

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 261/08 (2006.01)

C07C 303/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02821583.4

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1308315C

[22] 申请日 2002.10.2 [21] 申请号 02821583.4

[30] 优先权

[32] 2001.10.2 [33] US [31] 60/326,677

[86] 国际申请 PCT/US2002/031445 2002.10.2

[87] 国际公布 WO2003/029230 英 2003.4.10

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.29

[73] 专利权人 法玛西雅公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 L·J·勒滕迪尔 S·A·昆达

D·J·伽拉赫尔 L·M·肖尼

K·麦克劳格林

[56] 参考文献

WO99181954A1 1999.4.22

US4950793A 1990.8.21

WO9851677A1 1998.11.19

US5932598A 1999.8.3

US5859257A 1999.1.12

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 13 页 说明书 20 页 附图 2 页

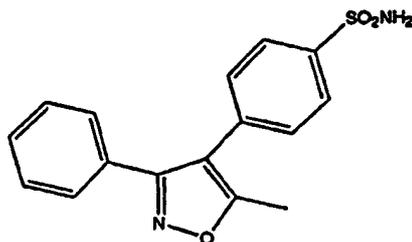
[54] 发明名称

制备苯磺酰基化合物的方法

[57] 摘要

本文提供芳族磺酰卤的制备方法，该方法使取代的苯基化合物与卤磺酸和三氟乙酸接触。本文进一步提供 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噻唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备方法，它可用于治疗环加氧酶 - 2 相关性疾病。

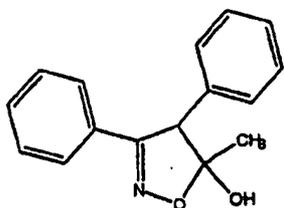
1、制备具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物的方法:



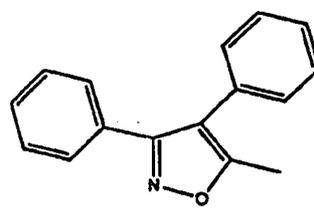
1

包含:

在三氟乙酸的存在下,使选自式 2 和式 3 的前体化合物:



2



3

与卤磺酸接触,生成卤代磺化产物;

并使卤代磺化产物与氨源接触,生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物。

2、权利要求 1 的方法,其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。

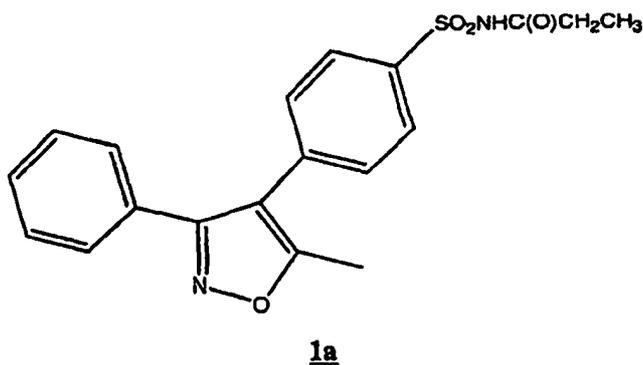
3、权利要求 1 的方法,其中该卤磺酸是氯磺酸。

4、权利要求 1 的方法,其中该氨源选自氢氧化铵和无水氨。

5、权利要求 1 的方法,其中该氨源是氢氧化铵。

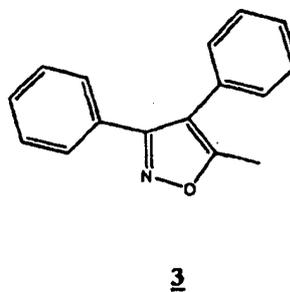
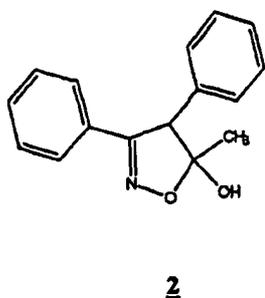
6、权利要求 1 的方法,其中该氨源是无水氨。

7、制备具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物的方法:



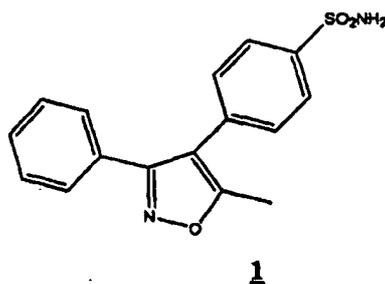
包含:

在三氟乙酸的存在下, 使选自式 2 和式 3 的前体化合物:



与卤磺酸接触, 生成卤代磺化产物;

使卤代磺化产物与氨源接触, 生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物:



并使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触, 生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物。

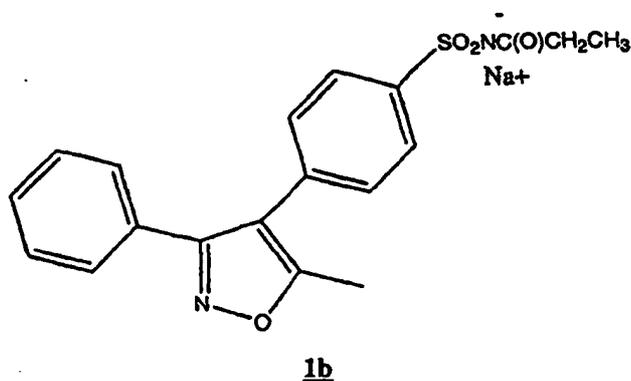
8、权利要求 7 的方法, 其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。

9、权利要求 7 的方法, 其中该卤磺酸是氯磺酸。

10、权利要求 7 的方法, 其中该氨源选自氢氧化铵和无水氨。

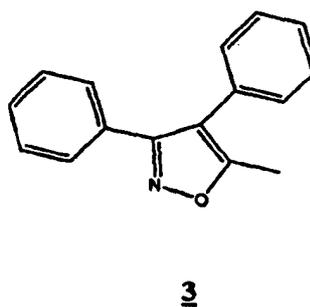
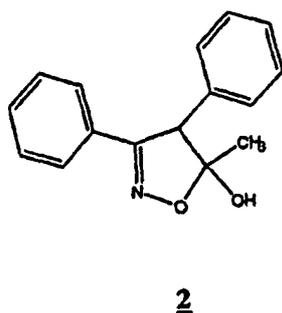
11、权利要求 7 的方法, 其中该氨源是氢氧化铵。

- 12、权利要求 7 的方法，其中该氮源是无水氨。
- 13、权利要求 7 的方法，其中该丙酰化剂选自丙酸的酸酐、丙酰卤、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯和 N-丙酰基咪唑。
- 14、权利要求 13 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰卤。
- 15、权利要求 14 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰氯。
- 16、权利要求 13 的方法，其中该丙酰化剂是丙酸的酸酐。
- 17、权利要求 13 的方法，其中该丙酸的酸酐是丙酸酐。
- 18、制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法：



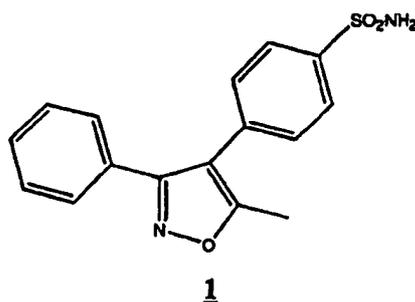
包含：

在三氟乙酸的存在下，使选自式 2 和式 3 的前体化合物：

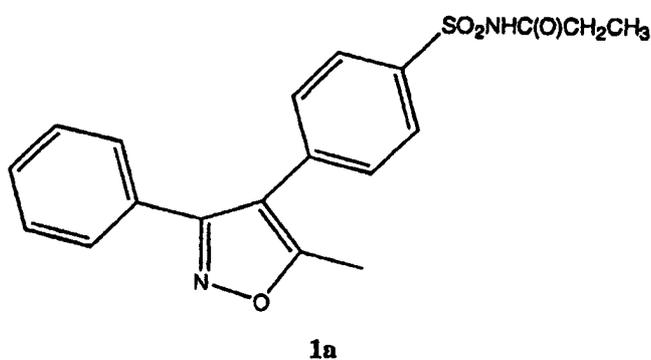


与卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；

使卤代磺化产物与氮源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物：



并使具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物：



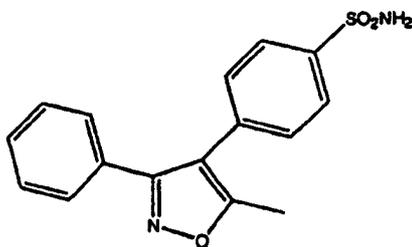
并进一步使式 1a 化合物与钠碱接触，生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。

