

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D265/30

[12] 发明专利说明书

C07C215/30 C07C271/16

C07C 33/30 C07D303/08

C07D309/12 C07C 47/273

C07C 33/48



[21] ZL 专利号 00811143.X

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1183121C

[22] 申请日 2000.7.7 [21] 申请号 00811143.X

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 9 [33] FR [31] 99/09061

[86] 国际申请 PCT/FR2000/001966 2000.7.7

[87] 国际公布 WO2001/004105 法 2001.1.18

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.31

[71] 专利权人 圣诺菲 - 合成实验室公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 A·奥洛姆巴德 F·伯农

S·博纳福瓦 A·比尔戈斯

C·卡波斯 E·卢卡斯

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

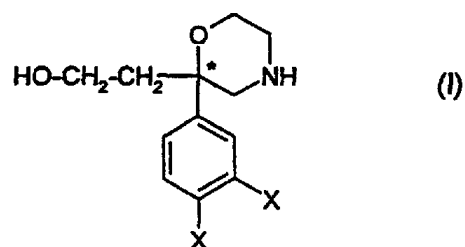
代理人 马崇德 钟守期

权利要求书 16 页 说明书 47 页

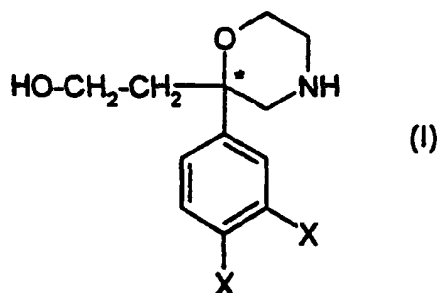
[54] 发明名称 2-(2-芳基吗啉-2-基)-乙醇
和中间体的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及呈对映体纯形式的通式(I)化合物、其与无机酸或有机酸的盐或者与光学活性有机酸的盐的新制备方法,其中X表示卤素原子。本发明还涉及通式(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XIII)、(XIV)、(XIX)和(XX)的中间体化合物。最后,本发明涉及呈对映体纯形式的通式(I)化合物及其与光学活性有机酸的光学活性盐。



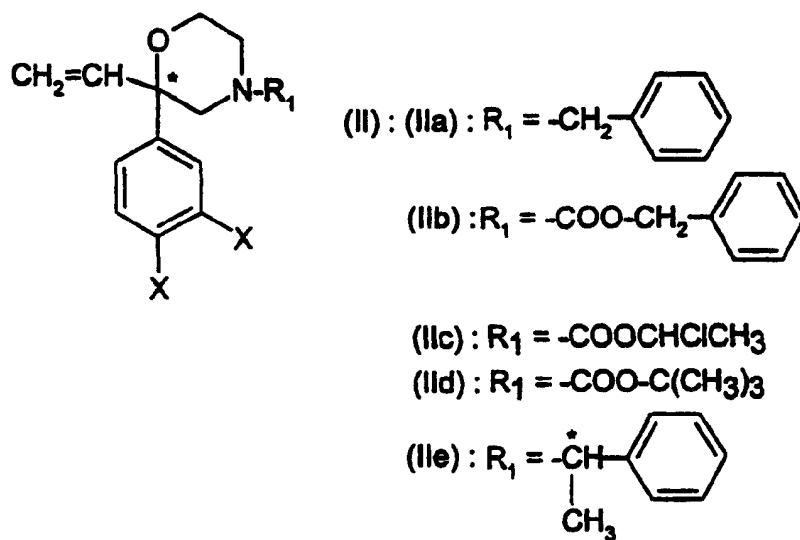
1. 呈对映体纯形式的如下通式 (I) 化合物或者与光学活性有机酸的盐的制备方法:



5

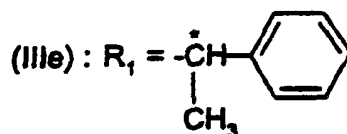
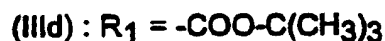
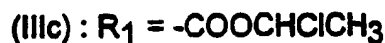
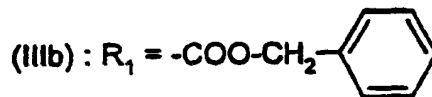
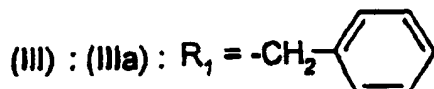
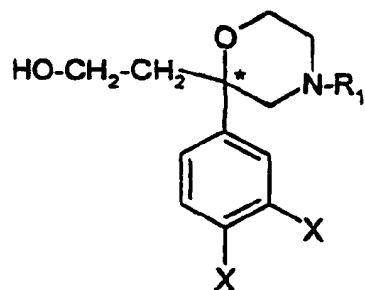
其中, X 表示卤素原子, 其特征在于:

a) 将外消旋形式的、非对映体混合物形式的或者对映体纯形式的下式化合物:



10

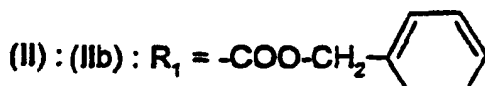
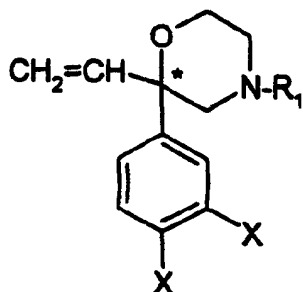
其中, X 如在通式 (I) 化合物中所定义, 而 R_1 表示选自苄基、苄氧羰基、1-氯乙氧羰基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基的 N-保护基团, 先进行硼氢化反应, 然后进行氧化反应, 得到为外消旋形式的、非对映体混合物形式的或者对映体纯形式的下式化合物:



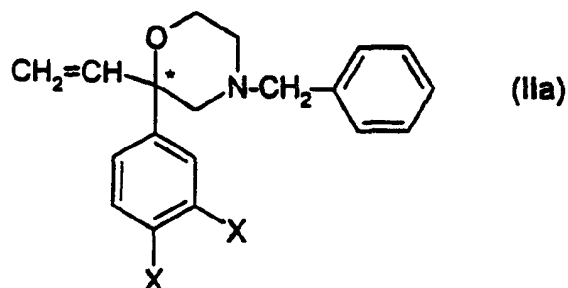
b) 将如此得到的通式 (III) 化合物解保护;

c) 当如此得到的通式 (I) 化合物是外消旋的形式时, 通过将其转化为一种与光学活性有机酸的盐来分离成为对映体。

2. 如权利要求 1 的方法, 其特征在于, 用下面叙述的方法制备呈对映体纯形式或外消旋形式的如下通式的化合物:

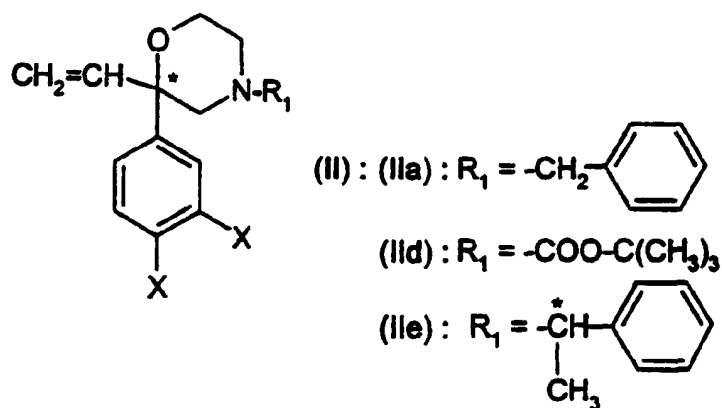


10 其中, X 表示卤素原子, R_1 表示苄氧羰基或 1-氯乙氧羰基, 该方法是在碱存在下, 同时有溶剂或者没有溶剂, 将呈对映体纯形式或外消旋形式的下式化合物与氯甲酸苄酯或氯甲酸 1-氯乙酯反应:

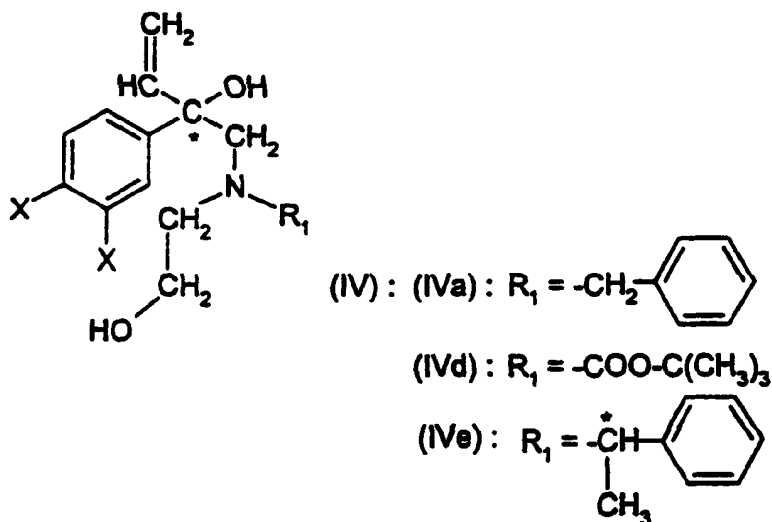


其中 X 如权利要求 2 的通式 (II) 的化合物中所定义。

3. 如权利要求 1 或 2 中之一的方法，其特征在于，通过下面的
 5 反应制备呈对映体纯形式、非对映体混合物形式或外消旋形式的如下
 式化合物：

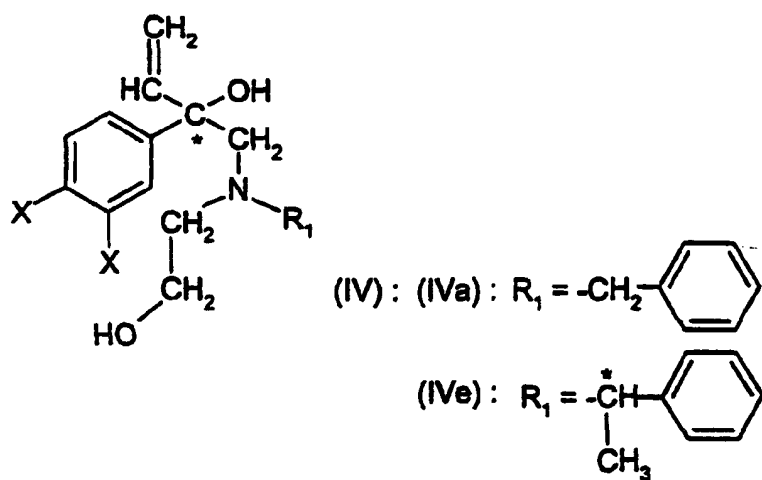


- 其中，X 表示卤素原子， R_1 表示苄基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基，
 10 该反应是，将呈对映体纯形式、非对映体混合物形式或外消旋形式
 的下式化合物环化，



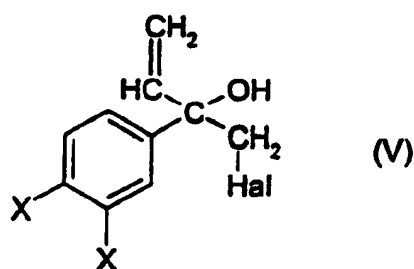
其中, X 和 R_1 都如权利要求 3 的通式 (II) 化合物中所定义。

4. 如权利要求 3 的方法, 其特征在于, 通过下面的反应制备呈
5 对映体纯形式的下式化合物:



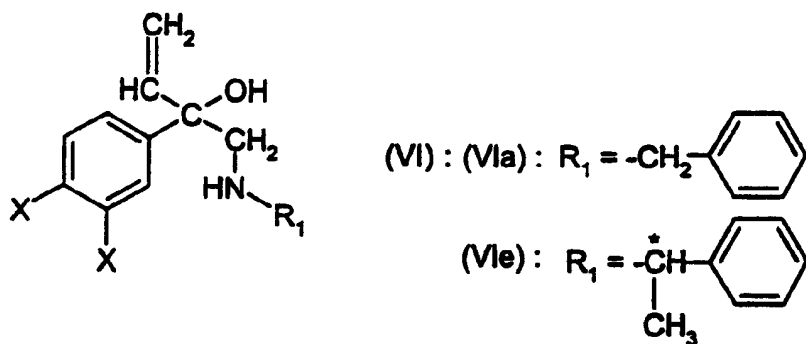
其中, X 表示卤素原子, R_1 表示苄基或 α -甲基苄基:

- a) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 使呈外消旋形式的下式化合物:

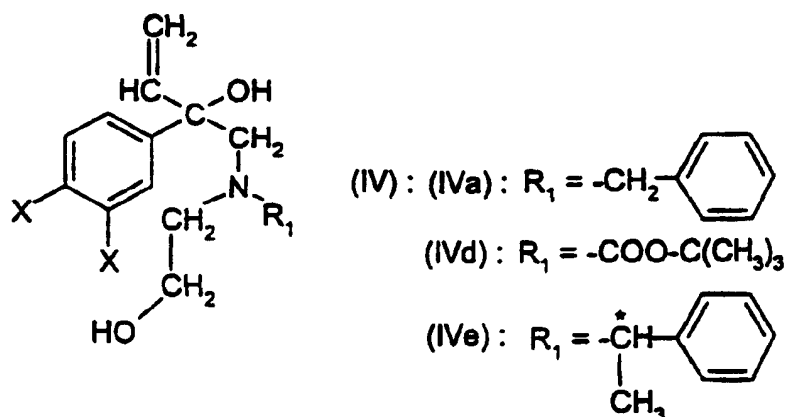


其中，X 如权利要求 4 的通式 (IV) 的化合物中所定义，Hal 表示卤原子；

- 5 与苄胺或 R(+) 或 S(-)- α -甲基苄胺反应，得到呈外消旋形式的下式化合物：

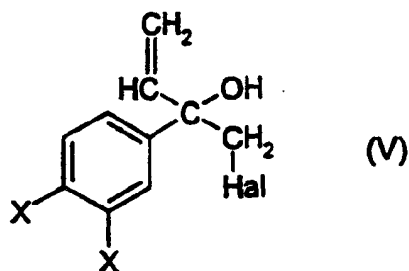


- b) 将如此得到的通式 (VI) 化合物的对映体或非对映体分离；
- 10 c) 将对映体纯的通式 (VI) 化合物进行如下的反应：
- 在惰性溶剂中，在酸催化剂存在下与环氧乙烷反应；或者
- 在惰性溶剂中，在碱存在下与通式 $Hal''''-CH_2-CH_2-O-R_2$ (XXI) 反应，其中 R_2 表示 O-保护基团， Hal'''' 表示卤素原子，然后进行 O 保护基团的解保护。
- 15 5. 如权利要求 4 的方法，其特征在于，在步骤 a) 中，使用了其中 Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物。
6. 如权利要求 3 的方法，其特征在于，用下面的方法制备呈外消旋形式或非对映体混合物形式的下式化合物：



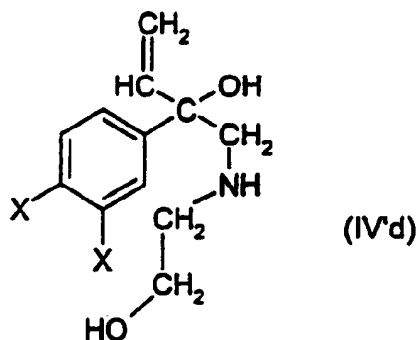
其中, X 表示卤素原子, R_1 表示苄基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基:

- a) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将下式的呈外消旋形式的化合物或者与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应, 或者与 2-氨基-1-乙醇反应,
- 5 或者与 (R) 或 (S)-2-(α -甲基苄基氨基)-1-乙醇反应:



其中, X 如权利要求 6 的通式 (IV) 化合物中所定义, Hal 表示卤素原子;

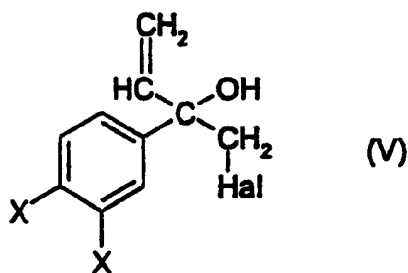
- 10 b) 当在步骤 a) 中使用通式 (V) 的化合物与 2-氨基-1-乙醇时, 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将如此得到的化合物:



与二叔丁基二碳酸酯反应得到通式 (IV'd) 化合物。

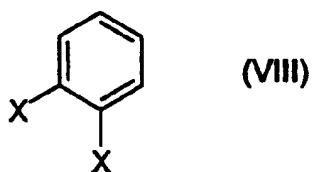
7. 如权利要求 6 的方法，其特征在于，使用其中 Ha1 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物。

8. 如权利要求 4 或 6 中之一的方法，其特征在于，用如下的反应制备下式的化合物：



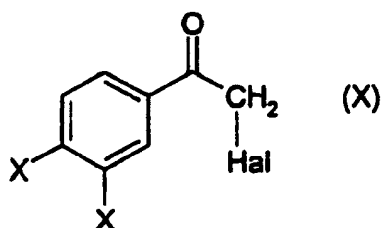
10 其中，X 表示卤素原子，Hal 表示卤素原子：

a) 在惰性溶剂中，在 Lewis 酸存在下，将下式的化合物



其中 X 如权利要求 8 的通式 (V) 的化合物中所定义；

15 与通式 $\text{Hal}'\text{-CO-CH}_2\text{-Hal}$ (IX) 反应，其中 Hal' 和 Hal 表示卤素原子，得到下式 (X) 的化合物：

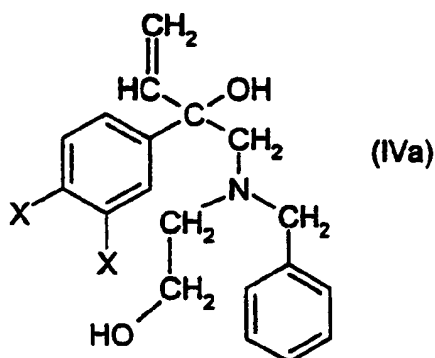


- b) 在惰性溶剂中，将如此得到的通式 (X) 化合物与通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Hal}''$ (XI) 的化合物反应，然后进行水解，得到通式 (V) 化合物，其中 Hal'' 表示卤素原子。

