

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017年11月30日 (30.11.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/201846 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 413/04* (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)  
*C07D 213/61* (2006.01) *C07F 9/09* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/090282

(22) 国际申请日: 2016年7月18日 (18.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201610368999.4 2016年5月27日 (27.05.2016) CN

(71) 申请人: 浙江普洛得邦制药有限公司  
(ZHEJIANG APELOA TOSPO PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省东阳市横店镇  
江南路519号, Zhejiang 322118 (CN)。 优胜美特  
制药有限公司 (YOSEMADE PHARMACEUTICAL

CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省金华市  
婺城新区临江工业区广源路666号,  
Zhejiang 321025 (CN)。

(72) 发明人: 赵胜贤 (ZHAO, Shengxian); 中国浙江省  
东阳市横店镇江南路519号, Zhejiang 322118  
(CN)。 祝方猛 (ZHU, Fangmeng); 中国浙江省金  
华市婺城新区临江工业区广源路666号, Zhejiang  
321025 (CN)。 赵能选 (ZHAO, Nengxuan); 中国  
浙江省金华市婺城新区临江工业区广源路666  
号, Zhejiang 321025 (CN)。 厉昆 (LI, Kun); 中国  
浙江省东阳市横店镇江南路519号, Zhejiang  
322118 (CN)。 马向红 (MA, Xianghong); 中国浙  
江省东阳市横店镇江南路519号, Zhejiang 322118  
(CN)。 储结根 (CHU, Jiegen); 中国浙江省东阳  
市横店镇江南路519号, Zhejiang 322118 (CN)。  
付凌燕 (FU, Lingyan); 中国浙江省东阳市横店

(54) Title: PREPARATION METHOD OF ANTIBACTERIAL OXAZOLIDINONE MEDICINE AND INTERMEDIATE THERE-  
OF

(54) 发明名称: 一种噁唑烷酮类抗菌药物及其中间体的制备方法

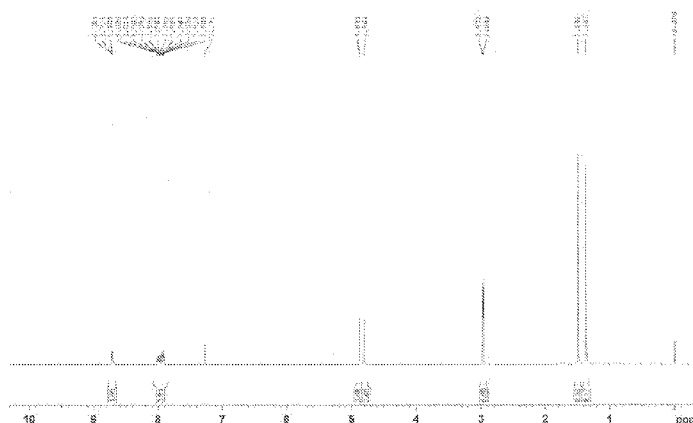
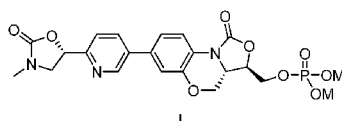


图 1



(57) Abstract: A preparation method of an antibacterial oxazolidinone medicine and an intermediate thereof. The preparation method avoids using explosive azide compounds and allergenic and genotoxic chlorides, and avoids a column chromatography purification method which cannot be performed in industrialized production, the preparation method comprises mild and safe reaction conditions, simple process steps, and is suitable for large-scale industrialized production. In this invention, M is H, or an alkali metal, an alkali earth metal or a basic amino acid pharmaceutically acceptable salt.



WO 2017/201846 A1

镇江南路519号, Zhejiang 322118 (CN)。曹哲俊(CAO, Zhejun); 中国浙江省东阳市横店镇镇江南路519号, Zhejiang 322118 (CN)。

(74) 代理人: 杭州天勤知识产权代理有限公司(HANGZHOU TIANQIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国浙江省杭州市西湖区竞舟路1号筑品金座501室, Zhejiang 310013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 一种噁唑烷酮类抗菌药物及其中间体的制备方法, 该制备方法避免采用易爆的叠氮化合物及易过敏且具有基因毒性的氯化物, 避免了无法工业化生产的柱层析纯化方法, 反应条件温和安全, 工艺步骤短, 适合大规模工业化生产。其中, M为H或碱金属、碱土金属、碱性氨基酸可药用盐类。

## 一种噁唑烷酮类抗菌药物及其中间体的制备方法

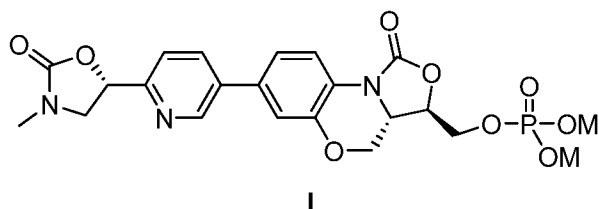
### 技术领域

本发明涉及一种噁唑烷酮类抗菌药物及其中间体的制备方法，属于医药领域。

### 背景技术

目前多药耐药菌给世界范围内的临床抗感染治疗带来了严重的挑战，开发全新作用机制的抗菌药物也因此日益迫切。为此，进入新世纪以来，新型的噁唑烷酮类抗菌药物逐渐被开发出来，代表性的如美国法玛西亚普强公司开发的利奈唑胺，该药于 2000 年经 FDA 批准在美国上市，这是全球首个上市的噁唑烷酮类抗菌药物。之后，美国 Cubist 公司开发的磷酸泰地唑胺也于 2014 年经 FDA 批准在美国上市。

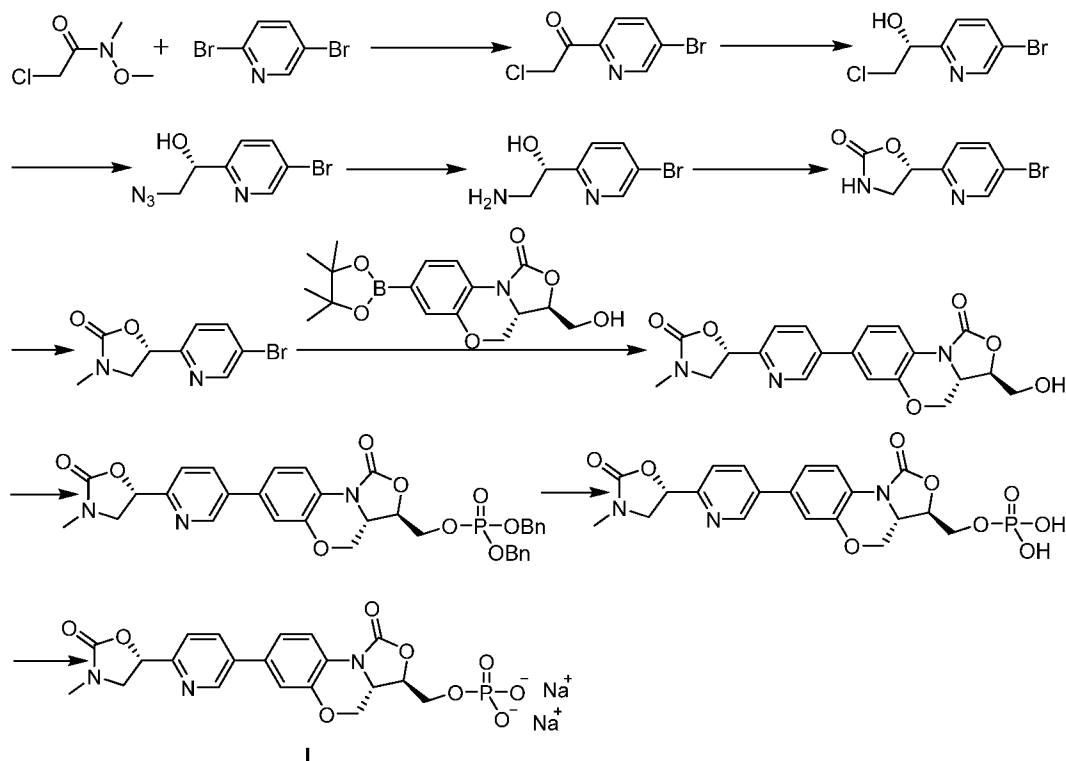
我们和中科院上海药物所杨玉社课题组联合开发了一种新型噁唑烷酮类抗菌药物，化合物结构如式 I 所示：



其中，M 为 H 或碱金属、碱土金属、碱性氨基酸可药用盐类。

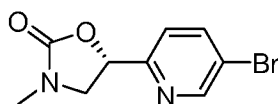
研究结果显示，式 I 的新型噁唑烷酮类抗菌药物具有较同类药物更强的抗菌活性，尤其是抗多耐药菌活性，详见专利 EP2940024A1 中描述。

杨玉社课题组在期刊文献 (“Solubility-Driven Optimization of (Pyridin-3-yl) Benzoxazinylloxazolidinones Leading to a Promising Antibacterial Agent”; Guo, Bin; Fan, Houxing; Xin, Qisheng; Chu, Wenjing; Wang, Hui; Huang, Yanqin; Chen, Xiaoyan; Yang, Yushe; Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56, 2642-2650)中报道了式 I 的新型噁唑烷酮类抗菌药物的合成方法，反应路线如下：



上述反应路线存在几个缺点：首先是安全问题，反应涉及易爆的叠氮化合物，而且是 90°C 高温下反应；工艺采用的氯化物是易过敏的化合物，同时还具有基因毒性。其次，工艺步骤长，涉及 10 步反应，后处理普遍采用柱层析，不适合工业化大生产。

该路线中涉及到一个关键的手性中间体 VII（以下记为噁唑烷酮类抗菌药物中间体），其合成效率对整条路线具有重要的影响。



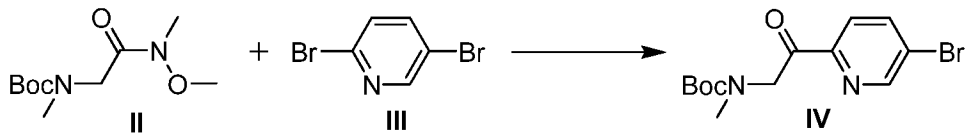
VII.

