

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00813397.2

[51] Int. Cl.

C07C 229/42 (2006.01)
C07C 227/22 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07C 233/15 (2006.01)
C07C 235/24 (2006.01)
C07C 235/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100412053C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 211/56 (2006.01)

C07C 211/52 (2006.01)

[22] 申请日 2000.9.25 [21] 申请号 00813397.2

[30] 优先权

[32] 1999.9.27 [33] GB [31] 9922830.6

[86] 国际申请 PCT/EP2000/009346 2000.9.25

[87] 国际公布 WO2001/023346 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.26

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·阿斯莫格鲁 T·欧曼丁格

J·V·卡里尼 J·瑟古斯

O·路易塞里奥 G·塞德尔梅尔

D·徐

[56] 参考文献

US3558690A 1971.1.26

WO9911605A1 1999.3.11

JP9-77664A 1997.3.25

审查员 刘元霞

[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

代理人 唐伟杰

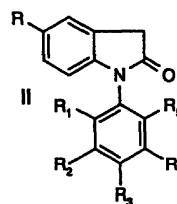
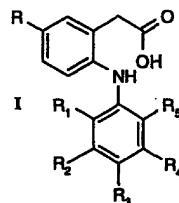
权利要求书 4 页 说明书 39 页

[54] 发明名称

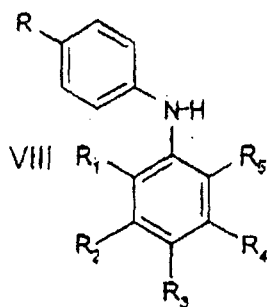
苯乙酸衍生物的制备方法

[57] 摘要

用于制备式 I 化合物、或其药学可接受的盐、或其药学可接受的前药酯的方法，包括用碱分裂式 II 内酰胺，其中符号定义如上；以及所用前体和前体的制备方法。式 I 化合物是药学活性化合物，是环加氧酶 (II) 的选择性抑制剂。



1. 用于制备式 VIII 化合物的方法,



其中 R 是甲基或乙基;

R₁ 是氯或氟;

R₂ 是氢或氟;

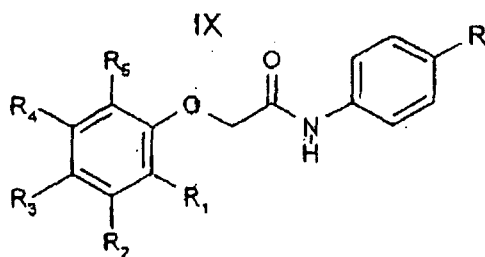
R₃ 是氢、氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或羟基;

R₄ 是氢或氟; 且

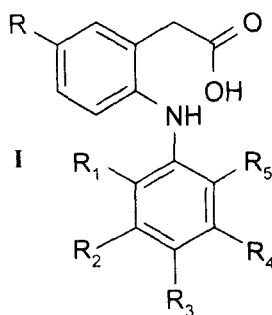
R₅ 是氯、氟、三氟甲基或甲基,

条件是 R₁, R₂, R₄ 和 R₅ 在 R 是乙基和 R₃ 是 H 时不全为氟;

该方法包括重排和水解式 IX 化合物



2. 用于制备式 I 化合物、或其药学可接受的盐、或其药学可接受的前药酯的方法,



其中 R 是甲基或乙基;

R₁ 是氯或氟;

R₂ 是氢或氟;

R₃ 是氢、氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或羟基;

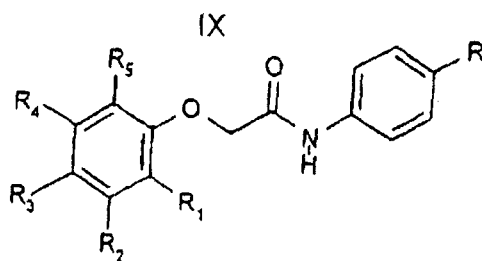
R₄ 是氢或氟; 且

R₅ 是氯、氟、三氟甲基或甲基,

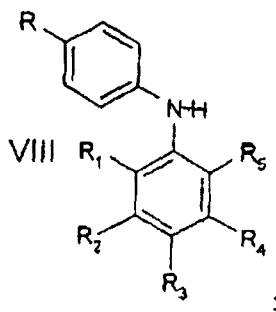
条件是 R₁, R₂, R₄ 和 R₅ 在 R 是乙基和 R₃ 是 H 时不全为氟;

该方法包括步骤:

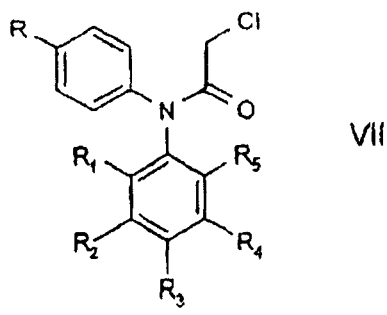
(a) 重排和水解式 IX 化合物



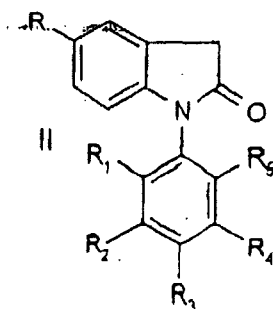
产生式 VIII 化合物



(b) 用卤代乙酰氯 N-酰化式 VIII 化合物, 以产生式 VII 化合物



(c) 环化式 VII 化合物, 以产生式 II 的内酰胺



和

(d) 用碱分裂式 II 的内酰胺,

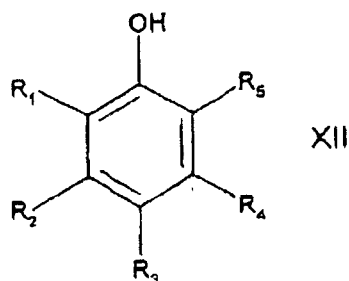
并且在上述方法中, 任选地, 暂时保护任何干扰性反应基团和随后分离所得到的化合物; 和, 任选地, 将式 I 化合物的游离羧酸转化为其药学可接受的酯衍生物; 和/或, 任选地, 将式 I 的游离羧酸转化为药学上可接受的盐或将得到的盐转化为游离羧酸或另一种药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 包括暂时保护任何干扰性反应基团和随后分离所得到的化合物的另外的步骤。

4. 权利要求 2 的方法, 包括将式 I 化合物的游离羧酸转化为其药学可接受的酯衍生物的另外的步骤。

5. 权利要求 2 的方法, 包括将式 I 的游离羧酸转化为药学可接受的盐或将得到的盐转化为游离羧酸或另一种药学可接受的盐的另外的步骤。

6. 权利要求 2 的方法, 其中通过将式 XII 化合物



用 2-氯-N-(4-甲基苯基)乙酰胺或 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺烷基化而制备式 IX 化合物。

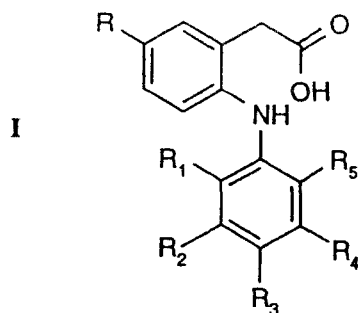
7. 根据权利要求 2 的方法, 用于制备选自下列的化合物:

5-甲基-2-(2', 3', 4', 6'-四氟苯胺基) 苯乙酸;

- 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸;
5-甲基-2-(2',6'-二氯-4'-甲基苯胺基)苯乙酸;
及其药学可接受的盐; 和其药学可接受的前药酯。
8. 根据权利要求1或2的方法, 其中
- R 是甲基;
- R₁ 是氯;
- R₂、R₃ 和 R₄ 是氢, 且
- R₅ 是氟。

苯乙酸衍生物的制备方法

本发明涉及 2-苯基氨基-5-烷基苯乙酸(下述式 I 化合物)、其中间体和其药学可接受的盐及其药学可接受的前药酯的制备方法:



其中 R 是甲基或乙基;

R₁ 是氯或氟;

R₂ 是氢或氟;

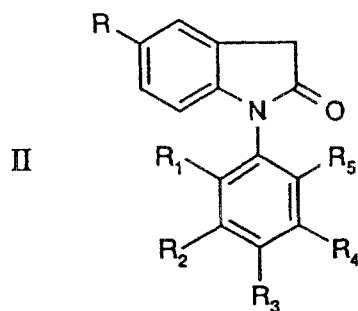
R₃ 是氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或羟基;

R₄ 是氢或氟; 且

R₅ 是氯、氟、三氟甲基或甲基,

条件是 R₁, R₂, R₄ 和 R₅ 在 R 是乙基和 R₃ 是 H 时不全为氟。

因此, 在本发明的第一方面提供了一种制备式 I 化合物、或其药学可接受盐、或其药学可接受并可生理学分裂的前药酯的方法, 包括用碱分裂式 II 内酰胺,



其中的符号定义如上。

如果需要, 上述方法可包括暂时保护任何干扰性反应基团和随后

分离所得到的本发明化合物；和，如果需要，将式 I 化合物的游离羧酸转化为其药学可接受的酯衍生物；和/或，如果需要，将式 I 的游离酸转化为盐或将得到的盐转化为游离酸或另一种盐。

上述方法可在本领域已知的内酰胺水解分裂条件下、优选使用诸如氢氧化钠水溶液（例如 NaOH 的 30% 的水溶液）等强碱、任选存在诸如乙醇或甲醇等水可混溶的有机溶剂、优选在例如约 50-100℃ 范围内的升高的温度下进行（例如 US 专利 3,558,690 中一般性描述的）。得到的反应混合物用酸方便地中和，例如用无机酸，诸如盐酸，得到式 I 的游离酸产物，其可通过结晶回收，例如通过将反应混合冷却到环境温度并过滤。

药学可接受的前药酯是酯衍生物，其通过溶剂分解作用或在生理条件下可转化成式 I 的游离羧酸。这类酯是例如低级烷基酯（诸如甲酯或乙酯）、羧甲基酯等羧基低级烷基酯、硝基氧基低级烷基酯（诸如 4-硝基氧基丁酯）等。

药学可接受的盐是金属盐，诸如碱金属盐，例如钠、钾、镁或钙盐，以及铵盐，它们例如通过使用氨或一或二烷基胺形成，诸如二乙基铵盐，以及用氨基酸形成，诸如精氨酸和组氨酸盐。

可根据本发明方法制备的优选的式 I 化合物包括：

- 5-甲基-2-(2', 4'-二氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 3', 5', 6'-四氟苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 3', 4', 6'-四氟苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 6'-二氯苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 6'-二氯苯胺基) 苯乙酸, 钾盐；
- 5-甲基-2-(2', 6'-二氯苯胺基) 苯乙酸, 钠盐；
- 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 6'-二氯-4'-甲基苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2'-氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2', 4'-二氯-6'-氯苯胺基) 苯乙酸；
- 5-甲基-2-(2'-氯-4', 6'-二氯苯胺基) 苯乙酸；

5-甲基-2-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氟-6'-氯苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 3', 6'-三氟苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 3', 5', 6'-四氟-4'-乙氧基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氯-4', 6'-二氟苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 4'-二氯-6'-氟苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 4'-二氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氟-4'-氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 4'-二氟-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2'-氯-4'-羟基-6'-氟苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2'-氟-6'-三氟甲基苯胺基) 苯乙酸, 和
5-甲基-2-(2', 4'-二氯-6'-三氟甲基苯胺基) 苯乙酸,
及其药学可接受的盐; 和其药学可接受的前药酯。

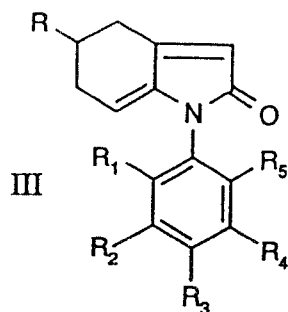
可根据本发明制备的特别优选的式 I 化合物包括:

5-甲基-2-(2', 3', 4', 6'-四氟苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2', 6'-二氯苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2', 6'-二氯-4'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2'-氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-甲基-2-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氟-6'-氯苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2'-氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸;
5-乙基-2-(2', 3', 6'-三氟苯胺基) 苯乙酸, 和
5-乙基-2-(2', 4'-二氯-6'-甲基苯胺基) 苯乙酸,
及其药学可接受的盐; 和其药学可接受的前药酯。

这样, 还优选本发明方法可用于制备式 I 化合物或其药学可接受的盐或其药学可接受的前药酯, 其中 R 是甲基或乙基; R₁ 是氯或氟;

R_2 是氢; R_3 是氢、氟、氯、甲基或羟基; R_4 是氢; R_5 是氯、氟或甲基。

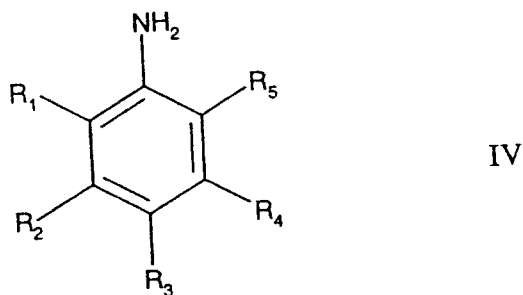
式 II 的内酰胺可通过氧化式 III 内酰胺制备:



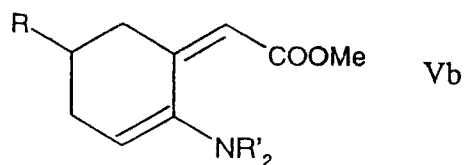
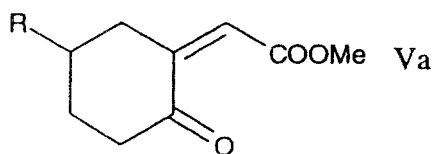
其中符号定义如上。

