。将溶液冷却至 45-50℃ 并引入晶种。将所得混悬液冷却至 0-5℃。

通过过滤分离 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-酮苯甲酸盐粗品，并用 150mL 乙醇分三份进行洗涤。通过用 1400mL 乙醇重结晶纯化湿滤饼，得到 50.08g 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-酮苯甲酸盐纯品，为白色结晶性粉末。

## 实施例 2

### 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-酮马来酸盐的制备



在 1L 的氢化容器中加入 40 克 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-酮苯甲酸盐和 400mL 乙酸。加入 5% 披钨碳(5.44g)，将反应物氢化 2-8 小时，直至完全转化为 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。将混合物通过一层助滤剂过滤。将滤液在真空(100mbar)、50-60℃下浓缩至体积为 70-90mL。将残余物溶解在 400mL 乙醇中并加热至 50-60℃。加入 11.6g 马来酸在 24mL 乙醇中的溶液，在内部温度 50℃下，将所得的澄清溶液用 350mg 在 20mL 异丙醇中的微粉化的 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-酮引入晶种。通过缓慢冷却至 0-5℃将产物结晶。

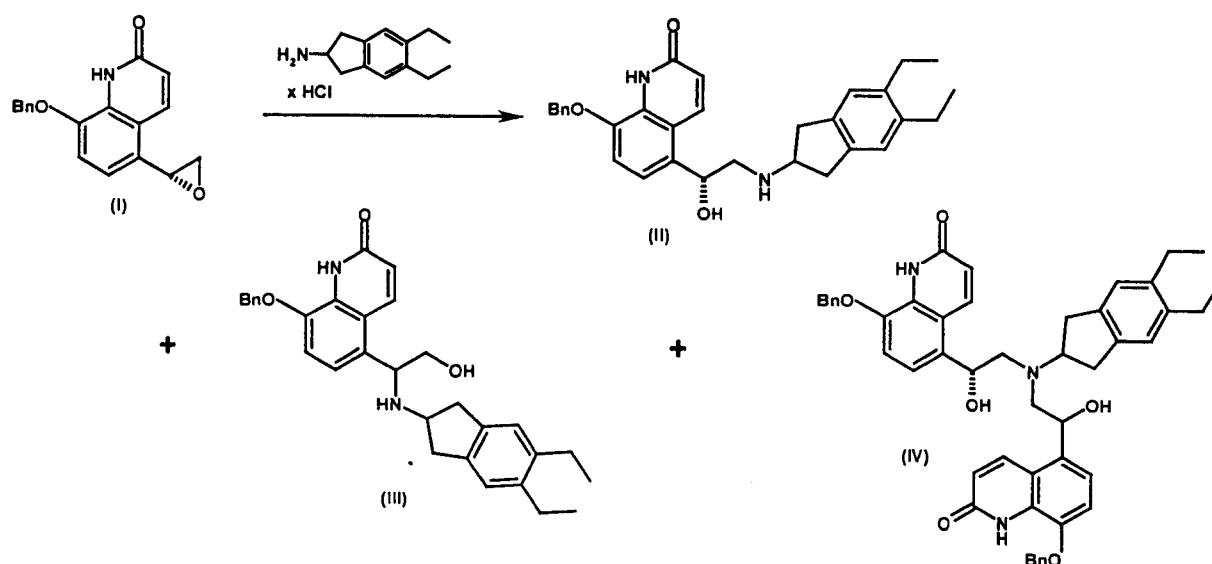
过滤并用 50mL 乙醇洗涤，随后用 25mL 异丙醇洗涤，得到 65g 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮马来酸盐粗品，通过用 1.36L 乙醇结晶将其进一步纯化。由此得到 24.3g 5-[(R)-2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮马来酸盐纯品，为白色结晶性粉末。

### 实施例 3

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

在配有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝管的 1L 的 4-颈烧瓶中加入 30.89 克 2-氨基-5,6-二乙基茚满和二乙二醇二甲醚。向该溶液中加入 36.4 克 8-苯基甲氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮。将所得的混悬液加热至 110℃ 的温度，并在该温度下搅拌 15 小时。将所得的棕色溶液冷却至 70℃。

反应如下进行：



通过 HPLC 测定，反应混合物含有 68.7% 式(II)化合物、7.8% 式(III)化合物和 12.4% 式(IV)化合物。将反应混合物分成若干等份，每一份分别用选自苯甲酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸和盐酸的酸处理。结果概括在如下的表 1 中：

