

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

C07D311/76 C07F 7/18

/(C07D211: 56,3

11: 76)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00125993.8

[43] 公开日 2001 年 5 月 2 日

[11] 公开号 CN 1293193A

[22] 申请日 2000.10.17 [21] 申请号 00125993.8

[30] 优先权

[32] 1999.10.18 [33] US [31] 60/160,226

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 S·卡伦 E·瓦兹奎兹

[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

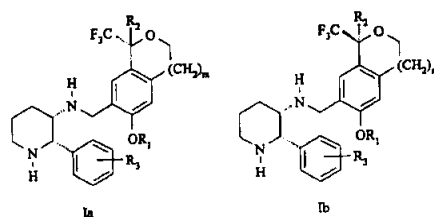
代理人 李 瑛

权利要求书 13 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚类化合物的制备方法

[57] 摘要

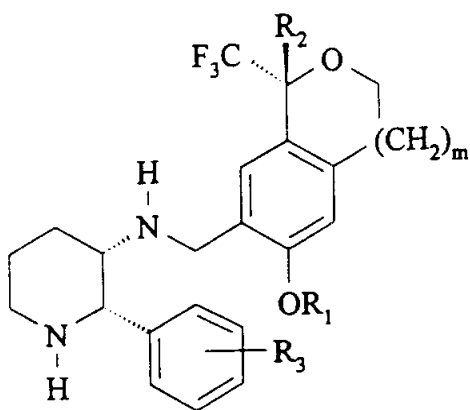
本发明涉及式 I a 和 I b 的哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚类化合物的非对映异构体混合物和它的药物上可接受的盐的新的制备方法, 式中 R¹ 是 C₁-C₆ 烷基; R² 是 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基或苯基或取代的苯基; R³ 是氢或卤素; m 是 0、1 或 2, 和其中所述的混合物是高度富集了式 I a 化合物, 本发明还涉及在制备式 I a 和 I b 的化合物中适用的中间体化合物的制备和纯化的新方法。



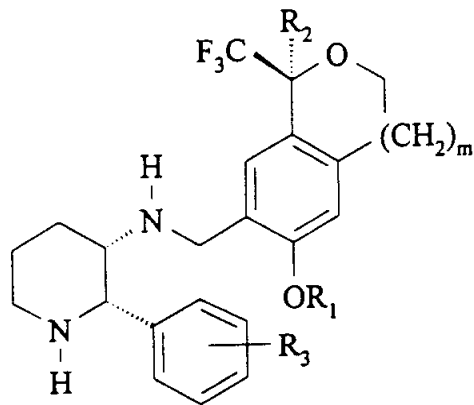
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 富集了式 Ia 化合物的式 Ia 和 Ib 化合物的混合物, 和它们的药物上可接受的盐的制备方法,



Ia



Ib

其中

R^1 是 C_1-C_6 烷基;

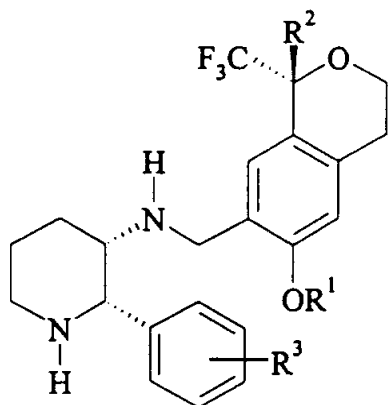
R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基;

R^3 是氢或卤素;

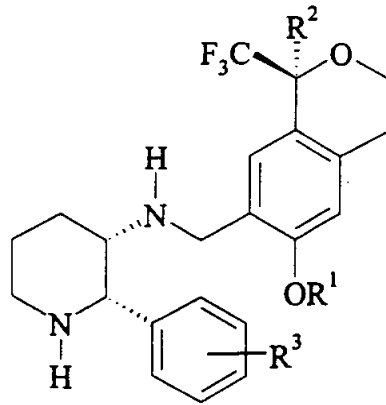
m 是 0、1 或 2;

该方法包括以下步骤

(a1) 将式 Ia 和 Ib 的化合物的混合物:

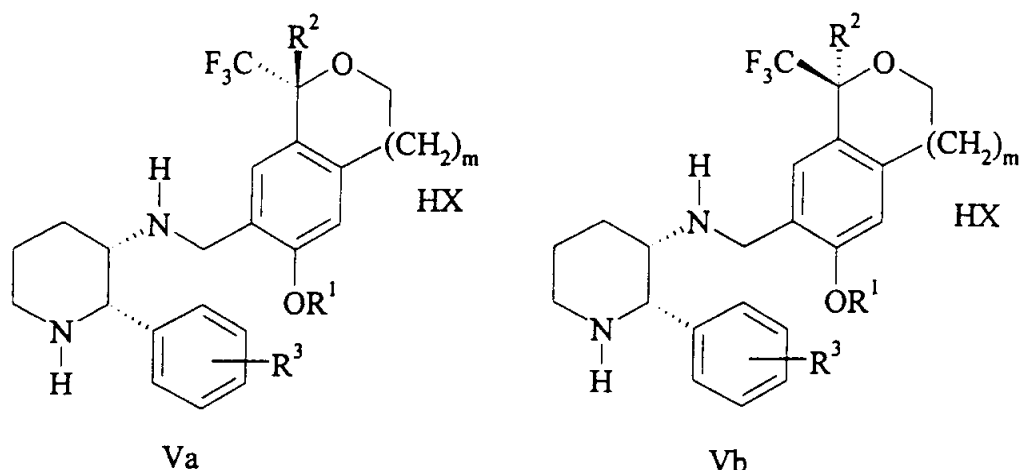


Ia



Ib

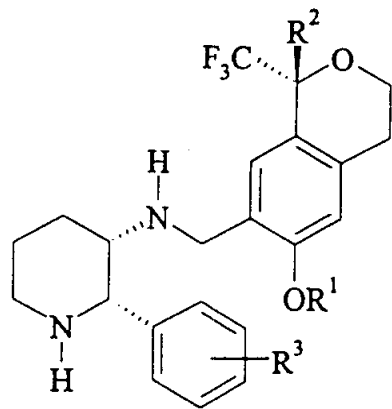
与式 HX 的酸反应，其中 HX 选自 (S)-(+)-苯乙醇酸、D-(-)-酒石酸、二-对甲苯酰基-D-酒石酸、((1R)-内、反)-(+)-3-溴樟脑-8-磺酸、奎宁酸、乙酸和氢溴酸，分别形成式 Va 和 Vb 的非对映异构体化合物的混合物：



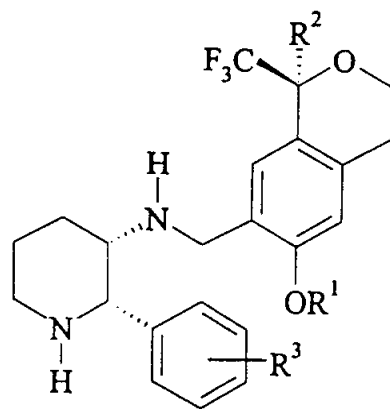
(b1)使(a1)步的非对映异构体产物混合物的 HX 盐从它在一种适当的溶剂中的溶液中结晶出来；

(c1)用一种碱处理从(b1)步中得到的化合物的混合物以得到式 Ia 和 Ib 化合物的混合物，它富集了式 Ia 的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法，进一步包括用一种质子酸，H⁺Y⁻，其中阴离子 Y⁻选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)，处理式 Ia 和 Ib 化合物的混合物，该混合物富含式 Ia 的化合物：

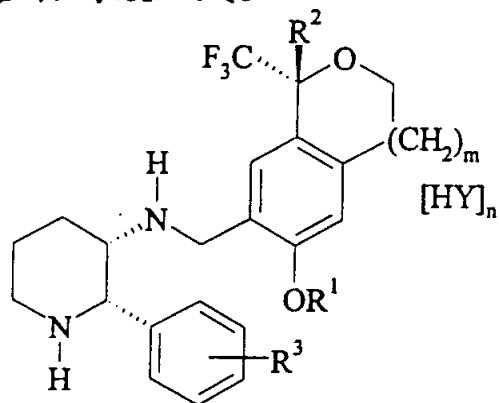


Ia

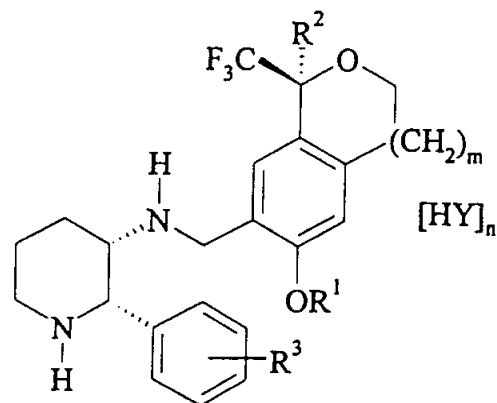


Ib

以形成式 VIa 和 VIb 化合物的混合物，高度富集了式 VIa 的非对映异构体化合物的酸加成盐：



VIa

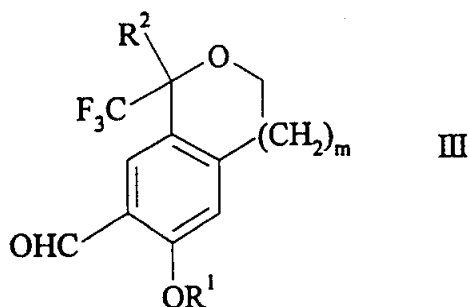


VIb

式中 n 是从 1 至 2 的一个整数。

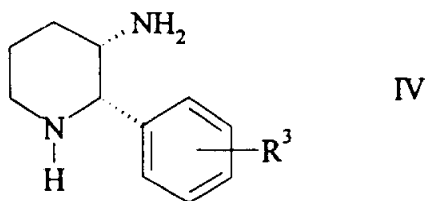
3. 根据权利要求 2 的方法，其中质子酸是盐酸，和 n 是 2。

4. 根据权利要求 1 的方法，进一步包括如下步骤：将式 III 的化合物：

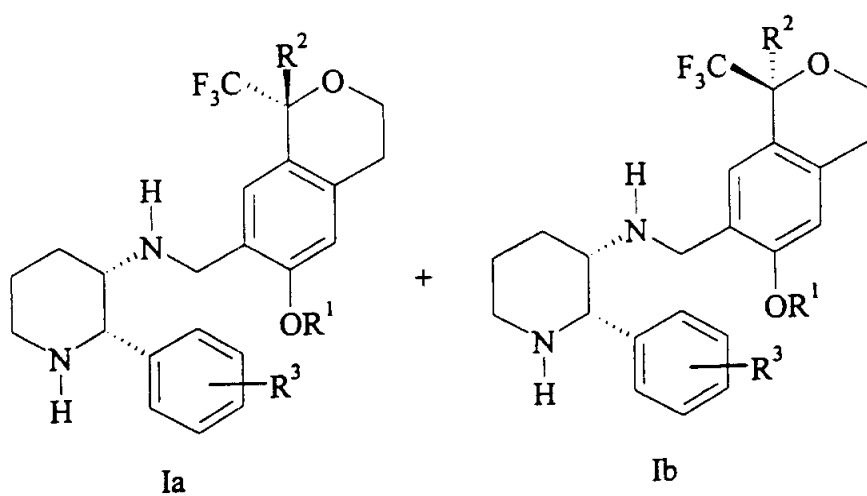


III

其中 R¹ 是 C₁—C₆ 烷基；R² 是 C₁—C₆ 烷基，卤代 C₁—C₆ 烷基或苯基或取代的苯基；m 是 0、1 或 2；在一种还原剂存在下与式 IV 的化合物反应；



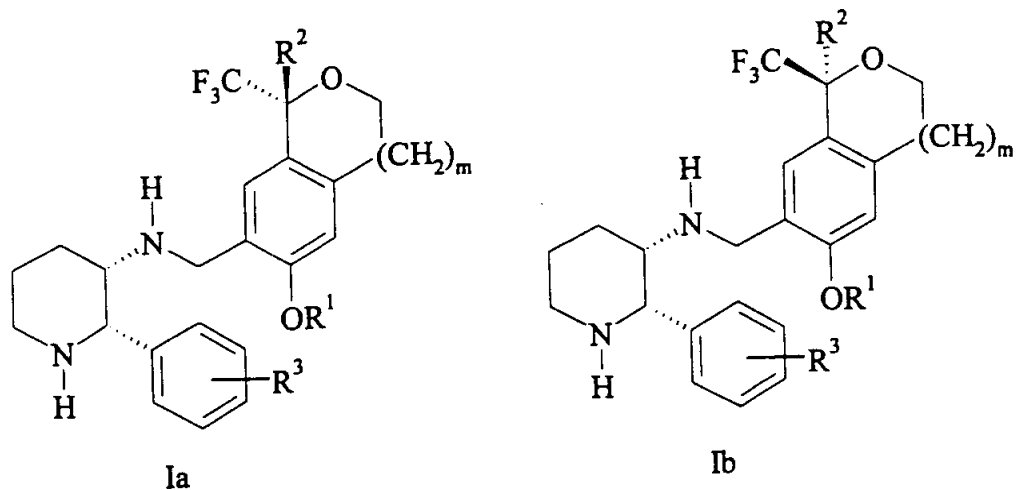
式中 R³ 是氢或卤素；以形成式 Ia 和 Ib 非对映异构体化合物的混合物：



5. 根据权利要求 4 的方法，其中还原剂选自三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠和硼氢化钠。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中 (a1) 步中的酸 HX 是 (S)-(+)-苯乙醇酸。

7. 式 Ia 和 Ib 化合物的混合物：



或它们的药物上可接受的盐，式中

R^1 是 C_1-C_6 烷基；

R^2 是 C_1-C_6 烷基，卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；

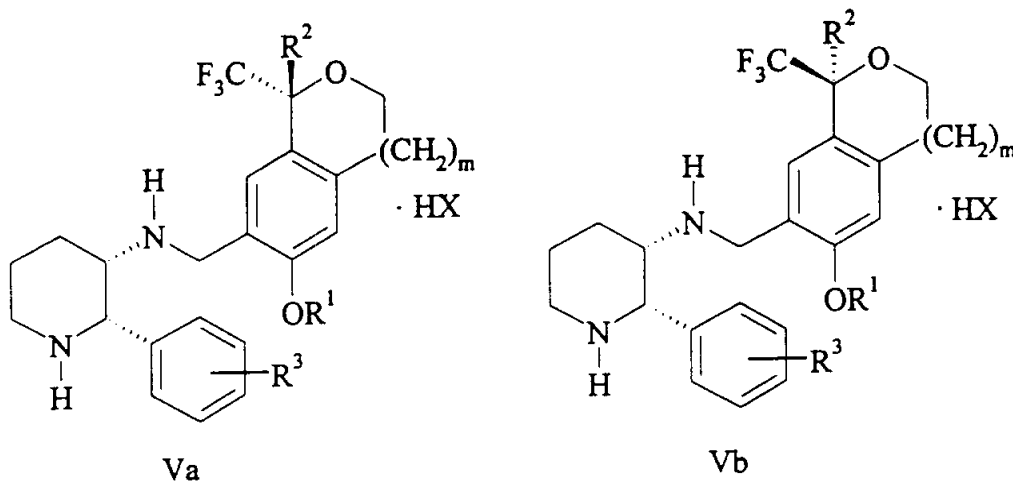
R^3 是氢或卤素；

m 是 0、1 或 2；

并且式 Ia 和 Ib 化合物之比是 90 : 10 或更大。

8. 根据权利要求 7 的混合物，其中比例是 98 : 2 或更大。

9. 式 Va 和 Vb 化合物的混合物：



高度富集了式 Va 的化合物，式中

R^1 是 C_1-C_6 烷基；

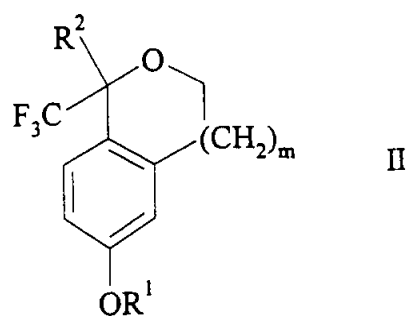
R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；