可使用标准的温和氧化条件, 诸如在例如二甲苯等适合的溶剂中与催化量的负载在炭上的钨一起加热。

式 III 的内酰胺可通过式 IV 的苯胺衍生物



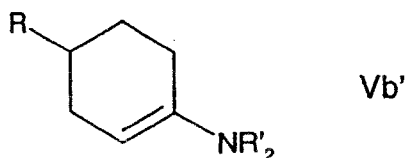
其中符号定义如上, 与式 Va 的环己酮衍生物或式 Vb 的氨基取代的环己烯衍生物偶联制备,



其中 R 是乙基或甲基, R' 是低级烷基等。

IV 与 Va 和 Vb 的偶联通常涉及水或仲胺 HNR'_2 的消去, 例如在酸性条件下。

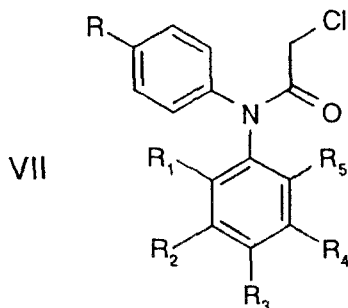
Vb 可通过式 Vb' 的氨基取代的环己烯衍生物



其中 R 和 R' 定义如上，与乙醛酸甲酯或乙醛酸乙酯反应制备。

Vb 可通过水解转化为 Va，如下文在实施例所述。

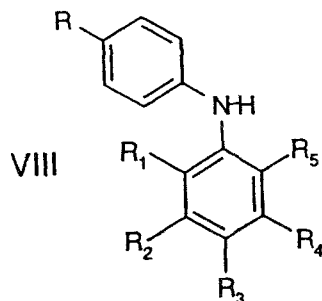
或者，通过环化式 VII 的化合物得到式 II 的内酰胺



其中符号的定义如上。

环化过程方便地在 Friedel-Crafts 烷基化条件下，例如在诸如氯化铝或二氯化乙基铝等 Friedel-Crafts 催化剂存在下，优选在例如约 100 - 约 180°C 的升高的温度下进行。环化反应可在诸如二氯苯的惰性溶剂存在下进行，或优选将熔化的是 VII 化合物与 Friedel-Crafts 催化剂一起加热。

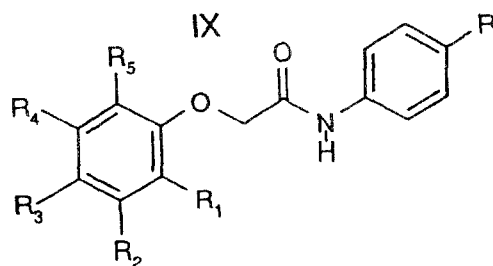
式 VII 化合物通过式 VIII 的二苯胺



其中符号定义如上，与卤代乙酰氯的 N-酰化反应制备。

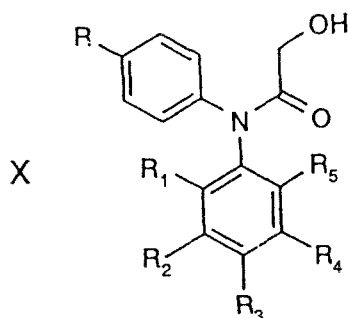
例如，式 VIII 化合物和氯乙酰氯一起被加热到例如约 80°C。可通过用例如 2-丙醇等溶剂稀释反应混合物并结晶来回收产物。

式 VIII 化合物可通过式 IX 化合物的重排和水解制备，



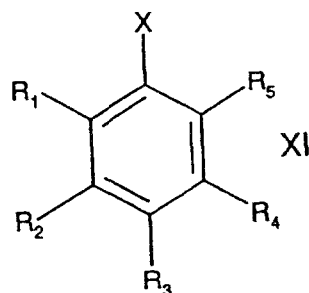
其中符号定义如上。

式 IX 化合物方便地用有机碱处理, 例如碱金属醇盐, 诸如甲醇钠, 优选同时加热, 例如加热到至少约 75°C 的温度。在此过程中, 式 X 中间产物,



其中符号定义如上, 作为最初重排反应的产物而形成, 但在占优势的反应条件下进行直接分裂, 得到式 VIII 二苯胺化合物。

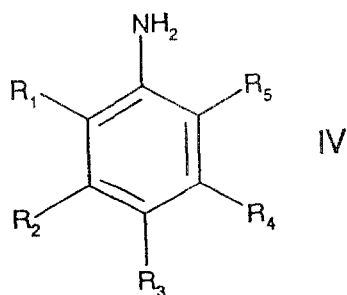
或者, VIII 的二苯胺化合物可通过相应的式 XI 卤代苯衍生物,



其中 X 是卤素, 例如 I 或 Br, 其它符号定义如上, 与对甲苯胺或 4-乙基苯胺偶联得到。

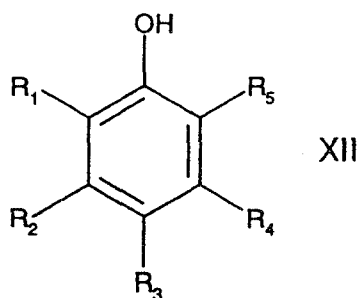
这种偶联反应可采用 Buchwald 化学进行。例如式 XI 化合物和对甲苯胺或 4-乙基苯胺与例如叔丁醇钠等有机碱和例如 BINAP 等适合的配体在诸如甲苯等有机溶剂中混合; 加入钯化合物或诸如 Pd(dba)₂ 等催化剂前体, 加热反应混合物。冷却并用例如 HCl 等酸处理后, 从反应混合物的有机相回收式 VIII 的二苯胺产物。

再或者, 式 VIII 的二苯胺化合物可通过偶联定义如上的相应的式 IV 苯胺衍生物



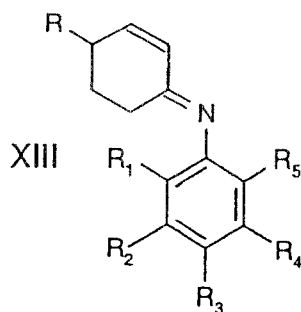
和 4-溴甲苯或 1-乙基-4-溴苯得到。这种偶联反应可类似地采用 Buchwald 化学进行。例如，式 IV 的化合物和 4-溴甲苯或 1-乙基-4-溴苯与例如叔丁醇钠等有机碱在诸如甲苯等有机溶剂中混合；向该反应混合物中加入钯化合物或例如 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 等催化剂前体和例如 $\text{P}(\text{tBu})_3$ 或 BINAP 等配体，然后在例如 110°C 的升高的温度搅拌直到反应完成，例如搅拌过夜。类似地，例如在冷却并用例如 HCl 等酸处理后，可从反应混合物的有机相回收式 VIII 的二苯胺产物。

式 IX 的化合物可通过用 2-氯-N-(4-甲基苯基)乙酰胺或 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺烷基化相应的式 XII 酚衍生物制备，



其中符号定义如上。例如式 XII 的化合物和 2-氯-N-(4-甲基苯基)乙酰胺或 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺在诸如 2-丙醇等有机溶剂中在例如 K_2CO_3 等碱存在下混合，反应混合物沸腾直至反应完成，例如沸腾 4 小时。例如可通过 4-甲基-或 4-乙基苯胺与氯乙酰氯的反应就地制备 2-氯-N-(4-甲基苯基)乙酰胺和 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺。如果需要，可从反应混合物中回收式 IX 化合物。但是优选不分离式 IX 化合物，而是通过对式 XII 化合物烷基化得到的产物反应混合物进行上述重排和水解将其转化为式 VIII 化合物。

或者，可通过氧化相应的式 XIII 化合物（或其互变异构体）制备式 VIII 的二苯胺化合物，



其中符号定义如上。

可用标准的方法进行脱氢反应，例如用碘，例如在 THF/AcOH 中的 I₂ 处理。

式 XIII 的化合物可通过偶联 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯和如上定义的式 IV 的苯胺衍生物制备。

该偶联反应在诸如 TiCl₄ 等催化剂存在下、在例如 THF 和氯苯等有机溶剂中进行，优选冷却到例如约 -40°C。

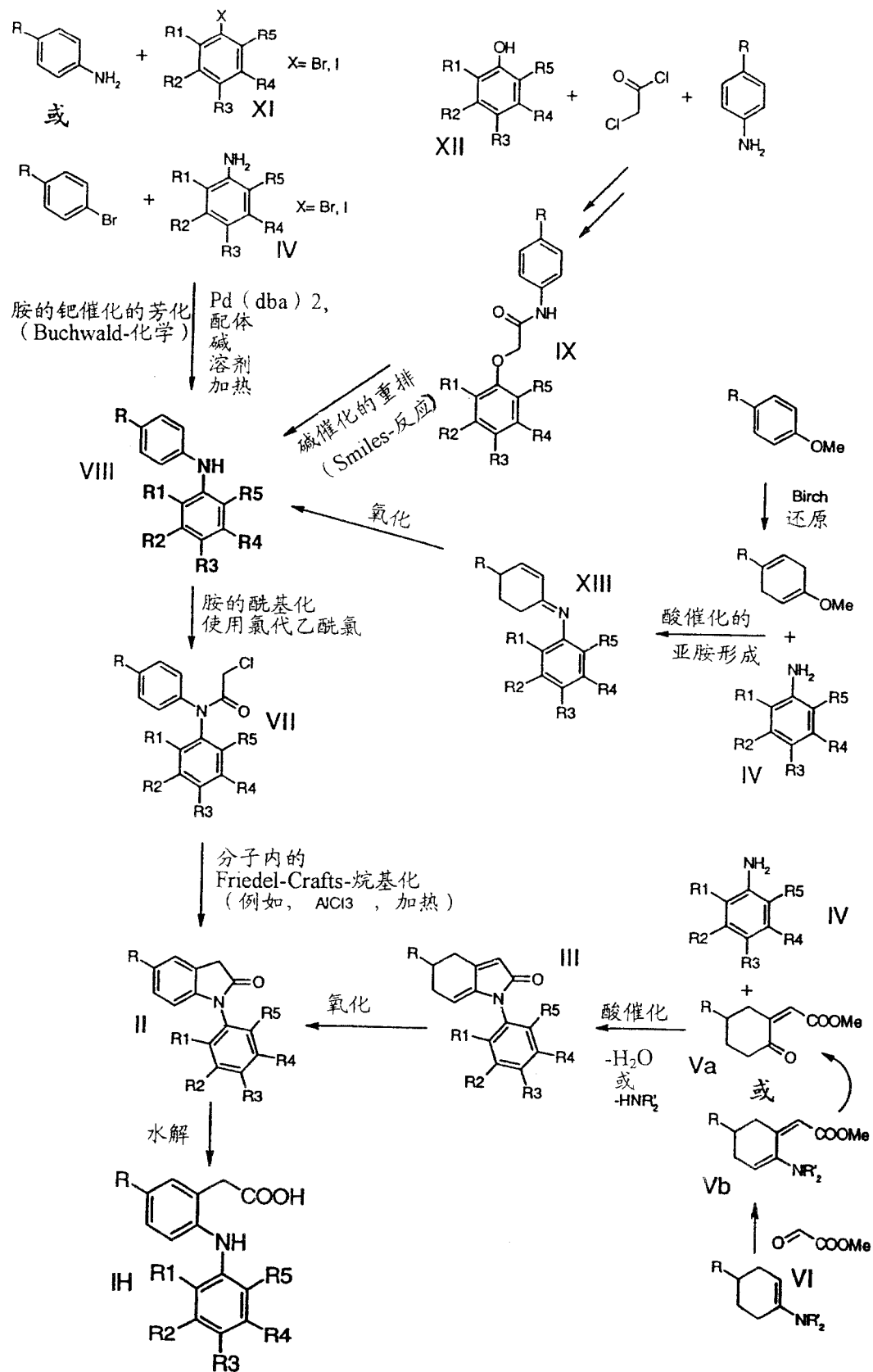
可通过 Birch 还原将 4-甲基茴香醚或 4-乙基茴香醚部分还原制备 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯，例如用在液氨中的 Na 处理，如 Subba Rao 等人，*Australian Journal of Chemistry* 1992, 45, p. 187-203 所述。

适宜的是不分离式 XIII 化合物，而是在式 IV 化合物和 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯之间的偶联反应之后进行氧化，得到式 VIII 的二苯胺衍生物。

在以前述方法转化为式 I 至 XIII 化合物的起始化合物和中间体中，存在的官能基，如氨基、羟基和羧基，可任选用合成有机化学中常规的传统保护基保护。被保护的羟基、氨基和羧基是在温和条件下可转化为游离氨基、羟基和羧基而不发生其它不希望的副反应的那些。例如羟基保护基优选是苄基或取代的苄基。

上述制备 2-苯基氨基-5-烷基苯乙酸衍生物的方法在下页示意表示。

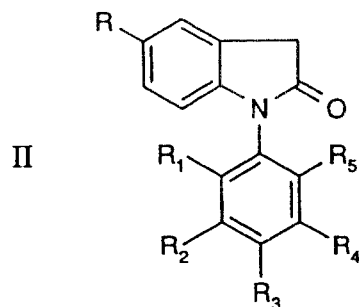
2-芳基氨基-芳基乙酸 (COX-2 抑制剂) 合成工艺概述



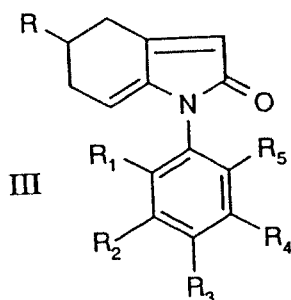
上述式 II, III, VII, VIII, IX, X 和 XIII 化合物的制备方法包括在本发明范围内。

