



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101553485 B

(45) 授权公告日 2013.02.06

(21) 申请号 200780044159.1 *C07D 317/20* (2006.01)
(22) 申请日 2007.11.23 *C07D 407/04* (2006.01)
(30) 优先权数据 *C07F 5/02* (2006.01)
06124837.3 2006.11.27 EP
(85) PCT申请进入国家阶段日 (56) 对比文件
2009.05.27 EP 0334429 A1, 1989.09.27,
WO 2004/041805 A1, 2004.05.21, 权利要求
(86) PCT申请的申请数据 1-25.
PCT/EP2007/010185 2007.11.23 EP 0334429 A1, 1989.09.27,
(87) PCT申请的公布数据 审查员 孙丽丽
W02008/064827 EN 2008.06.05
(73) 专利权人 ZACH 系统股份公司
地址 意大利米兰
(72) 发明人 R·沃尔皮切利 P·马拉尼
L·库塔卡 J·福莱托
F·马萨赛斯
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 陈昕
(51) Int. Cl.
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 317/22 (2006.01)

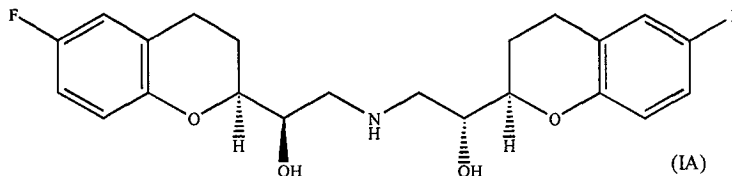
权利要求书 13 页 说明书 24 页

(54) 发明名称
制备奈必洛尔的方法

(57) 摘要

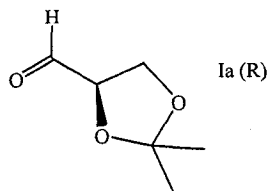
本发明涉及制备奈必洛尔的方法,更特别地,涉及从市售的或可容易得到的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛和乙烯基格氏试剂开始制备 d-奈必洛尔及其对映异构体 1-奈必洛尔或其酸加成盐的方法。

1. 制备下式的 d-NBV 或其盐的方法，

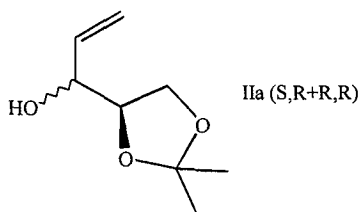


所述方法包括：

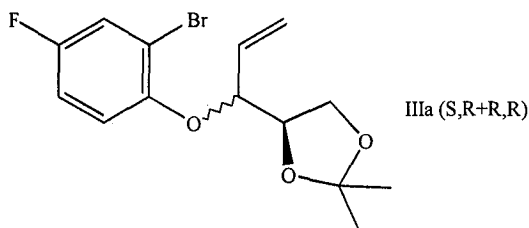
a) 使下式的 2,2- 二甲基 -1,3 二氧戊环 -4- 甲醛



与乙烯基格氏试剂反应，得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIa 的化合物，



b) 使上述的式 IIa 的化合物与 2- 溴 -4- 氟苯酚反应，得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIIa 的化合物，

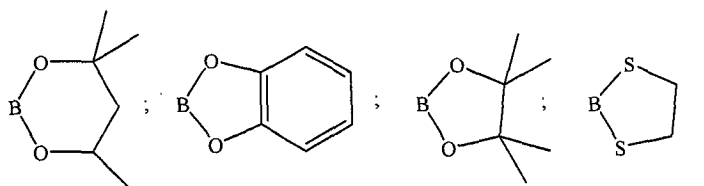


c) 使上述式 IIIa 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应，

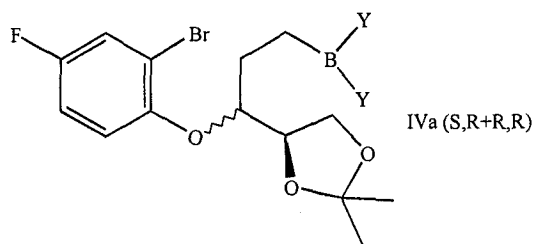


其中每个 Y 独立地选自 1,2- 二甲基丙基基团、异丙基 - 异戊二烯基基团、环己基基团、异松蒎基基团和 2,3- 二甲基 -2- 丁基基团；

或者两个 Y 与它们所连接的硼原子合起来形成硼杂双环 [3.3.1] 壬烷 -9- 基基团或下式的残基：



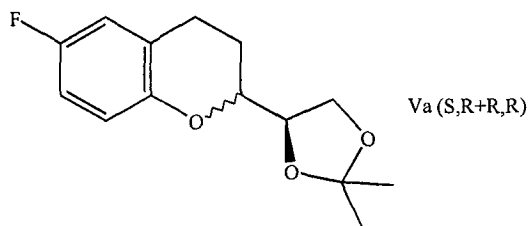
得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IVa 的化合物，



其中

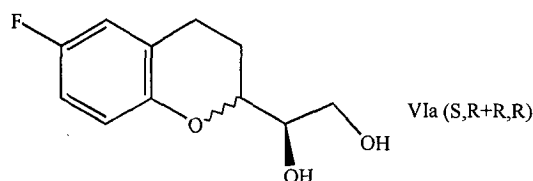
Y 如上述定义的；

d) 将上述的式 IVa 的化合物环化, 得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 Va 的化合物,

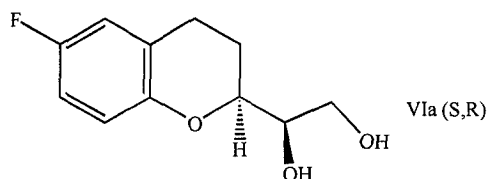


并且, 如果期望, 将式 Va (S, R+R, R) 的化合物分离为单独的非对映体 Va (S, R) 和单独的非对映体 Va (R, R) ;

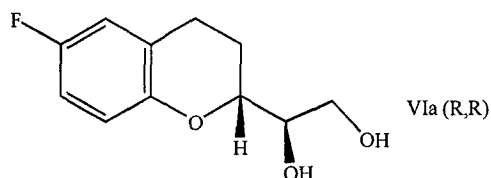
e) 将式 Va (S, R+R, R) 的非对映异构体混合物水解, 或者做为选择, 将非对映体 Va (S, R) 和非对映体 Va (R, R) 分别水解, 得到相应的式 VIa (S, R+R, R) 的非对映异构体混合物,



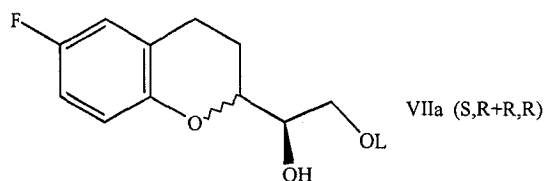
或者, 分别地得到非对映体 VIa (S, R)



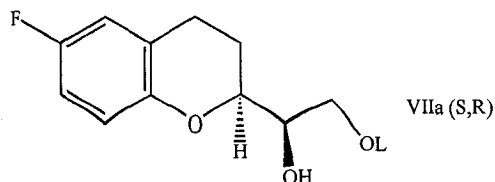
和非对映体 VIa (R, R),



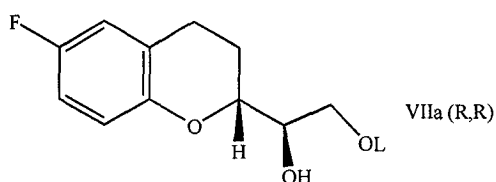
f) 使式 VIa (S, R+R, R) 的非对映异构体混合物与能够引入好的离去基团 L 的反应物反应, 或者作为选择使非对映体 VIa (S, R) 和非对映体 VIa (R, R) 分别地与能够引入好的离去基团 L 的反应物反应, 得到相应的式 VIIa (S, R+R, R) 的非对映异构体混合物, 所述好的离去基团 L 为甲苯磺酰基或甲磺酰基,



或者,分别地得到非对映体 VIIa(S, R)

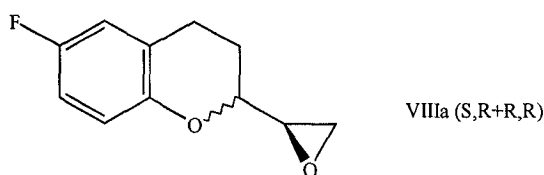


和非对映体 VIIa(R, R),

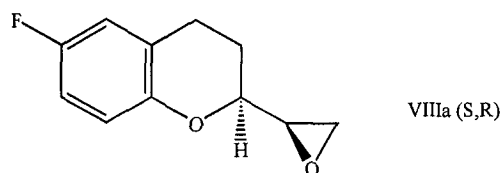


;

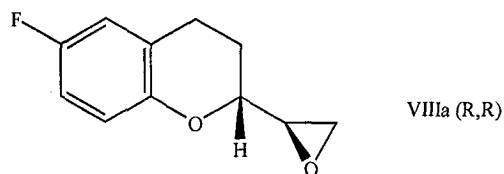
g) 使式 VIIa(S, R+R, R) 的非对映异构体混合物与碱反应,或者作为选择,使非对映体 VIIa(S,R) 和非对映体 VIIa(R, R) 分别地与碱反应,得到相应的式 VIIIa(S, R+R, R) 的非对映异构体混合物,



或者,分别地得到非对映体 VIIIa(S, R)

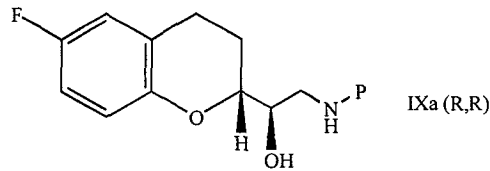
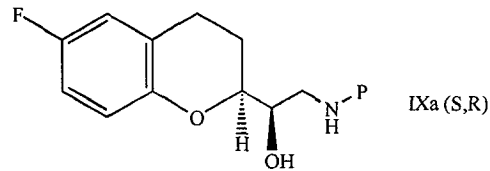


和非对映体 VIIIa(R, R),

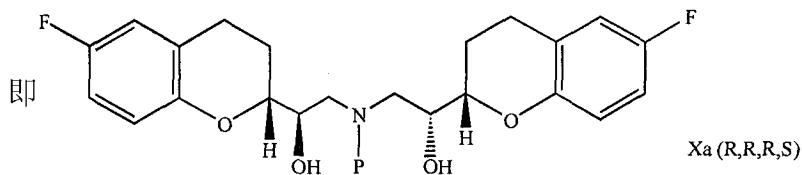
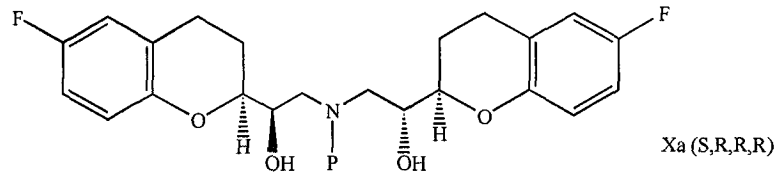


并且在适合情况中将式 VIIIa(S, R+R, R) 的非对映异构体混合物分离为单独的非对映体 VIIIa(S, R) 和单独的非对映体 VIIIa(R, R);

h) 使式 VIIIa(S, R) 的化合物或式 VIIIa(R, R) 的化合物分别地与保护的 H₂N-P 胺反应,其中 P 为氮保护基,得到式 IXa(S, R) 的化合物或式 IXa(R, R) 的化合物,

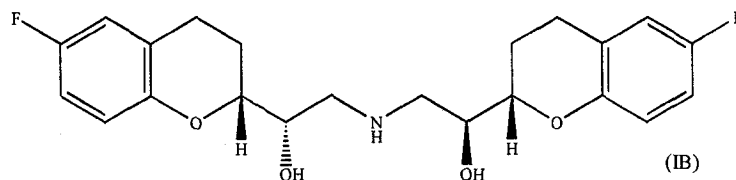


i) 使式 IXa(S, R) 的化合物或式 IXa(R, R) 的化合物分别地与式 VIIIa(R, R) 的化合物或化合物 VIIIa(S, R) 反应, 得到式 Xa(S, R, R, R) 的化合物或化合物 Xa(R, R, R, S), 式 Xa(S, R, R, R) 的化合物是与化合物 Xa(R, R, R, S) 相同的立体异构体, 是因为在化合物 Xa 的结构中存在有包含氮原子的对称轴,



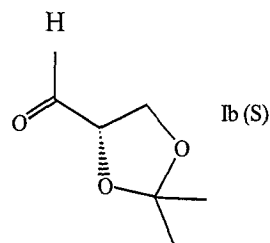
j) 将式 Xa 的化合物脱保护, 得到上述式 IA 的 d-NBV ;
k) 并且如果期望, 使式 IA 的化合物成盐。

2. 制备下式的 1-NBV 或其盐的方法,

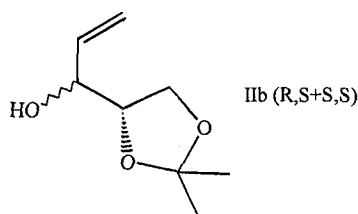


所述方法包括:

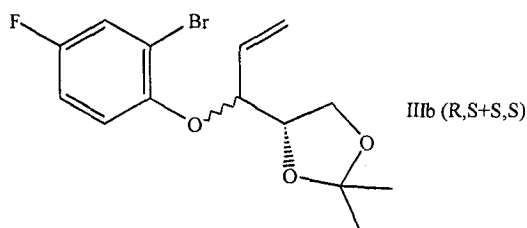
1) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛



与乙烯基格氏试剂反应, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIb 的化合物,



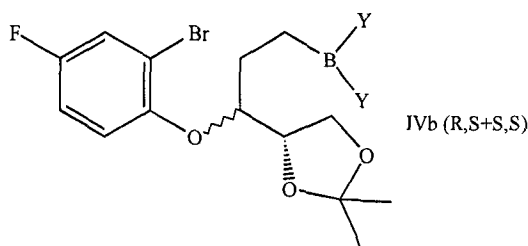
m) 使上述的式 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚反应, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIIb 的化合物,



n) 使上述式 IIIb 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应,

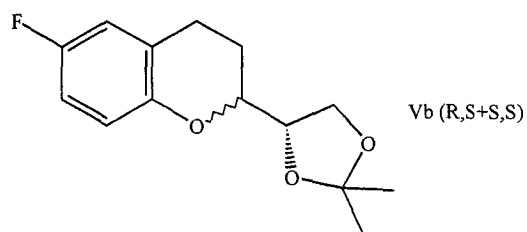


其中 Y 如权利要求 1 所定义的; 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IVb 的化合物,