- 19、权利要求 18 的方法，其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。
- 20、权利要求 18 的方法，其中该卤磺酸是氯磺酸。
- 21、权利要求 18 的方法，其中该氨源选自氢氧化铵和无水氨。
- 22、权利要求 18 的方法，其中该氨源是氢氧化铵。
- 23、权利要求 18 的方法，其中该氨源是无水氨。
- 24、权利要求 18 的方法，其中该丙酰化剂选自丙酸的酸酐、丙酰卤、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯和 N-丙酰基咪唑。
- 25、权利要求 24 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰卤。
- 26、权利要求 25 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰氯。
- 27、权利要求 24 的方法，其中该丙酰化剂是丙酸的酸酐。
- 28、权利要求 24 的方法，其中该丙酸的酸酐是丙酸酐。
- 29、权利要求 18 的方法，其中该钠碱选自氢氧化钠、醇钠、氯化

钠和碳酸钠。

30、权利要求 29 的方法，其中该钠碱是氢氧化钠。

31、制备具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物的方法：



1

包含：

使 1,2-二苯基乙酮化合物与羟胺源接触，生成二苯基乙酮肟衍生物；

使二苯基乙酮肟衍生物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生物；

使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；

使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物。

32、权利要求 31 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺的水溶液。

33、权利要求 31 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺和弱酸的水溶液。

34、权利要求 33 的方法，其中该弱酸是羧酸。

35、权利要求 34 的方法，其中该羧酸是烷基羧酸。

36、权利要求 35 的方法，其中该烷基羧酸选自甲酸、乙酸和丙酸。

37、权利要求 35 的方法，其中该烷基羧酸是乙酸。

38、权利要求 31 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺和弱酸共轭碱的水溶液。

39、权利要求 38 的方法，其中该弱酸共轭碱是乙酸钠。

40、权利要求 31 的方法，其中该羟胺源包含羟胺盐和去质子化碱。

41、权利要求 40 的方法，其中该羧胺盐选自盐酸羧胺、硫酸羧胺和乙酸羧胺。

42、权利要求 41 的方法，其中该羧胺盐是盐酸羧胺。

43、权利要求 40 的方法，其中该去质子化碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和乙酸钠。

44、权利要求 40 的方法，其中该去质子化碱是乙酸钠。

45、权利要求 40 的方法，其中该羧胺源包含盐酸羧胺和乙酸钠。

46、权利要求 31 的方法，其中该强碱选自二烷基氨基化锂、芳基锂、芳基烷基锂和烷基锂。

47、权利要求 31 的方法，其中该强碱是二烷基氨基化锂。

48、权利要求 47 的方法，其中该强碱是二异丙氨基化锂。

49、权利要求 46 的方法，其中该强碱是 C₁ 至 C₁₀ 烷基锂。

50、权利要求 31 的方法，其中该强碱是丁基锂。

51、权利要求 31 的方法，其中该强碱是己基锂。

52、权利要求 31 的方法，其中该强碱是庚基锂。

53、权利要求 31 的方法，其中该强碱是辛基锂。

54、权利要求 31 的方法，其中该乙酰化剂选自烷基乙酸酯、乙酸酐、N-烷基-N-烷氧基乙酰胺和乙酰卤。

55、权利要求 54 的方法，其中该乙酰化剂是 C₁ 至 C₆ 烷基乙酸酯。

56、权利要求 31 的方法，其中该乙酰化剂选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯。

57、权利要求 56 的方法，其中该烷基乙酸酯是乙酸乙酯。

58、权利要求 31 的方法，其中该乙酰化剂是乙酰卤。

59、权利要求 58 的方法，其中该乙酰卤是乙酰氯。

60、权利要求 31 的方法，其中该乙酰化剂是乙酸酐。

61、权利要求 31 的方法，其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。

62、权利要求 31 的方法，其中该卤磺酸是氯磺酸。

63、权利要求 31 的方法，其中该氮源选自氢氧化铵和无水氨。

64、权利要求 31 的方法，其中该氮源是氢氧化铵。

液。

- 69、权利要求 68 的方法，其中该弱酸是羧酸。
- 70、权利要求 69 的方法，其中该羧酸是烷基羧酸。
- 71、权利要求 70 的方法，其中该烷基羧酸选自甲酸、乙酸和丙酸。
- 72、权利要求 70 的方法，其中该烷基羧酸是乙酸。
- 73、权利要求 66 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺和弱酸共轭碱的水溶液。
- 74、权利要求 73 的方法，其中该羧酸共轭碱是乙酸钠。
- 75、权利要求 66 的方法，其中该羟胺源包含羟胺盐和去质子化碱。
- 76、权利要求 75 的方法，其中该羟胺盐选自盐酸羟胺、硫酸羟胺和乙酸羟胺。
- 77、权利要求 76 的方法，其中该羟胺盐是盐酸羟胺。
- 78、权利要求 75 的方法，其中该去质子化碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和乙酸钠。
- 79、权利要求 75 的方法，其中该去质子化碱是乙酸钠。
- 80、权利要求 75 的方法，其中该羟胺源包含盐酸羟胺和乙酸钠。
- 81、权利要求 66 的方法，其中该强碱选自二烷基氨基化锂、芳基锂、芳基烷基锂和烷基锂。
- 82、权利要求 66 的方法，其中该强碱是二烷基氨基化锂。
- 83、权利要求 82 的方法，其中该强碱是二异丙氨基化锂。
- 84、权利要求 81 的方法，其中该强碱是 C₁ 至 C₁₀ 烷基锂。
- 85、权利要求 66 的方法，其中该强碱是丁基锂。
- 86、权利要求 66 的方法，其中该强碱是己基锂。
- 87、权利要求 66 的方法，其中该强碱是庚基锂。
- 88、权利要求 66 的方法，其中该强碱是辛基锂。
- 89、权利要求 66 的方法，其中该乙酰化剂选自烷基乙酸酯、乙酸酐、N-烷基-N-烷氧基乙酰胺和乙酰卤。
- 90、权利要求 89 的方法，其中该乙酰化剂是 C₁ 至 C₆ 烷基乙酸酯。
- 91、权利要求 66 的方法，其中该乙酰化剂选自乙酸甲酯、乙酸乙

酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯。

92、权利要求 91 的方法，其中该烷基乙酸酯是乙酸乙酯。

93、权利要求 66 的方法，其中该乙酰化剂是乙酰卤。

94、权利要求 93 的方法，其中该乙酰卤是乙酰氯。

95、权利要求 66 的方法，其中该乙酰化剂是乙酸酐。

96、权利要求 66 的方法，其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。

97、权利要求 66 的方法，其中该卤磺酸是氯磺酸。

98、权利要求 66 的方法，其中该氮源选自氢氧化铵和无水氨。

99、权利要求 66 的方法，其中该氮源是氢氧化铵。

100、权利要求 66 的方法，其中该氮源是无水氨。

101、权利要求 66 的方法，其中该丙酰化剂选自丙酸的酸酐、丙酰卤、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯和 N-丙酰基咪唑。

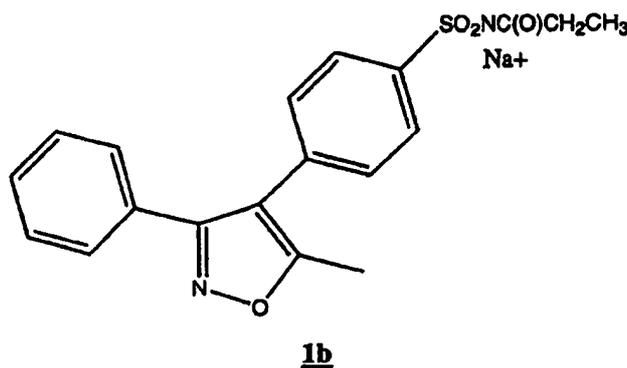
102、权利要求 101 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰卤。

