



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580024984.6

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100537567C

[22] 申请日 2005.5.24

[21] 申请号 200580024984.6

[30] 优先权

[32] 2004.5.25 [33] GB [31] 0411596.0

[86] 国际申请 PCT/GB2005/002042 2005.5.24

[87] 国际公布 WO2005/116017 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.23

[73] 专利权人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶[72] 发明人 J·彻里曼 M·W·库思伯特
J·杜比茨 G·E·霍维尔斯
K·R·穆尔霍兰德

[56] 参考文献

CN1639136A 2005.7.13

审查员 陈真

[74] 专利代理机构 中国专利代理（香港）有限公司
代理人 邹峰 李连涛

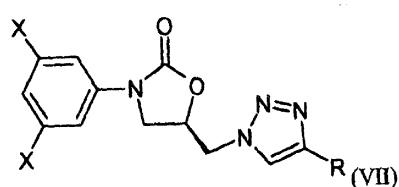
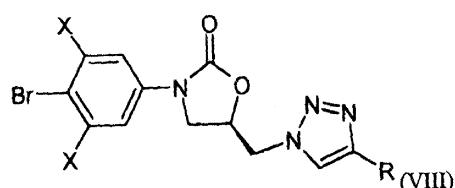
权利要求书 2 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

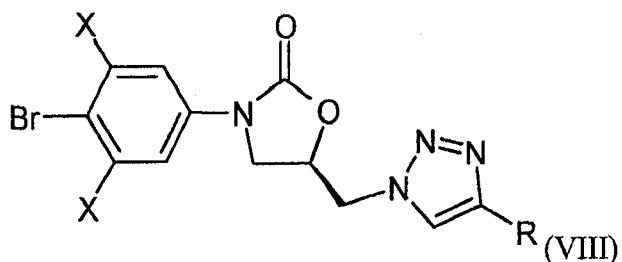
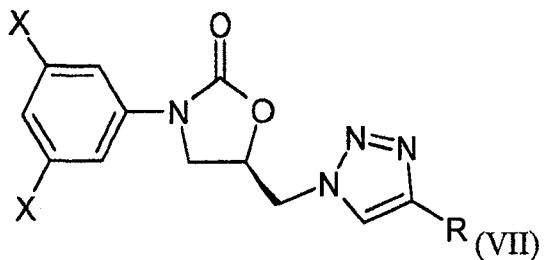
作为抗菌剂中间体的芳基取代的噁唑烷酮的
制备方法

[57] 摘要

一种式(VIII)化合物，其中X各自独立是H或F；R选自氢、卤素、氰基、甲基、氰甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃；以及通过溴化式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法。



1. 一种由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法



其中 X 各自独立是 H 或 F, R 选自氢、卤素、氟基、甲基、氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃; 所述的方法包括用溴处理式(VII)化合物的溶液。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中溴是由溴酸盐、溴化物和酸在原位上产生的。

3. 一种由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，其中式(VII)化合物和式(VIII)化合物如权利要求 1 中所定义的，所述的方法包括用溴酸盐、溴化物和酸处理式(VII)化合物的溶液。

4. 根据权利要求 2 或 3 的方法，其中溴酸盐是碱金属溴酸盐。

5. 根据权利要求 2 或 3 的方法，其中溴化物由氢溴酸提供。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中氢溴酸提供了溴化物和酸。

7. 一种由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，其中式(VII)化合物和式(VIII)化合物如权利要求 1 中所定义的，所述的方法包括用碱金属溴酸盐和氢溴酸处理式(VII)化合物的溶液。

8. 根据权利要求 7 的方法，其包括：

a) 用氢溴酸水溶液处理式(VII)化合物在水和合适的有机溶剂的混合物中的溶液；以及

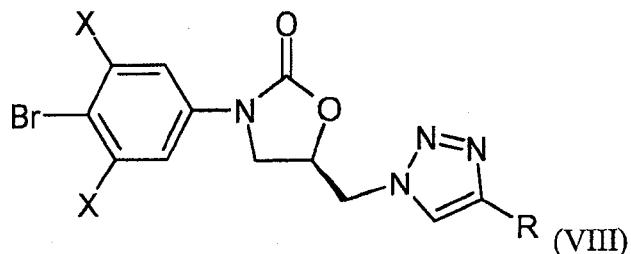
b) 加入碱金属溴酸盐的水溶液。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，还包括另一步骤(c): 加入焦亚硫酸钠溶液，使其与过量的溴反应。

10. 根据权利要求 9 的方法，还包括另一步骤(d): 分离式(VIII)化合物产物。

11. 根据权利要求 10 的方法，其中分离式(VIII)化合物产物的步骤通过以下步骤实现：加热权利要求 9 中步骤 c)得到的混合物直至固体全部溶解，然后将溶液冷却至式(VIII)化合物结晶。

12. 一种式(VIII)化合物



其中 X 各自独立是 H 或 F; 和

R 选自氢、卤素、氰基、甲基、氰甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃。

13. 根据权利要求 12 的化合物，其中 R 选自氢、卤素或甲基。

14. 根据权利要求 12 的化合物，其中 R 是氢。

15. 根据权利要求 12-14 中任一项的化合物，其中至少一个 X 是 F。

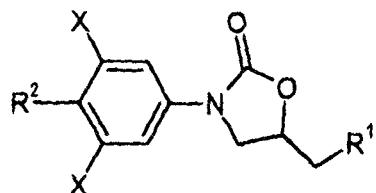
16. 根据权利要求 15 的化合物，其中 X 两者均是 F。

17. 根据权利要求 12 的化合物，其中一个 X 是 H，另一个是 F；并且 R 是氢。

作为抗菌剂中间体的芳基取代的𫫇唑烷酮的制备方法

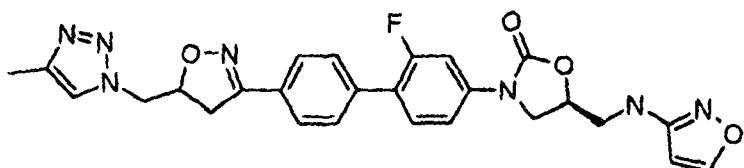
人们已知含有𫫇唑烷酮类的抗菌剂的时间超过了 20 年。绝大多数这些抗菌剂的主要特征有：(取代的) 苯基连接于𫫇唑烷酮环的氮原子上。这些苯基大部分在与𫫇唑烷酮环相连位置的间位上具有一个或两个卤素取代基，特别是氟。

这类结构的一个实例是式(I)化合物，其中 X 各自是 H 或卤素，例如氟，R¹通常例如是乙酰氨基，或者 C-或 N-连接的杂环基（例如三唑基），R²可以是一个较宽范围的取代基，例如 WO 01/81350 中描述的那些取代基。



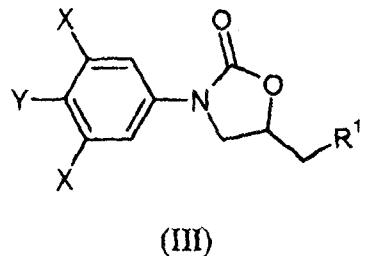
(I)

此后，我们的专利申请 WO 03/022824 公开了包含联芳基（其中芳基各自是苯基或者选择的杂芳基环之一）和两个𫫇唑烷酮环和/或异𫫇唑啉环的化合物，例如下式(II)所示：

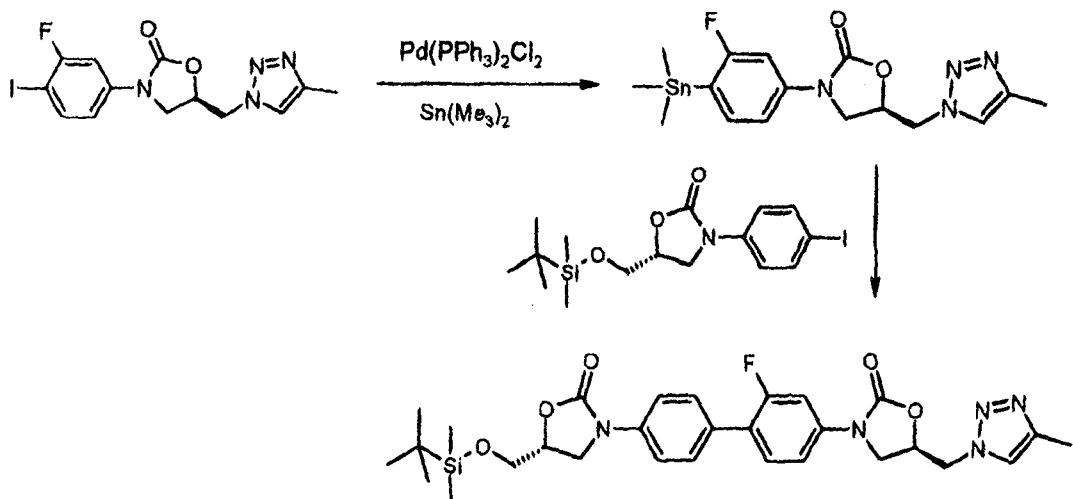


(II)

一种有效的、此类联芳化合物的汇集成方法采用了芳基-芳基键的形成作为关键的合成步骤。该方法需要式(III)中间体（其中 Y 是适合于能够进一步反应以形成目标化合物剩余部分的基团）