9. 如权利要求 8 的方法，其特征在于，制备其中 Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物。

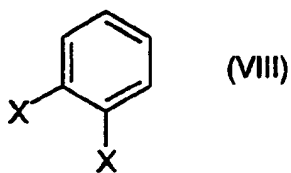
10. 如权利要求 8 的方法，其特征在于，在步骤 a) 中，使用其中 Hal' 和 Hal 各自独立地表示氯原子或溴原子的通式 (IX) 化合物，而在步骤 b) 中，使用 Hal'' 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 化合物。

11. 如权利要求 3 的方法，其特征在于，用下面的反应制备呈外消旋形式的下式化合物：



其中，X 表示卤素原子：

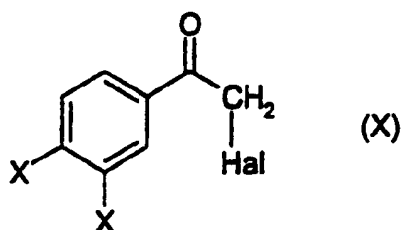
a) 在惰性溶剂中，在 Lewis 酸存在下，将下式的化合物



其中 X 如权利要求 11 的通式 (IVa) 的化合物中所定义;

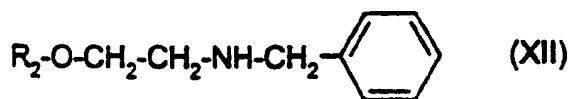
与通式 $\text{Hal}'\text{-CO-CH}_2\text{-Hal}$ (IX) 反应, 其中 Hal' 和 Hal 表示卤素原子,

5 得到下式的化合物:



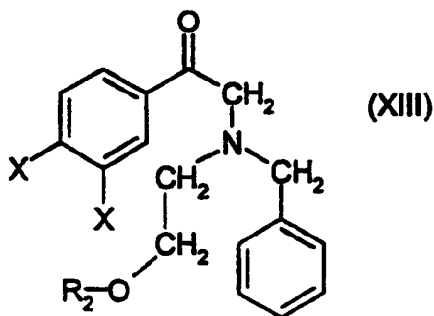
b) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将如此得到的通式 (X) 化合物
与下式化合物反应,

10



其中, R_2 表示 O-保护基团,

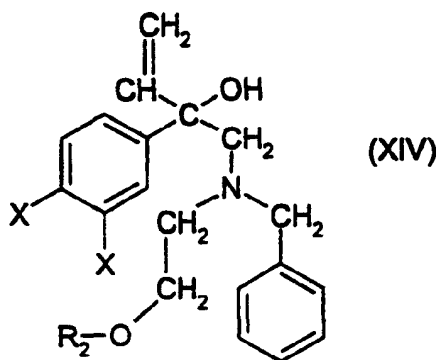
得到下式的化合物:



15

c) 在惰性溶剂中, 将如此得到的通式 (XIII) 的化合物与其中 Hal''

表示卤素原子的通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Hal}''$ (XI) 的化合物反应, 得到下式的化合物:

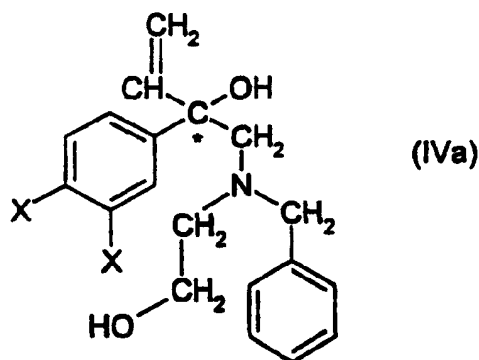


5 d) 将通式 (XIV) 的化合物解保护。

12. 如权利要求 11 的方法, 其特征在于, 在步骤 a) 中使用其中 Hal 和 Hal' 各自独立地表示氯原子或溴原子的通式 (IX) 化合物, 而在步骤 b) 中使用其中 R_2 表示四氢吡喃-2-基的通式 (XII) 化合物, 在步骤 c) 中使用其中 Hal'' 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 化合物。

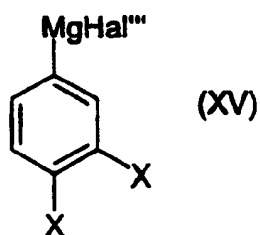
10

13. 如权利要求 3 的方法, 其特征在于, 用下面的反应制备呈对映体纯形式的下式化合物:



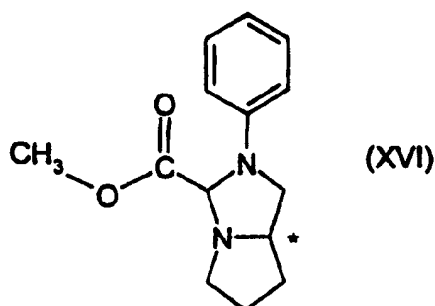
15 其中 X 表示卤素原子:

a) 在惰性溶剂中, 在氯化镁存在下, 将下式的化合物:



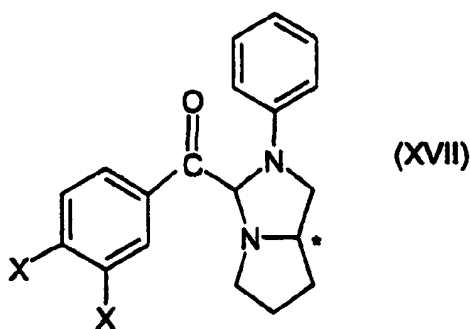
其中，X如权利要求13的通式(IVa)的化合物中所定义，Ha1'''表示卤素原子，

- 5 与下式的(R)或(S)-2-苯基六氢-吡咯并[1,2-c]-咪唑-3-羧酸甲酯反应，

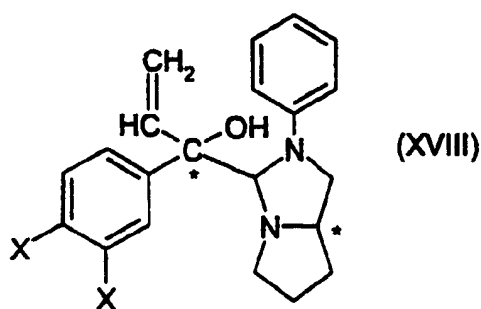


然后进行水解，就得到呈对映体纯形式的下式的化合物：

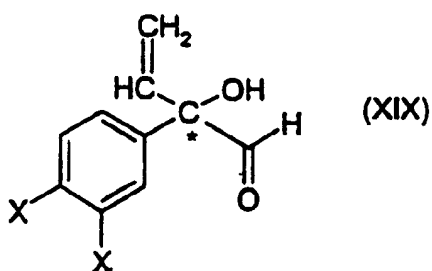
10



b) 在惰性溶剂中，将如此得到的通式(XVII)化合物与其中 Ha1''表示卤素原子的如下通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Ha1}''$ (XI) 化合物反应，然后水解，得到呈对映体纯形式的下式的化合物，



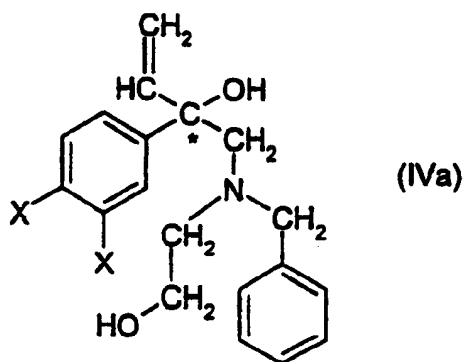
c) 在与水混合的惰性溶剂中，通过酸的作用将如此得到的通式 (XVIII) 化合物水解，得到对映体纯形式的下式化合物：



5

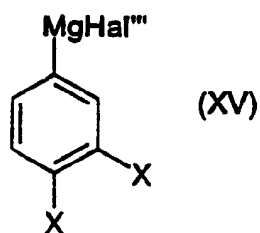
d) 在惰性溶剂中，在酸存在下，将如此得到的通式 (XIX) 化合物与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应，然后借助于还原剂将中间形成的亚胺还原。

14. 如权利要求 3 的方法，其特征在于，用下面的反应制备呈对映体纯形式的下式化合物：

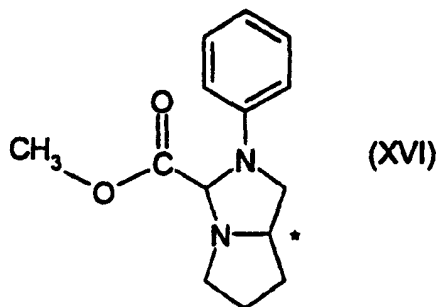


其中，X 表示卤素原子：

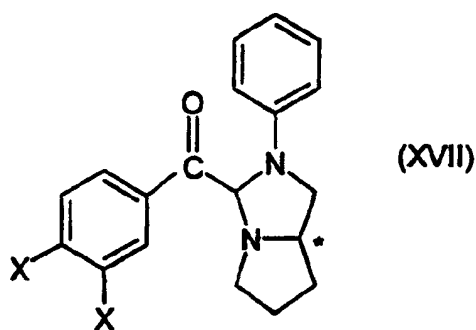
a) 在惰性溶剂中, 在氯化镁存在下, 将如下式的化合物



5 其中, X 如权利要求 14 的通式 (IVa) 的化合物中所定义, Hal''' 表示卤素原子,
与下式的 (R) 或 (S)-2-苯基六氢-吡咯并[1,2-c]-咪唑-3-羧酸甲酯反应,

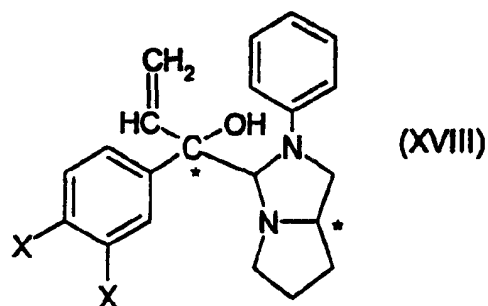


10 然后进行水解, 就得到呈对映体纯形式的下式化合物:

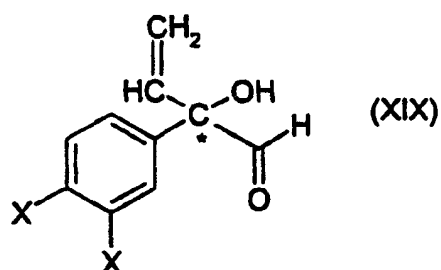


b) 在惰性溶剂中, 将如此得到的通式 (XVII) 化合物与其中 Hal''' 表示卤素原子的如下通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Hal}'''$ (XI) 化合物反应, 然后水解, 得到呈对映体纯形式的下式的化合物,

15

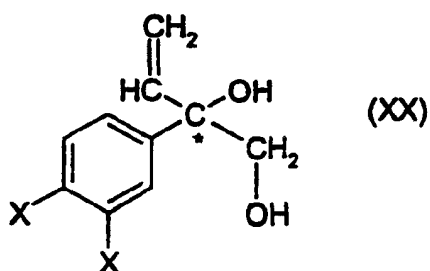


c) 在与水混合的惰性溶剂中，通过酸的作用将如此得到的通式 (XVIII) 化合物水解，得到对映体纯形式的下式化合物：

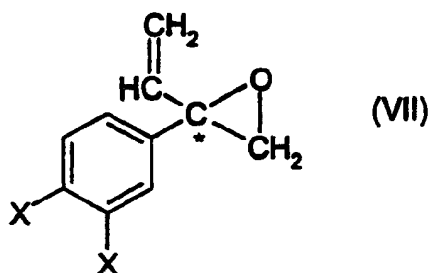


5

d) 在惰性溶剂中，借助于还原剂将如此得到的通式 (XIX) 进行还原，得到下式化合物：



10 e) 将如此得到的通式 (XX) 化合物环化，得到呈对映体纯形式的下式化合物：



f) 在惰性溶剂中，在碱存在下，将如此得到的通式 (VII) 化合物与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应。

- 5 15. 如权利要求 13 或 14 中之一的方法，其特征在于，在步骤 a) 中使用其中 $\text{Ha1}'''$ 表示氯原子或溴原子的通式 (XV) 化合物，而在步骤 b) 中使用其中 $\text{Ha1}''$ 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 化合物。

16. 如权利要求 1 或 2 中之一的方法，其特征在于，制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (I)、(IIb) 或 (IIc) 的化合物。

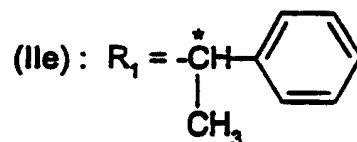
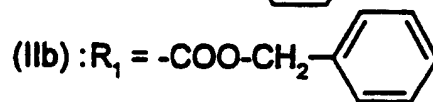
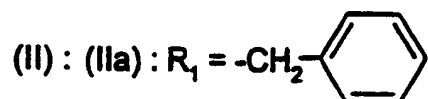
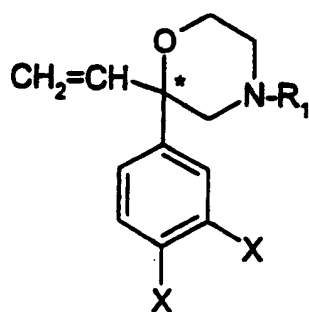
- 10 17. 如权利要求 3 的方法，其特征在于，制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (IIa)、(IId) 或 (IIe) 的化合物。

18. 如权利要求 4 的方法，其特征在于，制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (IVa) 或 (IVe) 的化合物。

- 15 19. 如权利要求 6 的方法，其特征在于，制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (IVd) 的化合物。

20. 如权利要求 8 的方法，其特征在于，制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (V) 的化合物。

21. 呈外消旋形式、对映体纯形式或非对映体混合物形式的下式化合物，或其与无机酸或有机酸的盐：



其中，X表示卤素原子， R_1 表示选自苄基、苄氧羰基、1-氯乙氧羰基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基的N-保护基团。

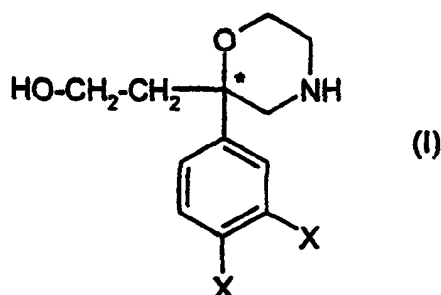
2-(2-芳基吗啉-2-基)-乙醇和中间体的制备方法

技术领域

- 5 本发明的目的是呈绝对映体形式的取代 2-(2-芳基吗啉-2-基)乙醇衍生物的新制备方法以及在此方法中使用的中间化合物。

背景技术

- 如下式的取代 2-(2-芳基吗啉-2-基)乙醇衍生物是制备速激肽受体拮抗化合物的关键中间体，这在比如国际申请 WO 96/23787 和申请
10 EP-A-776893 中有所叙述。



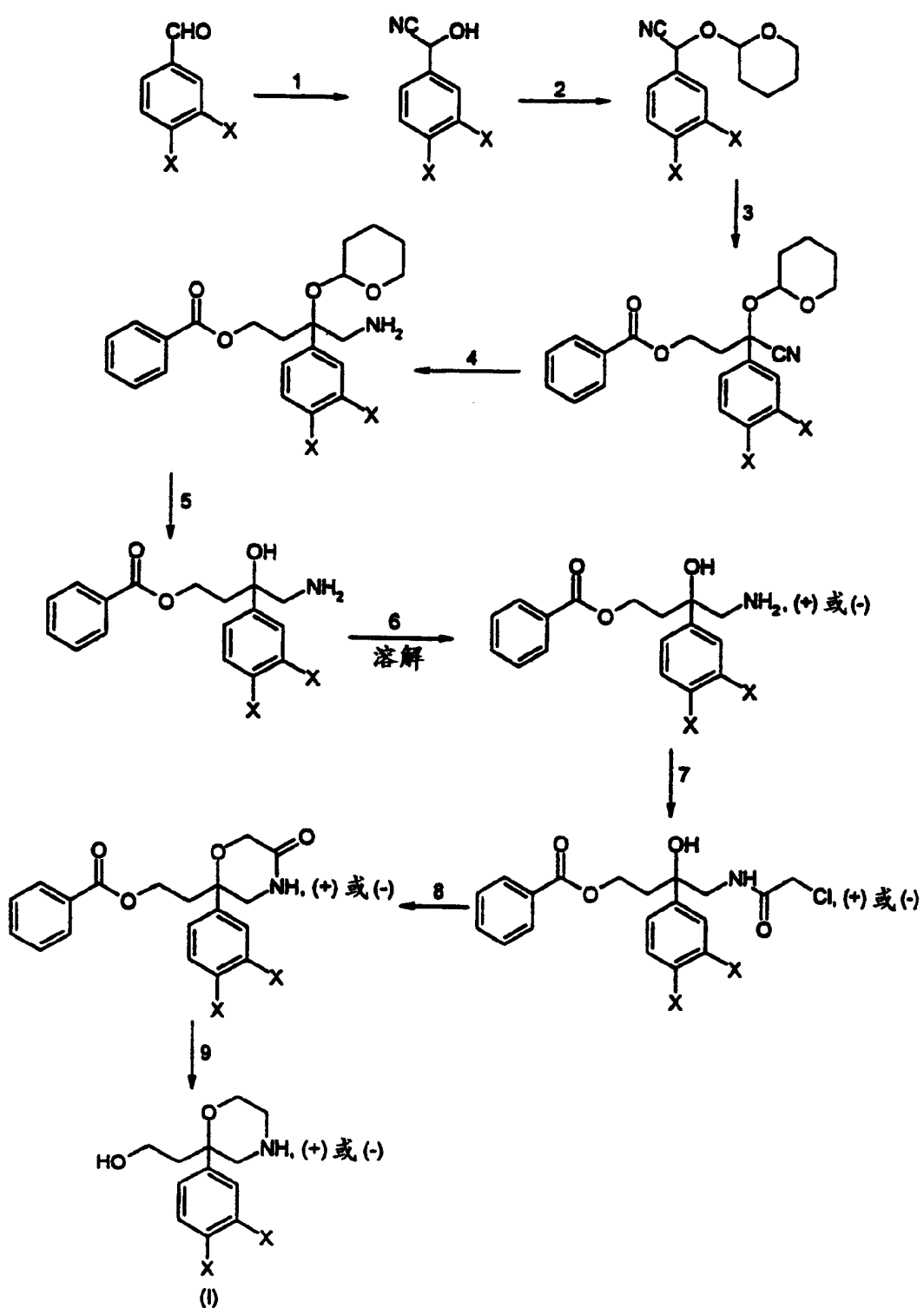
- 其中，X 表示卤素原子，*表示非对称碳的位置。另外，比如(R)-(+)-3-{1-[2-(4-苯甲酰基-2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基)-乙基]-4-苯基哌啶-4-基}-1,1-二甲基脲被叙述作为神经激肽 A 的人 NK₂ 受体的选择性强拮抗剂 (X. Emonds-Alt 等人在 Neuropeptides, 1997, 31 (5), 449 ~ 458 中)，因此，它可以特别用来治疗呼吸系统、胃肠系统、泌尿系统、免疫系统、心血管系统和中枢神经系统的感染以及疼痛和头疼。