103、权利要求 102 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰氯。

104、权利要求 101 的方法，其中该丙酰化剂是丙酸的酸酐。

105、权利要求 104 的方法，其中该丙酸的酸酐是丙酸酐。

106、制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法：



包含：

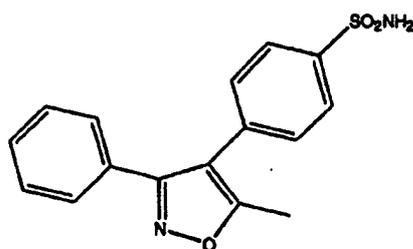
使 1,2-二苯基乙酮化合物与羟胺源接触，生成二苯基乙酮肟衍生物；

使二苯基乙酮肟衍生物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁

唑啉衍生物；

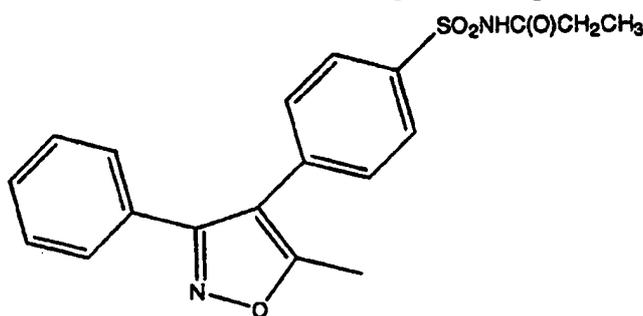
使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；

使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物：



1

使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物：



1a

并使 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物与钠碱接触，生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。

107、权利要求 106 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺的水溶液。

108、权利要求 106 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺和弱酸的水溶液。

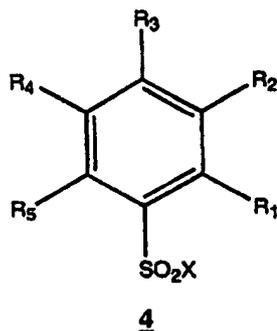
109、权利要求 108 的方法，其中该弱酸是羧酸。

110、权利要求 109 的方法，其中该羧酸是烷基羧酸。

111、权利要求 110 的方法，其中该烷基羧酸选自甲酸、乙酸和丙酸。

- 112、权利要求 110 的方法，其中该烷基羧酸是乙酸。
- 113、权利要求 106 的方法，其中该羟胺源是包含羟胺和弱酸共轭碱的水溶液。
- 114、权利要求 113 的方法，其中该羧酸共轭碱是乙酸钠。
- 115、权利要求 106 的方法，其中该羟胺源包含羟胺盐和去质子化碱。
- 116、权利要求 106 的方法，其中该羟胺盐选自盐酸羟胺、硫酸羟胺和乙酸羟胺。
- 117、权利要求 116 的方法，其中该羟胺盐是盐酸羟胺。
- 118、权利要求 115 的方法，其中该去质子化碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和乙酸钠。
- 119、权利要求 115 的方法，其中该去质子化碱是乙酸钠。
- 120、权利要求 115 的方法，其中该羟胺源包含盐酸羟胺和乙酸钠。
- 121、权利要求 106 的方法，其中该强碱选自二烷基氨基化锂、芳基锂、芳基烷基锂和烷基锂。
- 122、权利要求 106 的方法，其中该强碱是二烷基氨基化锂。
- 123、权利要求 122 的方法，其中该强碱是二异丙氨基化锂。
- 124、权利要求 121 的方法，其中该强碱是 C₁ 至 C₁₀ 烷基锂。
- 125、权利要求 106 的方法，其中该强碱是丁基锂。
- 126、权利要求 106 的方法，其中该强碱是己基锂。
- 127、权利要求 106 的方法，其中该强碱是庚基锂。
- 128、权利要求 106 的方法，其中该强碱是辛基锂。
- 129、权利要求 106 的方法，其中该乙酰化剂选自烷基乙酸酯、乙酸酐、N-烷基-N-烷氧基乙酰胺和乙酰卤。
- 130、权利要求 129 的方法，其中该乙酰化剂是 C₁ 至 C₆ 烷基乙酸酯。
- 131、权利要求 106 的方法，其中该乙酰化剂选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯。
- 132、权利要求 131 的方法，其中该烷基乙酸酯是乙酸乙酯。

- 133、权利要求 106 的方法，其中该乙酰化剂是乙酰卤。
- 134、权利要求 133 的方法，其中该乙酰卤是乙酰氯。
- 135、权利要求 106 的方法，其中该乙酰化剂是乙酸酐。
- 136、权利要求 106 的方法，其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。
- 137、权利要求 106 的方法，其中该卤磺酸是氯磺酸。
- 138、权利要求 106 的方法，其中该氨源选自氢氧化铵和无水氨。
- 139、权利要求 106 的方法，其中该氨源是氢氧化铵。
- 140、权利要求 106 的方法，其中该氨源是无水氨。
- 141、权利要求 106 的方法，其中该丙酰化剂选自丙酸的酸酐、丙酰卤、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯和 N-丙酰基咪唑。
- 142、权利要求 141 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰卤。
- 143、权利要求 142 的方法，其中该丙酰化剂是丙酰氯。
- 144、权利要求 141 的方法，其中该丙酰化剂是丙酸的酸酐。
- 145、权利要求 144 的方法，其中该丙酸的酸酐是丙酸酐。
- 146、权利要求 106 的方法，其中该钠碱选自氢氧化钠、醇钠、氰化钠和碳酸钠。
- 147、权利要求 146 的方法，其中该钠碱是氢氧化钠。
- 148、制备具有式 4 结构的苯磺酰卤化合物的方法：



其中：

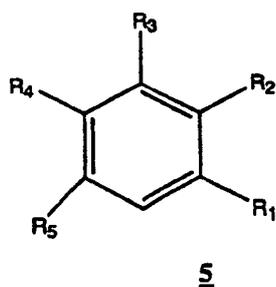
X 是卤原子；

R¹、R²、R⁴和 R⁵是氢；

R³选自异噁唑基和吡唑基，其中 R³未被取代或被一个或多个基团取代，取代基选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷芳基、芳基、

杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基、卤素、卤代烷基芳基、烷氧基芳基、卤代烷基、被保护的羟甲基、芳基烷氧基甲基和烷氧基卤代烷基；

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使具有式 5 结构的取代的苯基化合物：

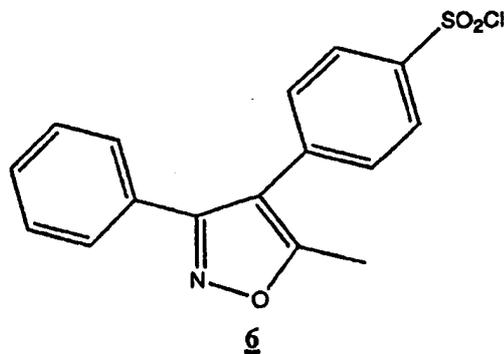


与卤磺酸接触，由此生成具有式 4 结构的苯磺酰卤化合物。

149、权利要求 148 的方法，其中该卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸。

150、权利要求 148 的方法，其中该卤磺酸是氯磺酸。

151、权利要求 148 的方法，其中该苯磺酰卤化合物是具有式 6 结构的 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰氯化合物：



制备苯磺酰基化合物的方法

发明背景

发明领域

本发明涉及制备芳族磺酰氯和异噁唑基苯磺酰胺的方法。该方法尤其涉及伐地考昔(valdecoxib)、帕来考昔(parecoxib)、帕来考昔钠和和 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰氯的制备方法。

有关技术的说明

用于治疗炎症的取代的异噁唑化合物描述在美国专利 5,633,272 中。制备取代的异噁唑-4-基苯磺酰胺化合物的方法描述在美国专利 5,859,257 中。制备 COX-2 抑制剂前体药物的方法描述在美国专利 5,932,598 中。Ullmann's Encyclopedia of Industrial chemistry, 5th Edition Vol. A3 page 513 描述了使用过量氯磺酸制备芳族磺酰氯。Ullmann's Encyclopedia 还描述了从芳族磺酰氯制备芳族磺酰胺。