因此, 本发明进一步包括选自下列的方法:

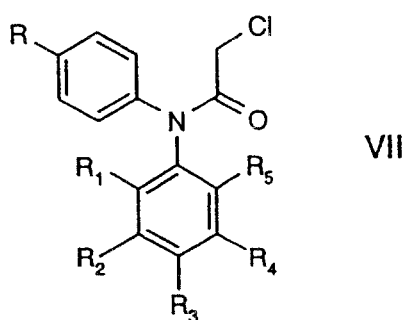
a) 制备式 II 内酰胺的方法,



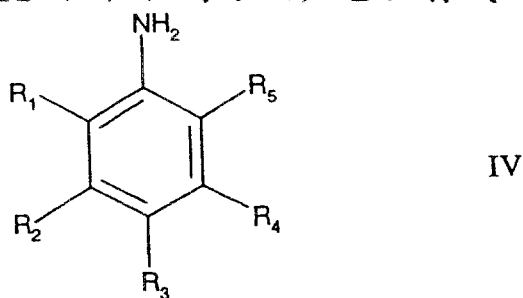
其包括氧化式 III 的内酰胺



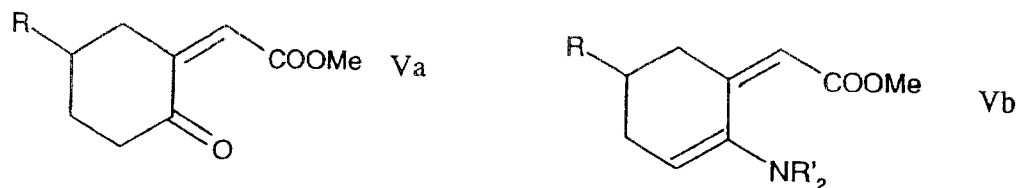
b) 制备上述式 II 内酰胺的方法, 其包括环化式 VII 的化合物



c) 制备上述式 III 化合物的方法, 包括将式 IV 苯胺衍生物

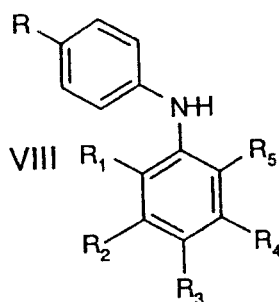


与式 Va 的环己酮衍生物或式 Vb 的氨基取代的环己烯衍生物偶联,

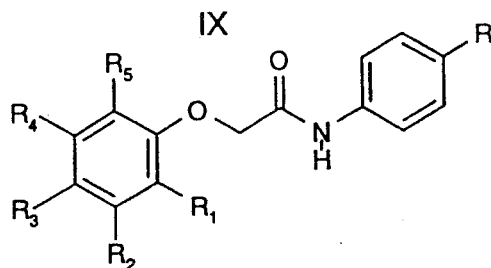


其中 R 是乙基或甲基, R' 是低级烷基等;

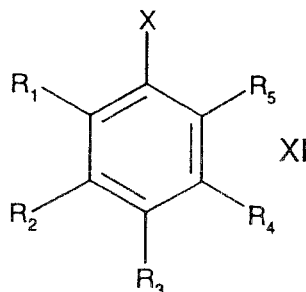
d) 制备式 VIII 化合物的方法, 其包括用卤代乙酰氯 N-酰化式 VIII 的二苯胺



e) 制备式 VIII 化合物的方法, 包括重排和水解式 IX 化合物



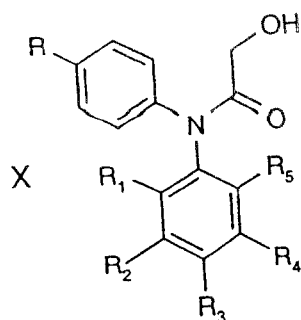
f) 制备式 VIII 化合物的方法, 其包括式 XI 的卤代苯衍生物与对甲苯胺或 4-乙基苯胺偶联,



其中 X 是卤素;

g) 制备式 VIII 化合物的方法, 其包括式 IV 的苯胺衍生物与 4-溴甲苯或 1-乙基-4-溴苯偶联;

h) 制备式 VIII 化合物的方法, 其包括分裂式 X 化合物

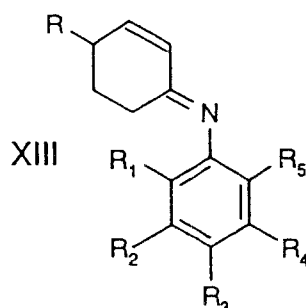


i) 制备式 X 化合物的方法, 其包括重排式 IX 化合物;

j) 制备式 IX 化合物的方法, 其包括用 2-氯-N-(4-甲基苯基) 乙酰胺或 2-氯-N-(4-乙基苯基) 乙酰胺烷基化式 XII 化合物;

k) 制备式 VIII 化合物的方法, 其包括用 2-氯-N-(4-甲基苯基) 乙酰胺或 2-氯-N-(4-乙基苯基) 乙酰胺烷基化式 XII 化合物, 然后将式 IX 中间体化合物重排和分裂;

l) 制备式 VIII 化合物的方法, 包括相应的式 XIII 化合物(或其互变异构体)的氧化



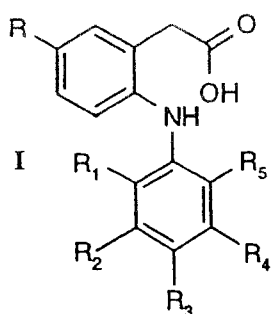
m) 制备式 XIII 化合物的方法, 包括将 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯与上述式 IV 苯胺衍生物偶联; 和

n) 制备式 VIII 化合物的方法, 包括将 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯与上述式 IV 苯胺衍生物偶联, 然后脱氢;

其中所有使用的符号定义如上。

上述 a) - n) 的一个或多个方法可以以适当的顺序(参见上述给出的反应方案)用于式 I 化合物的制备。

因此，本发明还提供一种制备式 I 化合物的方法，



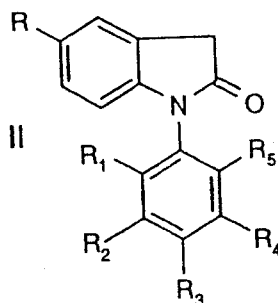
其中符号定义如上，其包括一个或多个选自上述定义的方法 a) 至 n) 的方法，任选与根据本发明第一方面的方法结合。

当用包括一个或多个上述定义的 a) 至 n) 方法的方法、优选与本发明第一方面的方法一起制备时，本发明还提供了式 I 化合物、或其药学可接受盐、或其药学可接受前药酯。

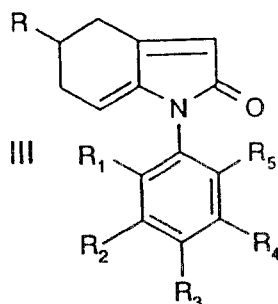
式 II, III, VII, VIII, IX, X 和 XIII 化合物本身包括在本发明范围内。

因此，本发明的另一方面提供了选自下列的化合物：

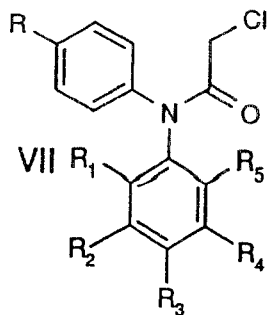
a) 式 II 化合物



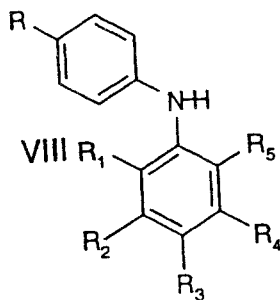
b) 式 III 化合物



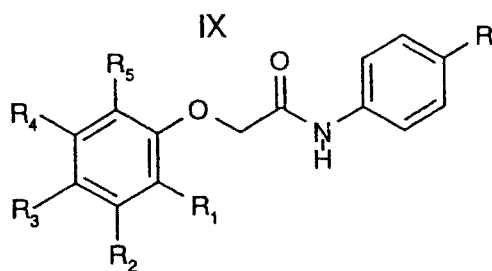
c) 式 VII 化合物



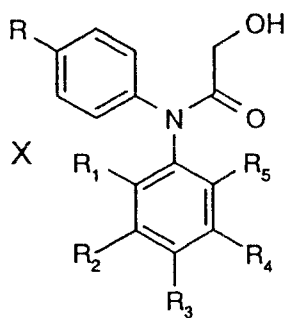
d) 式 VIII 化合物



e) 式 IX 化合物

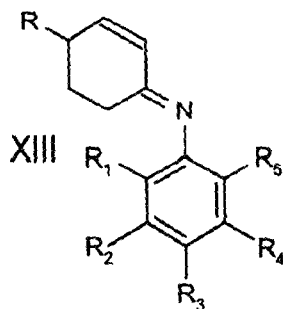


f) 式 X 化合物



和

g) 式 XIII 化合物，或其互变异构体



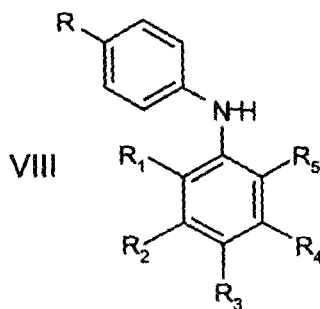
其中符号定义如上。

其中 R_1 或 R_5 之一是氯且另一个是氟的式 XII 化合物可通过本领域已知的酚氯化方法制备，优选存在催化量的仲胺，例如二异丙基胺。在根据本发明的一个优选实施方案中，氯化反应包括将氯和酚同时加入反应混合物中，优选使用己烷组分作为溶剂。已经发现，在所需产物的制备中同时将至少一部分、优选大部分氯和酚加入反应混合物得到了与不希望的副产物相比提高了的产率和选择性。另外，己烷组分的使用使得可以通过结晶以高纯度（例如，99%）分离所需的酚产物。

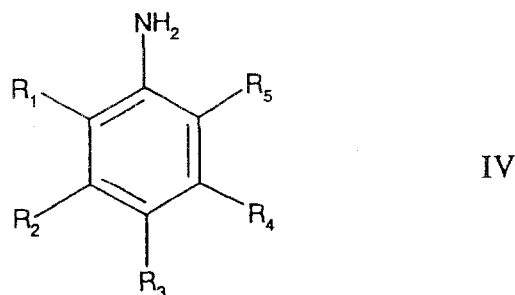
在下述实施例中仅以举例说明的方式进一步表述本发明。

实施例

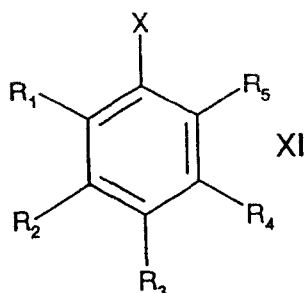
式 VIII 的二苯胺化合物



通过下面实施例 1 和 2 所述的 Buchwald 化学，或者按实施例 1 所述将式 IV 的苯胺衍生物

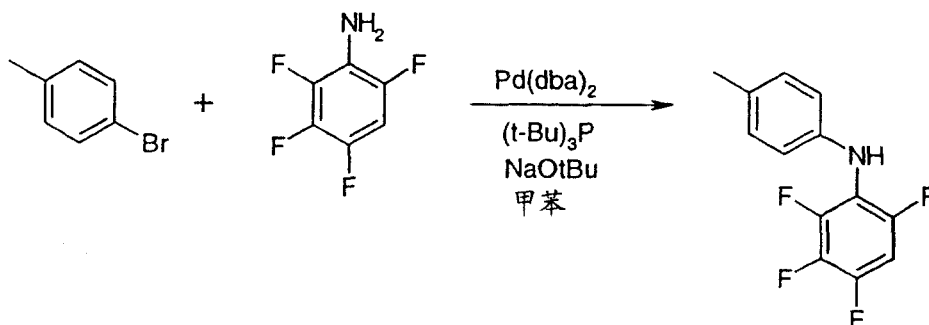


与 4-溴甲苯或 1-乙基-4-溴苯偶联制备，或如实施例 2 所述将式 XI 的卤代苯衍生物



与对甲苯胺或 4-乙基苯胺偶联制备。这样得到的式 VIII 化合物可通过下述方法转化为相应的式 I 化合物。

实施例 1a N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-4-甲基苯胺



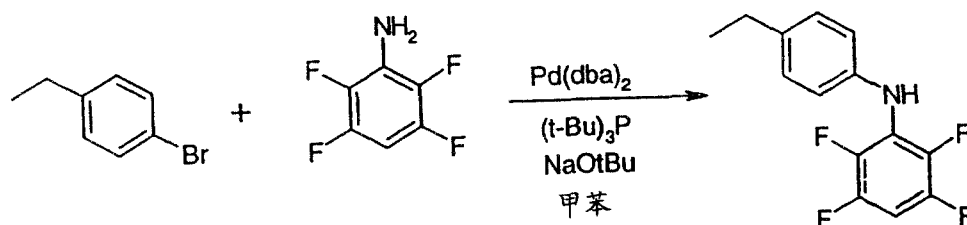
2, 3, 4, 6-四氟苯胺 (0.72g, 4.4 mmol)、4-溴甲苯 (0.8g, 4.7mmol)、甲苯 (55ml)、叔丁醇钠 (0.8g, 8.3mmol)、三叔丁基膦 (130mg, 0.64mmol)和双-二亚苄基丙酮-钯(0) (125 mg, 0.2mmol)的混合物在氮气下加热到 85°C 3 小时。冷却后，加入水 (50ml)、浓盐酸 (10ml) 和 hyflo (1g)，继续搅拌约 1 小时，然后过滤。有机相用水洗涤 2 次，蒸发，在二氧化硅(45g)上使用庚烷 / 甲苯 (2:1) 作为洗脱液对残留物进行快速色谱提纯，得到 N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-4-甲基苯胺油 (0.92g, 3.6 mmol)，其结晶 (mp. 64-65°C)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, 3H, CH₃); 6.63 [d, 8.2Hz, 2H, HC(2), HC(6)]; 6.99 [d, 8.2Hz, 2H, HC(3), HC(5)]; 7.56 [对

称的 m, 1H, HC(5')]; 7.84 (s, 1H, NH).

