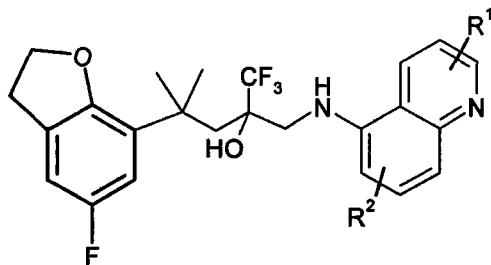
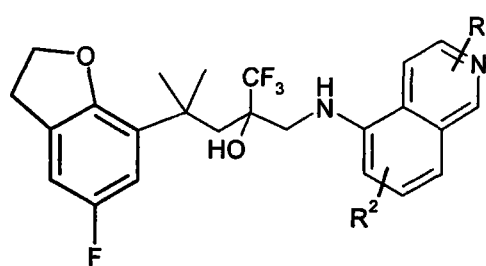




1. 通式(IIa)或(IIb)的化合物和其外消旋体或独立存在的立体异构体及其生理学相容的盐或前药



(IIa)



(IIb)

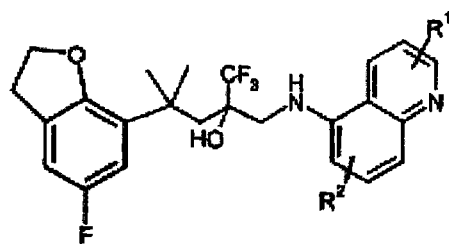
5

其中

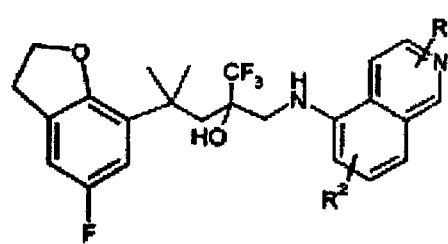
$R^1$  和  $R^2$  彼此独立地表示氢原子、 $C_{1-3}$  烷基、卤素原子、氰基、 $C_{1-3}$  烷氧基或羟基。

2. 通式(IIa)或(IIb)的化合物及其外消旋体或独立存在的立体异构体及其生理学相容的盐

10



(IIa)



(IIb)

其中

$R^1$  和  $R^2$  彼此独立地表示氢原子、 $C_{1-3}$  烷基、卤素原子、氰基、 $C_{1-3}$  烷氧基或羟基。

3. 根据权利要求1的化合物，其为 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉。

15

4. 根据权利要求1的化合物，其为 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-1-甲基异喹啉。

5. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮。

6. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉。

5 7. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉。

8. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹啉。

9. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉。

10. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉-2[1H]-酮。

11. 根据权利要求1的化合物, 其为6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉。

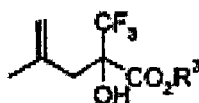
12. 根据权利要求1的化合物, 其为8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉。

13. 根据权利要求1的化合物, 其为5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基异喹诺-1(2H)-酮。

14. 根据权利要求3-13的化合物的(+)-对映异构体。

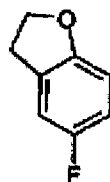
20 15. 根据权利要求3-13的化合物的(-)-对映异构体。

16. 制备通式IIa和IIb的化合物的方法, 其特征在于在使用路易斯酸催化剂下, 使异丁烯与三氟烷基丙酮酸盐反应, 形成通式XII的化合物

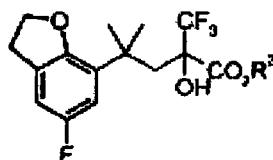


(XII)

其中  $R^3$  表示  $C_1-C_5$  烷基，如果需要，可以对其进行对映异构体分离，然后在 Friedel Crafts 烷基化反应中将其作为手性化合物或作为外消旋体与 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃反应，



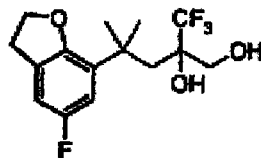
5 形成通式 X 的化合物



(X)

如果需要，可以对其进行对映异构体分离，

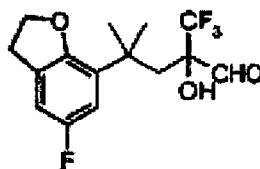
作为手性化合物或者作为外消旋体的通式 X 的化合物可以或者根据本领域技术人员已知的方法被还原，形成醇 XI



(XI)

10

然后根据也为本领域技术人员已知的方法被氧化，形成醛(III)

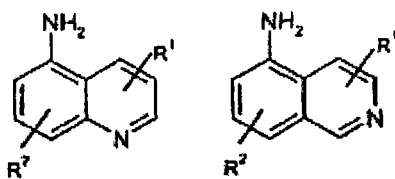


(III)

或者

15 可以根据本领域技术人员已知的方法将化合物 X 直接还原，形成醛 III，其中，之后通过在还原性胺化条件下，任选地在两个步骤中，使获得的醛(III)与 5-氨基喹啉衍生物或者与 5-氨基异喹啉衍生物反应，形成

通式 IIa 或 IIb 的化合物



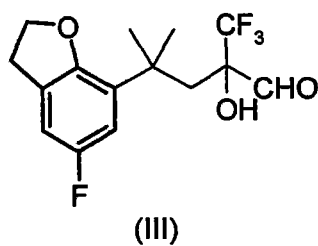
17. 根据权利要求 16 的方法,其中所述对映异构体分离在任何适宜的阶段使用柱色谱法在手性相上进行。

5 18. 根据权利要求 16 的方法,其中使用手性助剂将来自该合成的适宜的外消旋中间体阶段转化成非对映异构体盐或者非对映异构体,然后进行所述非对映异构体分离,并再裂解所述手性助剂。

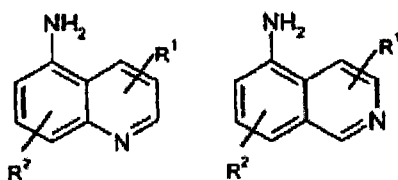
19. 用于根据权利要求 16 的所述对映异构体分离的适宜阶段为通式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X 和 XI 的化合物。

10 20. 根据权利要求 18 的手性助剂为手性碱、手性二醇、手性醇或手性酸。

21. 制备通式 IIa 和 IIb 的化合物的方法,其中在还原性胺化条件下,任选地在两个步骤中,使醛(III)



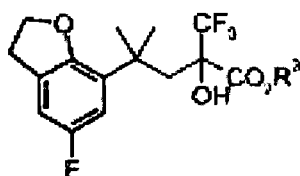
15 与 5-氨基喹啉衍生物或 5-氨基异喹啉衍生物反应



其中  $R^1$  和  $R^2$  具有在权利要求 1 中指示的含义。

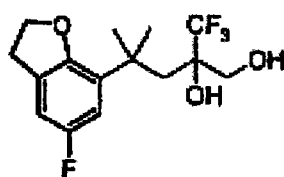
22. 根据权利要求 21 的制备通式 IIa 和 IIb 的化合物的方法,其中通式 III 的化合物通过下述方法获得:

或者根据本领域技术人员已知的方法，还原作为手性化合物或作为外消旋体使用的通式 X 的化合物，形成醇 XI



(X)

其中 R<sup>3</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基



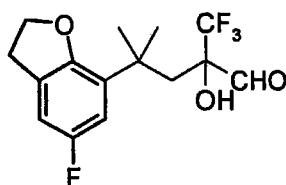
(XI)

5

接着，根据也为本领域技术人员已知的方法氧化，形成醛(III)

或者

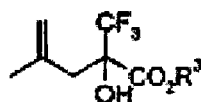
根据本领域技术人员已知的方法，直接还原作为手性化合物或作为外消旋体使用的化合物 X，形成醛 III



(III)

10

23. 根据权利要求 22 的制备通式 IIa 和 IIb 的化合物的方法，其中通式 X 的化合物通过通式 XII 的化合物获得，

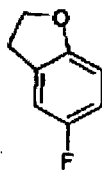


(XII)