R^3 是氢或卤素；

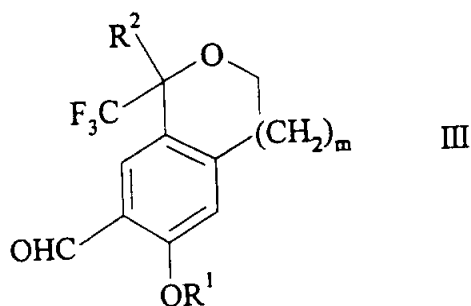
m 是 0、1 或 2；式中 HX 选自 (S)-(+)-苯乙醇酸、D-(-)-酒石酸、二-对甲苯酰-D-酒石酸、((1R)-内、反)-(+)-3-溴樟脑-8-磺酸、奎宁酸、乙酸和氢溴酸。

10. 根据权利要求 9 的混合物，其中 HX 是 (S)-(+)-苯乙醇酸。

11. 根据权利要求 1 的方法，进一步包括将式 II 的化合物甲酰化的步骤：

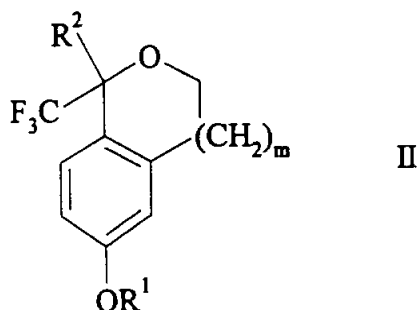


式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基； R^3 是氢或卤素， m 是 0、1 或 2；在一种酸存在下经与六亚甲基四胺反应形成式 III 的化合物：



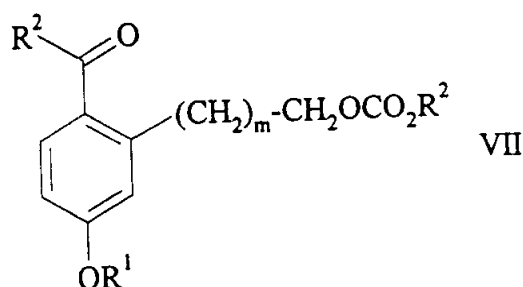
12. 根据权利要求 11 的方法，其中酸选自三氟乙酸、甘油基硼酸、乙酸和盐酸。

13. 根据权利要求 1 的方法，其中式 II 化合物：

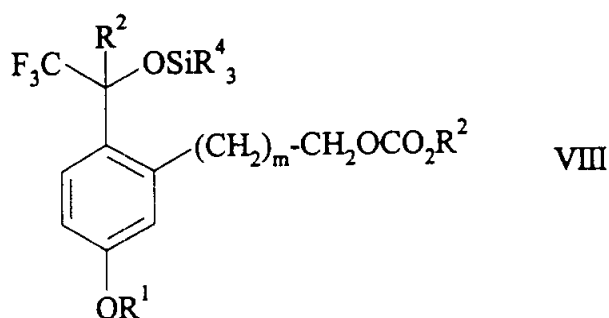


式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基； R^3 是氢或卤素； m 是 0、1 或 2；是通过包括如下步骤的方法制备的：

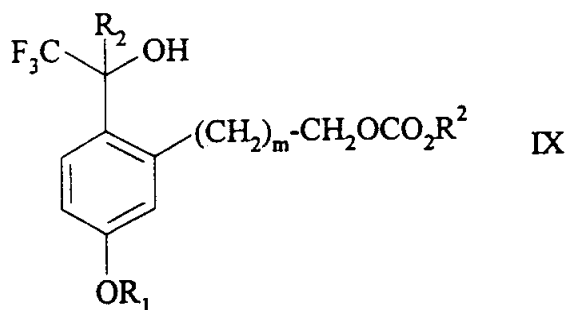
(a2) 在一种氟化物源存在下将式 VII 的化合物



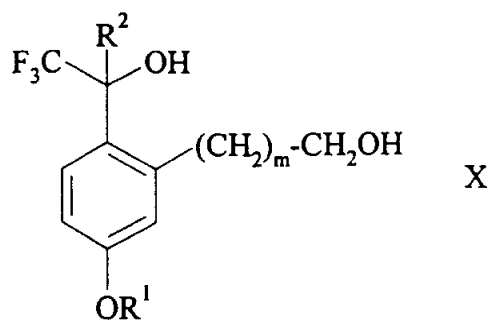
与式 $\text{CF}_3\text{SiR}^4_3$ 的化合物, 式中 R^4 是 (C_1-C_6) 烷基或苯基, 进行反应形成式 VIII 的化合物:



(b2) 用一种碱或一种氟化物源处理从 (a2) 步的产物上除去甲硅烷基保护基以形成式 IX 的化合物:



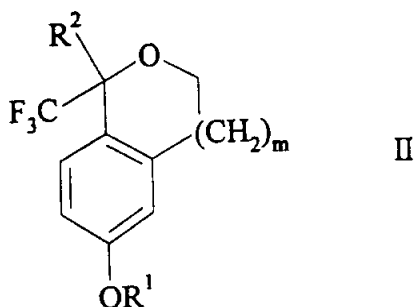
(c2) 在一种碱存在下使 (b2) 步的产物的酯基水解以形成式 X 的化合物:



和(d2)在一种碱和一种选自甲磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酸酐和三氟甲磺酸酐的活化剂存在下对(c2)步的产物进行环化反应。

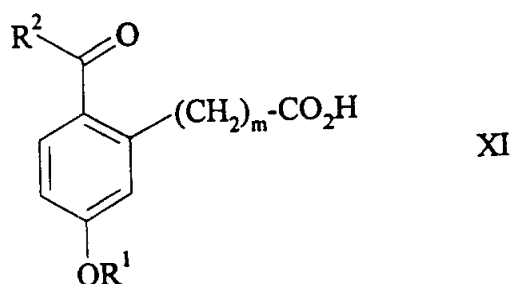
14. 根据权利要求 13 的方法，其中在(a2)步中的氟化物源选自氟化铯、氟化钾和一种烷基铵氟化物。

15. 根据权利要求 1 的方法，其中的式 II 化合物：

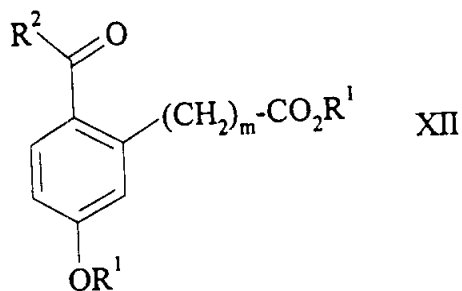


式中 R¹ 是 C₁-C₆ 烷基；R² 是 C₁-C₆ 烷基，卤代 C₁-C₆ 烷基或苯基或取代的苯基；R³ 是氢或卤素；m 是 0、1 或 2；是用包括如下步骤的方法制备的：

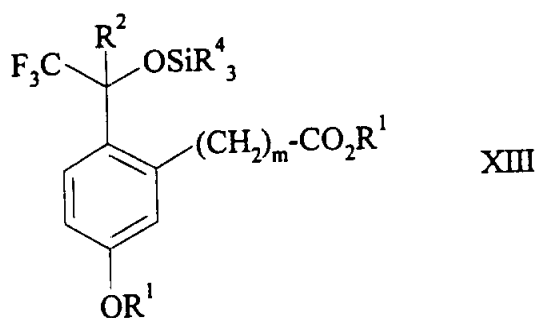
(a3) 在一种酸存在下将式 XI 的化合物：



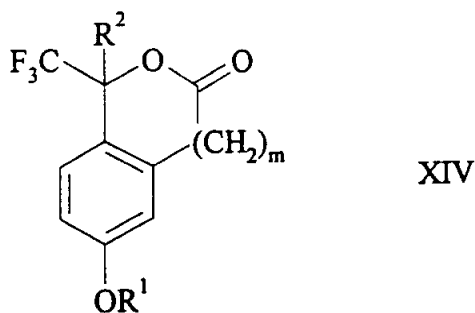
与式 R¹OH 的醇进行反应，式中 R¹ 是如上所定义的，以形成式 XII 的化合物：



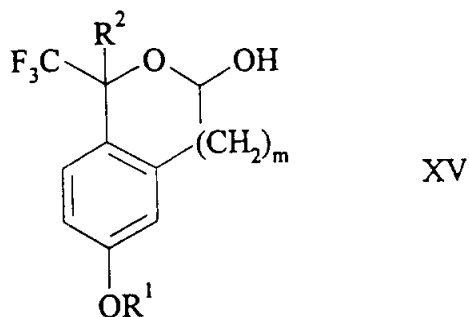
(b3) 将 (a3) 步的产物与式 CF₃SiR⁴₃ 的化合物，式中 R⁴ 是 (C₁-C₆) 烷基或苯基，进行反应以形成式 XIII 的化合物：



(c3) 将 (b3) 步的产物与一种氟化物源反应以获得式 XIV 的内酯化合物：

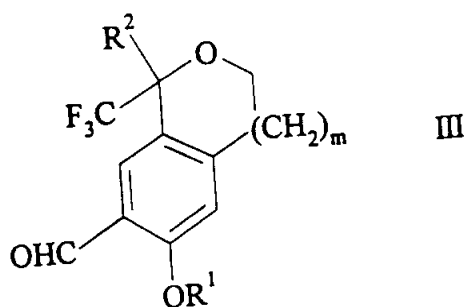


(d3) 将 (c3) 步的内酯产物选择性的在一种 Lewis 酸存在下与一种还原剂反应以获得式 XV 的化合物:

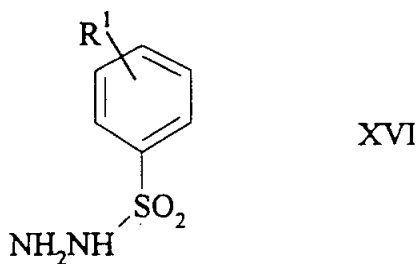


和 (e3) 将 (d3) 步的产物在一种 Lewis 酸存在下与一种还原剂反应。

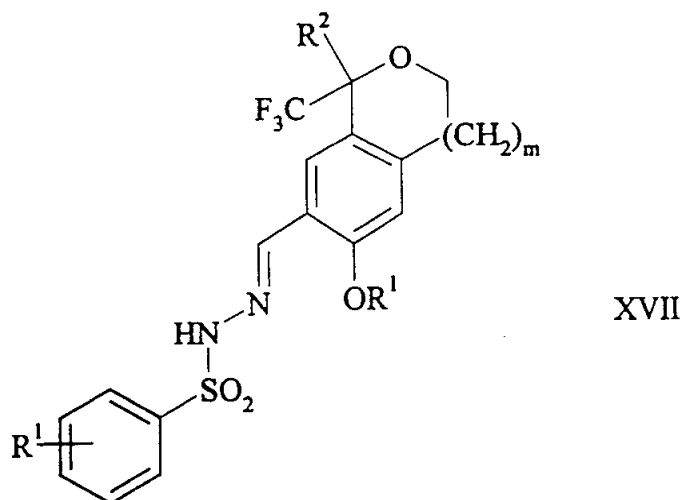
16. 根据权利要求 1 的方法, 进一步包括纯化式 III 化合物的步骤:



式中 R¹ 是 C₁-C₆ 烷基; R² 是 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基或苯基或取代的苯基; m 是 0、1 或 2, 包括如下步骤: (a4) 通过将式 III 的化合物与式 XVI 的胺在一种酸存在下进行反应形成一种胺:

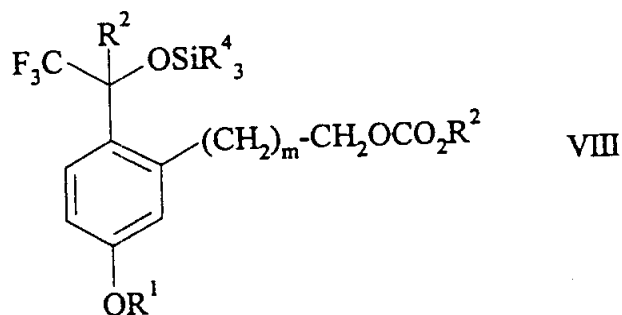


式中 R¹ 如上所定义，以提供式 XVII 的化合物：



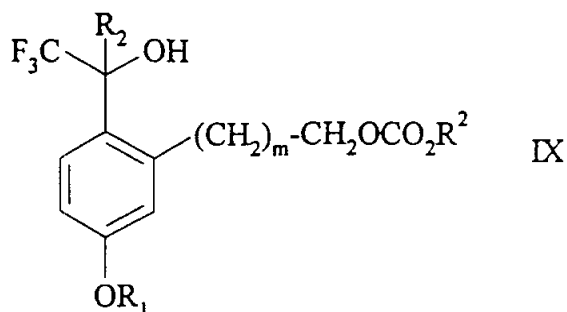
和 (b4) 通过用一种选自氯化铜 (II)、碘化铜 (II)、乙酸铜、硫酸铜、硫酸、乙酸和盐酸的试剂处理使 (a4) 步的产物水解。

17. 一种式 VIII 的化合物：



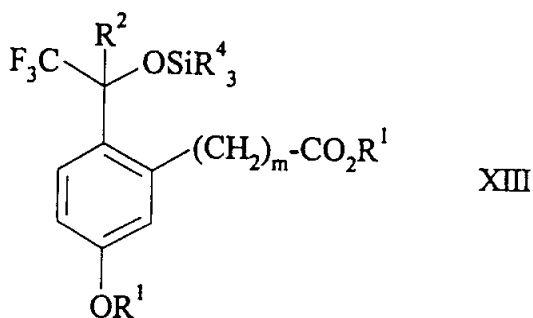
式中 R¹ 是 C₁-C₆ 烷基；R² 是 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基或苯基或取代的苯基；R⁴ 是 (C₁-C₆) 烷基或苯基；和 m 是 0、1 或 2。

