

芳香醚类化合物的制备方法

技术领域

本发明涉及芳香醚类化合物的制备方法。

5

背景技术

硝羟喹啉（Nitroxoline）作为一种已上市销售的抗菌药，长时间被用于治疗尿路感染。最近的发现表明，硝羟喹啉对抑制血管生成以及抑制癌细胞的生长和入侵也非常有效，目前正在被开发用于抗肿瘤。

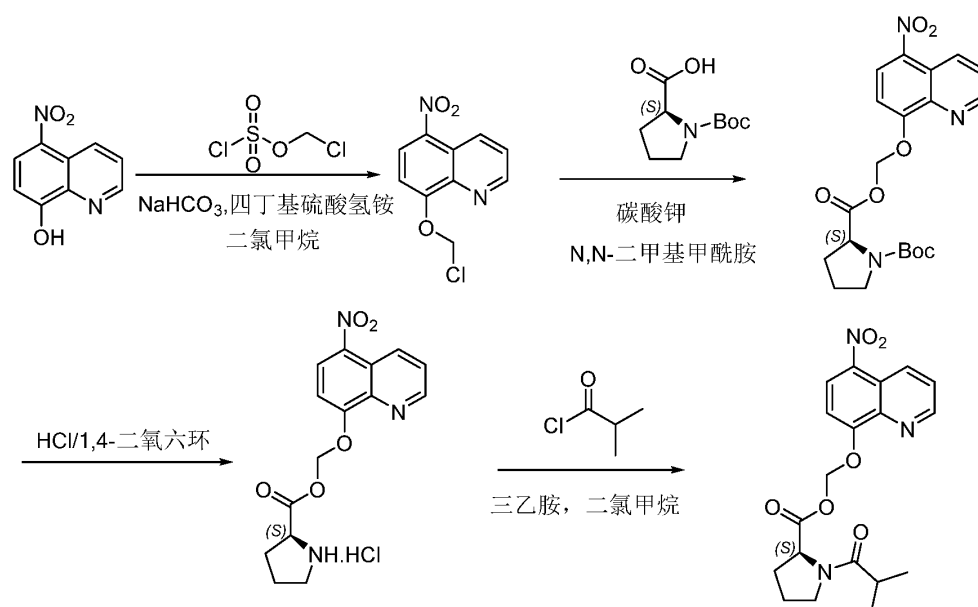
10 人体药代动力学研究表明，硝羟喹啉能够迅速被吸收进入血液循环，但由于肝脏对药物的首过效应严重，致使其生物半衰期非常短（根据江苏亚虹医药科技有限公司在中国实施的一项单臂、开放、多中心临床二期实验表明其半衰期为 1.22-1.44 小时），而需要频繁给药。为了维持连续的药物暴露量，硝羟喹啉药品一般处方要求每天服用三次

15 （TID）或四次（QID），这不仅带来经济损失，不利于患者依从，更严重的是加大了药物对正常机体的持续损害。同时，由于硝羟喹啉水溶性很低，往往需要将其制成速释制剂，提高溶解度，无形中增加了生产成本。

前药（prodrug）是活性药物经过化学修饰后得到的化合物，其在体内通过酶的作用转化为原来的药物而发挥药效。前药在药物研发中有广泛的应用，其已经在多种不同的药物中研究成功并得到良好的应用效果。通过前药策略可以解决母药（active agent）因其自身理化性质而产生的一些缺陷，例如：1）消除药物的不良臭味；2）提高血药浓度；3）提高药物的脂溶性或者水溶性；4）延长药物的作用时间；5）

20 改变药物的给药途径等。

（（5-硝基喹啉-8-基）氧基）甲基异丁酰-L-脯氨酸酯是硝羟喹啉的一种前药，其能够解决硝羟喹啉的上述缺陷。目前，仅有专利申请 WO 2020/063824 A1 公开了一种（（5-硝基喹啉-8-基）氧基）甲基异丁酰-L-脯氨酸酯的制备方法，该制备方法具体如下：



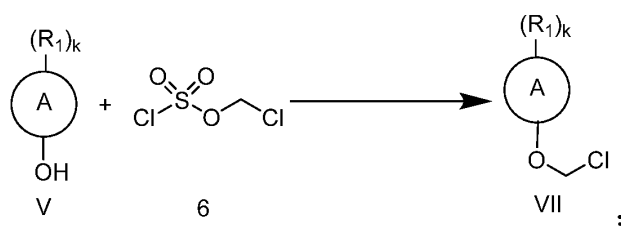
然而，上述制备方法中，第一步反应的转化率较低，进而会使得该步骤的收率较低，且最终会使得整体合成路线的收率较低。