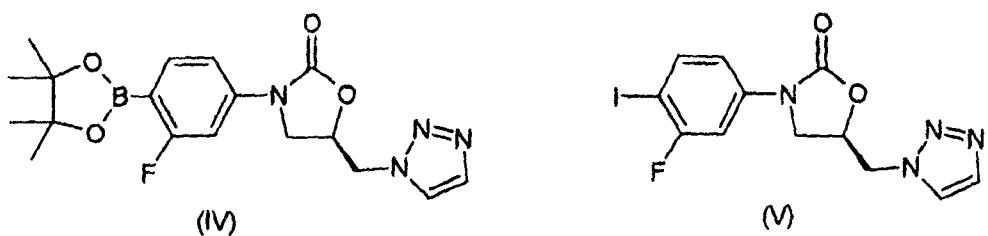
在我们的专利申请 WO 03/022824 中，上式(III)的卤代衍生物转化成相应的锡衍生物，然后如以下方案 1 中所示进行偶联，其中 R¹ 例如是三唑环，



方案 1

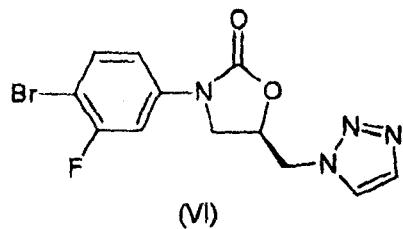
适合此类偶联反应的其他衍生物是式(III)化合物，其中 Y 是硼衍生物例如硼酸酯，它们可通过卤代化合物得到。

我们的共同未决申请 PCT/GB2003/005087 和 PCT/GB2004/000730 公开了联芳抗菌剂的其他实例，其中大多数具有与𫫇唑烷酮环相连的三唑环或取代的三唑环。这些申请中最常用的偶联反应使用了例如式(IV)的硼酸酯，其通过例如式(V)的碘代衍生物制备得到：



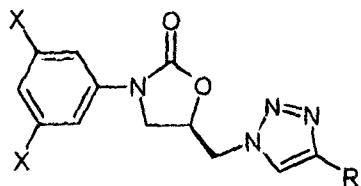
然而，人们普遍认为大规模生产过程中不希望使用含碘的化合物，例如出于环境因素的考虑，因此更愿意使用替代的卤素取代基，例如溴取代基。

因此需要一种有效的方法得到例如式(VI)的中间体（及其二氟、去氟和取代的三唑基类似物）。

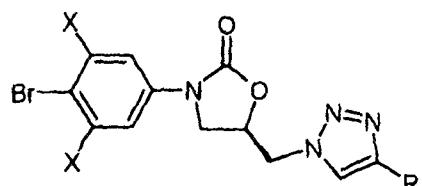


令人惊讶地，我们已经发现在形成三唑环后，可能引入用于制备锡或硼试剂所必需的溴取代基，并且它不会引起副反应，例如三唑环的溴化。

本发明的第一个方面提供了一种由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，其中X各自独立是H或F，R选自氢、卤素、氨基、甲基、氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃；



(VII)



(VIII)

所述的方法包含用溴处理式(VII)化合物的溶液。

应当理解的是，此类反应中适合使用的溴溶液通常随着时间而降解，因此溴的浓度将会降低，并且产生不利用使用的试剂。可以理解的是对大规模生产而言，例如在药物制剂制备中，质量控制过程要求试剂的浓度是已知的，并且控制在一定范围内。因此，在这类反应中提供溴更为方便的途径是在反应介质中产生溴，例如通过按照以下反应在溴酸盐、溴化物和酸之间的反应：



本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，其中从溴酸盐、溴化物和酸在原位产生溴。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含用溴酸盐、溴化物和酸处理式(VII)化合物的溶液。

通过使用氢溴酸可方便地同时提供酸和溴化物。溴化物适合以水溶液形式加入，例如氢溴酸水溶液，如 48% w/w 的氢溴酸水溶液。该溶液任何合适的浓度均是可以使用的。

合适的溴酸盐是碱金属溴酸盐，例如溴酸钾或溴酸钠。溴酸盐适合以水溶液形式加入。

式(VII)化合物可溶解于任何合适的有机溶剂。在上下文中，合适指的是有机溶剂必须与水混溶，而必须不与其他试剂反应。

合适的溶剂是乙酸。式(VII)化合物可溶解于所述的合适的有机溶剂的混合物，例如乙酸和水。

溴化物的水溶液可方便地加入至式(VII)化合物的溶液中，然后加入到溴酸盐溶液。

在酸的存在下，溴酸盐和溴化物之间的反应是放热反应。包含反应混合物的容器可方便地进行冷却，例如在冰浴中，然而对所制备的产品的产率或质量而言，维持特定温度不是必要的。包含反应混合物的容器可方便地在冰浴进行冷却，因此在加入溴酸盐的过程中，反应温度为 10-30°C。

与所用的式(VII)化合物的量相比，适合使用稍微摩尔过量的溴酸盐和溴化物。溴酸盐和溴化物合适的量是以下实施例中使用的那些量。

加入溴酸盐溶液的速率不是关键性的。它可以方便地以一定速率加入，从而使反应温度在加入溴酸盐的过程中保持在 10-30°C。

可以搅拌反应混合物，例如在约室温条件下直至反应结束。典型地，完成反应所需的时间为 3-4 小时，包括加入溴酸盐所需的时间。

反应结束之后，人们希望在分离产品之前移除任何产生的过量的溴。这可以通过加入焦亚硫酸盐（例如焦亚硫酸钠水溶液）而方便地实现。加入足量的焦亚硫酸盐与残留的溴进行反应。

可通过任何方便的方法分离产品，例如通过过滤反应混合物，或

者通过将其溶于其他有机溶剂，然后进行适当的洗涤和蒸发。如果产品从反应混合物中凝固，较为方便的方法是将其再溶解（例如通过加热溶液，如加热至约80-85°C），然后使用受控的方法进行结晶。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含用碱金属溴酸盐和氢溴酸处理式(VII)化合物的溶液。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含：

- a) 使用氢溴酸水溶液处理式(VII)化合物在水和合适的有机溶剂的混合物中的溶液；以及
- b) 加入碱金属溴酸盐的水溶液。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含：

- a) 使用氢溴酸水溶液处理式(VII)化合物在水和合适的有机溶剂的混合物中的溶液；
- b) 加入碱金属溴酸盐的水溶液；以及
- c) 加入焦亚硫酸钠溶液与任何过量的溴进行反应。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含：

- a) 使用氢溴酸水溶液处理式(VII)化合物在水和合适的有机溶剂的混合物中的溶液；
- b) 加入碱金属溴酸盐的水溶液；
- c) 加入焦亚硫酸钠溶液与任何过量的溴进行反应；以及
- d) 分离式(VIII)化合物产品。

本发明的另一个方面是提供一种上述的由式(VII)化合物制备式(VIII)化合物的方法，所述的方法包含：

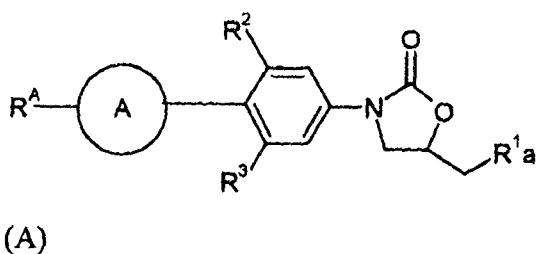
- a) 使用氢溴酸水溶液处理式(VII)化合物在水和合适的有机溶剂的混合物中的溶液；
- b) 加入碱金属溴酸盐的水溶液；
- c) 加入焦亚硫酸钠溶液与任何过量的溴进行反应；以及
- d) 通过加热步骤c)中得到的混合物，直至任何固体溶解，然后冷却溶液直至式(VIII)化合物结晶，从而分离式(VIII)化合物产品。

式(VIII)化合物是新颖的，它包含了本发明一个独立的方面，其中 X 和 R 如上文所定义。优选的这类化合物是其中 R 是氢、卤素或甲基者；更优选的化合物是其中 R 是氢或甲基者，最优先 R 是氢。本发明优选的化合物是式(VI)化合物。

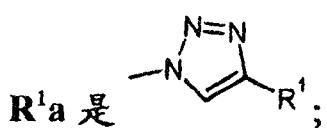
在本发明的一个方面中，式(VII)化合物中至少一个 X 是 F。在本发明的另一个方面中，两个 X 均是 F。

在本发明的一个方面中，式(VII)化合物中 R 选自氢、卤素、氨基、甲基、氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃。当 R 是-Si[(1-4C)烷基]₃ 时，合适的基团是三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基。当 R 是-Si[(1-4C)烷基]₃ 时，优选合适的基团是三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基。在本发明的另一个方面，R 是氢或甲基。在本发明的另一个方面，R 是氢。

本发明的方法可用于制备式(A)化合物，



其中



R^2 和 R^3 独立选自氢和氟；

R^1 选自氢、卤素、氨基、甲基、氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃；

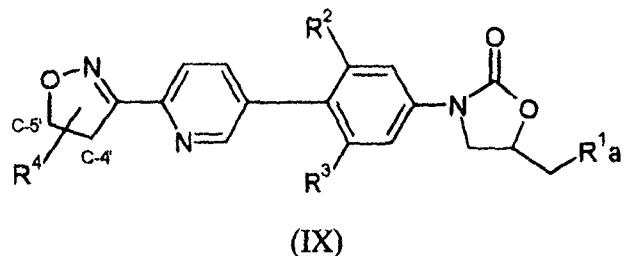
A 是芳基环或杂芳基环；并且

R^A 是𫫇唑烷酮类抗菌剂领域中常见的任何基团。

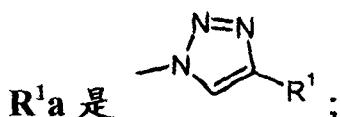
优选地，A 是苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基。更优选地，A 是苯基、吡啶基或嘧啶基。更优选地，A 是苯基或吡啶基。在一个实施方案中，A 是苯基。在另一个实施方案中，A 是吡啶基。