所谓“卤素原子”指的是溴原子、氯原子、氟原子或碘原子。

- 20 本发明的目的优选是绝对映体的通式 (I) 化合物的新制备方法，其中 X 表示氯原子或氟原子。

在国际申请 WO96/23787 中叙述了通式 (I) 化合物的制备方法，是按照下面的示意式 1 进行的，其中 X 表示卤素原子。

示意式 1



5 但是，此方法具有缺点，使其无法用于各种工业规模的应用中。

比如，用此方法制备的分子中 X 表示氟原子的通式 (I) 化合物，其收率很低，按照申请书 WO 96/23787 的叙述，由原料苯甲醛计算为大约 1~2%。

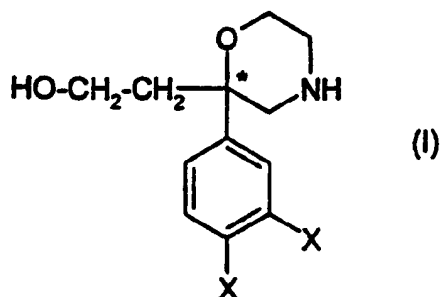
5 按照在 Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3251~3262 中叙述的对映体选择性的方法也可以制备其中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (I) 化合物。但是，此方法的缺点是，使用的原料如二鲸蜡烯（二烯酮）和试剂比如二氯-二(三苯基膦)化钨 (II)、AD-mix-® 或偶氮二羧酸二乙酯，它们的价格都使得以工业规模生产通式 (1) 化合物变得无法承受。

10 现在已经找到了对映体纯的通式 (I) 化合物的新制备方法，其原料和试剂都很简单，收率达到大约 5~25%。

发明内容

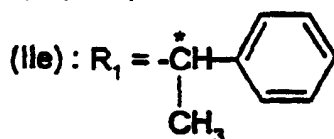
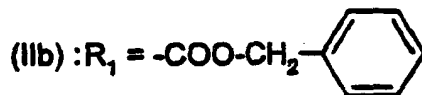
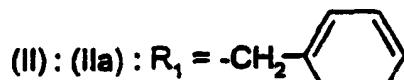
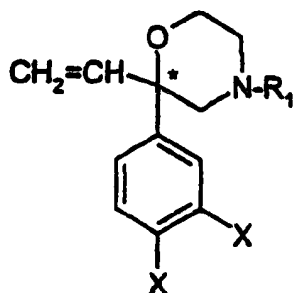
因此，按照本发明的一个方面，其目的是呈对映体纯的如下式化合物、其与无机酸或有机酸的盐，或者与光学活性有机酸的盐的制备

15 方法 A:



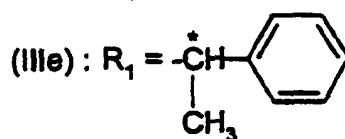
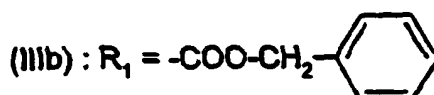
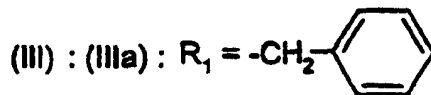
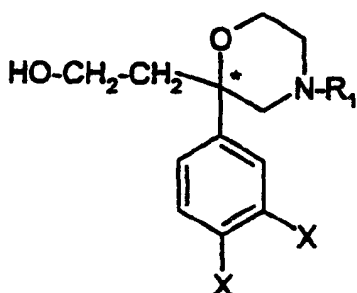
其中，X 表示卤素原子，该方法的特征在于：

20 a) 将外消旋形式的、非对映体混合物形式的或者对映体纯形式的下式化合物：



其中, X 如在通式 (I) 化合物中所定义, 而 R_1 表示选自苄基、苄氧羰基、1-氯乙氧羰基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基的 N-保护基团,

- 5 转变为外消旋形式的、非对映体混合物形式的或者对映体纯形式的下式化合物:



b) 将如此得到的通式 (III) 化合物解保护;

- 10 c) 如有必要, 当如此得到的通式 (I) 化合物是外消旋的时, 进行对映体的分离, 并任选地将对映体纯的通式 (I) 化合物转化为其与无机酸或有机酸盐中的一种。

在方法 A 中, R_1 优选表示苄基或苄氧羰基。

当 X 表示氯原子时, 在方法 A 中, R_1 优选表示叔丁氧羰基或 1-氯乙氧羰基。

5 当在方法 A 中, 在步骤 a) 和 b) 中使用非外消旋和保存手性的反应时, 能够用对映体纯的通式 (II) 化合物作为原料, 直接制备对映体纯的通式 (I) 化合物。

在方法 A 的步骤 a) 中, 按照现有技术公知的传统方法把通式 (II) 化合物转化为通式 (III) 化合物。

10 在步骤 a) 中, 优选让通式 (II) 化合物先进行硼氢化反应, 然后进行氧化反应, 得到通式 (III) 化合物。

按照传统的方法, 比如在 J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, (25), 7765 ~ 7770 或在 J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4708 ~ 4712 中叙述的方法, 进行通式 (II) 的非对称烯烃的硼氢化反应, 然后立即就地进行得到的有机硼烷的氧化反应。

15 使用的硼氢化试剂是本领域技术人员已知的, 是一种硼烷的络合物, 比如硼烷-四氢呋喃络合物或硼烷-甲硫醚络合物, 或者是 9-硼双环[3.3.1]壬烷, 即 9-BBM。使用的硼烷也可以按照传统方法由比如硼氢化钠或硼氢化锂和酸比如 Lewis 酸就地形成。

20 优选使用硼烷-四氢呋喃络合物、9-硼双环[3.3.1]壬烷或由三甲基甲硅基氯与硼氢化钠的反应就地产生的硼烷。

当使用硼烷-四氢呋喃络合物时, 每摩尔的通式 (II) 化合物用 0.3 ~ 1.5 摩尔的络合物参加反应。

当使用 9-硼双环[3.3.1]壬烷时, 每摩尔的通式 (II) 化合物用 1 ~ 1.5 摩尔的壬烷参加反应。

25 当通过三甲基甲硅基氯与硼氢化钠反应就地产生硼烷时, 每摩尔的通式 (II) 化合物用 3 ~ 5 摩尔的硼氢化钠参加反应。

硼氢化反应在惰性溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷或二乙二醇二甲醚, 或者如芳烃, 象甲苯或二甲苯中, 在环境温度至溶剂回流温度的温度下, 进行 5 ~ 48 小时。

30 然后将形成的有机硼烷立即进行常规的氧化反应。按照优选的方式, 此氧化反应在相转移催化的条件下, 在强碱和相转移催化剂存在下, 在惰性溶剂和水中使用过氧化物进行。

作为过氧化物，优选使用过氧化氢。每摩尔的通式(II)化合物用3~5摩尔的过氧化氢参加反应。

在进行反应时使用的强碱选自碱金属氢氧化物，如氢氧化钠。每摩尔的通式(II)化合物用1~2摩尔的氢氧化钠参加反应。

- 5 相转移催化剂选自取代的季铵盐，比如四丁基硫酸氢铵，每摩尔的通式(II)化合物用0.01~0.1摩尔的铵盐参加反应。

氧化反应在如上所述的溶剂的一种中，在0~60℃的温度下进行。

此氧化反应是强放热反应，必须控制加入的过氧化物的流量和反应介质的温度。

- 10 反应进行的时间在添加过氧化氢溶液的时间和48小时之间。

在工业规模上，认为过氧化氢/四氢呋喃混合物是危险的，优选在芳香族溶剂中进行此氧化反应，优选是甲苯。在此情况下，在氧化反应之前，或者优选在硼氢化反应之前更换溶剂可能是必须的。

- 15 在方法A的步骤b)中，按照传统方法解除对如此得到的通式(III)化合物的保护。

比如，通过氢分解，优选通过催化加氢或者通过氢转移催化进行通式(IIIa)化合物苄基的解保护、通式(IIIb)化合物的苄氧羰基的解保护或者通式(IIIe)化合物 α -甲基苄基的解保护。

- 20 在催化剂，如Pd/C、Raney镍存在下，在 $10^5 \sim 10^6$ Pa的压力下，在0~100℃的温度下，在惰性溶剂如醇类(比如甲醇、乙醇或2-丙醇)、芳烃(比如甲苯或二甲苯)、酯类(比如乙酸乙酯)或者在上述这些溶剂的混合物中进行催化加氢1~24小时。

- 25 在催化剂如Pd/C存在下，在惰性溶剂如醇类(比如甲醇或乙醇)中，在环境温度至溶剂的回流温度之间的温度下，用甲酸铵进行氢转移催化2~48小时。

通过在环境温度至溶剂回流温度之间的温度下与甲醇反应，进行通式(IIIc)化合物1-氯乙氧羰基的解保护。

- 30 通过用比如氢氟酸或三氟乙酸在惰性溶剂比如醇类(比如甲醇或乙醇)、醚类(比如乙醚、二噁烷或四氢呋喃)、卤代烃(比如二氯甲烷)中，在-10℃至溶剂回流温度之间的温度下酸解，进行通式(IIIId)化合物的解保护。

当得到的通式(I)化合物呈外消旋形式时，则在步骤c)中用已

知的方法分离对映体。优选通过光学活性的有机酸的作用来制备光学活性盐进行此分离，此光学活性有机酸比如是 L-(+)或 D-(-)扁桃酸、L-(-)或 D-(+)对甲苯基酒石酸、L-(+)或 D-(-)酒石酸、L-(-)或 D-(+)二苯甲基酒石酸或(1R)-(-)或(1S)-(+)-10 樟脑磺酸，然后通过比如结晶分离异构体。在碱性介质中由所研究对映体的盐中释放出该对映体。

优选通过 L-(-)或 D-(+)二对甲苯酰酒石酸的作用，形成光学活性盐来进行通式 (I) 化合物对映体的分离。

呈与光学活性有机酸的光学活性盐形式的对映体纯通式 (I) 化合物是新型的，成为本发明的一部分。

10 分子中 X 表示氯原子或氟原子的呈与光学活性有机酸的光学活性盐形式的对映体纯通式 (I) 化合物是优选的。

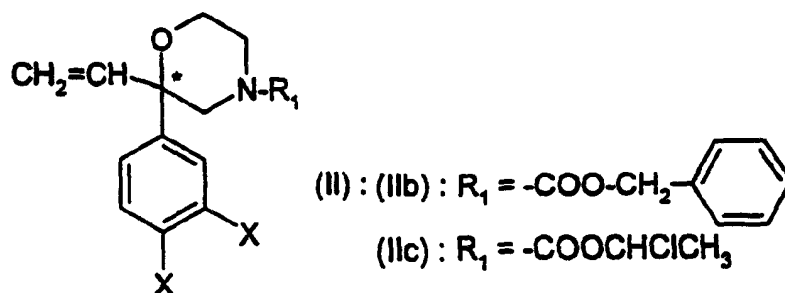
与 L-(-)或 D-(+)二对甲苯酰酒石酸盐形式的对映体纯通式 (I) 化合物是优选的。

15 呈对映体纯形式的、外消旋形式的或非对映体混合物形式的通式 (II) 化合物，以及它们与无机酸或有机酸的任选的盐都是新型的，都构成本发明的一部分。

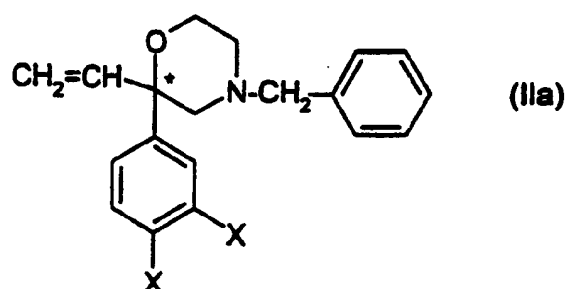
式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (II) 化合物是优选的。

式中 R_1 表示苄基或苄氧羰基的通式 (II) 化合物是优选的。

20 按照本发明的另一方面，本发明的目的是呈对映体纯形式或外消旋形式的如下式化合物的制备方法 B:



25 其中，X 表示氢原子， R_1 表示苄氧羰基或 1-氯乙氧羰基，其特征在于，在碱存在下，同时有溶剂或者没有溶剂，将呈对映体纯形式或外消旋形式的如下式化合物与氯甲酸苄酯或氯甲酸 1-氯乙酯反应：



其中 X 如在通式 (II) 的化合物中所定义。

在方法 B 中, R_1 优选表示苄氧羰基。

5 在该反应中每摩尔的通式 (IIa) 化合物使用 1~1.5 摩尔的氯甲酸苄酯或氯甲酸 1-氯乙酯。

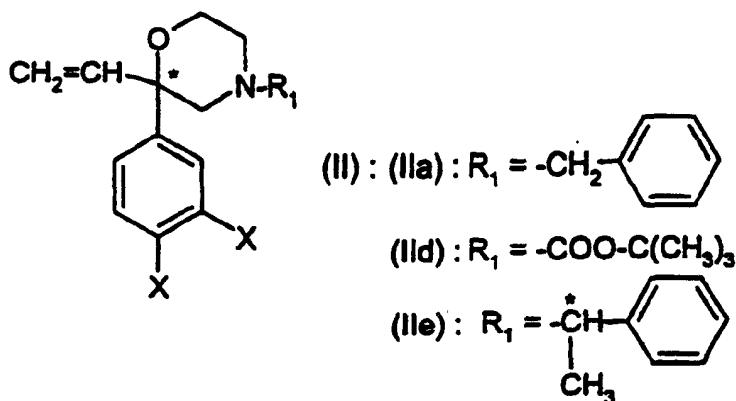
在反应中使用的碱选自有机碱, 比如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉, 或者选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 比如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠。

每摩尔通式 (IIa) 化合物在反应中使用 0.01~1.5 摩尔的碱。

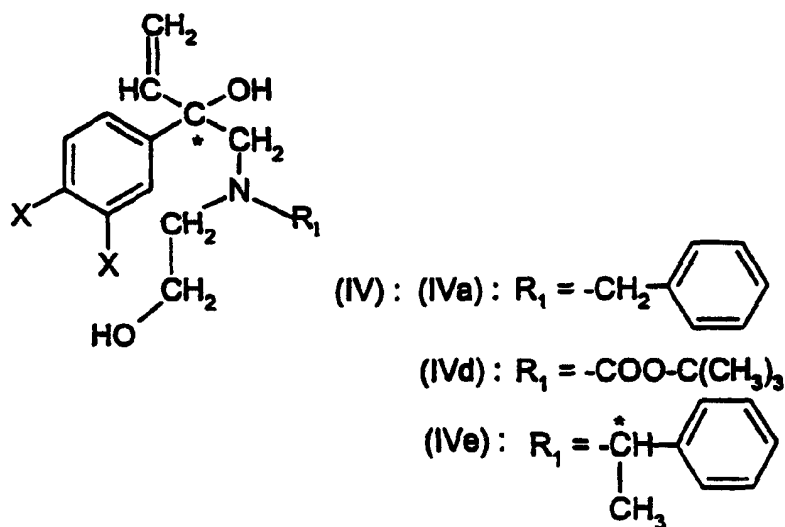
10 当在溶剂中进行此反应时, 这些溶剂选自芳烃比如甲苯或二甲苯、卤代烃比如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯化苯或二氯化苯、醚类比如四氢呋喃、二噁烷或二甲氧基乙烷、酯类比如乙酸乙酯、酰胺比如 N,N-二甲基甲酰胺、腈比如乙腈或者酮类比如丙酮。

在-20℃至溶剂的回流温度的温度下进行反应 1~20 小时。

15 按照本发明的另一方面, 本发明的目的是对映体纯形式、非对映体混合物形式或外消旋形式的下式化合物、其与无机酸或有机酸的任选的盐的制备方法 C:



其中，X 表示卤素原子， R_1 表示苄基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基，
 该方法的特征在于，将呈对映体纯形式、非对映体混合物形式或外消
 旋形式的下式化合物环化，并任选地将如此得到的通式 (II) 化合物
 5 转化为其盐，



其中，X 和 R_1 都如在通式 (II) 化合物中所定义。

10 在方法 C 中， R_1 表示苄基。

通式 (IV) 的二元醇环化为通式 (II) 吗啉衍生物的反应可以按照已知的方法进行，比如用在 J. Med. Chem. 1994, 37, 2791 ~ 2796 中叙述的方法。

