

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03814447.6

[51] Int. Cl.

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1324017C

[22] 申请日 2003.6.20 [21] 申请号 03814447.6

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 20 [33] US [31] 60/390,285

[32] 2003. 2. 27 [33] US [31] 60/450,478

[86] 国际申请 PCT/US2003/019585 2003. 6. 20

[87] 国际公布 WO2004/000821 英 2003. 12. 31

[85] 进入国家阶段日期 2004. 12. 20

[73] 专利权人 法玛西和厄普约翰有限责任公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 M·R·里德 R·J·因博尔迪诺

[56] 参考文献

WO03040096A 2003. 5. 15

WO03029169A 2003. 4. 10

WO0202512A 2002. 1. 10

文章题目 Palladium – catalyzed cross coupling reactions of oxazol – 2 – yl zinc chloride derivatives Anderson, Benjamin A., Harn, Nancy K, Synthesis 1996

审查员 沙 磊

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 沙 捷 彭益群

权利要求书 4 页 说明书 32 页

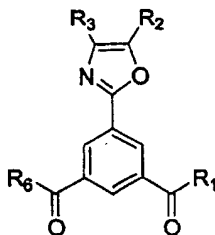
[54] 发明名称

5 – (1,3 – 噁唑 – 2 – 基) 苯甲酸衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了结构式III代表的化合物, 以及使用氯化锌/选择性取代的噁唑加成化合物和结构式I代表的化合物制备结构式III代表的化合物的方法, 其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₆ 如本文定义。此外, 公开了使用结构式III代表的化合物制备用于治疗阿尔茨海默氏病的化合物的方法以及相关的条件。

1. 一种以下结构式代表的化合物的制备方法:



其中:

R_1 为 C_1 - C_6 烷氧基或 OH;

R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷氧基; 或

R_2 和 R_3 及其连接的碳原子形成一个苯并环, 该环可任选被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或二烷基氨基取代; 以及

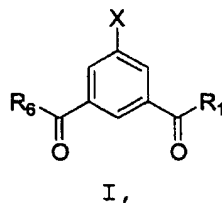
R_6 为 C_1 - C_6 烷氧基或 NR_4R_5 ; 其中

R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

该方法包括:

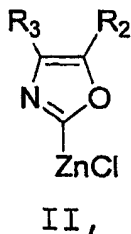
形成反应混合物, 该反应混合物中包括:

结构式 I 代表的化合物:



其中 X 为 Br、I、OTf 或 OMs;

结构式 II 代表的化合物:



过渡金属催化剂和溶剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述的过渡金属催化剂为

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 PdCl_2 、 PdCl_2 和 PPh_3 或者 $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ 。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述的催化剂为 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述的方法是在极性非质子溶剂的存在下进行的。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述的极性非质子溶剂是四氢呋喃、四甲基四氢呋喃、甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚或其混合物。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述的极性非质子溶剂是四氢呋喃。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述的反应在 25°C 到所使用溶剂的回流温度下进行。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述的温度为 30°C 到 75°C 。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述的温度为 40°C 到 60°C 。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述的反应混合物是通过使I、II和催化剂、以及任意其他的可选添加剂在0.5小时到4小时的时间内彼此化合形成的。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述的时间为1小时到3小时。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述的时间为1.5小时到2.5小时。

13. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述的过渡金属催化剂基于结构式 I 代表的化合物的量以 0.01-20mol% 存在。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述的过渡金属催化剂基于结构式 I 代表的化合物的量以 0.1-10mol% 存在。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述的过渡金属催化剂基于结构式 I 代表的化合物的量以 1-7mol% 存在。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中所述的反应混合物加热 0.5 至 24 小时。

17. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中所述的反应混合物加热 0.5 到 8 小时。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中所述的反应混合物加热 0.5 到 4 小时。

19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中所述的反应混合物加热 0.5 到 2.25 小时。

20. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述的结构式 II 代表的化合物基于结构式 I 代表的化合物以 1.001 到 10 当量过量使用。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中所述的结构式 I 代表的化合物基于结构式 I 代表的化合物以 1.01 至 5 当量过量使用。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中所述的结构式 II 代表的化合物基于结构式 I 代表的化合物以 3 当量过量使用。

23. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中
X 为 Br;

R_2 和 R_3 独立地为 H、甲基或乙基；

R_6 为 NR_4R_5 ；其中

R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基；以及

R_1 为 C_1 - C_4 烷基。

5-(1,3-噁唑-2-基)苯甲酸衍生物的制备方法

此正式申请要求 2002 年 6 月 20 日提交的美国临时申请 S. N. 60/390,285 号, 和 2003 年 2 月 27 日提交的美国临时申请 60/450,478 号的优先权。

技术领域

本发明涉及用于制备药用活性化合物的噁唑基酯的制备方法。本发明还包括最终活性化合物的制备方法。本发明还包括用于制备治疗阿尔茨海默氏病的化合物和药用组分的化合物及相关的条件。

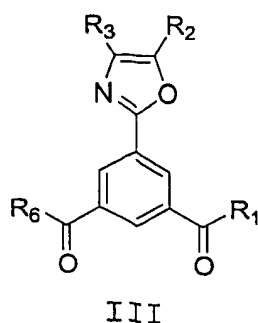
背景技术

Synthesis (合成) 583 (1996) 公开了使芳基卤或三氟甲磺酸芳香酯 (aryl triflate) 与噁唑-2-基氯化锌偶联, 得到相应的芳基噁唑。本发明提出了实施偶联的方法, 该方法出乎意料的提供改进的收率, 并在许多情况下, 缩短了反应时间。

本文描述的方法还适于制备 WO02/02512 中公开的化合物和/或中间体。

发明概述

第一方面, 本发明提供了结构式 III 代表的化合物的制备方法:



其中:

R₁ 为 C₁-C₆ 烷氧基, 或-C₁-C₆ 烷氧基苯基;

R₂ 和 R₃ 独立地为 H, 可任选被 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或二烷基氨基

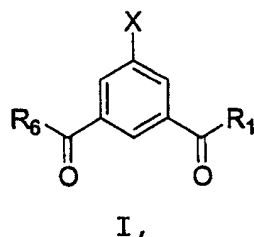
取代的苯基，或 C₁-C₄ 烷基；或

R₂ 和 R₃ 以及其连接的碳原子形成苯并环，其可任选被 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或二烷基氨基取代；且

R₆ 为 C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 烷氧基苯基或 NR₄R₅；其中

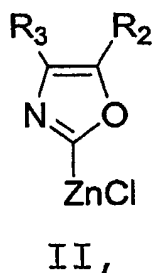
R₄ 和 R₅ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或-C₁-C₆ 烷基苯基；

包括形成反应混合物，该反应混合物中包含结构式 I 代表的化合物：



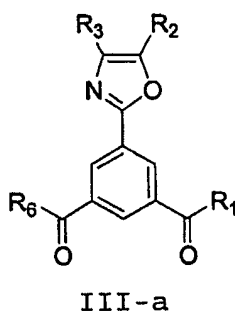
X 为 Br、I、OTf 或 OMs；

结构式 II 代表的化合物：



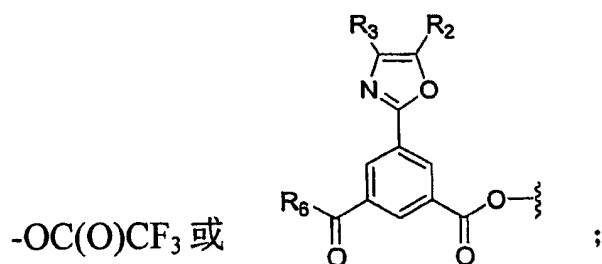
催化剂，可选添加剂、以及至少一种溶剂。

第二方面，本发明提供了结构式 III-a 代表的化合物：



其中：

R₁ 为 OH、咪唑基、卤素、-OC(O)CH₃、-OC(O)C₂-C₄ 烷基、



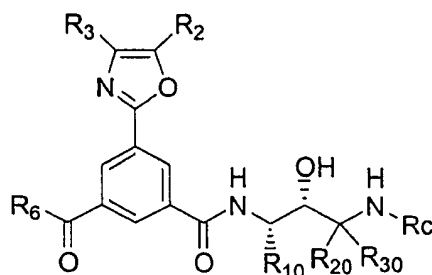
R_2 和 R_3 独立地为 H, 可任选被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或二烷基氨基取代的苯基, 或 C_1 - C_4 烷基; 或

R_2 和 R_3 以及其连接的碳原子形成苯并环, 其可被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或二烷基氨基取代; 且

R_6 为 C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷氧基苯基或 NR_4R_5 ; 其中 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基苯基。

结构式 III-a 代表的化合物用于制备药学活性化合物。例如, 结构式 III-a 代表的化合物用于制备, 公开的国际申请 WO 02/02512 中公开的各种药学活性化合物。

第三方面, 本发明提供了结构式 XX 代表的化合物的制备方法:



其中:

XX

R_{10} 为 $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 或

C_1 - C_{10} 烷基, 其可任选被独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1$ - C_3 烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)$ -氨基和 $-OC(=O)$ -单或二烷基氨基的 1、2 或 3 个基团取代, 或

C_2 - C_6 链烯基或 C_2 - C_6 链炔基, 其中的每一种可任选被独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、氨基和单或二烷基氨基的 1、2 或 3 个基团取代, 或

芳基、杂芳基、杂环基、 $-C_1$ - C_6 烷基芳基、 $-C_1$ - C_6 烷基杂芳基或 $-C_1$ - C_6 烷基杂环基, 其中的每一种的环部分可任选被 1、2、3 或 4 个基团取代, 该基团独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 或 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)$ -(C_1 - C_4) 烷基、 $-SO_2$ -氨基、 $-SO_2$ -单或二烷基氨基、 $-C(=O)$ -氨基、 $-C(=O)$ -单或二烷基氨基、 $-SO_2$ -(C_1 - C_4) 烷基, 或

C_1 - C_6 烷氧基, 其可任选被独立地选自卤素的 1、2 或 3 个基

团取代, 或

C₃-C₇ 环烷基, 其可任选被独立地选自卤素、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁-C₃ 烷氧基、氨基、C₁-C₆ 烷基和单或二烷基氨基的 1、2 或 3 个基团取代, 或

C₁-C₁₀ 烷基, 其可任选被独立地选自卤素、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、-C₁-C₃ 烷氧基、氨基、单或二烷基氨基和-C₁-C₃ 烷基的 1、2 或 3 个基团取代, 或