5 发明内容

为解决上述制备方法中第一步反应的转化率较低这一技术问题，本发明提供一种芳香醚类化合物的制备方法。

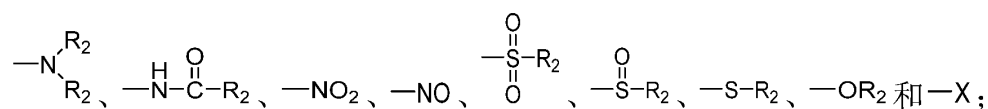
因此，本发明的目的是提供一种如式 VII 所示的化合物的制备方法，其包括如下步骤：

- 10 c) 在溶剂中，在催化剂和碱存在下，化合物 V 与化合物 6 反应，得化合物 VII，即可；



其中，环 A 为芳环或杂芳环，优选 6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，更优选苯环、萘环、吡啶环或喹啉环；羟基与环 A 上的碳连接；

- 15 每个 R_1 各自独立地选自 $-R_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、



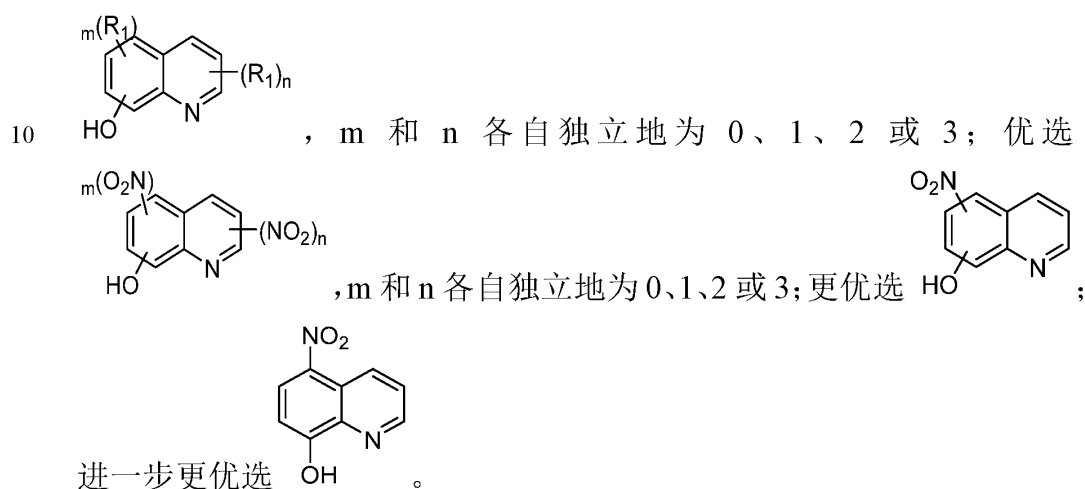
其中, 每个 R_2 各自独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基, 优选 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 更优选甲基、乙基、正丙基或异丙基; X 选自卤素, 优选氟、氯、溴或碘;

k 为 0 至环 A 上能够被取代的最大个数; 优选 k 为 0 至 6 的整数;

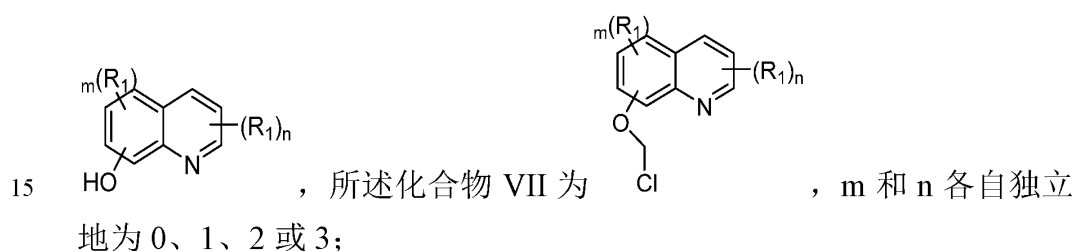
5 更优选 k 为 0 至 4 的整数; 进一步优选 k 为 0、1 或 2, 最优选 k 为 1;

所述溶剂为选自水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯和二氧六环中的二元以上的溶剂体系。

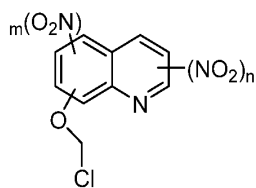
在本发明一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法, 其中, 步骤 c) 中, 所述化合物 V 为



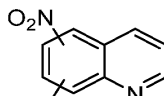
在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法, 其中, 步骤 c) 中, 所述化合物 V 为

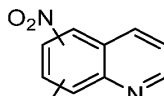


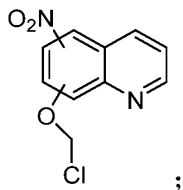
优选地, 所述化合物 V 为 , 所述化合物 VII 为



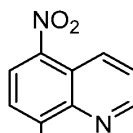
, m 和 n 各自独立地为 0、1、2 或 3;