N,N-二-对甲苯基-2,3,4,6-四氟苯胺作为副产物分离, mp: 94.96°C.

实施例 1b: N-(2',3',5',6'-四氟苯基)-4-乙基苯胺

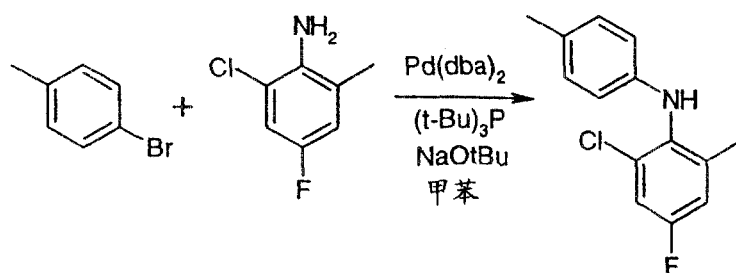


2,3,5,6-四氟苯胺 (4.5g, 27.3 mmol)、4-乙基溴苯 (5.0g, 27mmol)、甲苯 (50ml)、叔丁醇钠 (4.67g, 48mmol)、三叔丁基膦 (217mg, 1.07mmol) 和双-二亚苄基丙酮-钯(0) (260 mg, 0.45mmol) 的混合物在氮气下加热到 85°C 15.5 小时。混合物冷却到室温, 加入水 (30ml)、浓盐酸 (20ml) 和 hyflo。搅拌 45 分钟后, 过滤混合物, 有机相用水洗涤 3 次。真空蒸发溶剂, 残留物在二氧化硅上使用己烷 / 甲苯 (9:1 至 3:1) 进行色谱, 得到 N-(2',3',5',6'-四氟苯基)-4-乙基苯胺液体。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.26 (t, 3H, CH₃); 2.65 (q, 2H, CH₂); 5.65 (s, 1H, NH); 6.73 [tt, 1H, H-C(4')]; 6.88 [d, 2H, H-C(2,6)]; 7.15 [d, 2H, H-C(3,5)].

MS, m/z: 268 (M-H), 248 (M-HF).

实施例 1c: N-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺

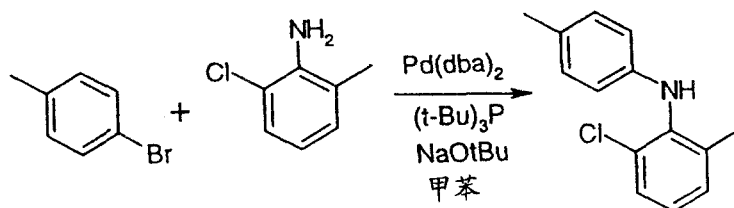


3.08g (19.3mmol) of 2-氯-4-氟-6-甲基苯胺 (由 N-乙酰基-4-氟-2-甲基苯胺通过氯化然后水解制备)、3.48 g (20.3mmol) 4-溴

甲苯溶于 55ml 甲苯中, 加入 3.43g (36mmol) 叔丁醇钠、166mg (0.82mmol) 三叔丁基膦和 460mg (0.8mmol) 双-二亚苄基丙酮-钯(0)后, 混合物在氮气下加热至 90°C 40 分钟同时搅拌。通常的酸性水溶液处理 (50ml 水, 10ml 浓 HCl, 1g hyflo, 过滤, 用水洗涤有机相, 干燥, 蒸发) 得到 5.5g 粗产物, 其可用快速色谱提纯, 使用二氧化硅并用庚烷作为洗脱液, 得到 3.52 g N-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺油状物质。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 2.18 (s, 3H, CH₃); 6.37 (d, 2H, H-C(2, 6)); 6.92 [d, 2H, H-C(3, 5)]; 7.19 (dd, 1H, H-C(5')); 7.32 (s, 1H, NH); 7.35 (dd, 1H, HC(3')).

实施例 1d: N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺

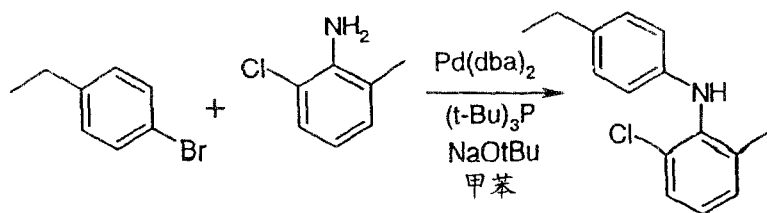


1.02g (7.2mmol) 2-氯-6-甲基苯胺、1.23g (7.2mmol) 4-溴甲苯、1.15g (12mmol) 叔丁醇钠、160mg (0.7mmol) 三叔丁基膦和 130mg (0.23mmol) 双-二亚苄基丙酮-钯(0)在 50ml 甲苯中在氮气下在 90°C 反应 20 分钟, 并在 60°C 加热过夜。水处理 (3N HCl, 与 hyflo 一起, 用水洗涤有机相) 和在二氧化硅上使用庚烷/甲苯 (4:1) 作为洗脱液的快速色谱提纯得到 1.49g N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃): 2.21 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2.29 (s, 3H, C-4-CH₃); 5.61 (s, br, 1H, NH); 6.57 [d, 2H, HC(2, 6)]; 7.04 [d, 2H, HC(3, 5)]; 7.07 [t, 在 7.04 的信号下, 1H, HC(4')]; 7.16 [d, 2H, H(C5')]; 7.33 [d, 1H, H(C3')].

N,N-二-对甲苯基-2-氯-6-甲基苯胺 (9mg) 作为副产物分离。

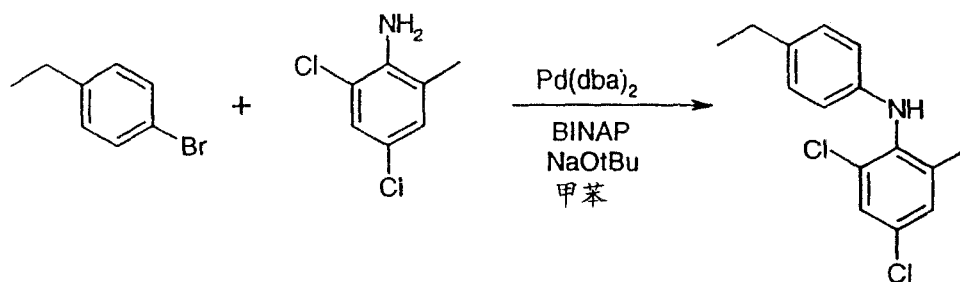
实施例 1e: N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-4-乙基苯胺



向 5.2 g (37mmol) of 2-氯-6-甲基苯胺和 6.95 g (37.6 mmol) 4-乙基溴苯在 50ml 甲苯中的溶液加入 6.5 g (68 mmol) 叔丁醇钠、180 mg (0.89 mmol) 三叔丁基膦(溶于 2 ml 甲苯中)和 300 mg (0.52 mmol) 双-二亚苺基丙酮-钯(0)。混合物在氮气下加热到 90°C 3 小时, 然后冷却至室温。加入 Hyflo (1g)、水 (30ml) 和浓盐酸(10ml), 搅拌 30 分钟后将混合物过滤。用水 (30ml) 洗涤有机相 2 次, 蒸发。残留物进行快速色谱, 在二氧化硅 (75g) 上用庚烷洗脱, 得到 5.3g (21.6mmol, 58%) N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-4-乙基苯胺几乎无色的液体。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 1.10 (t, 3H, CH₃-CH₂-); 2.10 [s, 3H, CH₃-C(6')]; 2.50 (q, 2H, CH₃-CH₂-); 5.54 (s, br, 1H, NH); 6.48 [d, 2H, HC(2, 6)]; 6.93 [t, 1H, H(C4')]; 6.95 [d, 2H, HC(3, 5)]; 7.05 [d, 1H, HC(5')]; 7.22 [d, 1H, HC(3')].

实施例 1f: N-(2', 4'-二氯-6'-甲基苯基)-4-乙基苯胺

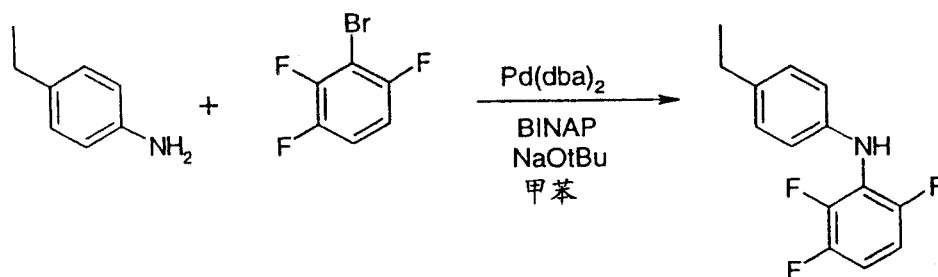


2,4-二氯-6-甲基苯胺 (3.313g, 18.8mmol)、4-乙基溴苯 (3.64g, 20mmol)、叔丁醇钠 (3.41g, 35mmol)、外消旋 BINAP (0.274g, 0.44mmol)、双-二亚苺基丙酮-钯(0) (250mg, 0.43mmol) 和甲苯 (50ml) 的混合物在氮气下回流 22 小时。冷却混合物, 用水 (40ml)、浓 HCl (10ml)、hyflo (1.7g) 处理, 再搅拌 30 分钟, 过滤。有机相用水洗涤 2 次, 蒸发。粗产物 (6.88g) 用快速色谱提纯 (二氧化硅, 甲苯), 得到 2.93 g of N-(2', 4'-二氯-6'-甲基苯基)-4-乙基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.15 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2.08 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2.50 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5.42 (s, br., 1H, NH); 6.50 [d, 2H, HC(2, 6,)]]; 6.96 [d, 2H, HC(3, 5)]; 7.10 [s, 1H, HC(5')]; 7.25 [s, 1H, HC(3')].

当用三叔丁基膦代替 BINAP 时, 反应即使在 85°C 也进行得很快; 但是当使用过量的 4-乙基溴苯时, N,N-二-(4-乙基苯基)-2',4'-二氯-6'-甲基苯胺以相当大的量作为副产物生成。该副产物可作为固体分离, mp: $74\text{-}75^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.24 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.09 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2.61 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6.89 [d, 4H, HC(2, 6)]; 7.06 [d, 4H, HC(3, 5)]; 7.20 [s, 1H, HC(5')]; 7.36 [s, 1H, HC(3')]; MS: 383 (M^+), 368 (M-CH_3), 354 ($\text{M-CH}_2\text{CH}_3$).

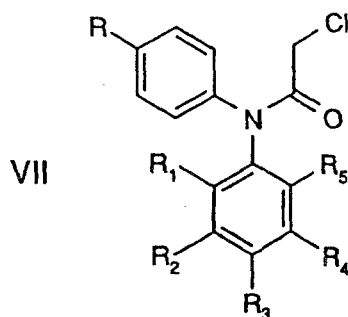
实施例 2: N-(2', 3', 6'-三氟苯基)-4-乙基苯胺



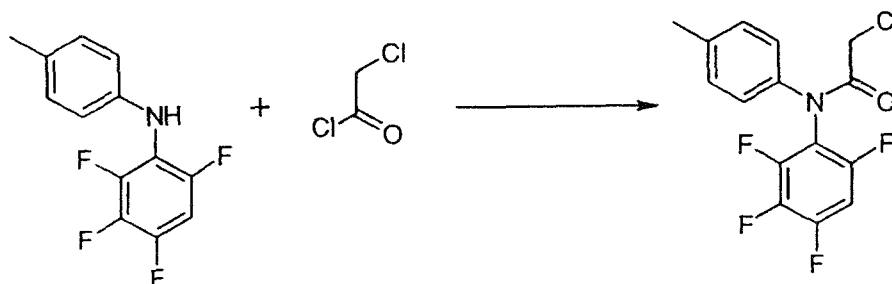
向 1.21g 4-乙基苯胺、1.10g 2,3,6-三氟-溴苯在 10g 甲苯的溶液中连续加入 350 mg BINAP 和在 3 ml 甲苯中的 300 mg 双-二亚苄基丙酮-钯(0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) 以及在 3 ml 甲苯中的 0.9 g 叔丁醇钠。用氮气冲洗混合物, 回流加热 6 小时。冷却至室温后, 加入水 (30 ml)、浓盐酸 (10 ml) 和 hyflo (1 g), 连续搅拌 1 小时。过滤混合物, 滤液分相。有机相用水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 蒸发至干燥。残留物本身用于后继步骤, 或用快速色谱提纯, 在二氧化硅上使用甲苯作为洗脱液, 得到 1.13 g N-(2', 3', 6'-三氟苯基)-4-乙基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.14 (t, 7.7Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2.53 (q, 7.7Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5.29 (br. s, 1H, NH); 6.7-6.81 [m, 2H, C-4'-H, HC(5')]; 6.75 [d, 2H, HC(2, 6)]; 7.02 [d, 8.5Hz, 2H, HC(3, 5)].