C₂-C₁₀ 链烯基或 C₂-C₁₀ 链炔基, 其中的每一种可任选被独立地选自卤素、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁-C₃ 烷氧基、氨基、C₁-C₆ 烷基和单或二烷基氨基的 1、2 或 3 个基团取代; 且该杂环基可任选被氧进一步取代;

R 和 R' 独立地为氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基芳基或 C₁-C₁₀ 烷基杂芳基;

R₂₀ 选自 H; C₁-C₆ 烷基, 其可任选被独立地选自 C₁-C₃ 烷基、卤素、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁-C₃ 烷氧基和-NR_{1-a}R_{1-b} 的 1、2 或 3 个取代基取代; -(CH₂)₀₋₄-芳基; -(CH₂)₀₋₄-杂芳基; C₂-C₆ 链烯基; C₂-C₆ 链炔基; -CONR_{N-2}R_{N-3}; -SO₂NR_{N-2}R_{N-3}; -CO₂H; 和-CO₂-(C₁-C₄ 烷基); 其中

R_{1-a} 和 R_{1-b} 独立地为-H 或 C₁-C₆ 烷基;

R₃₀ 选自 H; C₁-C₆ 烷基, 其可任选被独立选自 C₁-C₃ 烷基、卤素、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁-C₃ 烷氧基和-NR_{1-a}R_{1-b} 的 1、2 或 3 个取代基取代; -(CH₂)₀₋₄-芳基; -(CH₂)₀₋₄-杂芳基; C₂-C₆ 链烯基; C₂-C₆ 链炔基; -CO-NR_{N-2}R_{N-3}; -SO₂-NR_{N-2}R_{N-3}; -CO₂H; 和-CO-O-(C₁-C₄ 烷基);

或

R₂₀、R₃₀ 及其连接的碳原子形成含有 3 到 7 个碳原子的碳环, 其中一个碳原子可任选被选自-O-、-S-、-SO₂-或-NR_{N-2}-的基团替代;

R_{N-2} 和 R_{N-3} 每次出现时独立地选自-C₁-C₈ 烷基, 其可任选被独立地选自-OH、-NH₂、苯基和卤素的 1、2 或 3 个基团取代; -C₃-C₈ 环烷基; -(C₁-C₂ 烷基)-(C₃-C₈ 环烷基); -(C₁-C₆ 烷基)-O-(C₁-C₃ 烷基); -C₂-C₆ 链烯基; -C₂-C₆ 链炔基、带有一个双键和一个

三键的 C_1-C_6 烷基碳链；芳基；杂芳基；杂环基；

或

R_{N-2} 、 R_{N-3} 及其连接的氮原子形成 5、6 或 7 元的杂环烷基或杂芳基，其中所述的杂环烷基或杂芳基可任选与苯、吡啶或嘧啶环稠合，且所述的基团可以是无取代的或可被 1、2、3、4 或 5 个基团取代，该取代基团每次出现时独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 硫代烷氧基和 C_1-C_6 硫代烷氧基 C_1-C_6 烷基；

R_c 为氢、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂环基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -芳基-杂芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -芳基-杂环基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -芳基-芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂芳基-芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂芳基-杂环基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂芳基-杂芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂环基-杂芳基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂环基-杂环基、 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -杂环基-芳基、 $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}-CO-N-(R_{255})_2$ 、 $-CH(芳基)_2$ 、 $-CH(杂芳基)_2$ 、 $-CH(杂环基)_2$ 、 $-CH(芳基)(杂芳基)$ 、 $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$ -芳基、 $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$ -杂芳基、 $-CH(-芳基或-杂芳基)-CO-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-硝基苯$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OH$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$ 或 C_1-C_{10} 烷基，其可任选被独立地选自 R_{205} 、 $-OC=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-S(=O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-C=ONR_{235}R_{240}$ 和 $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$ 的 1、2 或 3 个基团取代，

或

$-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ 环烷基，其中该环烷基可任选被独立地选自 R_{205} 、 $-CO_2H$ 和 $-CO_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 的 1、2 或 3 个基团取代，或与芳基、杂芳基或杂环基稠合的环戊基，环己基或环庚基环，其中环戊基、环己基或环庚基的 1、2 或 3 个碳可任选被独立地选自 NH 、 NR_{215} 、 O 或 $S(=O)_{0-2}$ 的杂原子替换，且其中环戊

基、环己基或环庚基可任选被独立地选自 R_{205} 、 $=O$ 、 $-CO-NR_{235}R_{240}$ 或 $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 的 1 或 2 个基团取代，或 C_2-C_{10} 链烯基或 C_2-C_{10} 链炔基，其中的每一种可任选被 1、2 或 3 个 R_{205} 基团取代，其中各芳基和杂芳基可任选被 1、2 或 3 个 R_{200} 取代，且其中各杂环基可任选被 1、2、3 或 4 个 R_{210} 取代；

R_{200} 每次出现时独立地选自 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CO_2H$ 、 $C\equiv N$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ 链烯基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ 链炔基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7 \text{ 环烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-芳基}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-杂芳基}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-杂环基}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ 环烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 或 } R_{215})-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 或 } R_{215})-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 或 } R_{215})-CO-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-O\text{-}(可任选被 1、2、3、4 或 5 个-F 取代的 C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $C_3-C_7 \text{ 环烷基}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 或 } R_{215})-SO_2-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7 \text{ 环烷基}$ ，或

C_1-C_{10} 烷基，其可任选被 1、2、或 3 个 R_{205} 基团取代，或 C_2-C_{10} 链烯基或 C_2-C_{10} 链炔基，其中的每一种可任选被 1 或 2 个 R_{205} 基团取代，其中

该芳基和杂芳基每次出现时可任选被 1、2 或 3 个基团取代，该取代基独立地选自 R_{205} 、 R_{210} 或

C_1-C_6 烷基，其可任选被独立地选自 R_{205} 或 R_{210} 的 1、2 或 3 个基团取代，且其中

该杂环基每次出现时可任选被独立地为 R_{210} 的 1、2 或 3 个基团取代；

R_{205} 每次出现时独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-O\text{-苯基}$ 、 $-SH$ 、

-C≡N、-CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、NH₂、NH(C₁-C₆ 烷基)或 N-(C₁-C₆ 烷基) (C₁-C₆ 烷基);

R₂₁₀ 每次出现时独立地选自卤素、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、-NR₂₂₀R₂₂₅、OH、C≡N、-CO-(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、-SO₂-(C₁-C₄ 烷基)、=O 或可任选被 1、2 或 3 个 R₂₀₅ 基团取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基或 C₃-C₇ 环烷基;

R₂₁₅ 每次出现时独立地选自 C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)₀₋₂-(芳基)、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基、C₃-C₇ 环烷基和-(CH₂)₀₋₂-(杂芳基)、-(CH₂)₀₋₂-(杂环基), 其中

该芳基每次出现时可任选被独立地选自 R₂₀₅ 或 R₂₁₀ 的 1、2 或 3 个基团取代, 且其中

该杂环基和杂芳基每次出现时可任选被 1、2 或 3 个 R₂₁₀ 取代;

R₂₂₀ 和 R₂₂₅ 每次出现时独立地选自-H、-C₃-C₇ 环烷基、-(C₁-C₂ 烷基)-(C₃-C₇ 环烷基)、-(C₁-C₆ 烷基)-O-(C₁-C₃ 烷基)、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 链炔基、带有一个双键和一个三键的-C₁-C₆ 烷基碳链、芳基、杂芳基和杂环基或

-C₁-C₁₀ 烷基, 其可任选被-OH、-NH₂ 或卤素取代, 其中

该芳基、杂环基和杂芳基每次出现时可任选被 1、2 或 3 个 R₂₇₀ 基团取代

R₂₃₅ 和 R₂₄₀ 每次出现时独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基;

R₂₄₅ 和 R₂₅₀ 每次出现时独立地选自-H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基芳基、C₁-C₄ 烷基杂芳基、C₁-C₄ 羟烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、-(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ 环烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基和苯基; 或

R₂₄₅ 和 R₂₅₀ 与其连接的碳原子一起形成含有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的碳环, 其中一个碳原子可任选被选自-O-、-S-、-SO₂-和 NR₂₂₀ 的杂原子替换;

R₂₅₅ 和 R₂₆₀ 每次出现时独立地选自-H、-(CH₂)₁₋₂-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-芳基、-(C₁-C₄ 烷基)-杂芳基、-(C₁-C₄ 烷基)-杂环基、芳基、杂芳基、杂环基、-(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-芳基、

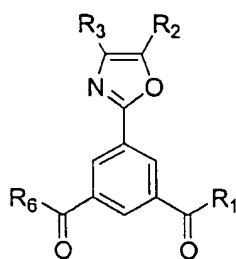
-(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-杂芳基、-(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-杂环基或 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基或-(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ 环烷基，其中的每一种可被 1、2 或 3 个 R₂₀₅ 基团取代，其中各芳基或苯基可任选被独立地选自 R₂₀₅ 或 R₂₁₀ 的 1、2 或 3 个基团取代，或可任选被独立地选自 R₂₀₅ 或 R₂₁₀ 的 1、2 或 3 个基团取代的 C₁-C₆ 烷基，且其中

各杂环基可任选被 1、2、3 或 4 个 R₂₁₀ 取代；

R₂₆₅ 每次出现时独立地为 -O-、-S-或-N(C₁-C₆ 烷基)-；

R₂₇₀ 每次出现时独立地为 R₂₀₅、卤素、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、NR₂₃₅R₂₄₀、-OH、-C≡N、-CO-(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、-SO₂-(C₁-C₄ 烷基)、=O 或可任选被 1、2 或 3 个 R₂₀₅ 基团取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 链炔基或 -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ 环烷基；

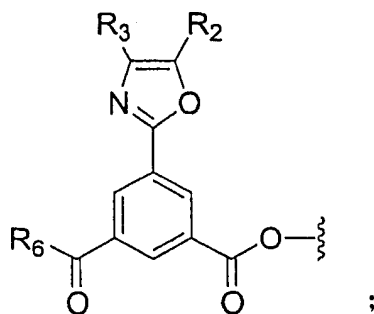
该方法包括形成反应混合物，该反应混合物中包含结构式 III-a 代表的化合物：



III-a

其中

R₁ 为 OH、咪唑基、卤素、-OC(O)CH₃、-OC(O)CF₃，或



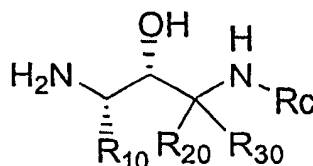
R₂ 和 R₃ 独立地为 H、苯基或 C₁-C₄ 烷基；或

R₂ 和 R₃ 及其连接的碳原子形成苯并环，其可任选被 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或二烷基氨基取代；且