15 按照优选的方式，在与水混合的惰性溶剂中，在强碱和相转移催化
 剂存在下，用烷基或芳基磺酰卤化物，在相转移催化的条件下进行

环化反应。

在强碱存在下，通式(IV)化合物的伯醇与烷基或芳基磺酰卤的反应，首先能够形成烷基或芳基的磺酸酯，它在反应条件下，就地环化，形成吗啉环。

- 5 已经发现，当在上述条件下进行对映体纯的通式(IV)化合物的环化反应时，得到对映体纯的通式(II)化合物，其中的非对称碳原子具有同样的构型。

在烷基或芳基磺酰卤中，优选甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯。

- 10 每摩尔的通式(IV)化合物，有1~1.5摩尔的烷基或芳基磺酰卤介入反应。

在反应中使用的碱选自碱金属氢氧化物，比如氢氧化钠或氢氧化钾。

每摩尔的通式(IV)化合物，有5~10摩尔的碱介入反应。

- 15 相转移催化剂选自取代的季铵盐，比如苄基三乙基氯化铵。

每摩尔的通式(IV)化合物，有0.01~0.1摩尔的催化剂介入反应。

反应在如芳烃的惰性溶剂中进行，比如甲苯或二甲苯。

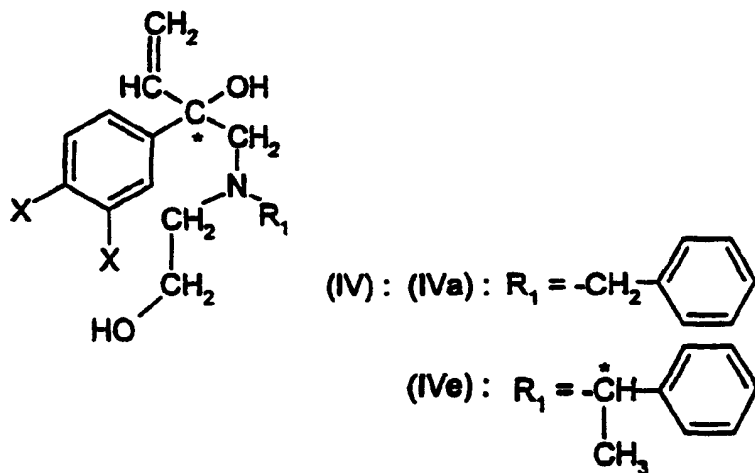
反应在环境温度至60℃的温度下进行，反应进行1~24小时。

- 20 呈对映体纯形式、非对映体混合物形式或外消旋形式的通式(IV)化合物，及其与无机酸或有机酸的任选的盐都是新型的，构成本发明的一部分。

其中X表示氯原子或氟原子的通式(IV)化合物是优选的。

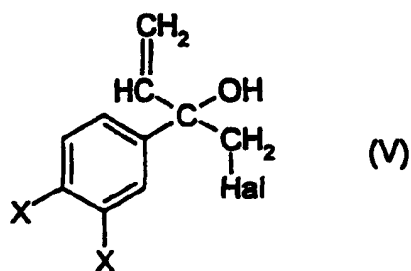
其中R₁表示苄基的通式(IV)化合物是优选的。

- 25 按照本发明的另一方面，本发明的目的是下式对映体纯的化合物、其与无机酸或有机酸的盐的制备方法D:



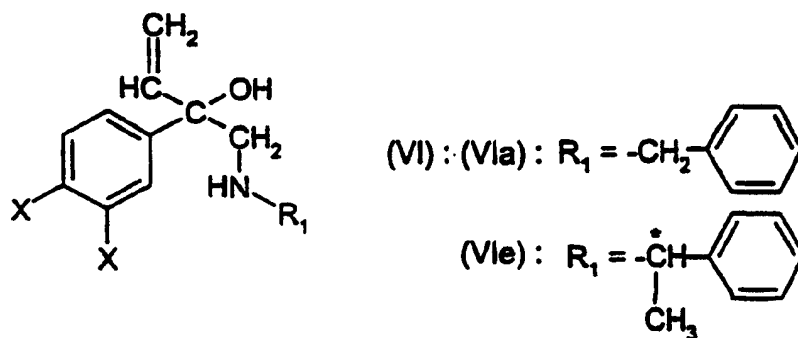
其中, X 表示卤原子, R_1 表示苄基或 α -甲基苄基, 该方法的特征在于:

- 5 a) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 使呈外消旋形式的下式化合物



其中, X 如在通式 (IV) 的化合物中所定义, Hal 表示卤原子;
与苄胺或 $R(+)$ 或 $S(-)$ - α -甲基苄胺反应, 得到呈外消旋形式或非对映体混合物形式的下式化合物:

10



b) 将如此得到的通式 (IV) 化合物的对映体或非对映体分离;

c) 将对映体纯的通式 (VI) 化合物进行如下的反应:

—或者在惰性溶剂中, 在酸催化剂存在下与环氧乙烷反应;

—或者在惰性溶剂中, 在碱存在下与通式 $\text{Hal}''''-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_2$

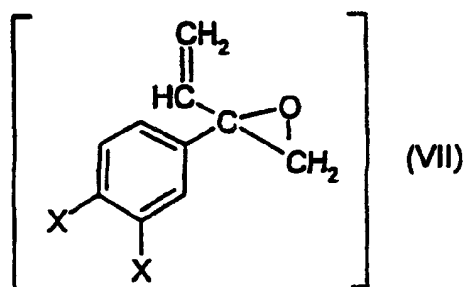
- 5 (XXI) 反应, 其中 R_2 表示 O-保护基团, Hal'''' 表示卤素原子, 然后进行 O-保护基团的解保护:

并任选地将对映体纯的通式 (IV) 化合物转化为其与无机酸或有机酸的盐。

在方法 D 中, R_1 优选表示苄基。

- 10 在方法 D 的步骤 a) 中, 优选使用式中 Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物。

在方法 D 的步骤 a) 中, 通式 (V) 化合物首先转化为如下通式的中间体环氧衍生物:



15

此中间体在反应条件下与胺反应, 得到通式 (VI) 的化合物。

每摩尔的通式 (V) 化合物, 有 1~1.5 摩尔的胺介入反应。

在此反应中使用的碱选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 比如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠。优选使用碳酸氢钠。

- 20 每摩尔的通式 (V) 化合物, 有 1~2 摩尔的碱介入反应。

惰性溶剂选自极性溶剂, 比如乙腈、丙腈或 1-甲基-2-吡咯烷酮。丙腈构成优选的溶剂。

反应在 80~120℃ 的温度下进行。

反应进行 5~24 小时。

- 25 在方法 D 的步骤 b) 中, 按照传统的方法分离如此得到的通式 (VIa) 化合物的对映体。优选通过与光学活性的有机酸反应制备光学活性盐的方法进行此分离, 然后用比如结晶的方法分离异构体, 光

学活性有机酸比如是 L-(+)或 D-(-)扁桃酸、L-(-)或 D-(+)对甲苯酰酒石酸、L-(+)或 D-(-)酒石酸、L-(-)或 D-(+)二苯甲酰酒石酸。在碱性介质中由其盐释放出所研究的对映体。

5 优选通过 L-(+)或 D-(-)扁桃酸的作用，形成光学活性盐而进行通式 (VIa) 化合物对映体的分离。

在方法 D 的步骤 b) 中，按照传统的方法分离如此得到的通式 (VIb) 化合物的非对映体。优选通过制备与无机酸或有机酸的盐，或者与如上所述的光学活性有机酸的盐，然后通过比如结晶，分离非对映体的方法进行此分离在碱性介质中从其盐中释放出所研究的非对映体。

10 在方法 D 的步骤 c) 中，对映体纯的通式 (VI) 化合物与环氧乙烷的反应在加氢器类型的反应器中进行，在所用温度下，环氧乙烷呈气体的形式。

每摩尔的通式 (VI) 化合物，有 5~15 摩尔的环氧乙烷介入反应。溶剂可以是醇类，比如是乙醇。

15 在反应中使用具有催化量的酸选自传统的无机酸或有机酸，比如氢氯酸或醋酸。

已经发现，可以不用酸催化剂，使用与光学活性酸盐，优选 L-(+)或 D-(-)扁桃酸盐形式的对映体纯通式 (VI) 化合物作为原料，进行通式 (VI) 化合物与环氧乙烷之间的反应。

20 反应在 0~60℃ 的温度范围内进行，反应时间为 2~24 小时。

按照方法 D 的步骤 c) 的另一个选择方案，保护基团 R₂ 选自本领域技术人员公知的 O-保护基团，比如四氢吡喃-2-基。

优选使用式中 Hal''' 表示氯原子或溴原子的通式 (XXI) 化合物。每摩尔的通式 (VI) 化合物，有 1~2 摩尔的通式 (XXI) 化合物介入反应。

25 在反应中使用的碱选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，比如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠。

每摩尔的通式 (VI) 化合物，有 1~2 摩尔的碱介入反应。惰性溶剂选自极性溶剂，比如乙腈、丙腈或 1-甲基-2-吡咯烷酮。反应在 80~120℃ 的温度下进行，反应时间为 5~24 小时。

按照本领域技术人员公知的方法进行 O-保护基团 R₂ 的解保护。

比如, 当 R_2 表示四氢吡喃-2-基时, 使用如氢氯酸进行酸解来进行解保护。

反应在醚类溶剂比如乙醚或醇类溶剂比如甲醇, 或者在芳香族溶剂比如甲苯中, 在 0°C 到回流温度下进行 1-24 小时。

- 5 呈外消旋形式、非对映体混合物形式或对映体纯形式的通式 (VI) 化合物, 以及它们与无机酸或有机酸的盐, 或者它们与光学活性酸的盐都是新型的, 并构成本发明的一部分。

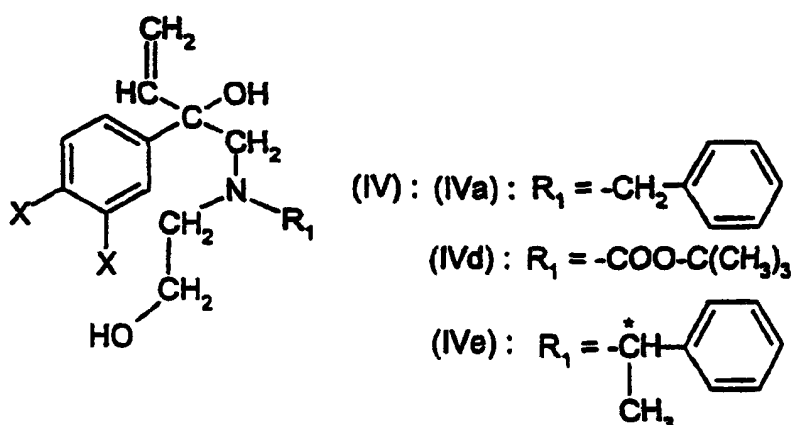
呈与 L-(+)或 D-(-)扁桃酸盐形式的对映体纯通式 (VIa) 化合物是优选的。

- 10 式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (VI) 化合物是优选的。

式中 R_1 表示苄基的通式 (VI) 化合物是优选的。

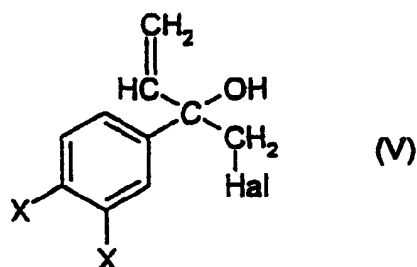
- 按照传统的方法, 比如在 J. F. W. McOmie 编辑的《有机化学中的保护基团》(Protective Groups in Organic Chemistry) Plenum 出版社 1973 年版和 T. W. Greene 和 P. G. M. Wutts 等编辑的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons 出版社 1991 年版中所述的方法, 通过将 2-卤代乙醇衍生物加以保护来制备通式 (XXI) 的化合物。

- 20 按照本发明的另外一个方面, 本发明的一个目的是呈外消旋形式或非对映体混合物形式的下式化合物, 以及它们与无机酸或有机酸任选的盐的制备方法 E:

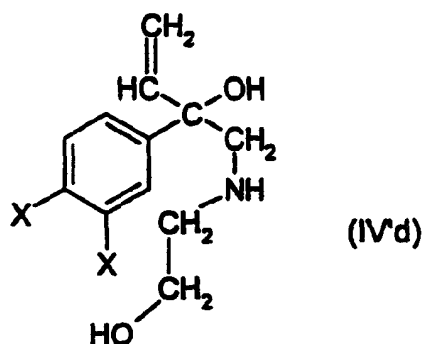


其中, X 表示卤素原子, R_1 表示苄基、叔丁氧羰基或 α -甲基苄基, 该方法的特征在于:

a) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将如下通式 (V) 的呈外消旋形式的化合物



- 5 其中, X 如在通式 (IV) 化合物中所定义, Hal 表示卤素原子, 或者与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应, 或者与 2-氨基-1-乙醇反应, 或者与 (R) 或 (S)-2-(-甲基苄基氨基)-1-乙醇反应, 并任选地将如此得到的通式 (IVa) 或 (IVb) 化合物转化为其与无机酸或有机酸的盐的一种。
- 10 b) 必要时, 当在步骤 a) 中使用通式 (V) 的化合物与 2-氨基-1-乙醇时, 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 用二叔丁基二碳酸酯处理如此得到的通式 (IV'd) 化合物:



- 15 得到通式 (IV'd) 化合物。

在方法 E 中, R_1 优选表示苄基。

在方法 E 的步骤 a) 中, 使用式中 Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物。

- 如同在方法 D 的步骤 a) 中, 通式 (V) 化合物首先被转化为通式 (VII) 的中间体环氧衍生物, 在反应条件下将其与氨基乙醇衍生
- 20

物就地反应, 得到通式 (IVa)、(IVe) 或 (IV'd) 的化合物。

每摩尔通式 (V) 化合物, 有 1~1.5 摩尔的氨基乙醇衍生物介入反应。

在反应中使用的碱选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 比如碳酸钠、
5 碳酸钾或碳酸氢钠。优选碳酸氢钠。

每摩尔的通式 (V) 化合物, 有 1~2 摩尔的碱介入反应。

惰性溶剂选自极性溶剂, 比如乙腈、丙腈或 1-甲基-2-吡咯烷酮。
1-甲基-2-吡咯烷酮构成优选的溶剂。

反应在 80~120℃ 的温度下进行 10~24 小时。

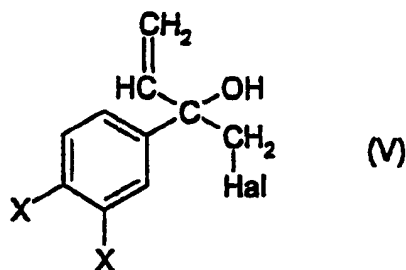
10 如有必要, 在方法 E 的步骤 b) 中, 在 0~60℃ 的温度下, 在惰性溶剂如 N,N 二甲基甲酰胺中, 在有机碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉存在下, 将通式 (IV'd) 化合物与二叔丁基二碳酸酯反应。

按照在 J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 747~754 中叙述的方法
15 制备(R)或(S)-2-(α -甲基苄基氨基)-1-乙醇。

通式 (V) 化合物是新型的, 构成本发明的一部分。

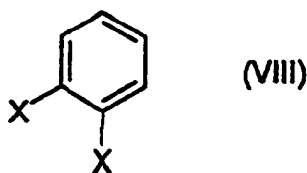
式中 X 表示氯原子或氟原子, Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物是优选的。

按照本发明的另一个方面, 本发明的目的是下式化合物的制备方法
20 法 F:

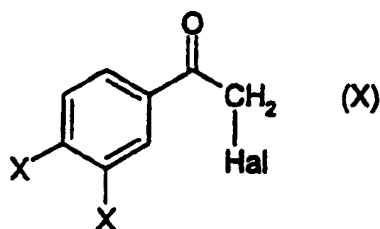


其中 X 表示卤素原子, Hal 表示卤素原子, 该方法的特征在于:

25 a) 在惰性溶剂中, 在 Lewis 酸存在下, 将如下通式 (VIII) 的化合物与通式 Hal'-CO-CH₂-Hal (IX) 反应 (其中 Hal' 和 Hal 表示卤素原子) 得到如下通式 (X) 的化合物:



其中如在通式 (V) 的化合物中所定义;



- 5 b) 在惰性溶剂中, 将如此得到的通式 (X) 化合物与通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Hal}''$ (XI) 的化合物反应, 然后进行水解, 得到所需的通式 (V) 化合物, 其中 Hal'' 表示卤素原子。

按照本发明的一个优选的方面, 本发明涉及式中 Hal 表示氯原子或溴原子的通式 (V) 化合物的制备方法。

- 10 在步骤 a) 中, 优选使用其中 Hal' 和 Hal 各自独立地表示氯原子或溴原子的通式 (IX) 化合物, 而在步骤 b) 中优选使用其中 Hal'' 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 的化合物。

方法 F 的步骤 a) 是按照传统方法在 Perrier 条件下进行的 Friedel-Craft 反应。

- 15 Lewis 酸选自传统的 Lewis 酸, 优选使用氯化铝。

每摩尔通式 (VIII) 化合物, 在反应中使用 1~1.5 摩尔的 Lewis 酸。

在通式 (IX) 的卤代乙酰卤中, 优选使用氯代乙酰氯。

- 20 每摩尔通式 (VIII) 化合物, 使用 1~1.5 摩尔的通式 (IX) 化合物。

溶剂选自芳烃, 如甲苯或二甲苯、氯代烃, 如二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳、氯化苯、二噁烷或二甲氧基乙烷。优选使用二氯甲烷。反应在 0~100℃ 的温度下进行 1~24 小时。