18. 一种式 IX 的化合物：



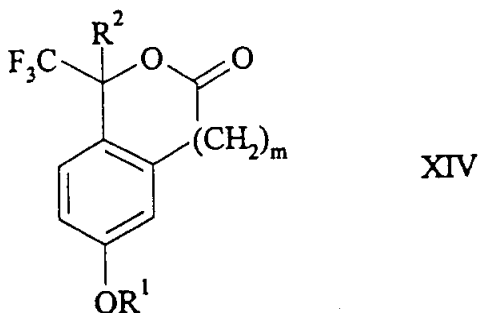
式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；和 m 是 0、1 或 2。

19. 一种式 XIII 的化合物：



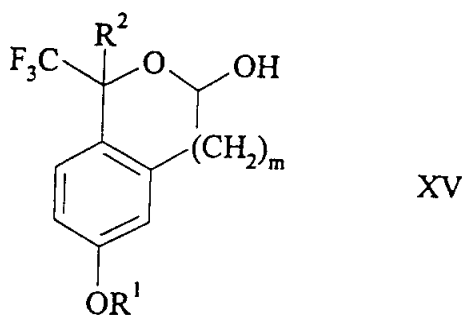
式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基； R^4 是 (C_1-C_6) 烷基或苯基；和 m 是 0、1 或 2。

20. 一种式 XIV 的化合物：



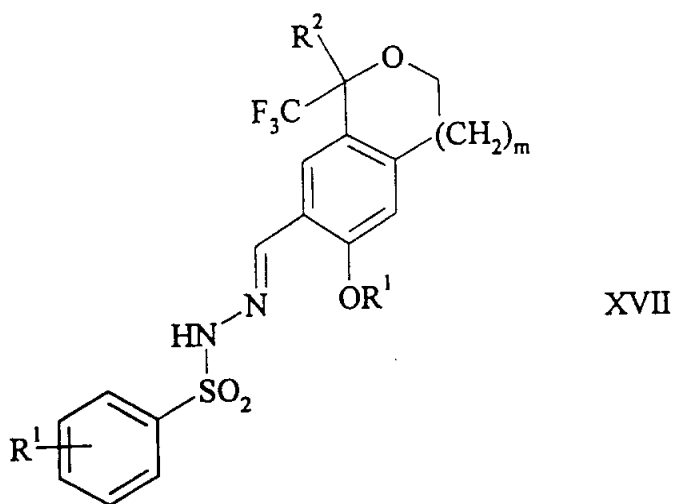
式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；和 m 是 0、1 或 2。

21. 一种式 XV 的化合物：



式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；和 m 是 0、1 或 2。

22. 一种式 XVII 的化合物：

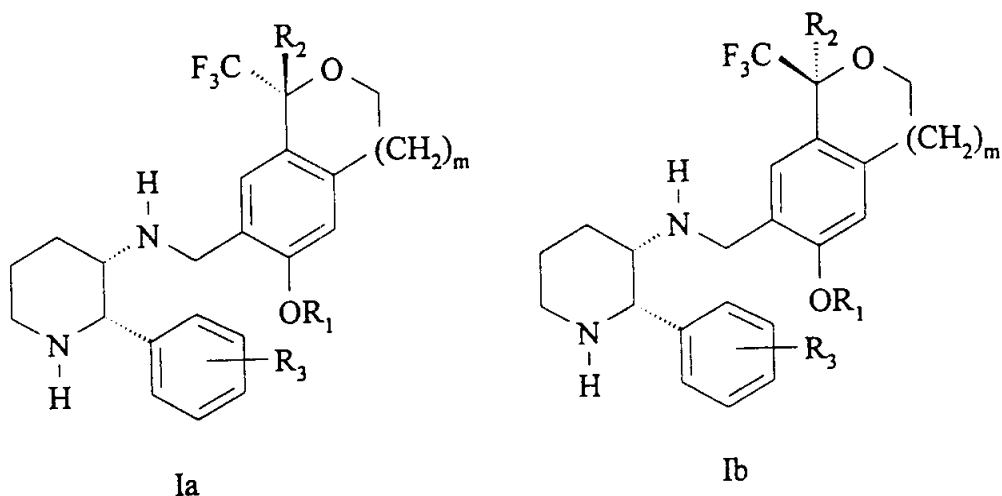


式中 R^1 是 C_1-C_6 烷基； R^2 是一种 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；和 m 是 0、1 或 2。

说明书

哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚类 化合物的制备方法

本发明涉及式 Ia 和 Ib 的哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚类化合物的非对映体的混合物和它们的药物上可接受的盐的新的制备方法:



其中

R^1 是 C_1-C_6 烷基;

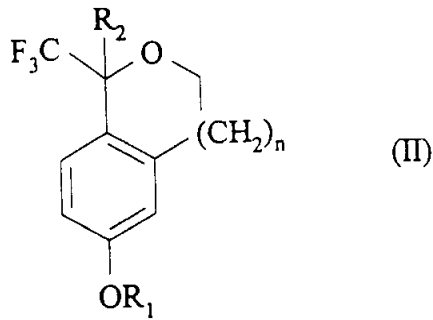
R^2 是 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基;

R^3 是氢或卤素;

m 是 0、1 或 2。

更进一步地说, 本发明还涉及式 Ia 和 Ib 的化合物的非对映体的混合物和它们的药物上高度富含式 Ia 化合物的可接受的盐的制备方法。本发明的方法允许经过选择性结晶分离式 Ia 和 Ib 的化合物的非对映体混合物, 其中式 Ia 与 Ib 化合物之比超过 90:10。

此外, 本发明涉及一种式 II 的化合物的新的制备方法:

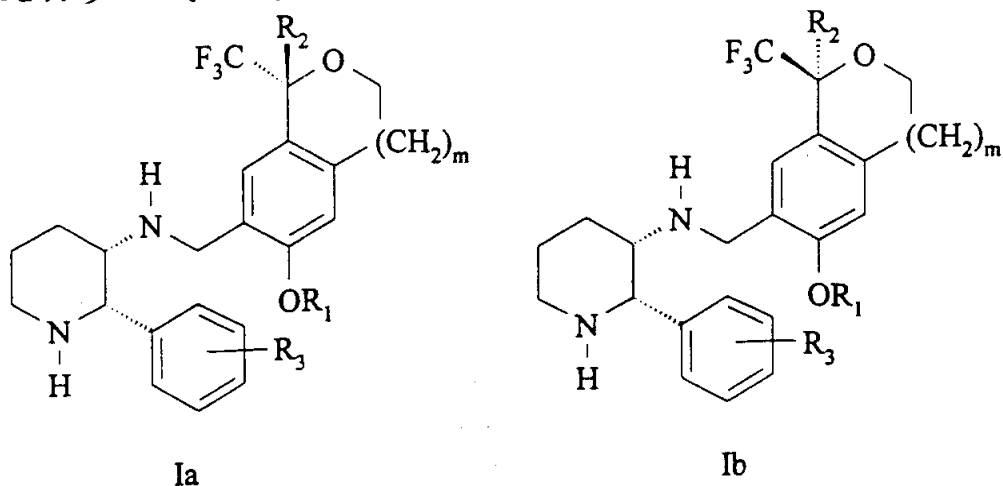


式 II 化合物是适用于制备式 Ia 和 Ib 化合物的中间体化合物。另外，本发明也涉及适用于制备式 Ia 和 Ib 的化合物的混合物方法中的其它新的中间体。本发明也涉及用于本发明的方法中的一些中间体的新的纯化方法。

式 Ia 和 Ib 的化合物，尤其是式 Ia 化合物，和它们的药物上可接受的盐适用于作为物质 P 的拮抗药，物质 P 是一种属于肽的速激肽家族的天然存在的十一肽，在许多疾病的病理生理学中都广泛地涉及到这种肽，这些疾病包括中枢神经系统失调如抑郁症、焦虑症和精神分裂症，呼吸和炎症如气喘和类风湿性关节炎、胃肠失调和胃肠道疾病如溃疡性结肠炎和 Crohn 症，和疼痛传导，包括周期性偏头痛。

1999 年 5 月 27 日公开的国际专利公开 WO 99/25714 中叙述了式 Ia 和 Ib 的化合物的非对映体混合物和该非对映体混合物的制备方法。该参考文献提及的非对映体混合物的制备方法使用了与本发明不同的那些方法，在此合并其全文作参考。本发明提供了一种更实用，更直接和更高产的制备式 Ia 和 Ib 的化合物的非对映体混合物的方法，经过新的合成路径，式 Ia 化合物被高度富集。

本发明涉及式 Ia 和 Ib 化合物的混合物



，和它们的药物上可接受的盐的制备方法，存在的式 Ia 化合物被高度富集，其中

R^1 是 C_1-C_6 烷基；

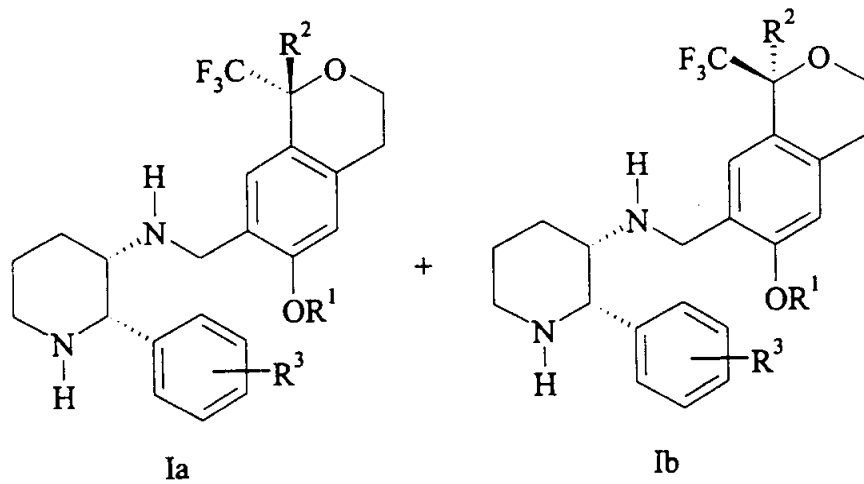
R^2 是 C_1-C_6 烷基，卤代 C_1-C_6 烷基或苯基或取代的苯基；

R^3 是氢或卤素；

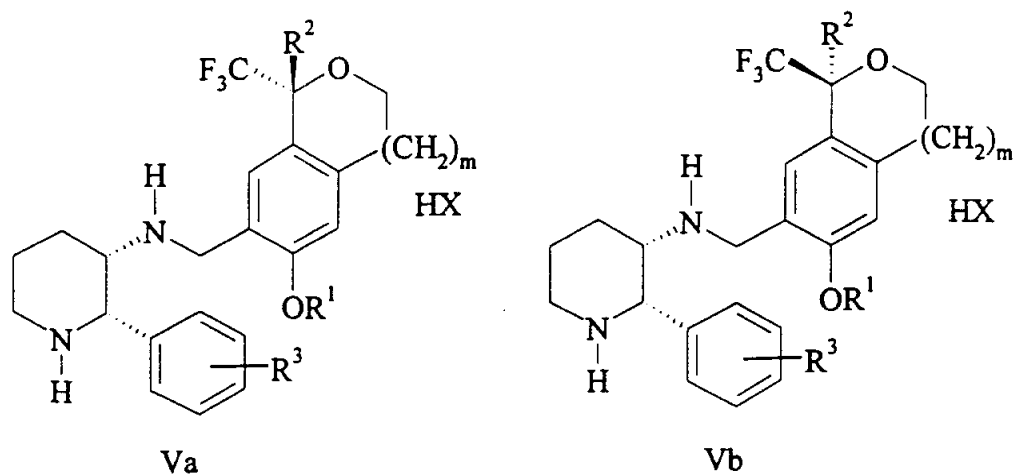
m 是 0、1 或 2；

包括如下步骤：

(a1) 将式 Ia 和 Ib 的化合物的混合物



与式 HX 的酸反应，其中 HX 选自 (S)-(+)-苯乙醇酸、D-(-)-酒石酸、二-对-甲苯酰-D-酒石酸，((1R)-内，反)-(+)-3-溴樟脑-8-磺酸、奎尼酸、乙酸和氢溴酸，以便相应地形成式 Va 和 Vb 的非对映体化合物的混合物，存在的式 Va 化合物被富集：

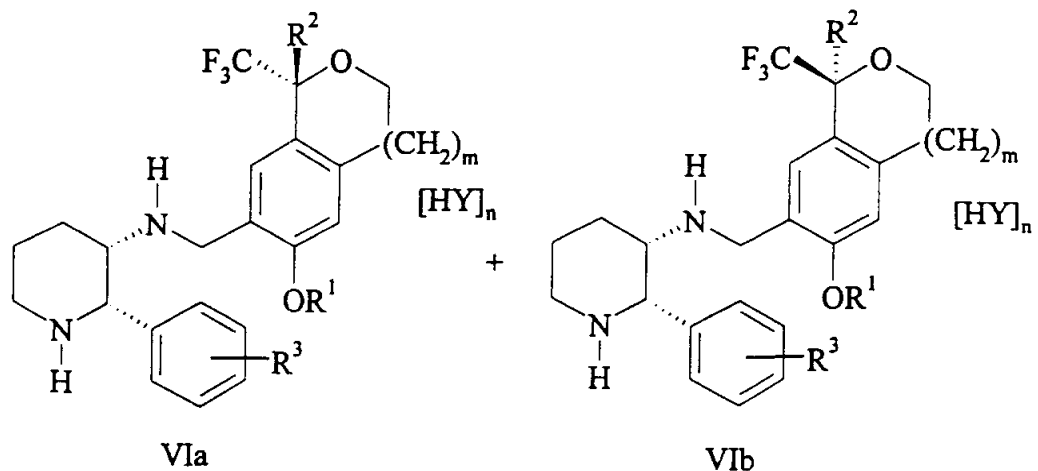


(b1) 将步骤 (a1) 的非对映体产物混合物的 HX 盐从它在一种适当溶剂中的溶液中结晶出来; 和

(c1) 用一种碱处理所形成的从步骤 (b1) 中得到的化合物的混合物。

本发明的最优实施方案是其中 (a1) 步中的酸 HX 是 (S)-(+)-苯乙醇酸。本发明的一个更优选的实施方案是其中 (b1) 步中适当的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二异丙基醚、甲苯、乙腈、丙酮、水和上述溶剂的任意一种混合物。一个最优的实施方案是其中 (b1) 步中的适当溶剂是乙醇。本发明的一个更优选的实施方案是 (c1) 步中的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠, 碳酸钾和碳酸氢钾。

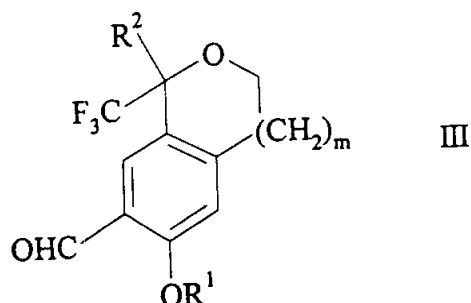
本发明也涉及式 Ia 化合物被高度富集的式 Ia 和 Ib 的化合物的混合物药物上可接受的盐的制备方法, 该方法包括用一种质子酸 H^+Y^- 来处理富含式 Ia 的非对映化合物的式 Ia 和 Ib 化合物的混合物, 其中阴离子 Y 选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和 pamoate (即 1, 1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)), 以形成式 VIa 和 VIb 化合物的混合物, 高度富集了式 VIa 的非对映体化合物的酸加成盐:



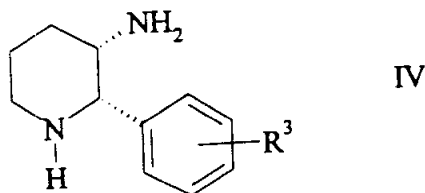
其中 n 是通过当式 Ia 和 Ib 化合物与特定的酸 HY 配合时 Ia 和 Ib 化合物的形式的内在特性来确定的，和 n 是从 1 至 2 的一个整数。本发明的方法也涉及式 VIa 和 VIb 化合物的水合物的制备，其中 0 至 3 个分子的水可以与式 VIa 和 VIb 化合物的每个分子缔合，所述的水合物在用质子酸处理式 Ia 和 Ib 化合物的步骤中形成。

本发明的更优选的实施方案是其中所用的质子酸是盐酸和 n 等于 2。本发明的一个优选的实施方案是所获得的 VIa 和 VIb 化合物之比是 90 : 10 或更大。本发明的一个更优选的实施方案是所得到的 VIa 和 VIb 化合物之比是 98 : 2 或更大。

本发明还涉及式 Ia 和 Ib 化合物的制备方法，存在的式 Ia 的化合物被高度富集，进一步包括将式 III 的化合物



在一种还原剂存在下与式 IV 的化合物

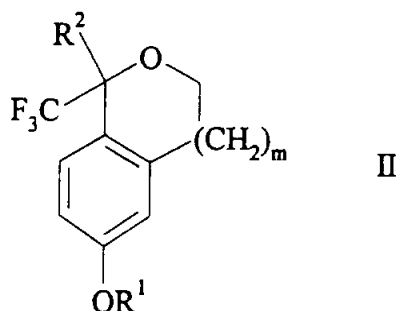


进行反应以获得式 Ia 和 Ib 化合物的混合物的步骤。

本发明的一个优选的实施方案是其中的还原剂选自三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠和硼氢化钠。本发明的一个更优选的实施方案

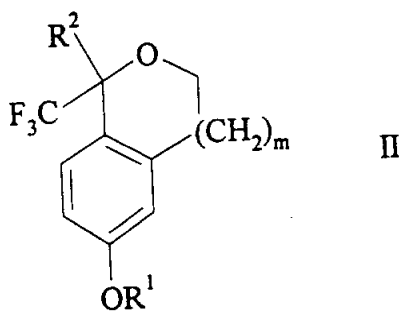
是其中的还原剂是三乙酰氧基硼氢化钠。

本发明还涉及式 Ia 和 Ib 化合物的制备方法, 存在的式 Ia 化合物被高度富集, 进一步包括用六亚甲基四胺在一种酸存在下将式 II 化合物



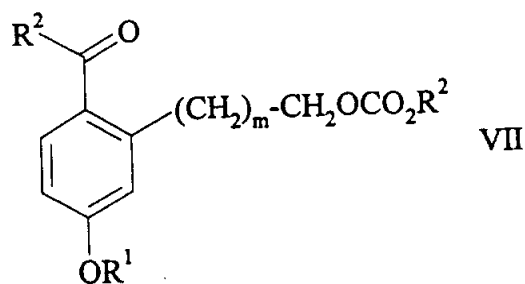
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述所定义; m 是 0, 1 或 2, 甲酰化以形成一个式 III 化合物。本发明的优选实施方案是其中甲酰化反应中的酸是三氟乙酸、丙三氧基硼酸、乙酸或盐酸, 最优的酸是三氟乙酸。

本发明还涉及式 Ia 和 Ib 化合物的制备方法, 存在的式 Ia 化合物被高度富集, 其中式 II 化合物:

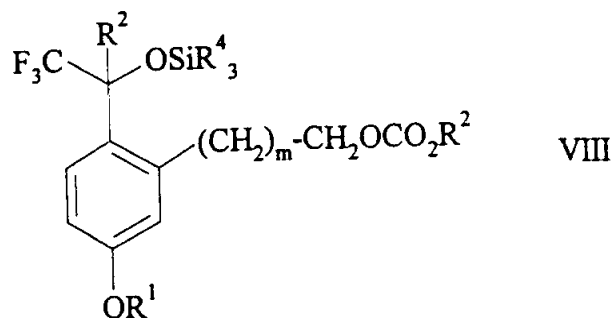


式中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述所定义; m 是 0、1 或 2; 是用包括下述步骤的方法制备的:

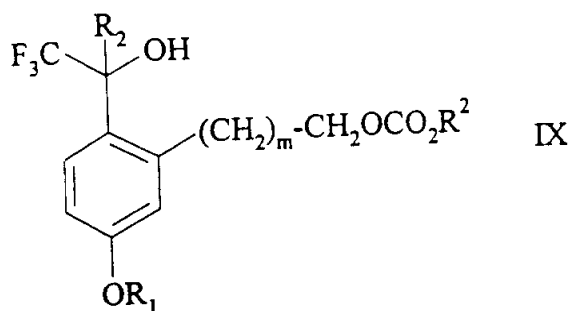
(a2) 将式 VII 化合物



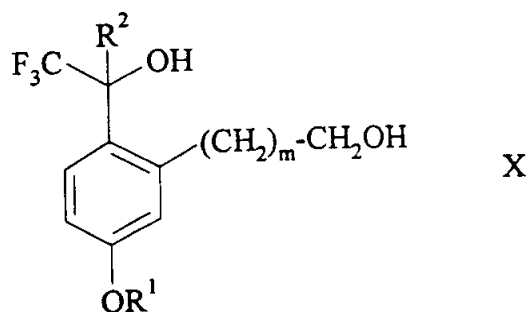
在一种氟化物源存在下与式 $\text{CF}_3\text{SiR}_3^4$ 的化合物反应, 其中 R^1 是 (C_1-C_6) 烷基或苯基, 以形成式 VIII 化合物



(b2) 经过用一种碱或一种氟化物源处理从 (a2) 步的产物上除去甲基烷基保护基以形成式 IX 化合物



(c2) 在一种碱存在下将 (b2) 步的产物的酯基水解形成式 X 化合物



和 (d2) 在一种碱和一种选自甲磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酸酐和三氟甲磺酸酐的活化剂存在下对 (c2) 步产物进行成环反应。

本发明的一个更优选的实施方案是在 (a2) 步中的氟化物源选自氟化铯、氟化钾和一种烷基铵氟化物。最优选的烷基铵氟化物是四丁基

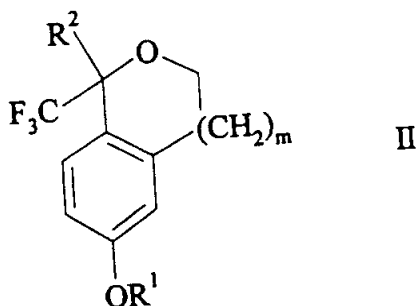
铵氟化物。本发明的一个最优实施方案是(a2)步中的氟化物源是氟化铯。(a2)步中优选的溶剂是二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷和四氢呋喃。(a2)步中最优选的溶剂是二甲基甲酰胺。

在(b2)步中，优选的碱是氢氧化钠或氢氧化钾，和优选的氟化物源是四丁基铵氟化物、氟化铯、氢氟酸-吡啶复合物和氢氟酸。最优的氟化物源是四丁基铵氟化物。(b2)步优选的溶剂是四氢呋喃、二异丙基醚、乙腈、甲基叔丁基醚，二氯甲烷和甲苯。(b2)步最优的溶剂是四氢呋喃。

在(c2)步中优选的碱是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾。(c2)步中优选的碱是氢氧化钠。(c2)步的优选的溶剂是水、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、1,4-二噁烷和这些溶剂的任意混合物。(c2)步最优的溶剂是水和四氢呋喃的混合物。

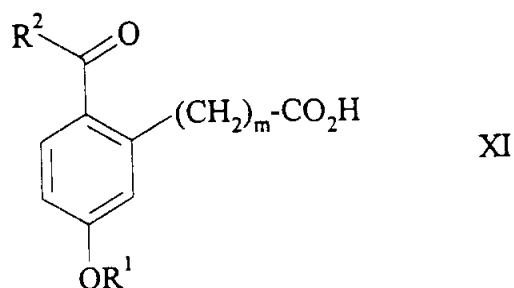
在(d2)步中，最优的活化剂是甲磺酰氯。(d2)步优选的碱是三乙胺、二异丙基乙基胺、2-6-二甲基吡啶、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯和碳酸钾。(d2)步最优的碱是三乙胺。(d2)步优选的溶剂是二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、二异丙基醚和甲基叔丁基醚。(d2)步最优的溶剂是二氯甲烷。

本发明也涉及式 Ia 和 Ib 化合物的制备方法，存在的式 Ia 化合物被高度富集，其中式 II 化合物为

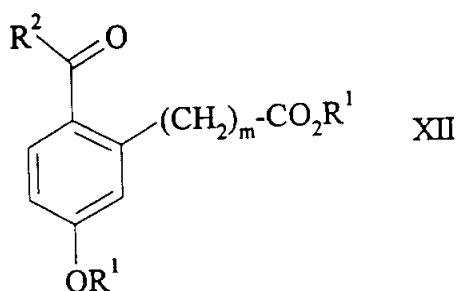


式中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义； m 是 0、1 或 2；该方法包括以下步骤：

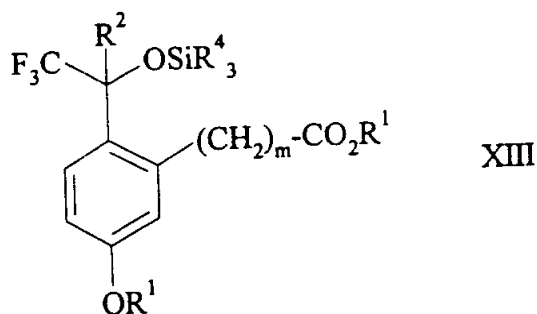
(a3) 将式 XI 的化合物：



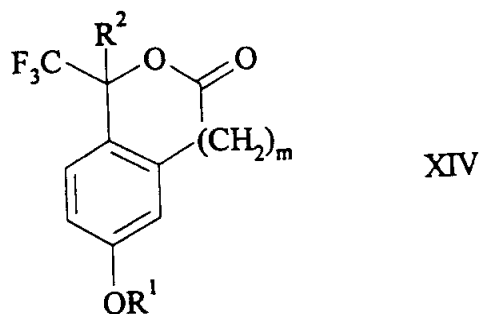
在一种酸存在下与式 R¹OH 的醇反应，其中 R¹ 如上所定义，形成式 XII 化合物：



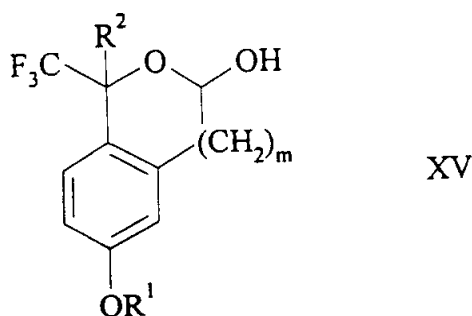
(b3) 将 (a3) 步的产物与式 CF₃SiR⁴₃ 的化合物反应，式中 R⁴ 是 (C₁-C₆) 烷基或苯基，形成式 XIII 的化合物：



(c3) 将 (b3) 步的产物与一种氟化物源反应以获得式 XIV 的内酯化合物



(d3) 将 (c3) 步的内酯产物选择性地在一 Lewis 酸存在下与一种还原剂反应以获得式 XV 的化合物:



和 (e3) 将 (d3) 步的产物选择性地在一 Lewis 酸存在下与一种还原剂反应以获得式 II 的化合物。

本发明的另一个优选的实施方案是 (a3) 步中的酸选自硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟乙酸和甲磺酸。(a3) 步最优选的酸是硫酸。

在 (b3) 步中, 优选的氟化物源是氟化铯、氟化钾和一种烷基铵氟化物如四丁基铵氟化物。最优选的氟化物源是氟化铯。(b3) 步优选的溶剂是二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷和四氢呋喃。(b3) 步最优选的溶剂是二甲基甲酰胺。

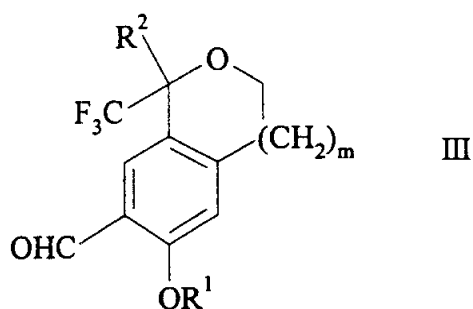
(c3) 步中优选的氟化物源是四丁基铵氟化物、氟化铯、氢氟酸-吡啶复合物和氢氟酸。(c3) 步最优选的氟化物源是四丁基铵氟化物。(c3) 步优选的溶剂是四氢呋喃、二异丙基醚、乙腈、甲基-叔丁基醚、二氯甲烷和甲苯。(c3) 步最优选的溶剂是四氢呋喃。

(d3) 步优选的还原剂是硼氢化钠、甲硼烷四氢呋喃复合物、甲硼烷二甲基硫醚复合物、乙硼烷、硼氢化锂、硼氢化钙、氯化铝锂、二异丁基铝氢化物、L-selectride 和 K-selectride。最优选的还原剂是硼氢化钠。(d3) 步优选的 Lewis 酸是三氟化硼二乙基醚复合物。(d3) 步优选的溶剂是四氢呋喃、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和二甲氧基乙烷。(d3) 步最优选的溶剂是四氢呋喃。

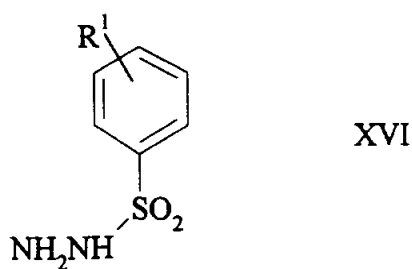
在一种 Lewis 酸如三氟化硼乙醚化物或三氟乙酸，优选三氟乙酸存在下，(e3)步优选的还原剂是三乙基硅烷或三苯基硅烷。(e3)步优选的溶剂是二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿。(e3)步最优选的溶剂是二氯甲烷。

本发明另一个优选的实施方案是在(e3)步中式 XIV 化合物在溶剂如甲醇、乙醇或异丙醇，优选乙醇中，在氢气氛下，选择性地在大干大气压的压力下用一种催化剂如铂、氧化铂或氢氧化钯，优选用铂处理。