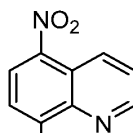


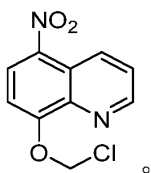
更优选地, 所述化合物 V 为 , 所述化合物 VII 为



;



进一步更优选地, 所述化合物 V 为 , 所述化合物 VII 为



5

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法, 其中, 步骤 c) 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法, 其中, 步骤 c) 中, 所述溶剂选自水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯和二氧六环中的二元溶剂体系或三元溶剂体系。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法, 其中, 步骤 c) 中, 所述溶剂为水/四氢呋喃、水/2-甲基四氢呋喃和水/乙酸乙酯的二元溶剂体系中的任意一种; 或者, 水/2-甲基四氢呋喃/四氢呋喃和水/2-甲基四氢呋喃/二氧六环的三元溶剂体系中的任意一种; 所述溶剂优选水/四氢呋喃二元溶剂体系或水/2-甲基四氢呋喃/四氢呋喃三元溶剂体系; 更优选水/2-甲基四氢呋喃

/四氢呋喃三元溶剂体系。所述二元溶剂体系中，水与有机溶剂的体积比优选 10:15 至 15:0.1，更优选 0.8:1 至 1.2:1，进一步更优选 1:1。所述三元溶剂体系中，三者的体积比优选 10:15:15 至 15:5:5，更优选 3:2:1 至 2.25:0.5:1，进一步更优选 2:1:1；其中，“三者的体积比”指的是前述
5 的三元体系中按先后顺序出现的三种物质的体积比。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述催化剂为常规的季铵相转移催化剂，优选四丁基氢氧化铵、四丁基醋酸铵、四丁基硫酸氢铵和四丁基氯化铵中的一种或多种，更优选四丁基氢氧化铵。

10 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述碱为碳酸氢钠和碳酸氢钾中的一种或两种，优选碳酸氢钠。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述化合物 V 与所述
15 催化剂的摩尔比为 1:0.01 至 1:0.3，优选 1:0.05 至 1:0.2，更优选 1:0.1。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述化合物 V 与所述碱的摩尔比为 1:2.5 至 1:15，例如 1:3，优选 1:6 至 1:10，更优选 1:6 至 1:8，进一步更优选 1:7 至 1:8。

20 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述化合物 V 与所述化合物 6 的摩尔比为 1:1 至 1:5，优选 1:2 至 1:3，更优选 1:2.5 至 1:2.7。

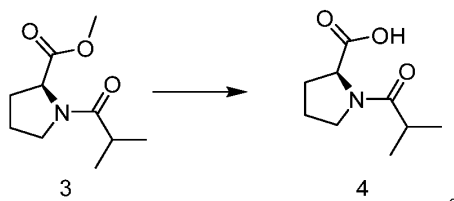
在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述溶剂与所述化合物
25 V 的体积/质量比为 20 mL/g 至 50 mL/g，优选 24 mL/g 至 45 mL/g，更优选 25 mL/g 至 40 mL/g，进一步更优选 25 mL/g 至 35 mL/g，最优选 30 mL/g。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法，其中，步骤 c) 中，所述反应的反应温度为
30 20℃至 35℃，优选 25℃至 30℃。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VII

所示的化合物的制备方法，其中，步骤c)之前还可进一步包括以下步骤：

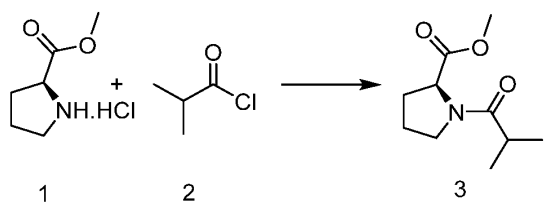
b) 在溶剂中, 在碱存在下, 化合物 3 水解, 得化合物 4,



5 步骤b)中,所述溶剂优选2-甲基四氢呋喃和水的混合溶剂;所述碱优选氢氧化锂。

步骤 b) 之前还可进一步包括以下步骤:

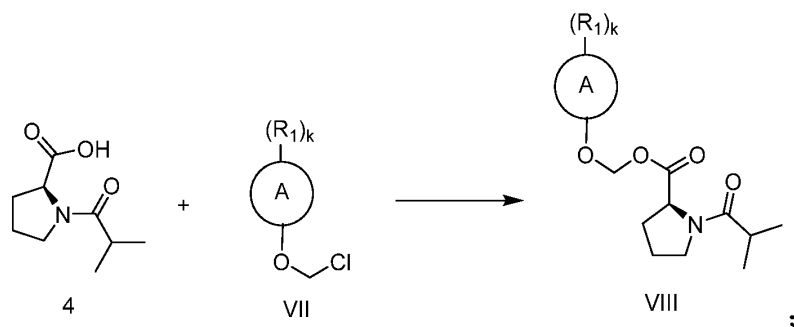
a) 在溶剂中，在碱存在下，化合物 1 与化合物 2 反应，得化合物 3，



步骤 a) 中, 所述溶剂优选二氯甲烷; 所述碱优选三乙胺和二异丙基乙基胺中的一种或两种, 更优选三乙胺。

本发明进一步提供一种如式 VIII 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其包括如下步骤：

15 d) 在溶剂中，在碱存在下，化合物 4 与化合物 VII 反应，得到化合物 VIII，



其中，环 A 为芳环或杂芳环，优选 6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，更优选苯环、萘环、吡啶环、喹啉环；-OCH₂Cl 与环 A 上的碳