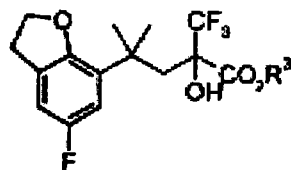
其中 R<sup>3</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基，如果需要，可以对其进行对映异构体分离，然后在 Friedel Crafts 烷基化反应中将其作为手性化合物或作为外消旋体

15

与 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃反应



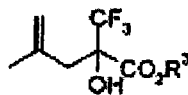
形成通式 X 的化合物



(X)

- 5 如果需要，可以对其进行对映异构体分离。

24. 根据权利要求 23 的制备通式 IIa 和 IIb 的化合物的方法，其中通式 XII 的化合物通过下述方法获得：在使用路易斯酸催化剂下，使异丁烯与三氟烷基丙酮酸盐反应，形成通式 XII 的化合物



(XII)

- 10 其中 R<sup>3</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基，如果需要，对其进行对映异构体分离。

25. 根据权利要求 16 和 24 的方法，其中所述路易斯酸催化剂为手性的。

26. 根据权利要求 14-17 的方法，其中所述原料被以手性的方式使用。

- 15 27. 根据权利要求 22-24 的方法，其中对在每种情况下获得的中间产物进行对映异构体分离，或者在与手性助剂反应后进行非对映异构体分离。

28. 权利要求 1 的化合物用于制备药剂的用途。

29. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗炎症性疾病的药剂的用途。

30. 权利要求 1 的化合物用于制备局部给药的药剂的用途。

31. 药物制剂，其包含至少一种权利要求 1 的化合物或其混合物及药学相容的载体。

32. 用于治疗炎症性疾病的方法，其中局部给药通式 IIa 或 IIb 的化  
5 合物或其混合物。





优选的。

所述 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基可以为直链的或支链的，代表甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基或 3-甲基丁基。

5 甲基或乙基为优选的。

基团 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 优选地表示氢、C<sub>1-3</sub> 烷基、卤素或羟基。特别优选地为氢、甲基、氯和羟基。

因此，本发明的特定主题涉及通式 IIa 和 IIb 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 彼此独立优选地表示氢、C<sub>1-3</sub> 烷基、卤素或羟基。

10 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 彼此独立地表示氢、甲基、氯或羟基的式 I 和 IIb 的化合物为特别优选的。

本发明的一个特别的方面为通式 IIa 的化合物。

术语“局部”包括根据本发明的化合物的任何可能的给药，其使得活性成分可能在作用部位直接穿透。

15 因为存在不对称中心，根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物可以作为不同的立体异构体存在。所述外消旋体和所述独立存在的立体异构体都属于本发明的主题。

特别地，实施例 1、2、3、4、5、11 和 12 的独立存在的立体异构体，即(+)-对映异构体和(-)-对映异构体，为本发明的特定主题。

20 如果根据本发明的化合物包含处于所述喹啉基或异喹啉基氮原子 α-位的羟基，则它们也通过酮-烯醇互变异构的存在来区别。根据本发明，即使例如在试验部分仅仅提到了两种互变异构形式的一种，其两种形式都属于本发明的主题的一部分。

特别地，本发明的主题为：

25 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉，

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-1-甲基异喹啉)，

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮,

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉,

5 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉,

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹啉,

10 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉,

5-[4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉-2[1H]-酮,

6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

15 8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基异喹诺-1(2H)-酮, 以及它们单独的对映异构体:

20 2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉),

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-1-甲基异喹啉,

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮,

25 2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉,

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉,

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹啉,

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉,

5 2(R)-5-[4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉-2[1H]-酮,

2(R)-6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

10 2(R)-8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

2(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉-1(2H)-酮,

2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉),

15 2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-1-甲基异喹啉),

2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮,

20 2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉,

2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉,

2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹啉,

25 2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉,

2(S)-5-[4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉-2[1H]-酮,

2(S)-6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

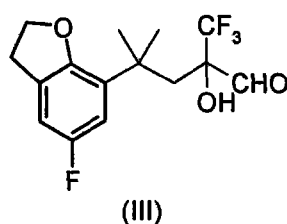
2(S)-8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉,

5 2(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基异喹诺-1(2H)-酮。

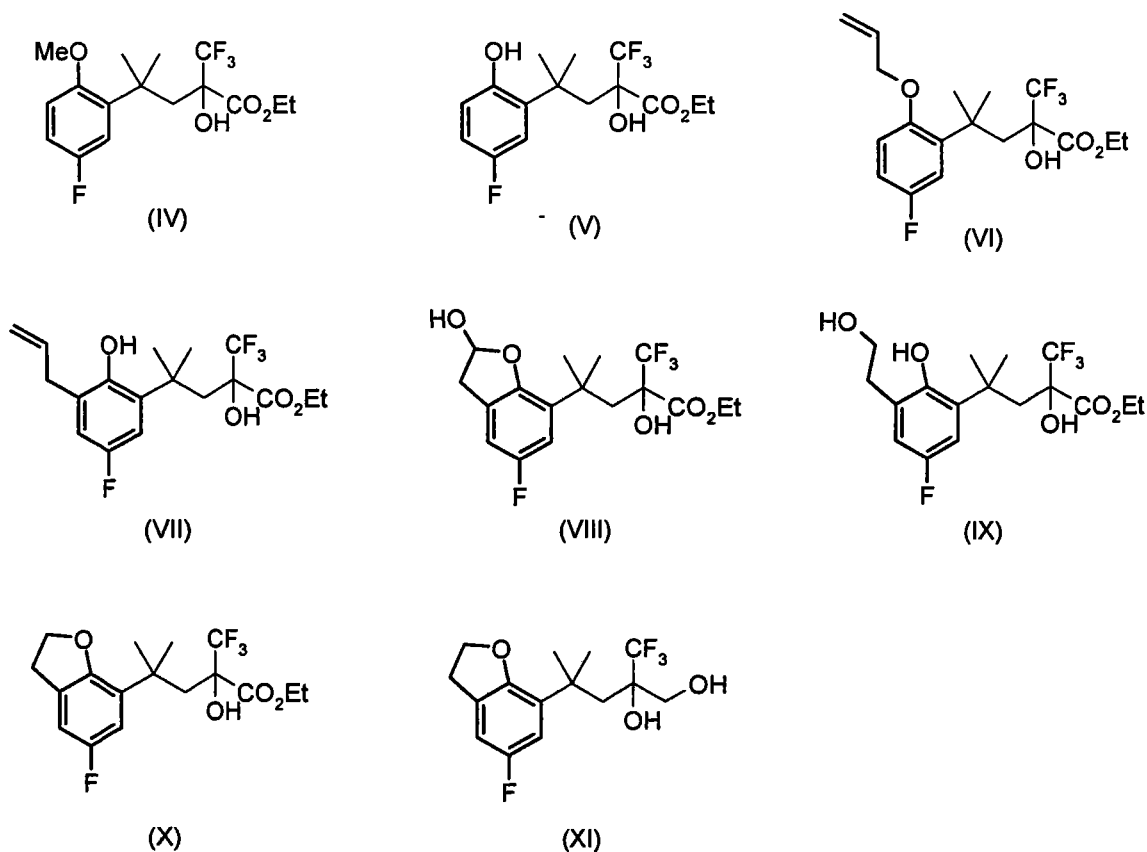
特别优选的为 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉和其独立存在的对映异构体  
 10 2-(R)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉和 2-(S)-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉。

用于制备 WO98/54159、WO00/32584 和 WO02/10143 的化合物的方法也可用于制备根据本发明的化合物。为了键合所述喹啉或异喹啉基团, 其为根据本发明的化合物的特征, 可以执行下述方法步骤:

15 标题化合物(IIa)和(IIb)可以通过例如用 5-氨基喹啉或 5-氨基异喹啉还原性胺化式(III)的化合物来合成, 其中, 在存在酸的情况下, 例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠被认为是还原剂。