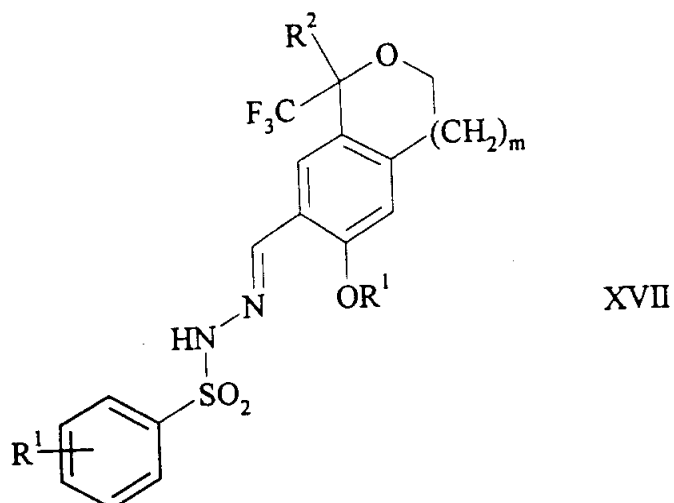
本发明也涉及式 Ia 和 Ib 化合物的制备方法，存在的式 Ia 化合物被高度富集，其中式 III 的化合物：



用一种包括以下步骤的方法进行纯化：(a4)通过将式 III 的化合物与式 XVI 的胺：



在一种酸存在下进行反应提供式 XVII 的化合物：



和 (b4) 通过用选自氯化铜 (II)、碘化铜 (II)、乙酸铜 (II)、硫酸铜、硫酸、乙酸和盐酸的试剂进行处理将 (a4) 步的产物水解。

(a4) 步优选的酸包括乙酸、硫酸、盐酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。(a4) 步最优选的酸是乙酸。(a4) 步优选的溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、水和前述溶剂中任意的混合物。(a4) 步最优选的溶剂是甲醇和水的混合物。

(b4) 步优选的试剂是氯化铜 (II)。(b4) 步优选的溶剂是叔丁醇、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、水和前述溶剂中任意的混合物。(b4) 步最优选的溶剂是叔丁醇和水的混合物。

此外，式 Ia 或 Ib 的化合物的混合物或它们的药物上可接受的盐的药物组合物的制备方法也被本发明所包含。这样一种药物组合物的制备方法包括将式 Ia 和 Ib 化合物的混合物或它们的药物上可接受的盐加入到一种药物上可接受的载体或稀释剂中。

本发明也涉及适用于本发明的方法中的新的中间体，包括但不限于式 VII、IX、XII、XIV、XV 和 XVII 的那些化合物和它们的盐。

术语“烷基”，如在本文中所用的，除非另外指明，包括具有直链、支链或环状部分或其组合的饱和的单价烃基。

术语“取代的苯基”，如在本文中所用的，除非另外指明，是指苯基被一取代或多取代，优选地被如卤素、羟基、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基的一个或二个取代基所取代。

术语“卤”或“卤素”，如在本文中所用的，除非另外指明，是

指氟、氯、溴或碘。

术语“适当的溶剂”或“合适的溶剂”，如在本文中所使用的，除非另外指明，是指一种介质，它用于溶解特别指明的物质、化合物或试剂以在分子或离子水平形成这种物质或化合物的均匀分散的混合物。

用于制备本发明的方法的化合物的酸加成盐的术语“质子酸”是形成无毒的酸加成盐，即含有药物上可接受的阴离子的盐的酸，所说的盐如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和 pamoate (即，1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸)) 盐。

术语“富集的”，如在本文中所用的，除非另外指明，是指在一种混合物中一种特定的化合物或异构体比另一种或其它组分以大于 1:1 的比例占优势。术语“高度富集的”，如在本文中所使用的，除非另外指明，是指在一种混合物中一种特定的化合物或异构体比另一种或其它组分以至少 90:10 的比例占优势。除非另外指明，本发明涉及在本文中述及的全部化合物的所有旋光异构体、互变异构体和立体异构体。

术语“药物上可接受的盐”，如在本文中所使用的，除非另外指明，是指质子酸的酸加成盐，如在本文中所定义的，或酸加成盐的水合物。

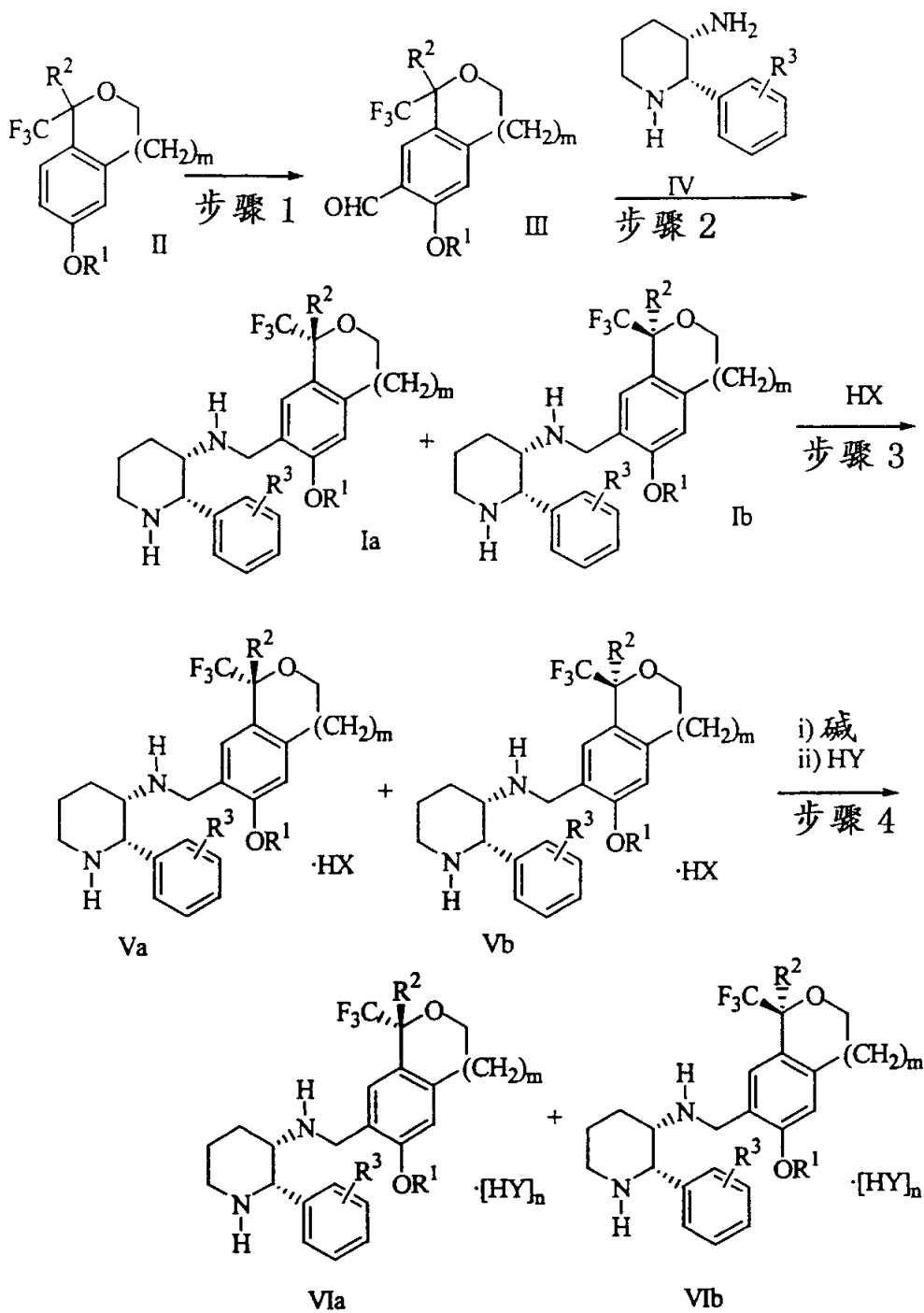
式 Ia 和 Ib 的哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚化合物的非对映体混合物，式 Ia 的化合物被高度地富集，可以按照如下所示的反应流程 1 的新方法来制备。在制备哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚化合物中的关键性中间体的新的制备方法可以按照流程 2 和流程 3 来进行。一种纯化流程 1 方法中的关键的中间体的新方法如流程 4 所示。除非另外指明， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 ， m 和 n 如上所述。

流程 1 的第 1 步是甲酰化式 II 化合物在一种酸如三氟乙酸，甘油

基硼酸、乙酸或盐酸，优选三氟乙酸存在下，选择性地在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、庚烷或硝基甲烷中，优选不用溶剂，于 0 至 100℃，优选于 70℃ 用六亚甲基四胺处理 10 分钟至 24 小时，优选 3 小时，随后加入水，得到式 III 化合物。式 III 化合物可以按照本发明的方法在进行第 2 步之前如下面流程 4 来进行纯化。

流程 1 的第 2 步是还原性偶联。式 III 的醛用式 IV 的胺，或它的盐，在一种还原剂，如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠，优选三乙酰氧基硼氢化钠存在下，在溶剂，如二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、甲苯、乙酸、二异丙基醚，或甲基叔丁基醚，优选二氯甲烷中，于 -20 至 60℃，优选 0℃ 的温度下处理 30 分钟至 24 小时，优选 3 小时，得到式 Ia 和 Ib 化合物的混合物。

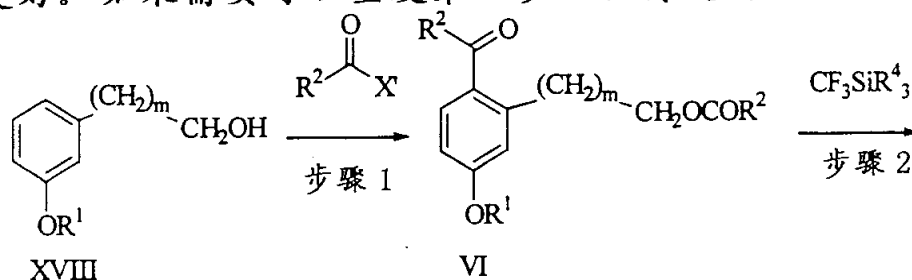
流程 1

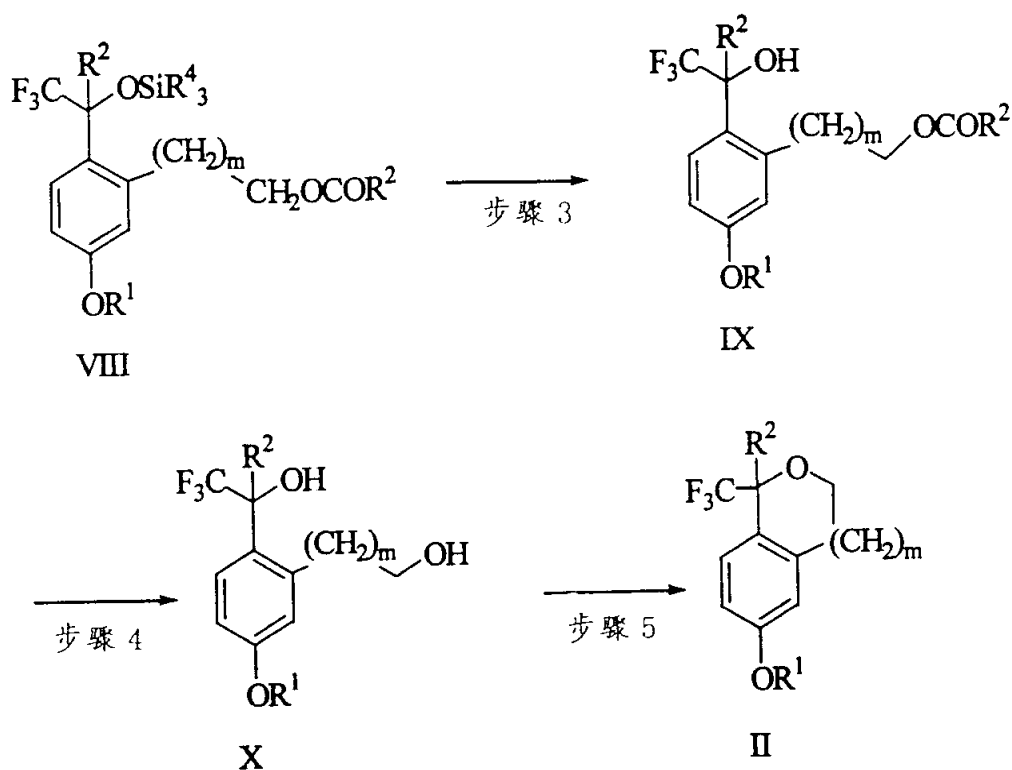


流程 1 的第 3 步是成盐。式 Ia 和 Ib 化合物的混合物用式 HX 的酸，如 (S)-(+)-苯乙醇酸、D-(-)-酒石酸、二对甲苯酰-D-酒石酸、((1R)-内、反)-(+)-3-溴代樟脑-8-磺酸、奎尼酸、乙酸、氢溴酸，优选 (S)-(+)-苯乙醇酸，在溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙醇酯、甲基叔丁基醚、二异丙基醚、甲苯、乙腈、丙酮、水或前述溶剂的混合物，优选乙醇中，在 -20 至 70℃，优选室温下处理 30 分钟至 48 小时，优选 18 小时，得到式 Va 和 Vb 化合物的混合物，该混合物富集了式 Vb 化合物。第 3 步可以进行式 Va 和 Vb 化合物的混合物的分离，其中式 Va 化合物与式 Vb 化合物之比大于 70:30，且通常是 80:20 或更大。

流程 1 的第 4 步是酸加成盐的形成。高度富集了 Va 化合物的式 Va 和 Vb 化合物的混合物用一种碱如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸氢钾的水溶液在一种助溶剂如甲苯、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、或二氯甲烷，优选二异丙基醚存在下，于 0 至 40℃，优选室温下处理 10 分钟至 48 小时，优选 18 小时，得到式 Ia 和 Ib 化合物的混合物，它富集了式 Ia 化合物。从第 4 步的这部分获得的式 Ia 化合物与 Ib 化合物之比是 70:30 或更大，但通常是 80:20 或更大。该混合物用一种质子酸 HY，如上文所定义的，优选盐酸、在溶剂，如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二异丙基醚、水或前述溶剂的混合物，优选甲醇和水的混合物中，于 0 至 60℃，优选室温下，处理 1 小时至 48 小时，优选 18 小时，得到式 VIa 和 VIb 化合物的混合物，该混合物高度富集了式 VIa 化合物，其中 n 是如上文所定义的。第 4 步可以进行式 VIa 和 VIb 化合物的混合物的分离，其中式 VIa 化合物与式 VIb 化合物之比是大于 90:10，并且可能接近 98:2 或更好。如果需要可以重复第 4 步以获得更高的比例。

流程 2





流程 2 的第 1 步是芳烃的酰化，用与一种已知的步骤相似的方法 (Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C. 有机化学杂志 1984, 49, 1574—1583) 进行醇的保护。式 XVIII 的芳烃用式 $R^2(C=O)-X'$ 的酰化剂，其中 R^2 如上文所定义和 X' 是卤素、 $R^2(C=O)-O-$ 、或本领域技术人员所认知的酰化剂中的其它适当的基团，在一种酸如三溴化铝、三氯化铝、四氯化锡、四氯化钛或多聚磷酸，优选三溴化铝存在下，在一种溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、硝基甲烷、硝基苯、二硫化碳或氯苯，优选二氯甲烷中，于 -20°C 至 125°C ，优选 0 至 20°C 的温度下处理 10 分钟至 10 小时，优选大约 1 小时，得到式 VII 的化合物。

