

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

A61K 31/42  
C07D261/14

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97192338.8

[43]公开日 1999 年 3 月 17 日

[11]公开号 CN 1211183A

[22]申请日 97.2.19 [21]申请号 97192338.8  
[30]优先权  
[32]96.2.20 [33]US[31]60/001,974  
[32]97.1.21 [33]US[31]08/786,523  
[86]国际申请 PCT/US97/02917 97.2.19  
[87]国际公布 WO97/29747 英 97.8.21  
[85]进入国家阶段日期 98.8.17  
[71]申请人 布里斯托尔－迈尔斯斯奎布公司  
地址 美国新泽西州  
[72]发明人 R·P·波尼尔斯泽克 王学保  
J·S·德普伊 C·R·潘迪特  
K·G·嘉达马瑟蒂 Y·彭德里  
E·J·马蒂纳兹

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 周慧敏

权利要求书 38 页 说明书 46 页 附图页数 0 页

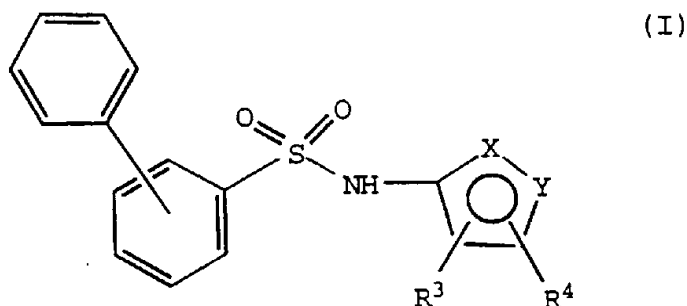
[54]发明名称 联苯基异噻唑磺酰胺的制备方法

[57]摘要

制备联苯基异噻唑磺酰胺和其中间体的方法。本发明也涉及由该方法制备的新的中间体。通过本方法制备的联苯基异噻唑磺酰胺是尤其用于治疗高血压的内皮素拮抗剂。

## 权 利 要 求 书

1. 下式 I 的联苯磺酰胺、其对映体、非对映体及其盐的制备方法:



其中所述联苯基的苯环可独立是未取代的或被一个或多个取代基团取代, 其中:

X 和 Y 之一是 N 则另一个是 O;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自直接连接于环碳原子上并各自独立为:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 取代;

(c) 卤代基;

(d) 羟基;

(e) 氰基;

(f) 硝基;

(g) -C(O)H 或 -C(O)R<sup>5</sup>;

(h) -CO<sub>2</sub>H 或 -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

(i) -Z<sup>4</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

(j) -Z<sup>4</sup>-N(R<sup>10</sup>)-Z<sup>5</sup>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; 或

(k) R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 也可以共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 取代, 与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、不饱和或芳族环;

$R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立是

(a) 氫; 或

5 (b)烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；或

$R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环; 或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是:

(a) 氢;

(b) 卤代基;

15 (c) 羟基;

(d) 烷基;

(e) 链烯基:

(f) 芳基;

(g) 芳烷基;

20 (h) 烷氧基;

(i) 芳氧基;

(j) 芳烷氧基;

(k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;

$$(1) -\text{SH}, -\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6, -\text{S}(\text{O})_m-\text{OH}, -\text{S}(\text{O})_m-\text{OZ}^6, -\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{Z}^6, -$$

25  $\text{O-S(O)}_m\text{OH}$  或  $-\text{O-S(O)}_m-\text{OZ}^6$ ;

(m) 氧代;

(n) 硝基:

(o) 氰基;



(b)烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基；  
或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基，与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；

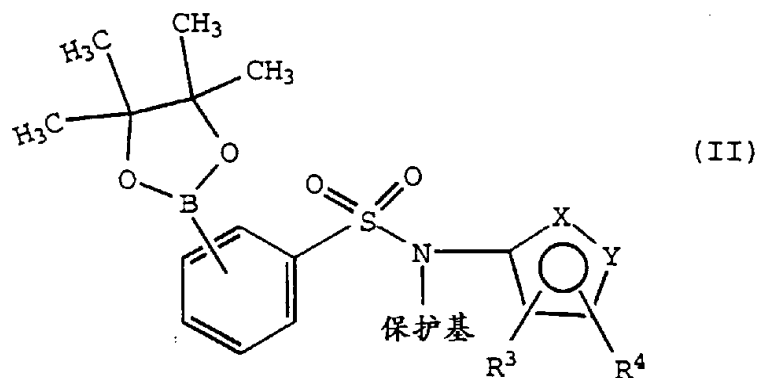
5 每个  $m$  独立是 1 或 2；和

每个  $n$  独立是 0、1 或 2；

所述方法包括的步骤为：

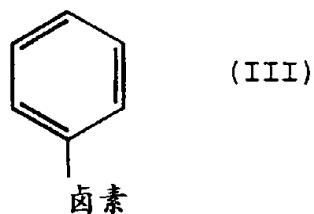
(a)使式 II 频哪醇酯或其盐：

10



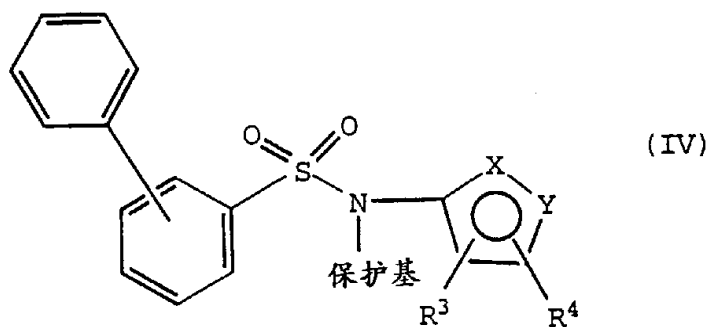
15

其中，所述式 II 的苯环可进一步被取代，其中“保护基”指氮保护基团，与式 III 卤代苯基化合物或其盐接触：



20

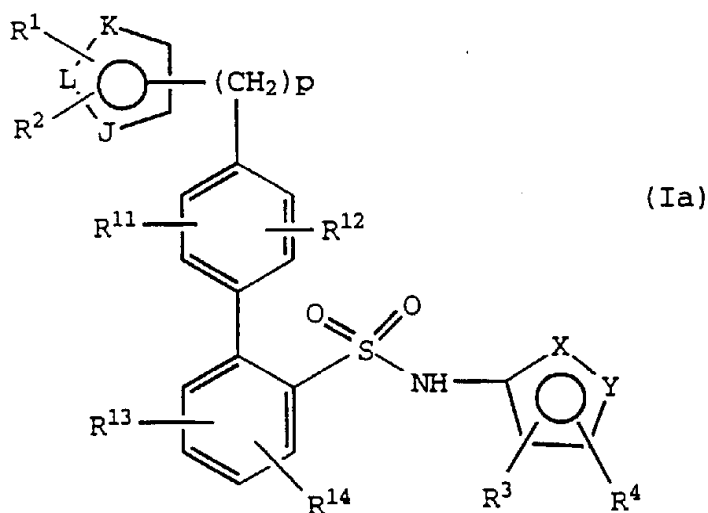
其中所述式 III 的苯环可进一步被取代, 在钯(O)催化剂和任选碱的存在下, 形成氮被保护的式 IV 化合物或其盐:



其中, 所述联苯基团的苯环可以独立是未取代的或用一个或多个取代基团取代; 和

10 (b)将所述式 IV 化合物或其盐的氮去保护, 形成所述的式 I 化合物或其盐。

2.权利要求 1 的方法, 用以制备下式 Ia 化合物:



和其对映体和非对映体及其盐,

其中:

25  $R^1$  和  $R^2$  为各自直接连接于环碳原子上和各自独立选自上述作为

$R^3$  和  $R^4$  所列举的(a)-(j)的基团;

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、  
5 环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可  
用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基;

(d) 卤代基;

(e) 羟基;

10 (f) 氰基;

(g) 硝基;

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

15 (j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、  
 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ; 或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ;

J 是 O、S、N 或  $NR^{15}$ ;

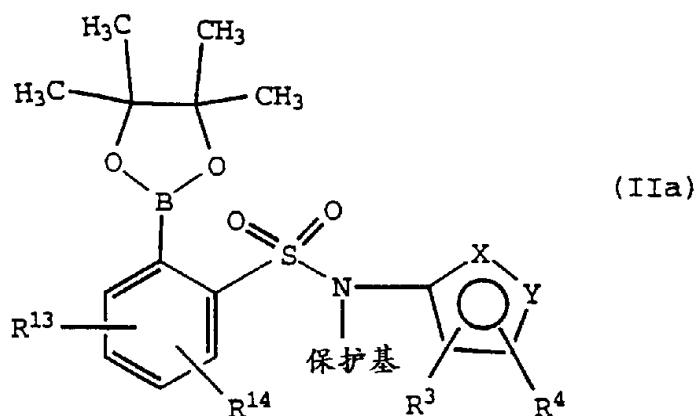
K 和 L 是 N 或 C, 前提至少 K 或 L 之一是 C;

20  $R^{15}$  是氢、烷基、羟基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基; 和

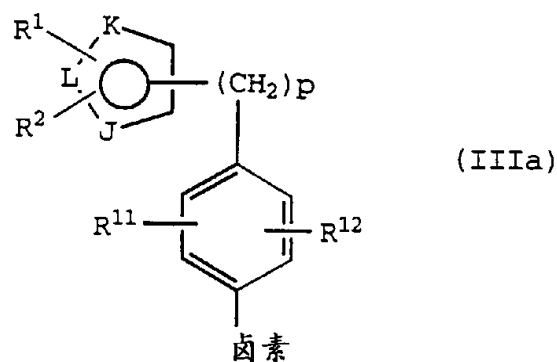
P 是 0 或 1 - 2 的整数;

所述方法包括的步骤为:

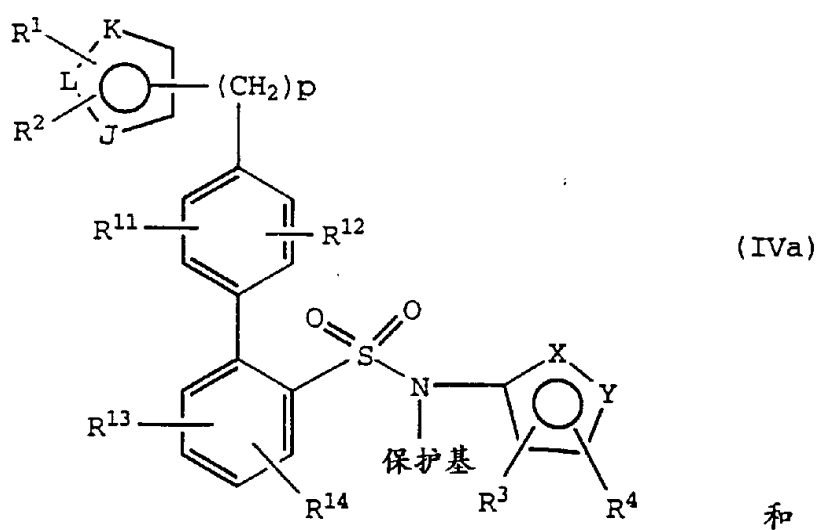
(a) 使式 IIa 频哪醇酯或其盐:



与式 IIIa 卤代苯基化合物或其盐接触:



15 在钨(O)催化剂和任选碱的存在下, 形成氮被保护的式 IVa 化合物或其盐:



25 (b)将所述式 IVa 化合物或其盐的氮去保护, 形成所述式 Ia 化合物

或其盐。

3.权利要求2的方法,其中所述的钨(O)催化剂是钨(II)盐和三苯基膦。

4.权利要求3的方法,其中所述的钨(II)的盐是乙酸钨。

5 5.权利要求2的方法,其中所述的碱是碳酸钾或碳酸钠的水溶液。

6.权利要求2的方法,其中“保护基”是甲氧基乙氧基甲基或2-乙氧基乙基。

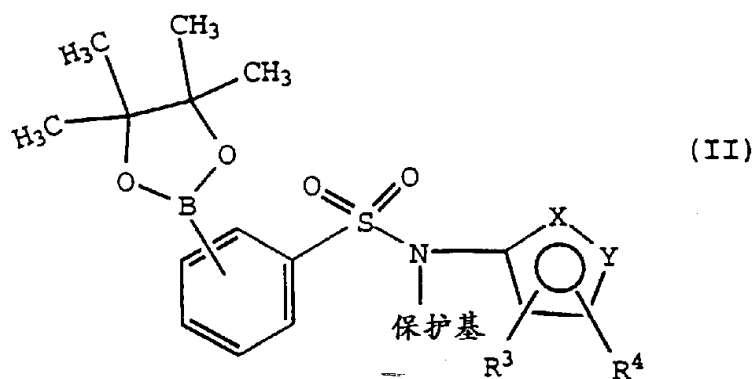
10 7.权利要求2的方法,其中在所述式 IIIa 的化合物或其盐中的卤代基是溴、氯或碘。

8.权利要求2的方法,其中所述式 Ia 的化合物或其盐是从步骤(b)之后的溶液中进行结晶的。

9.权利要求2的方法,其中通过使用螯合剂在步骤(a)之后除去残留的钨。

15 10.权利要求2的方法,其中所述式 IIa 化合物或其盐是 N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(dioxaborolan)-2-基)苯磺酰胺,所述式 IIIa 化合物或其盐是 2-(4-碘代苯基)噁唑,和所述式 Ia 化合物或其盐是 N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺。

20 11.式 II 化合物或其盐:



25 其中所述的式 II 苯环基可以进一步被取代和其中“保护基”指氮保护

基团, 和其中:

X 和 Y 其中一个是 N 则另一个是 O;

$R^3$  和  $R^4$  各自直接连接于环碳原子上并各自独立为:

(a) 氢;

5 (b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 卤代基;

(d) 羟基;

10 (e) 氰基;

(f) 硝基;

(g)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(h)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

(i)  $-Z^4-NR^6R^7$ ;

15 (j)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ; 或

(k)  $R^3$  和  $R^4$  也可以共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、不饱和或芳族环;

20  $R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立是:

(a) 氢; 或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代; 或

25  $R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环; 或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的原子共同组成 3-至

8-元饱和或不饱和环;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是:

- (a) 氢;
- (b) 卤代基;
- (c) 羟基;
- (d) 烷基;
- (e) 链烯基;
- (f) 芳基;
- (g) 芳烷基;

5

10

- (h) 烷氧基;
- (i) 芳氧基;
- (j) 芳烷氧基;
- (k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;

(l)  $-SH$ 、 $-S(O)_nZ^6$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OZ^6$ 、 $-O-S(O)_m-Z^6$ 、-

15

$O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OZ^6$ ;

- (m) 氧代;
- (n) 硝基;
- (o) 氰基;
- (p)  $-C(O)H$  或  $-C(O)Z^6$ ;
- (q)  $-CO_2H$  或  $-CO_2Z^6$ ;
- (r)  $-Z^4-NZ^7Z^8$ ;
- (s)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$ ;
- (t)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-Z^6$ ; 或
- (u)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ ;

20

$Z^4$  和  $Z^5$  各自独立是

- (a) 单键;
- (b)  $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}-$ ;
- (c)  $-Z^9-C(O)-Z^{10}-$ ;

25

- (d)  $-Z^9-C(S)-Z^{10}-$ ;  
 (e)  $-Z^9-O-Z^{10}-$ ;  
 (f)  $-Z^9-S-Z^{10}-$ ;  
 (g)  $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}-$ ;或  
 (h)  $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$ ;

5

$Z^6$  是烷基; 用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基; 链烯基; 炔基; 环烷基; 用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的环烷基; 与苯环稠合的环烷基; 用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基; 环烷基烷基; 环烯基; 环烯基烷基; 芳基; 用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基; 或杂环或取代的杂环;

10

$Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基、或  $Z^7$  和  $Z^8$  共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

15

$Z^9$  和  $Z^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基;

$Z^{11}$  是

(a) 氢; 或

(b) 烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基;

20

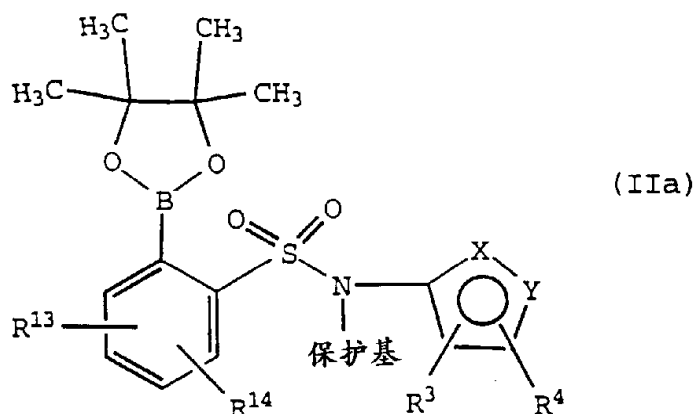
或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

每个 m 独立是 1 或 2; 和

每个 n 独立是 0, 1 或 2。

25

12. 权利要求 11 的式 IIa 化合物或其盐:



其中

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基;

(d) 卤代基;

(e) 羟基;

(f) 氰基;

(g) 硝基;

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

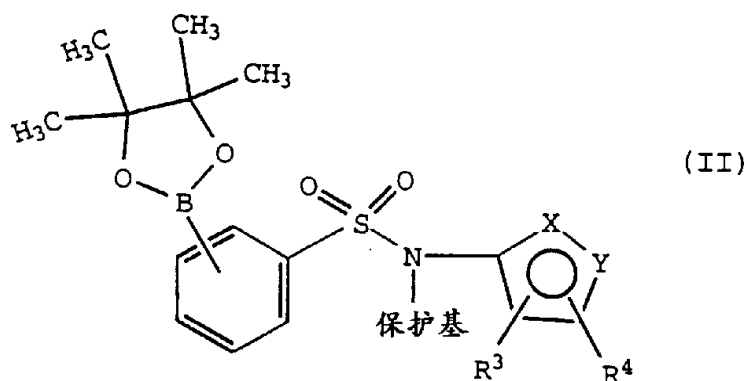
(j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ; 或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ .

13. 权利要求 12 的化合物, 它是 N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺酰胺

14. 式 II 频哪醇酯或其盐的制备方法:



其中所述的式 II 苯环基可以被进一步取代，其中“保护基”指氮保护基团，和其中：

X 和 Y 其中一个是 N 则另一个是 O；

$R^3$  和  $R^4$  各自直接连接于环碳原子上并各自独立为：

(a) 氢；

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

(c) 卤代基；

(d) 羟基；

(e) 氰基；

(f) 硝基；

(g)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ；

(h)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ；

(i)  $-Z^4-NR^6R^7$ ；

(j)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；或

(k)  $R^3$  和  $R^4$  也可以共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、不饱和或芳族环；

$R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立是:

(a) 氢; 或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用 $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 取代; 或

5  $R^6$ 和 $R^7$ 可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用 $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 取代, 与它们所连接的氮原子共同组成3-至8-元饱和或不饱和环; 或 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用 $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 取代, 与它们所连接的原子共同组成3-至8-元饱和或不饱和环;

10  $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 各自独立是:

(a) 氢;

(b) 卤代基;

(c) 羟基;

(d) 烷基;

15 (e) 链烯基;

(f) 芳基;

(g) 芳烷基;

(h) 烷氧基;

(i) 芳氧基;

20 (j) 芳烷氧基;

(k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;

(l)  $-SH$ 、 $-S(O)_nZ^6$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OZ^6$ 、 $-O-S(O)_m-Z^6$ 、 $-O-S(O)_mOH$ 或 $-O-S(O)_m-OZ^6$ ;

(m) 氧代;

25 (n) 硝基;

(o) 氰基;

(p)  $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$ ;

(q)  $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$ ;

- (r)  $-Z^4-NZ^7Z^8$ ;
- (s)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$ ;
- (t)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-Z^6$ ; 或
- (u)  $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ ;

5  $Z^4$  和  $Z^5$  各自独立是:

- (a) 单键;
- (b)  $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}-$ ;
- (c)  $-Z^9-C(O)-Z^{10}-$ ;
- (d)  $-Z^9-C(S)-Z^{10}-$ ;
- 10 (e)  $-Z^9-O-Z^{10}-$ ;
- (f)  $-Z^9-S-Z^{10}-$ ;
- (g)  $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}-$ ;或
- (h)  $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$ ;

15  $Z^6$  是烷基; 用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基; 链烯基; 炔基; 环烷基; 用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧基芳基的 1 - 3 个基团取代的环烷基; 与苯环稠合的环烷基; 用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基; 环烷基烷基; 环烯基; 环烯基烷基; 芳基; 用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基; 或杂环或