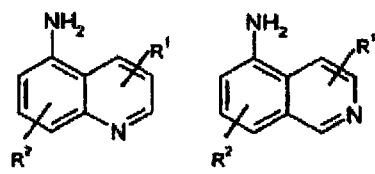


20 醛的合成从例如化合物(IV)(WO0032584)开始, 通过下述方法来完成: 裂解甲醚, 烯丙基化得到的苯酚(V), 将烯丙醚(VI)重排成(VII), 二羟基化和二醇裂解双键并形成乳醇(VIII), 将乳醇还原成二醇(IX), 闭环成二氢苯并呋喃(X), 将酯还原成醇(XI), 其最终被氧化成醛(III)。



上述的酯优选地为乙酯，但可以为 $-\text{COOR}^3$ 型的酯，其中 $\text{R}^3$ 表示 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基。

本发明的特定主题为在还原性胺化条件下，任选地在两个阶段中，  
5 通过所述醛(III)与5-氨基喹啉衍生物或5-氨基异喹啉衍生物反应，生成通式(IIa)和(IIb)的化合物



其中 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 具有权利要求1中关于式IIa和IIb的化合物所指示的含义。

本发明的另一个主题为制备醛(III)，其可以通过如下方法获得：根据  
10 据本领域技术人员已知的方法，还原作为手性化合物或作为外消旋体使用的其中 $\text{R}^3$ 表示 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基的通式X的化合物，形成醇(XI)，接着根据也为本领域技术人员已知的方法氧化，形成醛，或者根据本领域技术人员已知的方法，直接将酯X简化地还原成醛。

本发明的另一主题为制备通式X的化合物的方法，其可以通过

Friedel-Crafts 烷基化 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃，接着进行对映异构体分离来获得。

用于制备式 IIa 和 IIb 的化合物的另一种方法如下进行：

在路易斯酸催化剂的使用下，所述催化剂例如  $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{Ti}(\text{OR}^3)_4$ 、  
5  $\text{TiCl}_2(\text{OR}^3)_2$ 、 $\text{TiBr}_2(\text{OR}^3)_2$ 、 $\text{PdCl}_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OR}^3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{OR}^3)_2$ 、 $\text{PdBr}_2(\text{OR}^3)_2$ 、  
 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{ZnBr}_2$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{AlBr}_3$ 、 $\text{AlEtCl}_2$ 、 $\text{AlMe}_2\text{Cl}$ 、Cu 盐例如  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、  
 $\text{CuCl}_2$ 、 $\text{CuBr}_2$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、手性催化剂例如  $(\text{BINOL})_2\text{TiCl}_2$ 、 $(\text{BINAP})_2\text{TiCl}_2$ 、  
 $(\text{BINOL})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{BINAP})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{BINOL})_2\text{TiBr}_2$ 、 $(\text{BINAP})_2\text{TiBr}_2$ 、  
 $(\text{BINOL})_2\text{PdBr}_2$ 、 $(\text{BINAP})_2\text{PdBr}_2$ ，优选  $\text{FeCl}_3$ ，其中  $\text{R}^3$  表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基，  
10 使异丁烯与三氟乙基丙酮酸盐反应，形成 2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊  
-4-烯酸乙酯 XII。然后，在另一个反应步骤中，使该反应产物与 5-氟-2,3-  
二氢苯并呋喃反应，获得式(X)的化合物。根据本领域技术人员已知的方法，  
将该酯还原成醇(XI)，接着氧化成醛(III)，或者将酯(X)还原成醛  
(III)，产生通式 IIa 和 IIb 的化合物的直接前体醛，然后可通过在还原性  
15 胺化条件下，通过醛(III)与相应的喹啉胺或异喹啉胺反应来得到所述通  
式 IIa 和 IIb 的化合物，如已在现有技术中描述的。在酯(XII)或酯(X)的  
阶段中，可以进行对映异构体分离。而且，醇(XI)适于对映异构体分离。  
然后，手性酯的单独插入产生通式 IIa 和 IIb 的对映异构体纯的化合物。

本发明的另一主题为通过下述方法制备其中  $\text{R}^3$  表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基的通  
20 式 XII 的化合物：在使用路易斯酸催化剂下，使异丁烯与三氟烷基丙酮  
酸盐反应，并将反应产物分离成对映异构体。

作为用于异丁烯与三氟乙基丙酮酸盐反应的溶剂，例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、四  
氢呋喃、二噁烷和二乙醚为适宜的。

本发明的一个特定的方面为手性路易斯酸催化剂用于根据本发明  
25 的方法的用途。

本发明的一个方面为在所述合成的任何阶段中，使用柱色谱法在手  
性相上进行对映异构体分离。在式 IIa 或 IIb 的化合物的阶段中的分离  
为本发明的一个特别的方面。在酯 XII 或 X 的阶段中的对映异构体分离

为本发明的另一重要方面。

本发明的另一个方面为使用手性助剂合成的适宜的外消旋中间体阶段的分离。所述外消旋中间体阶段可以或者用手性助剂例如碱转化成非对映异构的盐，或者用手性助剂转化成非对映异构体，接着进行非对映异构体分离。然后，再裂解所述手性助剂，并可回收。

适宜的手性助剂为本领域技术人员已知的，可在例如图书“Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis”，J. Seyden-Penne, Wiley Verlag, New York (1995)中找到。

用于分离外消旋中间体阶段的适宜的中间体阶段为例如：

- 10 a) 所有具有至少一个醇功能基的前体；在这一点上，手性酸作为助剂是适宜的。
- b) 醛前体，例如醛(II)，其在将所述酯还原成醇(XI)，接着氧化成醛(III)，或者将酯(X)还原成醛(III)后获得；而且，其他的酯前体任选地也可被转化成用于对映异构体分离的醛。在这方面，助剂15 为手性二醇，然后，其形成非对映异构的缩酮，其可以被分离并接着再被裂解。
- c) 所有可以任选地根据本领域技术人员已知的方法通过裂解存在的酯功能基或通过氧化低级氧化阶段的化合物从所述酯前体获得的酸；手性醇或手性胺可在此用作助剂。
- 20 d) 包含酯功能基的所有前体可以通过再酯化转化成非对映异构的酯，然后，其可以如在 c)中所述进行处理。

如果根据本发明的化合物作为外消旋混合物存在，它们可以根据本领域技术人员熟知的外消旋体分离的方法分离成纯的旋光体。例如：所述外消旋混合物可通过色谱法在适当的旋光载体材料(CHIRALPAK 25 AD<sup>®</sup>)上分离成纯异构体。适宜的前体为通式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X 和 XI 的化合物。

也可能用旋光酸来酯化在通式(IIa)和(IIb)的外消旋化合物或适宜的前体中的游离羟基，并分离通过分馏结晶或色谱法获得的非对映异构体



的酯，并将每种情况下所分离的酯皂化成旋光纯的异构体。可使用苦杏仁酸、樟脑磺酸或酒石酸作为旋光酸。如本领域技术人员已知的，可任选地回收所述助剂。

因此，本发明的特定主题为如在上述两种备选方案中的一种表示的方法，其特征在于：所述非对映异构体分离在任何适宜阶段中通过用手性酸酯化醇功能基、分离非对映异构体并皂化，回收或不回收所述手性助剂来进行。

在通式(IIa)和(IIb)的化合物以盐存在的情况下，其可以为例如：盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、甲磺酰盐(mesylate)、柠檬酸盐或琥珀酸盐的形式。

前药被定义为与所要求保护的化合物相比，任选地仅略微改变的化合物，其属于或不属于所要求保护的等同物，并通过在生物体内代谢或与生物体接触而裂解成要求保护的化合物。所述前药接受至少一个生物转化(biotransformatory)步骤，直到释放要求保护的化合物，其接着发挥它们的药理学效应。

借助重组产生的受体检查各物质与糖皮质激素受体(GR)和其他甾族激素受体(盐皮质激素受体(MR)、孕酮受体(PR)和雄激素受体(AR))的结合。使用已被杆状病毒感染的 Sf9 细胞的提取物进行结合实验，所述杆状病毒包含用于相应的甾族激素受体的编码序列。与对照品<sup>[3H]</sup>-地塞米松相比，这些物质显示出对 GR 从高到非常高的亲和力。