方法 F 的步骤 b) 是按照传统方法实施的 Grignard 反应。

在反应中，每摩尔的通式(X)化合物使用 1~1.5 摩尔的通式(XI)化合物。

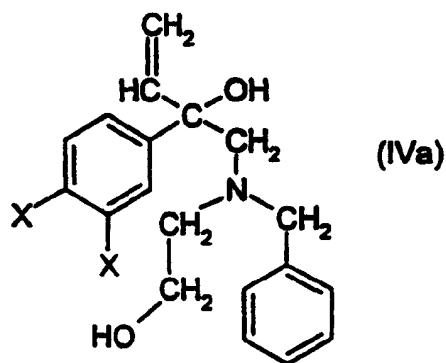
溶剂选自醚类，如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃或二噁烷。优选使用四氢呋喃。

5 反应在-20~0℃的温度下进行 1~24 小时。

在反应末尾，按照传统的方法将反应混合物水解，比如倒入饱和氯化铵溶液中。

按照本发明的另一个方面，本发明的目的是下式的外消旋化合物及其与有机酸或无机酸的盐的制备方法 G:

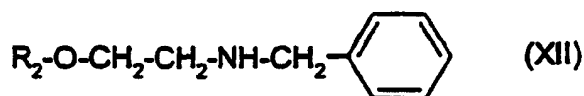
10



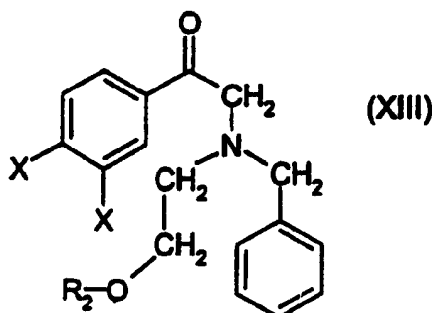
其中，X表示卤素原子，该方法的特征在于：

a) 如方法 F 的步骤 a);

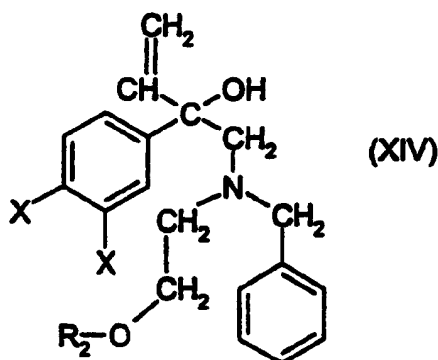
15 b) 在惰性溶剂中，在碱存在下，将如此得到的通式(X)化合物与下式化合物反应，



其中， R_2 表示 O-保护基团，
得到下式的化合物：



- c) 在惰性溶剂中, 将如此得到的通式 (XIII) 的化合物与其中 Hal'' 表示卤素原子的通式 $\text{CH}_2=\text{CH-Mg-Hal''}$ (XI) 的化合物反应, 得到如下通式的化合物:



- d) 将通式 (XIV) 的化合物解保护, 并任选地将如此得到的通式 (IVa) 化合物转化为其与无机酸或有机酸的盐。
- 10 在步骤 a) 中优选使用式中 Hal' 和 Hal 分别独立地表示氯原子或溴原子的通式 (IX) 化合物。
- 在方法 G 的步骤 a) 中, 保护基团 R_2 选自本领域技术人员公知的传统 O-保护基团, 比如四氢吡喃-2-基。
- 在反应中, 每摩尔通式 (X) 的化合物, 有 1~1.5 摩尔的通式 (XII)
- 15 化合物介入。
- 碱选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 优选是碳酸氢钠。
- 每摩尔通式 (X) 的化合物使用 1~1.5 摩尔的碱。
- 惰性溶剂选自极性溶剂, 比如乙腈或丙腈, 或者醚类, 如四氢呋喃、或者含卤素溶剂, 比如二氯甲烷。优选使用四氢呋喃。
- 20 反应在环境温度和溶剂回流温度之间进行 1~24 小时。

方法 G 的步骤 c) 是按照传统方法进行的 Grignard 反应。

在步骤 c) 中, 优选使用分子中 Hal'' 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 化合物。

在反应中, 每摩尔通式 (XIII) 化合物使用 1.5 ~ 2 摩尔的通式 (XI) 化合物。

溶剂选自醚类, 比如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃或二噁烷。优选使用四氢呋喃。

在环境温度和溶剂回流温度之间进行反应 1 ~ 24 小时。

在反应结束时, 比如将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液进行水解。

在方法 G 的步骤 d) 中, 按照本领域技术人员公知的方法进行通式 (XIV) 化合物的解保护。比如, 当 R₂ 表示四氢吡喃-2-基时, 用如氢氯酸的酸进行酸解实现解保护。此氢氯酸可以由乙酰氯和甲醇就地产生。

反应在 0℃ 至溶剂回流温度之间的温度下, 在醚类溶剂比如乙醚或醇类溶剂比如甲醇中进行 1 ~ 24 小时。

通式 (XIII) 化合物及其与无机酸或有机酸的盐都是新型的, 构成本发明的一部分。

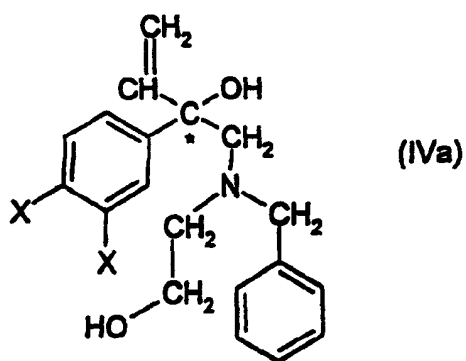
式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (XIII) 化合物是优选的。

通式 (XIV) 化合物及其与无机酸或有机酸的盐是新型的, 构成本发明的一部分。

式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (XIV) 化合物是优选的。

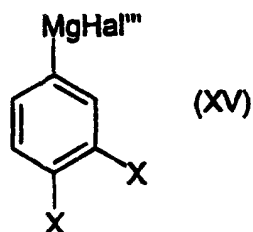
按照传统的方法, 比如在 J. F. W. McOmie 编辑的《有机化学中的保护基团》(Protective Groups in Organic Chemistry) Plenum 出版社 1973 年版和 T. W. Greene 和 P. G. M. Wutts 等编辑的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons 出版社 1991 年版中所述的方法, 通过将 2-(苄基氨基)乙醇加以保护来制备通式 (XII) 的化合物。

按照本发明的另一方面, 本发明的目的是呈对映体纯形式的如下通式化合物及其与无机酸或有机酸的盐的对映体选择性制备方法 H:

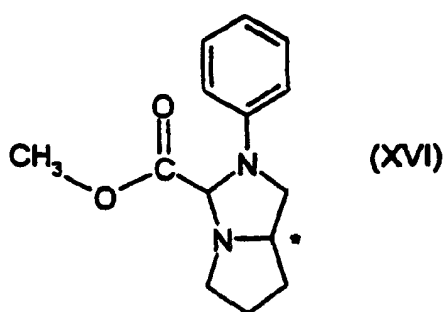


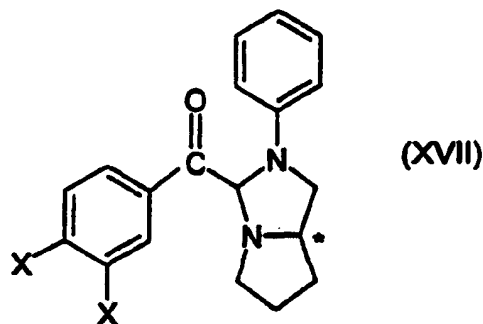
其中，X表示卤素原子，该方法的特征在于：

- 5 a) 在惰性溶剂中，在氯化镁存在下，将如下通式 (XV) 的化合物与如下通式 (XVI) 的(R)或(S)-2-苯基六氢-吡咯并[1,2-c]-咪唑-3-羧酸甲酯反应，然后进行水解，得到呈对映体纯形式的如下通式 (XVII) 的化合物：

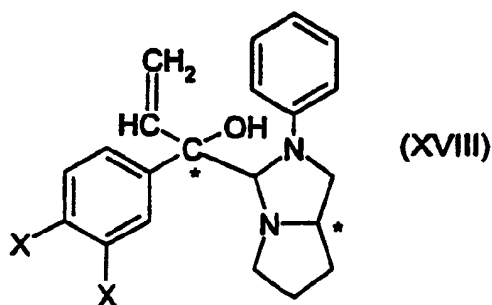


- 10 其中，X如在通式 (IVa) 的化合物中所定义，Hal'''表示卤素原子，

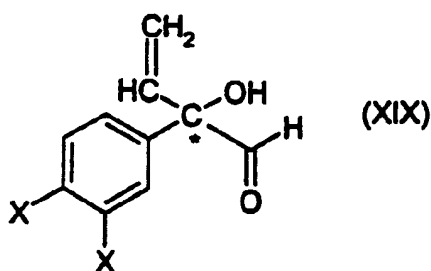




b) 在惰性溶剂中，将如此得到的通式 (XVII) 化合物与其中 Hal'' 表示卤素原子的如下通式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Mg}-\text{Hal}''$ (XI) 化合物反应，然后水解，得到呈对映体纯形式的如下通式 (XVIII) 的化合物，



c) 在与水混合的惰性溶剂中，通过酸的作用将如此得到的通式 (XVIII) 化合物水解，得到对映体纯形式的如下通式 (XIX) 化合物：



d) 在惰性溶剂中，在酸存在下，将如此得到的通式 (XIX) 化合物与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应，然后借助于还原剂将中间形成的亚胺鎓 (iminium) 还原，并任选地将对映体纯的通式 (IVa) 化合物转化为其与无机酸或有机酸的盐。

在步骤 a) 中优选使用其中 Hal''' 表示氯原子或溴原子的通式 (XV) 化合物, 而在步骤 b) 中优选使用其中 Hal'' 表示氯原子或溴原子的通式 (XI) 化合物。

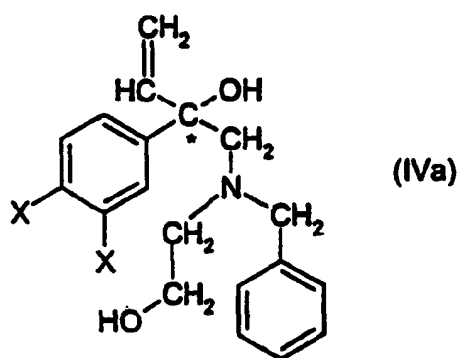
方法 H 的步骤 a)、b) 和 c) 都按照 T. Mukaiyama 在 Tetrahedron, 5 1981, 37 (23), 4111 ~ 4119 中所述的 α -羟基醛非对称合成的方法进行。

在步骤 d) 中, 在极性溶剂如乙腈中, 在酸如醋酸存在下, 将通式 (XIX) 的 α -羟基醛与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应, 就地形成中间体亚胺, 它可以使用比如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠进行化学 10 还原, 或者用氢和催化剂比如 Pd/C 进行催化还原。

对映体纯形式的或外消旋形式的通式 (XIX) 化合物是新型的, 构成本发明的一部分。

式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (XIX) 化合物是优选的。

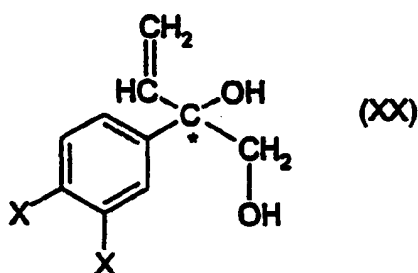
按照本发明的另一个方面, 本发明的目的是呈对映体纯形式如下 15 通式 (IVa) 化合物及其与无机酸或有机酸盐的对映体选择性制备方法 I,



其中, X 表示卤素原子, 该方法的特征在于:

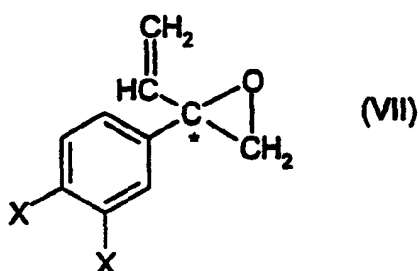
20 步骤 a)、b) 和 c) 与方法 H 中的步骤 a)、b) 和 c) 相同;

d) 在惰性溶剂中, 借助于还原剂将如此得到的通式 (XIX) 进行还原, 得到呈对映体纯的如下通式 (XX) 化合物:



e) 将如此得到的通式 (XX) 化合物环化, 制造呈对映体纯形式的如下通式 (VII) 化合物:

5



f) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 将如此得到的通式 (VII) 化合物与 2-(苄基氨基)-1-乙醇反应, 并任选地将呈对映体纯的通式 (IVa) 化合物转化为其与无机酸或有机酸的盐。

10 在步骤 d) 中, 按照传统的方法, 使用如硼氢化钠、二异丁基氢化铝或氢化锂铝的还原剂将通式 (XIX) 的醛还原为通式 (XX) 的二元醇, 优选使用硼氢化钠。

反应在惰性溶剂如芳香族溶剂如甲苯、醇类溶剂如乙醇、醚类溶剂如四氢呋喃或者这些溶剂的混合物中进行。

15 反应在 -70°C 至溶剂的回流温度之间的温度下进行 1~24 小时。

在步骤 e), 优选在相转移催化条件下, 在强碱和相转移催化剂存在下, 在与水混合的惰性溶剂中, 使用烷基或芳基磺酰卤, 将通式 (XX) 的二元醇环化为通式 (VII) 的环氧烷类衍生物。

20 已经发现, 当在上述条件下进行对映体纯的通式 (XX) 化合物的环化时, 得到对映体纯的通式 (VII) 化合物, 其非对称碳原子具有相同的构型。

在烷基或芳基磺酰卤中, 优选甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯。

每摩尔通式 (XX) 化合物, 用 1~1.5 摩尔的烷基或芳基磺酰卤介入反应。

- 5 当进行反应时使用的碱选自碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠或氢氧化钾。

每摩尔的通式 (XX) 化合物, 用 5~10 摩尔的碱介入反应。

相转移催化剂选自取代的季铵盐, 如苄基三乙基氯化铵。

每摩尔通式 (XX) 化合物, 用 0.01~0.1 摩尔的催化剂介入反应。

- 10 在惰性溶剂如芳烃, 比如甲苯或二甲苯、含氯溶剂, 比如二氯甲烷中进行。

反应在环境温度至 60℃ 的温度下进行 1~24 小时。

在步骤 f) 中, 按照传统的方法, 通过 2-(苄基氨基)-1-乙醇使通式 (VII) 的环氧烷类衍生物开环。

- 15 每摩尔通式 (VII) 化合物, 有 1~1.5 摩尔的胺介入反应。

碱选自碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐, 比如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠。

每摩尔的通式 (VII) 化合物, 有 1~2 摩尔的碱介入反应。

溶剂选自极性溶剂, 比如乙腈、丙腈或 1-甲基-2-吡咯烷酮。

- 20 反应在环境温度至 120℃ 之间的温度下进行 1~48 小时。

已经发现, 当在上述条件下进行对映体纯的通式 (VII) 化合物的开环反应时, 得到的通式 (IVa) 化合物, 其非对称碳原子具有相同的构型。

- 25 对映体纯形式的或外消旋形式的通式 (XX) 化合物是新型的, 构成本发明的一部分。

式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (XX) 化合物是优选的。

对映体纯形式的或外消旋形式的通式 (VII) 化合物是新型的, 构成本发明的一部分。

式中 X 表示氯原子或氟原子的通式 (VII) 化合物是优选的。

- 30 在方法 H 的步骤 a) 或在方法 I 的步骤 a) 中使用的通式 (XVI) 化合物, 按照在 Tetrahedron, 1981, 37 (23), 4111~4119 中叙述的和在实施例中说明的方法, 由(S)或(R)-脯氨酸制备。

- 在上述方法 A ~ I 的每一个的过程中, 或者在组成这些方法的不同步骤中, 如此得到的通式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(III)、(IVa)、(IVd)、(IVe) (IV'd)、(V)、(VIa)、(Vle)、(VIII)、(X)、(XIII)、(XIV)、(XVII)、(XVIII)、(XIX) 和 (XX) 化合物最终可以按照传统方法从介质中分离, 比如用萃取、结晶、蒸馏、色谱。另外, 上述得到的不同化合物可以分离, 也可以在其生成的介质中直接用下面的方法或下面的步骤中。方法 A ~ I 中的每一个, 或者构成这些方法的每个步骤可以结合使用, 来制备通式 (I) 的化合物。
- 5 如有必要, 如此得到的通式 (I)、(IIa)、(IIE)、(IIIa)、(IIIe)、(IVa)、(IVe)、(IV'd)、(VIa)、(Vle)、(XIII) 和 (XIV) 化合物可以按照传统的技术以游离碱或盐的形式分离。
- 10 这些盐包括与无机酸或有机酸形成的盐, 它们可以进行通式 (I)、(IIa)、(IIE)、(IIIa)、(IIIe)、(IVa)、(IVe)、(IV'd)、(VIa)、(Vle)、(XII) 和 (XIV) 化合物适当的分离或结晶, 比如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、茶-2-磺酸盐、羧基乙酸盐、柠檬酸盐、羧乙基磺酸盐、苯炔磺酸盐 (benzynesulfonate)、对甲苯磺酸盐。
- 15 当通式 (I)、(IIa)、(IIE)、(IIIa)、(IIIe)、(IVa)、(IVe)、(IV'd)、(VIa)、(Vle)、(XII) 和 (XIV) 化合物以游离碱的形式得到的时候, 在有机溶剂中用选择的酸处理进行成盐。通过在比如醚类如乙醚或醇类如甲醇、乙醇或 2-丙醇或在丙酮或在二氯甲烷, 或在乙酸乙酯等溶剂中, 用选择的酸在上述溶剂中的溶液处理游离碱, 就得到相应的盐, 可以用传统技术将其分离。
- 20 由此, 制备比如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、甲磺酸盐、苯炔磺酸盐、对甲苯磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、茶-2-磺酸盐。
- 25 通式 (I)、(IIa)、(IIE)、(IIIa)、(IIIe)、(IVa)、(IVe)、(IV'd)、(VIa)、(Vle)、(XII) 和 (XIV) 化合物可以以其盐的形式, 比如盐酸盐或草酸盐的形式分离, 在此情况下, 必须通过用无机碱或有机碱, 比如氢氧化钠或三乙胺, 或者用碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸氢钾中和所述盐制备游离碱。
- 30