R₆ 为 C₁-C₆ 烷氧基或 NR₄R₅；其中

R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

和在溶剂中的结构式 VIII 代表的化合物



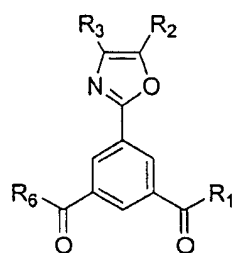
VIII

该溶剂中含有可选碱和可选添加剂，例如，在形成结构式 VI 代表的化合物中使用的催化剂的配位体。

结构式 III 代表的化合物可以，例如根据公开的国际申请 WO 02/02512 描述的方法制备。

另一方面，本发明提出了结构式 III 代表的化合物转化为结构式 III-a 代表的化合物的方法。

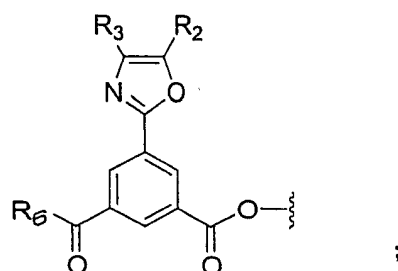
另一方面，本发明提出了结构式 III-a 代表的化合物：



III-a

其中

R_1 为 OH、咪唑基、卤素、 $-O(CO)CH_3$ 、 $-OC(O)CF_3$ 或



R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷基；或

R_2 和 R_3 及其连接的碳原子形成苯并环，其可任选被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或二烷基氨基取代；且

R_6 为 C_1 - C_6 烷氧基或 NR_4R_5 ；其中

R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

结构式 III-a 代表的化合物可用于制备 WO 02/02512 号中公开的药理学活性化合物。

另一方面，本发明提供了结构式 II 代表的氯化锌/噁唑加成化合物的制备方法。

发明内容

如上所述，一个方面，本发明提供了使用结构式 II 代表的化合物制备结构式 III 代表的化合物的方法。

使用结构式 II 代表的化合物制备结构式 III 代表的化合物的优选方法中，催化剂为过渡金属催化剂。更优选其为 Pt 或 Pd 催化剂。更优选其为 Pd(0) 催化剂。进一步优选催化剂为 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 PdCl_2 、 PdCl_2 和 PPh_3 或 $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)$ 。最优选的催化剂为 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

优选方法中，反应在溶剂中进行。更优选该方法在至少一种极性非质子溶剂中进行。进一步优选溶剂为四氢呋喃、四甲基四氢呋喃、甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚或其混合物。更进一步优选溶剂为四氢呋喃。

优选方法中，反应在大约 25°C 到所使用溶剂的大致回流温度的温度下进行。更优选温度为大约 30°C 到大约 75°C。进一步优选温度为大约 40°C 到大约 60°C。更进一步优选温度为 45-55°C。

优选所有反应物能够瞬间化合，即在几乎在同一时间，或在短时间内彼此化合。在另一种可选方法中，通过在大约 0.5 小时到大约 4 小时的时间范围内，使结构式 I 代表的化合物、结构式 II 代表的化合物、催化剂和任意另外的添加剂（如果必要）化合形成该反应混合物，其中此时间范围也是公知的加成时间。更优选加成时间为大约 1 小时到大约 3 小时。进一步优选加成时间为 1.5 小时到大约 2.5 小时。最优选其为 2 小时。应当注意可以将结构式 I 代表的化合物添加到含有结构式 II 代表的化合物的混合物中，反之亦然。

例如，能够将结构式 II 代表的化合物添加到反应混合物中，该反应混合物例如为包含结构式 I 代表的化合物和催化剂的溶液。或者，可以将结构式 I 代表的化合物和催化剂添加到反应混合物中，该反应混合物例如为包含结构式 II 代表的化合物的溶液。

优选方法中，基于结构式 I 代表的化合物的量，过渡金属催化剂以 0.01 到 20mol% 存在。基于结构式 I 代表的化合物的量，进一步优

选催化剂以 0.1 到 10mol% 存在。基于结构式 I 代表的化合物的量，更进一步优选催化剂以 1 到 7mol% 存在。

优选方法中，在所有化合物和反应物化合，从而形成反应混合物后，在上述温度下将反应混合物加热大约 0.5 到大约 24 小时。优选将反应混合物加热大约 0.5 到大约 8 小时。更优选将反应混合物加热大约 0.5 到大约 4 小时。进一步优选将反应混合物加热大约 0.5 到大约 2.25 小时。

优选方法中，基于结构式 I 代表的化合物的量，结构式 II 代表的化合物以 1.001 到 10 当量过量使用。基于结构式 I 代表的化合物的量，优选结构式 II 代表的化合物以 1.01 到 5 当量过量使用。基于结构式 I 代表的化合物的量，进一步优选结构式 II 代表的化合物以 1.05 到 4 当量过量使用。基于结构式 I 代表的化合物的量，更进一步优选第二化合物以 1.1 到 1.7 当量过量使用。在最优选实施方案中，使用大约 3 当量。

在优选的结构式 III 代表的化合物的制备方法中，
X 为 Br；

R₂ 和 R₃ 独立地为 H、甲基或乙基；

R₆ 为 NR₄R₅，其中 R₄ 和 R₅ 均为 C₃ 烷基；且

R₁ 为 C₁-C₄ 烷基。

在这方面，R₁ 更优选为甲基或乙基。

在另一方面，本发明提出了结构式 II 代表的氯化锌/噁唑加成化合物的改进制备方法。

优选方法中，使用固体 ZnCl₂ 制备结构式 II 代表的化合物。基于所使用的噁唑的具体量，更优选使用 1.1 到大约 10 当量 ZnCl₂，制备结构式 II 代表的化合物。更优选使用 1.1 到大约 5 当量 ZnCl₂。更进一步优选使用大约 2.5 到大约 3.5 当量 ZnCl₂。

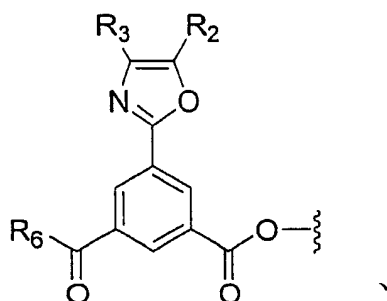
结构式 III 和结构式 III-a 代表的化合物优选包括其中 R₂ 和 R₃ 独立地为 H、甲基或苯基；或 R₂、R₃ 及其连接的碳原子形成苯并环的化合物。更优选 R₂ 和 R₃ 独立地为 H 或甲基。进一步优选 R₂ 和 R₃ 都是 H。结构式 III 和结构式 III-a 代表的化合物更优选包括其中 R₆ 为 NR₄R₅ 的化合物，其中 R₄ 和 R₅ 都是 C₃ 烷基，或 R₄ 和 R₅ 独立地为 C₁-C₄ 烷基或苯基。优选 R₄ 和 R₅ 都是 C₃ 烷基。另一种选择，R₄ 和 R₅ 独立地为 C₁-C₄ 烷基或苯基。

结构式 III-a 代表的化合物进一步优选包括其中 R_6 为 NR_4R_5 的化合物, 其中 R_4 和 R_5 都是 C_3 烷基, 或 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基。优选 R_4 和 R_5 都是 C_3 烷基。另一种选择, R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基; 且 R_1 为 OH。

结构式 III 代表的化合物更进一步优选包括其中 R_6 为 NR_4R_5 的化合物, 其中 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基, 或 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基。优选 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基。另一种选择, R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基; R_1 为 C_1 - C_4 烷氧基, 更优选 R_1 为甲基或乙基。更进一步优选 R_1 为甲基。

结构式 III-a 代表的化合物更进一步优选包括其中 R_6 为 NR_4R_5 的化合物, 其中 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基, 或 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基。优选 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基。另一种选择, R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基; 且 R_1 为卤素, 更优选 R_1 为氯。

结构式 III-a 代表的化合物更进一步优选包括其中 R_6 为 NR_4R_5 的化合物, 其中 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基, 或 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基。优选 R_4 和 R_5 均为 C_3 烷基。另一种选择, R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_4 烷基或苄基; R_1 为



-OC(O)CH₃ 或 -OC(O)CF₃。

在另一方面, 结构式 III 和结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_6 为 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷氧基苯基的那些化合物, 更优选 R_6 为 C_1 - C_4 烷氧基或苄氧基。进一步优选, R_6 为甲氧基或乙氧基。更进一步优选 R_6 为甲氧基。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选包括其中 R_2 和 R_3 独立地为 H、苄基或 C_1 - C_4 烷基; 或 R_2 和 R_3 及其连接的碳原子形成苯并环, 所述苯并环可任选被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或二烷基氨基取代; 且 R_6 为 C_1 - C_6 烷氧基或 NR_4R_5 的那些化合物; 其中 R_4 和 R_5 独立地为 C_1 - C_6

烷基。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选包括其中 R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷基的那些化合物。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_6 为 NR_4R_5 的那些化合物，其中 R_4 和 R_5 为 C_1 - C_6 烷基。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷基；且 R_6 为 NR_4R_5 的那些化合物；其中 R_4 和 R_5 为 C_1 - C_6 烷基。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_1 为 OH 的那些化合物。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_1 为 OH；且 R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷基的那些化合物。更优选当 R_1 为 OH 时， R_2 和 R_3 独立地为 H、甲基或乙基。还优选当 R_1 为 OH 时，其中 R_2 和 R_3 独立地为 H 或苯基的化合物。

另一种结构式 III-a 代表的化合物优选为其中 R_1 为 OH；且 R_2 和 R_3 独立地为 H、苯基或 C_1 - C_4 烷基的那些化合物。更优选 R_2 和 R_3 独立的为 H、甲基或乙基。还优选其中 R_2 和 R_3 独立的为 H 或苯基；且 R_6 为 NR_4R_5 的那些化合物，其中 R_4 和 R_5 为 C_1 - C_4 烷基。更优选 R_4 和 R_5 都是 C_3 烷基。还优选 R_4 和 R_5 都是 C_2 烷基。还优选 R_4 和 R_5 都是 C_4 烷基。

如上所述，本发明提供了结构式 XX 代表的化合物的制备方法。

一方面，结构式 XX 代表的化合物的制备方法是在溶剂中进行的。优选溶剂为 THF、DMF、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 或其混合物。有用的助溶剂包括己烷、庚烷、N-甲基吡咯烷、三氟乙烷、四甲基四氢呋喃和环己烷。

可选碱通常为胺，优选为叔胺。合适的胺类碱的例子选自吡啶、三甲基吡啶（可力丁）、二叔丁基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲氨基吡啶、二甲基吡啶及其混合物。