连接:

每个 R_1 各自独立地选自 $-R_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OR_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-H$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-N(R_2)_2$ 、 $-N(R_2)_2$ 、 $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{N}-C-R_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-R_2$ 、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-R_2$ 、 $-\text{S}-R_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 和 $-X$;

其中, 每个 R_2 各自独立地选自 C_1 - C_{20} 烷基, 优选 C_1 - C_6 烷基, 更优选甲基、乙基、正丙基或异丙基; X 选自卤素, 优选氟、氯、溴或碘;

k 为 0 至环 A 上能够被取代的最大个数; 优选 k 为 0 至 6 的整数; 更优选 k 为 0 至 4 的整数; 进一步优选 k 为 0、1 或 2, 最优选 k 为 1;

所述化合物 VII 根据本发明所述的如式 VII 所示的化合物的制备方法制得。

10 在本发明一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述溶剂为 DMF、NMP 和 ACN 中的一种或多种, 优选 DMF。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述碱为碳酸钾、碳酸铯和碳酸钠中的一种或多种, 优选碳酸钾。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述化合物 4 与所述碱的摩尔比为 1-1.5:1, 优选 1.2:1。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述化合物 4 与所述化合物 VII 的摩尔比优选 1-1.5:1, 更优选 1.2:1。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述溶剂的体积与所述化合物 4 的质量的比值为 8:1 mL/g 至 12:1 mL/g, 优选 10:1 mL/g。

25 在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 中, 所述反应的反应温度为 20°C 至 30°C 。

根据本发明所述的如式 VIII 所示的化合物的制备方法, 其中, 在步骤 d) 之后还可包括将化合物 8 分离纯化的步骤 e)。所述步骤 e)

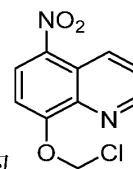
优选包括如下步骤：将步骤 d) 得到的化合物 VIII 溶解于正溶剂中，然后与反溶剂混合，得到化合物 VIII 的晶体。所述步骤 e) 更优选包括如下步骤：将步骤 d) 中所述反应结束后所得混合液与水混合，分液，得有机相；所述有机相经乙酸乙酯萃取及除水后，减压浓缩，得粗品；所述粗品经正溶剂溶解后，再与反溶剂混合，即得化合物 VIII 的晶体。

其中，所述除水可采用饱和食盐水进行除水；优选地，在饱和食盐水除水之后，再经无水硫酸钠干燥，以及过滤之后，再进行所述减压浓缩。

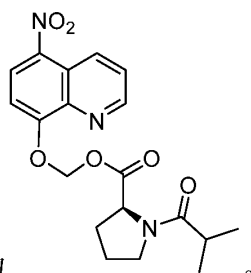
其中，所述正溶剂优选乙酸乙酯。

10 其中, 所述反溶剂优选石油醚。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的如式 VIII



所示的化合物的制备方法, 其中, 所述化合物 VII 为 , 所述



化合物 VIII 为

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，15 即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的芳香醚类化合物的制备方法，能够极大地提高上述第一步反应的转化率，进而会提高该步的收率及整条反应路线（制得化合物 VIII 的反应路线）的总收率。本发明的芳香醚类化合物的制备方法，极大地简化了制备化合物 VII 的后处理及纯化操作，只需简单地将反应液过滤，将滤饼洗涤，干燥，即可得到纯度很高的化合物 VII，而滤液中的化合物 VII 也可以经简单浓缩结晶而提取出来，从而避免了柱层析等工业上难以实施的纯化手段，因此，适于工业放大生产。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地阐述本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

5 下文中，TEA 为三乙胺；DCM 为二氯甲烷；2-Me-THF 为 2-甲基四氢呋喃；TBAOH 为四正丁基氢氧化铵；THF 为四氢呋喃；DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺。

下文中，LCMS 为 Agilent 1260 infinity II 液相+G6125B 单四级杆质谱。

10 下文中，样品的纯度分析方法如下：采用 Kinetex EVO C18（50×4.6 mm，5μm，100Å）色谱柱，乙腈-水为流动相进行梯度洗脱，流速为 1.5mL/min，检测波长为 210nm 和 254nm。