20 取代的杂环;

$Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 或  $Z^7$  和  $Z^8$  共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$Z^9$  和  $Z^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基;

25  $Z^{11}$  是

(a) 氢; 或

(b) 烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基;

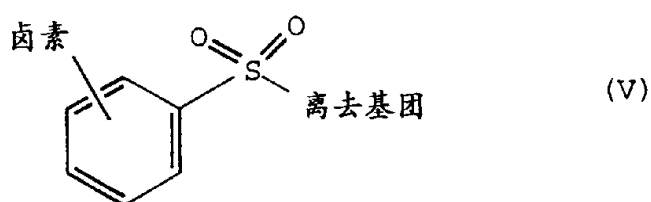
或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基，与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；

每个  $m$  独立是 1 或 2；和

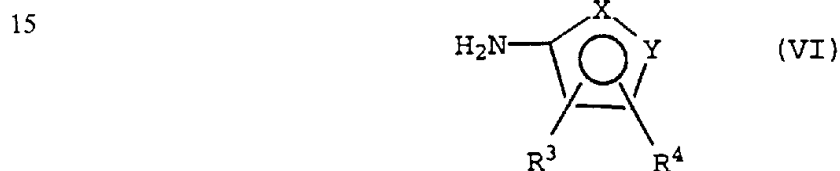
每个  $n$  独立是 0、1 或 2；

5 所述方法包括的步骤为：

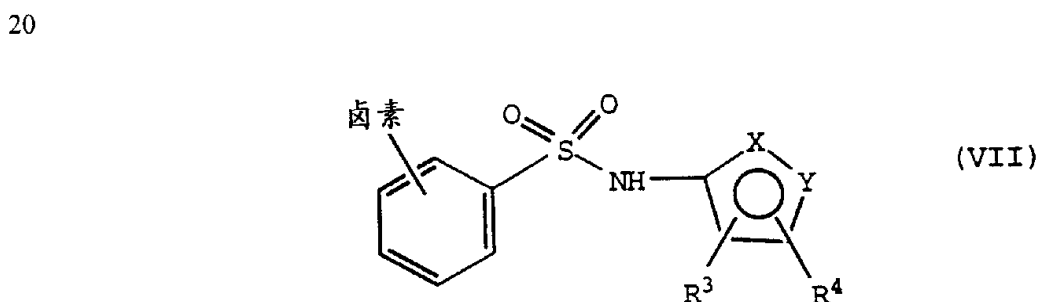
(a)使式 V 化合物或其盐：



其中所述式 V 的苯基可被进一步取代，与式 VI 胺或其盐接触：



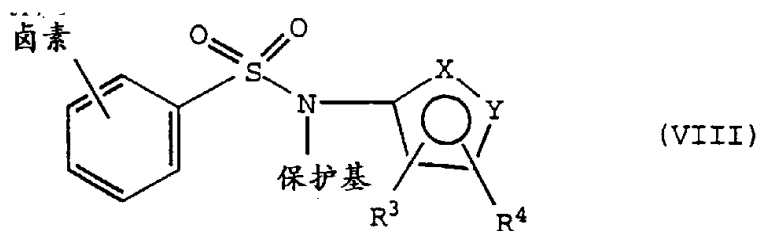
在有机碱和有机溶剂的存在下，形成式 VII 化合物或其盐：



25

其中所述的式 VII 苯基可进一步被取代；

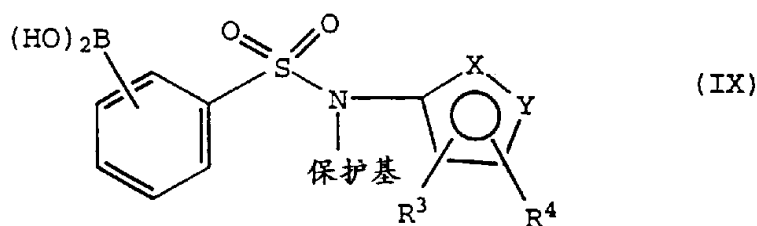
(b)保护所述的式 VII 化合物或其盐的氮，形成式 VIII 化合物或其盐：



其中所述式 VIII 的苯基可以进一步被取代;

(c)用烷基或芳基锂化合物锂化所述的式 VIII 化合物或其盐并使形成的锂化产物与三烷基硼酸酯接触,随后水解,形成式 IX 的硼酸或其盐:

10



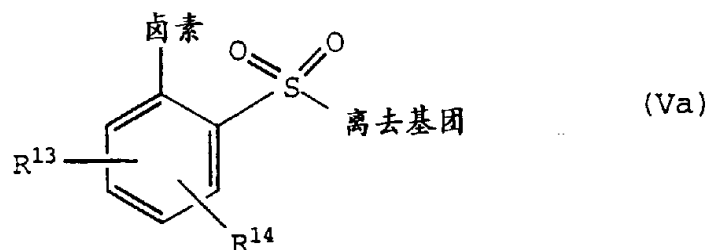
其中所述式 IX 的苯基可以进一步被取代; 和

(d)使所述式 IX 化合物或其盐与频哪醇接触,除去水,从而形成所述式 II 化合物或其盐。

15.权利要求 14 的方法,用以制备式 IIa 频哪醇酯或其盐,该方法包括步骤为:

20

(a)使式 Va 化合物或其盐:



其中

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

5 (c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基;

(d) 卤代基;

(e) 羟基;

(f) 氰基;

(g) 硝基;

10 (h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

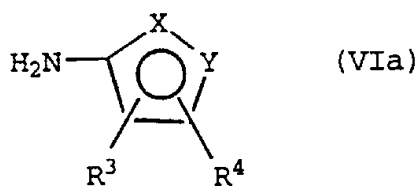
(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

(j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

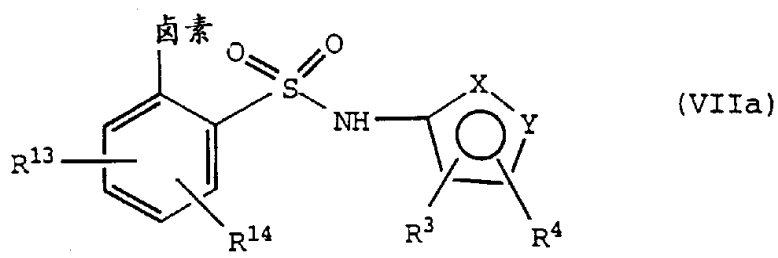
(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ; 或

15 (l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ;

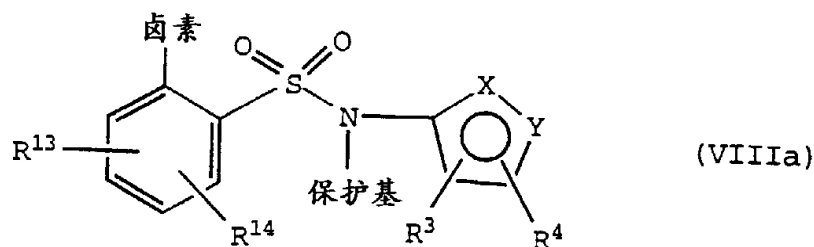
与式 VIa 胺或其盐接触:



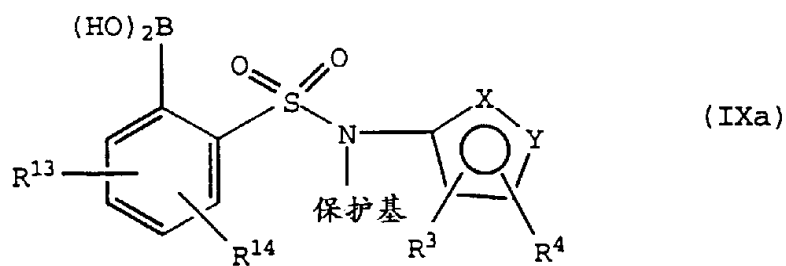
在有机碱和有机溶剂的存在下, 形成式 VIIa 化合物或其盐:



(b)保护所述的式 VIIa 化合物或其盐的氮，形成式 VIIIa 化合物或其盐：



(c)用烷基或芳基锂化合物锂化所述的式 VIIIa 化合物或其盐并使形成的锂化产物与三烷基硼酸酯接触，随后水解，形成式 IXa 的硼酸或其盐：



； 和

(d)使所述式 IXa 化合物或其盐与频哪醇接触，除去水，从而形成所述式 IIa 化合物或其盐。

16.权利要求 15 的方法，其中“保护基”是甲氧基乙氧基甲基或 2-乙氧基乙基。

17.权利要求 15 的方法，其中式 Va 化合物或其盐中的卤代基是溴、氯或碘。

18.权利要求 15 的方法，其中所述的离去基团是卤代基。

19.权利要求 18 的方法，其中所述的离去基团是氯。

20.权利要求 15 的方法，其中步骤(a)中有机碱是胺。

21.权利要求 20 的方法，其中所述的有机碱是吡啶或三烷基胺。

22.权利要求 15 的方法，其中所述的有机溶剂是卤代烷或是也作

为有机溶剂发挥作用的所述的有机碱。

23.权利要求 15 的方法, 其中所述烷基或芳基锂化合物是正丁基锂或苯基锂。

24.权利要求 15 的方法, 其中所述的锂化作用和/或与所述的三烷基硼酸酯接触是在从约 - 40 °C 至约 - 105 °C 温度中进行的。

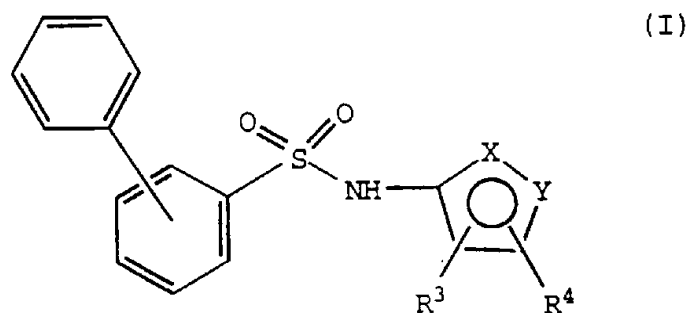
25.权利要求 15 的方法, 其中所述的三烷基硼酸酯是硼酸三异丙酯或硼酸三甲酯。