而且，在本文中描述的式(IIa)和(IIb)的喹啉和异喹啉显示出对糖皮质激素受体的高选择性。

认为对细胞因子、粘着分子、酶及其他促炎症因子(pro-inflammatory factor)转录的 GR 介导的抑制是糖皮质激素的抗炎作用的一种重要分子机制。该抑制作用通过 GR 与其他转录因子例如 AP-1 和 NF-κ-B 的相互作用产生(综述参见 Cato, A. C. B.和 Wade, E., BioEssays 18, 371-378, 1996)。

根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物抑制人单核细胞系 THP-1 中由脂多糖(LPS)诱导的细胞因子 IL-8 的分泌。用可商购获得的 ELISA 试剂盒测定上清液中细胞因子的浓度。(地塞米松的功效=100%); 实施例 1  $IC_{50}=5.9$  nmol (74%功效); 实施例 10,  $IC_{50}=21$  nmol (86%功效); 实施例 11,  $IC_{50}=8.5$  nmol (61%功效); 泼尼松龙,  $IC_{50}=13$  nmol (96%功效)。

通过测试在大鼠和/或小鼠中巴豆油诱发的炎症(J. Exp. Med. (1995) 182, 99-108)来测试通式(IIa)和(IIb)的化合物在动物实验中的抗炎作用。为此, 将在乙醇溶液中的巴豆油局部施用至动物耳朵。同时局部给药所述测试物质。在 16 至 24 小时后, 测量耳重作为炎性水肿的量度, 测量过氧化物酶活性作为粒细胞侵入的量度, 并测量弹性酶活性作为嗜中性粒细胞侵入的量度。在该测试中, 局部给药后, 通式(IIa)和(IIb)的化合物抑制上述三种炎症参数。

糖皮质激素治疗最常见的不期望的作用之一是所谓的“甾族糖尿病” [参见 Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Principles, Pharmacology and Therapy Guidelines], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]。其原因是通过诱导对此负责的酶以及通过蛋白质降解生成的游离氨基酸(糖皮质激素的分解代谢作用)而在肝脏中刺激糖异生。肝脏中分解代谢的关键酶是酪氨酸氨基转移酶(TAT)。可以通过光度测量测定来自治疗的大鼠肝细胞瘤细胞的细胞培养物中的该酶的活性。用测试物质处理细胞 24 小时, 然后测定 TAT 活性。通式(IIa)和(IIb)的化合物以微小的程度诱导在该测试中的酪氨酸氨基转移酶(地塞米松的功效=100%); 实施例 1,  $EC_{50}=3.7$  nmol (93%功效); 实施例 10,  $EC_{50}=10$  nmol (92%功效); 实施例 11,  $EC_{50}=4.0$  nmol (86%功效); 泼尼松龙,  $EC_{50}=2.6$  nmol (103%功效)。

尤其是在局部治疗后存在的另一种不期望的作用为诱导皮肤萎缩, 其导致皮肤的厚度、弹性的损失, 并最终导致皮肤的机械抗性损失。可

在大鼠中测定物质诱导皮肤萎缩的可能性。每日用测试物质以等效剂量局部处理所述动物，处理 18 天。利用皮肤褶皱厚度测量，可以追踪在处理时间内所述皮肤厚度的减少。

与丙酸氯氟美松相比，其在 0.01% 的浓度下(获得最大抗炎作用)引起  
5 皮肤厚度减少 65%，在实施例 1 中，在 0.1% 的浓度下可测定到仅减少 41% (获得最大的抗炎作用)。

该优点也可相对于来自申请 WO 03/082827 的物质看出；例如实施例 36 的优性异构体已经在 0.06% 的浓度(最大的抗炎作用)下诱导皮肤厚度减少 60%。

10 而且，基于根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物的抗炎作用和抗过敏、免疫抑制和抗增殖作用，它们可用作治疗或预防在哺乳动物和人类中的下述病理状况的药物；特别是用于局部给药：

在这种情况下，术语“疾病”代表下述适应证：

(i) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的肺病：

- 15
- 任何起因的慢性阻塞性肺病，主要是支气管哮喘
  - 不同起因的支气管炎
  - 成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，急性呼吸窘迫综合征
  - 支气管扩张
  - 各种形式的限制性肺病，主要是过敏性肺炎，

20

  - 各种形式的肺水肿，主要是中毒性肺水肿；例如放射  
所致的肺炎
  - 结节病和肉芽肿病，主要是 Boeck 病

(ii) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的风湿性疾病/自身免疫性疾病/关节病：

- 25
- 各种形式的风湿性疾病，特别是类风湿性关节炎、急性风湿热、风湿性多肌痛、Behçet's 疾病
  - 反应性关节炎
  - 其他起因的炎性软组织疾病

- 关于关节变性病的关节炎症状(关节病)
- 创伤性关节炎
- 白癜风
- 任何起因的胶原病，例如系统性红斑狼疮、硬皮病、
- 5 多发性肌炎、皮肌炎、斯耶格伦氏综合征、Still 综合征、费尔蒂综合征
- 结节病和肉芽肿病
- 软组织风湿病
- (iii) 伴随炎症和/或增生过程的过敏或伪变态疾病 (pseudoallergic
- 10 disease)
- 各种形式的过敏反应，例如昆克水肿、枯草热、昆虫咬伤、对药物、血液衍生物、造影剂等的过敏反应、过敏性休克、荨麻疹、过敏和刺激性接触性皮炎、过敏性血管疾病
- 过敏性脉管炎
- 15 (iv) 脉管炎症(血管炎)
- 结节性全动脉炎、颞动脉炎、结节性红斑
- Polyarteris nodosa
- 韦格纳肉芽肿病
- 巨细胞动脉炎
- 20 (v) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的皮肤病：
- 特应性皮炎(主要在儿童中)
- 所有形式的湿疹，如：特应性湿疹(主要在儿童中)
- 任何起因的皮疹或皮肤病
- 银屑病和类银屑病类
- 25 -毛发红糠疹
- 不同有害作用(noxae)如辐射、化学品、烧伤等引起的红斑病

- 大疱性皮肤病，比如：例如自身免疫寻常天疱疮、大疱性类天疱疮
- 苔藓病
- 瘙痒症(例如：过敏源的)
- 5 -脂溢性湿疹
- 酒渣鼻
- 渗出性多形性红斑
- 龟头炎
- 外阴炎
- 10 -血管疾病的现象
- 脱发如斑秃
- 皮肤淋巴细胞瘤
- (vi) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的肾病:
  - 肾病综合征
  - 15 -所有肾炎，例如肾小球肾炎
- (vii) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的肝病:
  - 急性肝细胞分解
  - 不同起因例如病毒性、中毒性或药物诱发的急性肝炎
  - 慢性侵袭性和/或慢性间歇性肝炎
- 20 (viii) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的胃肠疾病:
  - 局限性回肠炎(克隆氏病)
  - 溃疡性结肠炎
  - 胃炎
  - 反流性食管炎
  - 25 -其他起因的溃疡性结肠炎，如：先天性口炎性腹泻
- (native sprue)
- (ix) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的直肠病:
  - 肛门湿疹

- 肛裂
- 痔疮
- 特发性直肠炎
- (x) 伴随炎症、过敏和/或增生过程相关的眼病:
  - 5 -过敏性角膜炎、葡萄膜炎、虹膜炎
  - 结膜炎
  - 睑缘炎
  - 视神经炎
  - 脉络膜炎
  - 10 -交感性眼炎
- (xi) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的耳-鼻-喉区域的疾病:
  - 过敏性鼻炎、枯草热
  - 外耳炎，如：接触性皮炎、感染等引起的外耳炎
  - 中耳炎
- 15 (xii) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的神经病:
  - 脑水肿，主要是肿瘤诱导的脑水肿
  - 多发性硬化
  - 急性脑脊髓炎
  - 脑膜炎
  - 20 -各种惊厥形式，例如：婴儿点头状痉挛
  - 急性脊髓损伤
  - 中风
- (xiii) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的血液病，例如：霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、血小板增多症、红细胞增多症
  - 25 -获得性溶血性贫血
  - 特发性血小板减少症
- (xiv) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的肿瘤疾病，例如：癌或肉瘤
  - 急性淋巴性白血病