## 发明内容

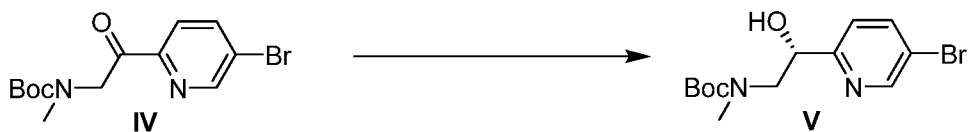
本发明提供了一种噁唑烷酮类抗菌药物及其中间体的制备方法，该制备方法避免了易爆的叠氮化合物的使用，具有更高的安全性；并且反应步骤缩短，适合工业化大生产。

一种噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，包括以下步骤：

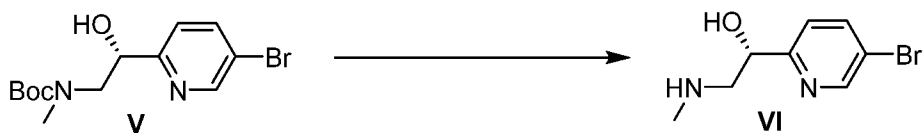
(1) Weinreb 酰胺 II 和 2,4-二溴吡啶在金属试剂的作用下发生酰化反应得到化合物 IV；



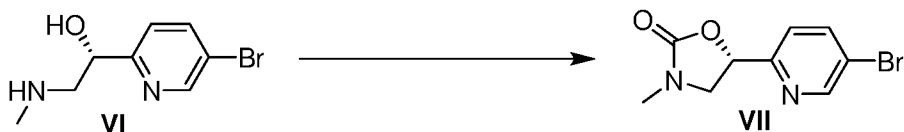
(2) 化合物 IV 在催化剂及氢供体的存在下发生手性还原反应，得到化合物 V；



(3) 化合物 V 在酸的作用下进行脱保护反应得到化合物 VI；



(4) 化合物 VI 在环化试剂的存在下进行环化反应得到所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体；



本发明中，采用 Weinreb 酰胺 II 作为起始原料，以较高的效率得到的用于合成噁唑烷酮类抗菌药物的关键手性中间体，不需要再对氯化物进行叠氮化操作，避免了易爆叠氮化物的产生和使用，操作更加安全，便于进行工业化生产；同时，还避免了易过敏且具有基因毒性的氯化物中间体的使用。

步骤 (1) 中，作为优选，所述的金属试剂为有机锂试剂或格氏试剂。当使用有机锂试剂进行反应时，先使 2,4-二溴吡啶与正丁基锂发生形成金属锂试剂，然后加入 Weinreb 酰胺 II 进行反应；当使用格氏试剂时，直接将 2,4-二溴吡啶与镁反应形成格氏试剂，然后再与 Weinreb 酰胺 II 进行反应。作为进一步的优选，所述的金属试剂为正丁基锂，采用正丁基锂时反应的收率更高。

作为优选，步骤 (2) 中，手性还原的方法包括 Noyori 不对称氢转移反应、CBS 还原或酶催化还原法。作为进一步的优选，手性还原的方法为 Noyori 不对称氢转移反应，采用 Noyori 不对称氢转移反应的效果较好。

此时，所述的催化剂由钌催化剂和配体组成，所述的钌催化剂为二氯（*p*-甲基异丙苯）钌(II)二聚体，所述的手性配体为（1*S*, 2*S*）-(+)-*N*-对甲苯磺酰基-1, 2-二苯基乙二胺，此时成本较低，产物的 *ee* 值较高，并且反应便于控制。

作为优选，步骤（2）中，所述的氢供体为摩尔比为 5:2 的甲酸-三乙胺。

作为优选，步骤（3）中，所述的酸为三氟乙酸或盐酸；作为进一步优选，步骤（3）中，所述的酸为盐酸，采用盐酸反应成本更低，产品纯度更高。

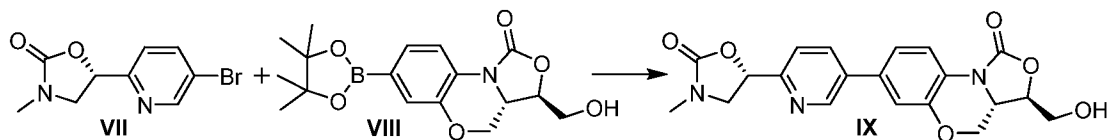
作为优选，步骤（4）中，所述的环化试剂由 *N,N'*-羰基二咪唑和 4-二甲氨基吡啶组成。

步骤（4）中，环化反应的溶剂优选为四氢呋喃，采用四氢呋喃作为反应溶剂的时候，可以明显提高反应收率，减少副反应。

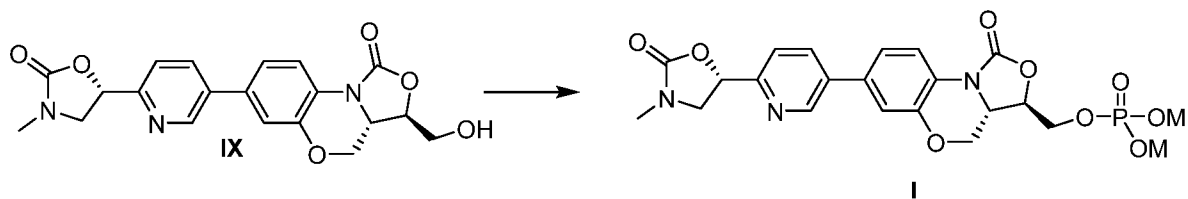
本发明还提供了一种噁唑烷酮类抗菌药物的制备方法，包括以下步骤：

（A）按照权利要求 1~8 任一项所述的制备方法制得所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体；

（B）噁唑烷酮类抗菌药物中间体和化合物 VIII 在偶联催化剂的作用下发生 Suzuki 偶联反应得到化合物 IX；



（C）化合物 IX 在磷酸单酯化试剂存在下发生酯化反应，经过后处理得到所述的噁唑烷酮类抗菌药物；



其中，M 为 H 或碱金属、碱土金属、碱性氨基酸可药用盐类。

作为优选，步骤（B）中，所述的偶联催化剂为钯催化剂或镍催化剂；作为进一步的优选，步骤（B）中，所述的偶联催化剂为四（三苯基膦）

钯 (0)。

作为优选，步骤 (C) 中，所述的磷酸单酯化试剂为  $\text{POCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  或  $\text{POCl}_3/\text{PO}(\text{OEt})_3$ ；作为进一步的优选，步骤 (C) 中，所述的磷酸单酯化试剂为  $\text{POCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ 。

步骤 (C) 中，所得到的产物可以为噁唑烷酮类抗菌药物的游离酸，也可以为相应的可药用盐。当需要得到相应的药用盐时，所述的后处理还包括加碱成盐操作，作为优选，M 为 Na，所述的碱为甲醇钠或异辛酸钠；作为进一步的优选，步骤 (7) 中，所述的碱为异辛酸钠。

化合物 IV 和 V 由于 Boc 取代基的空间位阻较大，导致单键旋转受阻，从核磁共振氢谱上可以发现，产物为一对旋转异构体 (rotamer)，原料 II 也存在相同的旋转异构体现象，参见其合成文献报道 (“Conversion of *o*-Amino Acids into Bioactive *o*-Aminoalkyl Resorcylates and Related Dihydroxyisoindolinones”; Bhavesh H. Patel, Andrew M. Mason, Hetal Patel, R. Charles Coombes, Simak Ali, and Anthony G. M. Barrett; Journal of Organic Chemistry, **2011**, 76, 6209-6217)。

同现有技术相比，本方法避免了原工艺中采用的易爆的叠氮化合物及易过敏且具有基因毒性的氯化物，反应条件温和安全；而且工艺步骤缩短至 7 步反应，所有产品均通过重结晶提纯，避免了柱层析等无法工业化生产的后处理方法。

## 附图说明

- 图 1 按照实施例 1 制备的化合物 IV 核磁共振氢谱 (rotamer)；
- 图 2 按照实施例 1 制备的化合物 IV 高分辨质谱；
- 图 3 按照实施例 3 制备的化合物 V 核磁共振氢谱 (rotamer)；
- 图 4 按照实施例 3 制备的化合物 V 高分辨质谱；
- 图 5 按照实施例 6 制备的化合物 VI 核磁共振氢谱；
- 图 6 按照实施例 6 制备的化合物 VI 高分辨质谱；
- 图 7 按照实施例 8 制备的化合物 VII 核磁共振氢谱；
- 图 8 按照实施例 8 制备的化合物 VII 高分辨质谱；
- 图 9 按照实施例 9 制备的化合物 IX 核磁共振氢谱；
- 图 10 按照实施例 9 制备的化合物 IX 高分辨质谱；