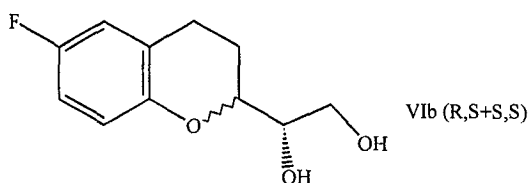
其中 Y 如权利要求 1 所定义的;

o) 将上述的式 IVb 的化合物环化, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物,

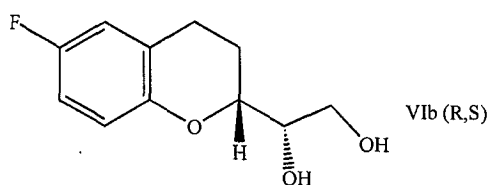


并且, 如果期望, 将式 Vb (R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb (R, S) 和单独的非对映体 Vb (S, S);

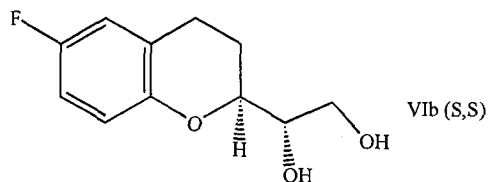
p) 将式 Vb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物水解, 或者做为选择, 将非对映体 Vb (R, S) 和非对映体 Vb (S, S) 分别水解, 得到相应的式 VIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物,



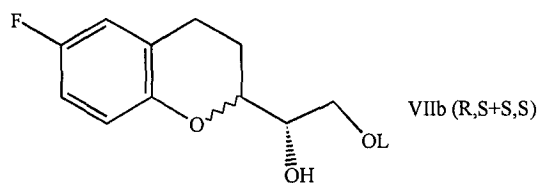
或者, 分别地得到非对映体 VIb (R, S)



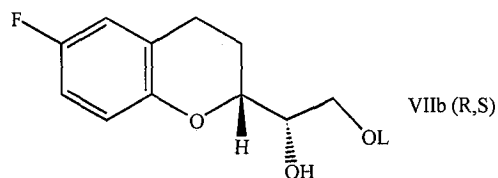
和非对映体 VIb (S, S)



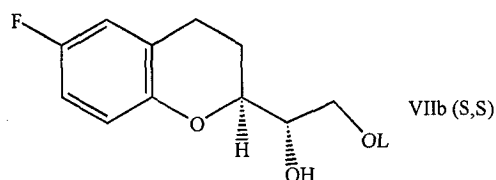
q) 使式 VIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物与能够引入好的离去基团 L 的反应物反应, 或者做为选择, 使非对映体 VIb (R, S) 和非对映体 VIb (S, S) 分别地与能够引入好的离去基团 L 的反应物反应, 得到相应的式 VIIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物, 所述好的离去基团 L 为甲苯磺酰基或甲磺酰基,



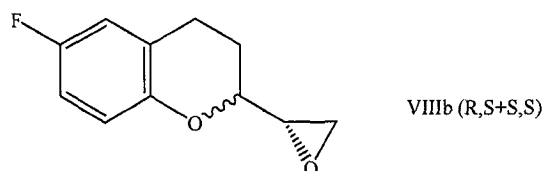
或者, 分别地得到非对映体 VIIb (R, S)



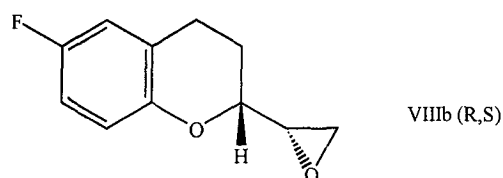
和非对映体 VIIb (S, S),



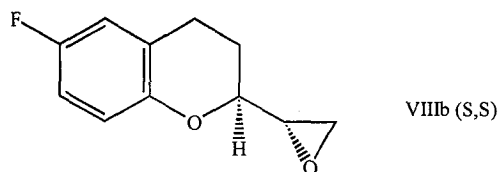
r) 使式 VIIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物与碱反应, 或者做为选择, 使非对映体 VIIb (R, S) 和非对映体 VIIb (S, S) 分别地与碱反应, 得到相应的式 VIIIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物,



或者, 分别地得到非对映体 VIIIb (R, S)

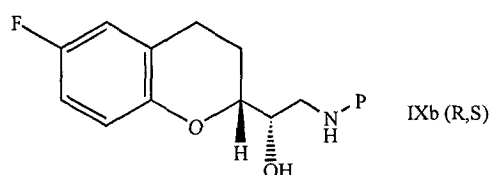


和非对映体 VIIIb (S, S),

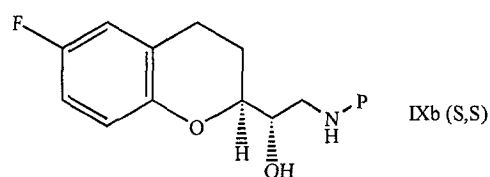


并且在适合情况中将式 VIIIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物分离为单独的非对映体 VIIIb (R, S) 和单独的非对映体 VIIIb (S, S) ;

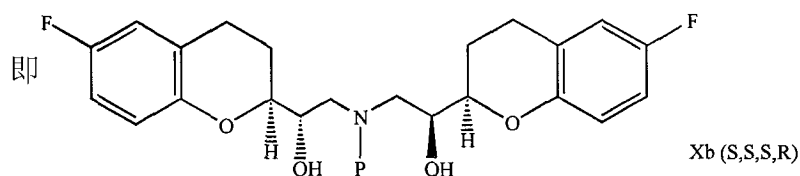
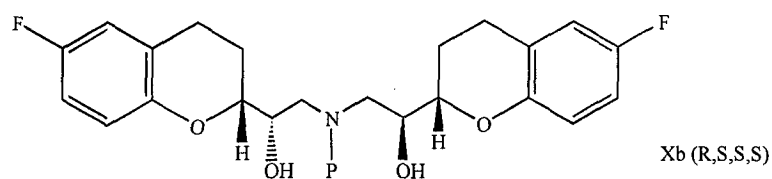
s) 使式 VIIIb (R, S) 的化合物或式 VIIIb (S, S) 的化合物分别地与保护的 H_2N-P 胺反应, 其中 P 为氮保护基, 得到式 IXb (R, S) 的化合物,



或式 IXb (S, S) 的化合物,



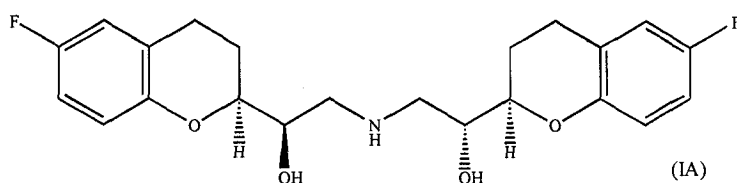
t) 使式 IXb (R, S) 的化合物或式 IXb (S, S) 的化合物分别地与式 VIIIb (S, S) 的化合物或化合物 VIIIb (R, S) 反应, 得到式 Xb (R, S, S, S) 的化合物或化合物 Xb (S, S, S, R), 式 Xb (R, S, S, S) 的化合物是与化合物 Xb (S, S, S, R) 相同的立体异构体, 是因为在化合物 Xb 的结构中存在有包含氮原子的对称轴



u) 将式 Xb 的化合物脱保护, 得到上述式 IB 的 1-NBV ;

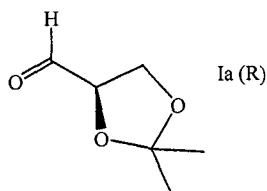
v) 并且如果期望, 使式 IB 的化合物成盐。

3. 制备式 IA 的 d-NBV 的方法,

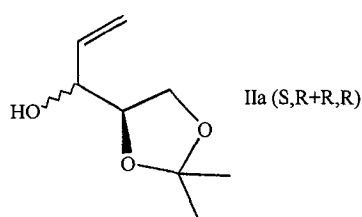


所述方法包括

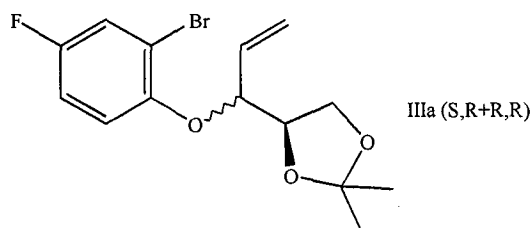
a) 使下式的 2,2- 二甲基 -1,3 二氧戊环 -4- 甲醛



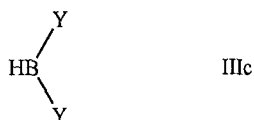
与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIa 的化合物,



b) 使上述的式 IIa 的化合物与 2- 溴 -4- 氟苯酚反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIIa 的化合物,

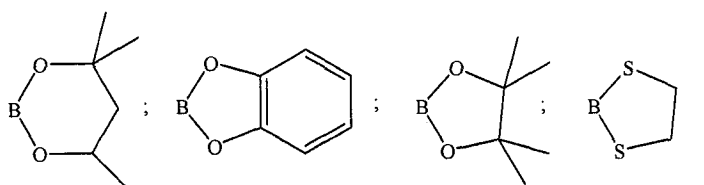


c) 使上述式 IIIa 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应,

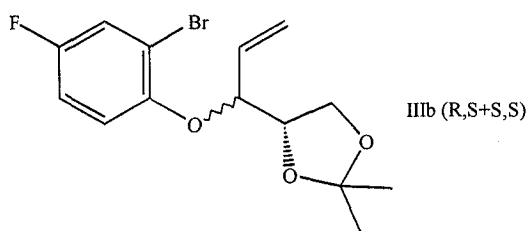


其中每个 Y 独立地选自 1,2- 二甲基丙基基团、异丙基 - 异戊二烯基基团、环己基基团、异松蒎基基团和 2,3- 二甲基 -2- 丁基基团 ;

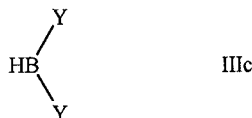
或者两个 Y 与它们所连接的硼原子合起来形成硼杂双环 [3.3.1] 壬烷 -9- 基基团或下式的残基 :



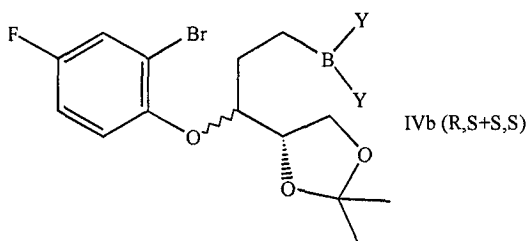
得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IVa 的化合物,



n) 使上述式 IIIb 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应,

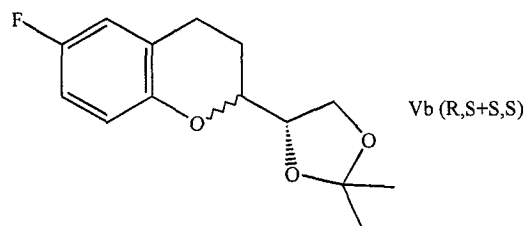


其中 Y 如权利要求 1 所定义的 ; 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IVb 的化合物,



其中 Y 如权利要求 1 所定义的 ;

o) 将上述的式 IVb 的化合物环化, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物,



并且, 如果期望, 将式 Vb (R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb (R, S) 和单独的非对映体 Vb (S, S) ;

所述方法还包括由所述非对映体混合物 Vb (R, S+S, S) 或者由所述单独的非对映体 Vb (R, S) 和所述单独的非对映体 Vb (S, S) 制备式 IB 的 1-NBV 的反应步骤。

5. 根据权利要求 1 到 4 任一项的方法, 其中步骤 a/1 是通过使式 Ia 或 Ib 的化合物与乙烯基溴化镁或乙烯基氯化镁反应进行的, 得到非对映异构体混合物形式的式 IIa 或 IIb 的化合物。

6. 根据权利要求 1 到 4 任一项的方法, 其中步骤 b/m 是通过使式 IIa 或 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚在膦和偶氮化合物 (aza compound) 的存在下在 Mitsunobu 条件下反应进行的, 得到非对映异构体混合物形式的式 IIIa 或 IIIb 的化合物。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述膦是三苯膦或三-正丁基膦。

8. 权利要求 6 的方法, 其中所述偶氮化合物 (aza compound) 选自 DIAD、DEAD 和 ADDP。

9. 根据权利要求 1 到 4 任一项的方法, 其中步骤 c/n 是通过使式 IIIa 或 IIIb 的化合物与 9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷反应进行的, 得到非对映异构体混合物形式的式 IVa 或 IVb 的化合物。

10. 根据权利要求 1 到 4 任一项的方法,其中步骤 d/o 是通过使式 IVa 或 IVb 的化合物在 B- 烷基 Suzuki 条件下在钯催化剂的存在下与碱反应进行的,得到非对映异构体混合物形式的式 Va 或 Vb 的化合物。

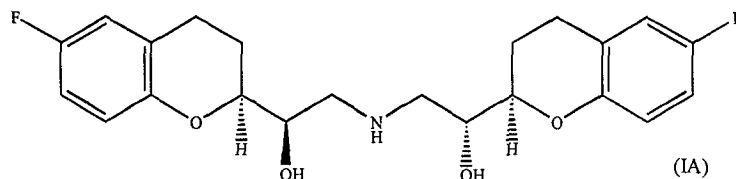
11. 权利要求 10 的方法,另外包括将非对映异构体混合物形式的式 Va 或 Vb 的化合物分离为单独的非对映体 Va(S, R) 或 Vb(R, S) 和单独的非对映体 Va(R, R) 或 Vb(S, S)。

12. 权利要求 10 的方法,其中所述碱为无机碱或胺。

13. 权利要求 10 的方法,其中所述钯催化剂为无配体的钯催化剂或钯配合物催化剂。

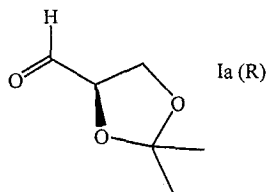
14. 权利要求 10 的方法,其中催化剂的量为 0.01 到 10mol%。

15. 制备下式的 d-NBV 的方法,

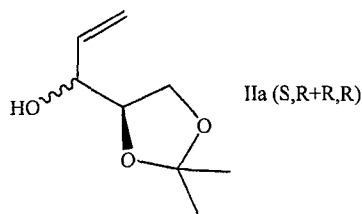


所述方法包括:

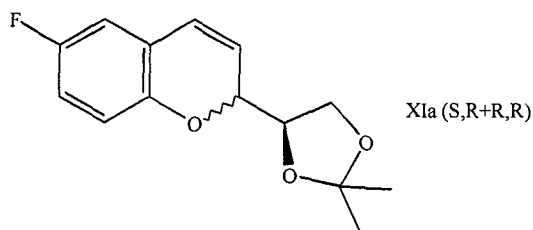
a) 使下式的 2,2- 二甲基 -1,3 二氧戊环 -4- 甲醛



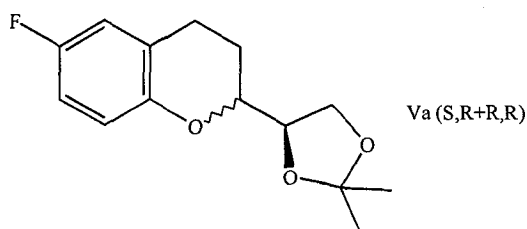
与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIa 的化合物,



w) 使上述的式 IIa 的化合物通过钯催化的 C-C 偶联反应与 2- 溴 -4- 氟苯酚或 2- 溴 -4- 氟苯基乙酸酯反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 XIa 的化合物,



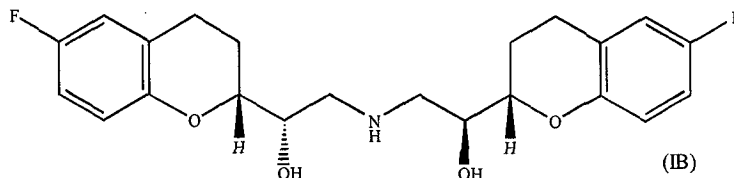
x) 将上述的式 XIa 的化合物还原,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 Va 的化合物,



并且如果期望,将式 Va(S, R+R, R) 的化合物分离为单独的非对映体 Va(S, R) 和单独的非对映体 Va(R, R),

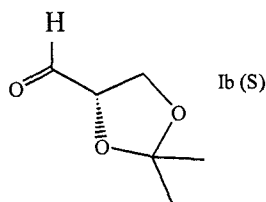
所述方法还包括由所述非对映异构体混合物 Va(S, R+R, R) 或者由所述单独的非对映体 Va(S, R) 和所述单独的非对映体 Va(R, R) 制备式 IA 的 d-NBV 的反应步骤。

16. 制备下式的 1-NBV 的方法,

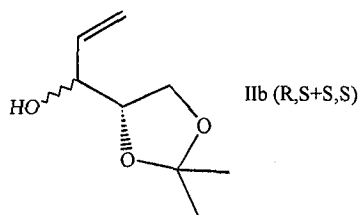


所述方法包括:

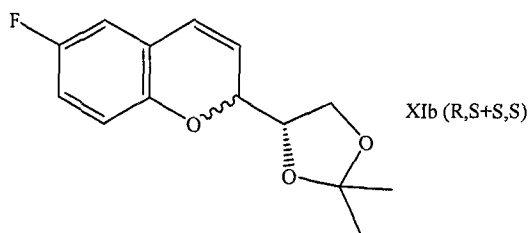
1) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛



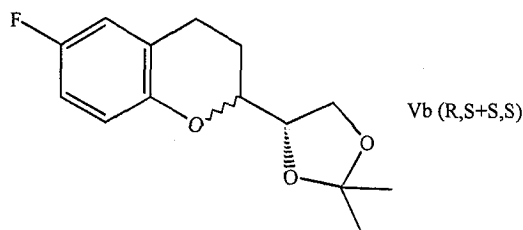
与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIb 的化合物,



y) 使上述的式 IIb 的化合物通过钯催化的 C-C 偶联反应与 2-溴-4-氟苯酚或 2-溴-4-氟苯基乙酸酯反应,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 XIb 的化合物,



z) 将上述的式 XIb 的化合物还原,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物,



并且如果期望,将式 Vb(R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb(R, S) 和单独的非对映体 Vb(S, S),

所述方法还包括由所述非对映异构体混合物 Vb(R, S+S, S) 或者由所述单独的非对映

体 Vb(R, S) 和所述单独的非对映体 Vb(S, S) 制备式 IB 的 1-NBV 的反应步骤。

17. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中步骤 w/y 是通过使式 IIa 或 IIb 的化合物在 Heck C-C 偶联条件下、在钯催化剂的存在下与 2-溴-4-氟苯酚或 2-溴-4-氟苯基乙酸酯在碱性条件下反应进行的。

18. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中步骤 x/z 是在催化氢转移还原条件下进行的。

19. 下式的化合物:

(S)-4-(1-((R, S)-2-溴-4-氟苯氧基)-烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

(R)-4-(1-((R, S)-2-溴-4-氟苯氧基)-烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

(S)-4-(1-((R, S)-2-溴-4-氟苯氧基)-3-(硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

(R)-4-(1-((R, S)-2-溴-4-氟苯氧基)-3-(硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

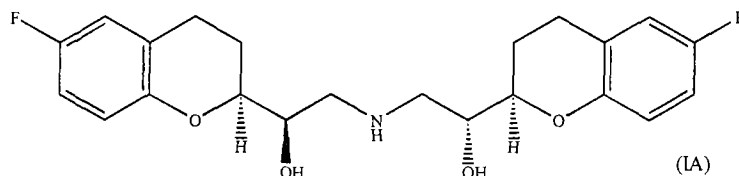
(S, R)-4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-1-烯基)苯酚;

(S, R)-4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-1-烯基)苯酚。

制备奈必洛尔的方法

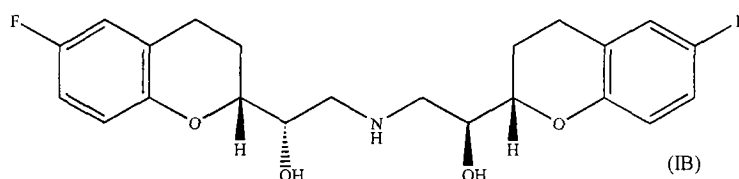
[0001] 本发明涉及用于制备式 (IA) 的 [2S[2R[R[R]]]] α, α' -[亚胺基-双(亚甲基)]双[6-氟-色满-2-甲醇] (以下也称作 d-NBV)

[0002]



[0003] 以及式 (IB) 的其 [2R[2S[S[S]]]] 对映异构体 (以下也称作 1-NBV) 的方法。

[0004]



[0005] 奈必洛尔 (以下也称作 NBV) 是上述两种对映异构体的等量的混合物,其特征在于其 β -肾上腺素能阻断性能,并且可用于治疗原发性高血压。奈必洛尔具有碱性的性质并且可以通过用适当的酸处理而转化为其药学可接受的酸加成盐形式。盐酸的酸加成盐是市售的产品。

[0006] 公知的是, α, α' -[亚胺基-双(亚甲基)]双[色满-2-甲醇]分子结构的合成对于本领域技术人员来说是一个挑战,是因为 4 个不对称碳原子产生 16 种立体异构体的混合物 (在不对称取代的情况中) 或 10 种立体异构体的混合物 (在对称取代的情况中)。从 α, α' -[亚胺基-双(亚甲基)]双[6-氟-色满-2-甲醇] 的结构拓扑学对称的存在显而易见,可以生成 10 种立体异构体。

[0007] 欧洲专利申请 EP 145067 描述了用于制备包括 6,6' 双氟衍生物在内的被取代的 α, α' -[亚胺基-双(亚甲基)]双[色满-2-甲醇]的方法,包括将色满-2-羧酸还原为相应的醛,然后将醛转化为作为 (R, S)、(S, R)、(RR) 和 (SS) 立体异构体混合物形式的相应的环氧乙烷。环氧乙烷立体异构体通过柱色谱法分离为外消旋的 (R, S) 和 (S, R) 环氧乙烷和外消旋的 (R, R) 和 (S, S) 环氧乙烷,为所述方法的关键中间体。

[0008] 欧洲专利申请 EP 334429 描述了与 EP 145067 所报导的相同的合成方法,并且尤其是涉及 (R, S, S, S) 异构体 (1-NBV) 的制备。

[0009] 4 个立体中心的存在使得本领域技术人员开始探索用于制备 1-NBV 和 d-NBV 的立体选择性方法。例如, Johannes C. W. 等人 (J. Am. Chem. Soc., 120, 8340-8347, 1998) 和 Chandrasekhar S. 等人 (Tetrahedron 56, 6339-6344, 2000) 描述了 d-NBV 的对映体选择性完全制备; An-Guang Yu 等人 (Synlett, 9, 1465-1467, 2005) 说明了用于构建手性色满中间体的方法,以及 Yang Yun-Xu 等人 (Chinese Journal of Organic Chemistry, 25(2), 201-203, 2005 和中国专利申请 CN 1629154) 提供了 (R) 和 (S) 6-氟色满羧酸中间体的合成和拆分,所述中间体可用于合成 d-NBV 和 1-NBV。

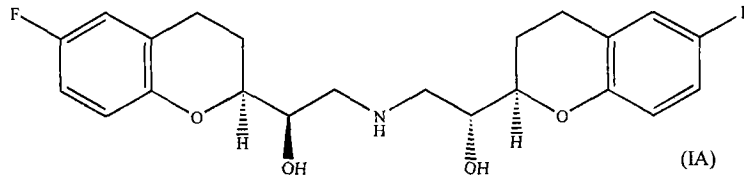
[0010] 用于制备 NBV 的另外的可供选择的全合成方法可以在以下国际专利申请中找到:

WO 2004/041805、WO 2006/016376 和 WO 2006/025070。

[0011] 现在我们发现了一种从廉价的市售的或可容易得到的起始原料开始的有效的可供选择的合成 1-NBV 和 d-NBV 的方法。

[0012] 因此,本发明的第一目的是制备下式的 d-NBV 的方法,

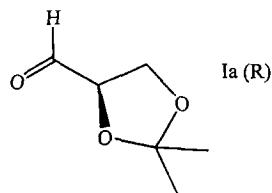
[0013]



[0014] 所述方法包括:

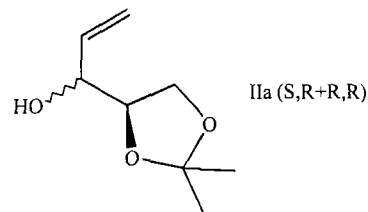
[0015] a) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛

[0016]



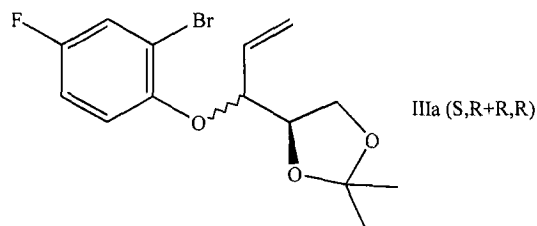
[0017] 与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIa 的化合物,

[0018]



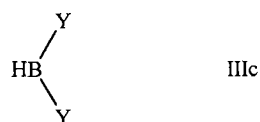
[0019] b) 使上述的式 IIa 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIIa 的化合物,

[0020]



[0021] c) 使上述式 IIIa 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应,

[0022]

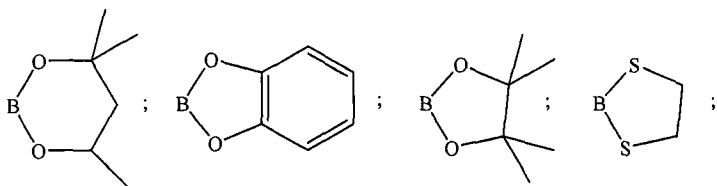


[0023] 其中每个 Y 为 1,2-二甲基丙基 (siamyl) 基团、异丙基-异戊二烯基基团、环己基基团、异松莪基 (isopinocampheyl) 基团和 2,3-二甲基-2-丁基 (thexyl) 基团;

[0024] 或者两个 Y 与它们所连接的硼原子合起来形成硼杂双环 [3.3.1] 壬烷-9-基基团

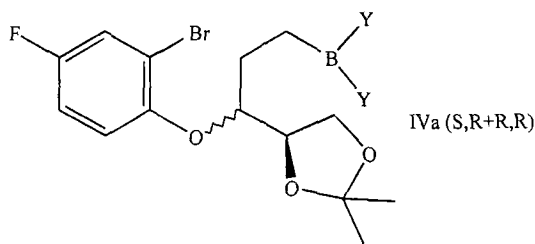
或下式的残基：

[0025]



[0026] 得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IVa 的化合物

[0027]

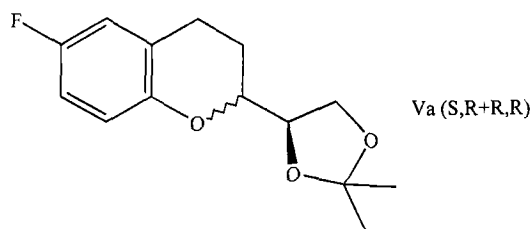


[0028] 其中

[0029] Y 如上述定义的；

[0030] d) 将上述的式 IVa 的化合物环化, 得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 Va 的化合物

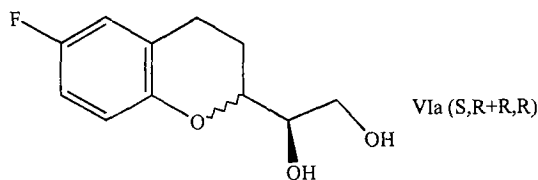
[0031]



[0032] 并且, 如果期望, 将式 Va 的化合物 (S, R+R, R) 分离为单独的非对映体 Va (S, R) 和单独的非对映体 Va (R, R)；

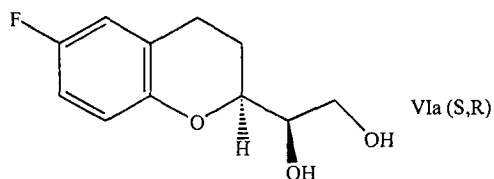
[0033] e) 将式 Va (S, R+R, R) 的非对映异构体混合物水解, 或者将非对映体 Va (S, R) 和非对映体 Va (RR) 分别水解, 得到式 VIa (S, R+R, R) 的相应的非对映异构体混合物,

[0034]



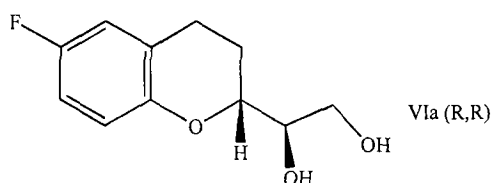
[0035] 或者, 分别地得到非对映体 VIa (S, R)