- 恶性淋巴瘤
  - 淋巴肉芽肿病
  - 淋巴瘤
  - 广泛转移，主要在乳腺癌、支气管癌和前列腺癌中
- 5 (xv) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的内分泌疾病，例如：
- 内分泌眼眶病(Endocrine orbitopathy)
  - 甲状腺中毒危象
  - De Quervain 甲状腺炎
  - 桥本甲状腺炎
- 10
- 巴西多氏病
  - 肉芽肿性甲状腺炎
  - 淋巴结样甲状腺肿
- (xvi) 器官和组织移植物，移植物抗宿主疾病：
- (xvii) 严重休克状态，例如：过敏性休克、全身炎症反应综合征(SIRS)
- 15 (xviii) 以下病症中的替代治疗：
- 先天性原发性肾上腺功能不全，例如：先天性肾上腺生殖器综合征
  - 获得性原发性肾上腺功能不全，例如：阿狄森氏病、自身免疫性肾上腺炎、感染后肿瘤、转移等
- 20
- 先天性继发性肾上腺功能不全，例如：先天性垂体功能减退
  - 获得性继发性肾上腺功能不全，例如：感染后肿瘤等
- (xix) 伴随炎症、过敏和/或增生过程的呕吐：
- 例如在细胞抑制药诱发的呕吐中与 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂组合
- 25 (xx) 炎症来源的疼痛，例如腰痛
- (xxi) 其他不同阶段的疾病，包括 I 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)、骨关节炎、Guillain-Barré 综合症、经皮腔内血管成形术后的再狭窄、阿尔茨海默病、急性痛和慢性痛、动脉硬化、再灌注损伤、充血性心力衰竭、

心肌梗死、热伤、创伤继发的多种器官损伤、急性化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎以及与血液透析相关的综合症、白细胞去除法和粒性白细胞转移。

局部给药根据本发明的化合物或其混合物用于治疗(i)、(ii)、(iii)、  
5 (v)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xv)和(xxi)项下列出的疾病是优选的。

本发明还涉及联合治疗或组合制剂，其中式(I)的糖皮质激素受体(GR)激动剂或其药学可接受的盐或者含有式(I)的 GR 激动剂或其药学可接受的盐的药物组合物与一种或多种用于治疗上述疾病之一的药物同时(任选地在同一组合物中)或依次给药。例如用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、  
10 COPD (慢性阻塞性肺病)、哮喘或过敏性鼻炎，本发明的 GR 激动剂可以与一种或多种治疗该病症的药剂组合。当式(I)的 GR 激动剂或其药学可接受的盐的这样的组合通过吸入给药，则与之组合的药剂可以选自以下所列：

- PDE4 抑制剂，包括同工型 PDE4D 的抑制剂；
- 15 -选择性 $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂，例如：间羟异丙肾上腺素、异丙去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、舒喘灵、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、特布他林、奥西那林、甲磺酸比托特罗、吡布特罗或 indacaterol；
- 毒蕈碱性受体拮抗剂(例如 M1、M2 或 M3 拮抗剂，例如选择性更强的 M3 拮抗剂)，例如异丙托溴铵、噻托溴铵、  
20 氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平；
- 趋化因子受体功能调节剂(例如 CCR<sup>1</sup> 受体拮抗剂)；或
- p38 激酶功能抑制剂。

此外，根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物可用于治疗或预防上文没有提及的、目前对其使用合成糖皮质激素的另外的病理状态(这点  
25 参见 Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Principles, Pharmacology and Treatment Guidelines], Wissenschaftliche



Verlagsgesellschaft mbH [Scientific Publishing Co.], Stuttgart, 1998)。

所有先前提及的(i)至(xx)的适应证在 Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Principles, Pharmacology and Treatment Guidelines], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH [Scientific Publishing Co.], Stuttgart, 1998 中有更详细的描述。

对于在上述病理病症中的治疗作用,适宜的剂量不同,并取决于例如通式(IIa)和(IIb)的化合物的活性强度、宿主、给药类型、将被治疗的病症的类型和严重程度,以及其用作预防剂还是治疗剂。

10 本发明涉及根据本发明的化合物用于制备药剂的用途。

而且,本发明提供:

(i) 本发明的式(IIa)和(IIb)的化合物之一或其混合物用于制备治疗“疾病”的药物的用途;

15 (ii) 一种治疗“疾病”的方法,所述方法包括给药一定量的根据本发明的化合物,其中所述量抑制所述疾病,且所述量的所述化合物被给予需要该药物的患者;

(iii) 一种用于治疗“疾病”的药物组合物,所述治疗包括根据本发明的化合物之一或其混合物和至少一种药学助剂和/或载体。

20 特别地,使用根据本发明的化合物治疗炎症性疾病是本发明的一个主题。

一般而言,当本发明的化合物日剂量包括 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重至 100,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重的范围时,可以预期在动物中有令人满意的结果。在较大的哺乳动物例如人类的情况下,推荐日剂量为 1  $\mu\text{g}$  至 100,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重。优选剂量为 10 至 30,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重,更优选的剂量为 10 至 10,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  25 体重。例如:该剂量适于每日给药若干次。

基于这些新化合物的药物制剂以本领域已知的方法配制,其通过将活性成分与盖仑制剂中通常使用的载体、填充剂、影响分解的物质、粘合剂、湿润剂、润滑剂、吸收剂、稀释剂、矫味剂、着色剂等一起加工

并转化为期望的给药形式来制备。在这种情况下，参考 Remington's Pharmaceutical Science, 第 15 版, Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)。适于局部给药的添加剂为特别优选的。

对于口服给药，片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、  
5 锭剂、混悬剂、乳剂和溶液剂为特别适宜的。

对于肠胃外给药，注射制剂为合适的。

对于关节内注射，可使用相应制备的晶体混悬剂。

对于肌内注射，可使用含水和油的注射溶液剂或混悬剂以及相应的  
贮存(depot)制剂。

10 对于直肠给药，所述新化合物可按栓剂、胶囊剂、溶液剂(例如灌  
肠剂的形式)、软膏剂的形式用于全身和局部治疗。

对于所述新化合物的肺部给药，可按气雾剂和吸入剂的形式使用所  
述新化合物。

对于眼、外耳道、中耳、鼻腔和鼻旁窦的局部施用，所述新化合物  
15 可在相应药物制剂中作为滴剂、软膏剂和酊剂使用。

对于局部施用，合适的制剂为凝胶剂、软膏剂、脂肪软膏(fatty  
ointment)、乳膏剂、糊剂、散剂、乳剂、溶液剂和混悬剂。通式(IIa)和  
(IIb)的化合物在这些制剂中的剂量应为 0.01%至 20%以获得足够的药理  
学作用。

20 本发明还包括根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物作为治疗活性  
成分。此外，根据本发明的通式(IIa)和(IIb)的化合物作为治疗活性成分  
并与药学相容的且可接受的助剂和载体一起，这是本发明的一部分。

本发明还包括含有根据本发明的药学活性化合物之一或其混合物  
或其药学相容的盐和药学相容的盐或药学相容的助剂和载体的药物组  
25 合物。

下述实施例用于更详细地说明本发明，而不意味着限制本发明。其没有在实验范围内公开的重要前体的合成已为现有技术，且可从例如 WO 98/54159 和 WO 02/10143、WO 03/082280 或 WO 03/082827 中得到。