表 1

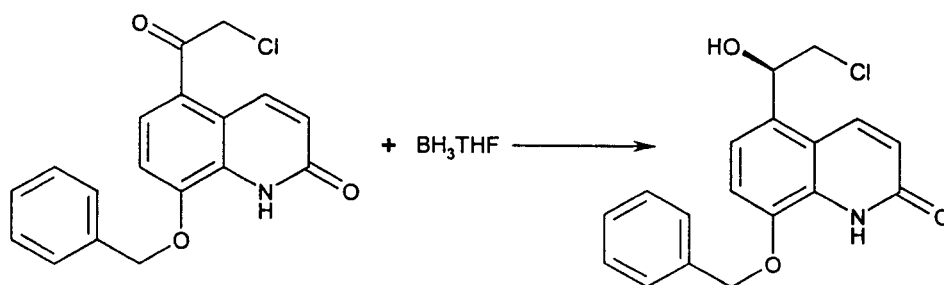
盐	纯度[% (面积)]	产率[%]
苯甲酸盐	96	60
马来酸盐	98	28
富马酸盐	97	48
琥珀酸盐	98	30
酒石酸盐	98	25
盐酸盐	87	25

如表 1 中所列出的, 百分比产率是基于 8-取代的氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮的量, 纯度是基于式(II)的盐, 通过 HPLC 进行测定。

因此, 已经令人惊奇地发现: (a) 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-酮盐的产率可以通过形成 5-[(*R*)-2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代的氧基-(1*H*)-喹啉-2-酮的酸盐而显著增加; (b) 所述的酸盐可以被转化为 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-酮的盐, 而无需分离 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-酮的游离碱。

#### 实施例 4

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

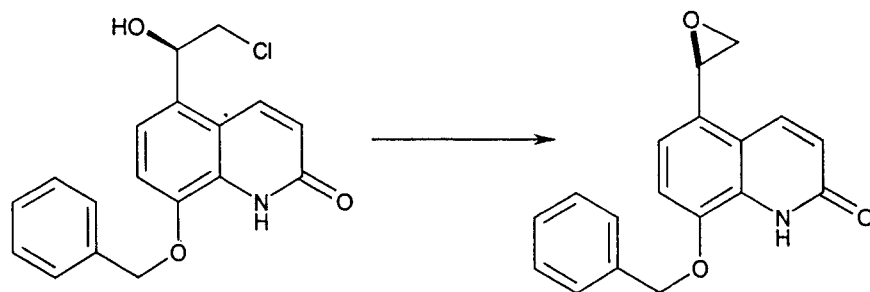


在氮气氛下, 在配有机机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝管的干燥的 3L 4-颈烧瓶中加入 50g 8-(苯基甲氧基)-5-( $\alpha$ -氯乙酰基)-(1*H*)-喹啉

-2-酮和 600mL 干燥的 THF。然后加入 15mL 1 摩尔的(R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-(1*H*,3*H*)-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]-氧氮杂硼杂环戊二烯在甲苯中的溶液。将混合物冷却至内部温度为 0-2℃, 在将内部温度保持在 0-2℃的同时, 于 1-2 小时期间加入 153mL 1 摩尔的 BH<sub>3</sub> 在 THF 中的溶液。在内部温度 0-2℃下将反应再搅拌 1 小时, 然后加入 65mL 甲醇淬灭反应。将所得的溶液温热至 25℃, 并浓缩至体积为 250mL (50℃/200mbar)。向该浓缩物中加入 713mL 水和 37g HCl 37%的混合物。加入期间, 8-(苯基甲氧基)-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮沉淀为几乎无色的沉淀。将所得的混悬液在 25℃下搅拌 30 分钟, 过滤并用 220mL 水分数份进行洗涤。于 50℃下在真空干燥器中干燥 12 小时, 得到 47.41g 8-(苯基甲氧基)-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮, 为淡黄色粉末。

### 实施例 5

#### 8-(苯基甲氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮的制备



在配有机械搅拌器、温度计、加料漏斗和回流冷凝管的 3L 的 4-颈烧瓶中加入 50g 8-(苯基甲氧基)-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮、52.42g 碳酸钾、2500mL 丙酮和 25mL 水。将混合物在搅拌下加热至回流。保持回流 5-10 小时, 直至过程控制显示 8-苯基甲氧基-5-((*R*)-2-氯-1-羟基-乙基)-(1*H*)-喹啉-2-酮完全转化为 8-苯基甲氧基-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮。当反应完全时, 将热(45-50℃)反应混合物过滤以除去无机盐。残余物用数份丙酮洗涤, 将合并的母液和丙酮洗液浓缩至体积为 450mL。在 25℃下, 向所得的混悬液中加入 235mL 庚烷, 然后将混悬液冷却至内部温度为 0-2℃并在该温度下搅拌 2-3 小时。过滤并洗涤, 得到 8-苯基甲氧基

---

-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮粗品,将其用甲苯重结晶。由此得到 36.7g 8-(苯基甲氧基)-5-(*R*)-环氧乙烷基-(1*H*)-喹啉-2-酮,为几乎无色的固体。