[0036]



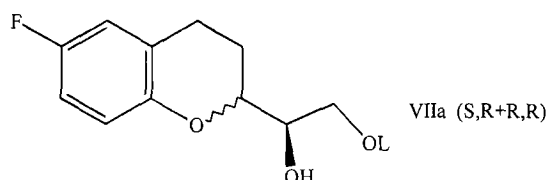
[0037] 和非对映体 VIa (RR)

[0038]



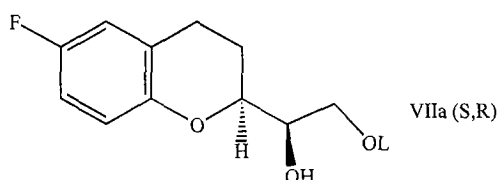
[0039] f) 使式 VIa(S,R+R,R) 的非对映异构体混合物与能够引入好的离去基团的反应物反应,或者使非对映体 VIa(S,R) 和非对映体 VIa(R,R) 分别与能够引入好的离去基团的反应物反应,得到相应的式 VIIa(S,R+R,R) 的非对映异构体混合物,

[0040]



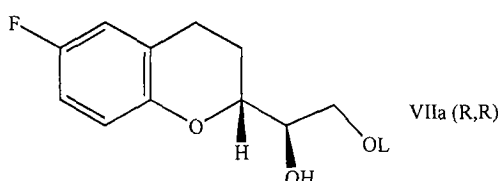
[0041] 或者,分别得到非对映体 VIIa(S,R)

[0042]



[0043] 和非对映体 VIIa(R,R),

[0044]

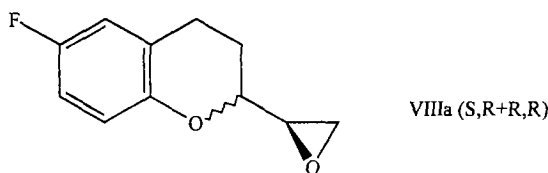


[0045] 其中

[0046] L 是甲苯磺酰基或甲磺酰基;

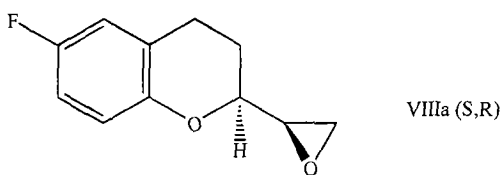
[0047] g) 使式 VIIa(S,R+R,R) 的非对映异构体混合物与碱反应,或者使非对映体 VIIa(S,R) 和非对映体 VIIa(R,R) 分别地与碱反应,得到相应的式 VIIIa(S,R+R,R) 的非对映异构体混合物,

[0048]



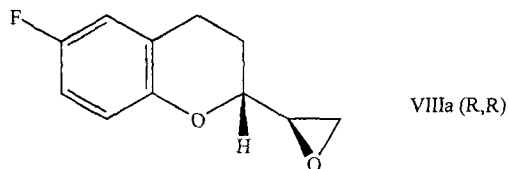
[0049] 或者,分别地得到非对映体 VIIa(S,R)

[0050]



[0051] 和非对映体 VIIIa(R,R),

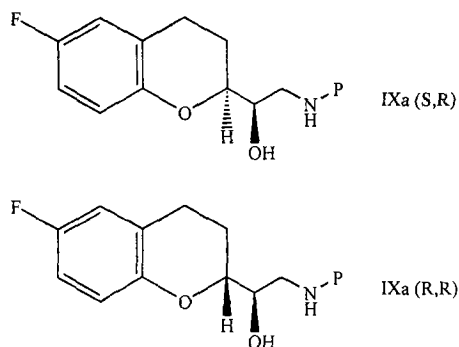
[0052]



[0053] 并且在适合情况中将式 VIIIa(S, R+R, R) 的非对映异构体混合物分离为单独的非对映体 VIIIa(S, R) 和单独的非对映体 VIIIa(R, R) ;

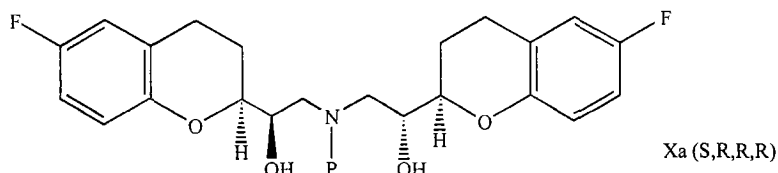
[0054] h) 使式 VIIIa(S, R) 的化合物或式 VIIIa(R, R) 的化合物分别地与保护的 H_2N-P 胺反应, 其中 P 为氮保护基, 得到式 IXa(S, R) 的化合物或式 IXa(R, R) 的化合物,

[0055]



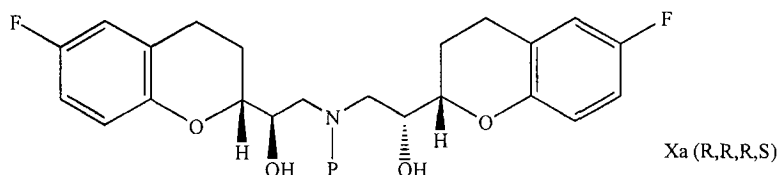
[0056] i) 使式 IXa(S, R) 的化合物或式 IXa(R, R) 的化合物分别与式 VIIIa(R, R) 的化合物或化合物 VIIIa(S, R) 反应, 得到式 Xa(S, R, R, R) 的化合物或化合物 Xa(R, R, R, S), 式 Xa(S, R, R, R) 的化合物是与化合物 Xa(R, R, R, S) 相同的立体异构体, 是因为在化合物 Xa 的结构中存在有包含氮原子的对称轴,

[0057]



[0058] 即

[0059]

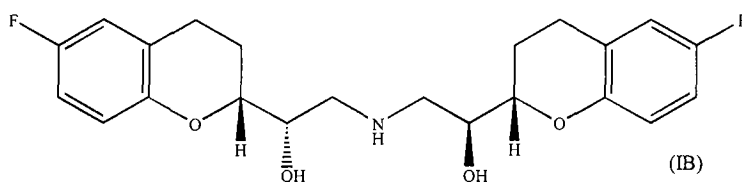


[0060] j) 将式 Xa 的化合物脱保护, 得到上述式 IA 的 d-NBV ;

[0061] k) 并且如果期望, 使式 IA 的化合物成盐。

[0062] 本发明的第二目的是制备下式的 1-NBV 的方法,

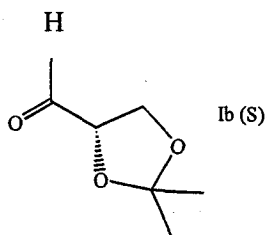
[0063]



[0064] 所述方法包括：

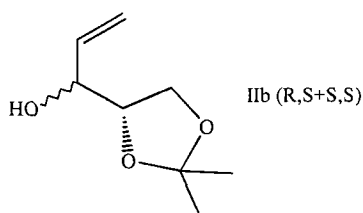
[0065] 1) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛

[0066]



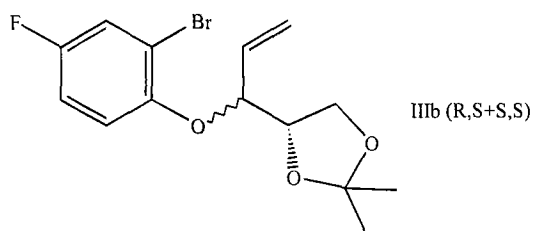
[0067] 与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIb 的化合物,

[0068]



[0069] m) 使上述的式 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚反应,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIIb 的化合物,

[0070]



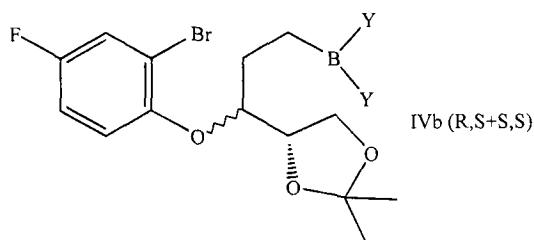
[0071] n) 使上述式 IIIb 的化合物与下式的有机硼烷化合物反应,

[0072]



[0073] 其中 Y 如上述定义的 ;得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IVb 的化合物,

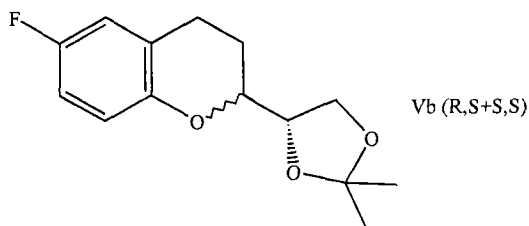
[0074]



[0075] 其中 Y 如上述定义的 ;

[0076] o) 使上述的式 IVb 的化合物环化,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物,

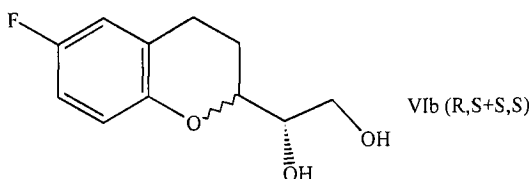
[0077]



[0078] 并且,如果期望,将式 Vb (R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb (R, S) 和单独的非对映体 Vb (S, S) ;

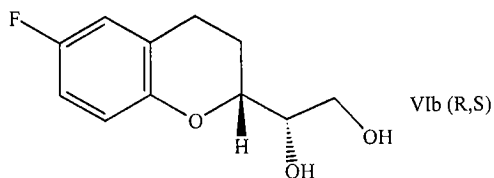
[0079] p) 将式 Vb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物水解,或者可选地将非对映体 Vb (R, S)、和非对映体 Vb (S, S) 分别水解,得到相应的式 VIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物,

[0080]



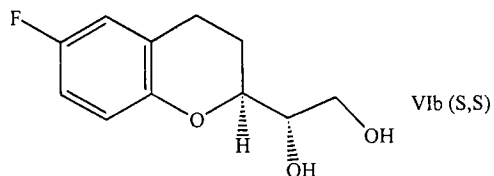
[0081] 或者,分别地得到非对映体 VIb (R, S)

[0082]



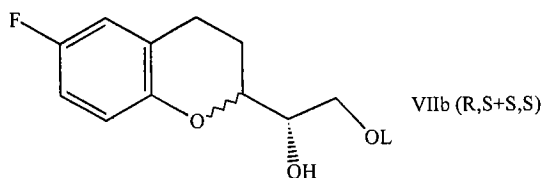
[0083] 和非对映体 VIb (S, S),

[0084]



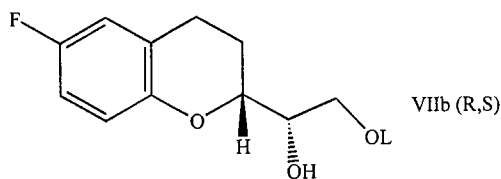
[0085] q) 使式 VIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物与能够引入好的离去基团的反应物反应,或者可选地使非对映体 VIb (R, S) 和非对映体 VIb (S, S) 分别地与能够引入好的离去基团的反应物反应,得到相应的式 VIIb (R, S+S, S) 的非对映异构体混合物,

[0086]



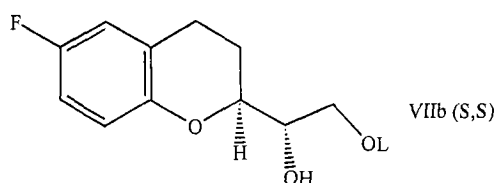
[0087] 或者,分别地得到非对映体 VIIb (R, S)

[0088]



[0089] 和非对映体 VIIb(S, S),

[0090]

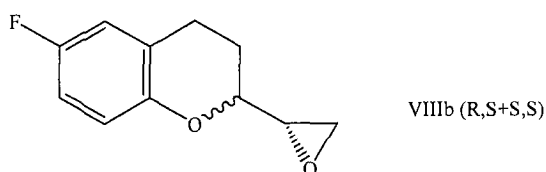


[0091] 其中

[0092] L 如上述定义的,

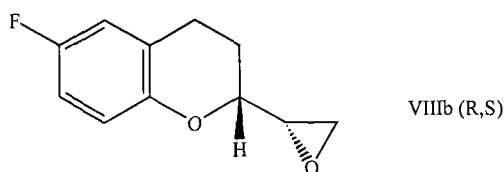
[0093] r) 使式 VIIb(R, S+S, S) 的非对映异构体混合物与碱反应, 或者可选地, 使非对映体 VIIb(R, S) 和非对映体 VIIb(S, S) 分别与碱反应, 得到相应的式 VIIIb(R, S+S, S) 的非对映异构体混合物,

[0094]



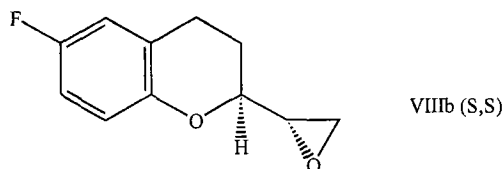
[0095] 或者, 分别地得到非对映体 VIIb(R, S)

[0096]



[0097] 和非对映体 VIIb(S, S),

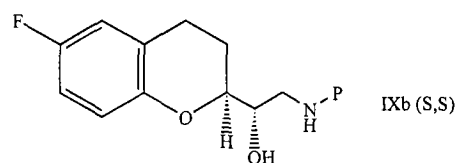
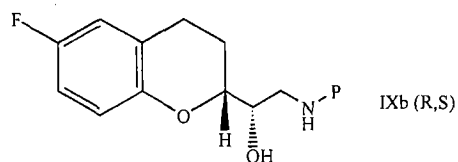
[0098]



[0099] 并且在适合情况中将式 VIIIb(R, S+S, S) 的非对映异构体混合物分离为单独的非对映体 VIIIb(R, S) 和单独的非对映体 VIIIb(S, S);

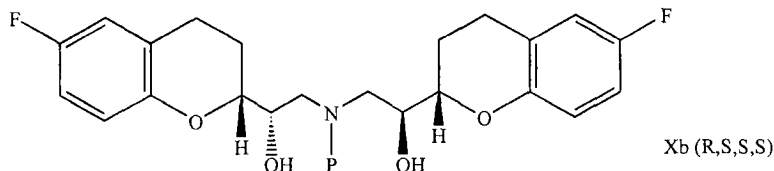
[0100] s) 分别地使式 VIIIb(R, S) 的化合物或式 VIIIb(S, S) 的化合物与被保护的 H₂N-P 胺反应, 其中 P 为氮保护基, 得到式 IXb(R, S) 的化合物或式 IXb(S, S) 的化合物,