## 5 实验

### 实施例 1

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉

10

4-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

将 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯(WO 00/32584) (10.83 g, 30.74 mmol)在二氯甲烷(200 ml)中的溶液与 1 M 三溴化硼-氯仿溶液(60 ml)混合，同时在冰浴中冷却，并在 2-4℃ 搅拌 3 小时。将该批料倾入在冰与饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液上，搅拌 30 分钟，同时用冰冷却。分离有机相，用二氯甲烷提取水相两次以上。用饱和 NaCl 溶液洗涤所合并的有机萃取液，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发浓缩。残余物经用己烷-乙酸乙酯的柱色谱(硅胶)，得到 5.36 g 的产物。用乙酸乙酯萃取水相，又得到 4.0 g 的产物。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ=1.22 (t,3H), 1.41 (s,3H), 1.47 (s,3H), 2.52 (d,1H), 2.87 (d,1H), 3.55 (br.,1H), 3.76 (dq,1H), 4.11 (dq,1H), 5.01 (s,1H), 6.59 (dd,1H), 6.77 (ddd,1H), 6.90 (dd,1H)。

4-(2-烯丙氧基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

25 将碳酸钾(4.15 g, 30 mmol)和烯丙基溴(2.16 ml, 25 mmol)加入到 4-(5-氟-2-羟基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯(5.36 g, 15.84 mmol)的 DMF(50 ml)溶液中，同时用冰冷却。在 2℃ 2 小时后和室温 2 小时后，将该批料倾在冰水上，用己烷-醚 2:1 萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机萃

取液并真空蒸发浓缩。经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱得到 5.7 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.18$  (t,3H), 1.39 (s,3H), 1.45 (s,3H), 2.54 (d,1H), 2.91 (d,1H), 3.48 (br.,1H), 3.65 (dq,1H), 4.09 (dq,1H), 4.55  
5 (dt, 2H), 5.31 (dq,1H), 5.45 (dq,1H), 6.09 (ddt, 1H), 6.76 (dd,1H), 6.84 (ddd,1H), 6.91 (dd,1H)。

#### 4-(3-烯丙基-5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

将 4-(2-烯丙氧基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯  
10 (5.65 g, 14.93 mmol)在微波中加热 10 分钟至  $230^\circ\text{C}$ 。所述反应混合物经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱纯化。得到 3.31 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.23$  (t,3H), 1.40 (s,3H), 1.45 (s,3H), 2.60 (d,1H), 2.78 (d,1H), 3.37 (d,2H), 3.49 (br.,1H), 3.83 (dq,1H), 4.14 (dq,1H), 5.09 (br.,1H), 5.23 (dq,1H), 5.26 (dq,1H), 5.99 (ddt, 1H), 6.72  
15 (dd,1H), 6.83 (dd,1H)。

#### 4-(5-氟-2-羟基-3-(2-羟基乙基)苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

将在丙酮(214 ml)和水(32 ml)中的 4-(3-烯丙基-5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯(4.9 g, 12.95 mmol)与 N-甲基吗琳氧化物-水合物(1.75 g, 12.95 mmol)和 0.4 ml 的四氧化锇溶液(在叔丁醇中 2.5  
20 重量%), 同时用冰冷却。在  $2^\circ\text{C}$  30 分钟后和室温 16 小时后, 将该批料与另外 0.3 ml 的四氧化锇溶液混合, 并在室温下搅拌 3 天。关于后处理, 在旋转蒸发仪中蒸馏出丙酮, 将残余物收集在乙酸乙酯(200 ml)和水(150 ml)中, 分离各相。用乙酸乙酯萃取水相两次以上, 用饱和 NaCl  
25 溶液洗涤合并的乙酸乙酯萃取液, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并蒸发浓缩。经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱得到 5.27 g 的 4-(3-(2,3-二羟丙基)-5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯。在氮气下, 后者(5.2 g, 12.6 mmol)与在 THF(75 ml)和水(12.5 ml)中的高碘酸钠(5.39, 25.2 mmol)搅拌

24 小时。蒸发浓缩该批料，并用乙酸乙酯萃取含水残余物三次。用饱和 NaCl 溶液洗涤所合并的有机相，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发浓缩。经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱得到 4.3 g 的 4-(5-氟-2-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯。将其的 4.1 g (10.78 mmol) 溶解在甲醇(150 ml)中，该溶液分批与硼氢化钠(586 mg, 15 mmol)混合，并在室温搅拌 30 分钟。用乙酸调节 pH 为 7.5，蒸发浓缩所述反应混合物。将残余物收集在乙酸乙酯(200 ml)和饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(75 ml)中，分离各相，用饱和 NaCl 溶液洗涤有机相，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发浓缩，由此累积得到 4.01 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ =1.23 (t,3H), 1.40 (s,3H), 1.47 (s,3H), 2.59 (d,1H), 2.76-2.92 (m,2H), 2.91 (d,1H), 3.85 (dq,1H), 3.98 (m,2H), 4.05 (dq,1H), 6.67 (dd,1H), 6.81 (dd,1H)。

#### 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

将 4-(5-氟-2-羟基-3-(2-羟基乙基)苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯(3.90 g, 10.2 mmol)与三苯基磷(3.14 g, 12 mmol)和三乙胺(2.1 ml, 15 mmol)溶解在乙腈(150 ml)，与四氯化碳(2 ml)混合，在室温和氮气气氛中搅拌 3 天。在旋转蒸发仪中馏出溶剂，将残余物收集在乙酸乙酯(200 ml)和水(75 ml)中，分离各相。分离乙酸乙酯相，用饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发浓缩。经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱得到 3.31 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ =1.21 (t,3H), 1.35 (s,3H), 1.40 (s,3H), 2.43 (d,1H), 2.74 (d,1H), 3.15 (m,2H), 3.56 (br.,1H), 3.73 (dq,1H), 4.13 (dq,1H), 4.58 (t,2H), 6.68 (dd,1H), 6.77 (dm,1H)。

#### 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基-1,2-戊二醇

将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯(3.2 g, 8.78 mmol)在乙醚(150 ml)中的溶液与氢化铝锂(683 mg, 18

mmol)混合, 同时用冰冷却, 在 2℃ 搅拌 1 小时, 并在室温下搅拌 6 小时。将该批料冷却至 3℃, 向其中滴加饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(1.5 ml), 在 3℃ 搅拌 30 分钟, 且在室温下搅拌 16 小时。吸出无色沉淀并用醚洗涤。蒸发浓缩所合并的滤液, 并经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱纯化。累积得到 2.65 g 的产物, 呈无色结晶固体。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ =1.39 (s,3H), 1.47 (s,3H), 2.21 (d,1H), 2.46 (d,1H), 2.89 (br.,1H), 3.17 (t,2H), 3.41 (dm,1H), 3.49 (d,1H), 4.57 (t,2H), 6.80 (d,2H)。

#### 10 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛

在氮气氛下, 将吡啶-三氧化硫络合物(3.82 g, 24 mmol)加入到 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基-1,2-戊二醇(2.61 g, 8.1 mmol)、二甲亚砜(28.6 ml)和三乙胺(5.6 ml, 40 mmol)的二氯甲烷(85 ml)溶液中。在室温下搅拌该批料 3 小时, 并与饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(50 ml)混合, 在室温下搅拌 30 分钟, 用乙醚(250 ml)稀释。分离各相, 用乙醚萃取水相。用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤所合并的有机相, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发浓缩。残余物经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱, 得到 2.19 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ =1.35 (s,3H), 1.42 (s,3H), 2.20 (d,1H), 3.17 (t,2H), 3.28 (d,1H), 3.62 (s,1H), 4.59 (m,2H), 6.63 (dd,1H), 6.81 (dm,1H), 9.08 (s,1H)。

#### 2-甲基-5-硝基喹啉

在内温 0-10℃(干冰冷却)下, 于 45 分钟内将 2-甲基喹啉(108.3 ml, 0.80 mol)滴加至 65%硝酸(61 ml, 0.88 mol)中。1 小时后, 吸出沉淀的硝酸盐, 在内温 0-6℃下, 将其分批加入浓硫酸(240 ml)中。30 分钟后, 向其中加入硝酸钾(6 g, 60 mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。将该批料慢慢地倾在冰/水上, 用 40%  $\text{NaOH}$  (~500 ml)调节 pH 为 1.5。吸出沉淀, 用 25%氨水(pH 10)碱化滤液并过滤。将滤渣溶于热的甲醇(500 ml)中。