式 VIII 的二苯胺化合物，例如在上述实施例 1 和 2 中制备的，如实施例 3 所述转化为相应的式 VII 化合物。

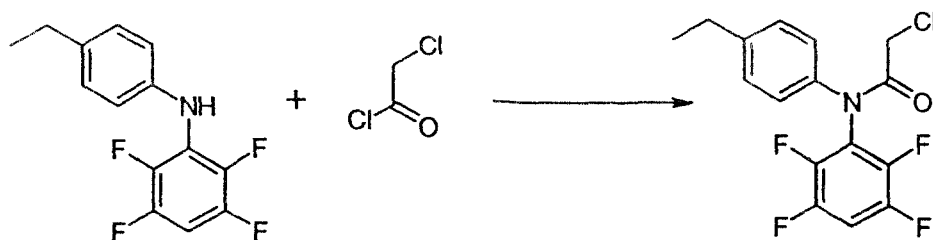


实施例 3a N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺



N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-4-甲基苯胺 (0.82g, 3.2 mmol) 和氯乙酰氯 (1.6g) 的混合物在搅拌下在氮气下加热至 90°C 1.3 小时。为了破坏过量的酰基氯，加入 2-丙醇和水 (分别为 2 ml)，继续在室温搅拌过夜。加入甲苯 (20ml) 后，混合物用碳酸氢钠萃取，有机相用硫酸镁干燥并蒸发至干燥。用快速色谱(二氧化硅, 甲苯)提纯残留物，得到 N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺油 (0.98g, 2.95mmol)。

实施例 3b: N-(2', 3', 5', 6'-四氟苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺

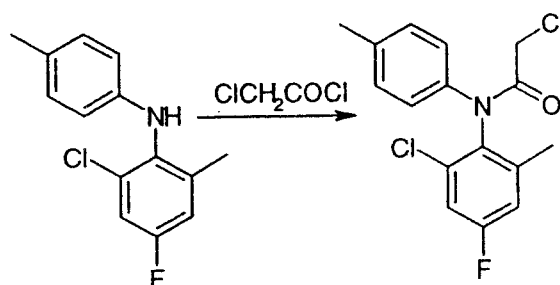


不使用溶剂，混合 N-(2', 3', 5', 6'-四氟苯基)-4-乙基苯胺 (2.05g)

和氯乙酰氯 (1.99g) 并在搅拌下在氮气下加热至 90°C 20 小时。冷却后加入四氢呋喃 (10ml) 和碳酸氢钠水溶液并继续搅拌约 1 小时。用甲苯稀释有机相, 用水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥。蒸发并用色谱提纯残留物 (二氧化硅, 甲苯), 得到 N-(2', 3', 5', 6'-四氟苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺 (1.84g) 固体, 其从庚烷中重结晶, mp.: 72°C.

¹H-NMR (400MHz, DMF-d₇, 140°C): 1.25 (t, 3H, CH₃); 2.70 (q, 2H, CH₂); 4.28 (s, 2H, CH₂-CO); 7.35 [d, 2H, HC(3, 5)]; 7.43 [d, 2H, HC(2, 6)]; 7.65 [tt, 1H, HC(4')].

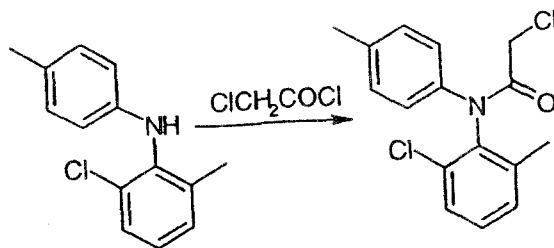
实施例 3c: N-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺



1.32g N-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺与氯乙酰氯 (1.76g) 在 90°C 反应 30 分钟。冷却的混合物与甲苯 (20ml) 和碳酸钠水溶液一起搅拌 30 分钟, 蒸发有机相。残留物用在二氧化硅上使用甲苯的快速色谱提纯, 得到 1.04g N-(2'-氯-4'-氟-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺固体, 其从庚烷/2-丙醇 (9:1) 重结晶, mp.: 96-97°C.

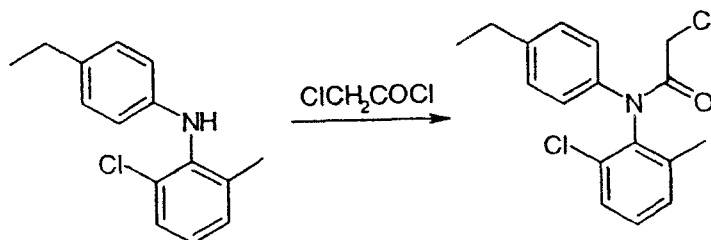
¹H-NMR (400MHz, DMF-d₇, 120°C, 所有峰表现为变宽或分裂): 2.43 (s, 3H, CH₃); 4.31 (s, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.31 [d, 1H, HC(5')]; 7.32 和 7.40 [AB, 4H, C-HC(2, 6) 和 HC(3, 5)]; 7.45 [s, 1H, HC(3')].

实施例 3d: N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺



N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-4-甲基苯胺 (1.4g) 在 2.21g 氯乙酰氯中的溶液加热到 90°C 4 小时。混合物用甲苯 (25ml) 稀释, 冷却至室温, 用碳酸钠水溶液洗涤。干燥有机相, 蒸发, 残留物进行快速色谱 [57g 二氧化硅, 甲苯和甲苯/乙酸乙酯 (98:2)], 得到 1.45g N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺, 其从庚烷重结晶, mp: 113-114°C。

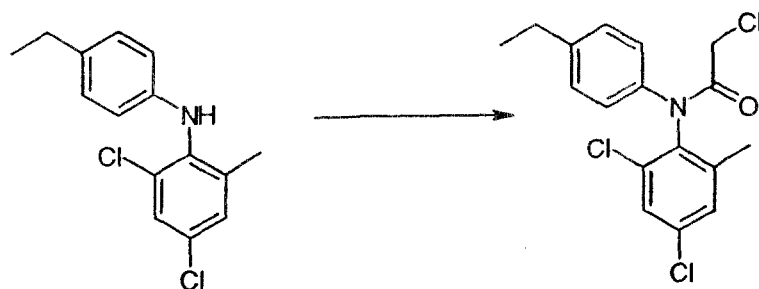
实施例 3e: N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺



N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-4-乙基苯胺 (4.95 g, 20 mmol) 用氯乙酰氯 (3.23 g, 28.5 mmol) 处理, 混合物在搅拌下在氮气下加热到 95°C 40 分钟。加入 2-丙醇 (5 ml) 后, 冷却至室温, 混合物用甲苯稀释, 用碳酸氢钠水溶液萃取。有机相用水洗涤并蒸发至干燥。快速色谱在二氧化硅 (55g) 上使用甲苯作为洗脱剂得到 5.66 g (17.6 mmol, 88%) N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺粘性液体。

¹H-NMR (400MHz, DMF-d₇, 140°C): 1.22 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2.32 (s, 3H, CH₃-C6'); 2.65 (q, 2H, CH₃-CH₂-); 4.12, 4.18 (AB, 2H, CH₂-Cl); 7.22 和 7.31 [每个 d, 每个 2H, HC(2,6) 和 HC(3,5)]; 7.3-7.5 [m, 3H, HC(3',4',5')].

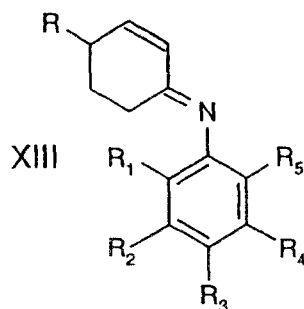
实施例 3f: N-(2',4'-二氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺



N-(2',4'-二氯-6'-甲基苯基)-4-乙基苯胺 (4.83g 作为与副产物 N,N-二-(4-乙基苯基)-2',4'-二氯-6'-甲基苯胺的混合物) 溶解在 4.18g 氯乙酰氯中, 加热至 100°C 1.5 小时。冷却混合物, 用甲苯稀释 (50ml) 并用碳酸氢钠水溶液萃取。蒸发有机相至干燥, 用在二氧化硅 (75g) 上使用甲苯洗脱的色谱提纯, 得到非反应的 N,N-二-(4-乙基苯基)-2',4'-二氯-6'-甲基苯胺和 N-(2',4'-二氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺 (2.95g)。结晶的样品在 83-84°C 融化。

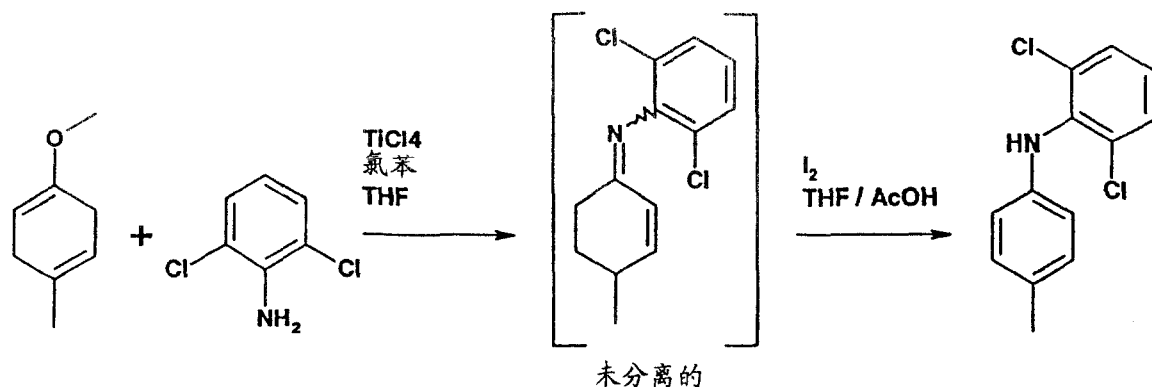
¹H-NMR (400MHz, DMF-d₇, 140°C): 1.22 (t, 3H, CH₃-CH₂); 2.31 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2.56 (q, 2H, CH₃-CH₂); 4.20 (s, 分裂, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.35, 7.42 [AB, 4H, 分别为 HC(2,6) 和 HC(3,5)]; 7.40 [s, br. 1H, HC(5')], 7.53 [s, br. 1H, HC(3')].

或者, 式 VIII 化合物可通过如下程序制备: 将 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯或 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯与上面定义的式 IV 苯胺衍生物偶联, 得到式 XIII 的中间体化合物 (或其互变异构体),



其不经分离就进行氧化, 得到式 VIII 化合物, 如下文实施例 4 所述。

实施例 4a): N-(2',6'-二氯苯基)-4-甲基苯胺

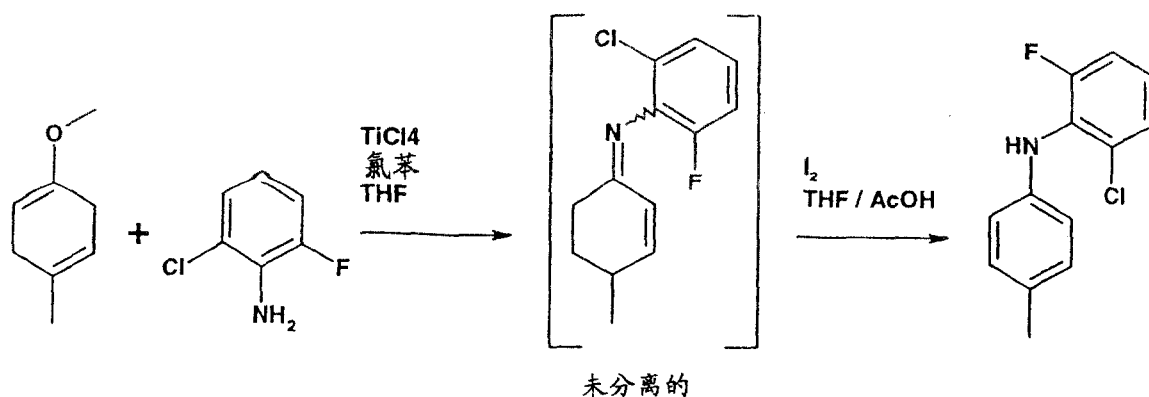


a) 将 4.35 g 2,6-二氯-苯胺 在 4 ml 四氢呋喃和 35 ml 氯苯中的溶液冷却到 -40 至 -45°C 。在该温度, 向溶液中加入 5.09 g 四氯化钛, 然后加入 5.0 g 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯。反应混合物温热至约 -35°C 并在该温度搅拌 2 小时。然后向反应混合物中滴加 10.18 g 碘在 20 ml 四氢呋喃和 2.3 ml 乙酸中的溶液, 并将温度温热至 0°C 。混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 在 25°C 搅拌 16 小时。然后向反应混合物中加入 3.4 g 碘, 在 25°C 继续再搅拌 24 小时。最后通过将反应混合物倾入 250ml 亚硫酸氢钠(38-40%)和 400ml 碳酸钠饱和水溶液的混合物中淬灭反应。水相用乙酸乙酯萃取(1x200 ml 和 2x100 ml), 合并乙酸乙酯相并用 100ml 水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 真空蒸发, 得到 11.44 g 深色淤浆。淤浆溶解在己烷/叔丁基甲基醚, 在硅胶上过滤溶液, 蒸发溶剂后得到 5.75 g 粗产物。产物可直接用于下一步骤。或者, 可用例如柱色谱提纯, 在硅胶上用己烷/叔丁基甲基醚(9:1) 作为洗脱液, 得到纯 N-(2',6'-二氯苯基)-4-甲基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 300K) δ 2.31(s, 3H, CH_3), 3.6-4.8(宽峰, 1H, NH), 6.68(d, $J=8$ Hz, 2H, H-C(2) 和 H-C(6)), 7.02-7.12(m, 3H, H-C(3), H-C(5) 和 H-C(4')), 7.38(d, $J=8$ Hz, 2H, H-C(3') 和 H-C(5'))。