[0101]



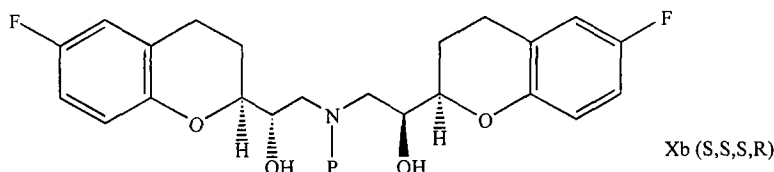
[0102] t) 使式 IXb(R,S) 的化合物或式 IXb(S,S) 的化合物分别与式 VIIIb(S,S) 的化合物或化合物 VIIIb(R,S) 反应,得到式 Xb(R,S,S,S) 的化合物或化合物 Xb(S,S,S,R),式 Xb(R,S,S,S) 的化合物是与化合物 Xb(S,S,S,R) 相同的立体异构体,是因为在化合物 Xb 的结构中存在有包含氮原子的对称轴,

[0103]



[0104] 即

[0105]



[0106] u) 将式 Xb 的化合物脱保护,得到上述式 IB 的 1-NBV ;

[0107] v) 并且如果期望,使式 IB 的化合物成盐。

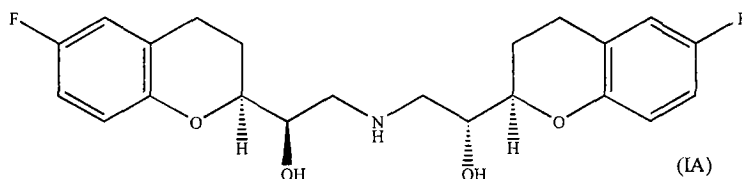
[0108] 本发明的另一个目的是制备式 IA 的 d-NBV 的方法,其包括 a) 到 d) 的反应步骤,得到非对映异构体混合物 (S, R+RR) 形式的式 Va 的化合物,并且任选地将所述式 Va (S, R+R, R) 的化合物分离为单独的非对映体 Va (S, R) 和单独的非对映体 Va (R, R)。

[0109] 本发明的另一个目的是制备式 IB 的 1-NBV 的方法,其包括 1) 到 o) 的反应步骤,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物,并且任选地将所述式 Vb (R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb (R, S) 和单独的非对映体 Vb (S, S)。

[0110] 做为选择,作为根据本发明用于合成 d-NBV 和 1-NBV 所用的关键中间体,非对映异构体混合物形式的式 Va 和 Vb 的化合物或单独的非对映异构体可以通过式 IIa 或 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚或其衍生物的分子间 Heck 反应随后还原为色满核而得到。

[0111] 因此,本发明的另一个目的是制备下式的 d-NBV 的方法,

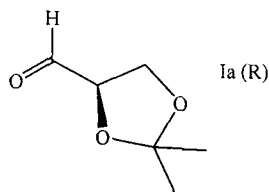
[0112]



[0113] 所述方法包括:

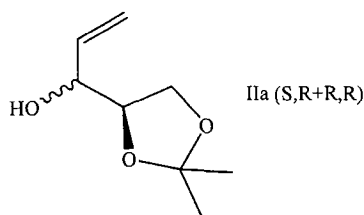
[0114] a) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛

[0115]



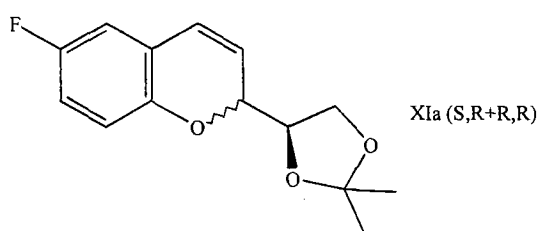
[0116] 与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 IIa 的化合物,

[0117]



[0118] w) 使上述的式 IIa 的化合物与 2-溴-4-氟苯酚或 2-溴-4-氟苯基乙酸酯通过钯催化的 C-C 偶联反应来反应,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 XIa 的化合物,

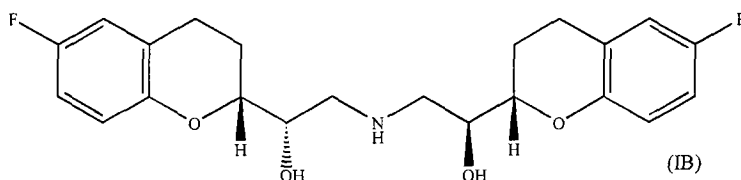
[0119]



[0120] x) 将上述的式 XIa 的化合物还原,得到非对映异构体混合物 (S, R+R, R) 形式的式 Va 的化合物,并且如果期望,将式 Va (S, R+R, R) 的化合物分离为单独的非对映体 Va (S, R) 和单独的非对映体 Va (R, R)。

[0121] 本发明的另一个目的是制备下式的 1-NBV 的方法,

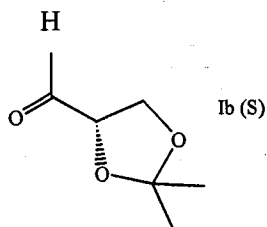
[0122]



[0123] 所述方法包括:

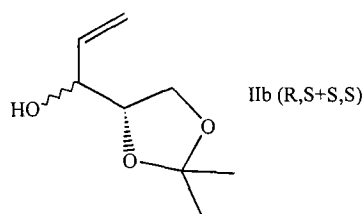
[0124] 1) 使下式的 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛

[0125]

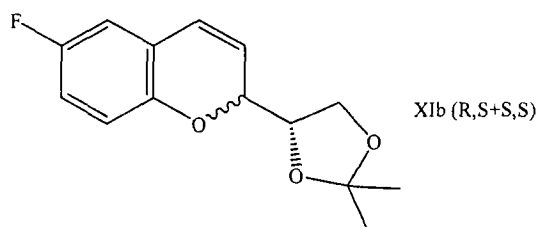


[0126] 与乙烯基格氏试剂反应,得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 IIb 的化合物,

[0127]



[0128] y) 使上述的式 IIb 的化合物通过钯催化的 C-C 偶联反应与 2- 溴 -4- 氟苯酚或 2- 溴 -4- 氟苯基乙酸酯反应, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 XIb 的化合物, [0129]



[0130] z) 将上述的式 XIb 的化合物还原, 得到非对映异构体混合物 (R, S+S, S) 形式的式 Vb 的化合物, 并且如果期望, 将式 Vb (R, S+S, S) 的化合物分离为单独的非对映体 Vb (R, S) 和单独的非对映体 Vb (S, S)。

[0131] 本领域技术人员显而易见的是, 中间体 XIa 和 XIb 本身可以分别代替中间体 Va 和 Vb 进行从 e 到 k 或从 1 到 v 的反应步骤, 以便得到的本发明的最终产物。优选地, 从色烯还原为色满核可以在最终步骤 j/u 中通过氢化反应来进行, 这样允许所得化合物 [2S, α R, 2' R, α' R]- α - α' -[[(苯基甲基) 亚胺基] 双亚甲基] 双 [6- 氟 -2H-1- 苯并吡喃 -2- 甲醇] 或 [2R, α S, 2' S, α' S]- α - α' -[[(苯基甲基) 亚胺基] 双亚甲基] 双 [6- 氟 -2H-1- 苯并吡喃 -2- 甲醇] 同时发生脱保护 / 还原, 以得到 1-NBV 或 d-NBV。

[0132] 如本文中使用的, 符号 R 和 S 表示不对称碳原子的绝对构型; 实心的三角形代表向上构型的键; 短画线三角形代表向下构型的键; 波形线表示所述键可以是向上或是向下构型的, 星号表示相邻碳原子是不对称碳原子。

[0133] 术语“外消旋混合物”是指作为对映异构体的立体异构体混合物形式的化合物。术语“非对映体混合物”是指立体异构体混合物形式的化合物, 所述化合物不是对映异构体。

[0134] 本文中使用的缩写“Ph”表示苯基。本文中使用的缩写“Bn”表示苄基。本文中使用的缩写“Ts”表示甲苯磺酰基。

[0135] 步骤 a/1:

[0136] 式 Ia 或 Ib 的化合物得到式 IIa 或 IIb 的化合物的反应是通过在有机溶剂的存在下在 -20°C 到 25°C 的温度加入乙烯基格氏试剂例如乙烯基溴化镁或乙烯基氯化镁来进行的。

[0137] 优选的有机溶剂是醚类或非质子性溶剂例如甲苯。

[0138] 优选地, 在大约 0°C 在 5 分钟到 6 小时的时间内将式 Ia 或 Ib 的化合物的溶液滴加到乙烯基格氏试剂。

[0139] 做为选择, 在大约 0°C 在 5 分钟到 6 小时的时间内将式 Ia 或 Ib 的化合物的溶液滴加到乙烯基溴化镁或氯化物溶液。

[0140] 然后将反应在 -20°C 到 25°C 的温度范搅拌 1-24 小时, 然后进行标准的后处

理。

[0141] 步骤 b/m:

[0142] 式 IIa 或 IIb 的化合物与 2- 溴 -4- 氟 - 苯酚的得到式 IIIa 或 IIIb 的化合物的反应是在 Mitsunobu 条件下在膦和偶氮化合物 (azacompound) 的存在下进行的, 所述膦例如三苯膦 (TPP) 或三正丁基膦 (TBP), 所述偶氮化合物例如偶氮二羧酸二异丙基酯 (DIAD)、偶氮二羧酸二乙基酯 (DEAD 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (ADDP))。

[0143] 通常, 所述反应是在醚溶剂例如 THF 或非质子性溶剂例如甲苯中在 -20 到 50°C 的温度进行。

[0144] 在本发明的优选实施方案中, 在大约 0°C 向包含式 IIa 或 IIb 的化合物、2- 溴 -4- 氟 - 苯酚和 TPP 的 THF 溶液滴加 DIAD。在滴加完成时, 将反应立即后处理, 或者优选将其在 0°C 到 80°C 的温度搅拌 1-24 小时, 得到式 IIIa 或 IIIb 的化合物。

[0145] 步骤 c/n:

[0146] 式 IIIa 或 IIIb 的化合物得到式 IVa 或 IVb 的化合物的反应是通过与下式的有机硼烷化合物反应进行的,

[0147]



[0148] 其中 Y 如上述定义的;

[0149] 用作硼氢化试剂的试剂例如 9-BBN(9- 硼杂双环 [3.3.1] 壬烷)、二异戊基硼烷 (disiamylborane)、二(异丙基-异戊二烯基)硼烷、二环己基硼烷、二异松莪基硼烷 (diisopinocampheylborane) 和 2,3- 二甲基 -2- 丁基硼烷 (thexylborane) 或二烷氧基硼烷或杂环硼烷类 (例如 4,4,6- 三甲基 -1,3,2- 二氧杂硼烷 (dioxaborinane)、1,3,2- 苯并二氧杂硼杂环戊烷 (benzodioxaborole, 儿茶酚硼烷)、频那醇硼烷 (pinacolborane) 和 1,3,2- 二硫杂硼杂环戊烷 (dithiaborolane))。

[0150] 优选地, 硼氢化试剂是 9-BBN。

[0151] 通常, 所述反应是在醚溶剂例如 THF 或非质子性溶剂例如甲苯中在 -20 到 100°C 的温度进行。

[0152] 根据本发明, 硼氢化反应还可以通过使用化学计量的烷氧基硼烷例如儿茶酚硼烷作为硼氢化试剂以及催化量的硼烷类例如二环己基硼烷在 -20°C 到 50°C 的温度进行。

[0153] 做为选择, 硼氢化反应在铑催化的条件下进行, 例如使式 IIIa 或 IIIb 的化合物在 Wilkinson 催化剂 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 的存在下与化学计量的儿茶酚硼烷或频那醇硼烷反应。

[0154] 步骤 d/o:

[0155] 式 IVa 或 IVb 的化合物得到式 Va 或 Vb 的化合物的环化是在 B- 烷基 Suzuki 条件下进行的。

[0156] 通常, 反应是在钯的存在下在碱性条件下进行的。

[0157] 在本发明的优选实施方案中, 使如上所述制备的式 IVa 或 IVb 的化合物的溶液就地与 1-3 当量的碱, 在 0.01 到 10mol% 的无配体的钯或钯配合物的存在下并且任选地在添加剂例如氧化银或相转移催化剂例如四丁基氯化铵和四丁基溴化铵的存在下进行反应, 在

有机溶剂或水的存在下在 18°C 到 200°C 的温度进行。

[0158] 碱性条件通过使用适合量的碱得到,所述碱优选为无机碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化铊 (tallium hydroxide)、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钠和磷酸钾,或者为胺类例如三乙胺等。

[0159] 任选地在 0.01 到 1mol% 的相转移化合物例如四丁基氯化铵或四丁基溴化铵的存在下使用无配体的钯,如乙酸钯、氯化钯或炭载钯 (0)。

[0160] 钯配合物可以原位生成,典型地是从钯来源例如乙酸钯或氯化钯以及配体例如三苯膦、1,1-双-(二-叔丁基膦)-二茂铁、三-邻甲苯基膦、三-间甲苯基膦、三环己基膦、二苯基膦二茂铁、2,4,6-三氧基-1,3,5,7-四甲基-8-磷杂金刚烷、二苄叉基丙酮 (dba)、三-叔丁基膦和三-正丁基膦生成。

[0161] 钯配合物可以作为 Pd(0) 和 Pd(II) 配合物形式的预先形成的催化剂直接使用,例如钯-四 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 二-*t*-bpf PdCl_2 , Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ 等。

[0162] 质子性和非质子性溶剂任选地以混合物形式用于 C-C 偶联反应。优选地,使用 DMF、DMA、DMSO、甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲苯、乙腈、THF 等。

[0163] 产物分离和任选的单独非对映异构体的分离根据已知的方法进行。优选地,所述非对映异构体分离通过色谱法进行。

[0164] 步骤 e/p:

[0165] 式 Va 或 Vb 的化合物脱保护得到式 VIa 或 VIb 的化合物在酸性条件下进行。

[0166] 适合的酸是有机酸或无机酸。对于本发明的目的,也可以使用酸性树脂。

[0167] 通常,所述脱保护在有机溶剂的存在下进行;优选使用质子性或非质子性溶剂。

[0168] 本发明的优选实施方案提供将式 Va 或 Vb 的化合物溶解在乙酸和去矿物质水 (demi water) 中并且将混合物在 25°C 的温度搅拌回流 1-24 小时。