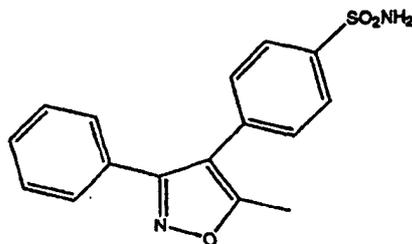
在氯磺化反应中, 通过用溶剂稀释或者加入砒生成抑制性物质, 利用大为过量的氯磺酸可以最小化次级反应, 例如砒的生成和多氯磺化, 如美国专利 5,136,043 所述。额外氯化剂、例如亚硫酸氯的加入(EP 115,328)使该方法复杂化, 因为掺入了附加的操作, 使废物处理复杂化, 同时因反应剂的不溶性而没有解决反应性问题。氯化溶剂、例如四氯化碳、氯仿或二氯甲烷的使用尽管在部分程度上解决了一些溶解性问题, 不过因生成两相反应物而使方法操作复杂化, 因这些溶剂的挥发性和毒性而产生雇员受污染的问题, 而且将这些氯化溶剂引入废液。日本专利申请号 JP06-145227 描述了在 AIBN (基团生成剂) 的存在下, 高密度聚乙烯(HDPE)与磺酰氯在三氟乙酸中反应得到氯磺化的聚乙烯, 后者用于橡胶的制造。

发明概述

芳族磺酰胺的合成和异噁唑基苯磺酰胺化合物在治疗炎症中的应

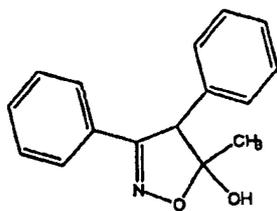
用领域内的工作正在致力于满足对这些化合物的经济、实用和环境上可接受的制备方法的不断需要。

本发明提供新的一般制备芳族磺酰卤化合物和对应的异噁唑基苯磺酰胺化合物，N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物和 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法。在本发明的若干实施方案中可以提到芳族磺酰卤化合物的制备方法；制备[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物，N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物和 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法。在本发明的一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物的方法：

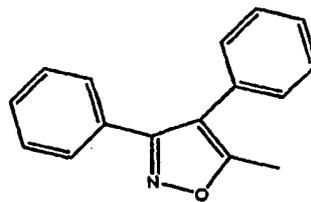


1

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使选自式 2 和式 3 的前体化合物：



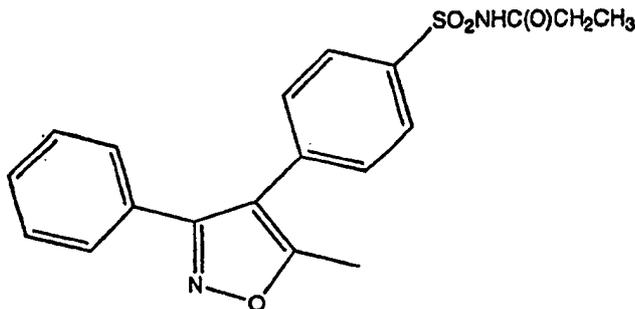
2



3

与卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；并使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物（伐地考昔）。

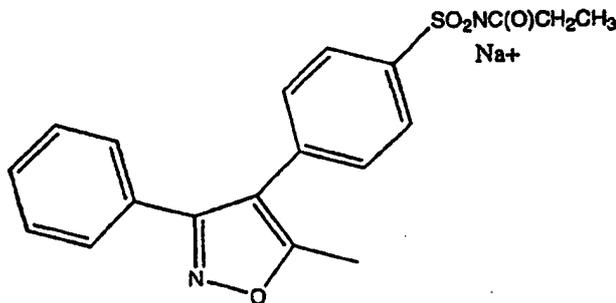
在本发明的另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺（帕来考昔）的方法：



1a

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使选自式 2 和式 3 的前体化合物与卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；并使卤代磺化产物与氨源接触，生成[异噁唑-4-基]苯磺酰胺；并使磺酰胺与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物。

在本发明的另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐（帕来考昔钠）的方法：



1b

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使选自式 2 和式 3 的前体化合物与卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；并使卤代磺化产物与氨源接触，生成[异噁唑-4-基]苯磺酰胺；并使磺酰胺与丙酰化剂接触，生成 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺；并使丙酰胺与钠碱接触，生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。

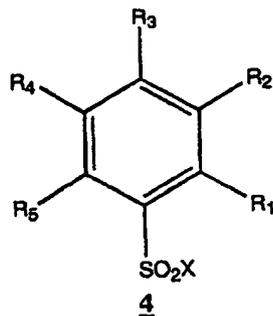
在本发明的另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]磺酰胺的方法，其中该方法包

含使 1,2-二苯基乙酮与羟胺源接触，生成二苯基乙酮肟衍生物；并使所述肟化合物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生化合物；并使二苯基异噁唑啉衍生化合物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；并使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的 [异噁唑-4-基] 苯磺酰胺化合物。

在另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺的方法，其中该方法包含使 1,2-二苯基乙酮与羟胺源接触，生成二苯基乙酮肟衍生化合物；使所述肟化合物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生化合物；使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的 [异噁唑-4-基] 苯磺酰胺化合物；并使磺酰胺化合物与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物。

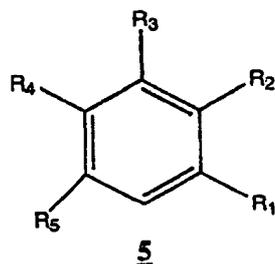
在另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法，其中该方法包含使 1,2-二苯基乙酮与羟胺源接触，生成二苯基乙酮肟衍生化合物；使所述肟衍生化合物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生物；使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物；使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的 [异噁唑-4-基] 苯磺酰胺；使磺酰胺与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物；并使丙酰胺化合物与钠碱接触，生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。

在另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 4 结构的苯磺酰卤化合物的方法：



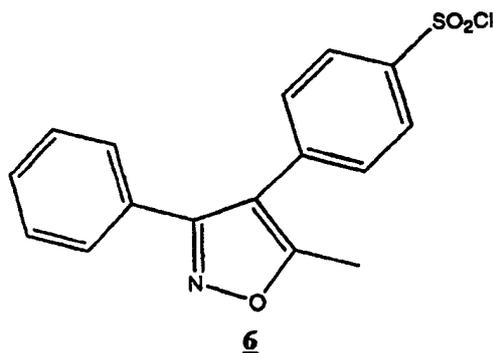
其中 X 是卤原子， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基；其中烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基各自可选被一个或多个基团取代，取代基选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基、卤素、卤代烷基芳基、烷氧基芳基、卤代烷基和烷氧基卤代烷基；

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使具有式 4 结构的取代的苯基化合物：



与卤磺酸接触，由此生成苯磺酰卤化合物。

在另一种实施方案中，本发明提供制备 5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤的方法，其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使 4,5-二苯基异噁唑化合物与卤磺酸接触，由此生成具有式 6 结构的 5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤化合物：



本发明适用性的进一方面将因下列详细描述而显而易见。不过，应当理解的是下列详细描述和实施例尽管指出了优选的发明实施方案，不过仅供例示，从这种详细描述在发明精神与范围内进行各种改变和修饰都将对本领域技术人员描述显而易见。

附图简述

图 1 显示可以制备具有式 1 结构的 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺的方法。

图 2 显示可以从具有式 1 结构的化合物制备具有式 1a 和 1b 结构的化合物的方法。

优选实施方案的详细描述

下列详细描述供帮助本领域技术人员实施本发明。即便如此，这种详细描述不应被解释为不适当地限制本发明，因为本领域普通技术人员可以在本文所讨论的实施方案中进行修饰和变化，而不背离本发明发现的精神或范围。

本文引用的每份参考文献的内容、包括在这些原始参考文献内引用的参考文献的内容都完整结合在此作为参考。

a. 定义

为了帮助读者理解本发明的详细说明，提供下列定义。

“烷基”、“链烯基”和“炔基”除非另有注释，在本发明中各自是直链或支链烃基，就烷基而言具有一至约二十个碳，或者就链烯基和炔基而言具有二至约二十个碳，并因此例如分别表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，和乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己

烯基，和乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基和它们的异构体。

“环烷基”是单环或多环的碳环，其中每个环含有三至十个碳原子，其中任意环可以含有一个或两上双键或叁键。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环烯基和环庚基。

“芳基”表示完全不饱和的单环或多环碳环，包括但不限于取代或未取代的苯基、萘基或蒽基。

“杂环基”表示饱和或不饱和的单环或多环碳环，其中一个或多个碳原子可以被 N、S、P 或 O 代替。这例如包括下列结构：



其中 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 是 C、S、P、O 或 N，其条件是 Z、Z¹、Z² 或 Z³ 之一不是碳，但是当通过双键附着于另一 Z 原子或者附着于另一 O 或 S 原子时不是 O 或 S。此外，仅当各自是 C 时，可选的取代基被理解为附着于 Z、Z¹、Z² 或 Z³。有关分子的附着点可以是杂原子或者环内别处。