可选添加剂通常为酰胺偶联剂。合适的酰胺偶联剂的例子为 1、2 或 3 个以下添加剂：1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物（也被称为 EDC 和/或 EDCI）、一水合 1-羟基苯并三唑（HOBT）、苯并三

唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑（HOAT）、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯（HATU）、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯（HBTU）、PYBop、Bop、BopCl 或 1,3-二环己基碳二亚胺（DCC）。

该反应优选进行大约 0.5 到大约 24 小时。更优选反应时间为大约 2 小时到大约 16 小时。

优选反应在大约-5℃到大约 70℃的温度下进行。更优选在大约 0℃到大约 50℃的温度下。进一步优选在大约 15℃到大约 40℃的温度下。更进一步优选在大约 20℃到 40℃的温度下。

另一方面，基于结构式 VIII 代表的化合物的量，结构式 III-a 代表的化合物过量使用。优选使用大约 1.01 到大约 5 当量的结构式 III-a 代表的化合物。更优选使用大约 1.1 到大约 3 当量结构式 VIII-a 代表的化合物。

另一方面，当可选碱存在时，其 1) 用于催化，2) 基于结构式 III-a 代表的化合物的量，以 1:1 的比例使用，或 3) 过量使用。如果其用于催化，基于结构式 III-a 代表的化合物的量，可以使用大约 0.01 到大约 0.99 当量。如果其过量使用，使用 1.0001 到大约 30 当量的碱。更优选使用 1.001 到大约 20 当量的碱。进一步优选使用 1.01 到大约 10 当量的碱。更进一步优选使用 1.1 到大约 5 当量的碱。然而，本领域普通技术人员应当意识到，碱的确切用量（或甚至以不同碱替代）可以在不脱离本发明范围的情况下变化。

如果有任何添加剂被加入，本领域普通技术人员应当知道添加剂应当加入的适当量。对这种反应物的使用在有机合成和药物化学领域是已知的。其在肽合成和酰胺偶联领域也是已知的。

定义

本发明中的“烷基”和“C₁-C₆烷基”表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和 3-甲基戊基。当然，在取代基（例如烷基、烷氧基或链烯基）的烷基碳链比 6 个碳原子短或长的情况下，其将在第二个“C”中表示，例如

“C₁-C₁₀”表示最多为 10 个碳。

本发明中的“烷氧基”和“C₁-C₆烷氧基”代表连接于至少一个二价氧原子上的具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、乙氧基和 3-甲基戊氧基。

本发明中的术语“卤素”代表氟、溴、氯和碘。

术语“OTf”代表-OSO₂CF₃。

术语“OMs”代表-OSO₂CH₃。

本发明中的术语“卤素”代表氟、溴、氯和/或碘。

“链烯基”和“C₂-C₆链烯基”表示具有 2 到 6 个碳原子和 1 到 3 个双键的直链和支链烃基，包括，例如，乙烯基、丙烯基、1-丁烯-3-基、1-戊烯-3-基、1-己烯-5-基及类似物。

“链炔基”和“C₂-C₆链炔基”表示具有 2 到 6 个碳原子和 1 或 2 个三键的直链和支链烃基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基及类似物。

本文所使用的术语“环烷基”指的是具有 3 到 12 个碳原子的饱和碳环基。该碳环可以是单环或多环稠合体系。这种基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。优选的环烷基为环戊基、环己基和环庚基。本文的环烷基是无取代的或，如明确说明的，在一个或更多取代位置被不同基团取代。例如，这种环烷基可任选被，例如 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆链炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基取代。

“芳基”表示具有单环（例如，苯基）、多环（例如，联苯基）或其中至少一个有一个芳香族环的复杂稠环（例如，1,2,3,4-四氢萘基、萘基），该芳香族碳环可为单、二或三取代的。本发明优选的芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、二氢化茚基、茚基、二氢化萘基、四氢化萘基或 6,7,8,9-四氢-5H-苯并[a]环庚基。本文的芳基是无取代的或，如明确说明的，在一个或更多取代位置被不同基团取代。例如，这种芳基可任选被，例如，C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、

氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆链炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基取代。

“杂芳基”代表5、6或7元的一个或更多芳香环体系，其中包括具有9-11个原子的稠环体系，其含有至少1个至4个选自氮、氧或硫的杂原子。本发明优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吲哚基、二氢吲哚基、哒嗪基(pyridazinyl)、吡嗪基、异吲哚基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、中氮茛基、吲唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二嗪基(thiadiazolyl)、三唑基、四唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、异噻唑基、1,5-二氮杂萘基、1,2-二氮杂萘基、呋唑基、β-呋啉基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、四氢异喹啉基、异二氢氮杂茛基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、嘌呤基、苯并间二氧杂戊烯基、三嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氢苯并异噻嗪基、苯并异噻嗪基、苯并噻嗪基、二氢苯并异噻嗪基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、香豆素基、异香豆素基、苯并-γ-吡喃酮基、苯并二氢吡喃-4-酮基、吡啶基-N-氧化物、四氢喹啉基、二氢喹啉基、二氢喹啉醇基(dihydroquinolinonyl)、二氢异喹啉醇基、二氢香豆素基、二氢异香豆素基、异二异吲哚基、苯并二噁烷基、苯并噁唑醇基、吡咯基-N-氧化物、嘧啶基-N-氧化物、哒嗪基-N-氧化物、吡嗪基-N-氧化物、喹啉基-N-氧化物、吲哚基-N-氧化物、二氢吲哚基-N-氧化物、异喹啉基-N-氧化物、喹唑啉基-N-氧化物、喹喔啉基-N-氧化物、2,3-二氮杂萘基-N-氧化物、咪唑基-N-氧化物、异噁唑基-N-氧化物、噁唑基-N-氧化物、噻唑基-N-氧化物、中氮茛基-N-氧化物、吲唑基-N-氧化物、苯并噻唑基-N-氧化物、苯并咪唑基-N-氧化物、吡咯基-N-氧化物、噁二唑基-N-氧化物、噻二唑基-N-氧化物、三唑基-N-氧化物、四唑基-N-氧化物、苯并硫代吡喃-S-氧化物、苯并硫代吡喃基-S,S-二氧化物。本文的杂芳基是无取代的或，如明确说明的，在一个或更多取代位置被不同基团

取代。例如，这种杂芳基可任选被，例如， C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基、二(C_1-C_6) 烷基氨基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基或二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基取代。

“杂环”、“杂环烷基”或“杂环基”表示 4、5、6 或 7 元的一个或更多的碳环体系，其中包含具有至少 1 个至 4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 9-11 个原子的稠环体系。本发明优选的杂环包括吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫代吗啉基-S,S-二氧化物、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、高哌啶基、高吗啉基、高硫代吗啉基、高硫代吗啉基-S,S-二氧化物、噁唑烷醇基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物和高硫代吗啉基-S-氧化物。本文的杂环基是无取代的或，如明确说明的，在一个或更多取代位置被不同基团取代。例如，这种杂环基可任选被，例如， C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基、二(C_1-C_6) 烷基氨基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基或=O 取代。

本发明提供了结构式 III 代表的化合物转化为结构式 III-a 代表的化合物的方法。这种方法在反应方案 B 和 C 中列出(其中 X_1 如以下定义)及在下文中详细讨论。将酯转化为酰胺的方法是本领域公知的。这种方法包括，例如，使用 LiOH、NaOH 或 KOH 作为碱进行碱水解，或者使用 HCl、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸或 HNO_3 作为酸进行酸水解。本发明也计划联合使用两种或更多的酸或者两种或更多的碱以实现水解作用。其它方法对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。

优选使用 $SOCl_2$ 、 SO_2Cl_2 ，或草酰基氯实现酸到酰基氯的转化。也可方便地使用本领域已知的其它试剂实现此转化。

优选使用羰基二咪唑 (CDI) 完成由酸到咪唑化合物的转化。

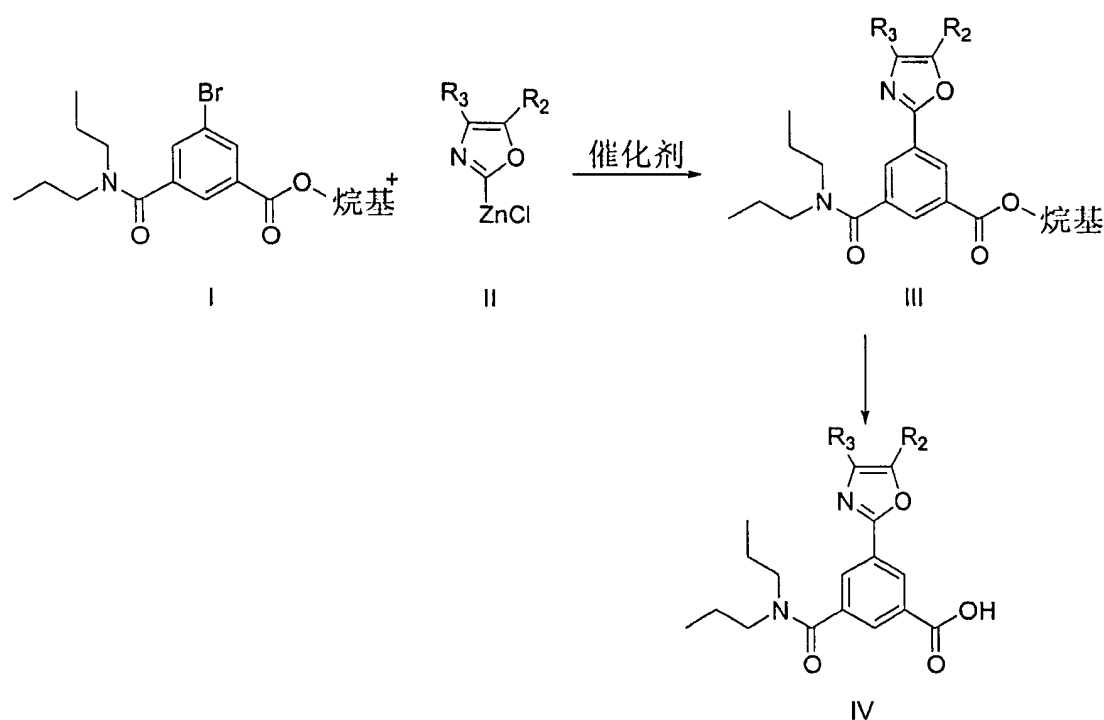
可以使用另一种酸酐(例如醋酸酐)处理该酸(从而形成混酐), 完成由酸到酸酐的转化, 或可以通过加热或使用另外一种脱水剂使两个酸分子之间脱水来完成转化。更优选使用酸酐处理。对于工业规模, 加热是一种优选的酸酐制备方法。