按照本发明的一个优选方面, 本发明的目的是通式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IVa)、(IVd)、(IVe) 和 (V) 化合物的 A-I 制备方法, 其中 X 表示氯原子或氟原子。

按照本发明的另一个优选方面, 本发明的目的是呈与光学活性有机酸形成的光学活性盐形式的通式 (I) 化合物、通式 (II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XIII)、(XIX) 和 (XX), 其中 X 表示氯原子或氟原子。

因此, 按照本发明, 使用上述方法 A~I 以及按照下面所定义的和在实施例中说明的合成路线制备通式 (I) 的化合物:

10 —合成路线 I: 方法 F 步骤 a) 和 b); 然后是方法 E 步骤 a) 或步骤 a) 和 b); 然后是方法 C; 然后是方法 A 步骤 a)、b) 和 c);

—合成路线 II: 方法 F 步骤 a) 和 b); 然后是方法 D 步骤 a)、b) 和 c); 然后是方法 C; 然后是方法 A 步骤 a)、b);

—合成路线 III: 方法 G 步骤 a)、b)、c) 和 d); 然后是方法 C; 15 然后是方法 A 步骤 a)、b) 和 c);

—合成路线 IV: 方法 H 步骤 a)、b)、c) 和 d); 然后是方法 C; 然后是方法 A 步骤 a) 和 b);

—合成路线 V: 方法 I 步骤 a)、b)、c)、d)、e) 和 f); 然后是方法 C; 然后是方法 A 步骤 a) 和 b);

20 —合成路线 VI~X: 分别与合成路线 I~V 相同, 但在方法 C 和方法 A 之间进行方法 B。

具体实施方式

下面的实施例说明本发明但不对其构成限制。

在下面的实施例当中, 使用了如下的缩写:

25 DCM: 二氯甲烷

THF: 四氢呋喃

TA: 环境温度

质子核磁共振波谱 (^1H RMN) 是在 DMSO- d_6 中, 在 200MHz 下, 使用 DMSO- d_6 峰作为参考记录的。化学移动 δ 的单位是 ppm。观察到的信号如此表示: s: 单峰; d: 双峰; d.d: 双重双峰; t: 三峰; t.d.: 30 双重三峰; q: 四峰; m: 多重峰。

用高性能液相色谱 (HPLC) 在手性相 Chiracel OD 或 AD (基于

纤维素的固定相)以及用超临界 HPLC 分析来测量对映体的纯度。

实施例 1-合成路线 I

(R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]-1-乙醇, 与 L-(-)-二对甲苯酞酒石酸的盐

5 (I): X=F

A) 2-氟-1-(3,4-二氟苯基)-乙醇

(X): X=F; Hal=Cl; 方法 F 步骤 a)

在氮气保护下, 在 10 分钟内, 在 247.7g 氯化铝在 450mL DCM 的悬浮液里加入 227.6g 氯乙酰氯 (IX: Hal=Hal'=Cl), 然后回流加
10 热得到黄色溶液。然后在 2 小时内滴加 200g 1,2-二氟化苯 (VIII: X=F), 然后将反应混合物保持回流 1 小时。将红色的反应混合物冷却到 20℃以后, 将其倒到 1kg 冰上, 在搅拌下放置 30 分钟。在倾析以后, 倒出有机相, 用 500mL 的 DCM 萃取水相, 接连用 2 × 500mL 水、500mL 饱和碳酸氢钠溶液和 500mL 水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥有机相, 真空蒸出溶剂。得到 327.6g 催泪性的黄色油状目标产物。
15

收率: 97.6%

¹H RMN: δ (ppm): 5.2: s: 2H; 7.6: dd: 1H; 7.8: m: 1H; 8.0: dd: 1H.

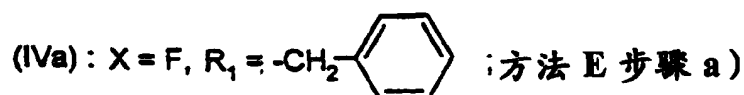
B) 1-氟-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇

20 (V) X=F; Hal=Cl; 方法 F 步骤 b)

在氮气保护下, 将 800mL 乙烯基溴化镁 (XI: Hal''=Br) 在 THF 中的 1M 溶液冷却到-10℃, 在保持温度在-10℃下, 并在 4.5 小时内加入 152.4g 前一步得到的化合物在 800mL 的 THF 中的溶液, 然后在-10℃下将反应混合物在搅拌下放置 20 分钟。将反应混合物倒入 2L 的饱和氯化铵水溶液进行水解并在搅拌下放置 30 分钟。在倾析以后, 用 2 × 1L 饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 然后过滤有机相, 除去无机盐。得到 1.5L 目标化合物在 THF 中的溶液, 将其直接用于下一步。
25

¹H RMN: δ (ppm): 3.9: dd: 2H; 5.3: dd: 2H; 5.9: s: 1H; 6.2: m: 1H; 7.3 ~ 7.5: m: 3H.

30 C) 1-[苄基-(2-羟乙基)-氨基]-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇



将 67.2g 碳酸氢钠和 133g 2-(苄基氨基)-1-乙醇在 500mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物在 120℃ 下加热, 然后在 3 小时内, 将在前一步骤得到的化合物溶液倒入 THF (1.5L) 中, 同时从其加入反应介质时
5 起就开始蒸出 THF。在蒸出 1.5L 的 THF 以后, 在 120℃ 下和在搅拌下放置反应混合物 12 小时。在冷却到 20℃ 以后, 将反应混合物倒入 2L 水中, 用 2L 甲苯萃取混合物, 然后用 2×500 mL 水洗涤有机相。在有机相中加入 2L 水, 并倒入 75mL 浓盐酸。用 500mL 甲苯洗涤酸水相, 加入 96mL 氢氧化钠的 10N 溶液进行碱化, 用 1.2L 甲苯萃取,
10 用 500mL 水洗涤有机相。得到 1.23kg 含有目标化合物的甲苯溶液, 将其直接用于下一步。

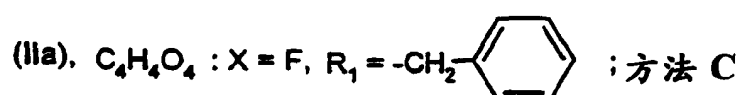
50g 溶液的固体物质包括 8.9g 目标化合物, 折算成全部溶液就是 219g 目标化合物。

收率: 82%, 由步骤 B 的通式 (X) 化合物: $X = F$; $Hal = Cl$ 为原料进行计算而得到。
15

1H RMN: δ (ppm): 2.5: q: 2H; 2.9: s: 2H; 3.3: q: 2H; 3.6: dd: 2H; 4.5: t: 1H; 5.2: dd: 2H; 5.5: s: 1H; 6.3: dd: 1H; 7.1 ~ 7.5: m: 8H.

D) 4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉马来酸盐

20



将由前一步骤中得到的化合物的甲苯溶液在 760rpm 的搅拌下加入 7.5g 苄基三乙基氯化铵, 然后加入新配制并加热的 215.5g 片状氢氧化钠在 215mL 水中的溶液, 将反应介质的温度升至 48℃。此时在
25 2 小时内以能够将反应物温度保持在 45℃ 的流速滴加 139.23g 苯甲磺酰氯。在将反应混合物冷却到 20℃ 以后, 加入 1L 水进行水解, 在搅拌下放置 1 小时。在倾析以后, 用 2×1 L 水 (pH=7) 洗涤有机相, 用硫酸镁干燥, 在真空下蒸干溶剂。得到 200g 游离碱形式的目标化合物。

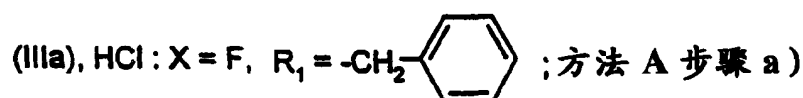
30 收率: 96.5%

将 94.7g 马来酸在 530mL 乙酸乙酯中的悬浮液回流加热 10 分钟，然后加入 257.3g 游离碱化合物 (IIa: X=F) 在 116mL 乙酸乙酯中的溶液。让反应混合物恢复到环境温度，在 43℃ 下加入 1g 化合物的马来酸盐 (IIa: X=F) 引起结晶，迅速得到沉淀。将反应混合物冷却到 5 0℃，在搅拌下放置 12 小时。将结晶的产物除去液体，用 3 × 100mL 冷乙酸乙酯洗涤，在 30℃ 下真空干燥。得到 250g 呈马来酸盐形式的目标化合物。

盐化收率: 71%

¹H RMN: δ (ppm): 2.5: m: 2H; 2.9: dd: 2H; 3.7: m: 2H+2H;
10 5.7: td: 2H; 5.9: dd: 1H; 6.1: s: 2H; 7.1 ~ 7.6: m: 8H.

E) 2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇盐酸盐



在一个置于氮气下的“中试系统”反应器（双夹套油温控制反应
15 物温度）中，加入 1L 0.5M 的 9-硼双环[3.3.1]壬烷在 THF 中的溶液，
在大气压下蒸出 500mL 的 THF，保持反应物温度在 74℃。此时加入
500mL 的甲苯进行等体积的溶剂置换，交换在 3 小时内完成，最终温
度是 110℃。将反应物冷却到 20℃，观察到 9-硼双环[3.3.1]壬烷二聚
体的沉淀。然后在 25 分钟内加入 131.4g 在前一步骤中得到的呈游离
20 碱形式的化合物在 150mL 甲苯中的溶液，在搅拌下放置反应混合物 12
小时，将反应混合物冷却到 5℃，在 500rpm 的搅拌下加入 50mL 的 10N
氢氧化钠溶液，然后加入 7g 四丁基硫酸氢铵。调节反应物的温度给
定值到 20℃，以 1 克/分钟 (g/min) 的流量加入 60g (53mL) 11N 的
过氧化氢水溶液 (33%，130 体积，d=1.13)。然后调节反应物的温度
25 的给定值到 35℃，以 1.5g/min 的流量加入 60g 11M 的过氧化氢溶液。
最后把反应物的温度给定值调节到 50℃，以 3g/min 的流量加入 60g
11M 的过氧化氢。在 50℃ 的温度下，于搅拌下放置 1 小时。在加热倾
析后，观察到 3 相：甲苯/顺-1,5-环辛烷二醇/水。在除去水相以后，
将其冷却到 20℃，用 3 × 200mL 的水洗涤甲苯相，除去此二醇。用
30 200mL 甲苯进行恒体积共沸蒸馏夹带出甲苯相中残留的水。此时在如

此得到的澄清甲苯相中加入 1g 目标化合物 (IIIa: X=F) 的盐酸盐, 然后在 40 分钟内滴加 68mL 的 6.1M 盐酸乙醇溶液。冷却到 20℃, 搅拌下放置 3 小时, 除去形成沉淀的液体, 用 3×100mL 甲苯洗涤并在 30℃下真空干燥。得到 124.3g 呈盐酸盐形式的目标化合物。

5 收率: 80.6%

¹H RMN: δ (ppm): 2.0: m: 2H; 3.0: m: 2H; 3.2: m: 2H; 3.4: m: 2H; 4.0: dd: 2H; 4.4: s: 2H; 7.1~7.8: m: 8H.

F) 2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇, 外消旋

(1): X=F, 方法 A 步骤 b)

10 在一个用氮气吹扫的加氢反应器中加入 26g 的 10%且湿度 50% 的 Pd/C, 然后倒入 236.3g 呈游离碱形式的在前面步骤中得到的化合物在 2.6L 甲醇中的溶液里, 并加入 53mL 浓盐酸溶液。在 40℃的温度和 3×10⁵Pa 的压力下加氢 1 小时。冷却到 20℃, 在 Whatman®过滤器上将反应混合物过滤, 用 500mL 甲醇洗涤, 在真空下将过滤液
15 浓缩到体积 500mL。用 500mL 水更换溶剂, 然后在得到的水溶液中加入 80mL 10N 的氢氧化钠, 在 15℃下于搅拌下放置 1 小时。除去形成沉淀中的液体, 用 200mL 水洗涤, 将沉淀溶解于 400mL 二异丙醚中, 在搅拌下放置 1 小时。除去沉淀的液体, 用 200mL 二异丙醚洗涤并在 40℃下真空干燥过夜。得到 120g 目标化合物。

20 收率: 78%

G) (R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇, 与 L-(-)-二对甲苯酰基酒石酸的盐

(I): X=F; 方法 A 步骤 c)

将 60g 在前面步骤中得到的化合物在 780mL 甲醇中的悬浮液加
25 热到 40℃。在 240rpm 的搅拌下, 在 50 分钟内加入 95.3g L-(-)-二对甲苯酰基酒石酸在 300mL 中的溶液, 同时保持反应物的温度在 40℃。然后在搅拌下在 40℃放置 10 分钟, 再然后在 35℃下放置 1 小时, 并在 2.5 小时内冷却到 20℃。在 20℃在搅拌下放置 12 小时, 除去形成沉淀中的液体, 将沉淀溶解于 150mL 甲醇中, 再在搅拌下放置 30 分钟。
30 重新除去沉淀中的液体, 用 60mL 甲醇洗涤, 在 40℃下真空干燥。得到呈与 L-(-)-二对甲苯磺酰基酒石酸盐形式的目标化合物。

收率 41.3%

最终收率：14.2%，由步骤 A 的通式 (VIII)：X=F 的原料计算。
对映体纯度 97.5% (e.e=95%)。

实施例 2-合成路线 II

(R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

5 (I)：X=F

A) 2-氯-1-(3,4-二氟苯基)-乙醇

(X)：X=F；Hal=Cl；方法 F 步骤 a)

操作模式与实施例 1 的步骤 a) 一样。

B) 1-氯-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇

10 (V)：X=F；Hal=Cl；方法 F 步骤 b)

在氮气保护下，将 500mL 的 1.8M 乙烯基氯化镁 (XI：Hal''=Cl) 在 THF 中的溶液冷却到 -15℃，在保持反应物的温度为 -15℃ 的同时，在 2 小时内加入 170g 在前面步骤中得到的化合物在 510mL THF 中的溶液。倒入 1L 饱和氯化铵水溶液将反应混合物水解，在环境温度下在搅拌下放置 1 小时。倾析以后，用 2 × 1L 饱和氯化钠水溶液洗涤有机相。得到 840mL 目标化合物在 THF 中的溶液，将其直接用于下一步。

C) 1-(苄基氨基)-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇

20 (Via)：X = F, R₁ = -CH₂-；方法 D 步骤 a)

将 81g 碳酸氢钠和 112.7g 苄胺在 190mL THF 中的混合物回流加热，迅速加入 300mL 前面步骤中得到的化合物在 THF 中的溶液。从重新达到回流时开始，蒸出恒定体积的 THF，同时加入前面溶液的其余部分 (540mL)。在添加结束时，将反应混合物浓缩到 THF 体积为 400mL。此时用 580mL 丙腈等体积更换溶剂，在更换结束时，反应物的温度为 85℃。在 85℃ 和搅拌下放置 8 小时。然后在 4.5 小时内加入 1.1L 甲苯进行等体积溶剂交换，在交换结束时，反应物的温度是 106℃。在冷却到环境温度以后，加入 1.3L 甲苯，得到 1.9L 最终的溶液，然后用 2L 含有 1.25mL 醋酸的水溶液洗涤甲苯相。在有机相中加入 1.3L 含有 80mL 浓盐酸的水溶液，加入 400mL 甲苯和足够量的水予以补足，得到 2.5L 水相，以使得到的油溶解。在萃取和倾析后，用 500mL

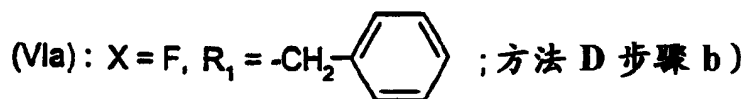
水洗涤有机相并重新合并水相。加入 105mL 的 10N 氢氧化钠使水相碱化, 先用 1.3L, 然后用 0.7L 二异丙醚萃取, 接连用 $3 \times 2\text{L}$ 水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥, 在真空下蒸去溶剂。得到 163g 目标产物。

收率: 64%, 由步骤 B 的通式 (X): $X=F$; $\text{Hal}=\text{Cl}$ 原料化合物
5 计算。

$^1\text{H RMN}$: δ (ppm): 3.2: dd: 2H; 4.1: s: 2H; 5.2 ~ 5.4: dd: 2H; 6.1 ~ 6.3: dd: 1H; 7.2 ~ 7.6: m: 8H.