[0169] 产物分离和任选的单独非对映异构体的分离根据已知的方法进行。优选地,所述非对映异构体分离通过色谱纯化或结晶进行。

[0170] 步骤 f/q:

[0171] 式 VIa 或 VIb 的化合物与能够引入好的离去基团的反应物得到式 VIIa 或 VIIb 的化合物的反应根据已知的技术进行。

[0172] 能够引入好的离去基团的适合的反应物是甲磺酰氯或甲苯磺酰氯。

[0173] 通常,反应在甲苯磺酰化试剂例如甲苯磺酰氯和无机或有机的碱的存在下在质子性或非质子性溶剂(任选地为质子性和/或非质子性溶剂的混合物)中进行。

[0174] 适合的碱是无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾,或者是有机碱例如吡啶、三乙胺、DIPEA 和 DMAP。

[0175] 适合的溶剂是质子性溶剂例如醇类、水,或有机的非质子性溶剂例如二氯甲烷、氯仿、DCE、甲苯、吡啶、DMF、DMA、DMSO 和乙腈。也可以使用溶剂的混合物作为适合的反应介质(例如,在相转移条件下使用水和甲苯的混合物)。

[0176] 本领域技术人员会认识到,式 VIa 或 VIb 的化合物可以进行可供选择的能够引入好的离去基团的反应,而不脱离本发明的精神实质。

[0177] 步骤 g/r:

[0178] 式 VIIa 或 VIIb 的化合物得到式 VIIIa 或 VIIIb 的化合物的反应通过已知的技术

与碱反应来进行。

[0179] 本发明的一个实用的实施方案预见到使式 VIIa 或 VIIb 的化合物与无机或有机的碱在质子性或非质子性溶剂中在 0°C 到 130°C 的温度反应大约 1 到 24 小时,所述无机或有机的碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶和 DIPEA。

[0180] 本发明的优选实施方案提供使式 VIIa 或 VIIb 的化合物与碳酸钾在二氯甲烷和甲醇的混合物中在 25°C 反应 1 到 20 小时。

[0181] 做为选择,甲苯磺酰化反应和环氧化物环的形成还可以通过一锅烩方法进行。

[0182] 例如,式 VIa 或 VIb 的化合物可以与甲苯磺酰氯、与碱例如氢氧化钠、在水溶液中、在溶剂例如二氯甲烷或甲苯和相转移试剂例如 TBAC 或 TBAB 或 TEBA 的存在下、在 18-120°C 反应,直接得到式 VIIIa 或 VIIIb 的化合物。

[0183] 产物分离和任意的单独非对映异构体的分离根据已知的方法进行。优选地,所述非对映异构体分离通过色谱法进行。

[0184] 步骤 h/s:

[0185] 式 VIIIa(S, R) 或 VIIIa(R, R) 的化合物得到式 IXa(S, R) 或 IXa(R, R) 的化合物的反应以及式 VIIIb(R, S) 或 VIIIb(S, S) 的化合物得到式 IXb(R, S) 或 IXb(S, S) 的化合物的反应是根据已知的技术通过与保护的 H₂N-P 胺反应进行的,其中 P 是氮保护基。

[0186] 适合的氮保护基是苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、cbz 基团,都是通过氢化容易裂解掉的。优选的保护的 H₂N-P 胺是苄胺。

[0187] 通常,反应在有机溶剂的存在下进行。优选的溶剂是质子性或非质子性溶剂。

[0188] 本发明的优选实施方案提供式 VIIIa(S, R) 或 VIIIa(R, R) 或 VIIIb(R, S) 或 VIIIb(S, S) 的化合物与苄胺在醇溶剂例如甲醇、乙醇、2-丙醇等中在 18°C 到回流的温度反应并且通过结晶分离得到的产物 IXa(S, R) 或 IXa(R, R) 或 IXb(R, S) 或 IXb(S, S)。

[0189] 步骤 i/t:

[0190] 式 IXa(S, R) 或 IXa(R, R) 的化合物分别与式 VIIIa(R, R) 或 VIIIa(S, R) 的化合物得到式 Xa(S, R, R, R) 或 Xa(R, R, R, S) 的化合物的反应以及式 IXb(R, S) 或 IXb(S, S) 的化合物分别与式 VIIIb(S, S) 或 VIIIb(R, S) 的化合物得到式 Xb(R, S, S, S) 或 Xb(S, S, S, R) 的化合物的反应是在有机溶剂的存在下进行的。

[0191] 优选的有机溶剂是醇类,优选使用乙醇。

[0192] 反应温度通常是 18°C 到回流之间的温度。

[0193] 在本发明的优选实施方案中,通过将各自的起始原料在乙醇中在回流温度搅拌 1 到 24 小时得到式 Xa(S, R, R, R)、Xa(R, R, R, S)、Xb(R, S, S, S) 和 Xb(S, S, S, R) 的化合物。产物通过结晶分离。

[0194] 步骤 j/u:

[0195] 式 Xa 的化合物脱保护得到式 IA 的 d-NBV 以及式 Xb 的化合物脱保护得到式 IB 的 l-NBV 是根据已知的技术进行的。

[0196] 在本发明的优选实施方案中,将式 Xa 或 Xb 的 N-苄基衍生物在氢化条件下脱保护。例如,通过使用 Pd/C 作为催化剂在有机溶剂例如醇类的存在下进行脱保护。反应可以在中性、酸性或碱性条件下进行。氢也可以通过在催化氢转移还原条件下使用氢来源例如

甲酸、甲酸铵、磷酸、环己烯和环己二烯就地生成。

[0197] 步骤 k/v:

[0198] 如果期望,根据已知的方法将式 IA 或 IB 的化合物成盐为无机酸 或有机酸的盐。在本发明的优选实施方案中,在醇溶剂的存在下将式 IA 或 IB 的化合物成盐为盐酸盐。

[0199] 步骤 w/y:

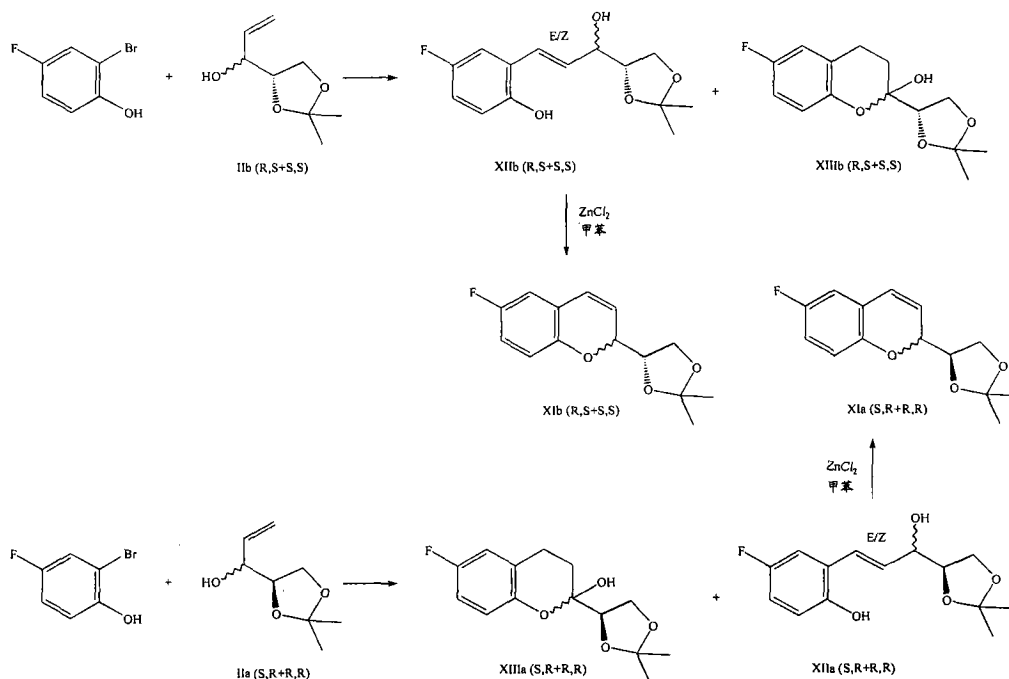
[0200] 式 IIa 或 IIb 的化合物与 2- 溴 -4- 氟苯酚或 2- 溴 -4- 氟苯基乙酸酯得到式 XIa 或 XIb 的化合物的反应通过一锅烩进行,做为选择可以通过逐步反应的方法进行。

[0201] 在本发明的一个实施方案中,所述方法包括式 IIa 或 IIb 的化合物与 2- 溴 -4- 氟苯基乙酸酯的一锅烩的 Heck 反应和环化,得到式 XIa 或 XIb 的化合物。

[0202] 通常,反应根据上述步骤 d/o 中所述的、在碱性条件下、在钯催化剂的存在下在 Heck C-C 偶联条件下进行。

[0203] 在本发明的另一个实施方案中,根据以下图解,通过使 2- 溴 -4- 氟苯酚或 2- 溴 -4- 氟苯基乙酸酯与式 IIa 或 IIb 的化合物反应得到式 XIIa 或 XIIb 的化合物,随后将其经过环化条件通过逐步反应方法得到式 XIa 或 XIb 的化合物。

[0204]



[0205] 第一步是在如上对于一锅烩方法所述的 Heck 反应条件下进行的。在优选实施方案中,2- 溴 -4- 氟苯酚与式 IIa 或 IIb 的化合物之间的 C-C 偶联反应在钯催化剂和碱的存在下、在有机溶剂和水的混合物中、在 50-90°C 进行,得到式 XIIa 或 XIIb 的化合物,并且分别得到式 XIIIa 或 XIIIb 的化合物。

[0206] 将式 XIIa 或 XIIb 的化合物与式 XIIIa 或 XIIIb 的化合物分离以及任意的单独的非对映异构体的分离通过已知的方法进行。优选地,所述分离都是通过色谱法进行。

[0207] 环化步骤在路易斯酸介导的条件下进行。在本发明的优选实施方案中,使式 XIIa 或 XIIb 的化合物与氯化锌在 25 到 150°C 的温度、在有机溶剂 (例如,甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氢呋喃、甲基 - 四氢呋喃等) 中反应,得到式 XIa 或 XIb 的化合物。

[0208] 反应任选地可以在添加剂例如氯化锂的存在下进行。

[0209] 产物分离和任选的单独非对映异构体的分离根据已知的方法进行。优选地,所述非对映异构体分离通过色谱法进行。

[0210] 步骤 x/z:

[0211] 式 XIa 或 XIb 的化合物得到式 Va 或 Vb 的化合物的还原通过已知的技术进行。

[0212] 通常,将式 XIa 或 XIb 的不饱和化合物在氢化条件下还原,得到相应的式 Va 或 Vb 的饱和化合物。

[0213] 例如,氢化反应根据在上述步骤 j/u 中的描述进行。

[0214] 产物分离和任选的单独非对映异构体的分离根据已知的方法进行。优选地,所述非对映异构体分离通过色谱法进行。

[0215] 本发明的另一个方面涉及下式的化合物:

[0216] (S)-4-(1-((R,S)-2-溴-4-氟苯氧基)-烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

[0217] (R)-4-(1-((R,S)-2-溴-4-氟苯氧基)-烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

[0218] (R)-2-(苄基氨基)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙醇;

[0219] (S)-4-(1-((R,S)-2-溴-4-氟苯氧基)-3-(硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

[0220] (R)-4-(1-((R,S)-2-溴-4-氟苯氧基)-3-(硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;

[0221] (S,R)-4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-1-烯基)苯酚;

[0222] (S,R)-4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-1-烯基)苯酚;

[0223] (S,R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯-2-醇;

[0224] (S,R)-6-氟-3,4-二氢-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯-2-醇;

[0225] 作为用于制备 d-NBV 和 1-NBV 的有用的中间体。

[0226] 本发明的另一个方面涉及下式的化合物:

[0227] (±)[R*, S*, S*, S*]-α-α'-[亚胺基双亚甲基]双[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇]甲酸盐;

[0228] [2S, α R, 2'R, α'R]-α-α'-[亚胺基双亚甲基]双[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇]甲酸盐;

[0229] [2R, α S, 2'S, α'S]-α-α'-[亚胺基双亚甲基]双[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇]甲酸盐;

[0230] 作为 NBV 的新的成盐形式,用于制备高纯度的最终产物。

[0231] 本发明的方法的一个实用的实施方案包括,使式 Ia 或 Ib 的化合物与乙烯基格氏试剂在 -20°C 到 25°C 的温度在有机溶剂的存在下反应;使如此得到的式 IIa 或 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟-苯酚在 Mitsunobu 条件下、在磷、偶氮化合物 (aza compound) 和有机溶剂的存在下反应,得到式 IIIa 或 IIIb 的化合物,使其进一步与有机硼烷化合物在 -20°C 到 100°C 的温度在醚或非质子性溶剂的存在下反应;将如此得到的式 IVa 或 IVb 的化合物在碱

性条件下在钨催化剂和质子性或非质子性溶剂（任选地为质子性溶剂与非质子性溶剂的混合物）的存在下反应，得到非对映异构体混合物（S, R+R, R）形式的式 Va 或 Vb 的化合物；然后根据已知的方法通过色谱法将所述混合物分离为单独的非对映异构体 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R)；将式 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R) 的化合物在酸性条件下水解为相应的式 VIa(S, R) 和 VIa(R, R) 或 VIb(S, R) 和 VIb(R, R) 的二醇，使其经过甲苯磺酰化反应并且在碱的存在下转化为式 VIIa(S, R) 和 VIIa(R, R) 或 VIIb(S, R) 和 VIIb(R, R) 的环氧化物衍生物；然后根据已知的方法将所述化合物转化为 d-NBV 或 l-NBV 或其盐。

[0232] 本发明的方法的一个优选的实用实施方案包括，使式 Ia 或 Ib 的化合物与乙烯基溴化镁在 -20°C 到 25°C 的温度、在醚类（优选 THF）或非质子性溶剂的存在下反应；将如此得到的式 IIa 或 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟-苯酚在 Mitsunobu 条件下在 TPP、DIAD 的存在下在 THF 中反应，得到式 IIIa 或 IIIb 的化合物，使其进一步在 -20°C 到 100°C 的温度在 THF 或甲苯中与 9-BBN 反应；将如此得到的式 IVa 或 IVb 的化合物在碱性条件（优选碳酸钾）下在钨催化剂和质子性或非质子性溶剂（优选 DMF，任选地为质子性溶剂和非质子性溶剂的混合物）环化，得到非对映异构体混合物形式（S, R+R, R）的式 Va 或 Vb 的化合物；然后根据已知的方法通过色谱法将所述混合物分离为单独的非对映异构体 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R)；将式 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R) 的化合物在酸性条件下水解为相应的式 VIa(S, R) 和 VIa(R, R) 或 VIb(S, R) 和 VIb(R, R) 的二醇，使其经过甲苯磺酰化反应并且在碱的存在下转化为式 VIIa(S, R) 和 VIIa(R, R) 或 VIIb(S, R) 和 VIIb(R, R) 的环氧化物衍生物；然后根据已知的方法将所述化合物转化为 d-NBV 或 l-NBV 或其盐。