本发明所述的方法在以下反应方案中列出。

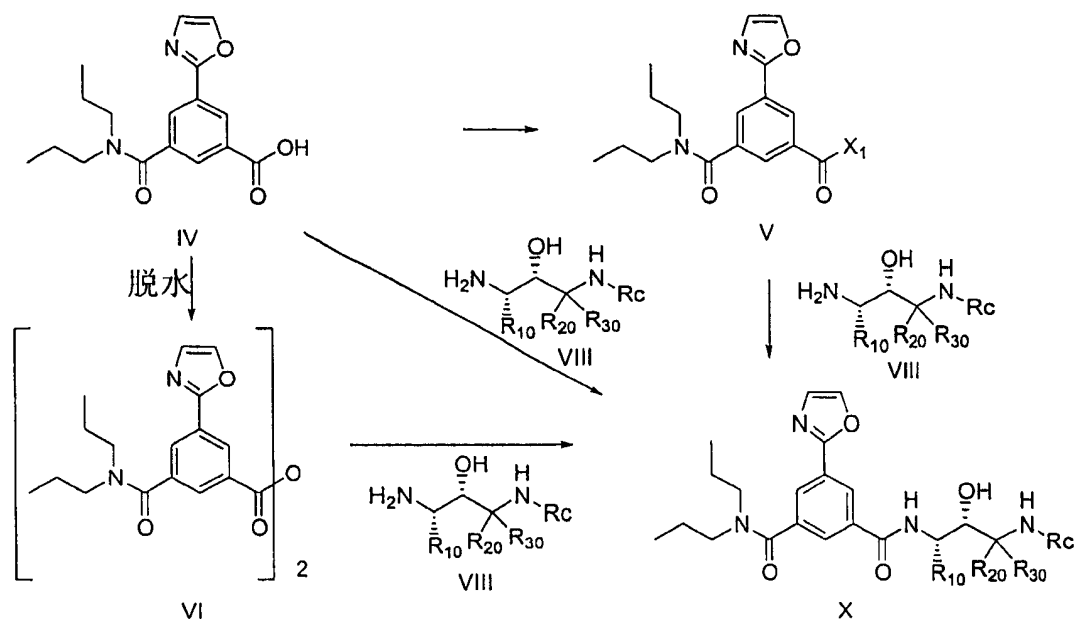
反应方案 A



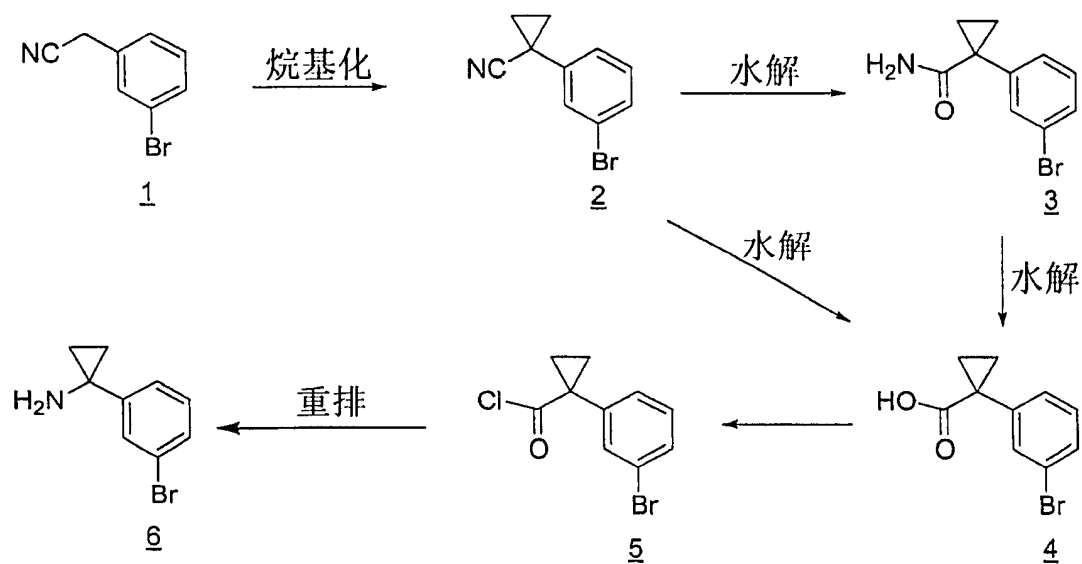
反应方案 B



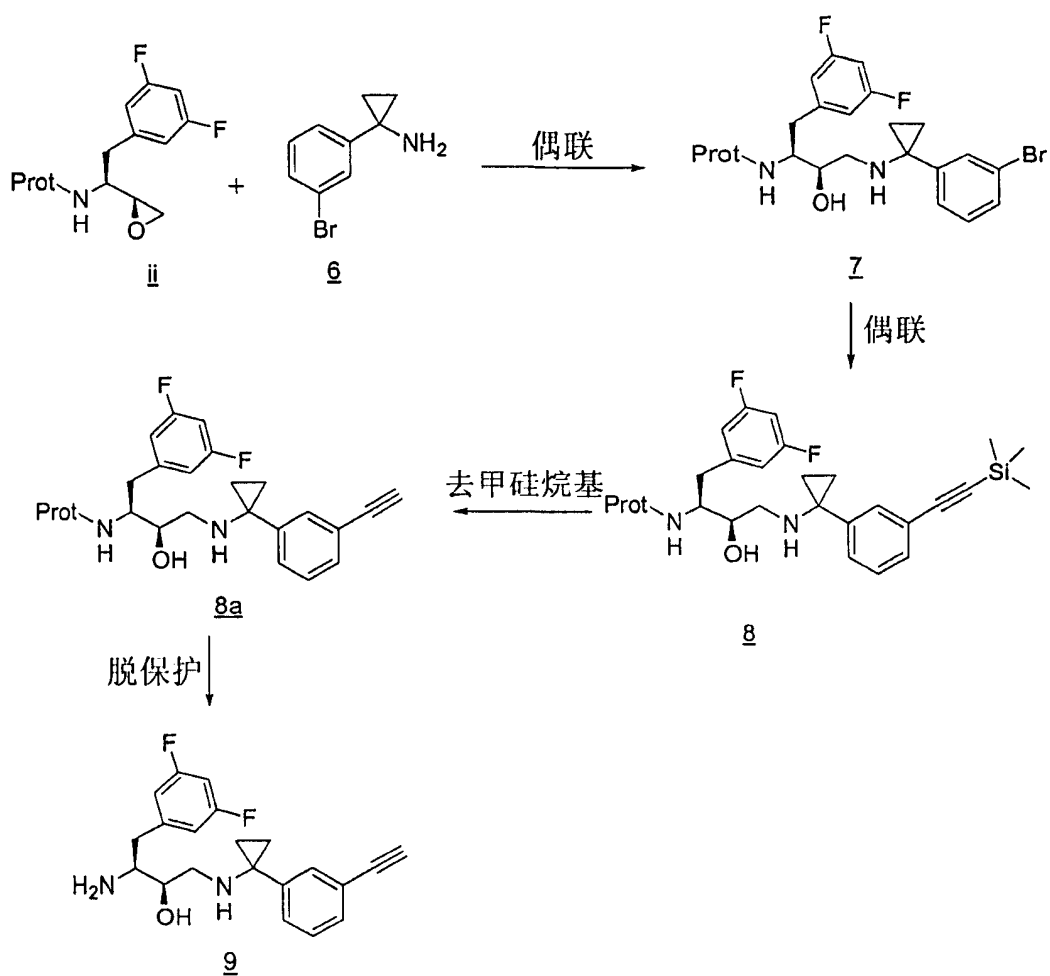
反应方案 C



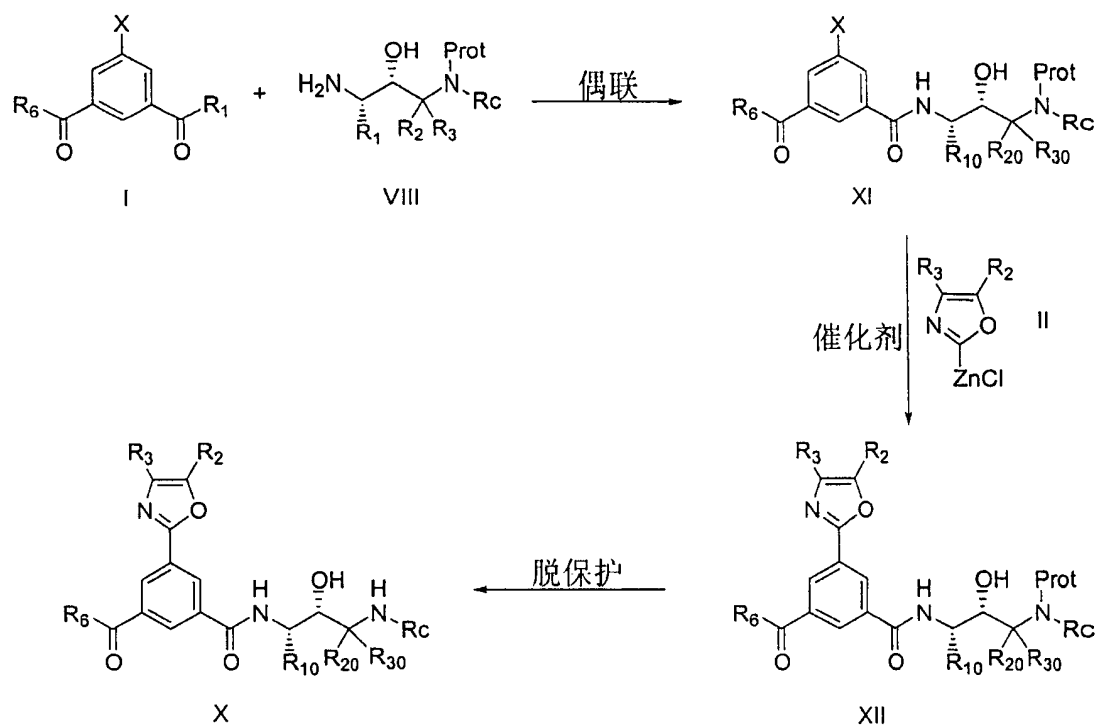
反应方案 D



反应方案 E



反应方案 F



噁唑酯 III 可以原位使用或隔离使用。本领域普通技术人员在尝试除去锌盐时经常加入酸使锌盐沉淀。这里如果加入酸,预期的噁唑酯 III 将质子化并沉淀。因此,优选通过向起始反应化合物中加入饱和氯化铵溶液并以适当的有机溶剂(例如乙酸乙酯)萃取以促进反应。这种促进方法使得噁唑酯 III 部分进入有机相,同时锌盐保留在水相。