D) R-(+)-1-(苄基氨基)-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇, 与 L-(+)
扁桃酸的盐

10



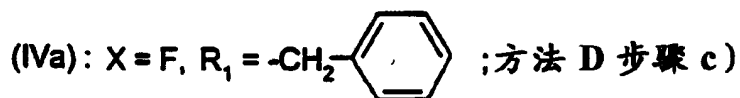
将 36.25g L-(+)-扁桃酸在 1.1L 二异丙醚中的悬浮液加热到 60°C , 在 4 小时内加入 137.9g 在前面步骤中得到的化合物在 555mL 二异丙醚中的溶液, 然后在添加结束时, 将反应介质在 75°C 加热 1.5 小时,
15 使已经形成的沉淀溶解。使用 $0.3^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的冷却速度将反应混合物冷却到 20°C , 在 20°C 搅拌下放置 8 小时。除去形成沉淀的液体, 再次形成在 600mL 二异丙醚中的悬浮液, 重新除去液体, 在 30°C 下真空干燥。得到 103g 目标化合物。将此化合物溶解于 720mL 乙酸乙酯中, 以 $1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速度加热到 60°C , 在搅拌下将其温度在 60°C 保持 15 分
20 钟。以 $1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的冷却速度冷却到 0°C , 引起结晶, 在 0°C 和搅拌下放置 4 小时。除去形成沉淀的液体, 用 150mL 二异丙醚洗涤, 在 30°C 下真空干燥。得到 60g 呈 L-(+)扁桃酸盐形式的目标化合物。

收率: 28.5%

对映体纯度: 97.4% (e.e.94.8%)

25 $\alpha_D^{25} = +44.6^\circ$ ($c=1$; 甲醇)。

E) (R)-(+)-1-[苄基-(2-羟乙基)-氨基]-2-(3,4 二氟苯基)-丁-3-烯-2-
醇

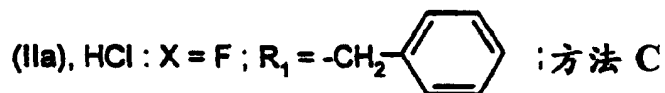


- 在一个 Parr 反应器中, 加入 70.25g 前面步骤中得到的化合物在 200mL 甲醇中的溶液, 将反应器抽真空, 并将溶液冷却到 0℃。然后
- 5 加入预先加热到 30℃ 的环氧乙烷, 直至压力达到 $1 \times 10^5 \text{Pa}$, 然后缓慢地将反应介质加热到 40℃, 在搅拌下放置 4 小时。在用氮气鼓泡吹扫掉环氧乙烷, 然后吹扫反应介质以后, 在真空下浓缩甲醇。将残留的油状物溶解于 250mL 水中, 加入 13mL 浓盐酸酸化水相, 用 $2 \times 250 \text{mL}$ 甲基叔丁基醚洗涤酸水相, 加入 18mL 的 10N 氢氧化钠将水相碱化,
- 10 然后用 $2 \times 250 \text{mL}$ 甲苯萃取。在 500g 二氧化硅上用 $5 \times 250 \text{mL}$ 甲苯/乙酸乙酯 (50/50, v/v) 洗脱将合并的有机相进行色谱提纯。再次合并这些相并在真空下浓缩溶剂。得到 43.5g 目标化合物。

收率: 81%

$\alpha_D^{25} = +13.9^\circ$ ($c=1$; 甲醇)。

- 15 F) (R)-(+)-4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉盐酸盐

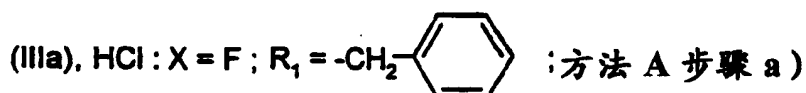


- 以 760rpm 搅拌 40g 在前面步骤中得到的化合物在 200mL 甲苯中的溶液, 加入 1.4g 苄基三乙基氯化铵, 然后加入新制备并加热的 40g
- 20 颗粒氢氧化钠在 40mL 水中的溶液, 将反应温度升高到 48℃。此时, 在 1 小时内, 以能够保持温度为 45℃ 的流量滴加 25.43g 苯磺酰氯。在将反应混合物冷却到 20℃ 以后, 加入 200mL 水进行水解并在搅拌下放置 1 小时。在倾析以后, 用 $2 \times 200 \text{mL}$ 水 ($\text{pH}=7$) 洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。在如此得到的甲苯溶液中, 滴加 20mL 的 6.1M 乙醇
- 25 盐酸溶液, 在搅拌下放置 1 小时, 在真空下浓缩溶剂。将残渣溶解于 200mL 甲苯中, 搅拌并除去形成沉淀中的液体。用 100mL 甲苯洗涤沉淀, 在 30℃ 下真空干燥。得到 37g 呈盐酸盐形式的目标化合物。

收率: 87%

$\alpha_D^{25} = +19.7^\circ$ ($c=1$; 甲醇)。

- 30 G) R-(+)-2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇盐酸盐



在氮气气氛下，从 200mL 0.5N 的 9-硼双环[3.3.1]壬烷在 THF 的溶液中真空蒸发出 100mL 的 THF。此时加入 100mL 甲苯进行等体积
 5 溶剂交换，然后将得到的溶液冷却到 20℃ (9-BBN 二聚体沉淀)。加入 30g 在前面步骤中得到的呈游离碱形式的化合物在 35mL 甲苯中的溶液，在搅拌下放置 8 小时。然后加入 11mL 10N 的氢氧化钠溶液，然后加入溶解于 2mL 水的 1.6g 四丁基硫酸氢铵。在 500rpm 下搅拌反应混合物，将反应物加热到 45℃，在 40 分钟中以能够保持反应介
 10 质温度为 45℃ 的流量，加入 31g 11M 的过氧化氢水溶液 (33%，130 体积， $d=1.13$)，在 45℃ 于搅拌下放置 15 分钟。倾析以后，除去碱水相，加入 100mL 水以溶解于呈油状的顺-1,5-环辛二醇，搅拌并冷却到 20℃。在倾析后，用 2×100 mL 水洗涤有机相，用等体积共沸蒸馏夹带出有机相中残留的水，直到得到清澈的相。此时，滴加 16.4mL 6.1M
 15 的盐酸乙醇溶液，在 20℃ 和搅拌下放置 1 小时。除去形成沉淀中的液体，用 3×20 mL 甲苯洗涤，在 40℃ 下真空干燥。得到 28g 盐酸盐形式的目标化合物。

收率：90%

$\alpha_D^{25} = +41.6^\circ$ ($c=1$; 甲醇)。

20 H) R-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

(I): X=F; 方法 A 步骤 b)

在氮气气氛下，在 3g 湿度 50% 的 10%Pd/C 上加入 30g 在前面步骤中得到的化合物在 300mL 甲醇中的溶液，然后加入 30mL 甲苯。在 1×10^5 Pa 的压力和 30℃ 的温度下进行加氢。在 Whatman® 上过滤
 25 出催化剂，用甲醇洗涤，然后将过滤液用 120mL 水进行溶剂交换。在冷却以后，用 2×120 mL 甲基叔丁基醚洗涤水相，加入 9mL 10N 的氢氧化钠将水相碱化，在冷却和搅拌下放置 1 小时。除去形成沉淀中的液体，用 100mL 二异丙醚洗涤，在 40℃ 下真空干燥。得到 14g 目标化合物。

30 收率：65%

最终收率：7.3%，由步骤 A 通式 (VIII): X=F 的原料计算。

$\alpha_D^{25}=+21.9^\circ$ (c=1; 甲醇).

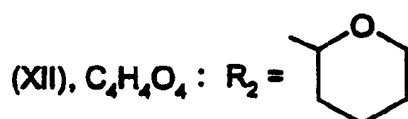
对映体纯度: 99% (e.e.=98%).

实施例 3—合成路线 III

(R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇, 与 L-(-)-二对甲
5 苯酐酒石酸的盐

(I): X=F

A) N-苄基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-1-乙胺的马来酸盐



10 在环境温度下, 在 110g 苯磺酸在 1.8L DCM 中的混合物里加入
100g 的 2-(苄基氨基)-1-乙醇, 在添加结束时的温度是 34.4°C , pH 值
是 2. 将反应混合物冷却到 20°C , 滴加 105mL 的 3,4-二氢-2H-吡喃,
反应混合物先显黄色, 然后变成玫瑰红, 最后在添加结束时变成紫色.
把混合物倒入 2L 10%的碳酸钾水溶液, 在倾析之后, 用硫酸钠干燥
15 有机相, 在真空下干燥溶剂. 将得到的油溶解于 200mL 乙酸乙酯中,
加入 72.7g 马来酸在 655mL 乙酸乙酯中的热溶液, 在环境温度下将其
在搅拌下放置过夜. 除去形成沉淀的液体, 用 $3 \times 100\text{mL}$ 乙酸乙酯洗
涤, 在环境温度下进行真空干燥. 得到 207g 马来酸盐形式的目标化
合物.

20 收率: 89%

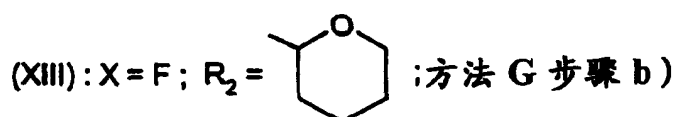
$^1\text{H RMN}$: δ (ppm): 1.2 ~ 1.7: m: 6H; 3.0: t: 2H; 3.1 ~ 3.8:
m: 2H; 4.1: s: 2H; 4.5: t: 1H; 7.2 ~ 7.4: m: 5H; 8.0: s: 1H.

B) 2-氯-1-(3,4-二氟苯基)-乙醇

(X): X=F; Hal=Cl; 方法 G 步骤 a)

25 操作模式与实施例 1 的步骤 A 相同.

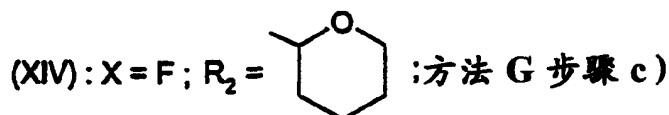
C) 2-{苄基-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-乙基]-氨基}-1-(3,4-二氟苯
基)-1-乙醇



在 200g 于步骤 A 得到的化合物在 1L DCM 的悬浮液里加入 1.5L 10%的碳酸钾水溶液，在倾析后真空蒸发溶剂，将得到的油状物溶解于 250mL THF 中。将此溶液加入到 52.65g 碳酸氢钠在 10.35mL 水的溶液中，回流加热反应混合物。此时，在 50 分钟内滴加 108.55g 在步骤 B 得到的化合物在 250mL THF 中的溶液，在回流搅拌下放置 3 小时。在氮气气氛下，在 2 小时内，共沸蒸馏夹带以除去水，同时加入 600mL 的 THF。在冷却到环境温度后，将 4 埃 (Å) 分子筛其加入到该溶液中，并在搅拌下放置过夜。在氮气气氛下过滤之后，得到 800mL 目标化合物的 THF 溶液，将其直接用于下一步。

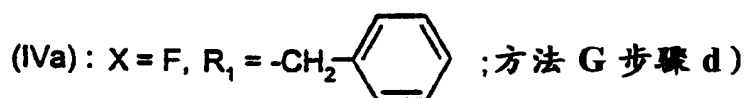
¹H RMN: δ (ppm): 1.4: m: 6H; 2.7: td: 1H; 3.3: m: 2H; 3.6: m: 2H; 3.7: s: 2H; 4.0: s: 2H; 4.4: m: 2H; 7.0 ~ 7.4: m: 8H.

D) 1-{苄基-[2-(四氢吡喃-2-基氧)-乙基]-氨基}-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇



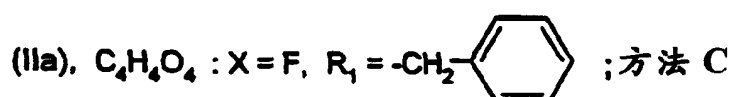
在氮气气氛下，在 30 分钟内，以保持反应物的温度在 55℃下的流量，在 911mL 乙烯基溴化镁 (XI: Hal''=Br) 在 THF 中的 1M 溶液里加入在前面步骤中得到的化合物在 THF 中的溶液，然后在 50℃和搅拌下放置 2 小时。在 45 分钟内将其倒入 1.5L 饱和氯化铵水溶液中将反应混合物水解，同时保持反应物的温度在 30℃。加入 500mL 水，倾析后，用 1L 二异丙醚萃取有机相，合并有机相，在真空下蒸发溶剂。得到 241g 目标化合物，不经其它处理将其用于下一步。

E) 1-[苄基-(2-羟乙基)-氨基]-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇



- 将 500mL 甲醇冷却到 5℃, 滴加 57mL 乙酰氯, 同时保持反应物的温度为 10℃. 此时, 在环境温度下, 在 1 小时内将此溶液加入到 241g 前面步骤中得到的化合物在 500mL 甲醇中的溶液里, 在环境温度下和搅拌下放置 2 小时. 将反应混合物进行真空浓缩, 将残留的油状物用 1L 水溶解, 用 2 × 500mL 二异丙醚洗涤水相, 加入 40g 粒状氢氧化钠将水相碱化, 并用 2 × 800mL 甲苯萃取. 在有机相加入 500mL 水和 400mL 甲苯并倾析. 得到 2.083L 目标化合物的甲苯溶液, 将其直接用于下一步 (HPLC 含量: 91mg/mL, 化合物 (IVa): $X = F$ 的质量是 189.5g).

F) 4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉马来酸盐

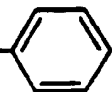


- 在前面步骤中得到的化合物的甲苯溶液里加入 6.4g 苄基三乙基氯化铵, 然后加入新配制的 187g 粒状氢氧化钠在 187mL 水中的热溶液, 反应物温度是 50℃. 此时在 2 小时内以保持反应物温度不超过 55℃ 的流量滴加 86mL 苯磺酰氯. 在冷却到环境温度后, 加入 1L 水并在搅拌下放置 15 分钟. 倾析以后, 用 2 × 1L 水和 1L 饱和氯化钠溶液洗涤有机相. 在 180g 硅胶上将有机相进行色谱提纯并用 400mL 甲苯淋洗硅胶. 合并甲苯相, 在真空下浓缩溶剂. 得到 137.8g 游离碱形式的目标化合物.

- 回流加热 50.7g 马来酸在 284mL 中的悬浮液, 然后加入 137.8g 游离碱形式的前面步骤中得到的化合物在 62mL 乙酸乙酯中的溶液, 在搅拌下放置 12 小时, 同时让温度恢复到环境温度. 冷却到 0℃, 在搅拌下放置 1 小时, 除去形成的沉淀中的液体, 用 4 × 50mL 冷乙酸乙酯洗涤, 在环境温度下真空干燥. 得到 157g 马来酸盐形式的目标化合物.

收率: 60%, 由步骤 C) 的原料通式 (X): $X = F$; Hal=Cl 计算.

- G) 2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

(IIIa), HCl: X = F; $R_1 = -CH_2-$ ; 方法 A 步骤 a)

在 245.3g 前面步骤中得到的化合物在 500mL 甲苯中的悬浮液里加入 500mL 水，然后倒入 120mL 10N 的氢氧化钠溶液。倾析以后，
5 用 500mL 甲苯萃取水相，合并有机相，加入甲苯进行等体积共沸蒸馏除去水。将甲苯溶液浓缩直到体积达到 350mL。

在一个在氮气气氛下的“中试系统”反应器中，加入 800mL 0.5M 的 9-硼双环[3.3.1]壬烷在 THF 中的溶液，在大气压下浓缩直至体积达 400mL。重新加入 600mL 0.5M 的 9-BBN 在 THF 中的溶液，浓缩到
10 体积为 700mL THF。此时加入 700mL 甲苯进行等体积溶剂交换，反应物温度由 68℃ 达到 110℃。将 s 反应物冷却到 20℃，观察到 9-BBN 二聚体的沉淀。然后加入 350mL 前面制备的化合物 (IIa): X=F 的溶液，在搅拌下放置 8 小时。将反应混合物冷却到 5℃，加入 9.6g 四丁基硫酸氢铵，然后加入 69mL 10N 氢氧化钠。将反应物温度的指定
15 值调节到 20℃，以 1.2g/min 的质量流量加入 72.3g 11M 过氧化氢水溶液 (33%，130 体积，d=1.13)。将反应物的指定温度值调节到 35℃ 并以 1.8g/min 的质量流量加入 72.3g 11M 过氧化氢溶液。最后将反应物的指定温度调节到 50℃ 并以 3g/min 的质量流量加入 72.3g 11M 过氧化氢溶液。在 50℃ 和搅拌下放置 1 小时，趁热倾析，得到 3 个相：甲
20 苯/顺-1,5-环辛二醇/水。除去水相，用 2 × 200mL 水洗涤甲苯相，除去二醇，然后将有机相冷却到 20℃，用硫酸钠干燥有机相。在有机相中加入 95mL 6.1M 的盐酸乙醇溶液，加入 1g 化合物 (IIIa: X=F) 盐酸盐引起结晶，在环境温度和搅拌下放置 3 小时。除去形成沉淀中的液体，用 3 × 250mL 甲苯洗涤，在环境温度下真空干燥。得到 164g
25 盐酸盐形式的目标化合物。

收率：86%。

H) 2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇，外消旋

(I): X=F; 方法 A 步骤 b)

在一个氮气气氛下的加氢反应器中加入 16g 湿度 50% 的
30 10%Pd/C，然后小心倒入 164g 盐酸盐形式的前面步骤中得到的化合物在 1.6L 甲醇中的溶液。在 3×10^5 Pa 的压力和 40℃ 下将混合物加氢

3 小时。冷却到环境温度后，在 Whatman®上过滤催化剂，用 100mL 甲醇洗涤，在过滤液中加入 55mL 10N 的氢氧化钠，真空下浓缩甲醇直至体积达到 200mL。共沸蒸馏出水进行溶剂交换。在完全除去甲醇后，在搅拌下放置 1 小时，除去形成沉淀中的液体，用 2 × 100mL 的水洗涤，在 40℃真空干燥过夜。得到 102g 目标化合物。

收率：94.8%。

I) (R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇，与 L-(-)-二对甲苯酞酒石酸的盐

(I) X=F；方法 A 步骤 c)

10 将 95g 前面步骤中得到的混合物在 1.235L 甲醇中的悬浮液加热到 40℃，在 1 小时内加入 150.88g L-(-)-二对甲苯酞酒石酸在 475mL 甲醇中的溶液。在进行到一半时开始放入 0.4g 溶解的盐，到过程结束时于搅拌下放置 4.5 小时，同时让温度回复到环境温度。冷却到 20℃，继续搅拌 2 小时，除去形成沉淀中的液体，用 2 × 100mL 乙醇洗涤，
15 在环境温度和真空下干燥。得到 100g L-(-)-二对甲苯酞酒石酸盐形式的目标化合物。

收率：40.8%

最终收率：19.5%，由步骤 B) 的原料化合物 (VIII): X=F 计算。

对映体纯度：97.4% (e.e.=94.8%)

20 实施例 4—合成路线 IV

(S)-(-)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

(I): X=F

A) 2-苯基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-羧酸甲酯，单一的异构体 (XVI)

25 a) (S)-1-[(苄氧基)羰基]-脯氨酸

此化合物是商品。

b) (S)-(苯胺基羰基)-1-吡咯烷酮羧酸苄酯。

在氮气气氛下，在 20g 前面步骤中得到的化合物在 200mL 乙腈中的溶液中，加入 9.7mL N-甲基吗啉，然后将此溶液冷却到 0℃，在
30 45 分钟内加入 7.7mL 氯甲酸乙酯。将反应介质冷却到 0℃，在 45 分钟内加入 7.3mL 苯胺。将反应混合物进行真空浓缩，用 200mL 乙酸乙酯萃取油状残渣，用 2 × 200mL 的 pH 值=2 的缓冲溶液、200mL

水、2 × 200mL 10%的碳酸氢钠水溶液洗涤有机相，在有机相中再加入 200mL 乙酸乙酯，然后用硫酸钠干燥，过滤并在真空下浓缩溶剂。将残渣溶解于 100mL 叔丁基甲基醚，在搅拌下放置 1 小时，除去形成沉淀中的液体，用 20mL 叔丁基甲基醚洗涤，在 40℃下真空干燥。

5 得到 20.8g 目标化合物。

收率：80%。

¹H RMN: δ (ppm): 1.8: m: 2H; 2.2: m: 2H; 3.5: m: 2H; 4.3: t.d: 1H; 4.9: d: 1H; 5.1: d: 1H; 7.0 ~ 7.4: m: 8H; 8.6: m: 2H; 10: d: 1H.