术语“烷氧基”表示包含与氧原子键合的烷基基团的基团，例如甲氧基基团。更优选的烷氧基基团是具有一至十个碳原子的“低级烷氧基”基团。这类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

术语“烷基氨基”表示包含与氮原子键合的烷基基团的基团，例如 N-甲基氨基基团。更优选的基团是具有一至十个碳原子的“低级烷基氨基”基团。这类基团的实例包括 N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二乙基氨基、N,N-二丙基氨基、N-丁基氨基和 N-甲基-N-乙基氨基。

术语“烷硫基”表示包含与硫原子键合的烷基基团的基团，例如甲硫基基团。更优选的烷硫基基团是具有一至十个碳原子的“低级烷硫基”基团。这类基团的实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基和丁硫基。

术语“酰基”表示包含与羧基键合的烷基或芳基基团的基团，例

如羧甲基基团。更优选的酰基基团是具有一至十个碳原子的“羧基低级烷基”基团和羧基苯基基团。这类基团的实例包括羧甲基、羧乙基和羧丙基。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘基团。

术语“卤代烷基”表示被一个或多个卤素取代的烷基。这类基团的实例包括氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氯乙基、二氯甲基和三氯甲基。

当联合使用时，例如“卤代烷基芳基”、“烷氧基芳基”或“烷氧基卤代烷基”，上列各术语具有如上所示含义。

本文所用的 Me 表示甲基，Et 表示乙基，Pr 表示丙基，i-Pr 或 Prⁱ 各自表示异丙基，Bu 表示丁基，t-Bu 或 Bu^t 各自表示叔丁基。

弱酸是这样一种强度的酸，以生成足够的质子化羟胺，与二苯基乙酮化合物反应生成二苯基乙酮肟衍生物。

强碱是这样一种碱，一旦接触肟衍生物化合物即生成足够的二阴离子物质，以进一步与乙酰化剂反应。

去质子化碱是这样一种碱，它与羟胺盐反应生成足够的羟胺，以进一步与二苯基乙酮化合物反应生成二苯基乙酮肟衍生物。

丙酰化剂表示这样一种试剂，一旦接触具有式 1 结构的苯磺酰胺化合物即生成磺酰基丙酰胺化合物。丙酰化剂可以包括活性酯，例如丙酰基酸酐、丙酰基混合酸酐、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯等。丙酰化剂还包括丙酰卤，优选丙酰氯；活性酰胺，例如 N-丙酰基咪唑、N-烷基-N-烷氧基丙酰胺等。更多的活性丙酰化剂描述在 M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis* 14-61 (second revised edition, Springer Verlag 1993) 中。

酰化剂是这样一种试剂，一旦在强碱的存在下接触 1,2-二苯基乙酮衍生物肟即生成具有式 2 和/或 3 结构的异噁唑基化合物或异噁唑化合物。酰化剂可以包括乙酸酐，优选二乙酸酐。酰化剂还可以包括酰卤，优选乙酰氯。酰化剂还可以包括 C1 至约 C6 烷基乙酸酯，选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯，更优选乙酸乙酯。

钠碱是这样一种碱，一旦与具有式 1a 结构的苯丙酰胺化合物接触即生成磺酰基丙酰胺钠盐化合物。钠碱可以包括氢氧化钠，醇钠，例如乙醇钠或甲醇钠。钠碱还可以是氯化钠或碳酸钠。

保护基团是这样一种化学部分，它能够保护分子的化学官能度，同时该分子在分子的不同位置经历化学反应。优选地，在化学反应之后可以除去保护基团，以暴露原来的化学官能度。例如，羟基保护基团可以保护羟基。被保护的羟甲基包含这样一种羟甲基，其中该羟基被保护基团所保护。有用的保护基团可以在化学性质上有很多变化。大量羟基保护基团描述在 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts *Protective Groups in Organic Chemistry* 86-97 (Third Edition, John Wiley & Sons, 1999) 中。被保护的羟甲基的实例有失活的苜蓿基甲基等。

b. 方法细节

按照本发明，现在提供制备苯磺酰基衍生物的方法，特别是具有式 6 结构的 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰氯、具有式 1 结构的 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺（伐地考昔）、具有式 1a 结构的 N-[[4-(5-甲基-4-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺（帕来考昔）和具有式 1b 结构的 N-[[4-(5-甲基-4-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐（帕来考昔钠）。图 1 提供利用本发明制备伐地考昔的方法图示。图 2 提供利用本发明从伐地考昔制备帕来考昔和帕来考昔钠的方法图示。

在一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物的方法，包含在三氟乙酸的存在下，使选自式 2 和式 3 的前体化合物与卤磺酸接触，生成卤代磺化产物，并使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物。用于本发明多种实施方案的卤磺酸例如可以是任意适宜的卤磺酸。优选地，卤磺酸选自溴磺酸和氯磺酸，更优选氯磺酸。用于本发明多种实施方案的氨源例如可以选自氢氧化铵和无水氨。更优选的氨源包含氢氧化铵。在另一种优选的实施方案中，氨源包含无水氨。

在另一种实施方案中,本发明提供制备具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物的方法,包含在三氟乙酸的存在下,使选自式 2 和式 3 的前体化合物与卤磺酸接触,生成卤代磺化产物,并使卤代磺化产物与氨源接触,生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物,使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触,生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物。用于本发明多种实施方案的丙酰化剂例如可以选自丙酸的酸酐、丙酰卤、丙酰基硫代酯、丙酰基碳酸酯和 N-丙酰基咪唑。优选地,丙酰化剂是丙酸的酸酐,更优选丙酸酐,进而更优选丙酰卤,进而更优选丙酰氯。

在另一种实施方案中,本发明提供制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法,包含在三氟乙酸的存在下,使选自式 2 和式 3 的前体化合物与卤磺酸接触,生成卤代磺化产物,并使卤代磺化产物与氨源接触,生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物,使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触,生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物,进一步使式 1a 化合物与钠碱接触,生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。用于本发明多种实施方案的钠碱例如选自氢氧化钠、醇钠、氢化钠和碳酸钠。优选地,钠碱是甲醇钠,更优选地,钠碱是氢氧化钠。

在另一种实施方案中,本发明提供制备具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物的方法,包含使 1,2-二苯基乙酮与羟胺源接触,生成二苯基乙酮肟衍生化合物,使肟衍生化合物与强碱和乙酰化剂接触,生成二苯基异噁唑啉衍生物,使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触,生成卤代磺化产物,并使卤代磺化产物与氨源接触,生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物。用于本发明多种实施方案的羟胺源例如可以是包含羟胺的水溶液。优选地,羟胺源是包含羟胺和弱酸的水溶液,其中该弱酸是羧酸,并优选烷基羧酸,进而更优选地,该烷基羧酸选自甲酸、乙酸和丙酸,更优选地是乙酸。最

优选地，羟胺源是羟胺与乙酸的水溶液。

羟胺源还可以包含羟胺和弱酸共轭碱的水溶液。弱酸共轭碱是乙酸钠。

羟胺源还可以包含羟胺盐和去质子化碱。羟胺盐选自盐酸羟胺、硫酸羟胺和乙酸羟胺。羟胺盐优选地是盐酸羟胺。去质子化碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和乙酸钠。去质子化碱优选地是乙酸钠。另一种更优选的羟胺源包含盐酸羟胺和乙酸钠。

可用于本发明多种实施方案中与脞衍生物接触的强碱例如可以优选地选自二烷基氨基化锂、芳基锂、芳基烷基锂和烷基锂。强碱可以是二烷基氨基化锂，并优选二异丙氨基化锂。更优选地，强碱是 C₁ 至约 C₁₀ 烷基锂，更优选地选自丁基锂、己基锂、庚基锂、辛基锂，进而更优选丁基锂或己基锂。

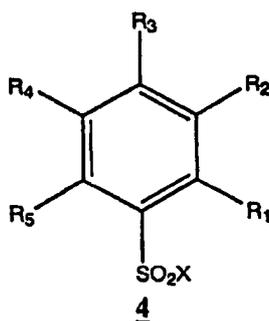
用于本发明多种实施方案中乙酰化剂例如可以选自烷基乙酸酯、乙酸酐、N-烷基-N-烷氧基乙酰胺和乙酰卤。乙酰化剂可以是一种乙酸酐，并优选是乙酸酐，也可以是乙酰卤，并优选乙酰氯，更优选 C₁ 至约 C₆ 烷基乙酸酯，选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯，更优选乙酸乙酯。