对于基团 R^A 的非限制性实例，我们引用了我们的申请 WO 01/81350 和 WO 03/022824，其在此处作为参考。

式(IX)的化合物



其中：



R^2 和 R^3 独立选自氢和氟；

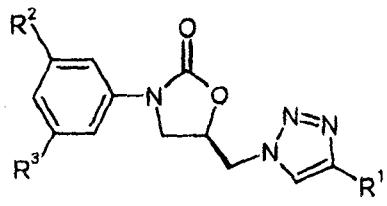
R^1 选自氢、卤素、氟基、甲基、氟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃；

其中 R^4 是异噁唑啉环的 C-4'位上取代的羟甲基；或者 R^4 是异噁唑啉环的 C-5'位上取代的羟甲基，并且异噁唑啉环的 C-5'位和噁唑烷酮环的 C-5 位的立体化学是被选择的，如此式(I)化合物是单一的非对映体；

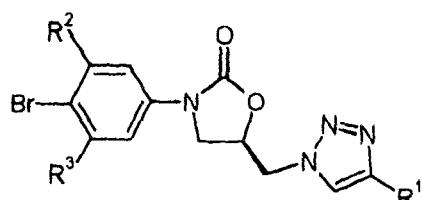
或药学上可接受的盐或其前药；

可通过如下方法制备，该方法包含以下步骤：

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述，通过与碱金属溴酸盐、溴化物和酸进行反应，将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物；



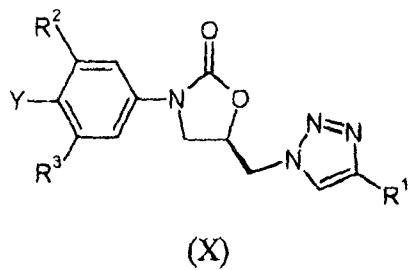
(VIIa)



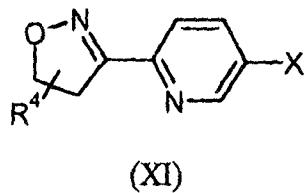
(VIIIa)

b) 制备式(X)的锡或硼衍生物，其中 Y 是三烷基锡或硼酸或硼酸

酯取代基；



c) 与式(XI)化合物偶联，其中 R^4 是羟甲基或其受保护的变型基团，X 是溴代或碘代；



d) 任选对羟甲基取代基 R^4 脱去保护；

此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。

对于步骤 c)而言（当 Y 是硼酸或硼酸酯时），其合适的条件包括在钯(0)化合物，例如四(三苯基膦)钯(0)的存在下偶联(X)和(XI)。另外合适的反应条件是在钯(II)化合物，例如 1,1'-[二(苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷配合物的存在下偶联(X)和(XI)。对于此类偶联反应而言，关于合适的反应条件和催化剂的其他信息可参见例如 Kotha S 等，*Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695。

对于步骤 c)而言（当 Y 是锡衍生物，例如三甲基锡时），其合适的条件包括在钯(0)化合物存在下偶联(XI)和(XII)，钯(0)化合物例如四(三苯基膦)钯(0)、或三苯基膦和三(二苯叉丙酮)二钯(0)氯仿加成物。该方法中其他合适的反应条件在本领域是已知的。

合适的三烷基锡衍生物是任何已知的可用于钯(0)偶联反应的这类衍生物，例如三甲基锡。

应当理解“Y 是硼酸或硼酸酯”指的是 Y 是基团-B(OR^A)(OR^B)，其中 R^A 和 R^B 独立选自氢和(1-4C)烷基（例如甲基、乙基和异丙基），或 R^A 和 R^B 一起在两个氧原子之间形成 2 或 3 个碳原子的碳桥，这两

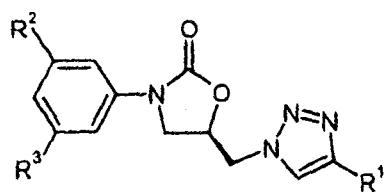
个氧原子分别与硼原子相连形成 5 或 6 元环（其中 2 或 3 个碳原子的碳桥任选被 1-4 个甲基取代，例如形成 1,1,2,2-四甲基亚乙基桥），或者 R^A 和 R^B 一起形成 1,2-苯基（从而得到儿茶酚酯）。在任何地方使用该术语时，硼酸酯的这种定义是同样适用的。

保护基团的实例可参见关于该主题的任何一般性文章，例如 Theodora Greene 和 Peter Wuts 的‘Protective Groups in Organic Synthesis’（出版者：John Wiley & Sons）。可通过任何方便的方法移除保护基团，在文献中描述了这些方法，或者这些方法是本领域技术人员在面对移除所讨论的保护基团时已知的合适方法，选择这些方法使得有效移除保护基团，同时对分子中的在别处的基团的干扰达到最低程度。

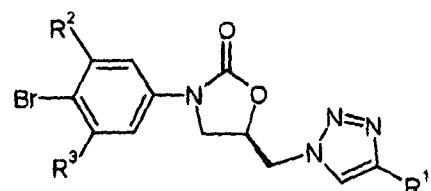
移除任何保护基团、制备药学上可接受的盐和/或形成可体内水解的酯或其他前药处在使用标准技术的普通有机化学家的知识范围内。此外，例如在我们的专利申请 WO 03/022824 中，已经描述了这些方法的细节以及合适的盐和/或前药的实例。

还可以通过以下方法制备式(X)化合物，该方法包含：

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述，通过与碱金属溴酸盐、溴化物和酸进行反应，将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物

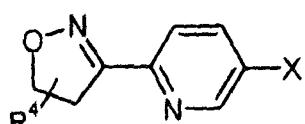


(VIIa)



(VIIIa)

b') 与式(XI)化合物偶联，其中 R^4 是羟甲基或其受保护的变型基团，X 是三烷基锡或硼酸或硼酸酯取代基；



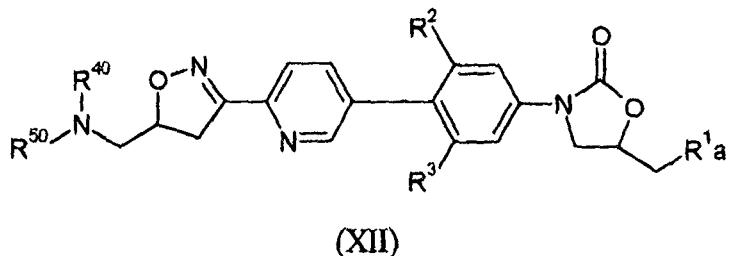
(XI)

c') 任选对羟甲基取代基 R⁴脱去保护；

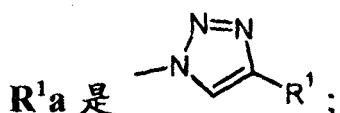
此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。

应当理解的是，步骤 b')中偶联的反应条件完全类同于上述方法中步骤 c)的反应条件。

本发明的方法还可用于制备式(XII)化合物



其中：



R² 和 R³ 独立选自氢和氟；

R¹ 选自氢、卤素、氨基、甲基、氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和-Si[(1-4C)烷基]₃；

R⁴⁰ 和 R⁵⁰ 独立选自氢、烯丙基（任选碳-碳双键上被 1、2 或 3(1-4C)烷基取代）、甲基、氨基、羧甲基、-CH₂C(O)OR⁶⁰、-CH₂C(O)NR⁶⁰R⁷⁰、(2-4C)烷基[任选被 1 或 2 个取代基取代，这些取代基独立选自羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基、羟基(2-4C)烷氧基、叠氮基、氨基、-C(O)OR⁶⁰、-OC(O)R⁶⁰、羧基、-C(O)NR⁶⁰R⁷⁰、-S(O)₂R⁶⁰、-S(O)₂NR⁶⁰R⁷⁰、-NR⁶⁰R⁷⁰、-NHC(O)R⁶⁰ 和-NHS(O)₂R⁶⁰]、-C(O)R⁶⁰、-C(O)CH₂NR⁶⁰R⁷⁰、-C(O)OR⁶⁰、-C(O)NHR⁶⁰、-C(O)NR⁶⁰R⁷⁰ 和-SO₂NHR⁶⁰；或 R⁴⁰ 和 R⁵⁰ 与它们所连接的氮原子一起形成 5 或 6 元的、饱和或部分未饱和的杂环，并且任选包含 1 或 2 个独立选自 O、N 和 S 的其他杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中-CH₂- 可任选被-C(O)- 替代，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成 S(O) 或 S(O)₂ 基团；并且所述环在可用的碳或氮原子上被 1 或 2 个(1-4C)烷基任选取代（条件是氮没有因此季铵化）；

R⁶⁰ 和 R⁷⁰ 独立选自氢、甲基、环丙基（任选被甲基取代）、羧基

甲基和(2-4C)烷基(任选被被1或2个取代基取代,这些取代基独立选自氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、羧基、(1-4C)烷氧基和羟基;其中(1-4C)烷基氨基或二-(1-4C)烷基氨基可任选在(1-4C)烷基链上被羧基取代);或者R⁶⁰或R⁷⁰可形成4、5或6元的碳连接的饱和杂环基,包含1或2个独立选自O、N和S的杂原子,其中-CH₂-可任选被-C(O)-替代,并且其中环中的硫原子可任选被氧化成S(O)或S(O)₂基团;并且所述环在可用的碳或氮原子上被1或2个(1-4C)烷基任选取代;