反应方案 A 说明了 ZnCl_2 /噁唑加成化合物的制备。该反应方案公开了对固体 ZnCl_2 的使用。可以使用 ZnCl_2 溶液,但是优选固体 ZnCl_2 。所使用的烷基锂碱可以是正丁基锂、叔丁基锂、仲丁基锂或甲基锂。优选正丁基锂。Hodges 等在 J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1991, 56, 449; 以及 Whitney、S. E. 等, 在 J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1991, 56, 3058 及本文引用的参考文件中对噁唑的锂化进行了说明。

反应方案 B 说明了结构式 I 代表的化合物(其中 R_6 为二正丙基胺, X 为 Br, 且 R_1 为烷氧基)和结构式 II 代表的氯化锌/噁唑加成化合物发生反应形成结构式 III 代表的偶联产物。然后将该酯水解或以不同方式将其裂解以形成羧酸。

反应方案 C 说明了结构式 IV 代表的羧酸转化为酰基卤或咪唑酯(结构式 V 代表的化合物, 其中 X_1 分别为 Cl 或咪唑基,), 或酸酐(结构式 VI 代表的化合物)。反应方案 C 还说明了酸(IV)、酰基氯(或溴)(V)、酸酐(VI)或咪唑化物(V)与结构式 VIII 代表的胺发生偶联以产生结构式 X 代表的化合物。可以在偶联反应进行前将结构式 VIII 代表的化合物中胺和/或醇保护起来。本领域普通技术人员可以确定使用保护基团的需要。例如参见“Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), 第三版”, Wuts 和 Green 著。这种偶联是本领域普通技术人员公知的。基于 PCT/US01/21012 的国际公开 WO 02/02512 号广泛得公开了结构式 X 代表的偶联化合物。

国际公开 WO 02/02512 号进一步公开了通过使 R_N 酸、酰基卤、酐或羰基咪唑化合物与结构式 VIII 代表的相应的胺发生反应制备结构式 X 代表的取代胺。

反应方案 D 和 E 公开了一种可能存在的结构式 VIII 代表的胺的制备方法。

反应方案 F 说明了结构式 I 代表的化合物和结构式 VIII 代表的胺

发生偶联形成结构式 XI 代表的酰胺。在此反应方案中,应当注意到结构式 I 代表的化合物与结构式 VIII 代表的胺偶联之前并未与氯化锌/噁唑加成化合物偶联。然后可以使化合物 XI 与氯化锌/噁唑加成化合物偶联以形成化合物 XII。然后可以除去保护基团以形成结构式 X 代表的化合物。

所有温度都以摄氏度计。

CDI 指 1,1'-羰基二咪唑。

MTBE 指甲基叔丁基醚。

TLC 指薄层色谱。

HPLC 指高压液相色谱。

色谱(柱色谱和快速色谱)指化合物的纯化/分离,其表示为(载体,洗脱液)。当然,将合适的部分合并并浓缩以得到预期的化合物。

NMR 指核(质子)磁共振光谱,其报告由 TMS 的低磁场化学位移,以 ppm 计(δ)。

CMR 指 C-13 磁共振光谱,其报告由 TMS 的低磁场化学位移,以 ppm 计(δ)。

MS 指质谱,其表示为 m/e , m/z 或质量/电荷单元。 $[M+H]^+$ 指母体加氢原子的正离子。EI 指电子碰撞。CI 指化学电离。FAB 指快速原子轰击。

ESMS 指电喷雾质谱。

THF 指四氢呋喃。

醚指二乙醚。

盐水指氯化钠饱和水溶液。

四(三苯基膦)钯指 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

药学上可接受指对于制备药物化学家,根据组成、制剂和稳定性,从物理/化学角度可以接受的那些性质和/或物质。

当使用溶剂对时,所使用的溶剂的比例为体积/体积(v/v)。

当使用固体在溶剂中的溶解度时,固体与溶剂的比例为重量/体积(wt/v)。

二氯二(三苯基膦)钯(II)指 $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ 。

氧化三苯基膦指 Ph_3PO 。

Prot 指保护基团或氢。保护基团是本领域普通技术人员公知的。关于保护基团的进一步信息可以在 Wuts 和 Green 著,第三版“Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团)”中找到。

钯(0)催化剂是含有零价氧化态钯的那些催化剂。钯(0)催化剂包括但不限于: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 PdCl_2 、 PdCl_2 和 PPh_3 、 $\text{Pd(OCOCH}_3)_2$ 和 $((o\text{-Tol})_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 。本领域普通技术人员将意识到前述一些含有氧化状态的钯的钯(0)催化剂中,例如 Pd(II)Cl_2 。本领域普通技术人员可轻易地认识到可以通过使用丁基锂、DIBAL-H 或其它有机合成领域公知的试剂原位产生钯(0)类。例如参见, Negishi 等人, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1986, 1338。优选的钯(0)催化剂为 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 。

实施例

原料通常很容易从商业来源得到,例如 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO), 或可以如本文的说明制备。以上反应方案中显示的和以下实施例中列出的方法不表示将本发明的范围或精神限制为其中显示的具体试剂和条件。本领域普通技术人员将意识到在本发明所述的方法和制备本发明包括的化合物的过程中,原料、试剂和条件可以发生变化,且可以采用另外的步骤。在某些情况下,反应官能团的保护对完成预期转化是必要的。通常,这种对保护基团的需要,以及添加和除去这种基团必要的条件,对于有机合成领域普通技术人员是显而易见的。除非在以下反应方案中另外有所说明,这些变化如上文定义。

本申请中提及的所有参考文献完整引入在此作为参考。

除非另有说明,所有反应物均是商业级别。所有反应进行搅拌或以另外方式搅动。除非另有说明,没有溶剂是脱气的。

制备 1 (1S,2R) -1-(3,5 二氟苄基)-3-[[1-(3-乙炔苄基)环丙基]氨基]-2-羟丙基氨基甲酸叔丁酯

(A) 部分-制备溴苄基环丙基腈(2)

1-溴-2-氯乙烷 (120ml)、3-溴苄基氰 (1, 25g) 和氯化苄基三乙

基铵 (1.1g) 的混合物在 40℃ 下搅拌, 同时滴加氢氧化钠水溶液 (50%, 120g), 滴加时间为大约 20 分钟。在滴加碱的水溶液期间, 反应温度上升到大约 80℃。剧烈搅拌该反应混合物, 同时反应温度缓慢下降到 50℃ (大约 3 小时)。3 小时后, 反应温度冷却到 20-25℃, 加入水 (100ml) 并将该混合物搅拌 5 分钟。分离有机相并以二氯甲烷 (3×) 萃取水相。合并有机相, 以水和稀盐酸洗涤。然后用硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩。使用极窄设置 (short-path set-up) 和单个接收器通过高真空精馏纯化浓缩液。收集 bp=108-115℃/0.1-0.05mmHg 的馏分; 冷却到 20-25℃ 后该液体凝固。

(B) 部分-制备溴代酰胺 (3)

溴苯基环丙基脒 ((2), 部分(A), 5.9g; 26.6mmol), 溶解于甲醇 (150ml) 中。加入氢氧化钾 (25% 水溶液, 0.68ml) 和过氧化氢 (30%, 35ml) 并将该反应混合物在 55℃ 下加热 5 小时。浓缩该混合物得到粗溴代酰胺。

(C) 部分-制备溴代酸 (4)

粗溴代酰胺 ((3), 部分 (B)) 与甲醇 (10ml) 一起打浆并加入氢氧化钠 (10% 水溶液, 150ml)。反应混合物回流 4.5 小时。然后该反应混合物冷却到 20-25℃, 以盐酸 (15%) 酸化到 pH=2 并浓缩。过滤收集产生的沉淀 (6.8g)。

(D) 部分-制备酰基氯 (5)

亚硫酰基氯 (2.73ml) 和苯并三唑 (4.47g) 溶解于干二氯甲烷 (25ml) 中。然后在几分钟内向二氯甲烷 (120ml) 中的粗溴代酸 ((4), 部分 (C), 6.8g) 中分批加入 22.2ml (1.25 当量)。在加入完成前, 开始析出苯并噻唑盐酸化物的白色固体。将反应混合物再搅拌 15 分钟, 然后过滤除去该固体。滤液中加入无水硫酸镁 (2g) 搅拌, 除去过量反应物。过滤除去固体, 减压浓缩该滤液并在高真空下干燥大约 1 小时, 得到预期产品 (6.6g)。

(E) 部分-制备溴代酰胺 (6)

粗酰基氯 ((5), 部分 (D)) 溶解于干丙酮 (40ml) 中, 冷却到 -10℃ 并以叠氮化钠 (4g, 溶于 15ml 水) 处理。在 -10℃ 下搅拌 1 小时后, 将该混合物升温到 0℃ 并倾入冷水 (300ml) 中。以尽可能最小剂量的甲苯 (大约 40ml) 萃取出叠氮化物。分离甲苯相并用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤除去固体, 将滤液在 100℃ 下小心地加热 1 小时。通过冷凝器加入浓盐酸 (大约 25ml) 并使混合物回流 15 分钟。冷却过程中有沉淀生成并将其滤出。稍稍浓缩滤液, 冷却并收集另外部分的沉淀。合并固体并干燥, 得到作为盐酸盐的预期产品 (4.1g)。

(F) 部分-制备 3,5-二氟苄基-溴化合物 (7)

粗溴代酰胺 ((6), 部分 (E), 2g; 8mmol) 溶解于饱和碳酸钠 (20ml) 中并以二氯甲烷 ($5 \times 10\text{ml}$) 萃取。合并萃取液, 干燥并浓缩。含有溴代酰胺 (1.68g, 7.92mmol) 的萃取液溶解于异丙醇 (20ml) 中并加入 BOC 保护的-3,5-二氟苄基环氧化物 (ii, 国际公开 WO02/02512, 实施例 3, 2.36g, 7.92mmol)。在密封管中将该混合物 80℃ 加热 16 小时。浓缩该反应混合物以得到粗 3,5-二氟苄基-溴化合物 (3.9g)。

(G) 部分-制备甲硅烷化合物 (8)