MS(EI): m/z 251(M^+), 216($\text{M}-\text{Cl}$) $^+$, 181($\text{M}-2\text{Cl}$) $^+$

实施例 4b): N-(2'-氯-6'-氯-苯基)-4-甲基苯胺

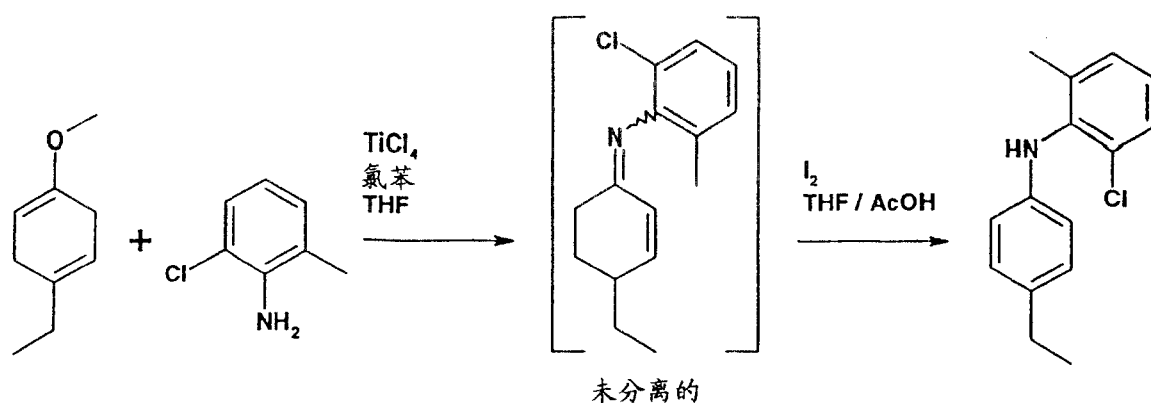


3.91 g 2-氯-6-氟-苯胺在 4 ml 四氢呋喃和 35 ml 氯苯中的溶液冷却到 -40 至 -45°C 。在该温度向溶液中加入 5.09 g 四氯化钛，然后加入 5.0 g 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯。反应混合物温热至约 -35°C 并在该温度搅拌 2 小时。随后将 10.18 g 碘在 20 ml 四氢呋喃和 2.3 ml 乙酸中的溶液滴加到反应混合物中，随后温度温热至 0°C 。混合物在 0°C 搅拌 1 小时并在 25°C 搅拌 16 小时。然后向反应混合物中加入 3.4 g 碘，在 25°C 继续再搅拌 24 小时。最后通过将反应混合物倾入 250ml 亚硫酸氢钠(38-40%)和 400ml 碳酸钠饱和水溶液的混合物中淬灭反应。水相用乙酸乙酯萃取(1x200 ml 和 2x100 ml)，合并乙酸乙酯相并用 100ml 水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相，真空蒸发，得到黄色粘性液体。液体溶于己烷/叔丁基甲基醚中，在硅胶上过滤溶液，蒸发溶剂后得到 4.33g 粗产物。产物可直接用于下一步骤。或者，可用例如柱色谱提纯，在硅胶上用己烷/叔丁基甲基醚(9:1) 作为洗脱液，得到纯 N-(2'-氯-6'-氟-苯基)-4-甲基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300K) δ 2.17(s, 3H, CH_3); 6.53[dd, $J = 8.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1.5\text{Hz}$, 2H, HC(2) 和 HC(6)], 6.94[d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, HC(3) 和 HC(5)], 7.16[ddd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 6.0\text{Hz}$, 1H, HC(4')], 7.25[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 8.0$, 1H, HC(5')]; 7.34[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1.5$, 1H, HC(3')]; 7.63(s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 (35, $(\text{M}-\text{Cl})^+$), 185 (55)

实施例 4c): N-(2'-氯-6'-甲基-苯基)-4-乙基苯胺



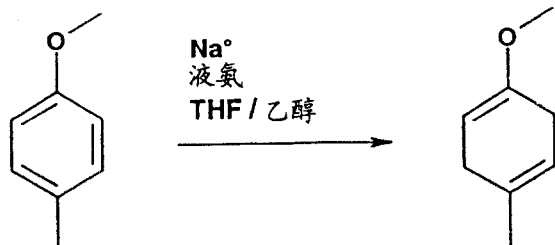
3.0 g 2-氯-6-甲基-苯胺在 3.5 ml 四氢呋喃和 31 ml 氯苯中的溶液冷却到 -40 至 -45°C 。在该温度，向溶液中加入 4.01 g 的四氯化钛，然后加入 6.18 g 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯。反应混合物温热至约 -35°C 并在该温度搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 8.06 g 碘在 16.4 ml 四氢呋喃和 1.8 ml 乙酸中的溶液并温热至 0°C 。混合物在 0°C 搅拌 30 分钟，在 25°C 搅拌 2 小时。然后向反应混合物中加入 2.68 g 碘并在 25°C 继续再搅拌 24 小时。再加入 2.68 g 碘并在 25°C 继续再搅拌 72 小时。最后通过将反应混合物倾入 250ml 亚硫酸氢钠 (38-40%) 和 450ml 碳酸钠饱和水溶液的混合物中淬灭反应。水相用乙酸乙酯萃取 (1x200 ml 和 2x100 ml)，合并乙酸乙酯相并用 100ml 盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相，真空蒸发，得到深色粘性液体。液体溶于庚烷/甲苯中，在硅胶上过滤溶液，蒸发溶剂后得到 2.0g 粗产物。产物可直接用于下一步骤。或者，可用例如柱色谱提纯，在硅胶上用庚烷/甲苯 (7:3) 作为洗脱液，得到纯 N-(2'-氯-6'-甲基-苯基)-4-乙基苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 300K) δ 1.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$), 2.22 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-C}(2')$), 2.61 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$), 4.0-5.5 (宽峰, 1H, NH), 6.60 (d-状, $J=8$ Hz, 2H, $\text{H-C}(2)$ 和 $\text{H-C}(6)$), 7.02-7.10 (m, 3H, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(5)$ 和 $\text{H-C}(4')$), 7.10-7.20 (m, 1H, $\text{H-C}(3')$), 7.33 (d-状, $J=9$ Hz, 1H, $\text{H-C}(5')$)。

MS: m/z 245(M^+), 230, 214, 194, 180.

用于实施例 4 的 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯和 1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯起始原料根据已知的文献中的方法制备。

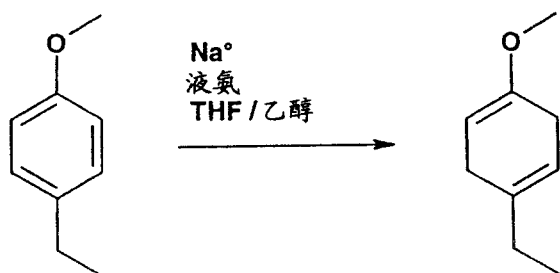
1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯



根据已知文献中的工艺制备:

G. S. R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. Uma Devi 和 Uma Sheriff, Australian Journal of Chemistry 1992, 45, p. 187-203

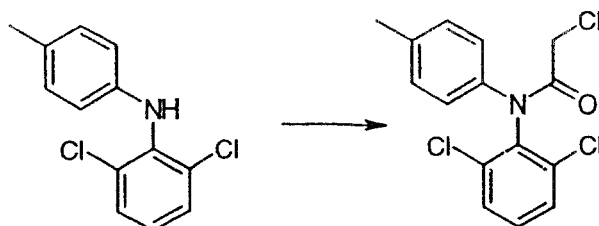
1-甲氧基-4-乙基环己-1,4-二烯



根据上述为 1-甲氧基-4-甲基环己-1,4-二烯所给出的相同文献制备化合物 4。

实施例 4 的产物转化为相应的式 VII 化合物, 例如上文实施例 3 和下文实施例 5 所述的。

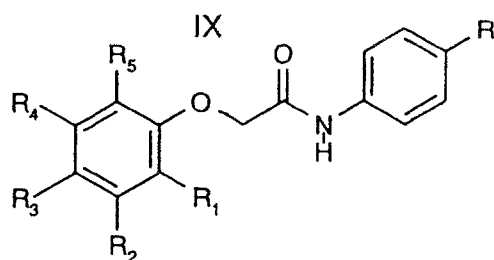
实施例 5: N-(2',6'-二氯苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺



N-(2',6'-二氯苯基)-4-甲基苯胺 (4.86g) 与氯乙酰氯 (3.92g) 在

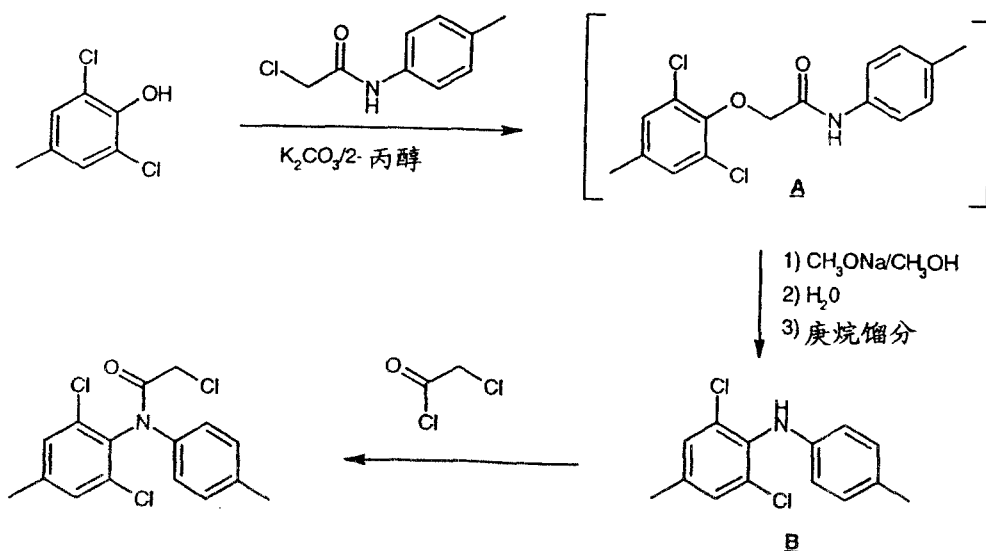
90°C 反应 2 小时。用甲苯稀释后，混合物用碳酸钠水溶液洗涤 2 次，用 40% 亚硫酸氢钠和水洗涤。干燥有机相 (MgSO₄) 并蒸发。残留物用乙醇 (12g) 重结晶，得到 N-(2',6'-二氯苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺 (2.83g), mp: 129.5-130°C。

另一替代方法中，式 VII 化合物可通过如下方法制备：式 IX 化合物的 Smiles 型重排



得到上文定义的式 VIII 中间产物，其不经分离就转化为式 VII 化合物，如下面的实施例所述。

实施例 6a): N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺



12g (67 mmol) 2,6-二氯-4-甲酚溶于 25 ml 2-丙醇，然后加入 10.5g (76 mmol) 碳酸钾和 12.8g (70 mmol) 2-氯-N-(4-甲基苯基)

乙酰胺。混合物回流 4 小时。此时，形成了 A：2-(2',6'-二氯-4'-甲基苯氧基)-N-(4-甲基苯基)乙酰胺。缓慢地加入 13.6ml 甲醇钠在甲醇中的 30% 溶液，温度通过蒸馏 25ml 溶剂升高到约 85°C。混合物再搅拌 2 小时，形成 B。在 70°C 加入 25ml 水得到两相溶液。弃去下层。上层用 20ml 庚烷馏分稀释，用 2x 20 ml 水洗涤。分离有机相并在真空中浓缩，得到 N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-4-甲基苯胺粗油。

GC/MS: 265(100, M⁺), 195(130).

该油加热到 90°C 并用 6.5ml 氯乙酰氯处理。2 小时后混合物用 60ml 2-丙醇稀释，冷却至约 20°C 并加入晶种。沉淀后的悬浮液冷却到 0°C。过滤分离晶体，用冷 2-丙醇洗涤，干燥，得到 N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺。Mp: 140-141°C。

¹H-NMR (DMF-d₇, 413K, 400Mz) 2.33 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃); 4.18 (s, 2H, CH₂); 7.22 [d, 2H, HC(5) 和 HC(3)]; 7.38 [d, 2H, HC(2) 和 HC(6)]; 7.42 [s, 2H, HC(3') 和 HC(5')].

实施例 6b): N-(2'-氯-6'-氟苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺

与实施例 6a 的方法类似，从 2-氯-6-氟苯酚开始。

Mp: 80-82°C.