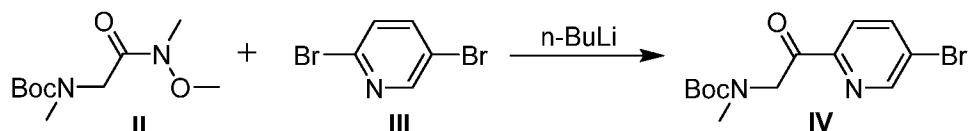
图 11 按照实施例 12 制备的化合物 I (M=Na) 核磁共振氢谱;

图 12 按照实施例 12 制备的化合物 I (M=Na) 高分辨质谱。

## 具体实施方式

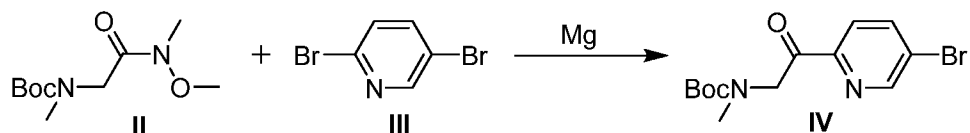
参照下列实施例说明本发明的特定实施方案。这些实施例是用以阐明本发明，而非以任何方式限制本发明。

### 实施例 1 化合物 IV 的合成（正丁基锂法）：



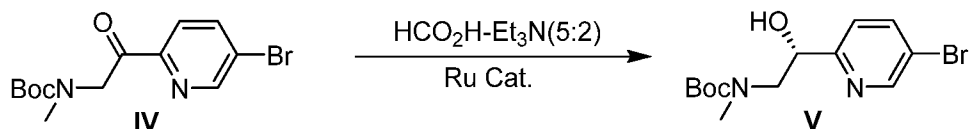
称取 2,4-二溴吡啶 III (23.69g, 0.1mol) 于反应瓶中，加入甲苯 (100ml) 搅拌溶解。冷却到  $-78^{\circ}\text{C}$ ，滴加 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液 (40ml, 0.1mol)，滴加完毕，加入 Weinreb 酰胺 II (23.23g, 0.1mol) (CAS 号: 140170-90-7)，继续反应 1 小时。加入 10% 氯化铵溶液 (100ml) 淬灭反应。分出甲苯层，水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，乙酸乙酯-正庚烷重结晶，得化合物 IV 16.83g，收率 51%，HPLC 纯度 98%。

### 实施例 2 化合物 IV 的合成（格氏试剂法）



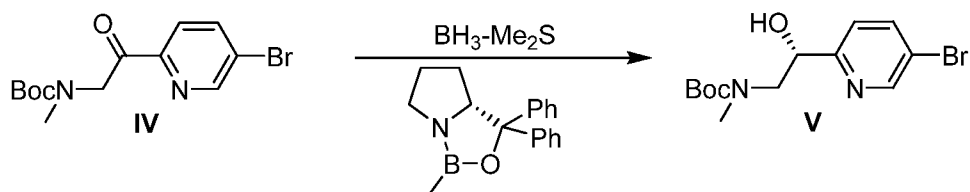
称取镁屑 (2.43g, 0.1 mol) 及 1 粒碘于反应瓶中，加入四氢呋喃 (50ml) 搅拌。升温到  $45^{\circ}\text{C}$ ，先加入 5ml 配好的 2,4-二溴吡啶 III (23.69g, 0.1mol) 的四氢呋喃 (总体积 150ml) 溶液。反应引发后，缓慢滴加剩余溶液，滴加完毕，继续反应 1 小时。冷却到  $0^{\circ}\text{C}$ ，滴加 Weinreb 酰胺 II (23.23g, 0.1mol)，滴加完毕，继续反应 1 小时。加入 10% 氯化铵溶液 (100ml) 淬灭反应。二氯甲烷萃取，水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，乙酸乙酯-正庚烷重结晶，得化合物 IV 12.56g，收率 38%，HPLC 纯度 97%。

### 实施例 3 化合物 V 的合成（Noyori 不对称氢转移反应）



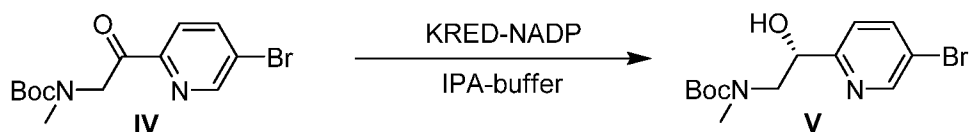
称取二氯(*p*-甲基异丙苯)钌(II)二聚体(0.61 g, 1mmol)和(1*S*,2*S*)-(+)-*N*-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基乙二胺(0.73 g, 2mmol)于反应瓶中,加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(5ml)及三乙胺(0.2ml),室温搅拌 1 小时。再加入甲酸-三乙胺(摩尔比为 5:2, 43.25g)和甲基叔丁基醚(100ml)搅拌。降温到 0°C,加入化合物 IV(32.92 g, 0.1mol),反应 4 小时。水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到油状化合物 V 粗品 35.38g(含部分溶剂,不影响后续反应),HPLC 纯度 97%, ee 值 86%,粗品直接投入下一步反应。

#### 实施例 4 化合物 V 的合成 (CBS 还原法)



称取(*R*)-(+)-2-甲基-CBS-二苯基-噁唑硼烷(1.39g, 5mmol)于反应瓶中,加入二氯甲烷(50ml)搅拌溶解。再加入 2M 硼烷二甲硫醚的四氢呋喃溶液(50ml, 0.1mol)。降温到-10°C,滴加化合物 IV(32.92 g, 0.1mol)的二氯甲烷(150ml)溶液,滴加完毕,反应 1 小时。滴加甲醇(14ml)淬灭反应,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到油状化合物 V 粗品 35.72g, HPLC 纯度 94%, ee 值 82%,粗品直接投入下一步反应。

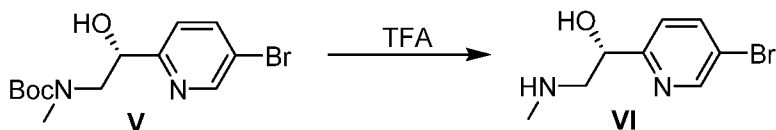
#### 实施例 5 化合物 V 的合成 (酶催化还原法):



称取化合物 IV(32.92 g, 0.1mol),酮还原酶 KRED(4g)和辅酶 NADP(0.1g)于反应瓶中。再加入异丙醇(200 ml)和磷酸钠缓冲液(取磷酸氢二钠 1.09g,磷酸二氢钠 0.23g,加水 70ml 溶解,加磷酸调至 pH 7.0,再加水稀释至 100ml)搅拌。升温到 45°C,反应过夜。浓缩,加入二氯甲

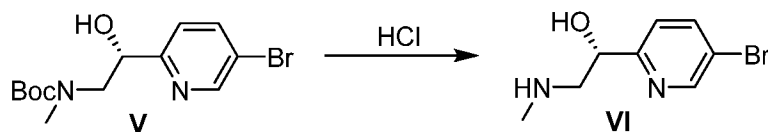
烷 (200 ml) 和水 (100 ml) 搅拌, 分出二氯甲烷层, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到油状化合物 V 粗品 34.85g, HPLC 纯度 97%, ee 值 85%, 粗品直接投入下一步反应。

### 实施例 6 化合物 VI 的合成 (三氟乙酸法):



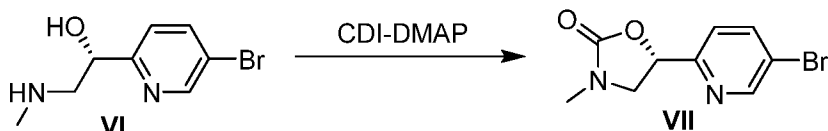
将实施例 3 所得油状化合物 V 粗品 35.38g 置于反应瓶中, 加入二氯甲烷 (100 ml) 搅拌溶解。再加入三氟乙酸 (50ml), 室温反应 8 小时。浓缩, 加入二氯甲烷 (100 ml) 和水 (100 ml), 饱和氢氧化钠溶液调至 pH 9.0, 分出二氯甲烷层, 水洗, 浓缩, 乙酸乙酯-正庚烷重结晶, 得化合物 VI 14.76g, 两步合并收率 64%, HPLC 纯度 99%, ee 值 95%。

### 实施例 7 化合物 VI 的合成 (盐酸法):



将实施例 5 所得油状化合物 V 粗品 34.85g 置于反应瓶中, 加入 6M 氯化氢异丙醇溶液 (100 ml) 搅拌溶解, 室温下反应 6 小时, 析出沉淀。抽滤, 固体溶于水 (100ml), 饱和氢氧化钠溶液调至 pH 9.0, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 乙酸乙酯-正庚烷重结晶, 得化合物 VI 15.38g, 两步合并收率 67%, HPLC 纯度 99%, ee 值 97%。

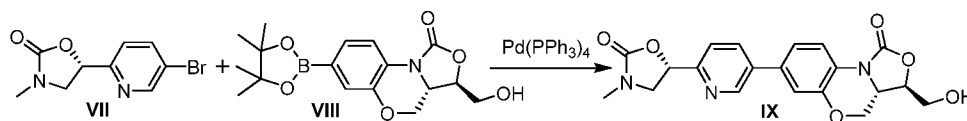
### 实施例 8 化合物 VII 的合成:



称取化合物 VI (23.11 g, 0.1mol), *N,N'*-羰基二咪唑 (24.32 g, 0.15mol) 和 4-二甲氨基吡啶 (2.44 g, 0.02mol) 于反应瓶中, 加四氢呋喃 (100ml) 溶解, 室温下反应 3 小时, 浓缩, 加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 盐酸 (100ml),