流程 2 的第 2 步是用一种已知方法 (Prakash, G. K. S; Krishnamurti, R; Olah, G. A. 美国化学会志 1989, 111, 393—395) 的改进方法向酮上加成一个三氟甲基基团。式 VII 的酮用式 $\text{CF}_3\text{SiR}^4_3$ 的化合物，其中 R^4 如上所定义，在一种氟化物源如氟化铯、氟化钾或一种烷基铵氟化物如四丁基铵氟化物，优选氟化铯存在下，在一种溶

剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷或四氢呋喃，优选二甲基甲酰胺存在下，于-78℃至 50℃，优选室温的温度下处理 10 分钟至 18 小时，优选 45 分钟，得到式 VIII 的化合物。

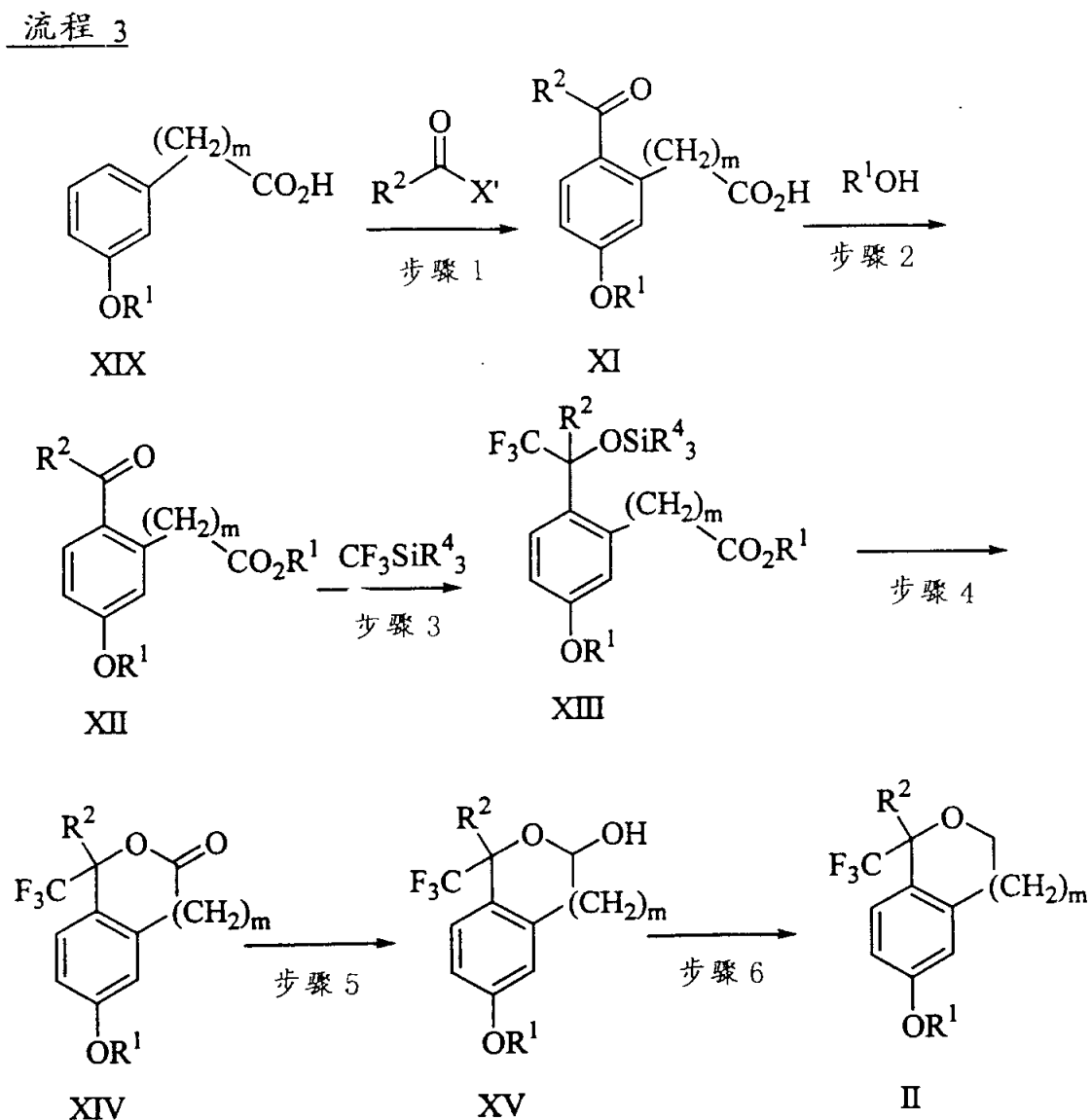
流程 2 的第 3 步是醇的去保护。式 VIII 的化合物用一种试剂如氢氧化钠、氢氧化钾、或一种氟化物源如四丁基铵氟化物、氟化铯、氢氟酸-吡啶复合物，或氢氟酸，优选四丁基铵氟化物，在一种溶剂如四氢呋喃、二异丙基醚、乙腈、甲基叔丁基醚、二氯甲烷或甲苯，优选四氢呋喃中，于-40℃至 60℃，优选室温的温度下，处理 5 分钟至 5 小时，优选 1 小时，得到式 IX 的化合物。

流程 2 的第 4 步是酯的水解。式 IX 的化合物用一种试剂如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾，优选氢氧化钠，在一种溶剂如水、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、1, 4-二噁烷或上述溶剂的组合，优选水和四氢呋喃的混合物中，于 0 至 75℃，优选室温的温度下，处理 1 小时至 48 小时，优选 12 小时，得到式 X 的化合物。

流程 2 的第 5 步是环化反应。式 X 的化合物用一种活化剂如甲磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酸酐、或三氟甲磺酸酐，优选甲磺酰氯，和一种碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、2, 6-二甲基吡啶、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯或碳酸钾，优选三乙胺，在一种溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、二异丙基醚或甲基叔丁基醚，优选二氯甲烷中，于-40℃至 75℃的温度下，优选 0℃至室温下处理 1 小时至 48 小时，优选 12 小时，得到式 II 的化合物。

流程 3 的第 1 步是芳烃的酰化。式 XIX 的芳烃用式 $R^2(C=O)-X'$ 的酰化剂，其中 R^2 是如上文所定义的和 X' 是卤素， $R^2(C=O)-O-$ ，或本领域技术人员所认知的酰化剂中的适当基团，在一种酸如三溴化铝、三氯化铝、四氯化锡、四氯化钛或多聚磷酸，优选三溴化铝存在下，在一种溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、硝基甲烷、硝基苯、二硫化碳或氯苯，优选二氯甲烷中，于-20℃至 125℃的温度下，优选 0℃至 20℃下处理 10 分钟至 10 小时，优选大约 1 小时，得到式 XI 的化合物。

流程 3 的第 2 步是酯化反应。式 XI 的羧酸用式 R¹OH 的醇，其中 R¹ 是如上文所定义的，在一种酸如硫酸、盐酸、氢溴酸、三氟乙酸或甲磺酸，优选硫酸存在下，于 0℃ 至 100℃ 的温度下，优选在室温下，处理 10 分钟至 48 小时，优选 16 小时，得到式 XII 的化合物。



流程 3 的第 3 步是使用一种已知方法 (Prakash, G. K. S. ; Krishnamurti, R. ; Olah, G. A. 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.) 1989. 111, 393—395) 的改进方法向酮上加成一个三氟甲基基团。式 XII 的酮用式 CF₃SiR⁴₃ 的化合物，其中 R⁴ 如上所定义，在一种氟化物源如氟化铯、氟化钾或一种烷基铵氟化物，如四丁基铵氟化物，优选氟化铯存在下，在一种溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲

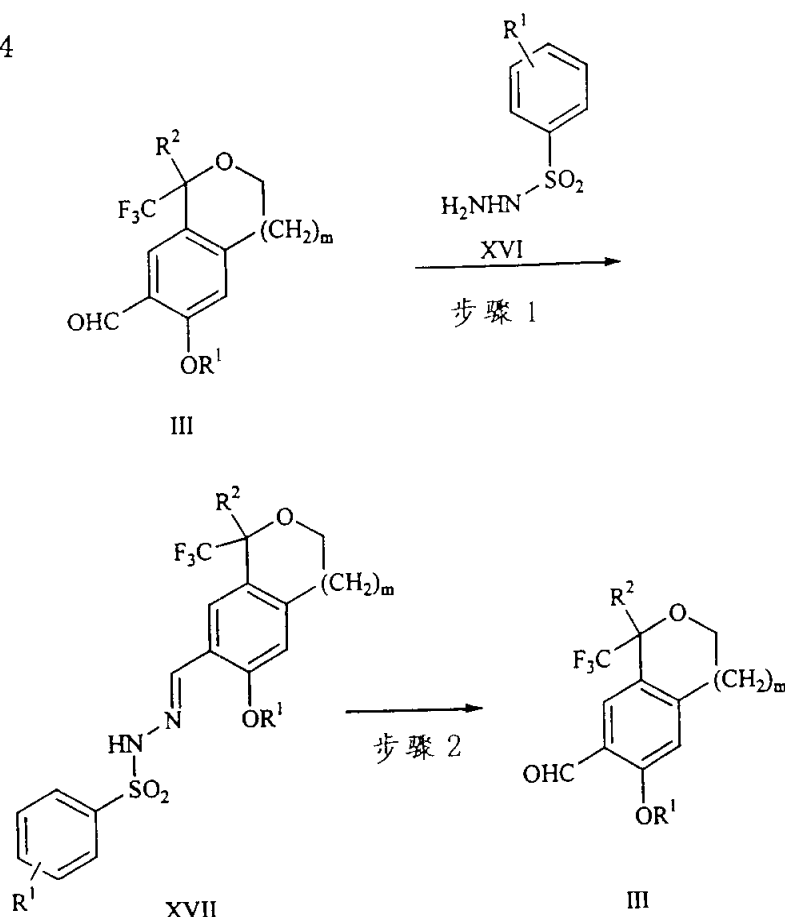
烷或四氢呋喃，优选二甲基甲酰胺中，于-78℃至 50℃的温度下，优选 0℃下处理 10 分钟至 18 小时，优选 7 小时，得到式 XIII 的化合物。

流程 3 的第 4 步是内酯化反应。式 XIII 的化合物用一种氟化物源如四丁基铵氟化物、氟化铯、氢氟酸-吡啶复合物或氢氟酸，优选四丁基铵氟化物，在一种溶剂如四氢呋喃、二异丙基醚、乙腈、甲基叔丁基醚、二氯甲烷或甲苯，优选四氢呋喃中，于-40℃至 60℃的温度下，处理 5 分钟至 5 小时，优选 1 小时，得到式 XIV 的化合物。

流程 3 的第 5 步是内酯的还原。式 XIV 的化合物用一种还原剂如硼氢化钠、甲硼烷四氢呋喃复合物、甲硼烷二甲基亚砷复合物、乙硼烷、硼氢化锂、硼氢化钙、氯化铝锂、二异丁基铝氢化物，L-selectride 或 K-selectride，选择性地在一路易斯酸存在下，如三氟化硼二乙基醚复合物，优选在三氟化硼二乙基醚复合物存在下用硼氢化钠，在一种溶剂如四氢呋喃、二异丙基醚、甲基叔丁基醚或二甲氧基乙烷，优选四氢呋喃中，于-78℃至 60℃的温度下，优选 0℃至室温下，处理 30 分钟至 48 小时，优选 16 小时，得到式 XV 的化合物。

流程 3 的第 6 步是还原反应。式 XV 的化合物用一种还原剂如三乙基硅烷或三苯基硅烷，在一路易斯酸如三氟化硼乙醚化物或三氟乙酸，优选三氟乙酸存在下，在一溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿，优选二氯甲烷中，于-78℃至 60℃的温度下，优选室温下，处理 5 分钟至 5 小时，优选 2 小时，得到式 II 的化合物。可选择地，式 XV 的化合物用一种属于催化剂的还原剂，如铂、氧化铂或氢氧化钯，优选铂，在一溶剂如甲醇、乙醇或异丙醇，优选乙醇中，在氢气氛下，选择性地加压下，于室温至 100℃的温度下，优选室温下，处理 1 小时至 48 小时，优选 5 小时，得到式 II 的化合物。

流程 4



选择性地，化合物 III 可通过衍生作用被纯化。流程 4 的第 1 步是形成腙。式 III 的化合物用式 XVI 的腙用一种酸如乙酸、硫酸、盐酸、甲磺酸或对甲苯磺酸，优选乙酸，在一种溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、水或前述溶剂的任意的混合物，优选甲醇和水的混合物中，在 0℃ 至 110℃ 的温度下，优选在回流下处理 30 分钟至 10 小时，优选 90 分钟，得到式 XVII 的化合物。

流程 4 的第 2 步是腙的水解。式 XVII 的化合物用一种试剂如氯化铜(II)、碘化铜(II)、乙酸铜(II)、硫酸铜、硫酸、乙酸或盐酸、优选氯化铜(II)，在一种溶剂如叔丁醇、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、水或前述溶剂的任意混合物，优选叔丁醇和水的混合物中，在 0℃ 至 110℃ 的温度下，优选在 70℃ 下处理 30 分钟至 10 小时，优选 2.5 小时，得到式 III 的化合物。

在前述实验部分中未具体叙述的本发明的其它化合物的制备可以使用上述反应的组合来完成，这对本领域技术人员是很明显的。

在上述流程 1—4 中讨论或说明的每一个反应中，除非另外说明，

压力不是关键性的。大约 0.9 大气压至大约 2 大气压的压力通常是可以接受的和环境压力，即约 1 大气压，由于方便的原因是优选的。

上面提到的本发明的中间体化合物可以含有手性中心，因此可以存在不同的对映体的形式和非对映体的形式；本发明涉及所述的中间体化合物的所有这类旋光异构体和立体异构体，以及它们的混合物。

本发明也涉及与式 Ia 或 Ib 所叙述的那些化合物相同的同位素标记的化合物，或它们的药物上可接受的盐，如果没有其中的一个或多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所取代这一事实。能够掺加到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，如对应的 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物，它们的前药和所述化合物或所述前药的药物上可接受的盐均在本发明的范围之内。本发明的一些同位素标记的化合物，例如，掺加有 ^3H 和 ^{14}C 放射性同位素的那些化合物，例如，在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。氘，即 ^3H 和碳-14，即 ^{14}C 同位素由于它们易于制备和可检测性是特别优选的。此外，用更重的同位素如氘，即 ^2H 取代能提供产生于更大的代谢稳定性的某些治疗上的优势，例如增加体内的半衰期或减少所需的剂量，因此，在一些情况下可能是优选的。

本发明的式 Ia 和 Ib 的同位素标记的化合物和它们的前药通常可以用一种易于得到的同位素标记的试剂代替一种非同位素标记的试剂实施本文陈述的步骤来制备。

国际专利公开 WO 99/25714，1999 年 5 月 27 日公开，叙述了式 Ia 和 Ib 的化合物的活性，测试活性的方法、剂量、给药方法和背景知识。根据本发明的方法制得的哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚化合物显示出显著的物质 P 受体结合活性和在特征为存在过度的所说的物质 P 活性的许多临床症状的治疗中是有价值的。这些症状包括心血管疾病，过敏性病症，血管发生、胃肠紊乱、中枢神经系统失调、炎症、呕吐、尿失禁、疼痛、周期性偏头痛、晒斑、和由幽门螺杆菌引起的