下文中，氢谱的型号为 WNMNR-I-400MHz。

15 下文中，硅胶柱层析色谱法使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

实施例的合成路线如下：

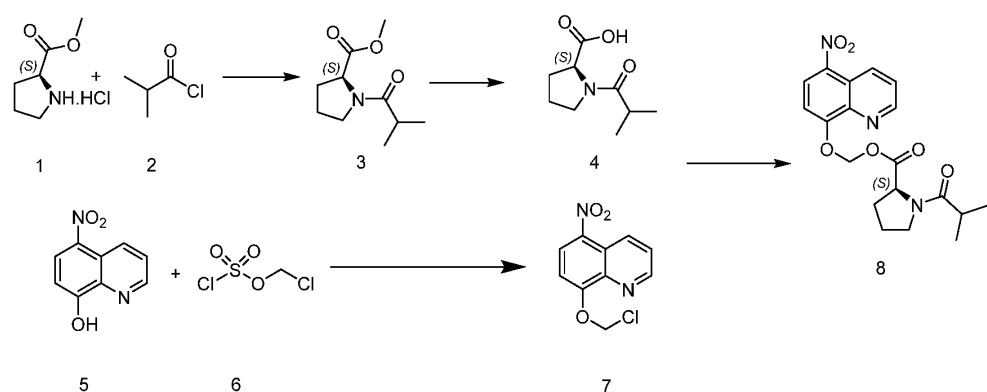


表 1 实施例及对比例的实验参数及实验结果

实施例	化合物 5 质量, 当量	化合物 6 当量	催化 剂, 当量	碱, 当量	溶剂	转 化 率 /%	收 率 /%	纯 度 /%
1	1g, 1eq	2eq	四丁基 氧化 铵,	NaHCO ₃ , 6eq	H ₂ O/THF, 20mL/20mL	82.7	/	
2	1g, 1eq	2eq		NaHCO ₃ , 6eq	H ₂ O/2-Me-THF, 20mL/20mL	75.2	/	
3	1g, 1eq	2eq		NaHCO ₃ , 6eq	H ₂ O/EA,	73.8	/	

			0.1eq		20mL/20mL			
4	5g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/THF, 100mL/100mL	98.3	/	
5	5g, 1eq	2.5eq		KHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF, 100mL/100mL	80	/	
6	10g, 1eq	2.7eq		NaHCO ₃ , 8.1eq	H ₂ O/THF, 200mL/200mL	77.9	/	
7	10g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/THF, 200mL/200mL	95.8	/	
8	10g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 200mL/100mL/100mL	98.7	/	
9	10g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 150mL/75mL/75mL	97.1	/	
10	10g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 100mL/50mL/50mL	85.8	/	
11	30g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 450mL/100mL/200mL	89.2	/	
12	30g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 450mL/300mL/150mL	88.0	59	92
13	10g, 1eq	2.5eq		NaHCO ₃ , 7.5eq	H ₂ O/2-Me-THF/Dioxane, 150mL/75mL/75mL	93.5	56	98.1
14	30g, 1eq	2eq		NaHCO ₃ , 6eq	H ₂ O/2-Me-THF/THF, 360mL/180mL/180mL	90.4	66.4	96.5
对 比 例 1	10g, 1eq	2eq	四丁 基硫 酸氢 铵, 0.1eq	NaHCO ₃ , 2.5eq	H ₂ O/DCM, 150mL/150mL	30.7	20	98

实施例 1：5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (1g, 5.28mmol, 1eq) 置于 1L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (2.64g, 31.7mmol, 6eq), 接着加入 20mL 水, 室温搅拌。
 5 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (0.34g, 0.528mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %) 和 20mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (1.74g, 10.56mmol, 2.0eq) 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化
 10 率为 82.7%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

实施例 2: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (1g, 5.28mmol, 1eq) 置于 1L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (2.64g, 31.7mmol, 6eq), 接着加入 20mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (0.34g, 0.528mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %) 和 20mL 的 2-Me-THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (1.74g, 10.56mmol, 2.0eq) 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 75.2%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

实施例 3: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (1g, 5.28mmol, 1eq) 置于 1L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (2.64g, 31.7mmol, 6eq), 接着加入 20mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (0.34g, 0.528mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %) 和 20mL 的乙酸乙酯, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (1.74g, 10.56mmol, 2.0eq) 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 73.8%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

实施例 4: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (5g, 26.3mmol, 1eq) 置于 1L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (15.5g, 197.3mmol, 7.5eq), 接着加入 100mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (1.7g, 2.63mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %) 和 80mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (10.9g, 65.8mmol, 2.5eq) 溶解于 20mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 98.1%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 5: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (5g, 26.3mmol, 1eq) 置于 1L 的圆底烧瓶中, 加入
5 碳酸氢钾 (19.8g, 197.3mmol, 7.5eq), 接着加入 100mL 水, 室温搅
拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (1.7g, 2.63mmol, 0.1eq, 水
中 40 w.t. %) 和 80mL 的 2-Me-THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6
(10.9g, 65.8mmol, 2.5eq) 溶解于 20mL 的 2-Me-THF 中, 慢慢滴加
到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30°C, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30°C
10 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS
分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 80%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 6: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