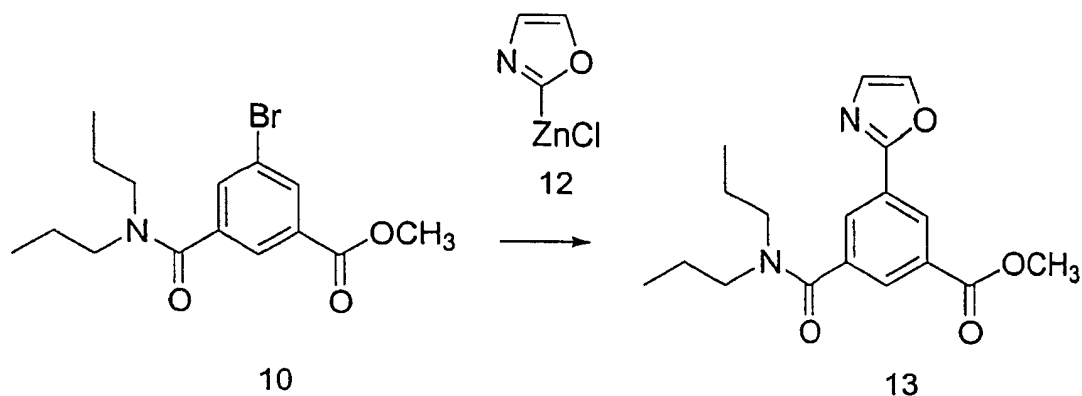
粗 3,5-二氟苄基-溴化合物 ((7), 部分 (F), 3.9g; 7.0mmol; 1 当量) 溶解于三乙胺 (20ml) 中。然后加入二氯二(三苯基膦) 钯 (II) (0.196g, 0.28mmol; 0.04 当量) 和 CuI (0.068g; 0.36mmol; 0.05 当量)。将该反应混合物加热至回流并一次性加入三甲基硅烷基乙炔 (0.82g, 1.2ml, 8.2mmol, 1.2 当量)。在氮气中使该反应混合物回流 3 小时, 然后在饱和碳酸钠水溶液和乙酸乙酯分离前使其冷却到 20-25℃。分离出有机相并以乙酸乙酯 ($3 \times 25\text{ml}$) 萃取水相。合并有机萃取液并以盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到预期的硅烷化合物。

(H) 部分-制备 BOC 保护的乙炔化合物 (8a)

氟化四丁基铵 (1M 的 THF, 8ml) 中加入粗硅烷化合物 ((8),

部分 (G)) 的 THF (5ml) 溶液。在 20-25℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后浓缩。浓缩液溶解于乙醚 (30ml) 中, 以盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产品以快速制备色谱 (硅胶; 乙酸乙酯/己烷, 2/3 混合物) 提纯以得到题述化合物。

实施例 1 1-[3-[(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2-基)]苯甲酸甲酯



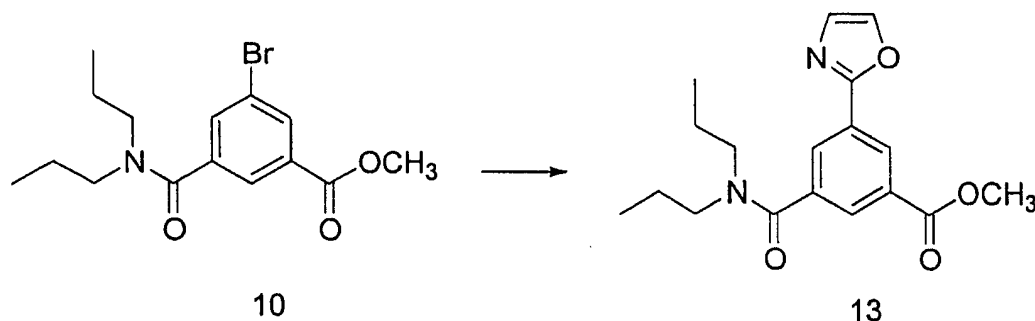
可以如下制备化合物 13。向搅拌中的 1,3-噁唑 (1.4 当量) 溶于 THF 形成的 -78℃ 混合物中滴加入正丁基锂 (1.4 当量), 滴加时间为 30 分钟, 同时保持混合物的温度低于大约 -55℃。将该化合物搅拌 30 分钟, 然后在大约 10-15 分钟内分 3-10 次加入固体氯化锌 (3 当量)。然后移走冷却浴, 使反应混合物升温到 20-25℃, 然后将该反应继续搅拌 10 分钟。接着, 在大约 2 小时的时间内将氯化锌-噁唑加成化合物 12, 加入到 50℃ 下的 3-溴-5-[(二丙氨基)羰基]苯甲酸甲酯 (10, WO02/02512, 制备 3) 和四 (三苯基膦) 钯 (5mol%) 溶于 THF 形成的混合物中。一旦加入完成, 在 50℃ 下搅拌该反应 (reaction) 直到在 HPLC 上观察不到 3-溴-5-[(二丙氨基)羰基]苯甲酸甲酯 10 的存在 (通常大约 1 小时)。

HPLC 保留时间=3.9 分钟 (柱: 15cm luna 苯己基; 乙腈/水, 0.2M 甲酸铵; 65/35, $\lambda=210\text{nm}$; 1.0mL/分钟)。

反应混合物冷却到 20-25℃ 并加入甲基叔丁基醚和盐酸 (1N)。分离各相且以甲基叔丁基醚萃取水相三次。合并有机相并减压浓缩以得到固体。产品使用硅胶色谱 (乙酸乙酯/辛烷, 由 25/75 变化到乙酸乙酯/辛烷 50/50) 纯化以得到题述混合物, 收率 84%; NMR (d_6 -DMSO) 8.50, 8.28, 8.10, 7.94, 7.44, 3.90, 3.38-3.14, 1.62-1.49 和 0.99-0.67

δ ; CMR (d_6 -DMSO) 168.56, 164.99, 159.29, 140.98, 138.77, 130.95, 128.41, 127.69, 126.53, 54.91, 52.67, 50.14, 45.93, 21.46, 20.27, 11.30 和 10.80 δ 。

实施例 2 1-[3-[(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2 基)]苯甲酸甲酯



在优选方面, 13 可以如下制备。

在大约 30 分钟的时间内, 向溶于 -78°C THF 的噁唑 (50.32g, 0.73mol, 1.3 当量) 中滴加入正丁基锂 (405ml, 1.0mol, 1.4 当量), 同时保持混合物温度低于大约 -55°C 。在大约 10-15 分钟的时间内分 3-10 批加入固体氯化锌 (300g, 2.2mol, 3 当量) 并移走冷水浴使反应混合物温度上升到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。

一旦达到 $20-25^{\circ}\text{C}$, 该反应继续搅拌 10 分钟, 然后加入 3-溴-5-[(二丙氨基)羰基]苯甲酸甲酯 (10.55g, 0.45mol, 1 当量) 和四 (三苯基膦) 钯 (5mol%)。然后将反应混合物加热至回流并搅拌, 直到原料耗尽。当使用 HPLC 判定完全后, 将反应混合物冷却到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 并将粗反应混合物浓缩至干。向所得的固体物质中加入 NH_4Cl 和 EtOAc。分相并以乙酸乙酯萃取水相。合并有机层并以饱和氯化铵洗涤。减压除去溶剂以得到题述混合物。

HPLC 保留时间=3.5 分钟 (柱: 15cm luna 苯己基; 乙腈/水, 60/40; $\lambda = 210\text{nm}$; 1.0mL/分钟)

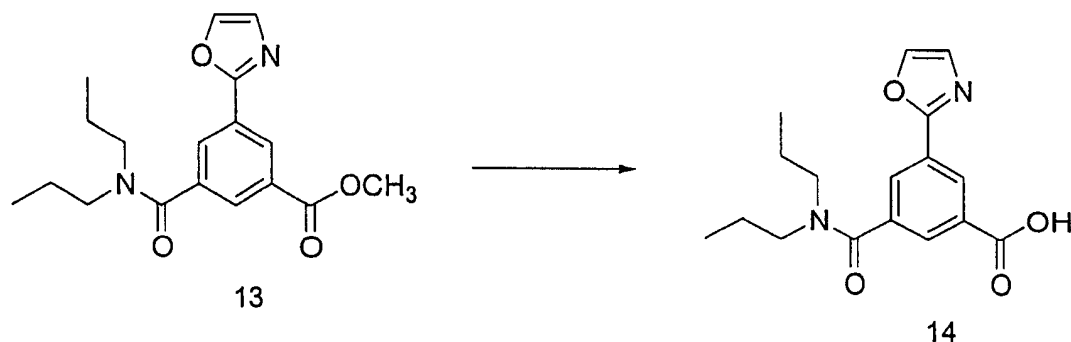
该物质可以使用硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/辛烷, 25/75 变化到乙酸乙酯/辛烷 50/50) 或不经纯化在下面步骤中使用。

以上反应的另一种可选方式如下。

一旦反应完成, 将反应混合物冷却到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 并浓缩以获得固体。向该固体中加入 EtOAc (1L) 和饱和 NH_4Cl (1L)。分离各层并以乙酸

乙酯 (2×100ml) 萃取水相。合并有机层然后以饱和 NH_4Cl (2×100ml) 洗涤, 并浓缩以获得预期产品。

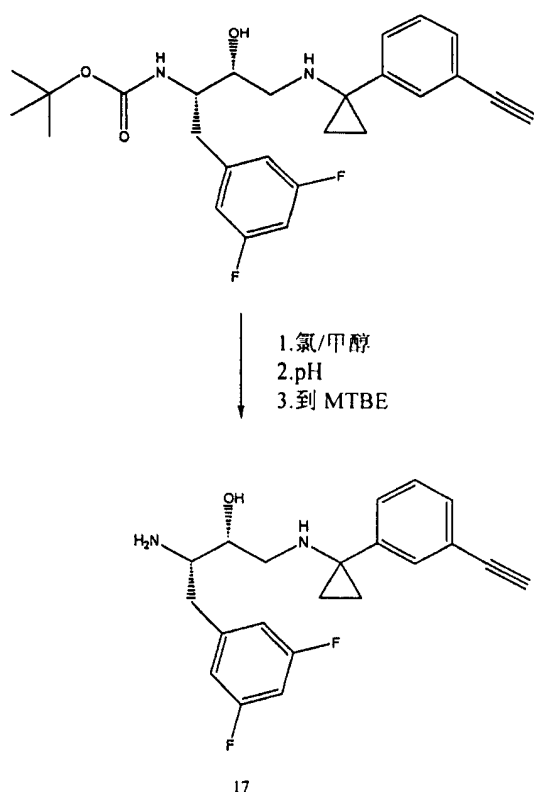
实施例 3 1-[3-[(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2-基)]苯甲酸 (14)