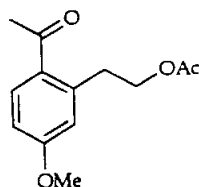
哺乳动物，特别是人类疾病、失调和症状。对于治疗呕吐来说，这些化合物可以优选地与 5-HT₃拮抗药结合使用。

活性的式 Ia 和 Ib 的哌啶基氨基甲基三氟甲基环醚化合物可以经口服、非肠道(静脉、肌肉或皮下)或外用途径施用于哺乳动物。这些化合物可以单独地或与药物上可接受的载体或稀释剂相结合经上述任意途径给药和可以单剂量或多剂量来施用。用本发明的方法制得的化合物可以用各种不同的剂型，例如，与各种药物上可接受的惰性载体相结合，以片剂、胶囊、锭剂、糖锭、硬糖、粉剂、喷雾剂、霜剂、药膏、栓剂、胶状物、凝胶体、膏剂、洗剂、软膏、水的悬浮液、可注射的溶液、酏剂、糖浆等形式用药。

实施例

本发明用下列实施例加以说明。然而，本发明不受这些实施例的具体细节所限制，这一点应当是被理解的。

实施例 1



乙酸 2-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙基酯

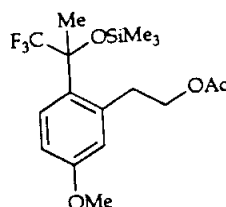
该化合物用一种已知方法的改进方法来制备。Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C. 有机化学杂志 1984, 49, 1574-1583。在 0℃ 下向三溴化铝(43.8 克, 164 毫摩尔)在二氯甲烷(70 毫升)中的溶液中缓慢加入乙酰溴(14.6 毫升, 197 毫摩尔)。将反应混合物升温至 15℃ 和在 45 分钟之内加入 2-(3-甲氧基苯基)乙醇(10.0 克, 65.7 毫摩尔)在二氯甲烷(20.0 毫升)中的溶液。将反应混合物搅拌 1 小时，然后倒在冰(100 毫升)上。向混合物中加入 1N 盐酸水溶液(100 毫升)。分出有机层和水层用二氯甲烷(100 毫升)萃取。合并的有机萃取液用 1N 氢氧化钠水溶液(100 毫升)洗，用硫酸镁干燥，经硅藻土过滤并浓缩以

提供乙酸 2-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙基酯油状物 (14.8 克, 95%)。¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 2.05(s, 3), 2.59 (s, 3), 3.29 (t, 2, J = 6.9), 3.89 (s, 3), 4.33 (t, 2, J = 6.9), 6.81 (d, 1, J = 2.5), 8.85 (dd, 1, J = 8.6, 2.6), 7.82 (d, 1, J = 8.6)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.28, 30.37, 35.36, 56.63, 66.11, 101.21, 112.63, 119.17, 131.00, 134.23, 142.90, 163.24, 172.32. IR 1737, 1674, 1604, 1567, 1358, 1239, 1037 cm⁻¹.

分析计算值 C₁₃H₁₆O₄: C, 66.09; H, 6.83. 实测值 C, 65.71; H, 7.21.

实施例 2

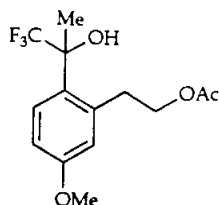


乙酸 2-[5-甲氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-苯基]-乙基酯

在 0℃ 下向乙酸 2-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙基酯 (12.5 克, 52.9 毫摩尔) 和氟化铯 (0.964 克, 6.35 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (75 毫升) 中的溶液中缓慢滴加三氟甲基三甲基硅烷 (10.2 毫升, 69.0 毫摩尔)。将反应混合物搅拌 45 分钟, 此后 GS/MS 和 HPLC 分析表明无起始物料。为了表征的目的, 将反应混合物倒入水中和用甲基叔丁基醚 (100 毫升) 萃取。有机层用水 (2 × 75 毫升) 和盐水 (50 毫升) 洗, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以提供乙酸 2-[5-甲氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-苯基]-乙基酯粗油状物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (s, 9), 1.93 (s, 3), 2.10 (s, 3), 3.23-3.33 (m, 1), 3.42-3.52 (m, 1), 3.83 (s, 3), 4.26-4.32 (m, 2), 6.77 (dd, 1, J = 8.9, 2.8), 6.86 (d, 1, J = 2.9), 7.32 (d, 1, J = 8.9)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 2.03, 21.03, 24.64, 32.86, 55.11, 65.54, 78.90 (q, J = 30.3), 111.26, 117.44, 125.70 (q, J = 287), 129.56, 129.79, 139.77, 159.17, 171.09. IR 2961, 1741, 1610, 1383, 1286, 1255, 1165, 1140, 1039,

864, 846 cm^{-1} . 分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$: C, 53.95; H, 6.66. 实测值 C, 53.72; H, 6.53.

实施例 3

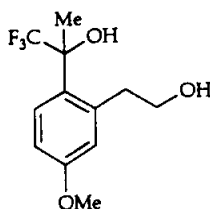


乙酸 2-[5-甲氧基-2-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-甲基乙基)-苯基]-乙基酯,

向在实施例 2 中叙述的含有乙酸 2-[5-甲氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)苯基]-乙基酯的溶液的粗反应混合物中加入四丁基铵氟化物 (52.9 毫升的 1.0M 四氢呋喃溶液, 52.9 毫摩尔)。将反应混合物搅拌 1 小时, 此后 GC/MS 和 HPLC 分析表明无起始物料。为了表征的目的, 将反应混合物倒入水中和用甲基叔丁基醚 (75 毫升) 萃取。有机层用水 (75 毫升) 和盐水 (50 毫升) 洗, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以提供一种粗油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (s, 3), 2.01 (s, 3), 2.98-3.06 (m, 2), 3.55 (dt, 1, $J = 13.7, 6.8$), 3.79 (s, 3), 4.27-4.34 (m, 2), 6.73-6.77 (m, 2), 7.28 (d, 1, $J = 8.5$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.92, 25.50, 34.16, 55.10, 66.49, 76.67 (q, $J = 30.3$), 111.55, 118.25, 126.02 (q, $J = 286$), 128.67, 129.56, 139.70, 159.20, 171.32. IR 3453, 1720, 1610, 1249, 1161, 1134, 1038 cm^{-1} . 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 54.90; H, 5.59. 实测值 C, 55.03; H, 5.85.

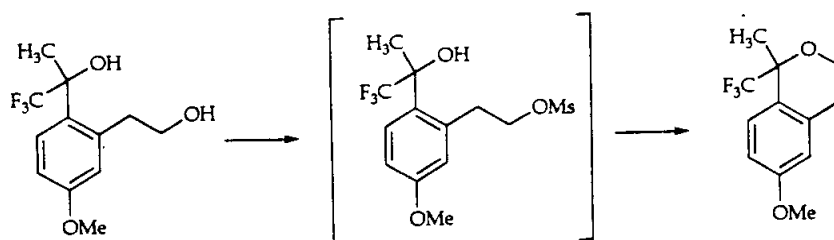
实施例 4



1, 1, 1-三氟-2-[2-(2-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯基]-丙-2-醇
 向在实施例 3 中叙述的含有乙酸-2-[5-甲氧基-2-(2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-乙基酯的粗反应混合物中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (75.0 毫升, 75 毫摩尔)。将反应混合物暖至室温和搅拌 12 小时。反应混合物倒入水 (75 毫升) 中和用甲基叔丁基醚 (150 毫升) 萃取, 有机层用水 (75 毫升) 和盐水 (75 毫升) 洗, 硫酸镁干燥, 并浓缩成一种油状物。向粗油状物中加入己烷 (20 毫升) 和甲基叔丁基醚 (4 毫升), 固体析出。将混合物搅拌 30 分钟和过滤以提供 1, 1, 1-三氟-2-[2-(2-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯基]-丙-2-醇 (7.3 克, 乙酸 2-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙基酯总产率为 52%)。

M.p. 110-111 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (s, 3), 2.91 (dt, 1, J = 13.7, 3.9), 3.76 (ddd, 1, J = 13.7, 9.3, 4.4), 3.85 (s, 3), 3.85-3.93 (m, 1), 4.08 (dt, 1, J = 9.3, 3.7), 6.80-6.83 (m, 2), 7.38 (d, 1, J = 8.4). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.01, 36.12, 55.19, 64.13, 76.52 (q, J = 28.9), 111.47, 117.43, 125.99 (q, J = 28.7), 129.69, 129.94, 140.86, 159.55. IR 3395, 3162, 1610, 1513, 1467, 1248, 1157, 1087, 1046 cm⁻¹. 分析计算值 C₁₂H₁₅F₃O₃: C, 54.54; H, 5.72. 实测值 C, 54.65; H, 5.70.

实施例 5



6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃

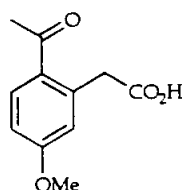
向 1, 1, 1-三氟-2-[2-(2-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯基]-丙-2-醇 (5.00 克, 18.9 毫摩尔) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中的溶液中加入三乙胺 (9.20 毫升, 66.3 毫摩尔)。将溶液冷却至 0°C 和滴加甲磺酰氯 (1.61 毫升, 20.8 毫摩尔)。将反应混合物暖至室温和搅拌 12 小时。甲磺酸 2-[5-甲氧基-2-(2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-乙基酯

的形成很快和它的消失用 HPLC 来检测(保留时间=4.5 分钟, Zorbax Rx-C6 柱 4.6 × 150 毫米, 40℃, 50% CH₃CN/50% (0.2%三乙胺, 0.1% H₃PO₄ 水溶液 pH=3.2 缓冲溶液), 1 毫升/1 分钟)。在反应结束后, 将混合物倒入 1N 盐酸水溶液(30 毫升)中和用二氯甲烷(20 毫升)萃取。有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃油状物(3.40 克, 73%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

1.69 (s, 3), 2.85-2.90 (m, 2), 3.85 (s, 3), 3.90-3.98 (m, 1), 4.14-4.21 (m, 1), 6.72 (d, 1, J = 2.6), 6.85 (dd, 1, J = 8.7, 2.6), 7.31 (d, 1, J = 8.7). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.25, 29.42, 55.19, 61.37, 76.10 (q, J = 27.4), 112.84, 113.43, 124.85, 125.96 (q, J = 289), 127.86, 136.49, 158.98. IR 2946, 2839, 1738, 1611, 1505, 1162, 1137, 1101 cm⁻¹. 分析计算值. C₁₂H₁₃F₃O₂: C, 58.54; H, 5.32. 实测值 C, 58.27; H, 5.35.

实施例 6



(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙酸

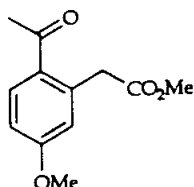
在 0℃ 下向三溴化铝(57.6 克, 216 毫摩尔)在二氯甲烷(90 毫升)中的溶液中缓慢加入乙酰氯(11.5 毫升, 162 毫摩尔)。向反应混合物中加入(3-甲氧基-苯基)-乙酸(17.9 克, 108 毫摩尔)的二氯甲烷(20.0 毫升)溶液。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后倒在冰(100 毫升)上。分出有机层和加入 1N 氢氧化钠水溶液(100 毫升)。将两相混合物剧烈搅拌 90 分钟, 然后分出两层。弃去有机层和将浓盐酸加入到水层中直至 pH 达到 1。固体析出并过滤和空气干燥以提供(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙酸(16.8 克, 75%)。

M.p. 153-155 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

2.68 (s, 3), 3.91 (s, 3), 3.92 (s, 2), 6.92-6.95 (m, 2), 7.88 (d, 1, J = 9.5). ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 28.33, 41.43, 55.46, 112.54, 118.26, 129.17, 133.08, 136.94, 162.65, 174.80, 200.96. IR 3435, 1704, 1663, 1609, 1568, 1258 cm⁻¹. 分析计算值 C₁₁H₁₂O₄: C, 63.45; H, 5.81. 实测值 C, 63.35; H, 5.46.

实施例 7



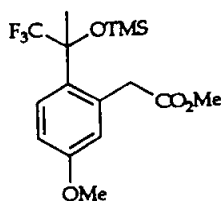
(2-乙酰基-5-甲氧基苯基)-乙酸甲酯

向(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙酸(5.00克, 24.0毫摩尔)在甲醇(50毫升)中的溶液中加入浓硫酸(1.0毫升), 反应混合物在室温下搅拌16小时, 此后将其浓缩至小体积, 加入二氯甲烷(50毫升)和溶液用1N氢氧化钠(50毫升)洗。分出不同层, 有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩成油状物, 经静置固化以提供(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(4.70克, 88%)。

M.p. 74-76 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.58 (s, 3), 3.74 (s, 3), 3.89 (s, 3), 3.95 (s, 2), 6.78 (d, 1, J = 2.6), 6.89 (dd, 1, J = 8.7, 2.6), 7.89 (d, 1, J = 8.6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 29.65, 42.35, 53.11, 56.69, 113.17, 120.00, 130.52, 134.39, 138.90, 163.54, 173.23, 200.35. IR 1739, 1665, 1605, 1568, 1321, 1247, 1165 cm⁻¹.

分析计算值 C₁₂H₁₄O₄: C, 65.85; H, 6.35. 实测值 C, 64.87; H, 6.44.

实施例 8



[5-甲氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基乙基)-苯基]-乙酸甲酯

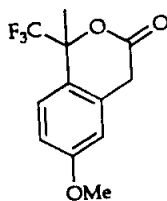
在 0℃ 下向 (2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯 (2.00 克, 9.00 毫摩尔) 和 氟化铯 (96.0 毫克, 0.632 毫摩尔) 在 二甲基甲酰胺 (12 毫升) 中的溶液中缓慢加入 三氟甲基三甲基硅烷 (1.73 毫升, 11.7 毫摩尔)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 7 小时。为表征的目的, 将反应混合物倒入水中并用 甲基叔丁基醚 (50 毫升) 萃取。有机层用水 (2 × 75 毫升) 和 盐水 (50 毫升) 洗, 用 硫酸镁 干燥, 过滤和浓缩以提供 [5-甲氧基-2-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-苯基]-乙酸甲酯 油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 9), 1.89 (s, 2), 3.68 (s, 3), 3.77 (s, 3), 3.98 (d, 1, $J = 17.2$), 4.28 (d, 1, $J = 17.0$), 6.74-6.77 (m, 2), 7.29 (d, 1, $J = 9.1$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 1.87, 24.25, 39.32, 51.75, 55.12, 78.67 (q, $J = 30.3$), 111.97, 118.30, 125.70 (q, $J = 286$), 129.50, 129.57, 136.10, 159.17, 172.81. IR 2956, 1745, 1611, 1577, 1467, 1436, 1290, 1256, 1166, 1092, 989, 863, 847 cm^{-1} .