¹H-NMR (DMF-d₇, 393K, 400Mz) 2.4 (s, 3H, CH₃); 4.3 (s, 2H, CH₂); 7.35 [d, 2H, HC(3) 和 HC(5)]; 7.43 [ddd, 1H, HC(5')]; 7.48 [d, 2H, HC(2) 和 HC(6)]; 7.55 [d, 1H, HC(3')]; 7.6 [ddd, 1H, HC(4')].

实施例 6c): N-(2',3',6'-三氟苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺

与实施例 6a 的方法类似，从 2,3,6-三氟苯酚和 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺开始。粗中间体 N-(2',3',6'-三氟苯基)-4-乙基苯胺用过滤粗提纯，在二氧化硅上用甲苯作为洗脱液。

Mp: 49-50°C. ¹H-NMR (DMF-d₇, 413K, 400MHz) 1.24 (t, 3H, CH₃); 2.70 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4.25 (s, 2H, CH₂-Cl); 7.20 [m, 1H, HC(5')];

7.34[d, 2H, HC(3) 和 HC(5)]; 7.42[d, 2H, HC(2) 和 HC(6)];
7.46[m, 1H, HC(4')].

实施例 6d):N-(2'-氯-6'-氟苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺

与实施例 6a 的方法类似,从 2-氯-6-氟苯酚和 2-氯-N-(4-乙基苯基)乙酰胺开始。

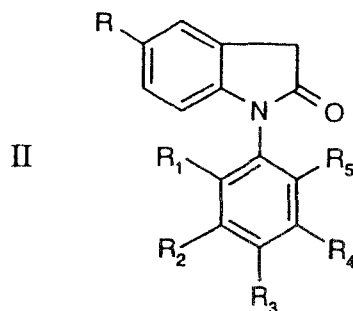
Mp: 67-68°C. ¹H-NMR (DMF-d₇, 413K, 500MHz) 1.23(t, 3H, CH₃);
2.68(q, 2H, CH₂-CH₃); 4.20(s, 2H, CH₂-Cl); 7.29[d, 2H, HC(3) 和
HC(5)]; 7.34[m, 1H, HC(5')]; 7.43[d, 2H, HC(2) 和 HC(6)];
7.48[m, 2H, HC(3') 和 HC(4')].

实施例 6e):N-(2',6'-二氯苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺

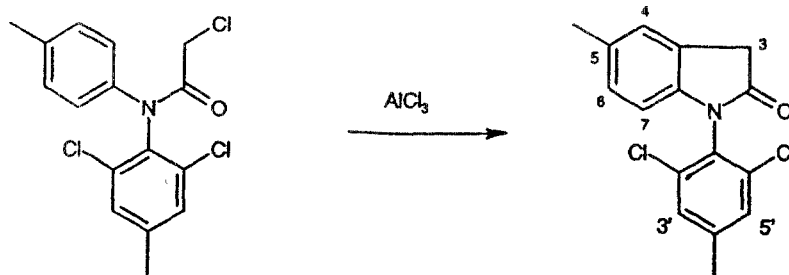
与实施例 6a 的方法类似,从 2,6-二氯苯酚和 2-氯-N-(4-甲基苯基)乙酰胺开始。乙酰化反应结束后混合物用少量甲苯 (0.2 份) 稀释防止固化。

Mp: 129-130°C. ¹H-NMR (DMF-d₇, 393K, 500Mz) 2.40(s, 3H, CH₃);
4.28(s, 2H, CH₂-Cl); 7.30[d, 2H, HC(3) 和 HC(5)]; 7.46[d, 2H,
HC(2) 和 HC(6)]; 7.54[m, 1H, HC(4')]; 7.67[d, 2H, HC(3') 和
HC(5')].

如实施例 7 所述,环化式 VII 化合物得到式 II 内酰胺。



实施例 7a):N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-5-甲基羟吡唑



6.85g (20 mmol) N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺和 3.36g (26 mmol) 氯化铝的混合物缓慢加热至 160-170°C 并在该温度保持 3-4 小时。在此期间,连续将氮气鼓入熔化物。混合物用 20ml 甲苯稀释,加入 20ml 温水。分离有机层,用水洗涤,蒸发。残留物用 20 ml 2-丙醇洗涤,得到 N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-5-甲基羟吲哚。Mp:153-154°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 2.29 [s, 3H, CH₃-C(5)]; 2.41[s, 3H, CH₃-C(4')]; 3.81(s, 2H, CH₂); 6.27 [d, 1H, HC(7)]; 7.00 [d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.58 [s, 2H, HC(3') 和 HC(5')].

实施例 7b):N-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-甲基羟吲哚

与实施例 7a 相同的方法。

Mp:137-138°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2.27 (s, 3H, CH₃); 3.83 (s, 2H, CH₂) 6.35 [d, 1H, HC(7)]; 7.01 [d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.52 [d, 1H, HC(5')]; 7.60 [d, 1H, HC(3')], 7.63 [d, 1H, HC(4')].

实施例 7c):N-(2',3',6'-三氟苯基)-5-乙基羟吲哚

与实施例 7a 相同的方法。反应 4 小时后,再加入 10% 氯化铝。总反应时间: 6 小时。

Mp: 171-172°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.60 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3.89 [s, 2H, CH₂-CO]; 6.62 [d, 1H, HC(7)]; 7.09 [d, 1H, HC(6)]; 7.25 [s, 1H, HC(4)]; 7.46 [m, 1H, HC(5')]; 7.76 [m, 1H, HC(4')].

实施例 7d):N-(2'-氯-6'-氟苯基)-5-乙基羟吡啶

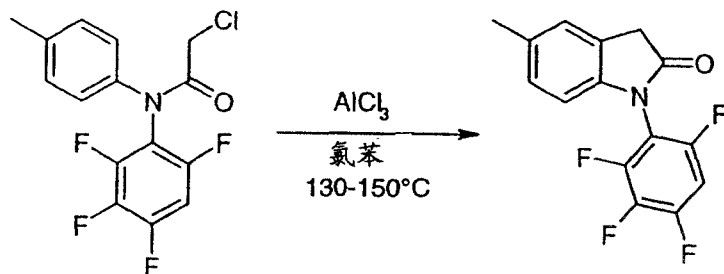
与实施例 7c 相同的方法。

Mp: 129-130°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300K, 500Mz) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.59 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3.86 (s, 2H, CH₂-CO); 6.39 [d, 1H, HC(7)]; 7.05 [d, 1H, HC(6)]; 7.24 [s, 1H, HC(4)], 7.59 [m, 1H, HC(5')]; 7.64 [m, 2H, HC(3') 和 HC(4')].

实施例 7e):N-(2',6'-二氯苯基)-5-甲基羟吡啶

与实施例 7a 相同的方法

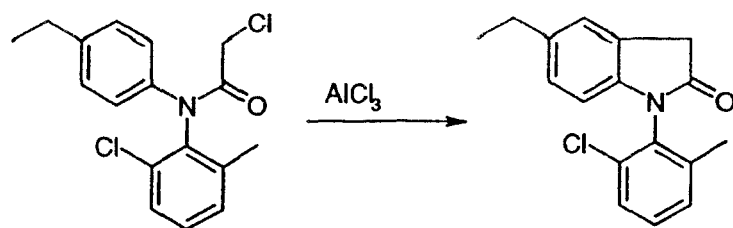
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2.30 (s, 3H, CH₃); 3.85 (s, 2H, CH₂); 6.29 [d, 1H, HC(7)]; 7.02 [d, 1H, HC(6)]; 7.22 [s, 1H, HC(4)], 7.62 [t, 1H, HC(4')]; 7.76 [d, 2H, HC(3') 和 HC(5')].

实施例 7f):N-(2',3',4',6'-四氟苯基)-5-甲基羟吡啶

将 N-(2',3',4',6'-四氟苯基)-N-氯乙酰基-4-甲基苯胺 (0.97g, 2.97mmol) 在氯苯 (2.5g) 中的溶液用三氯化铝 (1.05g, 7.8mmol) 处理, 混合物在搅拌下在油浴中 (155°C) 加热 5 小时同时用氮气冲洗烧瓶。加入甲苯 (30ml) 和水 (20ml), 在室温继续搅拌 30 分钟。分离各相, 有机相用盐酸 (2N) 和水洗涤。减压蒸发, 得到固体 (0.84g, 2.85mmol), 用 2-丙醇重结晶得到纯 N-(2',3',4',6'-四氟苯基)-5-甲基羟吡啶, mp. 172-173°C.

¹H-NMR (300MHz, 300K, CDCl₃): 2.28 (s, 3H, CH₃); 3.65 [s, 2H, H₂C(3)]; 6.39 [d, 7.5Hz, 1H, HC(7)]; 6.85-7.0 [m, 1H, HC(5')]; 6.98 [d, 7.5Hz, 1H, HC(6)]; 7.09 [s, 1H, HC(4)].

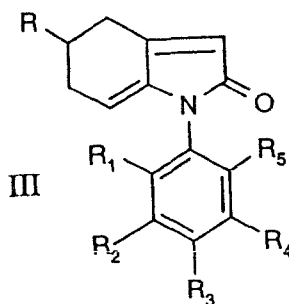
实施例 7 g) : N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-5-乙基吡啶



在烧瓶中混合 N-(2'-氯-6'-甲基苯基)-N-氯乙酰基-4-乙基苯胺 (2.08g) 和三氯化铝 (1.16g)，混合物用氮气冲洗。将烧瓶置于油浴中 (155-160°C)，在氮气流下搅拌混合物 4.5 小时。稍微将混合物冷却到约 100°C，用甲苯 (30ml) 和 1N HCl (20ml) 处理，搅拌 30 分钟，同时温度逐渐下降。相分离后，有机相用 1N HCl 和水洗涤，干燥 (硫酸镁) 并蒸发。在二氧化硅上 (86g) 用色谱处理残留物，使用含有 5-20% 乙酸异丙酯的甲苯作为洗脱液，得到标题化合物。