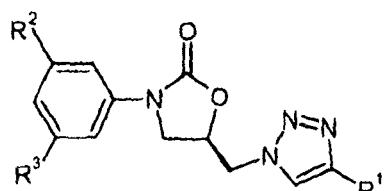
或R⁶⁰和R⁷⁰与它们所连接的氮原子一起形成4、5或6元的饱和杂环,后者任选包含1个独立选自O、N和S的其他杂原子(除了连接的N原子之外),其中-CH₂-可任选被-C(O)-替代,并且其中环中的硫原子可任选被氧化成S(O)或S(O)₂基团;并且所述环在可用的碳或氮原子上任选被1或2个(1-4C)烷基取代(条件是R⁶⁰和R⁷⁰所连接的氮没有因此季铵化);

条件是R⁴⁰和R⁵⁰不能同时是氢。

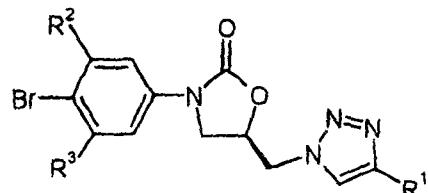
或其药学上可接受的盐或前药;

可通过如下方法制备,该方法包含以下步骤:

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述,通过与碱金属溴酸盐、溴化物和酸进行反应,将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物;

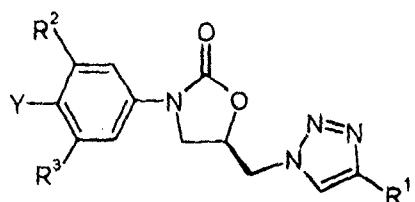


(VIIa)

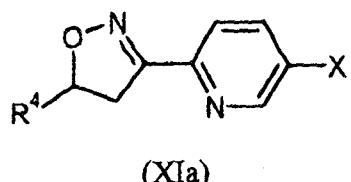


(VIIIa)

b) 制备式(X)的锡或硼衍生物,其中Y是三烷基锡或硼酸或硼酸酯取代基;

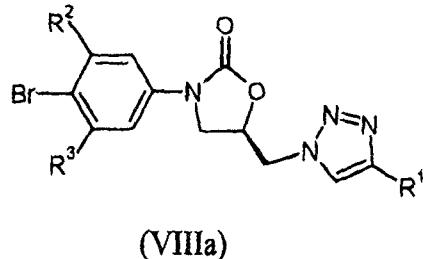
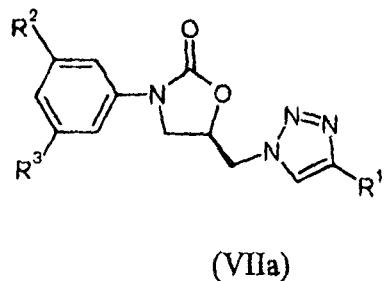


c) 与式(XIa)化合物偶联，其中 R^4 是 $-CH_2NR^{40}R^{50}$ 或其受保护的
变型基团、或其前体，X是溴代或碘代；

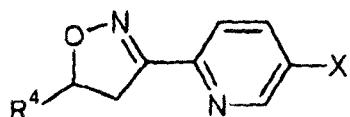


d) 任选脱保护或者转化取代基 R^4 形成式(XII)化合物；
此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。
式(XII)化合物可通过另外一种替代方法制备，该方法包含以下步
骤：

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述，通过与碱金属溴酸盐、
溴化物和酸进行反应，将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物；



b') 与式(XIa)化合物偶联，其中 R^4 是 $-CH_2NR^{40}R^{50}$ 或其受保护的
变型基团、或其前体，X是三烷基锡或硼酸或硼酸酯取代基；



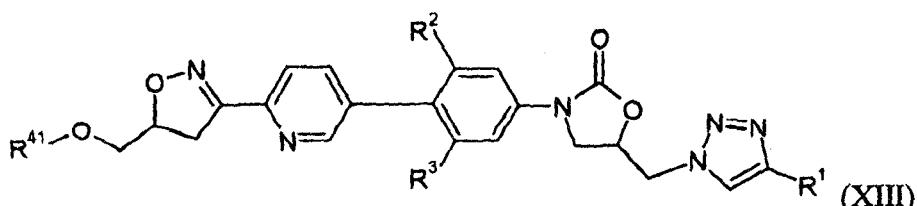
c') 任选脱保护或者转化取代基 R^4 形成式(XII)化合物；

此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。

应当理解的是，如本文任何定义中所确定的，4、5 或 6 元的、饱和或部分未饱和的杂环包含 1 或 2 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子（不论那些杂原子是否为连接的 N 原子），它不包含任何的 O-O、O-S 或 S-S 键。

在步骤 d) 基团 R^4 的转化实例包括例如通过剩余 NH 的烷基化或酰基化，将 R^4 是 $-CH_2NHR^{40}$ 的化合物转化成 R^4 是 $-CH_2NR^{40}R^{50}$ 、 R^{50} 是烷基或酰基的化合物。

式(XIII)化合物



其中：

R_2 和 R_3 独立选自氢和氟；

R^1 选自氢、卤素、氨基、甲基、氨基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和 $-Si[(1-4C)烷基]_3$ ；

R^{41} 选自甲基、氨基甲基、羧基甲基、 $-CH_2C(O)NR^{51}R^{61}$ 和 (2-4C) 烷基[任选被 1 或 2 个取代基取代，这些取代基独立选自羟基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基(1-4C) 烷氧基、羟基(2-4C) 烷氧基、氨基、 $-OC(O)R^{51}$ 、羧基、 $-C(O)NR^{51}R^{61}$ 、 $-S(O)_2R^{51}$ 、 $-S(O)_2NR^{51}R^{61}$ 、 $-NR^{51}R^{61}$ 、 $-NHC(O)R^{51}$ 和 $-NHS(O)_2R^{51}$]；

R^{51} 和 R^{61} 独立选自氢、甲基、环丙基（任选被甲基取代）、羧基甲基和 (2-4C) 烷基（任选被 1 或 2 个取代基取代，这些取代基独立选

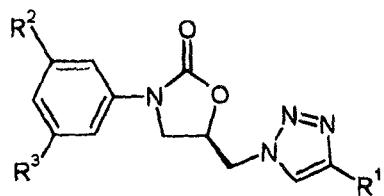
自氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、羧基、(1-4C)烷氧基和羟基；其中(1-4C)烷基氨基或二-(1-4C)烷基氨基可任选在(1-4C)烷基链上被羧基取代)；

或 R^{51} 和 R^{61} 与它们所连接的氮原子一起形成 4、5 或 6 元的饱和杂环，后者任选包含 1 个独立选自 O、N 和 S 的其他杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中- CH_2- 可任选被-C(O)-替代，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成 S(O)或 S(O)₂ 基团；并且所述环在可用的碳或氮原子上任选被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代（条件是 R^{51} 和 R^{61} 所连接的氮没有因此季铵化）；

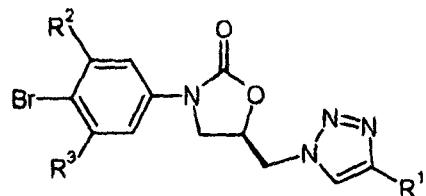
或药学上可接受的盐或其前药；

可通过如下方法制备，该方法包含以下步骤：

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述，通过与碱金属溴酸盐、溴化物和酸进行反应，将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物；

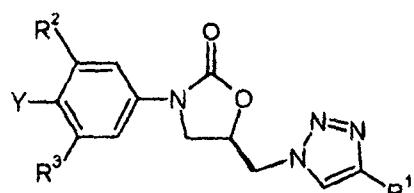


(VIIa)



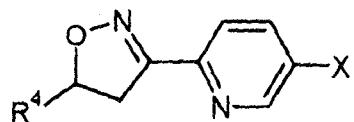
(VIIIa)

b) 制备式(X)的锡或硼衍生物，其中 Y 是三烷基锡或硼酸或硼酸酯取代基；



(X)

c) 与式(XIa)化合物偶联，其中 R^4 是- CH_2OR^{41} 或其受保护的变型基团、或其前体，X 是溴代或碘代；



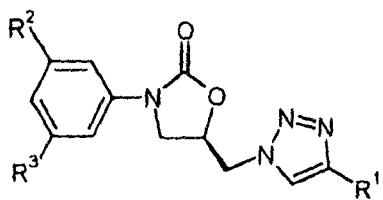
(XIa)

d) 任选脱保护或者转化取代基 R^4 形成式(XIII)化合物；

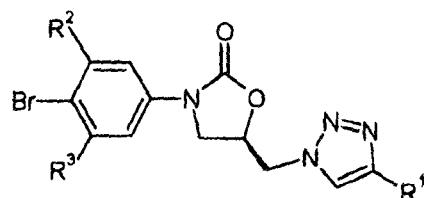
此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。

式(XIII)化合物可通过另外一种替代方法制备，该方法包含以下步骤：

a) 如以上的任何方面或实施方案中所述，通过与碱金属溴酸盐、溴化物和酸进行反应，将式(VIIa)化合物转化成式(VIIIa)化合物；

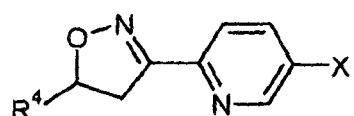


(VIIa)