[0233] 本发明的方法的一个可供选择的实用实施方案包括，使式 Ia 或 Ib 的化合物与乙烯基格氏试剂在 -20°C 到 25°C 的温度在有机溶剂存在下反应；将如此得到的式 IIa 或 IIb 的化合物与 2-溴-4-氟-苯酚或 2-溴-4-氟苯基乙酸酯在钨催化介导的条件下通过一锅烩或逐步反应的方法反应，得到式 XIa 或 XIb 的化合物，将其进一步在催化氢转移还原条件下还原，得到非对映异构体混合物（S, R+R, R）形式的式 Va 或 Vb 的化合物；然后根据已知的方法通过色谱法将所述混合物分离为单独的非对映异构体 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R)；将式 Va(S, R) 和 Va(R, R) 或 Vb(S, R) 和 Vb(R, R) 的化合物在酸性条件下水解为相应的式 VIa(S, R) 和 VIa(R, R) 或 VIb(S, R) 和 VIb(R, R) 的二醇，使其经过甲苯磺酰化反应并且在碱的存在下转化为式 VIIa(S, R) 和 VIIa(R, R) 或 VIIb(S, R) 和 VIIb(R, R) 的环氧化物衍生物；然后根据已知的方法将所述化合物转化为 d-NBV 或 l-NBV 或其盐。

[0234] 应该理解，尽管结合其优选实施方案描述了本发明，但是本领域技术人员知道，可以产生其它实施方案而不脱离本发明的精神实质。

[0235] 为了更好地说明本发明，提供以下实施例。

[0236] 实施例 1

[0237] (R)-4-(1-(2-溴-4-氟苯氧基)烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环的合成

[0238] 在 0°C 在氮气气氛下向搅拌的 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛 (11.0g, 0.063mol, 75% 纯度, 94% ee) 的 THF (40g) 溶液中，在 90 分钟的时间段内加入乙烯基溴化镁溶液 (1.0M, 在 THF 中, 88.7ml, 0.0887mol)。在 0°C 搅拌 2 小时之后，将温度升高到 10°C

并且在 30 分钟内滴加饱和氯化铵溶液 (60ml)。然后将在 20℃ 猝灭的反应混合物用乙酸乙酯 (100ml) 和去矿物质水 (50ml) 稀释并且分液。有机相进一步用去矿物质水 (50ml) 洗涤。有机相然后用无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 11.7g 的 1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)丙-2-烯-1-醇, 为浅黄色油状物。光谱数据与文献相符。

[0239] 在氮气下在 18℃ 向搅拌的包括 2-溴-4-氟-苯酚 (12.07g, 0.063mol) 和三苯膦 (16.18g, 0.063mol) 的 THF (85ml) 溶液中, 将 1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-2-烯-1-醇 (10.0g, 0.054mol) 作为粗产物加入。反应混合物然后冷却到 0℃ 并且在 30 分钟的时间段内滴加二异丙基-偶氮-二羧酸酯 (12.78g, 0.063mol)。在加入结束时温度逐渐升高到 18℃ 并将混合物搅拌另外的 1 小时。粗的反应混合物然后减压浓缩, 然后加入 MTBE (31g)。在搅拌 15 分钟之后, 将浆状物过滤并且滤板用 MTBE 洗涤 (2x10g)。母液然后真空浓缩并且加入庚烷 (23g)。在搅拌 30 分钟之后, 将浆状物过滤并且滤饼用庚烷 (11g) 洗涤。母液然后真空浓缩并且通过硅胶柱色谱法纯化, 使用混合物庚烷: 乙酸乙酯: 三乙胺 9.5 : 0.5 : 0.01 作为洗脱剂。分离得到 14.28g 的 (R)-4-(1-(2-溴-4-氟苯氧基)烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环, 为非对映异构体的混合物 (80% 收率)。

[0240] NMR : δ_{H} (400MHz ; CDCl_3) 6.96-6.85 (6H, m), 5.97-5.82 (2H, m), 5.38-5.31 (4H, m), 4.70-4.65 (1H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J 12, 6), 4.29 (1H, dd, J 12, 6), 4.19-4.07 (3H, m), 3.99-3.95 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.40 (6H, s) ; m/z (EI) 330.0289 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrFO}_3$ 计算值 330.0262)。

[0241] 实施例 2

[0242] 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯的合成

[0243] 在氮气下在 0℃ 将 (R)-4-(1-(2-溴-4-氟苯氧基)-烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环 (1.00g, 3.02mmol) 的 THF (3ml) 溶液在 10 分钟的时间段内加入到搅拌的 9-BBN (0.5M, 在 THF 中, 12.08ml, 6.04mmol) 溶液中。在加入结束时, 将反应混合物加热到 25℃ 并且将其搅拌 6 小时。

[0244] 将硼氢化溶液的一部分 (4ml, 0.755mmol) 在氮气下加入到包括含 K_2CO_3 (0.337g, 2.438mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (31.2mg, 0.038mmol) 的 DMF (3ml) 混合物中。在加入结束时, 将混合物加热到 65℃ 并且将其在这个温度下搅拌 17 小时。然后将温度升高到 75℃ 并将反应混合物搅拌另外的 5 小时。在检查反应结果之后, 在搅拌下加入庚烷 (5ml) 和去矿物质水 (5ml) 并且分液。水相进一步用庚烷提取 (2x5ml) 并将收集的有机层用去矿物质水 (10ml) 洗涤。分离的有机相用无水硫酸镁干燥, 然后真空浓缩, 得到粗的残余物, 为黄色油状物。通过硅胶柱色谱法进行纯化, 使用比例为 9 : 1 : 0.01 的庚烷: 乙酸乙酯: 三乙胺作为洗脱剂, 得到 110mg 的 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯, 为非对映异构体的混合物 (58% 收率)。

[0245] NMR 非对映异构体 RR : δ_{H} (400MHz ; CDCl_3) 6.81-6.72 (3H, m, Ar), 4.32-4.28 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J 7, 7), 4.02 (1H, dddd, J 11, 6, 2), 3.91 (1H, dd, J 7, 7), 2.91-2.72 (2H, m), 1.96-1.74 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.41 (3H, s) ;

[0246] NMR 非对映异构体 SR : δ_{H} (400MHz ; CDCl_3) 6.81-6.70 (3H, m, Ar), 4.19 (1H, dd, J 8, 6), 4.14-4.10 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J 8, 5), 3.88 (1H, ddd, J 10, 7, 2.3), 2.88-2.72 (2H,

m), 2.26-2.18(1H, m), 1.83-1.73(1H, m), 1.45(3H, s), 1.39(3H, s); m/z (EI) 252.1139 (M^+ , $C_{14}H_{17}FO_3$ 计算值 252.1157)。

[0247] 实施例 3

[0248] 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯的合成

[0249] 在氮气下在 25°C 将 (R)-4-(1-(2-溴-4-氟苯氧基)烯丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环 (3.8g, 11.47mmol) 的 THF (2ml) 溶液在 1 小时的时间段内加入到搅拌的 9-BBN (0.5M, 在 THF 中, 25.2ml, 12.6mmol) 溶液中。在加入结束时, 将反应混合物在 25°C 搅拌 23 小时。

[0250] 在氮气下将硼氢化溶液的一部分 (16ml, 5.74mmol) 加入到包括 K_2CO_3 (0.793g, 5.74mmol), 2,4,6-三氧基-1,3,5,7-四甲基-8-磷杂金刚烷 (94.8mg, 0.324mmol), 乙酸钨 (64.4mg, 0.287mmol) 的去矿物质水 (7ml) 混合物中。在加入结束时, 将混合物加热到 65°C 并且将其在这个温度下搅拌 18 小时。在检查反应结果之后, 在搅拌下加入庚烷 (20ml) 和去矿物质水 (20ml) 并且分液。水相进一步用庚烷提取 (2x10ml) 并将收集的有机层用去矿物质水洗涤 (2x10ml)。分离的有机层用无水硫酸镁干燥, 然后真空浓缩, 得到粗的残余物, 为黄色油状物。通过硅胶柱色谱法进行纯化, 使用比例为 9.5 : 0.5 的庚烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到 460mg 的 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯, 为非对映异构体的混合物 (32% 收率)。

[0251] NMR 非对映异构体 RR: δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 6.81-6.72(3H, m, Ar), 4.32-4.28(1H, m), 4.10(1H, dd, J 7,7), 4.02(1H, dddd, J 11,6,2), 3.91(1H, dd, J 7,7), 2.91-2.72(2H, m), 1.96-1.74(2H, m), 1.46(3H, s), 1.41(3H, s);

[0252] NMR 非对映异构体 SR: δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 6.81-6.70(3H, m, Ar), 4.19(1H, dd, J 8,6), 4.14-4.10(1H, m), 4.06(1H, dd, J 8,5), 3.88(1H, ddd, J 10,7,2.3), 2.88-2.72(2H, m), 2.26-2.18(1H, m), 1.83-1.73(1H, m), 1.45(3H, s), 1.39(3H, s); m/z (EI) 252.1139 (M^+ , $C_{14}H_{17}FO_3$ 计算值 252.1157)。

[0253] 实施例 4

[0254] (R)-1-((R)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙烷-1,2-二醇的合成

[0255] 根据已知的方法将在实施例 3 中得到的非对映异构体混合物分离为单独的非对映体。

[0256] 将 (R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (2.92g, 11.6mmol) 溶解于乙酸 (24ml) 和去矿物质水 (9ml)。将反应混合物剧烈搅拌并且加热到 65°C。在 65°C 下 3 小时之后, 将反应混合物冷却到 25°C。然后将溶液真空浓缩, 得到 a vetrousoil。将粗产物在硅胶上色谱分离, 使用庚烷: 乙酸乙酯 1 : 1 的混合物作为洗脱剂, 得到 0.64g 的 (R)-1-((R)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙烷-1,2-二醇, 为白色固体 (26% 收率)。

[0257] NMR: δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 6.82-6.73(3H, m), 4.10-4.03(1H, m), 3.89-3.75(3H, m), 2.93-2.74(2H, m), 2.65(1H, b), 2.10(1H, b), 2.04-1.90(2H, m)。Chiral HPLC: ee 94%。

[0258] 实施例 5

[0259] (R)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙烷-1,2-二醇的合成

[0260] 根据已知的方法将在实施例 3 中得到的非对映异构体混合物分离为单独的非对

映体。

[0261] 将 (S)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (1.10g, 4.4mmol) 溶解于乙酸 (9ml) 和去矿物质水 (3ml) 中。将反应混合物剧烈搅拌并且加热到 65°C。在 60°C 下 2.5 小时之后, 将反应混合物冷却到 25°C。然后将溶液真空浓缩得到 a vetrous oil。将粗产物在硅胶上色谱分离, 使用庚烷: 乙酸乙酯 1: 1 的混合物作为洗脱剂, 得到 0.40g 的 (R)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基) 乙烷-1,2-二醇, 为白色固体 (43% 收率)。

[0262] NMR: δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 6.83-6.69 (3H, m, Ar), 4.05-3.98 (1H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 2.91-2.74 (2H, m), 2.18-2.11 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m)。Chiral HPLC: ee 94%。

[0263] 实施例 6

[0264] (R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯的合成

[0265] 在氮气气氛下将 (R)-1-((R)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基) 乙烷-1,2-二醇 (0.27g, 1.27mmol) 溶解于二氯甲烷 (7ml) 并且在搅拌下加入吡啶 (100 μ l)。然后将反应混合物冷却到 0°C 并且在 2 小时的时间段内加入含甲苯磺酰氯 (0.24g, 1.27mmol) 的二氯甲烷 (3ml)。然后将温度升高到 20°C 并且搅拌 15 小时。反应用水 (10ml) 猝灭并且进一步用二氯甲烷 (10ml) 稀释。将水层分离并且进一步用二氯甲烷 (15ml) 提取。收集的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到无色油状物。

[0266] 在搅拌下在氮气气氛下将所述油状物溶解于甲醇 (3ml) 和二氯甲烷 (6ml) 中并且加入碳酸钾 (0.32g, 2.35mmol)。将反应混合物在 25°C 搅拌 15 小时。反应然后用水 (10ml) 和二氯甲烷 (10ml) 稀释。分离的水层然后用二氯甲烷 (20ml) 提取。收集的有机层用硫酸镁干燥并且真空浓缩, 得到粗的 (R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯, 为黄色油状物。在硅胶上进行色谱分离, 使用庚烷: 乙酸乙酯 9: 1 作为洗脱剂, 得到 0.16g 的 (R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯, 为无色油状物 (66% 收率)。

[0267] NMR: δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 6.81-6.72 (3H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.21-3.17 (1H, m), 2.89-2.76 (4H, m), 2.1-2.00 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m)。

[0268] 实施例 7

[0269] (S)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯的合成

[0270] 在氮气气氛下将 (R)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基) 乙烷-1,2-二醇 (0.27g, 1.27mmol) 溶解于二氯甲烷 (10ml) 并且在搅拌下加入吡啶 (510 μ l)。反应混合物然后冷却到 1°C 并且在 2.5 小时的时间段内加入含甲苯磺酰氯 (0.24g, 1.27mmol) 的二氯甲烷 (3ml)。反应用饱和氯化铵 (1ml) 猝灭, 并且进一步用二氯甲烷 (10ml) 和去矿物质水 (10ml) 稀释。水层分离并且进一步用二氯甲烷 (15ml) 提取。收集的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到无色油状物。

[0271] 在搅拌下在氮气气氛下将所述油状物溶解于甲醇 (3ml) 和二氯甲烷 (6ml) 中并且加入碳酸钾 (0.32g, 2.35mmol)。将反应混合物在 25°C 搅拌 15 小时。反应然后用水 (10ml) 和二氯甲烷 (10ml) 稀释。分离的水层进一步用二氯甲烷 (20ml) 提取。收集的有机层用硫酸镁干燥并且真空浓缩, 得到粗的 (S)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯, 为黄色油状物。在硅胶上进行色谱分离, 使用庚烷: 乙酸乙酯 9: 1 作为洗脱剂, 得到