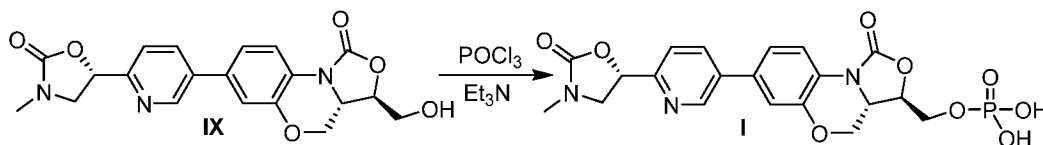
分出二氯甲烷层，水洗，浓缩，乙酸乙酯-正庚烷重结晶，得化合物 VII 17.25g，收率 67%，HPLC 纯度 99%，ee 值 100%。

### 实施例 9 化合物 IX 的合成：



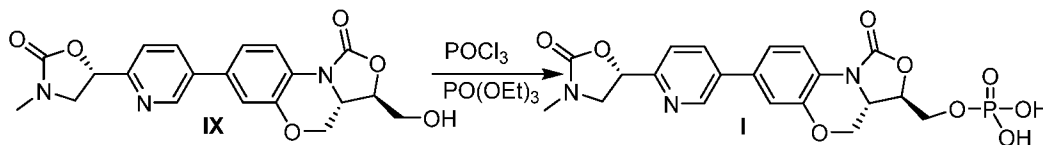
称取化合物 VII (25.71g, 0.1mol)，化合物 VIII (34.72g, 0.1mol)和碳酸铯(65.16 g, 0.2mol)于反应瓶中，加入二氧六环(180ml)和水(20ml)的混合溶剂搅拌溶解，再加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.51 g)，回流反应 5 小时，冷却至室温，抽滤，水洗，丙酮重结晶，得化合物 IX 29.43g，收率 74%，HPLC 纯度为 99% (杂质包括 6 个非对映异构体)，ee 值 100%。

### 实施例 10 化合物 I (M=H) 的合成(POCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N 法)：



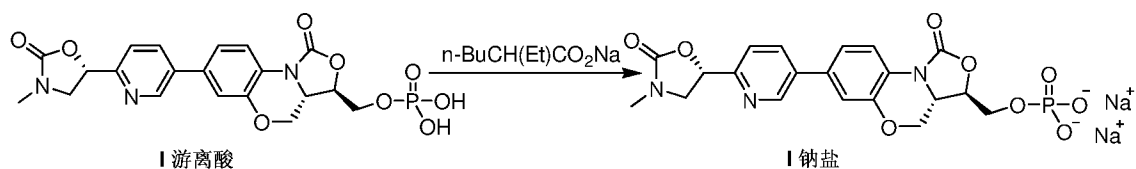
称取化合物 IX (39.74g, 0.1mol) 于反应瓶中，加入二氯甲烷(400ml) 搅拌溶解。再加入三乙胺 (55.75ml, 0.4mol)和三氯氧磷(46g, 0.3mol)，室温反应过夜。滴加水 (200ml)，抽滤，*N,N*-二甲基甲酰胺重结晶，得化合物 I (M=H) 28.20g，收率 59%，HPLC 纯度为 99% (杂质包括 6 个非对映异构体)，ee 值 100%。

### 实施例 11 化合物 I (M=H) 的合成(POCl<sub>3</sub>/PO(OEt)<sub>3</sub>法)：



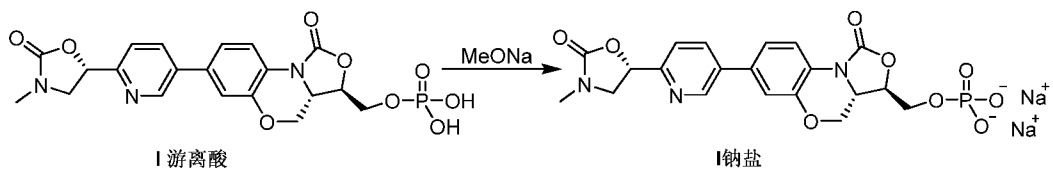
称取化合物 IX (39.74g, 0.1mol) 于反应瓶中，加入磷酸三乙酯(200ml) 搅拌溶解。再加入三氯氧磷(46g, 0.3mol)，室温反应 3 小时。滴加水 (200ml)，抽滤，*N,N*-二甲基甲酰胺重结晶，得化合物 I (M=H) 25.89g，收率 54%，HPLC 纯度为 99% (杂质包括 6 个非对映异构体)，ee 值 100%。

### 实施例 12 化合物 I (M=Na) 的合成(异辛酸钠法):



称取化合物 I (M=H) (4.77g, 0.01mol) 和异辛酸钠 (6.65g, 0.04mol) 于反应瓶中, 加入水(25ml)搅拌溶解。溶清后, 滴加异丙醇 (250ml), 析出沉淀, 抽滤, 异丙醇洗涤, 得化合物 I (M=Na) 3.78g, 收率 73%, HPLC 纯度为 99.7% (杂质包括 6 个非对映异构体), ee 值 100%。

### 实施例 13 化合物 I (M=Na) 的合成(甲醇钠法):

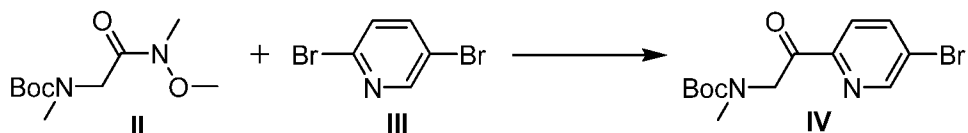


称取化合物 I (M=H) (4.77g, 0.01mol) 于反应瓶中, 加入甲醇(100ml) 搅拌。室温滴加 1M 的甲醇钠的甲醇溶液 (40ml, 0.04mol), 析出沉淀, 抽滤, 甲醇洗涤, 得化合物 I (M=Na) 3.52g, 收率 68%, HPLC 纯度为 99.1% (杂质包括 6 个非对映异构体), ee 值 100%。

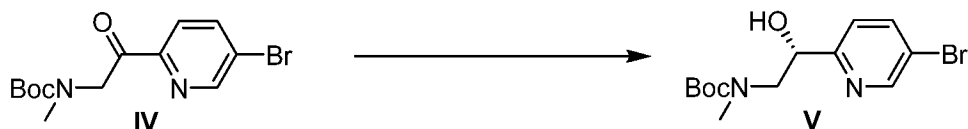
## 权利要求书

1、一种噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

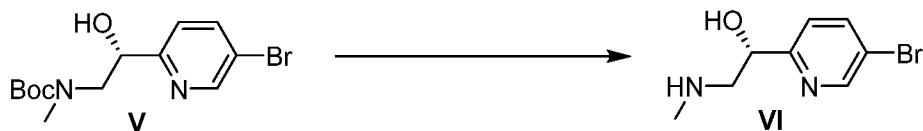
(1) Weinreb 酰胺 II 和 2,4-二溴吡啶在金属试剂的作用下发生酰化反应得到化合物 IV；



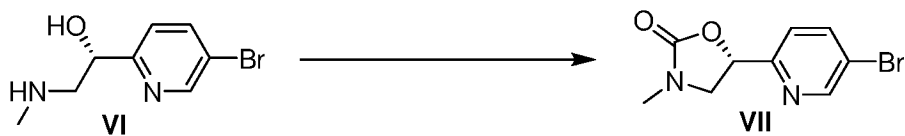
(2) 化合物 IV 在催化剂及氢供体的存在下发生手性还原反应，得到化合物 V；



(3) 化合物 V 在酸的作用下进行脱保护反应得到化合物 VI；



(4) 化合物 VI 在环化试剂的存在下进行环化反应得到所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体；



2、根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，其特征在于，步骤 (1) 中，所述的金属试剂为有机锂试剂或格氏试剂。

3、根据权利要求 2 所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，其特征在于，步骤 (1) 中，所述的金属试剂为正丁基锂。

4、根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，其特征在于，步骤 (2) 中，手性还原的方法包括 Noyori 不对称氢转移反应、CBS 还原或酶催化还原法。

5、根据权利要求 4 所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，

其特征在于，步骤（2）中，所述的催化剂由钌催化剂和配体组成；

所述的钌催化剂为二氯（*p*-甲基异丙苯）钌(II)二聚体，所述的手性配体为（1*S*, 2*S*）-(+)-*N*-对甲苯磺酰基-1, 2-二苯基乙二胺；

步骤（2）中，所述的氢供体为摩尔比为 5: 1~2 的甲酸-三乙胺。

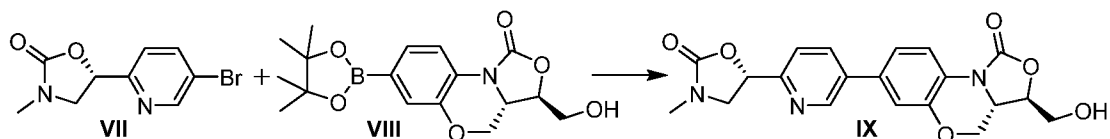
6、根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体的制备方法，其特征在于，步骤（3）中，所述的酸为三氟乙酸或盐酸；