(VIIIa)

b') 与式(XIa)化合物偶联，其中 R^4 是 $-CH_2OR^{41}$ 或其受保护的变形基团、或其前体，X是三烷基锡或硼酸或硼酸酯取代基；和

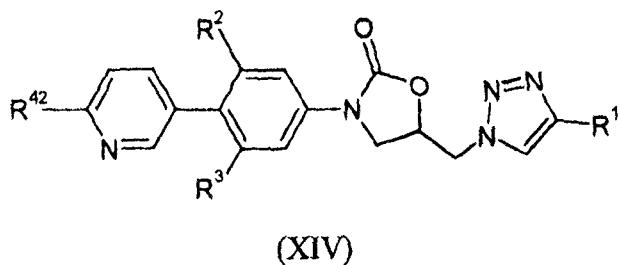


(XIa)

c') 任选脱保护或者转化取代基 R^4 形成式(XIII)化合物；

此后如果必要的话，制备其药学上可接受的盐或前药。

本发明的方法还可用于合成式(XIV)化合物：



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义；

R^{42} 是(1-4C)烷基[任选被1或2个取代基取代，这些取代基独立选自羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基、羟基(2-4C)烷氧基、-C(O)OR⁵³、-C(O)R⁵³、-OC(O)R⁵³、羧基、-C(O)NR⁵³R⁶³、-OC(O)NR⁵³R⁶³、-S(O)₂R⁵³、-S(O)₂NR⁵³R⁶³、-NR⁵³R⁶³、-NHC(O)R⁵³和-NHS(O)₂R⁵³；任选还被环丙基取代]；或

R^{53} 和 R^{63} 独立选自氢、甲基、环丙基（任选被甲基取代）、羧基甲基和(2-4C)烷基（任选被1或2个取代基取代，这些取代基独立选自氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、羧基、(1-4C)烷氧基和羟基）；

或者 R^{53} 和 R^{63} 与它们所连接的氮原子一起形成4、5或6元的、饱和或部分未饱和的杂环，后者任选包含1个独立选自O、N和S的其他杂原子（除了连接的N原子之外），其中-CH₂-可任选被-C(O)-替代，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成S(O)或S(O)₂基团；并且所述环在可用的碳或氮原子上任选被1或2个(1-4C)烷基取代（条件是 R^{53} 和 R^{63} 所连接的氮没有因此季铵化）；

或者 R^{53} 和 R^{63} 与它们所连接的氮原子一起形成咪唑环，并且所述环在可用的碳原子上任选被1或2个(1-4C)烷基取代；

或者 R^{42} 是-C(O)R⁵⁴；或者

R^{42} 选自-C(H)=N-OR⁸⁴、-C(R⁵⁴)=N-OH 和-C(R⁵⁴)=N-OR⁸⁴；

R^{54} 是(1-6C)烷基（被1或2个取代基取代，这些取代基独立选自羟基、羧基、(1-4C)烷氧基、HET-1 和 NR⁶⁴R⁷⁴）；

或者 R^{54} 是(3-6C)环烷基（任选被1个取代基取代，该取代基选自羟基、羧基、(1-4C)烷氧基和 NR⁶⁴R⁷⁴）；

或者 R^{54} 是HET-1；

R^{64} 和 R^{74} 独立选自氢、甲基、环丙基（任选被甲基取代）、羧基甲基和(2-4C)烷基（任选被 1 个取代基取代，该取代基选自氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、羧基、(1-4C)烷氧基和羟基）；

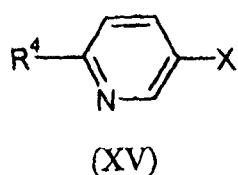
或者 R^{64} 和 R^{74} 与它们所连接的氮原子一起形成 4、5 或 6 元的、饱和或部分未饱和的杂环，后者任选包含 1 个独立选自 O、N 和 S 的其他杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中- CH_2 -可任选被-C(O)-替代，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成 S(O)或 S(O)₂ 基团；并且所述环在可用的碳或氮原子上任选被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代（条件是 R^{64} 和 R^{74} 所连接的氮没有因此季铵化）；

或者 R^{64} 和 R^{74} 与它们所连接的氮原子一起形成咪唑环，并且所述环在可用的碳原子上任选被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代；

R^{84} 是(1-6C)烷基（任选被 1 或 2 个取代基取代，这些取代基独立选自羟基、羧基、(1-4C)烷氧基和 $NR^{64}R^{74}$ ）；

HET-1 是 5 或 6 元的、饱和或部分未饱和的杂环，后者包含 1 或 2 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子，其中- CH_2 -可任选被-C(O)-替代，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成 S(O)或 S(O)₂ 基团；并且所述环在可用的碳或氮原子上任选被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代（条件是氮没有因此季铵化）；

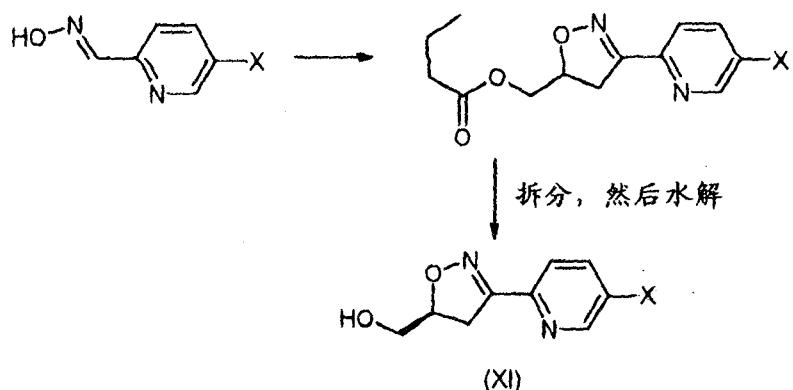
在本发明的最后一个方面中，应当能够理解式(VIIIa)化合物与式(XV)化合物偶联，其中 X 是卤代，例如溴代或碘代：



应当能够理解式(VIIa)、(VIIIa)、(X)、(XII)、(XIII)或(IX)化合物（其中 R^1 是-Si[(1-4C)烷基]₃）可以分别转化成式(VIIa)、(VIIIa)、(X)、(XII)、(XIII)或(IX)的另一种化合物，其中 R^1 选自氢、卤素、氟基、甲基、氟甲基、氯甲基、二氟甲基和三氟甲基，它在任何适当的时候作为一项单独的操作步骤。

由如下所示，肟取代的吡啶衍生物可得到式(XI)化合物，其中 X 是 Br 或 I。肟衍生物本身可由简单的卤代-吡啶衍生物通过醛基-卤代

吡啶而得到。通过本领域任何已知的方法可引入异恶唑环上的手性中心，例如通过如使用酶（例如脂肪酶）进行酯基拆分，实现选择。下文中描述了使用丁酸酯的此类方法，然而应当能够理解还可使用其他的烷基或烯基酯，并且通过酶催化的选择性酯水解作用可以在一个步骤中实现拆分和水解。应当能够理解如以下方案中所示，式(XI)中的X可以在2环系统组合的各处均是相同的，或者在与式(X)化合物偶联之前可以在适当的位置上被替换：



然后通过使用标准化学方法可以对上式(XI)中的羟甲基取代基进行处理，从而形成式(XIa)化合物，其中 R^4 是 $-CH_2OR^{41}$ ；或者通过使用标准化学方法将其转化成式(XIa)化合物，其中 R^4 是 $-CH_2NR^{40}R^{50}$ 。

例如通过对二-卤代吡啶衍生物的官能化（例如通过使用格氏试剂的烷基化）可以得到式(XV)化合物。

以下是本说明书中所涉及的某些取代基和基团的具体合适的涵意。这些涵意可适用于上下文中公开的任何定义和实施方案。为避免出现歧义，所描述的每个类别表示本发明的一个具体和独立的方面。

(1-4C)烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基；(2-4C)烷基的实例包括乙基、丙基、异丙基和叔丁基；(1-6C)烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、戊基和己基；羟基(1-4C)烷基的实例包括羟甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基和3-羟基丙基；羟基(2-4C)烷基的实例包括1-羟基乙基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-羟基异丙基和2-羟基异丙基；(1-4C)烷氧基羰基的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和丙氧基羰基；(2-4C)烯基的实例包括烯丙基和乙烯基；(2-4C)炔基的实例包括乙炔基和2-丙炔基；(1-4C)烷

酰基的实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基；(1-4C)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基；(1-6C)烷氧基和(1-10C)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和戊氧基；(1-4C)烷硫基的实例包括甲硫基和乙硫基；(1-4C)烷基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基和丙基氨基；二-((1-4C)烷基)氨基的实例包括二甲基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-丙基氨基和二丙基氨基；卤素基团的实例包括氟、氯和溴；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基和(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基的实例包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基和3-甲氧基丙氧基；(1-4C)烷酰胺基和(1-6C)烷酰胺基的实例包括甲酰胺基、乙酰胺基和丙酰胺基；(1-4C)烷基S(O)_q-的实例（其中q是0、1或2）包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基磺酰基和乙基磺酰基；羟基-(2-4C)烷氧基的实例包括2-羟基乙氧基和3-羟基丙氧基；(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基的实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基和丙氧基乙基；(1-4C)烷基氨基甲酰基的实例包括甲基氨基甲酰基和乙基氨基甲酰基；二((1-4C)烷基)氨基甲酰基的实例包括二(甲基)氨基甲酰基和二(乙基)氨基甲酰基；卤素基团的实例包括氟、氯和溴；卤代(1-4C)烷基的实例包括卤代甲基、1-卤代乙基、2-卤代乙基、和3-卤代丙基；二卤代(1-4C)烷基的实例包括二氟甲基和二氯甲基；三卤代(1-4C)烷基的实例包括三氟甲基；氨基(1-4C)烷基的实例包括氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基和3-氨基丙基；氨基(1-4C)烷基的实例包括氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基和3-氨基丙基；(1-4C)烷酰氧基的实例包括乙酰氧基、丙酰氧基；(1-6C)烷酰氧基的实例包括乙酰氧基、丙酰氧基和叔-丁酰氧基；(1-4C)烷基氨基羧基的实例包括甲基氨基羧基和乙基氨基羧基；二((1-4C)烷基)氨基羧基的实例包括二甲基氨基羧基和二乙基氨基羧基。