26.权利要求 15 的方法, 其中所述除去水过程是通过加入干燥剂或与溶剂一起加热通过共沸除水进行的。

27.权利要求 15 的方法, 其中所述的式 IIa 化合物或其盐是 N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺酰胺, 所述式 Va 化合物或其盐是 2-溴代苯磺酰氯和所述的式 VIa 胺或其盐是 5 - 氨基-3,4-二甲基异噁唑。

28.权利要求 15 的方法, 其中所述的式 IIa 频哪醇酯或其盐是在如权利要求 2 中所述, 制备式 Ia 化合物或其盐中使用的。

29.制备式 I 化合物或其盐的方法:



其中所述联苯基的苯环可独立是未取代的或被一个或多个取代基团取代的, 对映体和非对映体和其盐, 其中:

25 X 和 Y 其中一个是 N 则另一个是 O;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自直接连接于环碳原子上并各自独立为:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、

环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

(c) 卤代基；

(d) 羟基；

5 (e) 氰基；

(f) 硝基；

(g)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ；

(h)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ；

(i)  $-Z^4-NR^6R^7$ ；

10 (j)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；或

(k)  $R^3$  和  $R^4$  也可以共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、不饱和或芳族环；

15  $R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立是：

(a) 氢；或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；或

20  $R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的原子共同组成了 3-至 8-元饱和或不饱和环；

25  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是

(a) 氢；

(b) 卤代基；

(c) 羟基；

- (d) 烷基;
- (e) 链烯基;
- (f) 芳基;
- (g) 芳烷基;
- 5 (h) 烷氧基;
- (i) 芳氧基;
- (j) 芳烷氧基;
- (k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;
- (l)  $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OZ}^6$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{Z}^6$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$  或  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{OZ}^6$ ;
- 10 (m) 氧代;
- (n) 硝基;
- (o) 氟基;
- (p)  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$ ;
- 15 (q)  $-\text{CO}_2\text{H}$  或  $-\text{CO}_2\text{Z}^6$ ;
- (r)  $-\text{Z}^4-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;
- (s)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{H}$ ;
- (t)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{Z}^6$ ; 或
- (u)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;
- 20  $\text{Z}^4$  和  $\text{Z}^5$  各自独立是:
- (a) 单键;
- (b)  $-\text{Z}^9-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}^{10}-$ ;
- (c)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$ ;
- (d)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{S})-\text{Z}^{10}-$ ;
- 25 (e)  $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{Z}^{10}-$ ;
- (f)  $-\text{Z}^9-\text{S}-\text{Z}^{10}-$ ;
- (g)  $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$ ; 或
- (h)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}^{10}-$ ;

$Z^6$  是烷基；用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基；链烯基；炔基；环烷基；用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧基芳基的 1 - 3 个基团取代的环烷基；与苯环稠合的环烷基；用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基；环烷基烷基；环烯基；环烯基烷基；  
 5 芳基；用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基；或杂环或取代的杂环；

$Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基、或  $Z^7$  和  $Z^8$  共同为亚烷基或亚链烯基，与它们所连接的  
 10 氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；

$Z^9$  和  $Z^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基；

$Z^{11}$  是

(a) 氢；或

(b) 烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、  
 15 环烯基烷基、芳基或芳烷基；

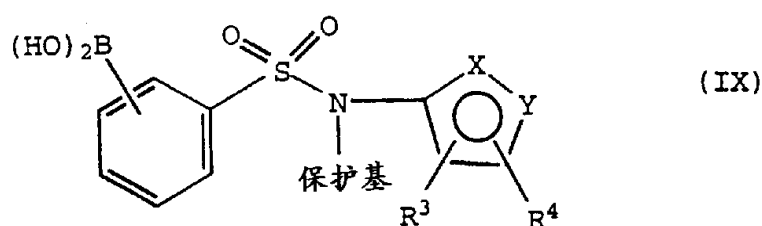
或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基，与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；

每个  $m$  独立是 1 或 2；和

每个  $n$  独立是 0、1 或 2；

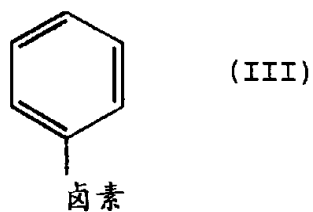
20 该方法包括步骤为：

(a) 使式 IX 的硼酸或其盐：

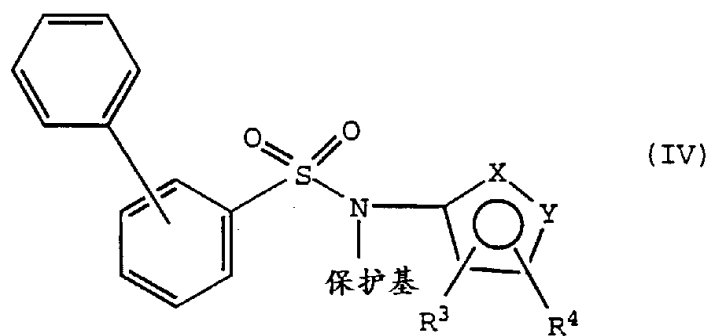


其中所述式 IX 的苯基可以被进一步取代，和其中“保护基”是氮保护

基团，与卤代苯基化合物 III 或其盐接触；



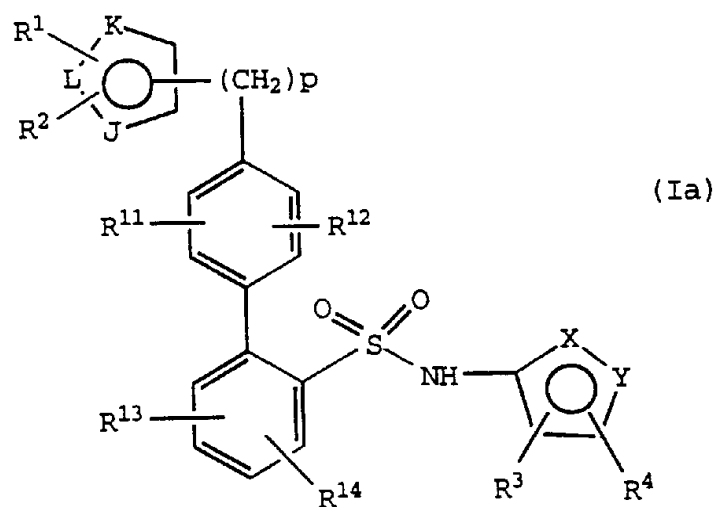
其中所述的式 III 的苯环可以被进一步取代，在钨(O)催化剂和任选碱存在下，形成氮被保护的式 IV 化合物或其盐：



其中所述联苯基的苯环可以独立是未取代的或用 1 个或多个取代基取代的；和

(b)将所述式 IV 化合物或其盐的氮去保护，形成所述的式 I 化合物或其盐。

30.权利要求 29 的方法，用以制备下式 Ia 化合物：



和对映体和非对映体及其盐,

其中:

$R^1$  和  $R^2$  为各自直接连接于环碳原子上和各自独立选自上述作为  $R^3$  和  $R^4$  所列举的(a)-(j)的基团;

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基;

(d) 卤代基;

(e) 羟基;

(f) 氰基;

(g) 硝基;

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

(j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ;或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ;

J 是 O、S、N 或  $NR^{15}$ ;

K 和 L 是 N 或 C, 前提至少 K 或 L 之一是 C;

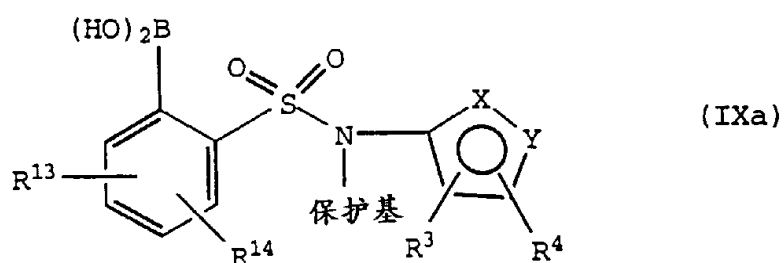
5  $R^{15}$  是氢、烷基、羟基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基; 和

P 是 0 或 1 - 2 的整数;

所述方法包括的步骤为:

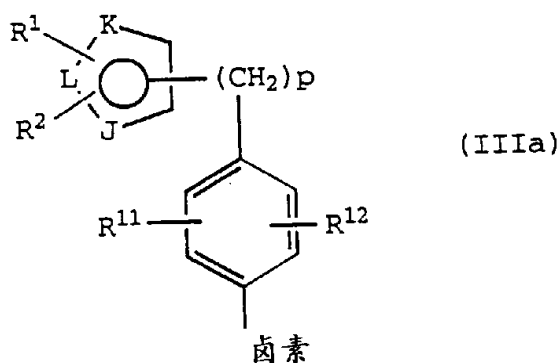
(a)使式 IXa 硼酸或其盐:

10



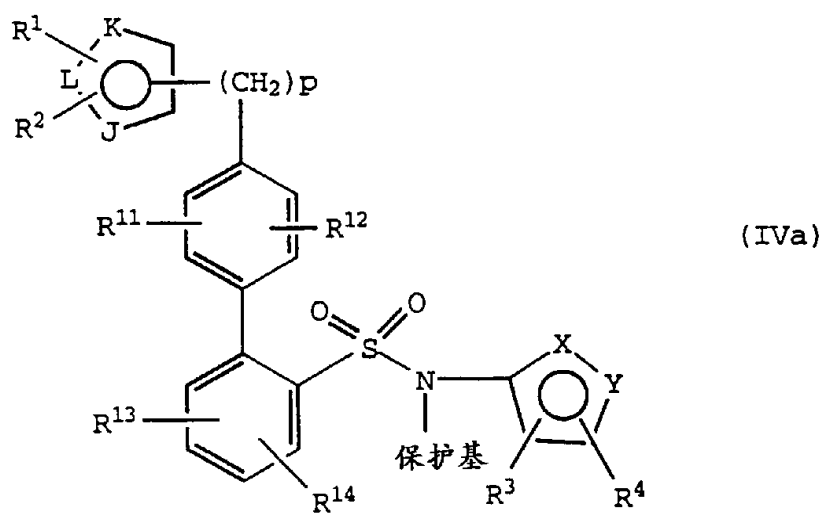
15

与式 IIIa 卤代苯基化合物或其盐接触:



20

25 在钨(O)催化剂和任选碱的存在下, 形成氮被保护的式 IVa 化合物或其盐:

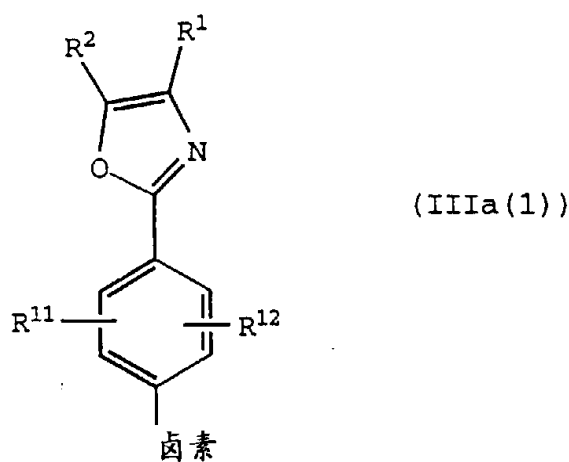


(b)将所述式 IVa 化合物或其盐的氮去保护, 形成所述式 Ia 化合物或其盐。

31.权利要求 30 的方法, 其中所述式 Ia 化合物或其盐是 N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺, 所述的式 IXa 化合物或其盐是 2-二羟硼基-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)-甲基]苯磺酰胺二钠盐和所述的式 IIIa 化合物是 2-(4-碘代苯基)噁唑。

15

32.制备式 IIIa(1)噁唑苯基卤或其盐的方法:



其中:

$R^1$ 、 $R^2$ 各自独立为:

(a)氢;

(b)烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c)卤代基;

(d)羟基;

(e)氰基;

(f)硝基;

(g)-C(O)H 或 -C(O) $R^5$ ;

(h)-CO<sub>2</sub>H 或 -CO<sub>2</sub> $R^5$ ;

(i) - $Z^4$ -N $R^6R^7$ ;

(j) - $Z^4$ -N( $R^{10}$ )- $Z^5$ -N $R^8R^9$ ;

$R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立是:

(a)氢; 或

(b)烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代; 或

$R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环; 或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立是:

(a)氢;

(b)烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可

用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基;

(d) 卤代基;

(e) 羟基;

5 (f) 氰基;

(g) 硝基;

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

10 (j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ; 或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是:

(a) 氢;

15 (b) 卤代基;

(c) 羟基;

(d) 烷基;

(e) 链烯基;

(f) 芳基;

20 (g) 芳烷基;

(h) 烷氧基;

(i) 芳氧基;

(j) 芳烷基氧基;

(k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;

25 (l)  $-SH$ 、 $-S(O)_nZ^6$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OZ^6$ 、 $-O-S(O)_m-Z^6$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OZ^6$ ;

(m) 氧代;

(n) 硝基;

(o) 氰基;

(p)  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$ ;

(q)  $-\text{CO}_2\text{H}$  或  $-\text{CO}_2\text{Z}^6$ ;

(r)  $-\text{Z}^4-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;

5 (s)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{H}$ ;

(t)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{Z}^6$ ; 或

(u)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;

$\text{Z}^4$  和  $\text{Z}^5$  各自独立是:

(a) 单键;

10 (b)  $-\text{Z}^9-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}^{10}-$ ;

(c)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$ ;

(d)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{S})-\text{Z}^{10}-$ ;

(e)  $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{Z}^{10}-$ ;

(f)  $-\text{Z}^9-\text{S}-\text{Z}^{10}-$ ;

15 (g)  $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$ ;或

(h)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}^{10}-$ ;

$\text{Z}^6$  是烷基; 用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基; 链烯基; 炔基; 环烷基; 用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧芳基的 1 - 3 个基团取代的环烷基; 与苯环稠合的环烷基; 用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基; 环烷基烷基; 环烯基; 环烯基烷基; 芳基; 用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基; 或杂环或取代的杂环;

20  $\text{Z}^7$  和  $\text{Z}^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基、或  $\text{Z}^7$  和  $\text{Z}^8$  共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$\text{Z}^9$  和  $\text{Z}^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基;

$\text{Z}^{11}$  是

(a)氢; 或

(b)烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基;

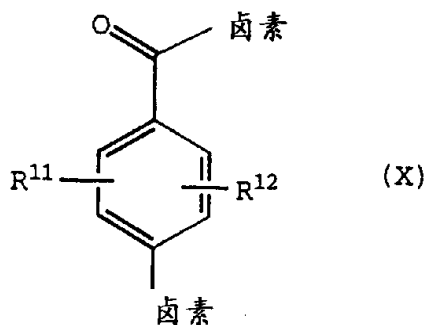
或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

每个 m 独立是 1 或 2; 和

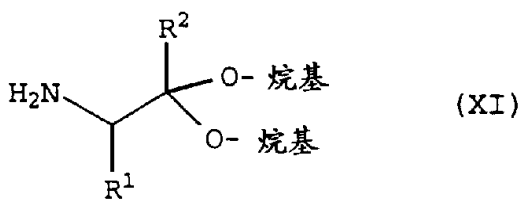
每个 n 独立是 0、1 或 2;

该方法包括步骤为:

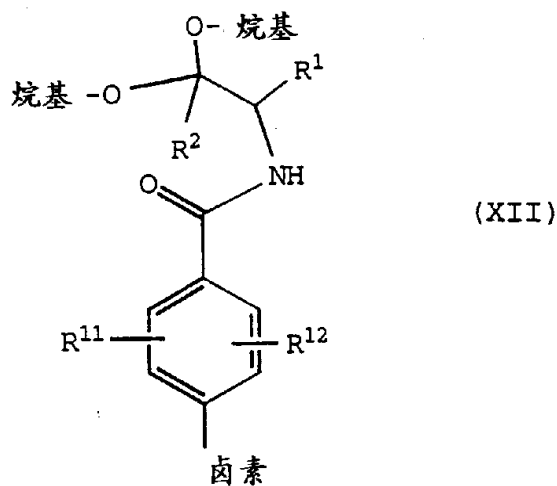
(a)使苯基酰卤 X 或其盐:



与胺缩醛 XI 或其盐接触:



在碱和溶剂的存在下, 形成式 XII 酰胺缩醛或其盐:



(b)在环化剂的存在下，环化所述式 XII 酰胺缩醛或其盐，形成所述的式 IIIa(1)噁唑苯基卤或其盐。

33.权利要求 32 的方法，其中，在所述的式 X 中，所述酰卤部分的卤代基团是氯和所述酰卤部分对位的卤代基是氯、溴、或碘。

34.权利要求 32 的方法，其中式 IIIa(1)的所述噁唑或其盐如权利要求 2 所述，用于制备式 Ia 化合物或其盐。

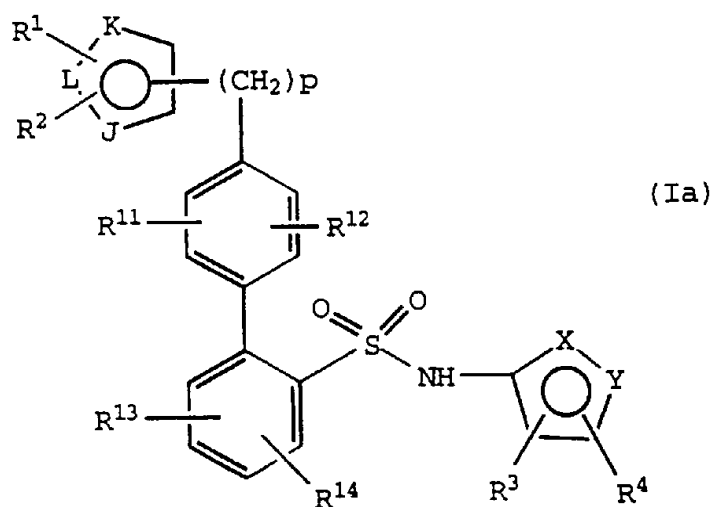
35.权利要求 32 的方法，其中所述缩醛部分的烷基是甲基或乙基。

36.权利要求 32 的方法，其中在步骤(a)中使用的碱是碱金属的碳酸氢盐、碳酸盐或氢氧化物。

37.权利要求 32 的方法，其中所述环化剂是 Eaton 氏试剂，甲磺酸中的  $P_2O_5$  或多磷酸。

38.权利要求 32 的方法，其中所述式 IIIa(1)噁唑苯基卤或其盐是 2-(4-碘代苯基)噁唑，所述的式 X 苯基酰卤或其盐是 4-碘代苯甲酰氯和所述的式 X 胺缩醛或其盐是氨基乙醛缩二甲醇。

39.制备式 Ia 化合物或其盐的方法：



其中:

X 和 Y 其中一个是 N 则另一个是 O;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  各自直接连接于环碳原子上并各自独立为:

(a) 氢;

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 卤代基;

(d) 羟基;

(e) 氰基;

(f) 硝基;

(g)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(h)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

(i)  $-Z^4-NR^6R^7$ ;

(j)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ; 或

(k)  $R^3$  和  $R^4$  也可以共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、不饱和或芳族环;

$R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立是：

(a) 氢；或

5 (b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；或

$R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基，其中  
10 任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是：

(a) 氢；

15 (b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代基；

(d) 卤代基；

(e) 羧基；

20 (f) 氰基；

(g) 硝基；

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ；

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ；

(j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ；  
25

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ；或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是：

- (a) 氢;
- (b) 卤代基;
- (c) 羟基;
- (d) 烷基;
- 5 (e) 链烯基;
- (f) 芳基;
- (g) 芳烷基;
- (h) 烷氧基;
- (i) 芳氧基;
- 10 (j) 芳烷氧基;
- (k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;
- (l)  $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OZ}^6$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{Z}^6$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$  或  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{OZ}^6$ ;
- (m) 氧代;
- 15 (n) 硝基;
- (o) 氰基;
- (p)  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$ ;
- (q)  $-\text{CO}_2\text{H}$  或  $-\text{CO}_2\text{Z}^6$ ;
- (r)  $-\text{Z}^4-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;
- 20 (s)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{H}$ ;
- (t)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{Z}^6$ ; 或
- (u)  $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{NZ}^7\text{Z}^8$ ;
- $\text{Z}^4$  和  $\text{Z}^5$  各自独立是:
- (a) 单键;
- 25 (b)  $-\text{Z}^9-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}^{10}-$ ;
- (c)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$ ;
- (d)  $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{S})-\text{Z}^{10}-$ ;
- (e)  $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{Z}^{10}-$ ;

(f)  $-Z^9-S-Z^{10}-$ ;

(g)  $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}-$ ;或

(h)  $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$ ;