分析计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$: C, 52.73; H, 6.36. 实测值 C, 52.84; H, 6.36.

实施例 9

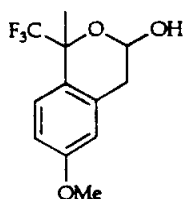


6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-酮

向在 实施例 8 中叙述的含有 [5-甲氧基-2-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-苯基]-乙酸甲酯 的溶液的粗反应混合物中加入 四丁基铵氟化物 (9.00 毫升的 1.0M 四氢吡喃溶液, 9.00 毫摩尔)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后将其倒入水 (50 毫升) 中并用 甲基叔丁基醚 (50 毫升) 萃取。有机层用水 (50 毫升) 和 盐水 (30 毫升) 洗, 硫酸镁 干燥, 过滤和浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-酮 油状物 (1.26 克, 54%)。 $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl₃) δ 1.89 (s, 3), 3.71 (d, 1, J = 20.6), 3.79 (s, 3), 3.89 (d, 20.8), 6.65 (d, 1, J = 1.5), 6.85-6.89 (m, 1), 7.29 (d, 1, J = 8.7). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.45, 34.32, 55.33, 83.01 (q, J = 30.3), 112.21, 113.88, 120.57, 124.68 (q, J = 285.7), 127.73, 132.18, 160.75, 167.45. IR 1765, 1614, 1509, 1322, 1301, 1274, 1259, 1183, 1101, 997, 813 cm⁻¹. 分析计算值 C₁₂H₁₁F₃O₃: C, 55.39; H, 4.26. 实测值 C, 55.03; H, 4.54.

实施例 10

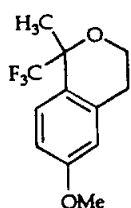


6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-醇

在 0℃ 下向 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-酮 (1.50 克, 5.76 毫摩尔) 在四氢呋喃 (30 毫升) 中的溶液中加入硼氢化钠 (0.240 克, 6.34 毫摩尔) 接着加入三氟化硼二乙基醚复合物 (0.992 克, 8.07 毫摩尔)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物加入水 (75 毫升) 中和用甲基叔丁基醚 (75 毫升) 萃取。分出不同层和有机层用 1N 盐酸水溶液 (50 毫升) 洗, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-醇油状物和 a 和 b 异头物的混合物 (1.19 克, 79%)。占主要成分的非对映体的分析数据报告如下。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 3), 2.85 (dd, 1, J = 15.7, 4.3), 2.88-2.99 (m, 1), 3.11 (dd, 1, J = 15.7, 3.2), 3.80 (s, 3), 5.63 (t, 1, J = 3.7), 6.69 (d, 1, J = 2.7), 6.82 (dd, 1, J = 8.7, 2.7), 7.22-7.27 (m, 1). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 占主要成分的非对映体的可鉴别的信号的数据) δ 24.52, 35.46, 55.16, 90.71, 113.11, 113.98, 125.22, 127.57, 132.98, 159.59. IR 3439, 2949, 1735, 1613, 1506, 1166, 1141, 1070 cm⁻¹

实施例 11



6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃

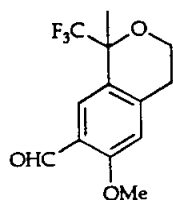
向 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-3-醇 (8.36 克, 31.9 毫摩尔) 在二氯甲烷 (84 毫升) 中的溶液中加入三乙基硅烷 (15.3 毫升, 95.8 毫摩尔) 接着加入三氟乙酸 (14.7 毫升, 191 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时和将其倒入 1N 氢氧化钠水溶液 (250 毫升) 中。分出有机层并用 1N 氢氧化钠水溶液 (100 毫升) 洗。有机层用硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃油状物 (6.88 克, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 3), 2.85-

2.90 (m, 2), 3.85 (s, 3), 3.90-3.98 (m, 1), 4.14-4.21 (m, 1), 6.72 (d, 1, $J = 2.6$), 6.85 (dd, 1, $J = 8.7, 2.6$), 7.31 (d, 1, $J = 8.7$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 23.25, 29.42, 55.19, 61.37, 76.10 (q, $J = 27.4$), 112.84, 113.43, 124.85, 125.96 (q, $J = 289$), 127.86, 136.49, 158.98. IR 2946, 2839, 1738, 1611, 1505, 1162, 1137, 1101 cm^{-1} .

分析计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: C, 58.54; H, 5.32. 实测值 C, 58.27; H, 5.35.

实施例 12



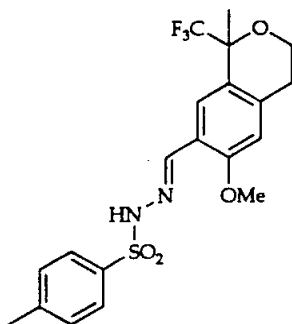
6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-醛

向六亚甲基四胺 (31.3 克, 223 毫摩尔) 中加入三氟乙酸 (400 毫升) 和混合物在 70°C 加热 90 分钟, 然后在 40 分钟内向反应混合物中加入 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃 (50.0 克, 203 毫摩尔) 在三氟乙酸 (100 毫升) 中的溶液。将溶液搅拌 3 小时和加入水 (450 毫

升)。将反应混合物搅拌 16 小时，冷却至室温，和倒入甲基叔丁基醚 (500 毫升) 中。分出有机层和用水 (3 × 300 毫升) 洗。有机层倒入一个圆底烧瓶中并冷却至 0℃。分批加入 6N 氢氧化钠直至 pH 上升至 10 (~ 500 毫升)。分出有机层，用水 (200 毫升) 洗，硫酸镁干燥，过滤和浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-醛油状物 (54.2 克的 12:1 的区域异构体的混合物，97%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (s, 3), 2.95 (dt, 2, J = 2.6, 5.3), 3.90-3.97 (m, 1), 3.97 (s, 3), 4.19 (dt, 1, J = 11.2, 5.6), 6.81 (d, 1, J = 1.2), 10.4 (s, 1). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.07, 29.98, 55.73, 60.83, 76.03 (q, J = 27.4), 111.81, 112.50, 123.65, 125.32, 125.64 (q, J = 287), 127.06, 160.89, 188.92. IR 1683, 1616, 1498, 1296, 1271, 1163, 1149, 1120, 1096, 874 cm⁻¹. 分析计算值 C₁₃H₁₃F₃O₃: C, 57.13; H, 5.05. 实测值 C, 56.94; H, 4.78.

实施例 13



N' -1-[(E)-1-(6-甲氧基-1, 1-二甲基-3, 4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)次甲基]-4-甲基-苯磺酰肼

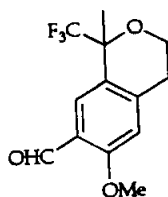
向从实施例 12 中获得的粗 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯二氢吡喃-7-醛 (54.2 克, 198 毫摩尔) 在甲醇 (542 毫升) 中的溶液中加入对甲苯磺酰肼 (36.9 克, 198 毫摩尔) 然后加入 2% 乙酸水溶液 (81.3 毫升)。将反应混合物在回流下加热 90 分钟然后冷却至室温。固体析出，将其过滤以提供 N' -1-[(E)-1-(6-甲氧基-1, 1-二甲基-3, 4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)次甲基]-4-甲基-1-苯磺酰肼 (45.46 克, 52%)。

M.p. = 181-183 °C. ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (d, 3, $J = 0.7$), 2.44 (s, 3), 2.85-2.89 (m, 2), 3.84 (s, 3), 3.93 (dt, 1, $J = 11.2, 5.6$), 4.16 (dt, 1, $J = 11.2, 5.6$), 6.65 (s, 1), 7.33 (d, 2, $J = 8.1$), 7.79 (d, 1, $J = 1.2$), 7.89 (d, 2, $J = 8.4$), 8.13 (s, 1). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.48, 23.07, 29.50, 55.47, 60.99, 76.02 (q, $J = 27.4$), 110.91, 120.45, 124.74, 125.04, 125.72 (q, $J = 287$), 127.95, 129.45, 134.97, 138.97, 143.34, 144.22, 157.04. IR 3223, 1623, 1505, 1417, 1325, 1289, 1275, 1172, 1157, 1123, 1098, 918, 658 cm^{-1} .

分析计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 54.29; H, 4.78; N, 6.33. 实测值 C, 54.34; H, 4.73; N, 6.37.

实施例 14



6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-醛

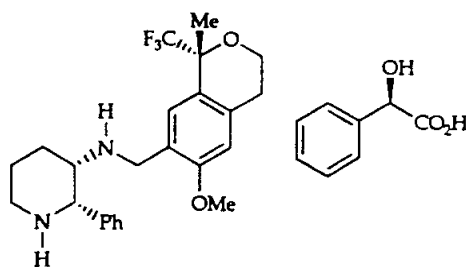
将氯化铜(II) (52.7 克, 309 毫摩尔)和 N' -1-[(E)-1-(6-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)次甲基]-4-甲基-1-苯磺酰肼(45.5 克, 103 毫摩尔)在叔丁醇(910 毫升)和水(228 毫升)中的混合物在 70°C 加热 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温,浓缩至大约 300 毫升,然后倒入甲基叔丁基醚(500 毫升)和水(500 毫升)中。将混合物搅拌 15 分钟和过滤。将滤液倒入甲基叔丁基醚(200 毫升)中并分出不同层。有机层用水(4 × 250 毫升)洗,硫酸镁干燥,过滤和浓缩以提供 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-醛油状物,经静置固化(26.8 克, 95%)。

M.p. = 82-93 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 3), 2.95 (dt, 2, $J = 2.6, 5.3$), 3.90-3.97 (m, 1), 3.97 (s, 3), 4.19 (dt, 1, $J = 11.2, 5.6$), 6.81 (d, 1, $J = 1.2$), 10.4 (s, 1). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.07, 29.98, 55.73, 60.83, 76.03 (q, $J = 27.4$), 111.81, 112.50, 123.65, 125.32, 125.64 (q, $J = 287$), 127.06, 160.89, 188.92.

IR 1683, 1616, 1498, 1296, 1271, 1163, 1149, 1120, 1096, 874 cm^{-1} .

分析计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 57.13; H, 5.05. 实测值 C, 56.94; H, 4.78.

实施例 15



(2S, 3S)-[(1R)-6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-基-甲基]-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺 (S)-(+)-苯乙醇酸盐

将三乙酰氧基硼氢化钠 (11.61 克, 54.8 毫摩尔) 一次加入到水浴冷却的 6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-醛 (7.51 克, 27.4 毫摩尔) 和 (2S, 3S)-2-苯基-哌啶-3-基胺二苯乙醇酸盐 (13.8 克, 28.7 毫摩尔) 在二氯甲烷 (150 毫升) 中的淤浆中。15 分钟内大部分起始物料溶解和此后很快有产物开始缓慢沉淀。将反应混合物在室温搅拌 2.5 小时, 冷却至 0°C , 缓慢加入 1N 氢氧化钠水溶液 (150 毫升)。将不同层分离, 水层 (pH9) 用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取。合并的有机萃取液与 1N 氢氧化钠水溶液 (100 毫升) 一起搅拌 1 小时, 将不同层分离和有机层用水 (50 毫升)、盐水 (50 毫升) 洗, Na_2SO_4 干燥和过滤。将溶剂蒸发和产生的灰白色泡沫真空干燥后产生 11.08 克 (93%) 的粗产物。于室温下将 S-(+) 苯乙醇酸 (7.55 克, 49.6 毫摩尔) 溶于乙醇 (100 毫升) 的溶液加入到 (6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-基甲基)-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺的非对映体的混合物 (10.78 克, 24.8 毫摩尔) 在乙醇 (300 毫升) 中的溶液中。搅拌混合物, 结晶开始进行。搅拌过夜后, 将混合物过滤产生 4.66 克 (32%) 的 (6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-基甲基)-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺 (S)-(+)-苯乙醇酸盐非对映异构体的混合物 (HPLC 分析

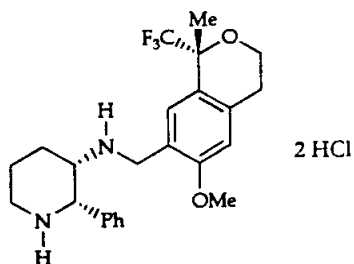
比例为 81 : 19)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

占主要成分的非对映体的数据) δ 1.42-1.64 (m, 2), 1.53 (s, 3), 1.72-1.79 (m, 1), 1.94-1.98 (m, 1), 2.46-2.89 (m, 4), 3.15-3.28 (m, 3), 3.45 (s, 3), 3.47-3.78 (m, 1), 3.92-3.97 (m, 2), 4.27 (bs, 1), 4.52 (s, 1), 6.66 (s, 1), 7.04-7.19 (m, 4), 7.27-7.36 (m, 7). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.99, 22.53, 25.96, 28.58, 45.05, 45.46, 53.52, 53.95, 55.08, 60.61, 61.86, 73.25, 75.54 (q, $J = 28.2$), 110.36, 126.02, 126.27, 126.32, 126.42, 126.55, 127.01, 127.43, 127.57, 128.27, 135.04, 137.83, 143.16, 156.51, 174.59. IR 3441, 1576, 1358, 1160, 1136, 1098, 1038, 775, 756, 698 cm^{-1} .

分析计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65.52; H, 6.36; N, 4.78. 实测值 C, 65.55; H, 6.03; N, 4.84.

实施例 16



(2S, 3S)[(1R)-6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-基甲基]-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐

将(6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-基甲基]-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺(S)-(+)-苯乙醇酸盐(2.25克的81:19非对映异构体混合物, 3.84毫摩尔)在二异丙基醚(23毫升)和1N氢氧化钠水溶液(23毫升)中搅拌过夜。分出不同层和有机层用水(20毫升)和盐水(20毫升)洗。将有机层浓缩成一种粗的蜡状固体并加入乙醇(15毫升)。将该溶液在室温下搅拌和滴加1.5N的盐酸水溶液15.0毫升。二盐酸盐立即析出, 在室温下搅拌白色淤浆过夜, 过滤和在真空下干燥以提供(6-甲氧基-1-甲基-1-三氟甲基-异苯并二氢吡喃-7-

基-甲基)-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐(1.282克, 66%)的96:4非对映异构体混合物。通过从甲醇/水(75/25)中结晶非对映异构体比例能进一步增加。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O , 占主要成分的非对映体的数据) δ 1.52 (s, 3), 1.80-1.92 (m, 2), 1.95-2.50 (m, 1), 2.21-2.26 (m, 1), 2.63-2.71 (m, 2), 3.04-3.11 (m, 1), 3.36 (s, 3), 3.45-3.49 (m, 1), 3.65-3.81 (m, 3), 3.90-3.96 (m, 1), 4.09 (d, 1, $J = 13.5$), 6.46 (s, 1), 6.98-7.07 (m, 3), 7.23-7.25 (m, 2), 7.30 (t, 1, $J = 7.5$). IR 2958, 1457, 1377, 1143, 749, 692 cm^{-1} . 分析计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 56.81; H, 6.16; Cl, 13.97; N, 5.52. 实测值 C, 56.69; H, 6.31; Cl, 14.13; N, 5.55.