15 将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入
碳酸氢钠 (35.7g, 426.2mmol, 8.1eq), 接着加入 200mL 水, 室温搅
拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水
中 40 w.t. %) 和 150mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (23.4g,
142.1mmol, 2.7eq) 溶解于 50mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中,
20 滴加过程保持温度 25-30°C, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30°C 反应 1.5
小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析,
结果显示, 化合物 5 的转化率为 77.9%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[M+H]^+$ 。

25 实施例 7: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入
碳酸氢钠 (33.1g, 394.6mmol, 7.5eq), 接着加入 200mL 水, 室温搅
拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水
中 40 w.t. %) 和 150mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (21.7g,
30 131.6mmol, 2.5eq) 溶解于 50mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中,
滴加过程保持温度 25-30°C, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30°C 反应 1.5

小时,大量化合物 7 析出。之后,将反应所得混合体系经 LCMS 分析,结果显示,化合物 5 的转化率为 95.8%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

5 实施例 8: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (33.1g, 394.6mmol, 7.5eq), 接着加入 200mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t.%) 和 100mL 的 2-Me-THF 和 50mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (21.7g, 131.6mmol, 2.5eq) 溶解于 50mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 98.7%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

15

实施例 9: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (33.1g, 394.6mmol, 7.5eq), 接着加入 150mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t.%)、75mL 的 2-Me-THF 和 50mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (21.7g, 131.6mmol, 2.5eq) 溶解于 25mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 97.1%。

25 MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 [M+H]⁺。

实施例 10: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (33.1g, 394.6mmol, 7.5eq), 接着加入 100mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %)、50mL 的 2-Me-THF 和 35mL 的 THF, 室温搅拌 30 分

30

钟。将化合物 6 (21.7g, 131.6mmol, 2.5eq) 溶解于 15mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 85.8%。

5 MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 11: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (30g, 157.8mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (99.4g, 1183.2mmol, 7.5eq), 接着加入 450mL 水, 室
10 温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液(10.24g, 15.8mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t.%)、100mL 的 2-Me-THF 和 150mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (65.1g, 394.4mmol, 2.5eq) 溶解于 50mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后, 再在 25-30℃反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出。之后, 将反
15 应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 89.2%。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 12: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8)的制备

20 1、5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (30g, 157.8mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (99.4g, 1183.2mmol, 7.5eq), 接着加入 450mL 水, 室
温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液(10.24g, 15.8mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t. %)、300mL 的 2-Me-THF 和 100mL 的 THF, 室温搅拌 30
25 分钟。将化合物 6 (65.1g, 394.4mmol, 2.5eq) 溶解于 50mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟后再在 25-30℃反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出, 之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 88.0%。
之后, 过滤, 滤饼用 50mL 水淋洗, 滤饼干燥, 得到 22g 产品, 黄色
30 固体, 收率 59%, 纯度 92%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.51 (dd, $J=8.8$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H)。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 2、L-异丁酰脯氨酸甲酯(3)的制备

将 L-脯氨酸甲酯盐酸盐(1) (30 g, 181.1 mmol) 置于 1L 的三口瓶中, 加入 300 mL 二氯甲烷, 冰浴冷却。氮气保护下, 搅拌状态下慢慢滴入三乙胺 (37.6 g, 371.3 mmol) 并搅拌 20 分钟。然后在 0-10°C 慢慢滴入异丁酰氯(2) (20.3g, 190.2mmol), 搅拌 1 小时。然后升至
10 20°C 反应 2 小时, 停止反应。之后, 加入 30mL 水, 静置分液后, 得有机相。将有机相减压浓缩, 浓缩得到的粗品用 150mL 的乙酸乙酯溶解, 然后依次用 30mL 的水和 30mL 的饱和食盐水洗涤。将得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到无色油状的 L-异丁酰脯氨酸甲酯(3) 34.8 g, 收率 96.4%, 纯度 96.5%。

15 MS 计算值: 199.2; MS 实测值: 200.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3、L-异丁酰脯氨酸(4)的制备

将 L-异丁酰脯氨酸甲酯(3) (34.8 g, 124.5 mmol) 用 210mL 2-Me-THF 溶解并加入 140mL 水, 然后再加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.4 g, 249.0 mmol)。反应液在 20°C 搅拌 2 小时。停止反应后静置分液, 得水相。
20 再用 HCl 水溶液 (35mL, 6N) 将水相 pH 调至 4-5, 然后用二氯甲烷 (70 mLx2) 萃取。将得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到白色固体状的 L-异丁酰脯氨酸(4) 29.5 g, 收率 91.3%, 纯度 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.47 (s, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H),
25 3.58-3.55 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=3.6$ Hz, 3H)。