在冷却期间，结晶出 8-硝基的异构体。蒸发浓缩母液，并用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱纯化，其中累积得到 53 g 的 2-甲基-5-硝基喹啉。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=2.79$  (s,3H), 7.52 (d,1H), 7.76 (d,1H), 8.31 (d,1H), 8.32 (d,1H), 8.88 (d,1H)。

5

#### 5-氨基-2-甲基喹啉

将在 8 ml 的冰醋酸中的 2-甲基-5-硝基喹啉(25 g 132.85 mmol)和钨碳(2.5 g)在常压下在氢气氛中搅拌 5 $\frac{1}{2}$  小时。吸出催化剂并用乙酸乙酯洗涤。蒸发浓缩所合并的滤液。残余物经用二氯甲烷-丙酮的硅胶柱色

10

谱，得到 10.6 g 的产物。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=2.72$  (s,3H), 4.15 (br.,2H), 6.76 (dd,1H), 7.23 (d,1H), 7.43-7.50 (m,2H), 8.06 (d,1H)。

15

#### 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-2-甲基喹啉

将由 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛(320 mg, 1 mmol)和 5-氨基-2-甲基喹啉(190 mg, 1.2 mmol)组成的在乙酸(2 ml)中的混合物室温搅拌 16 小时，用 10 ml 甲苯稀释，并在水分离器中加热 4 小时。蒸发浓缩该批料，其中与甲苯共沸除去乙酸。经用

20

己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱纯化残余物：累积得到 274 mg 呈无色晶体的产物。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.34$  (s,3H), 1.54 (s,3H), 2.27 (d,1H), 2.66 (m,1H), 2.76 (s,3H), 2.94 (m,1H), 3.29 (d,1H), 4.47 (m,2H), 4.85 (s,1H), 6.28 (dm,1H), 6.51 (d,1H), 6.61 (dd,1H), 7.33 (d,1H), 7.51 (t,1H),

25

#### 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-2-甲基喹啉

将在甲醇(15 ml)中的 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-2-甲基喹啉(266 mg, 0.58 mmol)和碳酸氢钠(250 mg)在室温下搅拌 15 分钟。将硼氢化钠(152 mg, 4 mmol)分四份经 24 小时加入。反应完成后(TLC 监测), 将该批料与饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(10 ml)混合, 蒸发浓缩。将残余物收集在乙酸乙酯(30 ml)和水(20 ml)中, 并分离各相。用乙酸乙酯提取水相。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)所合并的有机相并蒸发浓缩。经用己烷-乙酸乙酯的硅胶柱色谱得到 200 mg 的产物。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ=1.43 (s,3H), 1.54 (s,3H), 2.29 (d,1H), 2.68 (d,1H), 2.71 (s,3H), 2.92-3.19 (m,3H), 3.34 (dd,1H), 4.26 (br.,1H), 4.52 (m,2H), 6.09 (dm,1H), 6.81 (dm,1H), 6.87 (dm,1H), 7.20 (d,1H), 7.39-7.47 (m,2H), 7.89 (d,1H)。

在(+)和(-)异构体中, 利用手性 HPLC, 通过使用 Chiralpak AD 20 μ 型的柱和洗脱液己烷(0.1%二乙胺)-乙醇分离对映异构体。先洗脱出(-)-对映异构体([α]<sub>D</sub>(THF) -43.2°, c=1.45), 然后洗脱出(+)-对映异构体([α]<sub>D</sub>(THF) +42.8°, c=1.53)。

## 实施例 2

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-1-甲基异喹啉

类似于实施例 1 的方法, 用 5-氨基-1-甲基异喹啉将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-1-甲基异喹啉, 用硼氢化钠将其还原成产物。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ=1.43 (s,3H), 1.55 (s,3H), 2.29 (d,1H), 2.69 (d,1H), 2.90 (s,3H), 2.90-3.20 (m,4H), 3.33 (br.,1H), 4.35 (br.,1H), 4.53 (m,2H), 6.26 (d,1H), 6.80 (dm,1H), 6.88 (dm,1H), 7.29 (t,1H), 7.35 (d,1H), 7.48 (d,2H), 8.32 (d,1H)。



利用手性 HPLC(柱: Chiralpak AD 20  $\mu$ , 洗脱液: 己烷-乙醇)分离对映异构体, 首先得到(+)-对映异构体( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29.8^\circ$ ,  $c=0.54$ ), 然后得到(-)-对映异构体( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) -29.4^\circ$ ,  $c=0.55$ )。

### 5 实施例 3

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮

类似于实施例 1, 用 5-氨基异喹诺-2(1H)-酮将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]异喹诺-1(2H)-酮, 用硼氢化钠将其还原成产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ );  $\delta=1.33$  (s,3H), 1.52 (s,3H), 1.98 (d,1H), 2.78 (d,1H), 2.84-3.10 (m,4H), 4.49 (t,1H), 4.80 (t,1H), 6.03 (s,1H), 6.21 (d,1H), 6.41 (d,1H), 6.80-6.87 (m,2H), 7.12-7.17 (m,2H), 7.47 (d,1H), 11.21 (br. d,1H)。

利用手性 HPLC(柱: Chiralpak AS 20  $\mu$ , 洗脱液:己烷-乙醇)分离对映异构体, 首先得到(+)-对映异构体 ( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29.9^\circ$ ,  $c=0.92$ ), 然后得到(-)-对映异构体 ( $[\alpha]_D(\text{MeOH})-28.4^\circ$ ,  $c=0.94$ )。

### 20 实施例 4

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉

类似于实施例 1, 用 5-氨基-2,6-二甲基喹啉将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-2,6-二甲基喹啉, 用氰基硼氢化钠将其还原成产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.34$  (s,3H), 1.57 (s,3H), 2.22 (d,1H), 2.31 (s,3H), 2.45 (d,1H), 2.66-2.76 (m,1H), 2.74 (s,3H), 2.83-3.00 (m,2H),

3.10 (d,1H), 3.52 (br. 1H), 4.20 (q,1H), 4.29 (s,1H), 4.38 (q,1H), 6.55 (d,1H), 6.77 (dm,1H), 7.22 (d,1H), 7.42 (d,1H), 7.68 (d,1H), 7.94 (d,1H)。

利用手性 HPLC(柱: Chiralcel OJ 5  $\mu$ , 洗脱液:己烷-乙醇)分离对映异构体, 首先得到(+)-对映异构体( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) +55.8^\circ$ ,  $c=0.94$ ), 然后得到(-)-对映异构体 ( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) -52.1^\circ$ ,  $c=0.99$ )。

### 实施例 5

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉

类似于实施例 1, 用 5-氨基-6-氯-2-甲基喹啉将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]-6-氯-2-甲基喹啉, 用氰基硼氢化钠将其还原成产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.34$  (s,3H), 1.57 (s,3H), 2.22 (d,1H), 2.53 (d,1H), 2.75 (s,3H), 2.72-2.83 (m,1H), 2.89-3.02 (m,2H), 3.16 (dd,1H), 4.04 (s,1H), 4.30 (q,1H), 4.42 (q,1H), 6.51 (dm,1H), 6.73 (dd,1H), 7.26 (d,1H), 7.55 (d,1H), 7.66 (d,1H), 7.96 (d,1H)。

利用手性 HPLC(柱: Chiralcel OJ 20  $\mu$ , 洗脱液:己烷-乙醇)分离对映异构体。首先得到(+)-对映异构体 ( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) +41.7^\circ$ ,  $c=0.88$ ), 然后得到(-)-对映异构体( $[\alpha]_D(\text{MeOH}) -39.8^\circ$ ,  $c=0.99$ )。