如以下实施例2中所述，在制备上述的式(IX)、(XII)、(XIII)、或(XIV)化合物中，可以在没有分离介入的式(X)锡或硼化合物的条件下实施步骤b)和c)。

本发明的另一个方面包含式(VIII)化合物在制备式(IX)、(XII)、(XIII)或(XIV)化合物的方法中的应用。

实施例

除非另有说明，否则通过以下实施例举例说明本发明，但不限于此，其中：

- (i) 通过真空旋转蒸发进行蒸发，并在过滤除去残余固体后进行后处理；
- (ii) 除非另有说明，否则操作均在环境温度下，即通常在 18-26°C 的范围内进行，并且无须排除空气，或除非是本领域技术人员需要在惰性气氛下进行操作；
- (iii) 除非另有规定，否则均采用柱色谱（采用急骤方法）纯化化合物，在 Merck Kieselgel 二氧化硅 (art.9385) 上进行；
- (iv) 收率只为举例说明而给出，而不一定是可获得的最大收率；
- (v) 本发明最终产品的结构一般通过 NMR 和质谱技术确定[除非另有说明，否则质子磁共振谱通常用 Varian Gemini 2000 波谱仪在 DMSO-d₆ 中进行，操作的场强度为 300MHz，或用 Bruker AM250 波谱仪在场强度为 250MHz 下进行，或用 Bruker DPX400 波谱仪在场强度为 400MHz 下进行；化学位移以相对于用作内标的四甲基硅烷的百万分之几低磁场（δ 标度）记录，峰的多重性表示如下：s，单峰；d，双峰；AB 或 dd，双二重峰；dt，双三重峰；dm，双多重峰；t，三峰，m，多重峰；br，宽峰。飞行时间 (TOF) 质谱数据用 Micromass LCT 质谱仪获得；快原子轰击 (FAB) 质谱数据通常用在电雾化下操作的 Platform 光谱仪（由 Micromass 提供）获得，适当时，收集阳离子数据和阴离子数据]；
- (vi) 各中间体纯化至后续步骤要求的标准，并且足够详细地表征以证实预定的结构是正确的；纯度通过 HPLC、TLC 或 NMR 分析评定，视情况而定，通过红外光谱 (IR)、质谱或 NMR 光谱确定同一性；
- (vii) 其中采用以下缩写：

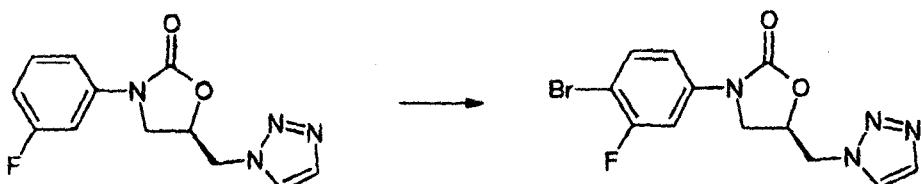
DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺；DMA 为 N,N-二甲基乙酰胺；TLC 为薄层色谱；HPLC 为高压液相色谱；MPLC 为中压液相色谱；DMSO 为二甲基亚砜；CDCl₃ 为氘代氯仿；MS 为质谱；TOF 为飞行时间；ESP 为电雾化；EI 为电子碰撞；CI 为化学电离；APCI 为大气压化学电离；EtOAc 为乙酸乙酯；MeOH 为甲醇；磷酸基 (phosphoryl) 为 (HO)₂-P(O)-O-；亚磷酸基 (phosphiryl) 为 (HO)₂-P-O-；漂白剂

(Bleach) 为“Clorox”6.15%的次氯酸钠；EDAC 为 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺；THF 为四氢呋喃；TFA 为三氟乙酸；RT 为室温；cf.=对照

(viii) 温度表示为°C。

(ix) MP 碳酸酯树脂是用于清除酸的固相树脂，可从 Argonaut Technologies 购得，其化学结构为 $\text{PS}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3^+(\text{CO}_3^{2-})_{0.5}$ 。

实施例 1：(5R)-3-(4-溴代-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮

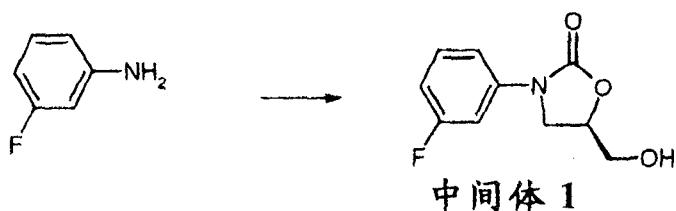


14°C 下，向搅拌的(5R)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮（中间体 3）(2.0g, 7.63mmol) 的乙酸 (6.0mL) 和水 (4.0mL) 溶液中加入 48%w/w 的氢溴酸水溶液 (1.0mL)，随后在 2.5 小时内滴加溴酸钠 (580mg, 3.81mmol) 的水 (3.0mL) 溶液。26°C 下再次搅拌混合物 1.5 小时后，在约十分钟内加入焦亚硫酸钠 (0.435g, 2.29mmol) 的水 (1.0mL) 溶液。将混合物加热至 83°C，得到澄清溶液，随后将其冷却至 5°C。再搅拌得到的淤浆 1 小时，随后通过过滤分离固体产物，用水 (4.0mL) 洗涤三次，在真空条件最高至 50°C 下干燥，得到标题化合物 (2.4g)。

MS (TOF): $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{FBr}^{79}$ 为 341.0043 (M+1); 计算值为 341.0049
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.9 (dd, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.8 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.3 (ddd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (d, 1H)。

按照如下方法制备实施例 1 的中间体：

中间体 1：(5R)-5-(羟甲基)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮

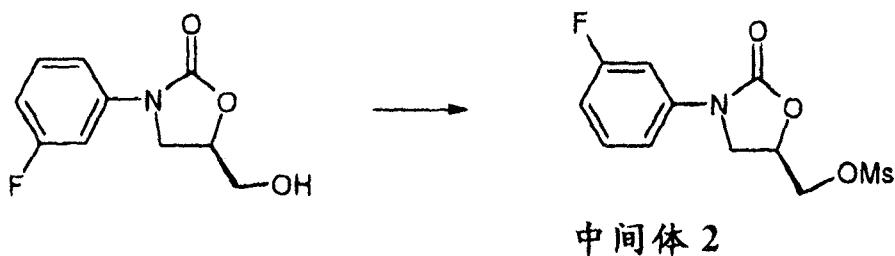


将搅拌的 3-氟苯胺 (45.68g, 0.41mol) 的甲苯 (447mL) 溶液加热至 30°C, 并且用吡啶 (39.1ml, 0.48mol) 进行处理。在约 0.5 小时内加入氯甲酸异-丁基酯 (62ml, 0.48mol), 30°C 下搅拌混合物约 3 小时。加入水 (134mL) 并在 30°C 下搅拌混合物, 随后分离各层。再次用水 (134mL) 洗涤有机层, 然后在减压条件下进行蒸馏, 直至收集约 210mL 的馏出物。

用甲苯 (376mL) 和四氢呋喃 (376mL) 稀释搅拌的残留物, 然后将其冷却至 -10°C。在 50 分钟内加入正丁基锂的甲苯溶液 (24.5%w/w, 3.3M, 113.6ml, 0.377mol), 随后加入 R-缩水甘油丁酸酯 (57.3ml, 0.40mol)。在约 3 小时内将混合物加热至 40°C。保持该温度 1.5 小时, 随后加入甲醇 (192.6mL)。将得到的澄清溶液加入到乙酸 (24.5mL) 和水 (170mL) 的混合物中, 使各层分离。将有机提取物与水 (250mL) 一起搅拌过夜, 分离, 然后再次用水 (100mL) 洗涤, 随后在减压条件下进行蒸馏, 得到约 400mL 浓缩物, 然后在约 16 小时内将其冷却至 0°C, 在该温度下继续搅拌 4 小时, 得到悬浮液。通过过滤分离固体, 用甲苯 (50mL) 洗涤, 在真空条件最高至 40°C 下干燥, 得到标题化合物 (61.97g)。

MS (TOF): C₁₀H₁₀NO₃F 为 212.0729 (M+1); 计算值为 212.0723
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3.6 (ddd, 1H), 3.7 (ddd, 1H), 3.8 (dd, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (t, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (ddd, 1H), 7.4 (td, 1H), 7.5 (dt, 1H)。

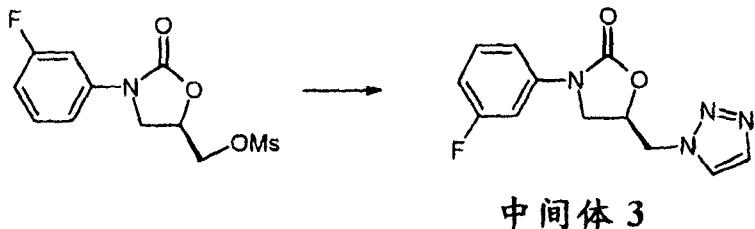
中间体 2: [(5R)-3-(3-氟苯基)-2-氧化-1,3-𫫇唑烷-5-基]甲基甲磺酸酯