MS 计算值: 185.2; MS 实测值: 186.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4、((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8)的制备

将 L-异丁酰脯氨酸(4) (40 g, 215.6 mmol, 1.2eq) 溶解到 400mL
30 无水 DMF 中, 于室温搅拌下加入碳酸钾 (25 g, 179.6mmol, 1.0eq)。室温搅拌 25 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7) (42.8g, 179.6mmol,

1.0eq), 室温反应 1.5 小时。反应停止后加入 2L 水稀释, 之后分液, 得有机相。有机相再用乙酸乙酯萃取 (1Lx2), 然后用 1L 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 65g 粗品。将粗品用 130mL 乙酸乙酯室温溶解, 加入 390mL 石油醚重结晶。将晶体过滤, 得到 62g ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8), 纯度 99.1%, 收率 89.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89-7.86 (dd, $J = 4.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

MS 计算值: 387.3; MS 实测值: 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 13: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

将化合物 5 (10g, 52.6mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (33.1g, 394.6mmol, 7.5eq), 接着加入 150mL 水, 室温搅拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (3.4g, 5.26mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t.%), 75mL 的 2-Me-THF 和 50mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (21.7g, 131.6mmol, 2.5eq) 溶解于 25mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30 $^{\circ}\text{C}$, 滴加大约 15 分钟后, 再在 25-30 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出, 之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 93.5%。之后, 过滤, 滤饼用 50mL 水淋洗, 滤饼干燥, 得到 7g 产品, 黄色固体, 收率 56%, 纯度 98.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H)。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 14: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

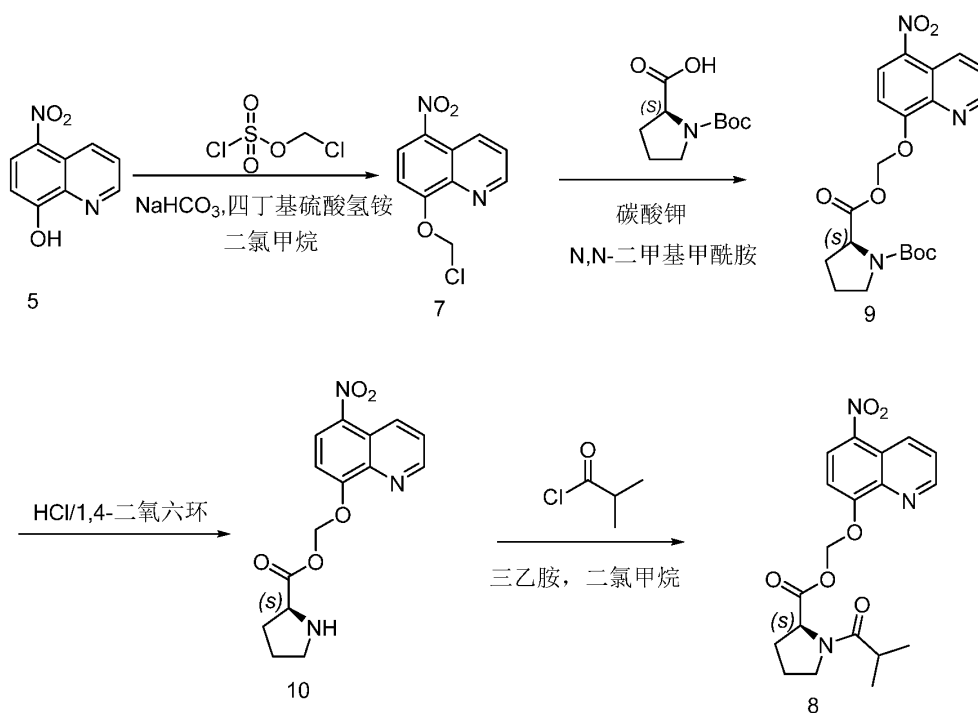
将化合物 5 (30g, 157.8mmol, 1eq) 置于 3L 的圆底烧瓶中, 加入碳酸氢钠 (79.5g, 947mmol, 6eq), 接着加入 360mL 水, 室温搅

拌, 然后加入四丁基氢氧化铵的水溶液 (10.24g, 15.8mmol, 0.1eq, 水中 40 w.t.%)、180mL 的 2-Me-THF 和 140mL 的 THF, 室温搅拌 30 分钟。将化合物 6 (52.1g, 315.5mmol, 2eq) 溶解于 40mL 的 THF 中, 慢慢滴加到反应瓶中, 滴加过程保持温度 25-30℃, 滴加大约 15 分钟
 5 后再在 25-30℃ 反应 1.5 小时, 大量化合物 7 析出, 之后, 将反应所得混合体系经 LCMS 分析, 结果显示, 化合物 5 的转化率为 90.4%。之后, 过滤, 滤饼用 50mL 水淋洗, 滤饼干燥, 得到 25g 产品, 黄色固体, 收率 66.4%, 纯度 96.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.06 (m, 1H),
 10 8.51 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H)。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