5  $Z^6$  是烷基; 用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基; 链烯基; 炔基; 环烷基; 用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧芳基的 1 - 3 个基团取代的环烷基; 与苯环稠合的环烷基; 用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基; 环烷基烷基; 环烯基; 环烯基烷基; 芳基; 用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基; 或杂环或取代的杂环;

$Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 或  $Z^7$  和  $Z^8$  共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$Z^9$  和  $Z^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基;

15  $Z^{11}$  是

(a) 氢; 或

(b) 烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基;

或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

J 是 O、S、N 或  $NR^{15}$ ;

K 和 L 是 N 或 C, 前提为至少 K 或 L 中的 1 个是 C;

$R^{15}$  是氢、烷基、羟基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基;

每个 m 独立是 1 或 2;

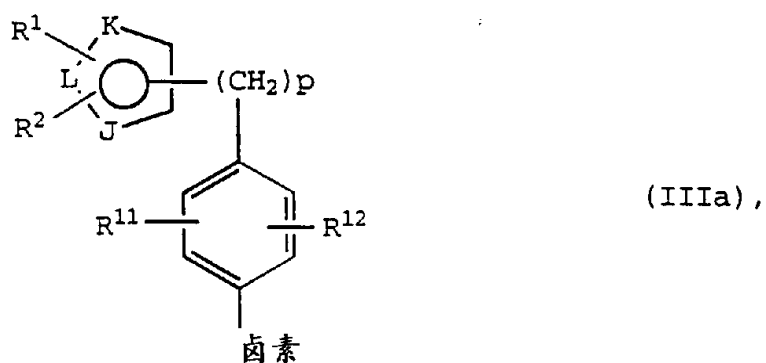
25 每个 n 独立是 0、1 或 2; 和

p 是 0 或 1 - 2 的整数;

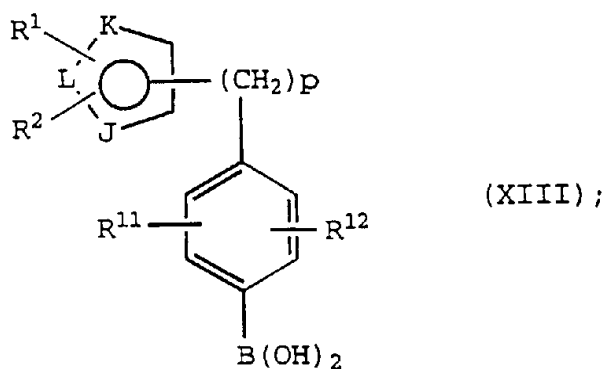
该方法包括步骤为:

(a) 用烷基或芳基锂化合物, 在三烷基硼酸酯存在下, 锂化式 IIIa

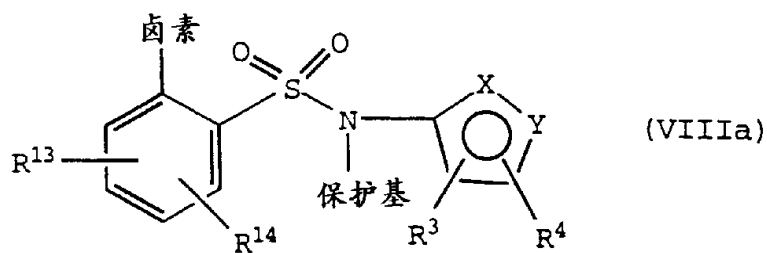
化合物或其盐:



随后水解, 形成式 XIII 硼酸或其盐:

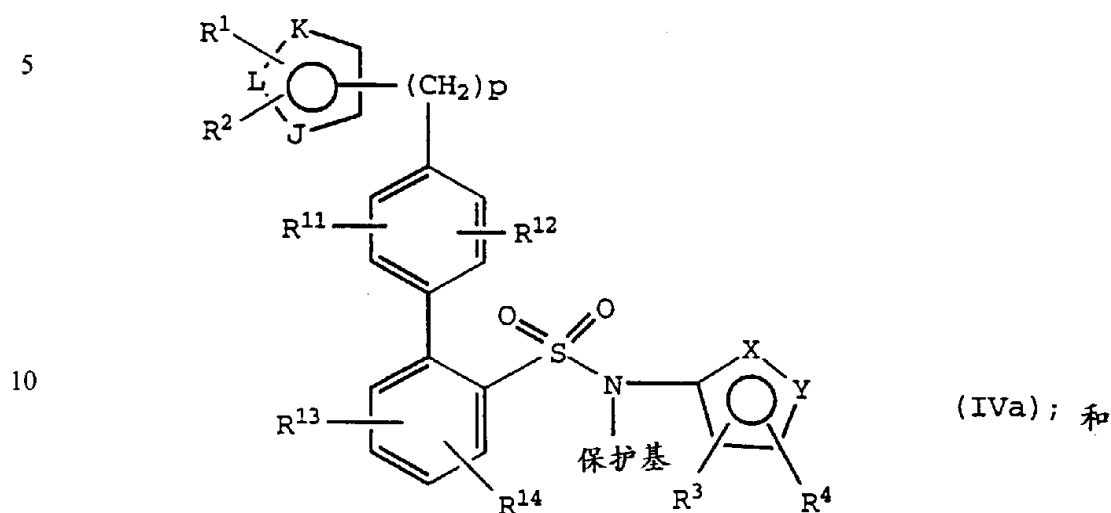


(b)使式 XIII 的硼酸或其盐与式 VIIIa 化合物或其盐接触:



其中“保护基”是氮保护基团, 在钨(O)催化剂和任选的碱存在下, 形

成氮被保护的式 IVa 化合物或其盐:



15 (c)将所述式 IVa 化合物或其盐的氮去保护, 形成所述的式 Ia 化合物或其盐。

40.权利要求 39 的方法, 其中所述式 Ia 化合物或其盐是 N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺, 所述式 IIIa 化合物是 2-(4-碘代苯基)噁唑和所述的式 VIIIa 化合物或其盐是 2-溴代-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯磺酰胺。

20

41.高熔点多晶型化合物 N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺, 具有的熔点大约为 143.07-145.1 °C。

25

# 说明书

## 联苯基异噁唑磺酰胺的制备方法

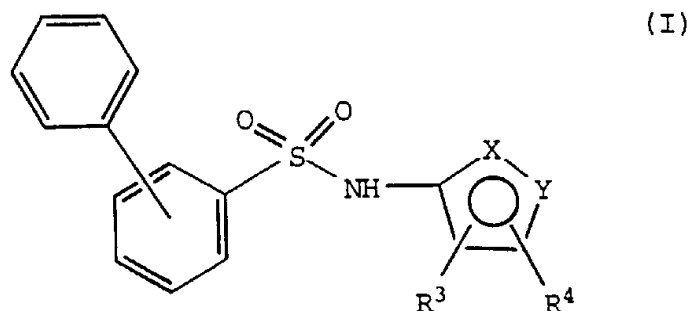
5 本申请对临时美国专利申请序列号 60/011974 (申请日 1996 年 2 月 20 日) 要求优先权, 在此结合到本发明中作为参考。

### 本发明范围

10 本发明涉及制备联苯基异噁唑磺酰胺及其中间体的方法。本发明也涉及通过这些方法制备的新中间体。通过本方法制备的联苯基异噁唑磺酰胺是尤其用于治疗高血压的内皮素(endothelin)拮抗剂。

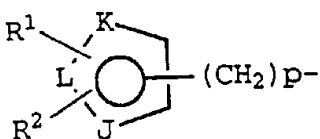
### 本发明简述

15 本方法能制备下式 I 的联苯基磺酰胺、其对映体、非对映体及其盐, 优选药学上可接受的盐:

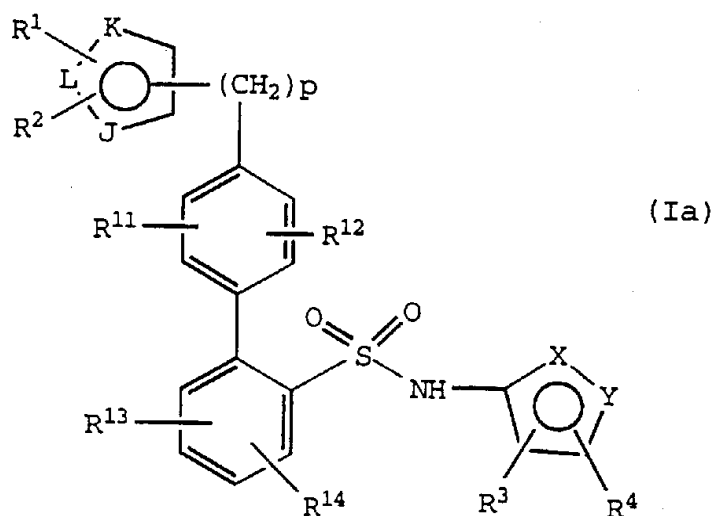


其中所述联苯基的苯环可独立是未取代的或被一个或多个取代基团取代。对于所述联苯基而言, 优选的取代基团包括在此描述的基团  $R^{11}$  至  $R^{14}$ , 尤其是当该联苯基为 2-联苯基时,

25



基团在 4' 位。本发明优选方法能制备下式 Ia 的化合物:



其对映体和非对映体及其盐，优选其药学上可接受的盐。在全篇说明书中，上述符号定义如下：

X 和 Y 其中一个是 N 则另一个是 O；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  各自直接连接于环碳原子上并各自独立为：

(a) 氢；

(b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基，其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代；

(c) 卤代；

(d) 羟基；

(e) 氰基；

(f) 硝基；

(g)  $-C(O)$  或  $-C(O)R^5$ ；

(h)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ；

(i)  $-Z^4-NR^6R^7$ ；

(j)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；或

(k)  $R^3$  和  $R^4$  也可以共同为亚烷基或亚链烯基，其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代，与它们所连接的碳原子共同组成 4-至 8-元饱和、

不饱和或芳族环;

$R^5$  是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代。

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立是

5 (a) 氢; 或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代; 或

$R^6$  和  $R^7$  可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环; 或  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的任何两个可共同为亚烷基或亚链烯基, 其中任何一个可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立是

(a) 氢;

15 (b) 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基, 其中任何基团均可用  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  取代;

(c) 杂环、取代杂环或杂环氧代;

(d) 卤代;

20 (e) 羟基;

(f) 氰基;

(g) 硝基;

(h)  $-C(O)H$  或  $-C(O)R^5$ ;

(i)  $-CO_2H$  或  $-CO_2R^5$ ;