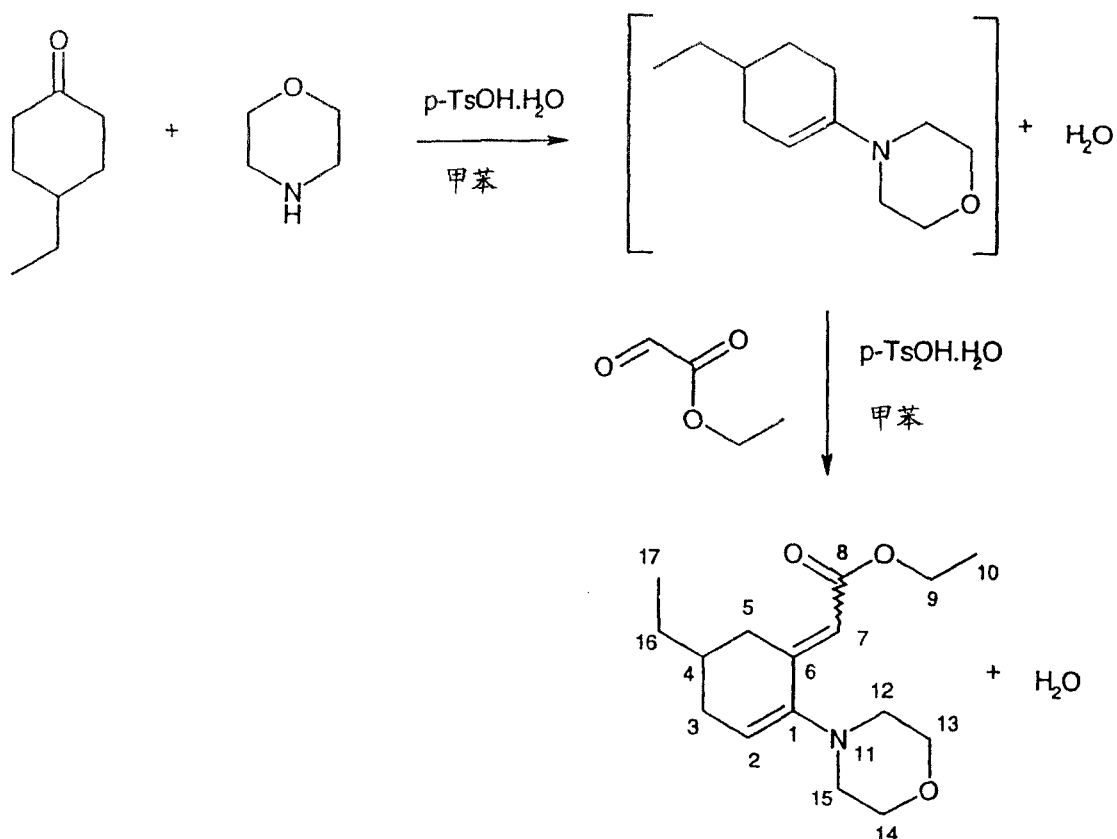
Mp: 125-126°C

在另一种可替代方案中式 II 内酰胺通过氧化不饱和的式 III 内酰胺制备，



例如，其可以如实施例 8 所述进行制备。

实施例 8: (5-乙基-2-吗啉-4-基-亚环己-2-烯基)-乙酸乙酯



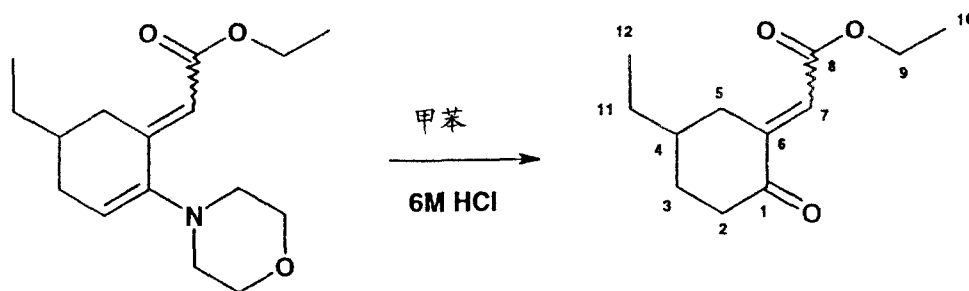
91.6 g 4-乙基-环己酮、73.6g 吗啉和 2g 对甲苯磺酸一水合物溶于 400 ml 甲苯。混合物加热至回流，形成的水通过水分离器除去。反应约 24 小时后，反应混合物冷却到 100℃，加入 2g 对甲苯磺酸，然后用 30 分钟加入 157.22 g 乙醛酸乙酯。混合物再次加热至回流 5 小时，冷却至 22℃。真空蒸发溶剂，粗产物在真空在 140-150℃ / 9.5⁻² mbar 蒸馏。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 277K) δ 0.896 ppm (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(17)), 1.277 (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(10)), 1.20-1.45 (m, 2H, H₂C(16)), 1.50-1.62 (m, 1H, H-C(4)), 1.876 (ddd, J₁= 18 Hz, J₂= 9 Hz, J₃= 3 Hz, 1H, H-C(3)), 2.13 (m, 1H, H-C(5)), 2.35 (dt, J₁= 17 Hz, J₂= 5 Hz, 1H, H-C(3)), 2.55-2.65 (m, 2H, H-C(12) 和 H-C(15)), 2.72-2.80 (m, 2H, H-C(12) 和 H-C(15)), 3.55 (dm, J= 15Hz, 1H, H-C(5)), 3.74 (m, 4H, H₂C(13) 和 H₂C(14)), 4.152 (q, J= 7 Hz, 2H, H₂C(9)), 5.46 (dd, J₁= 5Hz, J₂= 3Hz, 1H, H-C(2)), 6.17 (宽 s, 1H, H-C(7))。赋值相应于结构式上给出的数字。

IR(膜): 在 2960, 1710, 1624, 1609, 1191, 1156 和 1120 cm^{-1} 有强吸收。

MS(EI): m/z 279(M^+), 250($M-C_2H_5$)⁺, 234, 206($M-CO_2C_2H_5$)⁺, 176, 164, 135, 84.

b). 合成 (5-乙基-2-氧代-亚环己基)-乙酸乙酯



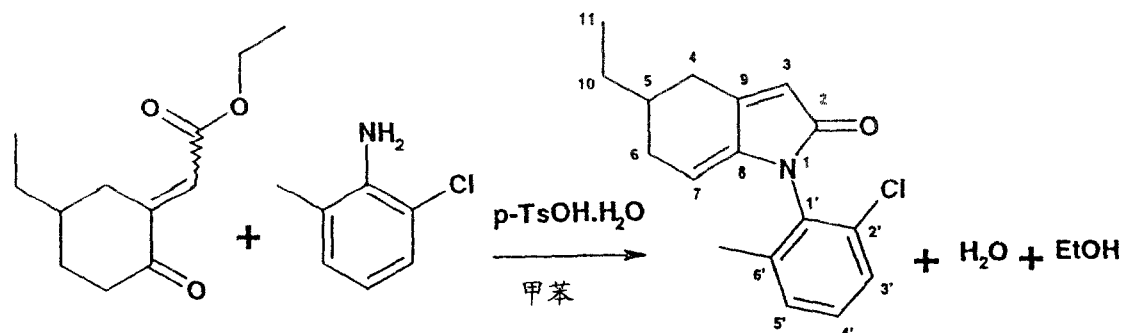
10 g [5-乙基-2-吗啉-4-基-亚环己-2-烯基]-乙酸乙酯溶于 20 ml 甲苯。在强烈搅拌下滴加 12 ml 6M HCl, 反应混合物在 22°C 再搅拌 60 分钟。分离有机层并用 25 ml 水洗涤 2 次。合并的水相用 25 ml 甲苯萃取。合并的甲苯层用无水硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到 6.72 g [5-乙基-2-氧代-亚环己基]-乙酸乙酯油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz, 277K) δ 0.935 ppm (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(12)$), 1.259 (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$), 1.31-1.45 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(11)$), 1.46-1.55 (m, 1H, H-C(5)), 1.59-1.69 (m, 1H, H-C(4)), 1.97-2.04 (m, 1H, H-C(5)), 2.296 (ddd, $J=17$ Hz, 11 Hz 和 3Hz, 1H, H-C(3)), 2.383 (m, 1H, H-C(6)), 2.615 (dt, $J=17$ 和 4 Hz, 1H, H-C(6)), 3.57 (dm, $J=17$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.17 (q, $J=7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$), 6.42 (m, 1H, H-C(7)). 赋值相应于结构式上给出的数字。

IR(膜): 在 1719, 1698 和 1200 cm^{-1} 有强吸收。

MS (EI): m/z 210(M^+), 164($M-C_2H_5OH$)⁺, 135.

c). 合成 1-(2-氯-6-甲基-苯基)-5-乙基-1,4,5,6-四氢吡啶-2-酮



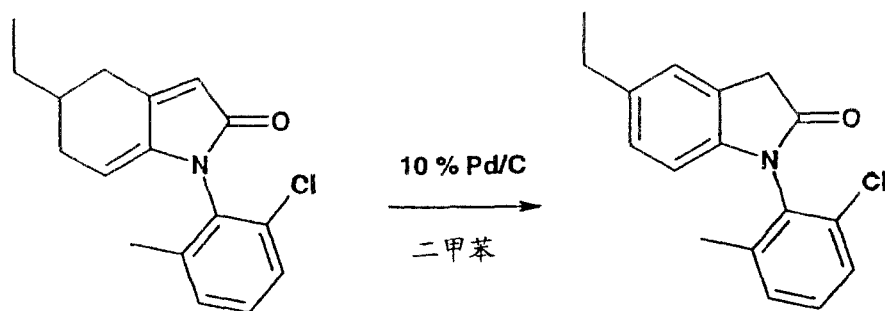
3.45 g 2-氯-6-甲基-苯胺溶于 26 ml 甲苯。加入 0.227 g 对甲苯磺酸(一水合物)，混合物加热至回流。用 75 分钟滴加 5.0 g (5-乙基-2-氧代-亚环己基)-乙酸乙酯在 13 ml 甲苯中的溶液，用水分离器收集形成的水。反应混合物加热至回流 15 小时，在此期间频繁出去凝结的溶剂并用新鲜甲苯代替。处理时，混合物冷却到 22°C，用 70 ml 饱和碳酸氢钠水溶液在强烈搅拌下处理。分离各层，甲苯相用 5% 柠檬酸水溶液洗涤，最后用 10% 氯化钠水溶液洗涤。水相用 70 ml 甲苯萃取，合并甲苯相。真空蒸发溶剂，得到 7.1 g 粗产物高度黏稠的油。粗产物的分析样品可在硅胶上用色谱提纯，用甲苯/乙酸乙酯 (9:1) 作为洗脱液，得到纯 1-(2-氯-6-甲基-苯基)-5-乙基-1,4,5,6-四氢吲哚-2-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz, 300K) δ 0.894 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(11)$), 1.34-1.43 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(10)$), 1.70-1.82 (m, 1H, H-C(5)), 1.90-2.02 (m, 1H, H-C(6)), 2.038 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(6')$), 2.28-2.40 (m, 2H, H-C(4) 和 H-C(6)), 2.87 (dd, $J_1=17\text{Hz}$ 和 $J_2=4\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 5.14 (m, 1H, H-C(7)), 5.96 (宽 s, 1H, H-C(3)), 7.3-7.5 (m, 3H, H-C(3'), H-C(4'), H-C(5')). 赋值相应于结构式上给出的数字。

IR (膜): 在 1703, 1660 和 1476 cm^{-1} 有强吸收。

MS (EI): m/z 287 (M^+), 272 ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$, 258 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 252 ($\text{M}-\text{Cl}$) $^+$.

d): 合成 N-(2-氯-6-甲基-苯基)-5-乙基-羟吲哚

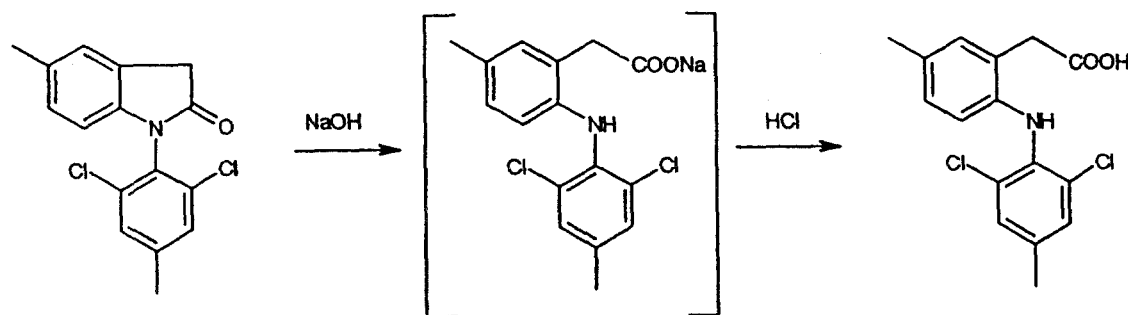


1-(2-氯-6-甲基-苯基)-5-乙基-1,4,5,6-四氢吲哚-2-酮可用常规方法,例如用 10% Pd-C 在回流的二甲苯中氧化,得到 N-(2-氯-6-甲基-苯基)-5-乙基-羟吲哚。

¹H-NMR 和 MS 谱见实施例 7g.

上述定义的式 II 内酰胺转化为上述定义的式 I 化合物,例如如下面的实施例 9 所述。

实施例 9 a): 5-甲基-2-(2',6'-二氯-4'-甲基苯胺基)苯乙酸



1.5g N-(2',6'-二氯-4'-甲基苯基)-5-甲基羟吲哚、18ml 乙醇和 1ml 水的混合物加热至回流。缓慢加入 1.9g 30% 氢氧化钠溶液,继续回流 4-5 小时。将溶液冷却到约 40°C 并缓慢地用 1.5g 浓盐酸在 12ml 水中的溶液处理直到 pH 3-4。得到的悬浮液冷却到 20°C。过滤收集结晶,用水洗涤,干燥,得到 5-甲基-2-(2',6'-二氯-4'-甲基苯胺基)苯乙酸。

Mp: 179-182°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300K, 500Mz) 2.22[s, 3H, CH₃-C(5)]; 2.32[s, 3H, CH₃-C(4')]; 3.67(s, 2H, CH₂); 6.18[d, 1H, HC(3)], 6.87[s, d, 1H, HC(4)]; 6.97(s, 1H, NH); 7.02[s, 1H,

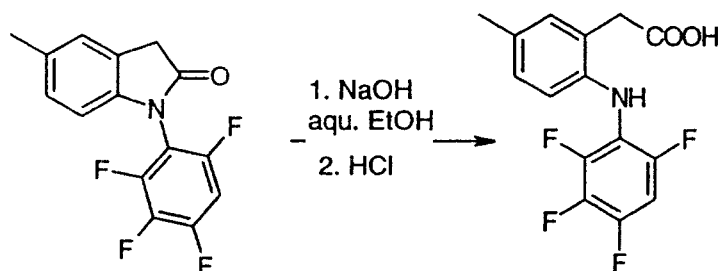
HC(6)]; 7.36[s, 2H, HC(3') 和 HC(5')]; 12.68(br. s, 1H, COOH).

实施例 9b): 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸

与 9a 相同的方法。

Mp: 152-154°C ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz, 300K) δ 2.21(s, 3H, CH₃), 3.64(s, 2H, CH₂); 6.42[dd, 1H, HC(3)], 6.90[dd, 1H, HC(4)], 7.01[d, 1H, HC(6)], 7.09(s, 1H, NH), 7.09[ddd, 1H, HC(4')], 7.23[ddd, 1H, HC(5')], 7.34[ddd, 1H, HC(3')], 12.67(s, 1H, COOH).

实施例 9c): 5-甲基-2-(2', 3', 4', 6'-四氟苯胺基)-苯乙酸



350 mg N-(2', 3', 4', 6'-四氟苯基)-5-甲基羟吲哚在 20ml 乙醇和 5 ml 水中的悬浮液通过通入氮气 1.5 小时脱气。然后加入 260mg 30% 氢氧化钠水溶液, 混合物加热至回流 6.5 小时。然后蒸馏除去大部分乙醇, 冷却混合物至室温, 随后缓慢加入 1N 盐酸 (1.05g) 至 pH 为约 3。过滤沉淀, 用乙醇/水 (1:1) 洗涤, 在室温真空干燥, 得到标题产物。

Mp: 145-146°C.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.23 (s, 3H, CH₃); 3.65 (s, 2H, CH₂-COO); 6.55 [s, 1H, HC(3)]; 6.92 [d, 1H, HC(4)]; 7.00 [s, 1H, HC(6)]; 7.20 (s, 1H, NH); 7.50 [m, 1H, HC(5')].

基本如上所述, 类似地将其它式 II 内酰胺转化为式 I 化合物。