将搅拌的(5R)-5-(羟甲基)-3-(3-氟苯基)-1,3-𫫇唑烷-2-酮 (20.0g, 0.095mol) 的甲苯 (300mL) 悬浮液加热至 85°C, 得到溶液, 加入三乙胺 (20.17ml, 0.142mol)。将溶液冷却至 68°C, 在 10 分钟内加入甲磺酰氯 (9.2ml, 0.118mol)。将水加入至混合物中, 75°C 下搅拌混合物 0.5 小时。然后在约 2 小时内将混合物冷却至 15°C, 得到淤浆产物。通过过滤分离固体, 用水 (200mL) 洗涤, 干燥得到标题化合物 (27.3g)。

MS (TOF): C₁₁H₁₂NO₅FS 为 290.0506 (M+1); 计算值 290.0498
¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3.3 (s, 3 H), 3.8 (dd, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.5 (dd, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (ddd, 1H), 7.4 (td, 1H), 7.5 (dt, 1H)。

中间体 3: (5R)-3-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-𫫇唑烷-2-酮



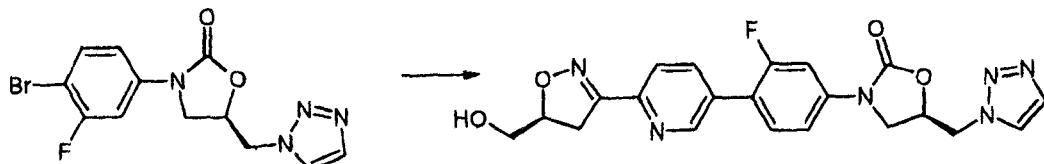
将搅拌的[(5R)-3-(3-氟苯基)-2-氧化-1,3-𫫇唑烷-5-基]甲基甲磺酸酯 (25g, 0.086mol) 和叠氮化钠 (6.18g, 0.095mol) 的 N-甲基-吡咯烷酮 (250mL) 悬浮液加热至 95°C, 保持约 3 小时, 然后冷却至 20°C。过滤混合物, 向滤液中加入(三甲基甲硅烷基)乙炔 (24.9ml, 0.172mol)。将混合物加热至 135°C, 保持该温度 5 小时。在此期间, 分别在 2.5 小时和 3.5 小时后再次加入两份(三甲基甲硅烷基)乙炔

(2.0mL)。加入水(10mL)并继续加热0.5小时。将反应混合物冷却至125°C，加入水(10mL)和(三甲基甲硅烷基)乙炔(2.0mL)，然后在125°C下继续加热2小时。将反应冷却至25°C，减压条件下进行蒸发，得到油状残留物。用乙酸(95mL)和水(25mL)稀释残留物，搅拌条件下将其加热至91°C，保持5.5小时，然后冷却至30°C。将混合物加热至61°C，在1小时内加入水(300mL)，然后在约2.5小时内冷却至15°C，得到产物的悬浮液。通过过滤分离粗产物，用水(50mL)洗涤三次，然后在乙酸(95mL)和水(245mL)的混合物中重结晶。通过过滤分离产物，用水(50mL)洗涤三次，在真空条件下最高至40°C下干燥，得到标题化合物(5.53g)。

MS (TOF): C₁₂H₁₁N₄O₂F 为 263.0939 (M+1); 计算值 263.0944

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3.9 (dd, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.8 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (ddd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (d, 1H)。

实施例 2：转化成(5R)-3-[3-氟-4-[(5S)-5-羟甲基-4,5-二氢异恶唑-3-基]-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮



向搅拌的(5R)-3-(4-溴代-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-𫫇唑烷-2-酮(实施例1)(60.0g, 0.175mol)、乙酸钾(49.41g, 0.498mol)和二(邻二叔氧基)二硼(bis(pinacolato)diboron)(51.11g, 0.199mol)在1,4-二𫫇烷(750mL)中的混合物中加入1,1'-[二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷配合物(2.74g, 0.0033mol)，将得到的混合物加热至82°C。保持该温度21小时，然后将混合物冷却至25°C，接着进行过滤。用1,4-二𫫇烷(180mL)洗涤固体，并且向滤液与洗出液的合并液中加入[(5S)-3-(5-溴代吡啶-2-基)-4,5-二氢异恶唑-5-基]甲醇(中间体5, 42.7g, 0.166mol)和1,1'-[二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷配合物(0.68g, 0.00083mol)，然后加入碳酸钾(45.9g, 0.332mol)的水(300mL)溶液。搅拌得到的二相混合物，在80°C下加热1.5小

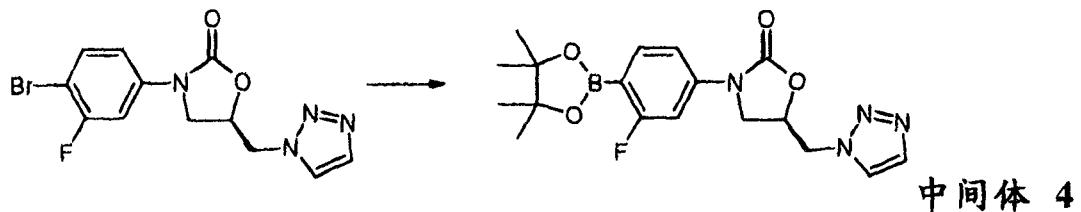
时。冷却至 50°C 后，移除下部的水层，将有机层冷却至 30°C，得到产物的悬浮液，通过过滤进行分离，用 1,4-二噁烷 (180mL) 和水 (60mL) 的混合物、水 (60mL)、和甲醇 (120mL) 洗涤，然后在真空条件最高至至 40°C 下干燥，得到标题混合物 (56.23g)。

MS (TOF): C₂₁H₁₉N₆O₄F 为 439.1535 (M+1); 计算值 439.1530

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3.3 (dd, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (dd, 1H), 4.3 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (d, 2H), 5.0 (t, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (宽 d, 1H), 8.1 (宽 d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.8 (宽 s, 1H)。

实施例 3 -逐步转化成(5R)-3-[3-氟-4-[(5S)-5-羟甲基-4,5-二氢异恶唑-3-基]-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)恶唑烷-2-酮

(i) (5R)-3-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮

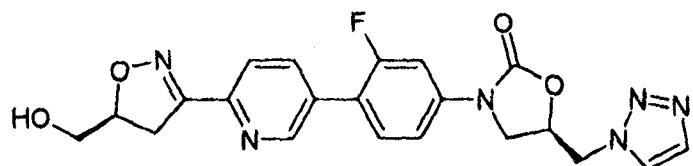


将活性炭 (6.0g) 加入至搅拌的(5R)-3-(4-溴代-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮 (实施例 1) (60.0g, 0.175mol) 的 1,4-二噁烷 (600mL) 溶液中，将混合物加热至 60°C，保持 0.5 小时。将混合物冷却至 30°C 并过滤，用另外的 1,4-二噁烷 (150mL) 洗涤滤饼。将醋酸钾 (65.88g, 0.66mol)、二(频那醇基)二硼 (51.11g, 0.199mol) 和 1,1'-[二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷配合物 (2.74g, 0.0033mol) 加入至滤液与洗出液的合并液中，将得到的混合物加热至 82°C。18 小时后，将反应混合物冷却至 25°C 并过滤，用另一份 1,4-二噁烷 (180mL) 洗涤滤过的固体。在减压条件下将滤液与洗出液的合并液蒸发至干。通过加热至 110°C 将残留物溶于乙酸正丁基酯 (400mL) 中，然后冷却至 40°C，加入活性炭 (6.0g)。将混合物加热至 90°C，趁热通过过滤移出固体。将滤液冷却至环境温度，通过过滤分离固体产物，用乙酸正丁基酯 (200mL) 和异己烷 (400mL)

洗涤，风干得到标题化合物（35.77g）（中间体4）。

MS (TOF): C₁₈H₂₂B₁₁N₄O₄F 为 389.1800 (M+1); 计算值 389.1796
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.3 (s, 12 H), 3.9 (dd, 1 H), 4.2 (t, 1 H), 4.8 (d, 2H), 5.2 (ddd, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (d, 1H)。

(ii)(5R)-3-(3-氟-4-{6-[*(5S*)-5-(羟甲基)-4,5-二氢异恶唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮

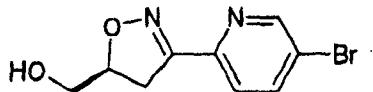


将[(5*S*)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异恶唑-5-基]甲醇（中间体5, 0.277 g, 1.08 mmol)、(5*R*)-3-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮（中间体4）(0.35 g, 0.9 mmol)、碳酸钾(0.622 g, 4.5 mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.1 g, 0.09 mmol)混合并悬浮于DMF(7 ml)和水(1 ml)中。将混合物在75°C下加热2小时，然后倒入冷水(30 ml)中。收集形成的固体，用水轻洗并用二氯甲烷(2×10 ml)洗涤，然后将固体溶于加热的三氟乙醇(2 ml)中，接着通过柱色谱法进行纯化，用在二氯甲烷中的8%甲醇洗脱，得到白色固体状的标题化合物(0.193 g)。

MS (ESP): C₂₁H₁₉FN₆O₄ 为 439.22 (M+1)
¹H NMR (300MHz) (DMSO-d₆) δ: 3.36 – 3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H)。