在 20-25℃ 下, 向 1-[3-[(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2-基)]苯甲酸甲酯 (13, 实施例 2) 与甲醇 (300ml) 的混合物中滴加入氢氧化钠水溶液 (2N, 120ml, 4 当量)。所得的淤浆在 20-25℃ 下搅拌 1 小时同时以 HPLC 判定反应终点。然后加入水 (甲醇的 3 倍体积), 各层分离并以 MTBE 萃取水层, 直到在 HPLC 上观察不到氧化三苯磷的存在。以浓盐酸调节水层的 pH 到低于 1, 产物被萃入乙酸乙酯 (200ml)。分离乙酸乙酯相, 随后加入辛烷并减压蒸馏, 其导致酸的沉淀。过滤收集所得固体并减压干燥以得到题述化合物。

HPLC 保留时间=1.1 分钟 (柱: 15cm luna 苯己基; 乙腈/水, 60/40; =210nm; 1.0mL/分钟)

实施例 4 (2R,3S)-3-氨基-4-(3,5-二氟苯基)-1-{[1-(3-乙炔苯基)环丙基]氨基}-2-丁醇 (17)

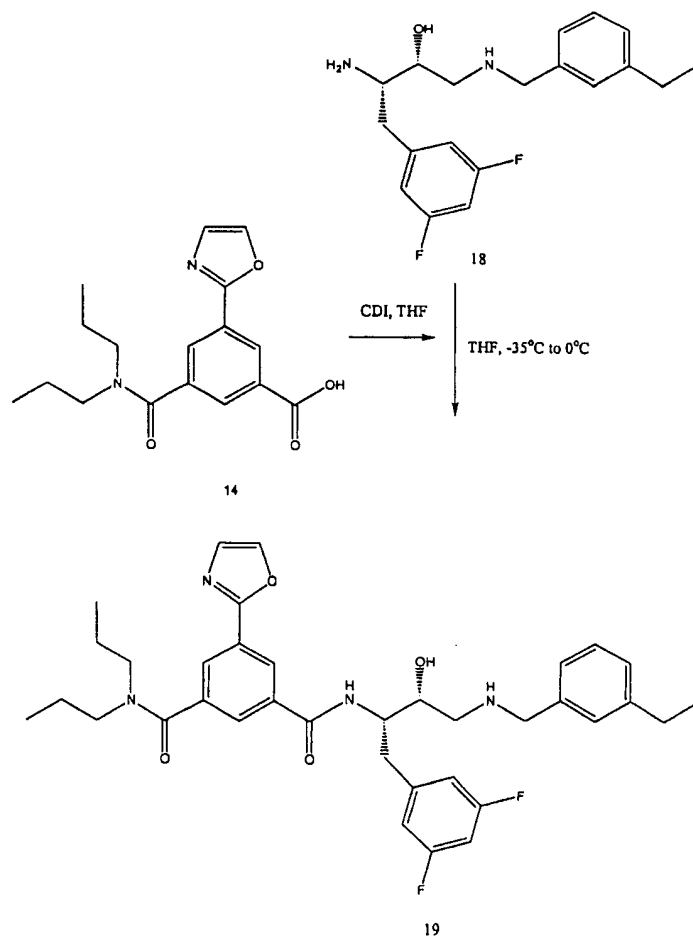


向搅拌中的甲醇（250ml）中缓慢加入乙酰基氯（84ml，1.18mol，15 当量，基于保护的 3,5-二氟苄基化合物）。（可以使用 HCl 或 TFA 替代）。将混合物搅拌至少 15 分钟，然后缓慢加入溶解于甲醇（100ml）的(1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-{[1-(3-乙炔苯基)环丙基]氨基}-2-羟丙基氨基甲酸叔丁酯（WO02/02512，制备 1，37.8g，0.08mol，1 当量）中。然后在 20-25℃下搅拌该混合物直到使用 HPLC 判定反应完成。当反应完成时，减压除去甲醇并将得到的剩余物溶解于水（500ml）中。以 MTBE（2×200ml）洗涤此混合物，合并有机相并以盐酸（1N，100ml）洗涤。将合并水相的 pH 用碱调节到大于 10，然后用 MTBE（2×200ml）萃取。然后减压浓缩合并的有机相至干以得到题述化合物。

HPLC 保留时间=3.9 分钟（柱：15cm luna 苯己基；乙腈/水，0.2M 甲酸铵；65/35， $\lambda = 210\text{nm}$ ；1.0mL/分钟）。

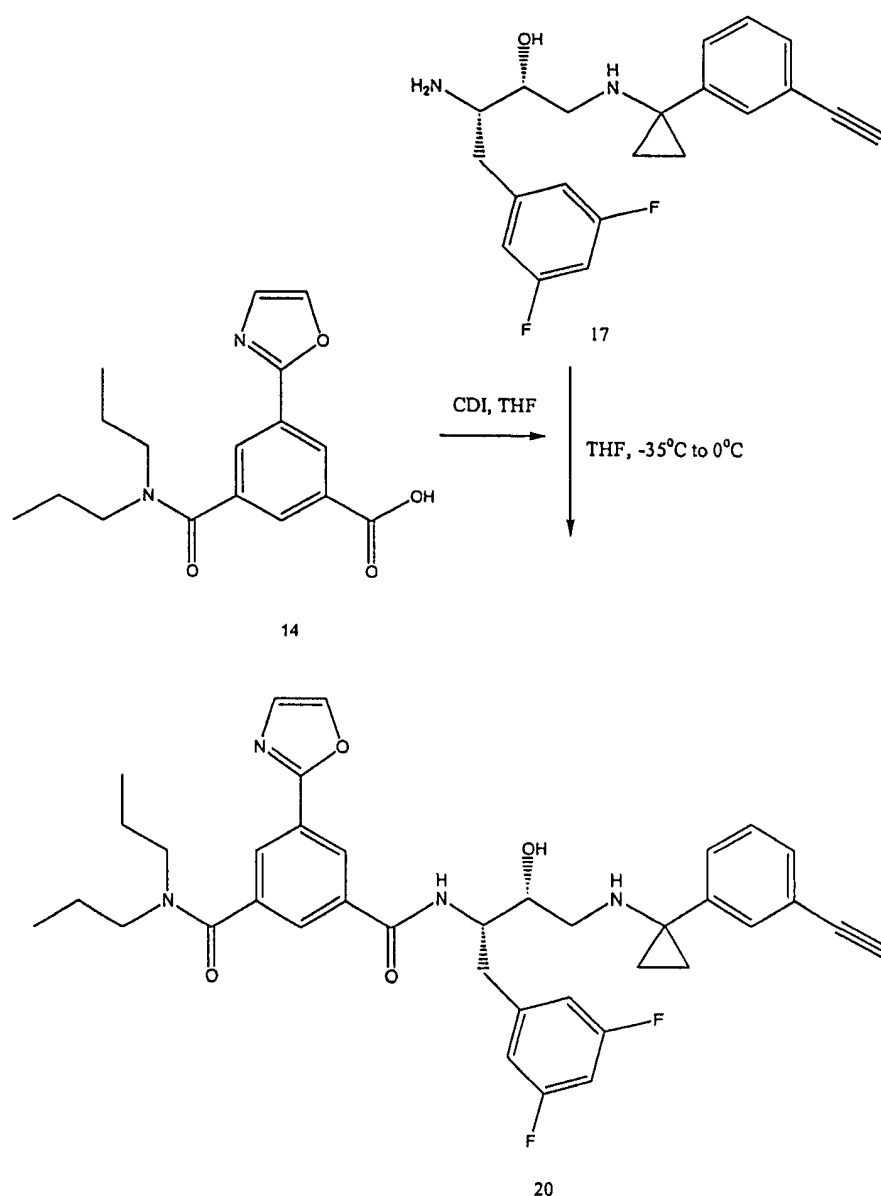
然后将此产品溶于 THF 中并不加纯化地在偶联反应中使用。

实施例 5 N^1 -{[1S,2R]-1-(3,5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟丙基}-5-(1,3-噁唑-2-基)- N^3, N^3 -二丙基异酞酰胺（19）



向溶于室温 THF 的 CDI (1.3 当量) 中缓慢加入固体 1-[3-[(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2-基)]苯甲酸 (14, 实施例 3, 1.0 当量)。将所得混合物搅拌至少 1 小时, 然后将其在 1 小时内缓慢地加入 (2R,3S)-3-氨基-4-(3,5-二氟苄基)-1-[(3-乙基苄基)氨基]-2-丁醇 (18, 国际公开 WO02/02512, 1.0 当量) 与 THF 的 -35°C 混合物中。加完后, 反应升温到 0°C 并搅拌直到 HPLC 判定完成。当判定完成后, 将内容物倾入盐酸 (1N) 中, 分离出水相并以乙酸乙酯萃取。合并有机相并以饱和重碳酸钠洗涤, 减压除去溶剂。粗产品使用硅胶色谱纯化以得到题述化合物。

实施例 6 N^1 -(1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-{[1-(3-乙炔苯基)环丙基]氨基}-2-羟丙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)- N^3,N^3 -二丙基异酞酰胺 (20)



向 CDI (14.6g, 0.09mol, 1.3 当量) 与 THF (150ml) 的混合物中缓慢加入固体 1-[3-(二丙氨基)羰基]-5-(1,3-噁唑-2-基)苯甲酸 (14, 实施例 3, 23g, 0.08mol, 1.0 当量)。所得混合物在 20-25℃ 下搅拌至少 1 小时, 然后将其在 1 小时内缓慢地加入 (2R,3S)-3-氨基-4-(3,5-二氟苯基)-1-[[1-(3-乙炔苯基)环丙基]氨基]-2-丁醇 (17, 实施例 4, 28g, 0.08mol, 1.0 当量) 在 THF (300 ml) 中的混合物中。在加入完成后, 使反应升温到 0℃。当判定完成时, 将该反应混合物倾入盐酸 (1N, 500ml) 中。然后分离出水相并以乙酸乙酯 (2×500ml) 萃取。合并有机萃取液并以饱和重碳酸钠 (250ml) 洗涤, 然后浓缩。粗产品使用硅胶色谱纯化以得到题述化合物。

HPLC 保留时间=4.7 分钟（柱：15cm luna 苯己基，乙腈/水，0.2 甲酸铵，65/35， $\lambda = 210\text{nm}$ ，1.0ml/分钟）。

本发明及其制备和使用的方式和方法，现在以这种完整、清楚、简洁和准确的术语进行说明，使任何本发明所属领域熟练技术人员能够制造和使用本发明。应当理解以上说明了本发明的优选实施方案，而可以在不脱离在权利要求中阐明的本发明的精神或范围的情况下对其作出修改。为具体指出并清楚地声明发明的主题，以下权利要求作为本说明书的总结。