10 c) (S)-N-苯基-2-吡咯烷酮羧酸酰胺

在氮气气氛下小心将 20g 前面步骤中得到的化合物和 5.3mL 浓盐酸在 300mL 甲醇中的溶液倒在 2g 湿度 50%的 10%Pd/C 上，在大气压和环境温度下加氢 2 小时。加入 5mL 浓盐酸，过滤催化剂，在真空下浓缩过滤液。将残渣溶解于 200mL 水中，用 200mL 乙酸乙酯洗涤水相，加入 5g 粒状氢氧化钠碱化水相，用 3 × 200mL DCM 萃取。与 THF 共沸蒸馏除去 DCM，然后在真空下蒸出 THF。得到 11.5g 目标产品。

收率：94.5%

20 ¹H RMN: δ (ppm): 1.7: m: 2H; 2.0: m: 2H; 2.9: t: 2H; 3.3: s: 1H; 3.7: m: 1H; 7.1: d.d: 1H; 7.3: d.d: 1H; 7.7: d: 2H; 9.9: s: 1H.

d) (S)-N-(2-吡咯烷基甲基)-苯胺

25 在氮气气氛下回流加热 80mL 1M 氢化锂铝在 THF 中的溶液，缓慢地加入 12g 前面步骤中得到的化合物在 120mL THF 中的溶液。让反应混合物回复到环境温度，小心加入 3mL 水、3mL 10N 的氢氧化钠和 9mL 水，在环境温度下和搅拌下放置过夜。过滤混合物并真空浓缩。减压蒸馏得到的油状物 (沸点 (Eb) = 158 ~ 164℃/100Pa)。得到 8.6g 目标产物。

收率=76%

30 ¹H RMN: δ (ppm): 1.1: m: 2H; 1.6: m: 2H; 2.6 ~ 2.8: m: 4H; 3.1: m: 1H; 5.3: t: 1H; 6.4: m: 3H; 7.0: m: 2H.

e) 2-苯基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-羧酸甲酯，单一异构体

在 2.64g 前面步骤中得到的化合物在 25mL 甲苯中的溶液里加入 1.89g 羟基甲氧基醋酸甲酯，然后回流加热 1.5 小时，共沸除去形成的水。将反应混合物回复到环境温度，加入 25mL 水溶解不溶物，用硫酸镁干燥有机相，在真空下蒸发溶剂，得到 3.67g 目标产物。

5 收率：定量

$^1\text{H RMN}$: δ (ppm): 1.4~2.0: m: 4H; 2.6: m: 1H; 3.1: m: 2H; 3.5: m: 1H; 3.6: s: 3H; 3.8: m: 1H; 4.8: s: 1H; 6.4: d.d: 2H; 6.6: dd: 1H; 7.1: dd: 2H.

10 B) (3,4-二氟苯基)-(2-苯基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)甲酮，单一异构体

(XVIII): X=F; 方法 H 步骤 a)

由 0.85g 镁屑、4g 1-溴-3,4-二氟化苯和 20mL THF 制备 3,4-二氟苯基溴化镁 (XV: X=F, Hal'''=Br) 溶液，并在环境温度下保存此溶液。

15 另一方面，在氮气气氛下，在 0.4g 镁屑在 20mL THF 中的混合物中加入 0.13mL 1,2-二氯乙烷并加热，直至出现浑浊和放出乙烯气体。此时以每份 0.13mL 分批加入 1.17mL 1,2-二氯乙烷，并回流加热 1 小时。让如此得到的无水氯化镁悬浮液回复到环境温度，加入 3.67g 在步骤 A) 得到化合物在 37mL THF 中的溶液，回流加热 1 小时，再
20 让其回复到环境温度。然后将此溶液冷却到 -70°C ，在保持 -70°C 的反应物温度的同时，加入 20.4mL 前面制备的 3,4-二氟苯基溴化镁溶液，在 -70°C 和搅拌下放置 1 小时。将反应混合物倒入 30mL 饱和氯化铵溶液中，在搅拌下放置 15 分钟。真空浓缩 THF，用 50mL 二异丙醚溶解残渣，用 30mL 水，30mL 饱和氯化钠溶液洗涤有机相，用硫酸
25 钠干燥并真空浓缩溶剂。得到 4.59g 目标产物。

收率：85%

C) 1-(3,4-二氟苯基)-1-(2-苯基-六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)-2-丙烯-1-醇，单一异构体

(XVIII): X=F; 方法 H 步骤 b)

30 将 4.59g 前面步骤中得到的化合物在 30mL THF 中的溶液冷却到 -70°C ，在保持反应物在 -70°C 温度的同时，缓慢地加入 28mL 1M 乙烯基溴化镁 (XI: Hal''=Br) 在 THF 中的溶液，在 -70°C 和搅拌下放

置 1 小时。将反应混合物倒入 30mL 饱和氯化铵溶液中，倾析和真空浓缩有机相的溶剂。用 70mL 乙醚萃取残渣。用 30mL 水洗涤有机相，直接将此有机相用于下一步。

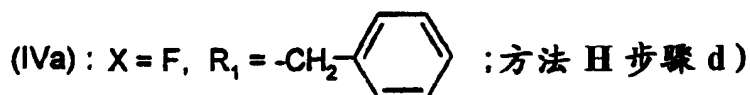
D) 2-(3,4-二氟苯基)-2-羟基-丁-3-烯醛，单一异构体

5 (XIX): X=F; 方法 H 步骤 c)

将前面步骤得到的醚溶液冷却到 5℃，加入 174mL 2%的盐酸，在 5℃和搅拌下放置过夜。用 30mL 水洗涤有机相，用硫酸镁干燥并真空浓缩溶剂。得到 2.67g 目标产物。

收率 96% (由步骤 C 的原料通式 (XVII): X=F 化合物计算)。

10 E) (S)-(-)-1-[苄基-(2-羟乙基)-氨基]-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇

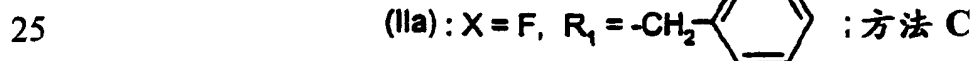


在 1.7g 前面步骤中得到的化合物在 34mL 乙腈中的溶液里加入
15 1.2mL 2-(苄基氨基)-1-乙醇，然后加入 3.63g 三乙酰氧基硼氢化钠和 3 滴醋酸，在环境温度和搅拌下放置 1 小时。加入 50mL 1.2M 的盐酸将反应混合物进行水解，在真空下浓缩有机相，用 50mL 二异丙醚洗涤水相，加入 7mL 10N 的氢氧化钠将水相碱化，用 50mL 二异丙醚萃取，用 2 × 50mL 水洗涤有机相，用硫酸镁干燥并在真空下蒸发溶
20 剂。得到 1g 目标产物。

产率: 35%

对映体纯度: 99.4% (e.e.=98.8%)

F) (S)-(-)-4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉

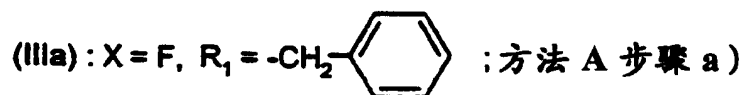


在 1.2g 前面步骤中得到的化合物在 12mL 甲苯中的溶液里加入
0.04g 苄基三乙基氯化铵，然后加入新配制的 2.34g 粒状氢氧化钠在
2.4mL 水中的热溶液，反应介质的温度升高到 45℃。此时在保持 50
℃温度的同时，加入 0.55mL 苯磺酰氯。在冷却到环境温度下以后，
30 加入 10mL 水，在搅拌下放置 1 小时。在倾析以后，用 2 × 50mL 水

洗涤有机相，用硫酸钠干燥，在真空下蒸发溶剂。在 60g 硅胶上用环己烷/乙醚混合物（90/10，v/v）洗脱将残渣进行色谱提纯，得到 0.8g 目标产物。

收率：70%。

5 G) (S)-(-)-2-[4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]-1-乙醇



在氮气气氛下，在 0.8g 前面步骤中得到的化合物中加入 6mL 的 0.5M 9-硼双环[3.3.1]壬烷在 THF 中的溶液，将反应物的温度升至 25
10 ℃，在搅拌下放置 24 小时。加入 6mL THF，将反应混合物冷却到 0 ℃，以每批 0.2mL 分 5 次（5 × 0.2ml）加入 1mL 11M 过氧化氢水溶液（130 体积）和 0.64g 粒状氢氧化钠，在环境温度和搅拌下放置 15 分钟。在真空下浓缩 THF，用 10mL 甲苯萃取残渣，用 2 × 10mL 水
15 洗涤有机相，用硫酸镁干燥，在真空下蒸发溶剂。在 20g 二氧化硅上用 DCM/乙醚混合物（73/3；v/v）洗脱将得到的油状物进行色谱提纯。得到 0.78g 目标产物。

收率：93%。

H) (S)-(-)-2-[2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]-1-乙醇

(I): X=F; 方法 A 步骤 b)

20 在氮气气氛下，在 0.078g 湿度为 50%的 10% Pd/C 上加入 0.78g 前面步骤中得到的化合物在 10mL 甲醇和 0.195mL 浓盐酸中的溶液。在大气压力和环境温度下加氢 2 小时。过滤催化剂并在真空下浓缩过滤液。得到 0.5g 目标产物。

收率：85%

25 对映体纯度：99.95%。

实施例 5—合成路线 V

(S)-(-)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

(I): X=F

A) 2-(3,4-二氟苯基)-2-羟基丁-3-烯醛，单一异构体

30 使用实施例 4 的步骤 A、B、C 和 D 的操作模式制备此化合物。

B) 2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-1,2-二醇，单一异构体

(XX): X=F; 方法 I 步骤 d)

- 将 3.2g 前面步骤中得到的化合物在 110mL 甲苯中的溶液冷却到 0℃, 滴加 0.3g 硼氢化钠在 10mL 乙醇中的溶液。加入 100mL 饱和氯化铵溶液水解反应混合物, 倾析以后, 用 3×30mL 水洗涤有机相, 5 用硫酸镁干燥并在真空下蒸发溶剂。在硅胶上用 DCM/乙醚混合物 (90/10, v/v) 洗脱将油状残渣进行色谱提纯。得到 1g 目标产物。

收率: 31%

C) 2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基环氧乙烷, 单一异构体

(VII): X=F; 方法 I 步骤 e)

- 10 在 2g 粒状氢氧化钠在 2mL 水的溶液中, 加入 1g 前面步骤中得到的化合物和 0.04g 苄基三乙基氯化铵在 5mL DCM 的溶液, 然后在环境温度下轻轻加入 0.91g 苯磺酰氯, 反应物的温度升至 35℃。再加入 5mL DCM, 在搅拌下放置 30 分钟。加入 20mL 水将反应混合物水解, 用 20mL DCM 稀释。倾析以后, 用 4×10mL 水洗涤有机相, 用 15 硫酸镁干燥, 在真空下蒸发溶剂。得到 0.91g 目标产物。

收率: 定量。

D) (S)-(-)-1-[苄基-(2-羟乙基)-氨基]-2-(3,4-二氟苯基)-丁-3-烯-2-醇

20

(IVa): X = F, $R_1 = -CH_2-$  ; 方法 I 步骤 f)

- 在 0.894g 前面步骤中得到的混合物在 4.5mL 乙腈中的溶液里加入 0.742g 2-(苄基氨基)-1-乙醇, 然后回流加热 24 小时。真空浓缩反应混合物, 将残渣溶解于 20mL 甲苯中, 用 3×10mL 水洗涤有机相, 用 20mL 0.5N 盐酸酸化, 用 10mL 水萃取。用 10mL 甲苯洗涤酸水相, 25 加入 0.41g 粒状氢氧化钠进行碱化, 用 20mL 甲苯萃取, 真空蒸发溶剂。得到 0.99g 目标产物。

收率: 60%

对映体纯度: 98.8% (e.e.=97.6%)

E) (S)-(-)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇

- 30 (I): X=F; 方法 C 然后方法 A 步骤 a) 和 b)

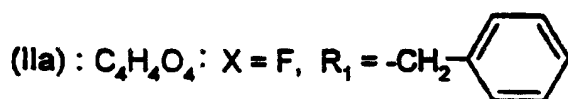
如实施例 4 的步骤 F、G 和 H 操作，由在前面步骤中所得混合物得到目标产物。

实施例 6—合成路线 VI

(R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇，与 L-(-)二对甲苯
5 酰酒石酸的盐

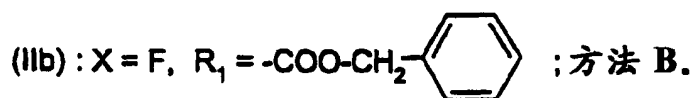
(I): X = F

A) 4-苄基-2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉马来酸盐, (IIa),



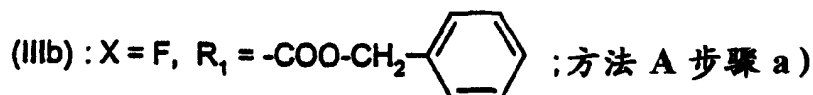
10 使用实施例 1 步骤 A、B、C 和 D 的操作模式制备此化合物。

B) 2-(3,4-二氟苯基)-2-乙烯基吗啉-4-羧酸苄酯



将 41.98g 在步骤 A 得到的游离碱形式 (油状物) 化合物和 0.55g
15 碳酸钾的混合物加热到 60℃, 然后在氮气气氛下在 25 分钟内滴加 28.68g 氯甲酸苄酯, 在 20℃和搅拌下放置 5 小时。在反应混合物中再加入 100mL 的热甲苯和 70mL 水, 然后进行倾析, 用水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥并在真空下浓缩溶剂。得到 64g 目标产物, 原样将其用于下一步。

20 C) 2-(3,4-二氟苯基)-2-(2-羟乙基)-吗啉-4-羧酸苄酯



在氮气气氛下, 在 15 分钟内, 在 2.21g 硼氢化钠于 50mL THF
25 中的溶液里加入 6.35g 三甲基甲硅基氯于 8mL THF 中的溶液, 在环境温度和搅拌下放置 30 分钟。然后滴加 7.17g 前面步骤中得到的化合物于 11mL THF 中的溶液, 在环境温度和搅拌下放置 1 小时, 然后回流加热 1 小时, 在搅拌下放置过夜, 同时让温度回复到环境温度。在

- 反应混合物中小心滴加 1.05mL 水，然后在真空下浓缩 THF。用 60mL 甲苯溶解残渣，加入 0.24g 四丁基硫酸氢铵，然后缓慢地加入 5.4mL 10N 的氢氧化钠，然后再加入 3.8mL 11M 的过氧化氢水溶液（33%，130 体积， $d=1.13$ ），反应物温度达到 45℃。搅拌 15 分钟后，在反应混合物中加入 60mL 水，倾析以后，用水（pH=7）洗涤有机相两次，用硫酸镁干燥，在真空下蒸发溶剂。得到 4.83g 目标化合物，原样用于下一步。

D) 2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇，外消旋

(I): X=F; 方法 A 步骤 b)

- 10 在氮气气氛下，在 0.05g 湿度为 50%的 10%Pd/C 中加入 0.77g 前面步骤中得到的化合物于 2.3mL 甲苯中的溶液。在大气压和 40℃下，加氢 2.5 小时。在冷却到环境温度后，在混合物中加入水，加入 0.105mL 浓盐酸进行酸化并过滤。倾析以后，用甲苯洗涤酸水相，加入 0.141mL 10N 的氢氧化钠碱化，在环境温度下搅拌放置 1 小时。除去形成沉淀中的液体，用水洗涤，在 60℃下真空干燥。得到 0.17g 目标产物。

E) (R)-(+)-2-[2-(3,4-二氟苯基)-吗啉-2-基]-1-乙醇，与 L-(-)二对甲苯酰酒石酸的盐

(I): X=F: 方法 A 步骤 c)

- 20 如实施例 1 的步骤 G 操作，由前面步骤中得到的化合物得到目标产物。