30mg 的 (S)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯, 为无色油状物 (12% 收率)。

[0272] NMR: δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 6.84-6.73 (3H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 2.91-2.78 (4H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.96-1.84 (1H, m)。

[0273] 实施例 8

[0274] (R)-2-(苄基氨基)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙醇的合成

[0275] 将 (S)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯 (30mg, 0.154mmol) 溶解于甲醇 (2ml) 并且保持在搅拌下。加入苄胺 (40mg, 0.374mmol) 并且搅拌反应混合物。在检查反应结果之后, 溶液减压浓缩, 并且将粗的残余物进一步在 30°C 真空干燥, 得到 30mg 的 (R)-2-(苄基甲基亚胺基)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙醇, 为白色固体 (64% 收率)。

[0276] LC-MS: m/z (ESI) 302 (MH^+ , 100%) ;

[0277] NMR: δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.37-7.27 (5H, m, Ar), 6.82-6.67 (3H, m, Ar), 3.9-3.7 (4H, m), 3.0-2.95 (1H, dd), 2.88-2.71 (3H, m), 2.18-2.09 (1H, m), 1.9-1.75 (1H, m)。

[0278] 实施例 9

[0279] [2S, α R, 2'R, α' R]- α - α' -[[(苄基甲基) 亚胺基] 双亚甲基] 双 [6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇] 的合成

[0280] 将 (R)-2-(苄基氨基)-1-((S)-6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)乙醇 (30mg, 0.099mmol) 溶解于无水乙醇 (3ml)。随后将 (R)-6-氟-3,4-二氢-2-((R)-环氧乙烷-2-基)-2H-色烯 (40mg, 0.206mmol) 在搅拌下加入到反应混合物中。使混合物回流 4 小时, 然后使温度降低到 20°C。然后将粗的混合物减压浓缩并且纯化, 得到 46mg 的 [2S, α R, 2'R, α' R]- α - α' -[[(苄基甲基) 亚胺基] 双亚甲基] 双 [6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇] (93% 收率)。

[0281] LC-MS: m/z (ESI) 496 (MH^+ , 100%) 。

[0282] 实施例 10

[0283] [2S, α R, 2'R, α' R]- α - α' -[亚胺基双亚甲基] 双 [6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇] 甲酸盐的合成

[0284] 将 [2S, α R, 2'R, α' R]- α - α' -[[(苄基甲基) 亚胺基] 双亚甲基] 双 [6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇] (46mg, 0.093mmol) 溶解于甲醇 (4ml)。然后将甲酸铵 (44mg, 0.698mmol) 加入到反应混合物中, 随后加入催化剂炭载钨 (10%)。然后使反应混合物回流 11 小时, 冷却到 25°C, 过滤并且真空浓缩。粗的残余物然后通过反相色谱法纯化, 得到 22mg 的 [2S, α R, 2'R, α' R]- α - α' -[亚胺基双亚甲基] 双 [6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇] 甲酸盐 (52% 收率)。

[0285] LC-MS: m/z (ESI) 406 (MH^+ , 100%)。Chiral HPLC: 94% ee。

[0286] NMR: δ_{H} (400MHz; CD_3OD) 8.52 (1H, s), 6.84-6.74 (6H, m), 4.12-3.89 (4H, m), 3.52-3.18 (4H, m), 2.96-2.77 (4H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.05-1.86 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m)。

[0287] 实施例 11

[0288] 从 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛开始, 根据实施例 1-10 中所述的

方法制备化合物 [2R, α S, 2' S, α' S]- α - α' -[亚胺基双亚甲基]双[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇](1-NBV)。

[0289] 实施例 12

[0290] 6-氟-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯的合成

[0291] 在氮气下将 1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-2-烯-1-醇 (0.3g, 1.90mmol), 碳酸氢钠 (0.22g, 2.58mmol), 2-溴-4-氟苯基乙酸酯 (0.3g, 1.29mmol), 乙酸钨 (14mg, 0.06mmol) 和 CYTOP 216,2,4,6-三氧基-1,3,5,7-四甲基-8-磷杂金刚烷 (19mg, 0.06mmol) 悬浮在 DMF (5ml) 中。将反应混合物在 120℃ 搅拌 19 小时, 冷却到 25℃, 然后用乙酸乙酯 (20ml) 和去矿物质水 (20ml) 稀释。分液并且有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩到干燥。粗的反应混合物然后通过硅胶上的快速色谱法纯化 (庚烷: 乙酸乙酯 9 : 1), 分离得到 6-氟-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯, 为浅黄色油状物 (60mg, 19% 收率)。

[0292] NMR 非对映体 SR: δ_{H} (600MHz; CDCl_3) 6.76 (1H, dt, Ar, J_{HF} 8.9, J 8.9, J 3.1), 6.67 (1H, dd, Ar, J 8.5, J_{HF} 4.5), 6.66 (1H, dd, Ar, J_{HF} 9.0, J 3.0), 6.40 (1H, dd, CH=, J 10.1, J 1.9), 5.91 (1H, dd, CH=, J 10.1, J 3.2, J 0.9), 4.72 (1H, m, OCH, J 7.5, J 3.2, J 1.8), 4.27 (1H, m, OCH, J 7.5, J 6.2, J 4.9), 4.12 (1H, dd, CH_2O , J 8.8, J 6.2), 4.065 (1H, dd, CH_2O , J 8.8, J 4.9), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3)。 m/z (EI) 250.10037 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_3$ 计算值 250.100525)。

[0293] NMR 非对映体 RR: δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 6.79 (1H, dt, Ar, J_{HF} 8.9, J 8.9, J 2.8), 6.76 (1H, dd, Ar, J 8.8, J_{HF} 4.8), 6.67 (1H, dd, Ar, J_{HF} 8.8, J 2.8), 6.46 (1H, dd, CH=, J 10.0, J 1.8), 5.72 (1H, dd, CH=, J 10.0, J 3.6), 4.94 (1H, m, OCH, J 5.4, J 3.6, J 1.8), 4.35 (1H, m, OCH, J 6.5, J 5.4), 4.06 (1H, dd, CH_2O , J 8.8, J 6.4), 3.97 (1H, dd, CH_2O , J 8.8, J 6.4), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3)。 m/z (EI) 250.10076 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_3$ 计算值 250.100525)。

[0294] 实施例 13

[0295] 6-氟-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯的合成

[0296] 部分 A: 在氮气下将 1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-2-烯-1-醇 (5.0g, 0.0316mol), 2-溴-4-氟苯酚 (5.0g, 0.0262mol), 碳酸钾 (9.0g, 0.0652mol), 乙酸钨 (290mg, 0.0013mol) 和 CYTOP 216,2,4,6-三氧基-1,3,5,7-四甲基-8-磷杂金刚烷 (380mg, 0.0013mol) 加入到由 THF (10ml) 和去矿物质水 (10ml) 构成的溶剂混合物。将反应混合物在 78℃ 搅拌 14 小时, 冷却到 25℃, 然后用乙酸乙酯 (50ml) 和去矿物质水 (40ml) 稀释。分离有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到 9.18g 的粗的反应混合物。在硅胶上色谱纯化 (庚烷: 乙酸乙酯 4 : 1) 得到未环化的二醇 XIIa 4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-1-烯基)-苯酚 (4.52g, 64% 收率, E/Z = 86/14, 非对映体 A/ 非对映体 B = 60/40) 和半缩醛 (emiacetal) XIIIa 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯-2-醇 (1.60g, 23%, 非对映体 A/ 非对映体 B = 57/43) 的混合物。

[0297] NMR 反式二醇 XIIa (E): δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.04-6.98 (2H, m), 6.93-6.76 (4H, m, Ar), 6.73-6.68 (2H, m, Ar), 6.21-6.09 (2H, m), 6.00-5.90 (2H, b), 4.48-4.42 (1H, b),

4.28-4.22(1H, b), 4.25-4.18(2H, m), 4.05-3.94(3H, m), 3.88-3.83(1H, m), 2.63(1H, s), 2.05(1H, s), 1.48(3H, s), 1.47(3H, s), 1.38(6H, s); LC-MS :m/z (ESI) 291.1 (MNa⁺)。

[0298] NMR 半缩醛 XIIIa : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.84-6.74(6H, m, Ar), 4.29-4.25(1H, m), 4.21-4.10(4H, m), 3.9-3.85(1H, m), 3.40(1H, d, J 2), 3.16(1H, d, J 2), 3.13-3.00(2H, m), 2.73-2.65(2H, m), 2.11-2.03(1H, m), 1.89-1.83(1H, m), 1.78-1.69(2H, m), 1.55(3H, s), 1.51(3H, s), 1.47(3H, s), 1.42(3H, s); m/z (EI) 268.11135 (M⁺. C₁₄H₁₇FO₄ 计算值 268.11109)。

[0299] 部分 B : 使 4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-1-烯基)-苯酚经过氯化锌环化步骤。

[0300] 在氮气气氛下将氯化锌 (0.85g, 6.21mmol) 和氯化锂 (0.37g, 8.73mmol) 悬浮在甲苯中。使剧烈搅拌的浆状物回流并且通过共沸蒸馏分离水。向无水的甲苯混合物中加入催化剂四丁基氯化铵, 随后加入 4-氟-2-((E/Z)-3-羟基-3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-丙-1-烯基)-苯酚 (1.0g, 3.73mmol) 的甲苯 (4.8g) 溶液。在加热 3 小时之后, 将非均相的反应混合物冷却到 25°C, 将固体残余物过滤并且用甲苯 (5ml) 洗涤。有机相在 45°C 减压浓缩到干燥, 得到 6-氟-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (0.16g, 17%), 为非对映体的 64 : 36 混合物。

[0301] NMR 非对映体 SR : δ_{H} (600MHz ;CDCl₃) 6.76(1H, dt, Ar, J_{HF} 8.9, J 8.9, J 3.1), 6.67(1H, dd, Ar, J 8.5, J_{HF} 4.5), 6.66(1H, dd, Ar, J_{HF} 9.0, J 3.0), 6.40(1H, dd, CH =, J 10.1, J 1.9), 5.91(1H, dd, CH =, J 10.1, J 3.2, J 0.9), 4.72(1H, m, OCH, J 7.5, J 3.2, J 1.8), 4.27(1H, m, OCH, J 7.5, J 6.2, J 4.9), 4.12(1H, dd, CH₂O, J 8.8, J 6.2), 4.065(1H, dd, CH₂O, J 8.8, J 4.9), 1.44(3H, s, CH₃), 1.36(3H, s, CH₃)。 m/z (EI) 250.10037 (M⁺. C₁₄H₁₅FO₃ 计算值 250.100525)。

[0302] NMR 非对映体 RR : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.79(1H, dt, Ar, J_{HF} 8.9, J 8.9, J 2.8), 6.76(1H, dd, Ar, J 8.8, J_{HF} 4.8), 6.67(1H, dd, Ar, J_{HF} 8.8, J 2.8), 6.46(1H, dd, CH =, J 10.0, J 1.8), 5.72(1H, dd, CH =, J 10.0, J 3.6), 4.94(1H, m, OCH, J 5.4, J 3.6, J 1.8), 4.35(1H, m, OCH, J 6.5, J 5.4), 4.06(1H, dd, CH₂O, J 8.8, J 6.4), 3.97(1H, dd, CH₂O, J 8.8, J 6.4), 1.40(3H, s, CH₃), 1.36(3H, s, CH₃)。 m/z (EI) 250.10076 (M⁺. C₁₄H₁₅FO₃ 计算值 250.100525)。

[0303] 实施例 14

[0304] 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯的合成

[0305] 将 6-氟-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (50mg, 0.18mmol, 90.4% A) 的 75 : 25 非对映异构体混合物溶解于乙醇并且在氮气气氛下在 25°C 搅拌。将甲酸铵 (60.5mg, 0.96mmol) 和 10% 炭载钨 (50mg) 加入到搅拌的溶液中并使反应混合物回流 15 小时。对反应混合物进行检查, 显示起始原料完全转化。通过过滤除去固体并将滤液减压浓缩, 得到 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (40mg, 0.115mmol, 72.6% A, 64% 收率), 为非对映体的 75 : 25 混合物。

[0306] NMR 非对映异构体 RR : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.81-6.72(3H, m, Ar), 4.32-4.28(1H, m), 4.10(1H, dd, J 7,7), 4.02(1H, dddd, J 11,6,2), 3.91(1H, dd, J 7,7), 2.91-2.72(2H, m), 1.96-1.74(2H, m), 1.46(3H, s), 1.41(3H, s)。

[0307] NMR 非对映异构体 SR : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.81-6.70(3H, m, Ar), 4.19(1H, dd, J 8,6), 4.14-4.10(1H, m), 4.06(1H, dd, J 8,5), 3.88(1H, ddd, J 10,7,2.3), 2.88-2.72(2H, m), 2.26-2.18(1H, m), 1.83-1.73(1H, m), 1.45(3H, s), 1.39(3H, s) ;m/z (EI) 252.1139 (M⁺. C₁₄H₁₇F₃ 计算值 252.1157)。

[0308] 实施例 15

[0309] (R)-1-(6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)-乙烷-1,2-二醇的合成

[0310] 将 6-氟-3,4-二氢-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2H-色烯 (40mg, 0.16mmol, 非对映体比例 75 : 25) 溶解于乙酸 (2ml) 和去矿物质水 (0.7ml) 中。将反应混合物剧烈搅拌并且加热到 65°C。在 65°C 下 3 小时之后, 将反应混合物冷却到 25°C。然后将溶液在 35°C 真空浓缩, 得到 (R)-1-(6-氟-3,4-二氢-2H-色烯-2-基)-乙烷-1,2-二醇, 为 vetrous oil (89% 收率, 非对映体比例 73 : 27)。

[0311] NMR 非对映体 RR : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.82-6.73(3H, m), 4.10-4.03(1H, m), 3.89-3.75(3H, m), 2.93-2.74(2H, m), 2.65(1H, b), 2.10(1H, b), 2.04-1.90(2H, m)。

[0312] NMR 非对映体 SR : δ_{H} (400MHz ;CDCl₃) 6.83-6.69(3H, m, Ar), 4.05-3.98(1H, m), 3.90-3.80(3H, m), 2.91-2.74(2H, m), 2.18-2.11(1H, m), 1.91-1.81(1H, m)。Chiral HPLC : ee 78%。