### 实施例 6

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]异喹啉

类似于实施例 1, 用 5-氨基异喹啉将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]异喹啉, 用硼氢化钠将其还原成产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.43$  (s,3H), 1.55 (s,3H), 2.30 (d,1H), 2.71 (d,1H), 2.92 (m,1H), 3.07 (m,1H), 3.17 (dd,1H), 3.35 (dd,1H), 4.35 (br.t, 1H), 4.49 (q,1H), 4.55 (q,1H), 6.27 (m,1H), 6.78 (dm,1H), 6.88 (dm,1H), 7.36 (m,2H), 7.40 (d,1H), 8.45 (d,1H), 9.13 (s,1H)。

5

### 实施例 7

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉

类似于实施例 1, 用 5-氨基喹啉将 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成 5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基亚戊基氨基]喹啉, 用硼氢化钠将其还原成产物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta=1.43$  (s,3H), 1.54 (s,3H), 2.31 (d,1H), 2.68 (d,1H), 2.96 (m,1H), 3.08 (m,1H), 3.17 (dd,1H), 3.35 (dd,1H), 4.32 (br.t, 1H), 4.52 (m,2H), 6.15 (d,1H), 6.80 (dm,1H), 6.88 (dd,1H), 7.31 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.53 (d,1H), 7.98 (d,1H), 8.86 (dd,1H)。

15

### 实施例 8

5-[4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]喹啉-2[1H]-酮

20

类似于实施例 1, 由 250 mg 的 4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛和 124 mg 的 5-氨基喹啉-2[1H]-酮起始, 制备相应的亚胺。在与氰基硼氢化钠反应后, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=1.38$  (s,3H), 1.60 (s,3H), 2.74-2.88 (m,1H), 2.94-3.05 (m,4H), 3.05-3.17 (m,1H), 4.50 (t,2H), 5.83 (d,1H), 6.52 (d,1H), 6.62-6.72 (m,2H), 6.83 (dd,1H), 7.22 (t,1H), 7.94 (d,1H)。

25

### 实施例 9

6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉

类似于实施例 1，由 250 mg 的 4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛和 138 mg 的 5-氨基-6-氟-2-甲基喹啉起始，制备相应的亚胺。在与氰基硼氢化反应后，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=1.36$  (s,3H), 1.57 (s,3H), 2.01 (d,1H), 2.72 (s,3H), 2.74-2.84 (m,1H), 2.92 (d,1H), 2.94-3.08 (m,1H), 3.23 (d,1H), 3.31 (d,1H), 4.34-4.53 (m,2H), 6.62 (d,1H), 6.75 (dd,1H), 7.34-7.49 (m,3H), 8.19 (d,1H)。

### 实施例 10

8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉

类似于实施例 1，由 45 mg 的 4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛和 25 mg 的 5-氨基-8-氟-2-甲基喹啉起始，制备相应的亚胺。在与氰基硼氢化反应后，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=1.38$  (s,3H), 1.62 (s,3H), 2.01 (d,1H), 2.53 (dt, 1H), 2.73 (s,3H), 2.84-3.22 (m,4H), 4.44 (dt, 2H), 5.90 (dd,1H), 6.66 (dd,1H), 6.82 (dd,1H), 7.14 (dd,1H), 7.40 (d,1H), 8.21 (dd,1H)。

### 实施例 11

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基异喹诺-1(2H)-酮

类似于实施例 1，用 5-氨基-2-甲基异喹诺-1(2H)-酮将 4-(2,3-二氢-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊醛转化成相应的亚胺。在与硼氢化反应后，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.40$  (s,3H), 1.55 (s,3H), 2.25 (d,1H), 2.65

(d,1H), 2.95-3.30 (m,4H), 3.60 (s,3H), 4.00 (br.,1H), 4.50 (q,1H), 4.55 (q,1H), 6.25 (d,1H), 6.30 (d,1H), 6.80 (dm,1H), 6.90 (dm,1H), 7.05 (d,1H), 7.25 (t,1H), 7.85 (d,1H)。

在手性柱上进行对映异构体分离(Chiralpak AD-H 5 $\mu$ , 洗脱液: 己烷/乙醇)。所述对映异构体的旋转角为:

$$[\alpha]_D = +31.5 \pm 0.2 (c=1 \text{ 甲醇}) \text{ 和 } [\alpha]_D = -32.4 \pm 0.1 (c=0.99 \text{ 甲醇})$$

## 实施例 12

5-[4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊基氨基]-2-甲基喹啉

a) 2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊-4-烯酸乙酯

将 3.2 g 的氯化铁(III)悬浮在 1000 ml 的二氯甲烷中, 冷却至 -10 $^{\circ}$ C。加入 100 g 的三氟乙酰丙酮酸盐, 将其搅拌 1 小时。将约 140 g 的异丁烯凝结(condense)至约 -50 $^{\circ}$ C, 同时冷却, 在 -40 $^{\circ}$ C 至 -50 $^{\circ}$ C 搅拌该混合物五小时, 并继续搅拌过夜。在通常的含水后处理后, 合并水相并用二氯甲烷洗涤, 合并有机相, 与活性炭混合, 搅拌 30 分钟, 过滤并蒸发浓缩。对于另外的纯化, 将所述产物收集在环己烷(100 ml)/甲醇(120 ml)混合物中, 分离各相。蒸发浓缩包含产物的甲醇相。

产率: 118.0 g = 理论的 89%

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1.35 (t,3H), 1.79 (s,3H), 2.59 (d,1H), 2.76 (d,1H), 3.87 (s,1H), 4.325 (dq,1H), 4.365 (dq,1H), 4.82 (s,1H), 4.92 (s,1H)。

对映异构体分离:

将在 12a)中得到的 200 mg 的酯溶于 2 ml 的己烷中, 在 5 cm Prochrom 单位(Chiralpak AD)中在 2 bar 平衡压力(counterpressure)下分离; 洗脱液: 己烷/0.1%三氟乙酸。获得两个部分。

对映异构体 I (用指示的 HPLC 方法首先洗脱; Chiralpak AS250-0.46 mm:  
7.58 分钟/Chiralpak AD-H-5 $\mu$ : 6.8 分钟):

$$[\alpha]_D = -6.1^\circ \pm 0.2^\circ (c=0.944; \text{CHCl}_3)$$

5 对映异构体 II (用指示的 HPLC 方法洗脱, 作为第二种化合物; Chiralpak  
AS250-4.6 $\mu$ : 9.17 分钟/Chiralpak AD-H-5 $\mu$ : 8.2 分钟):

$$[\alpha]_D = +5.9^\circ \pm 0.5^\circ (c=1.072; \text{CHCl}_3)$$

b) 4-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

10 加入 18.32 g 的 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃并冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。当剧烈搅拌时,  
一次性加入 11.77 g 的氯化铝(III)。保持该温度, 缓慢滴加 10.00 g 在实  
施例 12a)中制备的化合物。使该批料达到室温, 持续搅拌约 7 小时。分  
别加入 50 ml 的乙酸乙酯和水, 搅拌 15 分钟。在加入 5 ml 的浓盐酸后,  
分离各相, 用碳酸氢钠溶液吸收性沉淀有机相。用水和饱和氯化钠溶液  
15 洗涤该有机相, 并蒸发浓缩。在 85 $^\circ\text{C}$ /1 mbar 的球管蒸馏和接着从乙醇  
(100 ml)/水(80 ml)中结晶粗产物(底层)后, 得到 13.1 g=81%的理论反应  
产物。而且, 回收呈无色液体的 8.51 g 的 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃(馏出  
物)。

熔点: 72.4 $^\circ\text{C}$

20  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1.21 (t,3H), 1.35 (s,3H), 1.40 (s,3H),  
2.43 (d,1H), 2.745 (d,1H), 3.15 (m,2H), 3.56 (sbr,1H), 3.73 (dq,1H), 4.125  
(dq,1H), 4.58 (t,2H), 6.68 (dd,1H), 6.77 (dm,1H)。然后, 得到的酯可进  
一步作为外消旋体或者作为纯的对映异构体反应, 如在例如 WO  
03/082827 中描述的, 形成通式 IIa 和 IIb 的化合物。