在另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺的方法，包含使 1,2-二苯基乙酮化合物与羟胺源接触，生成二苯基乙酮脞衍生化合物，使脞衍生化合物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生物，使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物，使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物，使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触，生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物。

在另一种实施方案中，本发明提供制备具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物的方法，包含使 1,2-二苯基乙酮化合物与羟胺源接触，生成二苯基乙酮脞衍生化合物，使脞衍生化合物与强碱和乙酰化剂接触，生成二苯基异噁唑啉衍生化合物，并使二苯基异噁唑啉衍生物与三氟乙酸和卤磺酸接触，生成卤代磺化产物，并使卤代磺化产物与氨源接触，生成具有式 1 结构的[异噁

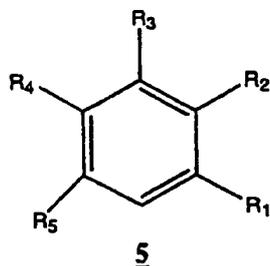
唑-4-基]苯磺酰胺化合物,使[异噁唑-4-基]苯磺酰胺化合物与丙酰化剂接触,生成具有式 1a 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺化合物,并进一步使式 1a 化合物与钠碱接触,生成具有式 1b 结构的 N-[[4-(3-苯基异噁唑-4-基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐化合物。

在另一种实施方案中,本发明提供制备具有式 4 结构的苯磺酰卤化合物的方法:



其中 X 是卤原子, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基; 其中烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基各自可选地被一个或多个基团取代, 取代基选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基、卤素、卤代烷基、芳基、烷氧基芳基、卤代烷基、保护的羟甲基、芳烷氧基甲基和烷氧基卤代烷基;

其中该方法包含在三氟乙酸的存在下,使具有式 5 结构的取代的苯基化合物:

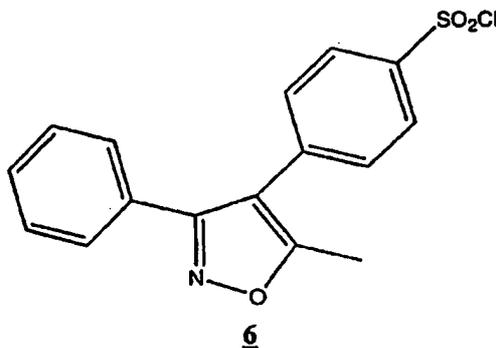


与卤磺酸接触,由此生成苯磺酰卤化合物。

本发明更优选的实施方案提供这样一种方法,其中 R^3 是杂环基,可选地被一个或多个基团取代,取代基选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基、卤素、卤

代烷基芳基、烷氧基芳基、卤代烷基、烷氧基羰基、被保护的羟甲基、芳基烷氧基甲基和烷氧基卤代烷基； R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢。进一步优选这样的方法，其中 R^3 选自异噁唑基和吡唑基，其中 R^3 可选地被一个或多个基团取代，取代基选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、酰基、卤素、卤代烷基芳基、烷氧基芳基、卤代烷基、烷氧基羰基、被保护的羟甲基、芳基烷氧基甲基和烷氧基卤代烷基； R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢。

在另一种实施方案中，本发明提供制备5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤的方法，其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使4,5-二苯基异噁唑与卤磺酸接触，由此生成具有式6结构的5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤化合物：



在另一种实施方案中，本发明提供制备5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤的方法，其中该方法包含在三氟乙酸的存在下，使选自式2和式3的化合物与卤磺酸接触，由此生成具有式6结构的5-苯基异噁唑-4-基苯磺酰卤化合物。

正如本文所提供的，三氟乙酸是用于芳族化合物的卤代磺化作用的溶剂，得到对应的芳基磺酰卤。三氟乙酸的使用提供很多固体底物的增溶作用。三氟乙酸的沸点高于二氯甲烷，使卤代磺化反应能够在更高的温度下进行，这可以具有反应时间更短的益处。另外，三氟乙酸可以用于预先溶解固体芳族底物，使从过滤装置转移底物至卤代磺化反应器更加容易和安全。三氟乙酸的使用还消除了氯代烃向空气中的释放和废液的排放。

化合物2、3和5反应生成结构4和6的芳族磺酰氯的卤代磺化反

应是在三氟乙酸的存在下进行的。

所用三氟乙酸的比例和反应时间可以各不相同，如下表所示。

TFA 当量	温度°C	反应时间 小时(h)	完成时间	伐地考昔 ¹
2.0	70	2	<30min	78
2.0	40	6	3.3h	80
3.0	60	3	50min	76
4.0	70	2.5	1h	87
4.0	40	4	4h	77

¹来自用乙腈、水和氢氧化铵混合物淬灭的处理样本的终点 mol% 值

优选地使用足量的三氟乙酸，以确保流体反应量。就 2 和 3 向 6 的转化而言，三氟乙酸的量可以从约 1.5 至约 4 重量当量，相对于 2 和 3 而言。在一种优选的实施方案中，三氟乙酸的重量当量等于 2 和 3 的重量。

卤代磺化反应可以在一定温度范围内进行，优选地在 -20°C 至 100°C 的范围内进行，更优选约 30°C 至 70°C，进而更优选约 55°C 至 65°C。氯磺化反应可以在大气压或一定压力下进行，优选地在大气压下、在三氟乙酸的沸点以下进行。氯磺化作用可以在更高的温度下、在足够的压力下进行，这依赖于反应器系统，以防止由挥发引起的损失。

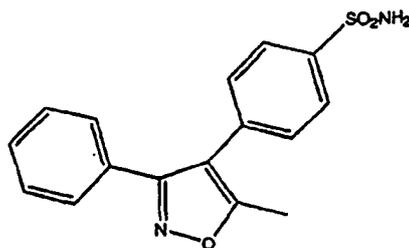
c. 详细的制备方法

用在本发明制备方法中的原料是已知的或者可以借助本领域技术人员已知的常规方法或类似于本领域所述方法的方式加以制备。下列实施例打算阐述本发明的很多实施方案，并不意味着限制其范围。

一般而言，本发明的方法可以如下进行。例如借助成比例地增加成分用量，可以进行更大规模的制备。

实施例 1

4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯磺酰胺 (伐地考昔, 1) 的制备



1

步骤 1: 1,2-二苯基乙酮肟 7 的制备

在 70°C 下, 向脱氧苯偶姻(2.3kg, 11.7mol)、乙酸(669ml, 11.7mol)与乙醇 3A (8.05L, 190 标准强度(proof))的溶液经由加液漏斗加入 50 重量百分比的羟胺(800mL, 13.3mol)。加液漏斗用水(460mL)冲洗, 反应混合物在 70°C 下保持 1 小时。用 HPLC 监测反应完全与否。向反应器加入水(2.87L), 温度降低至 50°C。从反应器中取出等分试样(250mL), 冷却, 使结晶。将该混合物重新引入到反应器内, 以接种引发结晶。接种不是必要的, 但是如果使用的话, 有助于增加肟产物的容积密度, 由此提高所得肟的操作性质。搅拌 1 小时后, 历经 2.5 小时加入水(8.78L), 将混合物冷却至 20°C。将混合物加压过滤; 滤饼用 2:1 水/乙醇 3A (10.8L)和水(4.5L)洗涤。将滤饼用 N₂ 吹干过夜, 得到白色固体(2.34kg, 95%收率, 96:4 E/Z 肟异构体)。高分辨率 MS (ES) m/z (M + H)⁺计算值: 212.1075; 实测值: 212.1085。

步骤 1 (替代工艺): 1,2-二苯基乙酮肟 7 的制备

在 70°C 下, 向脱氧苯偶姻(75.0g, 0.382mol)、乙酸钠(34.5g, 0.420mol)与乙醇 3A (267mL, 190 标准强度)的溶液经由注射泵加入 35 重量百分比的盐酸羟胺(72.0mL, 0.420mol)。反应混合物在 70°C 下保持 1 小时, 用 HPLC 监测反应完全与否。向反应器加入水(75.0mL), 温度降低至 50°C。从反应器中取出等分试样(0.5mL), 冷却, 使结晶。将该混合物重新引入到反应器内, 以接种引发结晶。接种不是必要的, 但是如果使用的话, 有助于增加肟产物的容积密度, 由此提高所得肟的操作性质。搅拌 1 小时后, 历经 1 小时加入水(274mL), 将混合物