对比例 1: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8)的制
 15 备



步骤 1: 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)的制备

于室温，将碳酸氢钠水溶液（150 mL，0.88 mol/L）、四丁基硫酸氢铵（1.78 g，5.24 mmol）加入到硝羟喹啉(5)（10.00 g，52.59 mmol）的二氯甲烷（150 mL）溶液中，搅拌 20 分钟。向反应体系中滴加氯磺酸氯甲酯（17.44 g，105.7 mmol），于室温搅拌 16 小时。之后，将反应所得混合体系经 LCMS 分析，结果显示，化合物 5 的转化率为 30.7%。之后，将反应液过滤，之后分液，得有机相。有机相依次用饱和碳酸钾溶液（20mL）和饱和食盐水（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。再将所得固体通过硅胶柱层析色谱法纯化（洗脱剂：二氯甲烷:甲醇 = 20:1，该比值为体积比），得 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7) 2.5 g，收率 20%，纯度为 98%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H)。

MS 计算值: 238.1; MS 实测值: 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 1-(叔丁基) 2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基) (S)-吡咯-1,2-碳酸二酯(9)的制备

于室温，将 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉(7)（1.5g，6.3mmol）和 L-Boc 脯氨酸（2.02 g，9.4mmol）溶于 15mL 的 DMF 中，加入碳酸钾（1.73g，12.6mmol），室温反应 3 小时。向反应液中加入 70mL 水，分液，得有机相。再将有机相用乙酸乙酯（50mL x 2）萃取，然后用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化（洗脱剂：PE: EA = 1:1，该比值为体积比），得黄色油状的 1-(叔丁基) 2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基) (S)-吡咯-1,2-碳酸二酯(9) 2.8 g，收率 106%，纯度 97%。

MS 计算值: 417.1; MS 实测值: 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基-L-脯氨酸酯盐酸盐(10)的制备

于 0°C，将 1-(叔丁基) 2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基) (S)-吡咯-1,2-碳酸二酯(9)（2.8 g，6.71mmol）置于 30mL HCl 的二氧六环溶液（4M）中，室温搅拌 20 分钟。将反应液减压浓缩，得白色固体状的((5-

硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 L-脯氨酸酯盐酸盐(10) 2.3g, 收率 97%, 纯度 96%。

MS 计算值: 317.1; MS 实测值: 318.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8)的制备
5 于室温, 将((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基-L-脯氨酸酯盐酸盐(10) (150mg, 0.43 mmol) 置于 10mL 的 DCM 中, 冰浴冷却至 0-5℃, 加入异丁酰氯 (0.86mmol), 然后慢慢加入 TEA (170mg, 1.72mmol)。加毕, 室温搅拌 20 分钟, 将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (洗脱剂: PE: EA=1:1, 该比值为体积比), 得到((5-硝基
10 喹啉-8-基)氧基)甲基异丁酰-L-脯氨酸酯(8)41mg, 收率 24.6%, 纯度 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (dd, $J = 4.0$ Hz, 8.8Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22-6.14 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.55-3.55 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
15

MS 计算值: 387.3; MS 实测值: 388.3 $[M+H]^+$ 。

根据表 1 的相关实验数据可知, 本发明的芳香醚类化合物的制备方法, 能够极大地提高化合物 5 与化合物 6 制备化合物 7 这一反应的
20 转化率, 进而会提高该步的收率及整条反应路线 (制得化合物 8 的反应路线) 的总收率。

此外, 在化合物 5 与化合物 6 制备化合物 7 这一反应结束时, 反应体系中会有大量化合物 7 析出, 故本发明的芳香醚类化合物的制备方法, 极大地简化了制备化合物 7 的后处理及纯化操作, 只需简单地将反应液过滤, 将滤饼洗涤, 干燥, 即可得到 92% 以上纯度的化合物 7, 有些实施例甚至可以得到 98% 以上纯度的化合物 7, 而滤液中的化合物 7 也可以经简单浓缩结晶而提取出来, 从而避免了柱层析等工业上难以实施的纯化手段, 因此, 本发明的上述制备方法, 适于工业放大生产。此处, 本发明的发明人还希望说明的是, 化合物 7 中所含的氯甲醚片段, 对酸碱及热均敏感, 故制备纯化难度大, 而公开的文献报道很少,
30 且本发明的发明人经过大量的研究, 才研究出本发明的极具优势的化

合物 7 的制备方法。