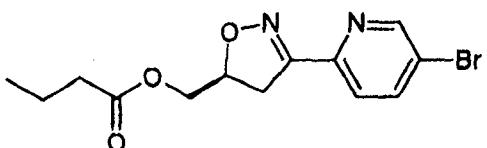
按照以下方法制备实施例2和3中的中间体：

中间体5: [(5*S*)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异恶唑-5-基]甲醇



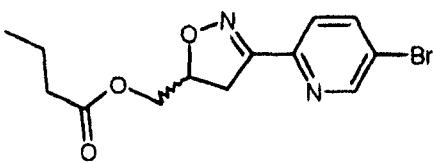
将[(5S)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]甲基丁酸酯（中间体 6, 16.88 g, 0.051 mol) 溶于甲醇 (110 ml) 中。加入 50% 的氢氧化钠水溶液 (3.6 ml, 0.068 mol)。RT 下搅拌溶液 15 分钟，加入 1M HCl (75 ml)，然后真空浓缩至总体积 ~ 100 ml。加入水 (~ 50 ml)，收集白色沉淀物并用水轻洗。用乙酸乙酯萃取滤液两次，合并有机层，通过硫酸钠干燥并蒸发。收集固体残留物，用 10:1 的己烷:乙酸乙酯轻洗，然后与前面的沉淀物混合，接着真空干燥，得到白色结晶状的标题化合物，12.3 g (93%)。手性 HPLC 检测分析表明存在 < 0.5 % 的(-)异构体。 $[\alpha]_D = +139$ ($c = 0.01 \text{ g/ml}$, 在甲醇中)。

中间体 6: (5S)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]甲基丁酸酯



根据与 Chem. Lett. 1993 p.1847 相比较，(+)-异构体确定为(5S)。将外消旋的[3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]甲基丁酸酯（中间体 7, 80 g, 0.244 mol) 溶于丙酮 (4 L) 中，在强烈搅拌下加入 0.1 M 磷酸钾缓冲液 (pH ~ 7) (4 L)，得到澄清的黄色溶液。加入 PS-脂肪酶 (1.45 g, Sigma 目录号 L-9156)，环境温度下轻度搅拌混合物 42 小时。将溶液分成三等份体积，每份约 2.6 L，将每一份用二氯甲烷 (2 x 1 L) 萃取，通过硫酸钠干燥合并的有机相并蒸发。通过急骤柱色谱 (9:1 己烷:乙酸乙酯) 分离未反应的[(5S)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]甲基丁酸酯，得到澄清的黄色油状物 36.4 g (45.5%)。

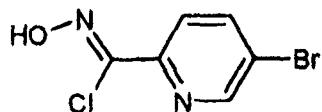
中间体 7: [3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]甲基丁酸酯



将 5-溴-N-羟基吡啶-2-亚氨基代甲酰氯（中间体 8, 46 g, 195.7 mmol）加入至 EtOAc (200 ml) 中，然后加入丁酸烯丙基酯 (145 ml, 1020.4 mmol)，将溶液冷却至 0°C。然后在 1 小时内滴加在 EtOAc (100 ml) 中的三乙胺 (30 ml, 215.8 mmol)。在 0°C 下，搅拌反应物 1 小时，然后加入 EtOAc (1 L)。通过真空过滤移出沉淀，在真空条件下浓缩滤液，得到产物 (65 g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H)。

中间体 8: 5-溴-N-羟基吡啶-2-亚氨基代甲酰氯

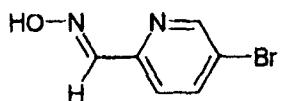


将 5-溴吡啶-2-甲醛肟 (中间体 9, 49.5 g, 246.3 mmol) 溶于 DMF (150 ml) 中，接着加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (39.5 g, 295.5 mmol)。然后将 HCl 气体在溶液中鼓泡 20 秒以开始反应，然后搅拌 1 小时。将反应物倒入蒸馏水 (1 L) 中，通过真空过滤收集沉淀物。用蒸馏水 (2 x 500 ml) 洗涤滤饼，然后于 60°C 下在真空烘箱中 (-30 英寸 Hg) 干燥，得到白色粉末状的产物 (55 g)。

¹H-NMR(300Mz)(CDCl₃) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H)。

注：催泪剂。

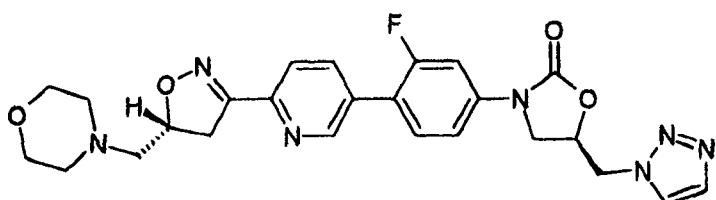
中间体 9: 5-溴吡啶-2-甲醛肟



将 5-溴-吡啶-2-甲醛 (X. Wang 等, Tetrahedron Letters 41 (2000), 4335-4338) (60 g, 322 mmol) 加入至甲醇 (700 ml) 中, 然后加入水 (700 ml), 随后加入盐酸羟胺 (28 g, 403 mmol)。加入碳酸钠 (20.5 g, 193.2 mmol) 的水 (200 ml) 溶液, 搅拌反应物 30 分钟。然后加入水 (500 ml), 过滤沉淀, 并用水 (2 x 300 ml) 洗涤沉淀, 得到预期的产物 (60 g)。

NMR (DMSO-d₆) δ: 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H); 11.84 (s, 1H)。

实施例 4: 逐步转化成(5R)-3-(3-氟-4-{6-[{(5R)-5-(吗啉-4-基甲基)-4,5-二氢异恶唑-3-基]吡啶-3-基}苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮



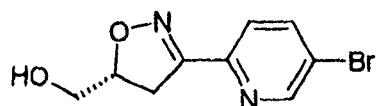
将 4-{[(5R)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异恶唑-5-基]甲基}吗啉 (中间体 12, 320 mg, 0.98 mmol)、(5R)-3-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-恶唑烷-2-酮 (400 mg, 1.03 mmol)、碳酸钾 (中间体 4, 450 mg, 3.26 mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (120 mg, 0.10 mmol) 悬浮于 DMF (5 ml) 和水 (0.5 ml) 中。在 80 °C 下加热混合物 60 分钟, 然后冷却并过滤。用乙腈轻洗固体, 在硅胶上吸附合并的滤液。通过柱色谱 (硅胶, 在二氯甲烷中的 1-10 % 甲醇) 纯化吸附的物质。将得到的灰白色固体 (430 mg) 溶于热的二噁烷 (30 ml) 中, 并且用 HCl (在二噁烷中的 4M 溶液, 0.25 ml, 1 mmol) 进行处理, 得到悬浮液, 用乙醚 (50 ml) 稀释, 然后过滤并用乙醚轻洗。由此得到灰白色固体状的目标化合物的盐酸盐 (400 mg): 熔点: 239 - 245°C。

MS (电雾化): C₂₅H₂₆FN₇O₄ 为 508 (M+1)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.18 (bm, 2H); 3.37 (dd, 1H); 3.49 (bm, 3H); 3.77 (m, 4H); 3.96 (m, 3H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 5.32 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 10.55 (bs, 1H)。

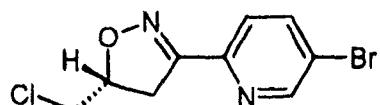
按照以下方法制备实施例 4 中的中间体：

中间体 10: [(5R)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异𫫇唑-5-基]甲醇



将(R,S)-[3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异𫫇唑-5-基]甲醇（通过中间体 7 的水解作用制备，3.1g）溶于热的甲醇（25ml）中，然后通过手性柱（Chiral Pak AS）进行分离，洗脱液为在己烷中的 30% 异丙醇。收集最先从柱上洗脱的目标化合物 [(-) 异构体，1.5g]，同时还伴有 (+) 异构体（第二峰，1.18g）。手性 HPLC 分析表明存在 < 2 % 的 (+) 异构体。 $[\alpha]_D = -125^\circ$ ($c = 0.0076 \text{ g/ml}$ ，在甲醇中)。

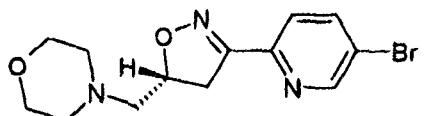
中间体 11: 5-溴-2-[(5R)-5-(氯甲基)-4,5-二氢异𫫇唑-3-基]吡啶



将 [(5R)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氢异𫫇唑-5-基] 甲醇（中间体 10, 0.274 g, 1.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 ml) 中。加入三苯基膦 (0.8 g, 3.05 mmol) 和四氯化碳 (0.6 ml, 6.2 mmol)，在室温下搅拌混合物 2 小时。加入甲醇 (0.5 ml)，浓缩溶液并且通过急骤色谱法 (硅胶，在己烷中的 5-20% 乙酸乙酯) 进行纯化，得到白色固体状的标题化合物 (280 mg)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.42 – 3.73 (m, 4H); 4.98 – 5.08 (m, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.65 (d, 1H)。

中间体 12: 4-[(5R)-3-(5-溴吡啶-2-基)-4,5-二氢异恶唑-5-基]甲基吗啉



将 5-溴-2-[(5R)-5-(氯甲基)-4,5-二氢异恶唑-3-基]吡啶（中间体 11, 0.276 g, 1.0 mmol)、吗啉 (0.9 ml, 10.3 mmol)、碘化四丁铵 (2 mg, 催化剂量) 和 DMSO (0.9 ml) 合并后一起加热至 115°C, 保持 4 小时。用水稀释溶液，然后用乙酸乙酯萃取两次。通过硫酸钠干燥合并的有机层，蒸发得到作为蜡状黄色固体的粗的标题化合物 (320 mg)。

MS (电雾化): C₁₃H₁₆BrN₃O₂ 为 327 (M+1)