冷却至 20°C。将混合物过滤；滤饼用 2:1 水/乙醇 3A (188mL)和水 (100mL)洗涤。将滤饼在 50°C 真空烘箱内干燥 16 小时，得到白色固体(76.39g, 95%收率, 97:3 E/Z 肟异构体)。

步骤 2: 4,5-二氢-5-甲基-3,4-二苯基-5-异噁唑醇, 2 的制备

向装有磁搅拌器、热电偶和正压氮入口的 500mL 夹套式反应器加入 1,2-二苯基乙酮肟(31.4g)。加入四氢呋喃(THF) (160mL)，同时搅拌以溶解固体。利用 -15°C 的夹套温度冷却反应。向反应容器加入正己基锂的己烷溶液(131mL, 2.3M)，同时保持温度低于 10°C。加入完全后，将混合物搅拌 30 分钟，使用夹套温度为 -15°C。加入乙酸乙酯 (120mL)，保持温度低于 10°C。然后将反应混合物经由导管转移至冷却至 5°C 的氯化钠(14.0g)和水(160mL)的混合物中。反应容器用 40mL THF 冲洗，将该混合物转移至淬灭烧瓶。将淬灭混合物温热至 20°C，分离各层。有机层用碳酸氢钠(NaHCO₃)溶液(9.6g NaHCO₃/160mL 水)洗涤。向有机层加入甲苯(120mL)，蒸馏混合物，直至罐温达到 90.2°C。加入庚烷(439mL)，将混合物按 0.5°C/min 冷却至 5°C，在此期间有晶体生成。将混合物通过聚丙烯筛过滤，固体滤饼用 100mL 50:50 (体积/体积) 庚烷:甲苯洗涤。将固体在带有氮流的 50°C 真空烘箱内干燥过夜。得到产物，为白色固体(19.75g, 52%收率)。C₁₆H₁₆NO₂ 的高分辨率质谱计算值: 254.1193(M + H)⁺；实测值: 254.1181。

步骤 2 (替代工艺): 4,5-二氢-5-甲基-3,4-二苯基-5-异噁唑醇, 2 的制备

向装有磁搅拌器、热电偶和正压氮入口的 500mL 夹套式反应器加入 1,2-二苯基乙酮肟(31.4g)。加入四氢呋喃(THF) (209mL)，同时搅拌以溶解固体。冷却反应，直至得到 -15°C 的批温度。向反应容器加入正己基锂的己烷溶液(131mL, 2.3M)，同时保持温度低于 10°C。加入完全后，将混合物冷却至 -15°C 的批温度。尽可能迅速地加入乙酸乙酯(80mL)。调节反应混合物至 0°C，然后转移至冷却至 <5°C 的氯化钠 (14.0g)和水(160mL)的混合物中。在淬灭方法中混合物保持低于 15°C。反应容器用 40mL 乙酸乙酯冲洗，并将该混合物转移至淬灭烧瓶。将

淬灭混合物温热至 20°C，分离各层。有机层用碳酸氢钠(NaHCO₃)溶液(9.6g NaHCO₃/160mL 水)洗涤。向有机层加入甲苯(120mL)，蒸馏混合物，直至除去 67%罐内容物(温度~90-93°C)。加入庚烷(439mL)，将混合物按 0.5°C/min 冷却至 5°C，在此期间有晶体生成。将混合物过滤，固体滤饼用 100mL 50:50 (体积/体积) 庚烷:甲苯洗涤。将固体在带有氮流的 50°C 真空烘箱内干燥过夜。得到产物，为白色固体(典型制造收率 59%)。C₁₆H₁₆NO₂ 的高分辨率质谱计算值: 254.1193(M + H)⁺; 实测值: 254.1181。

步骤 3: 4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯磺酰胺 (伐地考昔, 1) 的制备

向已经冷却至 5°C 的 500mL 反应器加入 4,5-二氢-5-甲基-3,4-二苯基-5-异噁唑醇(50.0g, 0.197mol)。向反应器加入三氟乙酸(38.3mL, 0.496mol)，同时搅拌，将 35°C 溶液冷却至~5°C。缓慢加入氯磺酸(232g, 1.99mol)，在加入期间控制氯化氢(HCl)的放出，并且维持<25°C。然后将反应溶液加热至 60°C，在 60°C 下保持 2.5 小时。将反应溶液冷却至 0°C 后，缓慢加入到搅拌着的 2 至 25°C 的甲苯(172mL)与水(150mL)混合物中。反应器用甲苯(18.4mL)与水(50mL)的混合物冲洗，然后加入到淬灭混合物中。将甲苯层用水(50mL)萃取，并冷却至 0.2°C。缓慢加入浓氢氧化铵(62mL, 1.60mol)，同时冷却，以在加入期间维持~10 至 15°C。将混合物缓慢温热至 35°C，在该温度下保持~40 分钟。加入异丙醇(240mL)，将反应混合物重新加热至 35°C，在 35°C 下保持 90 分钟。将结晶性混合物缓慢冷却至 20°C，过滤粗产物，用异丙醇(100mL)和水(100mL)洗涤。将湿滤饼转移至 500mL 结晶器内，在~58°C 下溶于甲醇(350mL)。向甲醇溶液加入水(92mL)，将溶液加热至~70°C。将该溶液缓慢冷却至 50°C，保持 60 分钟，然后冷却至 5°C。在 5°C 下 1 小时后，过滤收集结晶产物，将滤饼用 75% 甲醇-水(100mL)洗涤，在~70°C 真空下干燥。利用示差扫描量热法(DSC)测定熔点为 171 至 174°C (按 10°C/分钟测定)。

实施例 2

N-[[4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯基]磺酰基]丙酰胺 (帕来考昔, 1a) 的制备

向 500mL 反应器加入 4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯磺酰胺 (10.0g, 0.032mol) 和丙酸酐 (40mL, 0.31mol)。搅拌该浆液, 加热至 50°C。一次性加入硫酸 (40 μ L, 0.8mmol)。加入完成后所有固体溶解, 在 10 分钟内将混合物温热至 55.5°C。然后将反应混合物加热至 80°C, 保持大约 10 分钟。中断加热, 使混合物冷却至 50°C, 保持约 60 分钟; 在约 65°C 下固体开始从反应混合物中结晶出来。将混合物缓慢冷却至 0°C, 在 0°C 下保持约 60 分钟。真空过滤收集固体。将湿滤饼用两份 45mL 甲基叔丁基醚洗涤, 在环境温度下吸干约 15 分钟。将固体在带有氮流的 60°C 真空烘箱内进一步干燥 18 小时, 得到固体产物 (8.72g, 75% 收率)。高熔点帕来考昔的 DSC 最大吸热量为 168.95。低熔点帕来考昔的 DSC 最大吸热量为 147.44。

实施例 3

N-[[4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐 (帕来考昔钠, 1b) 的制备

向 500mL 反应器加入 N-[[4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯基]磺酰基]丙酰胺 (10.0g, 0.026mol) 和 160mL 无水乙醇。将该浆液加热至 45°C, 保持 30 分钟, 在 45°C 下向反应容器加入大约 5 重量百分比的氢氧化钠的乙醇溶液 (22.4g, 0.028mol)。加入完成后, 向溶液接种 N-[[4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯基]磺酰基]丙酰胺钠盐, 引发结晶。将反应混合物的温度升至 50°C, 保持 30 分钟。将混合物缓慢冷却至 0°C, 保持约 60 分钟。真空过滤收集固体。将湿滤饼用两份 20mL 无水乙醇洗涤两次, 在真空下吸干, 用氮净化。将固体在带有氮流的 120°C 真空烘箱内进一步干燥过夜, 得到固体产物 (9.11g, 85% 收率)。I 型帕来考昔钠的 DSC 最大吸热量为 274.28°C。

实施例 4

5-甲基-3,4-二苯基异噁唑 3 的制备

向 250mL 烧瓶加入 4,5-二氢-5-甲基-3,4-二苯基-5-异噁唑醇 (15.0g,

0.059mol)。加入三氟乙酸(10.5mL)，同时搅拌，观察到放热至 44°C。将溶液在 44 与 57°C 之间加热 60 分钟，冷却至室温，真空蒸馏以除去三氟乙酸。将残余物溶于 100mL 甲苯，并真空蒸馏。该方法重复第二次，得到半结晶性浓缩物。将浓缩物溶于 250mL 热庚烷，倾析至 500mL 烧瓶内，冷却至室温，并保持 18 小时。打碎结晶滤饼，过滤收集晶体。将滤饼干燥，得到 10.19g (73wt%收率)所需产物。在未密封的锅内按 10°C/min 测定 DSC 熔点为 95.55 - 96.24°C。