步骤（4）中，所述的环化试剂由 *N,N'*-羰基二咪唑和 4-二甲氨基吡啶组成。

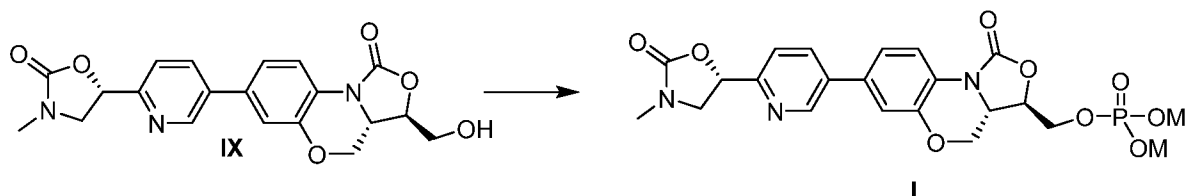
7、一种噁唑烷酮类抗菌药物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

（A）按照权利要求 1~6 任一项所述的制备方法制得所述的噁唑烷酮类抗菌药物中间体；

（B）噁唑烷酮类抗菌药物中间体和化合物 VIII 在偶联催化剂的作用下发生 Suzuki 偶联反应得到化合物 IX；



（C）化合物 IX 在磷酸单酯化试剂存在下发生酯化反应，经过后处理得到所述的噁唑烷酮类抗菌药物；



其中，M 为 H 或碱金属、碱土金属、碱性氨基酸可药用盐类。

8、根据权利要求 7 所述的噁唑烷酮类抗菌药物的制备方法，其特征在于，步骤（B）中，所述的偶联催化剂为钯催化剂或镍催化剂。

9、根据权利要求 8 所述的噁唑烷酮类抗菌药物的制备方法，其特征在于，步骤（B）中，所述的偶联催化剂为四（三苯基膦）钯（0）。

10、根据权利要求 7 所述的噁唑烷酮类抗菌药物的制备方法，其特征在于，步骤（C）中，所述的磷酸单酯化试剂为  $\text{POCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  或  $\text{POCl}_3/\text{PO}(\text{OEt})_3$ 。