实施例 5

4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯磺酰氯 6 的制备

向 200mL 夹套式烧瓶加入 4,5-二氢-5-甲基-3,4-二苯基-5-异噁唑醇(13.0g, 0.0513mol)，用 0.2°C 夹套流体冷却烧瓶。向固体加入三氟乙酸(9.1mL, 0.118mol)，得到 38.6°C 的溶液。将该溶液冷却至 2.1°C，缓慢加入氯磺酸(34.7mL, 0.522mol)，同时维持温度低于 14°C。将溶液加热至 60°C，保持 2.5 小时，冷却至 20°C，转移至 125mL 加液漏斗。向 200mL 夹套式反应器加入甲苯(52mL)和水(52mL)，冷却至 4°C。然后将反应溶液缓慢加入到 200mL 夹套式反应器内，同时维持温度低于 20°C。将多相混合物温热至 20°C，转移至 250mL 分液漏斗。加入甲苯(50mL)和水(10mL)，摇动混合物。混合物沉降，导致两个浑浊的相。将甲苯相用 15mL 水洗涤两次，转移至 250mL 烧瓶，用 20mL 甲苯冲洗，真空蒸馏得到 17.4g 油。用玻璃棒引发结晶和冷却后，向结晶物加入庚烷(20mL)，前者打碎成粉末。过滤收集乳白色粉末。使用每份 50mL 的庚烷帮助转移固体至滤器。在真空烘箱(35°C)内干燥滤饼，得到 13.6g (79.4wt%)磺酰氯，为对位与间位异构体的 85:15 混合物。C₁₆H₁₃NO₃Cl 的 HRMS 计算值(M + 1): 334.0305; 实测值(M + 1): 334.0309。

实施例 6

4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑基)苯磺酰氯 6 的制备

向 100mL 夹套式烧瓶加入 5-甲基-3,4-二苯基异噁唑(5.0g, 0.0213mol)，用 0.2°C 夹套流体冷却。在 3°C 下向固体加入三氟乙酸

(3.5mL, 0.045mol), 得到溶液。缓慢加入氯磺酸(13.3mL, 0.201mol), 同时维持反应温度低于 20°C。将溶液加热至 60°C, 保持 2.2 小时。然后将溶液冷却至 6°C, 转移至 60mL 加液漏斗。向 100mL 夹套式反应器加入甲苯(20mL)和水(20mL), 冷却至 6°C。然后将反应溶液缓慢加入到 100mL 夹套式反应器内, 同时维持温度低于 16°C。将多相混合物转移至 125mL 分液漏斗。加入甲苯(20mL)和水(5mL), 摇动混合物。混合物沉降, 导致两个浑浊的相。将甲苯相用 5mL 水洗涤两次, 转移至 125mL 烧瓶, 用 17mL 甲苯冲洗, 真空蒸馏得到半结晶性浓缩物。将浓缩物溶于 100mL 甲苯, 真空蒸馏得到油。用玻璃棒引发结晶后, 加入庚烷(11mL), 并打碎结晶成乳白色粉末。过滤收集固体。使用每份 25mL 的庚烷帮助转移固体至滤器。干燥滤饼, 得到 7.07g (100wt%) 磺酰氯, 为对位与间位异构体的 85:15 混合物。 $C_{16}H_{13}NO_3Cl$ 的 HRMS 计算值(M + 1): 334.0305; 实测值(M + 1): 334.0299。

实施例 5

4-(5-甲基-3-苯基-4-异噁唑)苯磺酸的制备

向 1 升烧瓶加入 4-(5-甲基-3-苯基异噁唑)苯磺酰氯(39.6g, 0.11mol)、水(99.5mL, 5.5mol)和四氢呋喃(558mL), 加热回流过夜。冷却至环境温度后, 在压力下除去溶剂。将残余的黄色油进一步在高真空下干燥。用甲苯(500mL)覆盖所得固体, 加热回流。约 30 分钟后, 固体熔化和汇集在烧瓶的底部。将混合物在回流温度下搅拌 4 小时, 冷却至室温, 搅拌过夜。过滤收集固体, 简单风干, 研磨成粉末。将粉末悬浮在甲苯(500mL)中, 加热至回流温度, 并在冷却至室温期间重新固化。过滤收集固体, 干燥, 得到 23.8g 产物, 熔点为 174 - 176°C。

图1

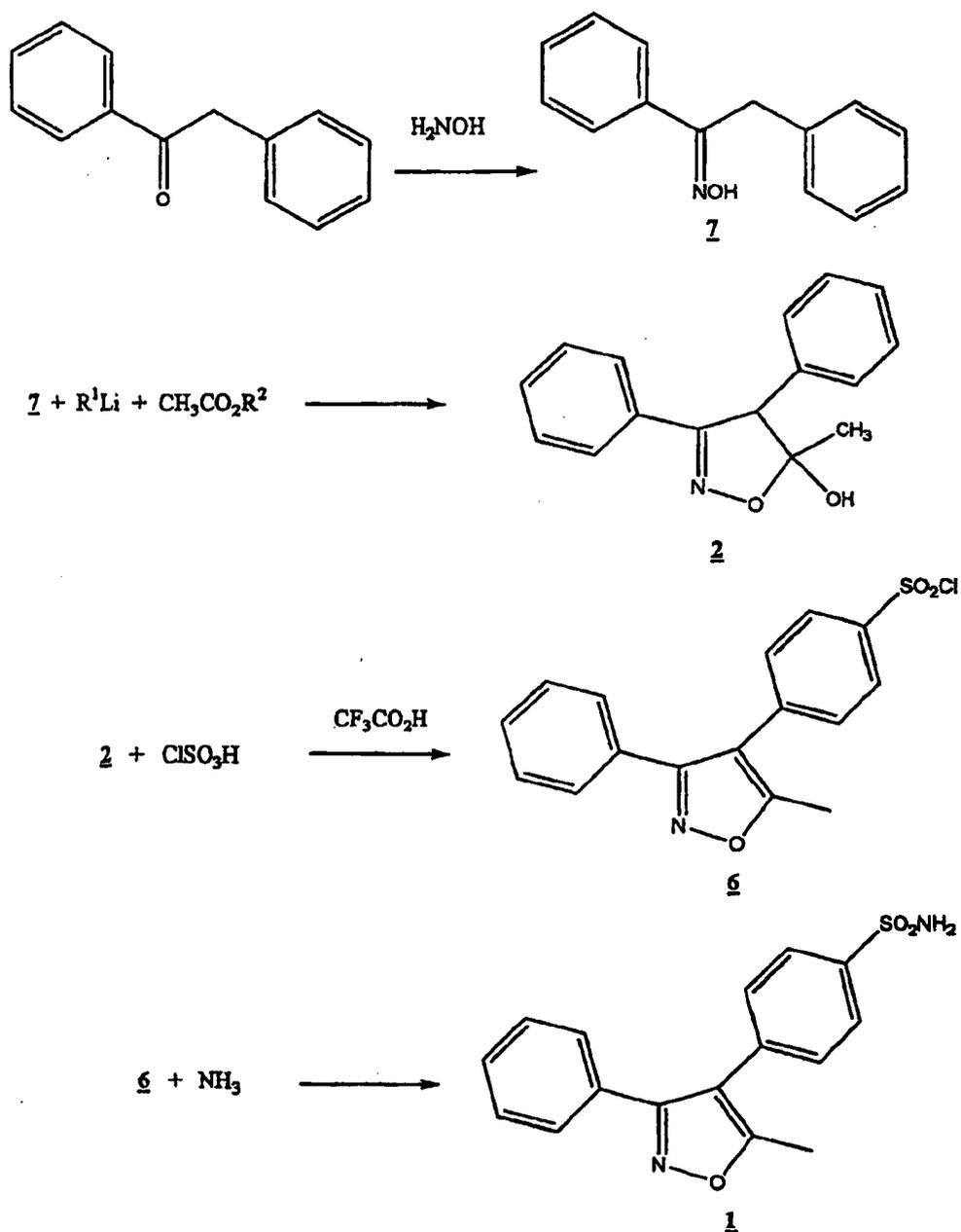


图 2