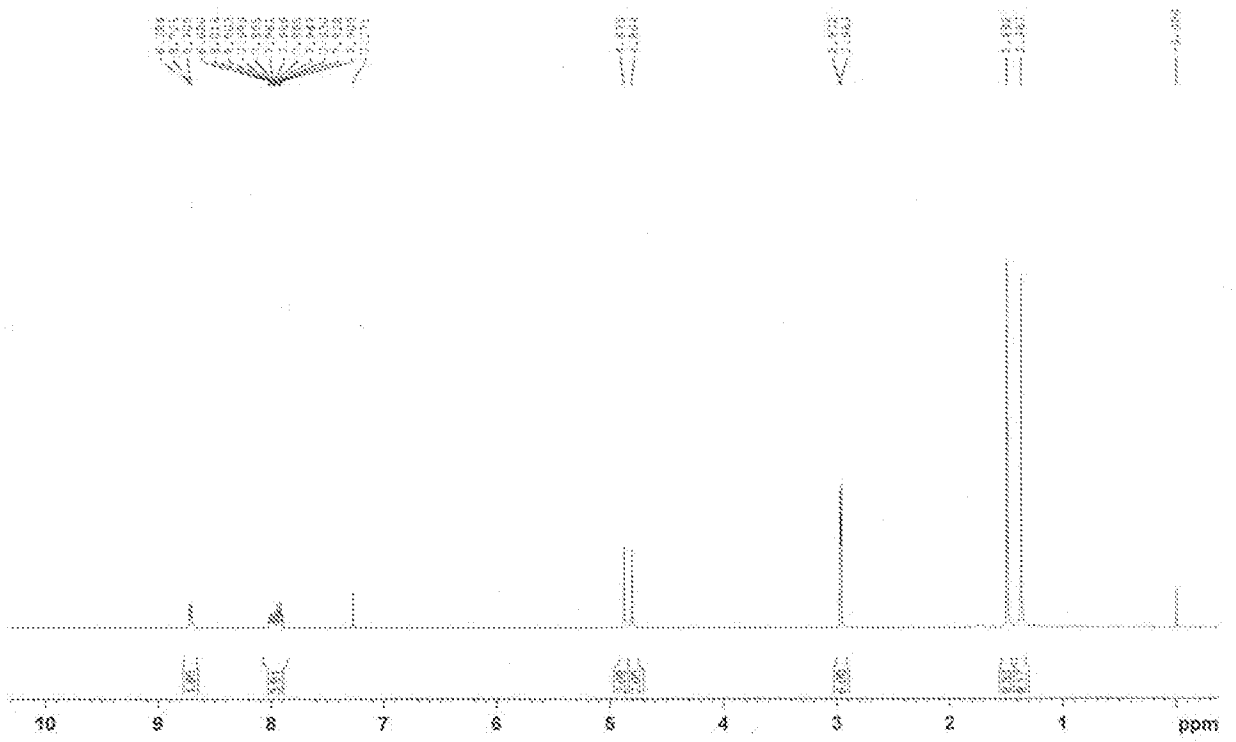


图 1

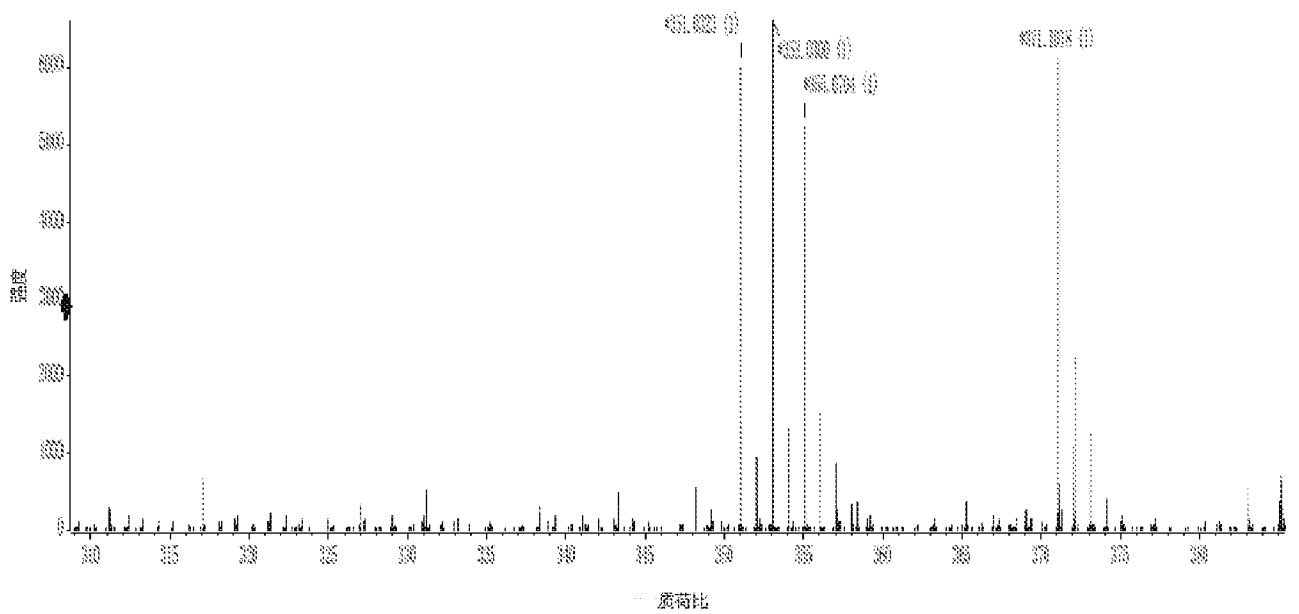


图 2

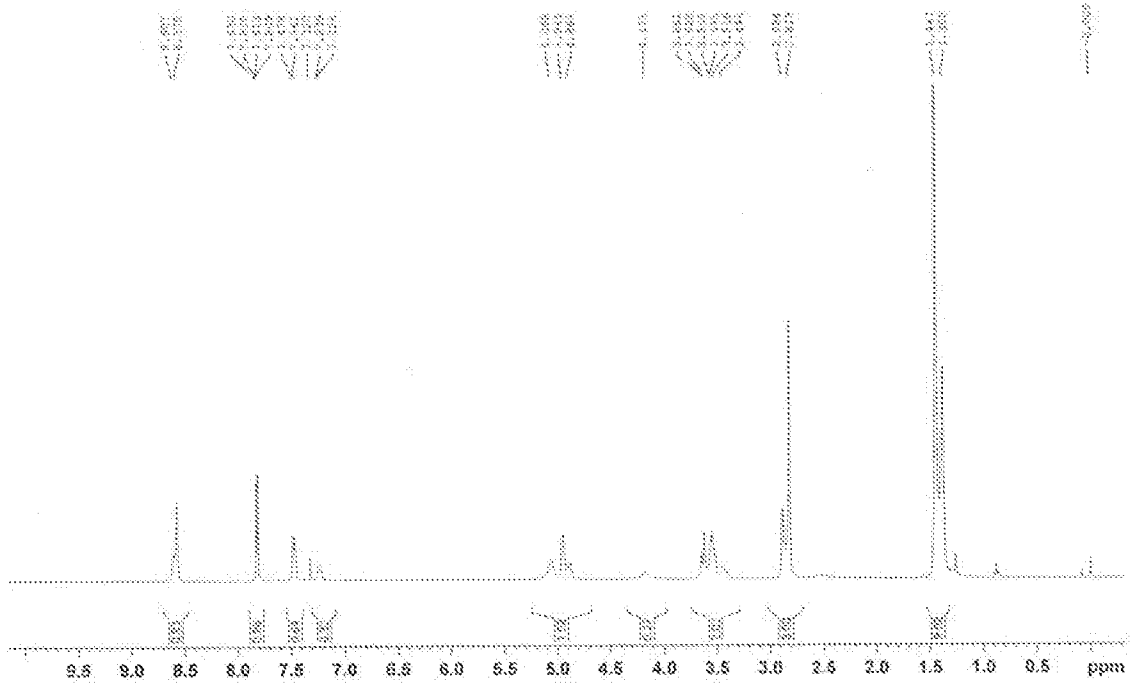


图 3

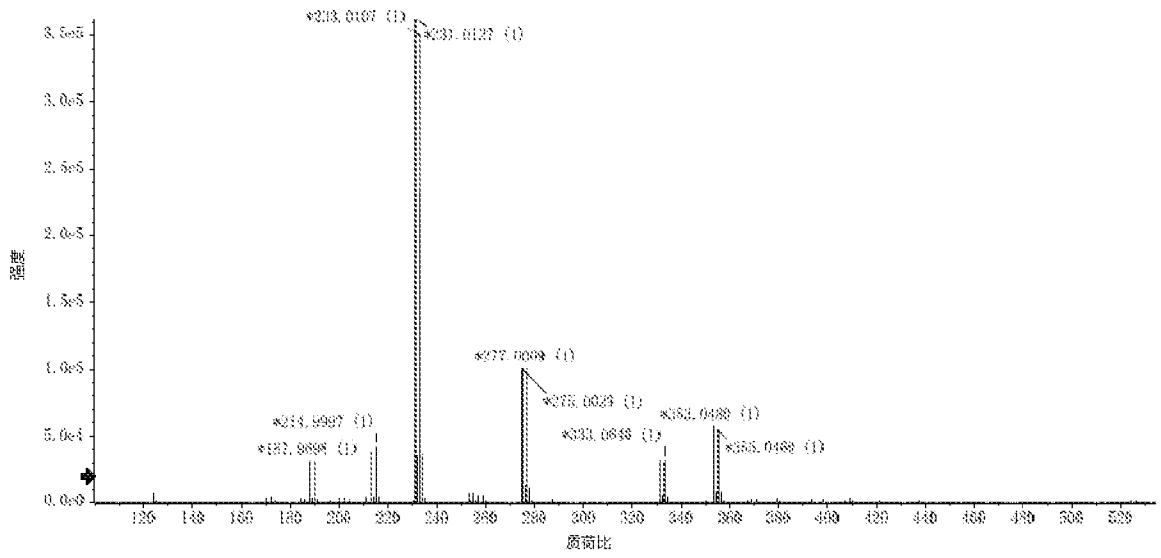


图 4

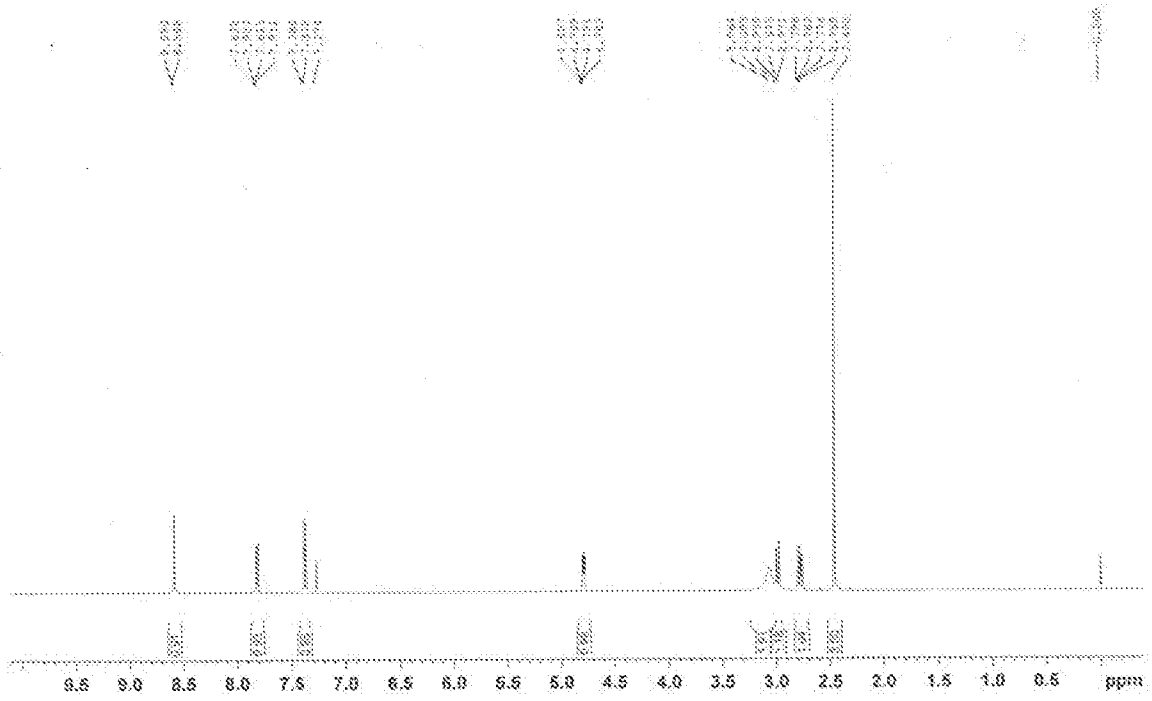


图 5

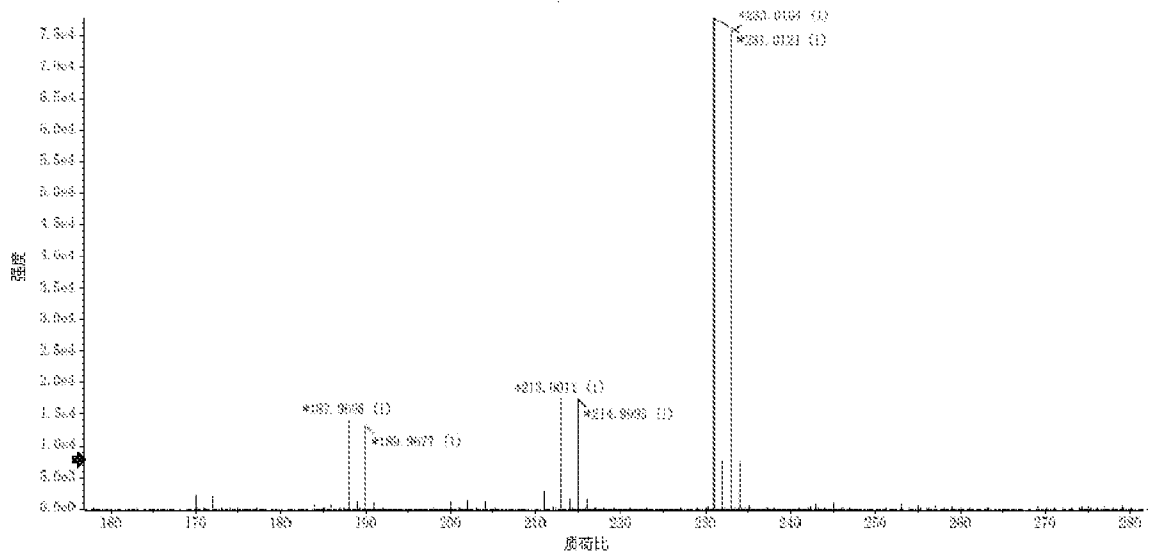


图 6

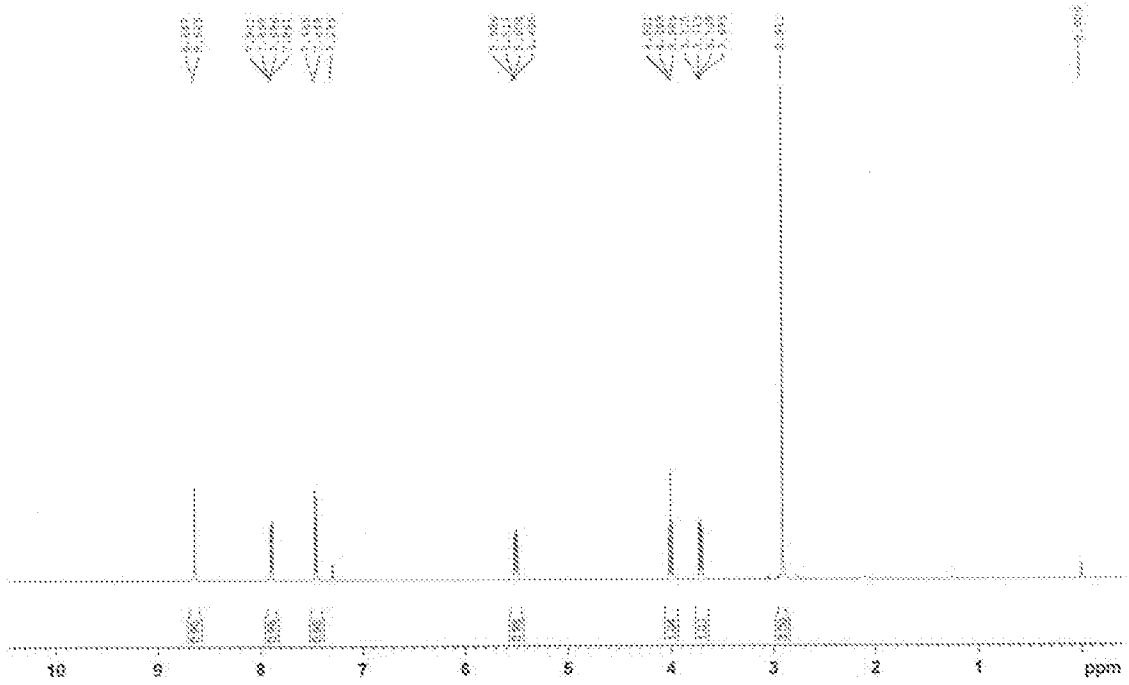


图 7

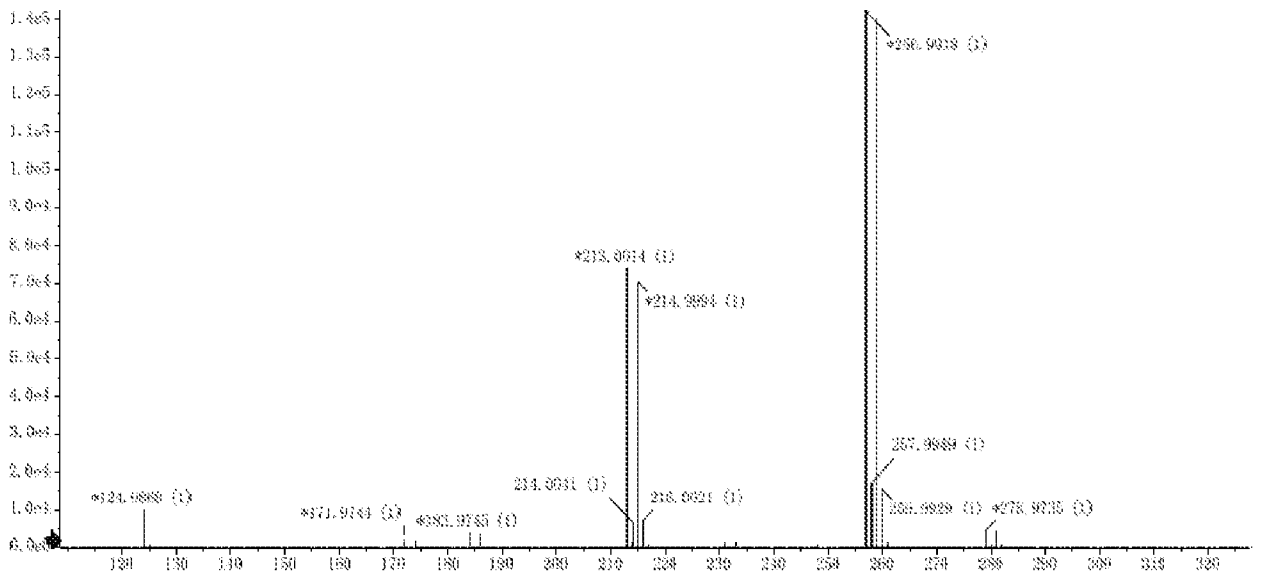


图 8



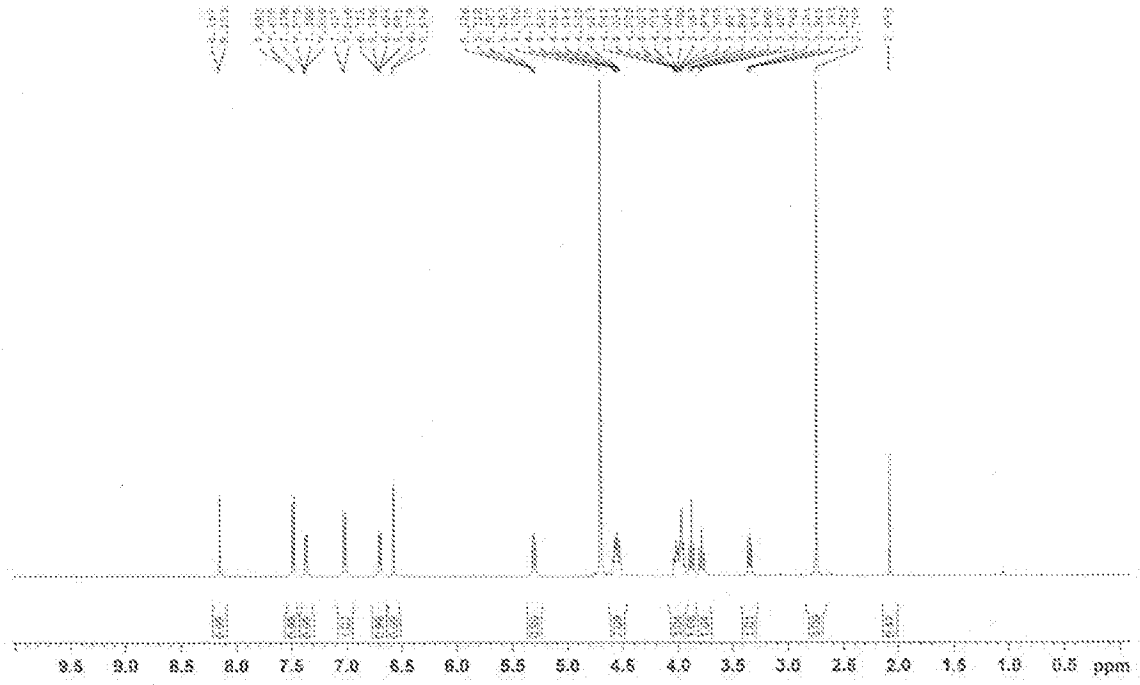


图 11

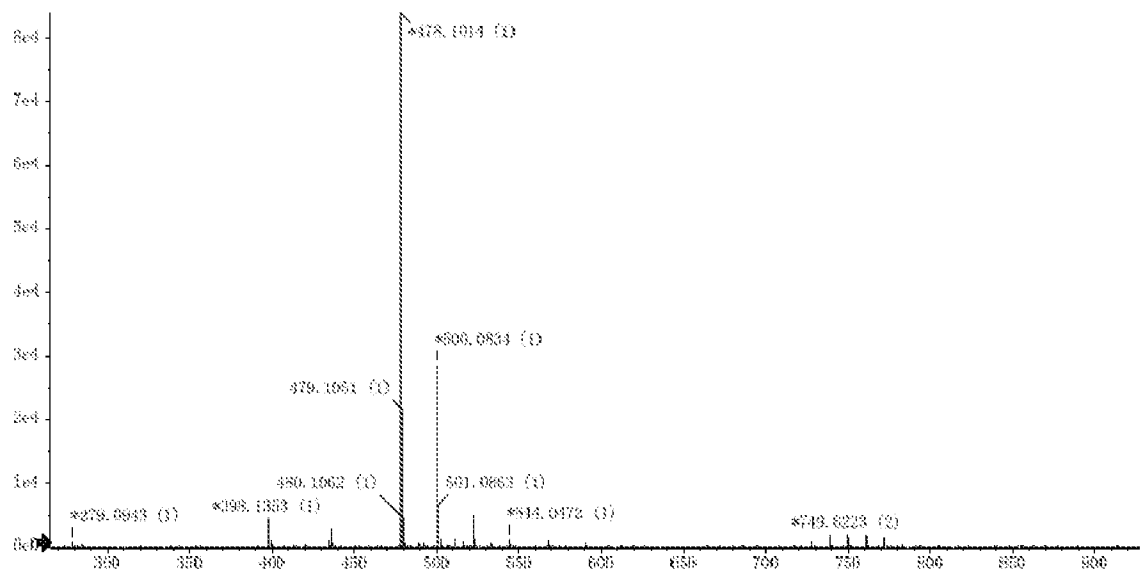


图 12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/090282**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/04 (2006.01) i; C07D 213/61 (2006.01) i; C07D 498/04 (2006.01) i; C07F 9/09 (2006.01) i  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASREACT: oxazolidone, phosphate, amide, Weinreb, suzuki, couple, cyclization, oxazolidine

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103896963 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; NANJING CHANG AO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 July 2014 (02.07.2014), see the embodiments 29 and 39	1-10
Y	CN 102099355 A (ASTRAZENECA AB; BAYER SCHERING PHARMA AG), 15 June 2011 (15.06.2011), see description, pages 25-26, the preparation of midbodies I3 and I3a-c	1-10
Y	CN 104592337 A (SHANDONG NEW TIME PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 May 2015 (06.05.2015), see embodiment 1	7-10
Y	CN 101365689 A (MERCK & CO., INC.), 11 February 2009 (11.02.2009), see description, page 33, and figure 3	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

05 February 2017 (05.02.2017)

Date of mailing of the international search report

**22 February 2017 (22.02.2017)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

**CHEN, Ning**

Telephone No.: (86-10) **82246737**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/090282**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103896963 A	02 July 2014	AU 2013369789 A1 WO 2014101765 A1 JP 2016508985 A EP 2940024 A4 US 9416144 B2 EP 2940024 A1 KR 20150095897 A US 2015336984 A1 CA 2896678 A1	23 July 2015 03 July 2014 24 March 2016 15 June 2016 16 August 2016 04 November 2015 21 August 2015 26 November 2015 03 July 2014
CN 102099355 A	15 June 2011	US 2010080786 A1 JP 2011520954 A SV 2010003738 A EC SP10010619 A EP 2291369 A1 EA 018629 B1 UY 31831 A CN 102099355 B EP 2620435 A1 AU 2009249874 B2 EA 201001682 A1 BR PI0912855 A2 WO 2009142571 A8 CR 11802 A EA 201001683 A1 PT 2291369 E ES 2561598 T3 JP 2014185188 A AU 2009249872 A1 AR 071857 A1 PA 8827001 A1 PE 19742009 A1 US 2012302617 A1 CA 2724584 A1 TW 200951128 A AR 071856 A1 PA 8827101 A1 CA 2724508 C KR 20110036699 A AU 2009249874 A1 JP 2011520955 A PE 19252009 A1 EP 2291359 A4 TW 1445705 B RS 54700 B1 EP 2291369 B1 US 8916600 B2 NZ 588994 A CN 102112449 A US 8211930 B2 US 9512110 B2	01 April 2010 21 July 2011 15 March 2011 30 December 2010 09 March 2011 30 September 2013 05 January 2010 05 November 2014 31 July 2013 16 August 2012 30 June 2011 13 October 2015 03 February 2011 12 January 2011 30 June 2011 11 March 2016 29 February 2016 02 October 2014 26 November 2009 21 July 2010 16 December 2009 05 February 2010 29 November 2012 26 November 2009 16 December 2009 21 July 2010 16 December 2009 25 October 2016 08 April 2011 26 November 2009 21 July 2011 24 January 2010 11 May 2011 21 July 2014 31 August 2016 04 November 2015 23 December 2014 31 August 2012 29 June 2011 03 July 2012 06 December 2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/090282**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104592337 A CN 101365689 A	06 May 2015	JP 5579704 B2	27 August 2014
	11 February 2009	SV 2010003737 A	15 March 2011
		CR 11801 A	15 February 2011
		HR P20160071 T1	26 February 2016
		EA 018629 B8	30 December 2013
		UY 31832 A	05 January 2010
		WO 2009142569 A1	26 November 2009
		EP 2291359 A1	09 March 2011
		None	
		WO 2007079186 A3	06 December 2007
		EP 2029560 A2	04 March 2009
		JP 2009522290 A	11 June 2009
		US 7915271 B2	29 March 2011
		BR PI0620752 A2	22 November 2011
		IL 192102 D0	29 December 2008
		RU 2513107 C2	20 April 2014
		WO 2007079186 A2	12 July 2007
		NO 20083334 A	12 August 2008
		RU 2008131294 A	10 February 2010
		US 2011178059 A1	21 July 2011
		ZA 200804762 A	29 April 2009
		KR 20140107671 A	04 September 2014
		US 8440702 B2	14 May 2013
		AU 2006332681 B2	07 April 2011
		ZA 200804762 B	29 April 2009
		EP 2029560 B1	24 April 2013
		NZ 568904 A	27 May 2011
		CA 2635262 C	16 August 2011
		US 2009137548 A1	28 May 2009
		JP 5040036 B2	03 October 2012
		CA 2635262 A1	12 July 2007
		KR 20080086530 A	25 September 2008
		AU 2006332681 A1	12 July 2007

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 413/04(2006.01)i; C07D 213/61(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07F 9/09(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D C07F</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASREACT; 唑烷酮, 磷酸酯, 环化, 酰胺, Weinreb, suzuki, couple, cyclization, oxazolidine</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103896963 A (中国科学院上海药物研究所 南京长澳医药科技有限公司) 2014年 7月 2日 (2014 - 07 - 02) 参见实施例29、39</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102099355 A (阿斯利康瑞典有限公司 拜耳先灵医药股份公司) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 参见说明书第25-26页中间体I3、I3a-c的制备</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104592337 A (山东新时代药业有限公司) 2015年 5月 6日 (2015 - 05 - 06) 参见实施例1</td> <td>7-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101365689 A (默克公司) 2009年 2月 11日 (2009 - 02 - 11) 参见说明书第33页图式3</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 103896963 A (中国科学院上海药物研究所 南京长澳医药科技有限公司) 2014年 7月 2日 (2014 - 07 - 02) 参见实施例29、39	1-10	Y	CN 102099355 A (阿斯利康瑞典有限公司 拜耳先灵医药股份公司) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 参见说明书第25-26页中间体I3、I3a-c的制备	1-10	Y	CN 104592337 A (山东新时代药业有限公司) 2015年 5月 6日 (2015 - 05 - 06) 参见实施例1	7-10	Y	CN 101365689 A (默克公司) 2009年 2月 11日 (2009 - 02 - 11) 参见说明书第33页图式3	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	CN 103896963 A (中国科学院上海药物研究所 南京长澳医药科技有限公司) 2014年 7月 2日 (2014 - 07 - 02) 参见实施例29、39	1-10															
Y	CN 102099355 A (阿斯利康瑞典有限公司 拜耳先灵医药股份公司) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 参见说明书第25-26页中间体I3、I3a-c的制备	1-10															
Y	CN 104592337 A (山东新时代药业有限公司) 2015年 5月 6日 (2015 - 05 - 06) 参见实施例1	7-10															
Y	CN 101365689 A (默克公司) 2009年 2月 11日 (2009 - 02 - 11) 参见说明书第33页图式3	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 2月 5日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 2月 22日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>陈宁</p> <p>电话号码 (86-10)82246737</p>															

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090282

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)				
CN	103896963	A	2014年 7月 2日	AU	2013369789	A1	2015年 7月 23日				
				WO	2014101765	A1	2014年 7月 3日				
				JP	2016508985	A	2016年 3月 24日				
				EP	2940024	A4	2016年 6月 15日				
				US	9416144	B2	2016年 8月 16日				
				EP	2940024	A1	2015年 11月 4日				
				KR	20150095897	A	2015年 8月 21日				
				US	2015336984	A1	2015年 11月 26日				
				CA	2896678	A1	2014年 7月 3日				
				-----							
				CN	102099355	A	2011年 6月 15日	US	2010080786	A1	2010年 4月 1日
JP	2011520954	A	2011年 7月 21日								
SV	2010003738	A	2011年 3月 15日								
EC	SP10010619	A	2010年 12月 30日								
EP	2291369	A1	2011年 3月 9日								
EA	018629	B1	2013年 9月 30日								
UY	31831	A	2010年 1月 5日								
CN	102099355	B	2014年 11月 5日								
EP	2620435	A1	2013年 7月 31日								
AU	2009249874	B2	2012年 8月 16日								
EA	201001682	A1	2011年 6月 30日								
BR	PI0912855	A2	2015年 10月 13日								
WO	2009142571	A8	2011年 2月 3日								
CR	11802	A	2011年 1月 12日								
EA	201001683	A1	2011年 6月 30日								
PT	2291369	E	2016年 3月 11日								
ES	2561598	T3	2016年 2月 29日								
JP	2014185188	A	2014年 10月 2日								
AU	2009249872	A1	2009年 11月 26日								
AR	071857	A1	2010年 7月 21日								
PA	8827001	A1	2009年 12月 16日								
PE	19742009	A1	2010年 2月 5日								
US	2012302617	A1	2012年 11月 29日								
CA	2724584	A1	2009年 11月 26日								
TW	200951128	A	2009年 12月 16日								
AR	071856	A1	2010年 7月 21日								
PA	8827101	A1	2009年 12月 16日								
CA	2724508	C	2016年 10月 25日								
KR	20110036699	A	2011年 4月 8日								
AU	2009249874	A1	2009年 11月 26日								
JP	2011520955	A	2011年 7月 21日								
PE	19252009	A1	2010年 1月 24日								
EP	2291359	A4	2011年 5月 11日								
TW	1445705	B	2014年 7月 21日								
RS	54700	B1	2016年 8月 31日								
EP	2291369	B1	2015年 11月 4日								
US	8916600	B2	2014年 12月 23日								
NZ	588994	A	2012年 8月 31日								
CN	102112449	A	2011年 6月 29日								
US	8211930	B2	2012年 7月 3日								
US	9512110	B2	2016年 12月 6日								

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090282

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
				JP 5579704 B2	2014年 8月 27日
				SV 2010003737 A	2011年 3月 15日
				CR 11801 A	2011年 2月 15日
				HR P20160071 T1	2016年 2月 26日
				EA 018629 B8	2013年 12月 30日
				UY 31832 A	2010年 1月 5日
				WO 2009142569 A1	2009年 11月 26日
				EP 2291359 A1	2011年 3月 9日
<hr/>					
CN	104592337	A	2015年 5月 6日	无	
<hr/>					
CN	101365689	A	2009年 2月 11日	WO 2007079186 A3	2007年 12月 6日
				EP 2029560 A2	2009年 3月 4日
				JP 2009522290 A	2009年 6月 11日
				US 7915271 B2	2011年 3月 29日
				BR PI0620752 A2	2011年 11月 22日
				IL 192102 D0	2008年 12月 29日
				RU 2513107 C2	2014年 4月 20日
				WO 2007079186 A2	2007年 7月 12日
				NO 20083334 A	2008年 8月 12日
				RU 2008131294 A	2010年 2月 10日
				US 2011178059 A1	2011年 7月 21日
				ZA 200804762 A	2009年 4月 29日
				KR 20140107671 A	2014年 9月 4日
				US 8440702 B2	2013年 5月 14日
				AU 2006332681 B2	2011年 4月 7日
				ZA 200804762 B	2009年 4月 29日
				EP 2029560 B1	2013年 4月 24日
				NZ 568904 A	2011年 5月 27日
				CA 2635262 C	2011年 8月 16日
				US 2009137548 A1	2009年 5月 28日
				JP 5040036 B2	2012年 10月 3日
				CA 2635262 A1	2007年 7月 12日
				KR 20080086530 A	2008年 9月 25日
				AU 2006332681 A1	2007年 7月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)