25 (j)  $-SH$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_m-OH$ 、 $-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_m-OR^5$ 、 $-O-S(O)_mOH$  或  $-O-S(O)_m-OR^5$ ;

(k)  $-Z^4-NR^6R^7$ ; 或

(l)  $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立是

- (a) 氢;
- (b) 卤代;
- (c) 羟基;
- 5 (d) 烷基;
- (e) 链烯基;
- (f) 芳基;
- (g) 芳烷基;
- (h) 烷氧基;
- 10 (i) 芳氧基;
- (j) 芳烷基氧基;
- (k) 杂环、取代杂环或杂环氧基;

(l)  $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OZ}^6$ 、 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-Z}^6$ 、 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{OH}$  或  $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-OZ}^6$ ;

- 15 (m) 氧代;
- (n) 硝基;
- (o) 氰基;
- (p)  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$ ;
- (q)  $-\text{CO}_2\text{H}$  或  $-\text{CO}_2\text{Z}^6$ ;
- 20 (r)  $-\text{Z}^4\text{-NZ}^7\text{Z}^8$ ;
- (s)  $-\text{Z}^4\text{-N}(\text{Z}^{11})\text{-Z}^5\text{-H}$ ;
- (t)  $-\text{Z}^4\text{-N}(\text{Z}^{11})\text{-Z}^5\text{-Z}^6$ ; 或
- (u)  $-\text{Z}^4\text{-N}(\text{Z}^{11})\text{-Z}^5\text{-NZ}^7\text{Z}^8$ ;

$Z^4$  和  $Z^5$  各自独立是

- 25 (a) 单键;
- (b)  $-\text{Z}^9\text{-S}(\text{O})_n\text{-Z}^{10}-$ ;
- (c)  $-\text{Z}^9\text{-C}(\text{O})\text{-Z}^{10}-$ ;
- (d)  $-\text{Z}^9\text{-C}(\text{S})\text{-Z}^{10}-$ ;

(e)  $-Z^9-O-Z^{10}-$ ;

(f)  $-Z^9-S-Z^{10}-$ ;

(g)  $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}-$ ;或

(h)  $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$ ;

5  $Z^6$  是烷基; 用选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的 1 - 3 个基团取代的烷基; 链烯基; 炔基; 环烷基; 用选自烷基、芳基、链烯基和烷氧芳基的 1 - 3 个基团取代的环烷基; 稠合苯环的环烷基; 用 1 个或 2 个卤素取代的芳氧基; 环烷基烷基; 环烯基; 环烯基烷基; 芳基; 用亚甲二氧基或选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、  
10 烷氧基和三卤代烷氧基的 1 - 4 个基团取代的芳基; 或杂环或取代的杂环;

$Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基、或  $Z^7$  和  $Z^8$  共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的氮原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

15  $Z^9$  和  $Z^{10}$  各自独立为单键、亚烷基、亚链烯基或亚炔基 (alkynylene);

$Z^{11}$  是

(a) 氢; 或

(b) 烷基、用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、  
20 环烯基烷基、芳基或芳烷基;

或  $Z^7$ 、 $Z^8$  和  $Z^{11}$  中任何两个共同为亚烷基或亚链烯基, 与它们所连接的原子共同组成 3-至 8-元饱和或不饱和环;

J 是 O、S、N 或  $NR^{15}$ ;

K 和 L 是 N 或 C, 前提为至少 K 或 L 中的 1 个是 C;

25  $R^{15}$  是氢、烷基、羟基乙氧甲基或甲氧乙氧甲基;

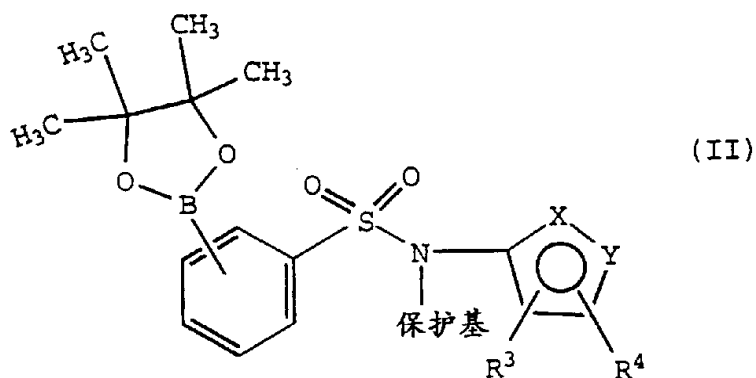
每个 m 独立是 1 或 2;

每个 n 独立是 0、1 或 2; 和

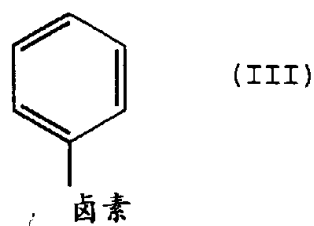
p 是 0 或 1 - 2 的整数。

据此, 通过包括下述步骤的方法可以制备式 I 化合物或其盐:

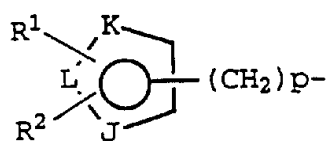
(a)使式 II 频哪醇酯或其盐:



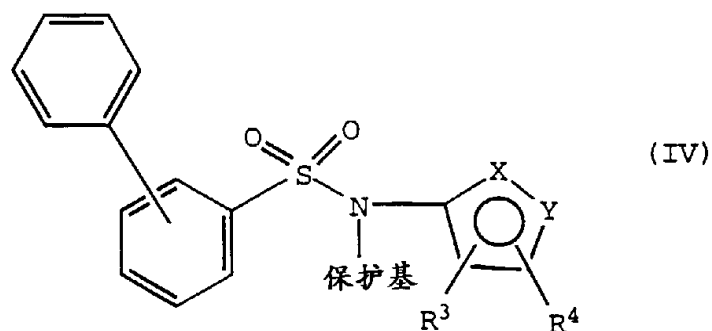
10 其中所述式 II 的苯环可进一步用 1 个或多个在此描述的  $R^{11}$  至  $R^{14}$  基团取代, 与式 III 卤代苯基化合物或其盐接触:



15 其中所述式 III 的苯环可进一步用 1 个或多个在此描述的  $R^{11}$  至  $R^{14}$  基团取代, 尤其是当所述的式 I 化合物或其盐的联苯基团是 2-联苯基时, 基团



20 和碱 (优选) 存在下形成氮被保护的式 IV 化合物或其盐:



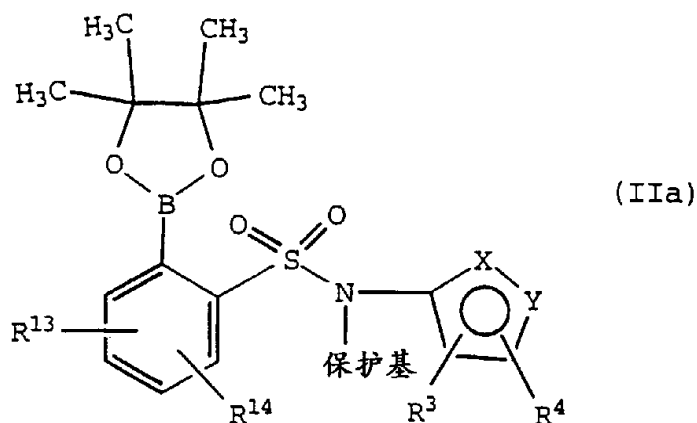
其中联苯基团的苯环可以独立是未取代的或用一个或多个取代基团取代；和

(b)使所述式 IV 化合物或其盐的氮去保护形成式 I 的所述化合物或其盐。

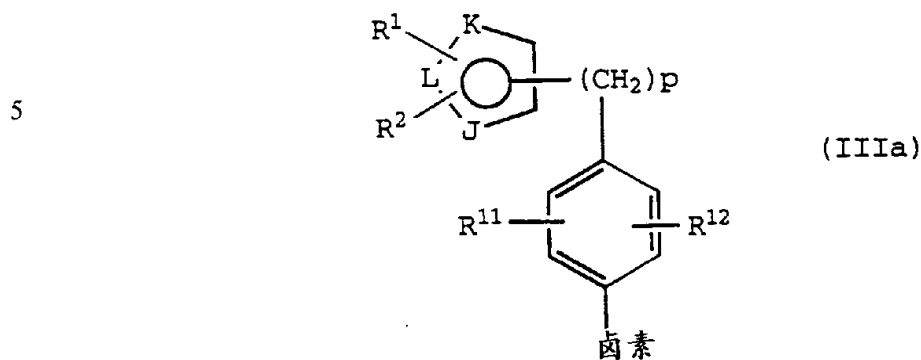
在式 II 中和本说明书中所使用的“保护基”指保护氮的基团，可以是任何合适的保护氮的基团，如 2-乙氧乙基、2-甲氧丙基、甲氧乙氧基甲基或欧洲专利申请公告 569193 号(1993)中所描述的基团，在此结合到本发明中作为参考，和优选甲氧乙氧基甲基(“MEM”)。在式 III 中卤素基团优选溴或碘，最优选碘。

在优选的实施方案中，通过包含下述步骤的方法可以制备式 Ia 化合物或其盐：

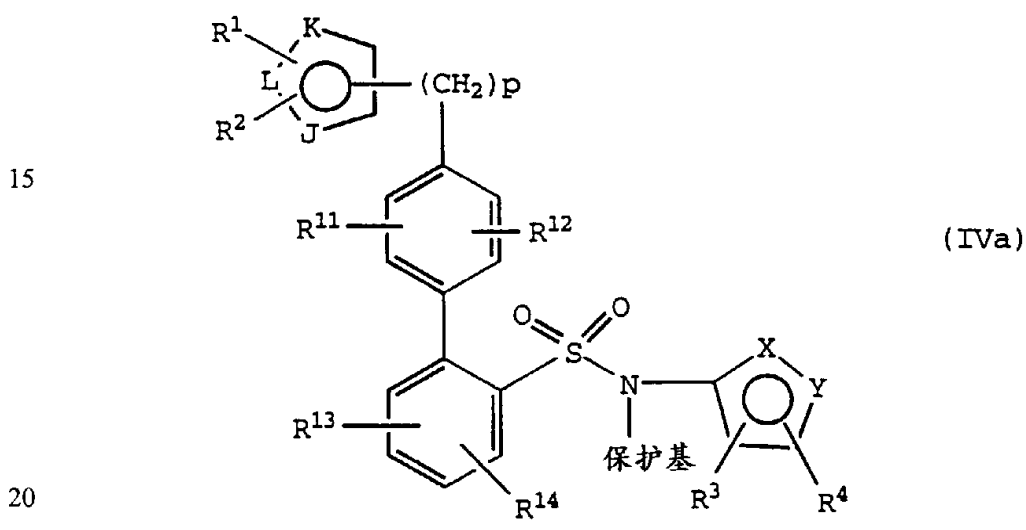
(a)使式 IIa 频哪醇酯或其盐：



与式 IIIa 卤代苯基化合物或其盐接触:



10 在钨(O)催化剂和碱(优选)存在下形成氮被保护的式 IVa 化合物或其盐:



(b)使所述式 IVa 化合物或其盐的氮去保护,形成式 Ia 的所述化合物或其盐。

25 制备式 I 化合物或其盐的本方法的优点在于提供高收率,且极少或没有杂质产生。

在此进一步提供本方法的新中间体和制备这些中间体的新方法。

## 本发明的详细描述

本发明进一步描述如下。下面列出本说明书中所使用术语的定义。除在特例中另有说明外，这些定义适用于全篇说明书中，单独或作为另一基团的一部分使用的术语。

5 术语“烷基”或“烷-”指具有1 - 10个碳原子、优选1 - 7个碳原子的直链或支链烃基。术语“低级烷基”指1 - 4个碳原子的烷基。

术语“烷氧基”指烷基-氧-。

术语“芳基”或“芳-”指苯基、萘基和联苯基。

10 术语“链烯基”指具有至少一个双键的2 - 10个碳原子的直链或支链烃基。优选2 - 4个碳原子的基团。

术语“炔基”指具有至少一个叁键的2 - 10个碳原子的直链或支链基团。优选2 - 4个碳原子的基团。

15 术语“亚烷基”指由单键连接的1 - 5个碳原子的直链桥（如， $-(CH_2)_x-$ ，其中X是1 - 5），可以用1 - 3个低级烷基取代。

术语“亚链烯基”指具有由单键连接的一个或两个双键的2 - 5个碳原子的直链桥并且可以用1 - 3个低级烷基取代。亚链烯基实例是 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH=CH-$ 和 $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ 。

20 术语“亚炔基”指具有由单键连接、具有叁键的2 - 5个碳原子的直链桥并且可以为1 - 3个低级烷基取代。亚炔基实例是 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ 和 $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ 。

术语“链烷酰基”指式 $-C(O)$ 烷基的基团。

术语“环烷基”和“环烯基”指3 - 8个碳原子的环烃基。

25 术语“羟基烷基”指含有一个或多个羟基的烷基，如 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OHCH_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 等。

术语“卤素”和“卤代”指氟、氯、溴和碘。

术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”指任选取代的、全饱和

或不饱和、芳族或非芳族环状基团，例如，为 4 - 7 元单环、7 - 11 元双环或 10 - 15 元三环环系，其中在至少含有一个碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有选自氮原子、氧原子或硫原子的 1、2 或 3 个杂原子，其中氮和硫杂原子可以任选被氧化和氮杂原子可以任选季铵化。所述杂环基团可以连接在任何杂原子或碳原子上。

单环杂环基团的实例包括：吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂丁环基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、2-氧吡啶基、吡啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砷、噻吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

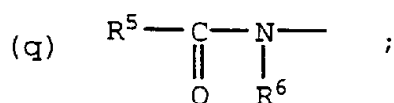
双环杂环基团的实例包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基（如：呋喃并[2,3,c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基）、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基（如：3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基）、四氢喹啉基等。

三环杂环基团的实例包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

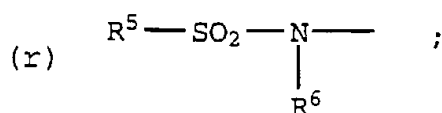
术语“取代杂环”指用 1、2 或 3 个下列基团取代的杂环：

- (a) 烷基、尤其是低级烷基；
- (b) 羟基（或保护的羟基）；
- (c) 卤代基；
- (d) 氧代基（即：=O）；

- (e) 氨基、烷基氨基或二烷基氨基;  
 (f) 烷氧基;  
 (g) 碳环基, 如环烷基;  
 (h) 羧基;  
 5 (i) 杂环氧基;  
 (j) 烷氧基羰基, 如未取代的低级烷氧基羰基;  
 (k) 氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基或二烷基氨基甲酰基;  
 (l) 巯基;  
 (m) 硝基;  
 10 (n) 氰基;  
 (o) 羧基烷氧基;  
 (p) 亚磺酰氨基、亚磺酰氨基烷基或亚磺酰氨基二烷基;



15



- (s) 芳基;  
 (t) 烷基羧基氧基;  
 20 (u) 芳基羧基氧基;  
 (v) 芳巯基;  
 (w) 芳氧基;  
 (x) 烷巯基;  
 (y) 甲酰基;  
 25 (z) 芳基烷基; 或

(a') 用烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代或三卤代烷基取代的芳基。

术语“杂环氧基”指为通过氧桥连接的杂环基团。

在本说明书中，可以选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

5 式 I 的化合物和其中间体也可形成在本发明范围内的盐。虽然其它盐也是有用的，例如，分离或纯化本发明的化合物，但优选药学上可接受的（即，无毒、生理上可接受的）盐。

10 式 I 化合物和其中间体可以与碱金属如钠、钾和锂，与碱土金属如钙和镁，与有机碱如二环己基胺、叔-丁胺、Benzathine、N-甲基-D-葡萄糖胺和 hydrabamine，及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成盐。通过使这些化合物与介质中所要求的离子反应（其中盐发生沉淀或在水溶液介质中冻干）可以获得这样的盐。

15 当基团如  $R^1 - R^4$  或  $R^{11} - R^{14}$  取代基包含碱性部分时如氨基或取代的氨基时，式 I 化合物和其中间体可以与各种有机和无机酸形成盐。这样的盐包括与盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸、醋酸、马来酸形成的盐，苯磺酸盐、甲苯磺酸盐和各种其它的磺酸盐、硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等。通过使这些化合物在介质中与等当量酸（在介质中盐沉淀或在水溶液介质中冻干）反应生成这类盐。

此外，当基团如  $R^1 - R^4$  或  $R^{11} - R^{14}$  取代基包含碱性部分如氨基时，可以形成两性离子（“内盐”）。

20 本发明化合物的某些基团如  $R^1 - R^4$  或  $R^{11} - R^{14}$  取代基可以含有不对称碳原子。因此，本发明化合物如式 I 化合物和其盐可以以对映体和非对映体形式和以其外消旋混合物存在。所有这些均在本发明的范围内。另外，即使无不对称碳原子时，如式 I 化合物和其盐也可以以对映体存在。所有这些对映体均在本发明的范围内。

25 Murugesan 等的（1995 年 7 月 24 日申请）美国专利申请系列号 08/493331（代理登记号 HA662C）和 Murugesan 等的（1996 年 2 月 20 日申请）其部分连续美国专利申请系列号 08/603975（代理登记号 HA 662d），标题为“取代的联苯基异噁唑磺酰胺”，描述了内皮素

拮抗剂、原料和方法，在此各自结合到本发明中作为参考。

### 式 II 和 III 化合物的偶合和去保护

5 通过使式 II 频哪醇酯或其盐与式 III 卤代苯基化合物或其盐偶合和通过对上述偶合形成的氮被保护的化合物 IV 或其盐去保护制备式 I 化合物或其盐。

式 II 和式 III 的化合物或其盐的偶合是在钯(O)催化剂存在下进行的，优选醋酸钯/三苯基膦钯或其它的钯(II)盐/三苯基膦、四苯基膦钯或三(二亚苄基丙酮)二钯，和优选碱，优选碳酸钾或碳酸钠水溶液，  
10 以形成式 IV 的氮被保护的化合物或其盐。优选钯(II)盐与三苯基膦的摩尔比是在 1:1 和 1:3 之间。参见已描述的催化条件[A.Suzuki et al., Pure & Applied Chemistry, 63, 419-422(1991)]; A. Martin et al, Acta. Chem. Scand., 47,221 (1993); H. Jendralla et al., Liebig Ann., 1253 (1995)], 在此均结合到本发明中作参考。

15 当卤代苯基化合物 III 是化合物 IIIa 时，在某些情况下，希望保护杂原子 J 和 K 或 L，以利于偶合反应。例如，当 J 和 K 或 L 是 N，通过合适的保护基团如叔丁氧羰基等可以保护所述基团之一。可以选择特定的  $R^{11} - R^{14}$  基团与反应条件相一致。另外，在偶合之前或之后，应用本领域里熟知的任何合适的方法将特定的  $R^{11} - R^{14}$  基团转化成可  
20 替代的  $R^{11} - R^{14}$  基团。

所述偶合方法优选在从约 25 °C - 至 100 °C 的温度（最优选从约 45 °C - 约 75 °C），在约 1atm 压力和氩或氮气压下进行，频哪醇酯 II 或其盐与卤代苯基化合物 III 或其盐的摩尔比优选为从约 1:1-约 1:1.2。根据催化偶合反应选取钯(O)催化剂和碱的用量，分别优选从  
25 约 2.5 %（摩尔）至约 10 %（摩尔）和从约 2.5 当量至约 7 当量。优选使用的溶剂选自水溶液或有机液体如丙酮、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二甲氧乙烷和水或其混合物，优选甲苯和乙醇的混合物。优选溶剂的用量是基于溶剂和频哪醇酯 II 或其盐的混合重量，其中频哪醇酯 II 或

其盐为从约 4 - 约 9 % (重量)。例如, 溶剂/频那醇酯 II/碱的实例范围如下: 四氢呋喃 (30-70ml)、甲苯(100-200ml)、乙醇(80-160ml)/频那醇酯 II(15-20g)/2M 碳酸钠水溶液(100-150ml)。

在式 IV 化合物或其盐去保护的前后, 通过与螯合剂如三聚硫氰酸(“TMT”)的接触, 优选除去残留的钨催化剂。本发明也预料到在式 IV 化合物或其盐去保护之后, 其结晶过程产生合适的式 I 化合物或其盐的晶形。优选从过饱和的乙醇溶液, 用或不用助溶剂如庚烷或水, 尤其用所希望晶形的晶种, 可完成结晶过程。最优选通过实施例的方法进行结晶。

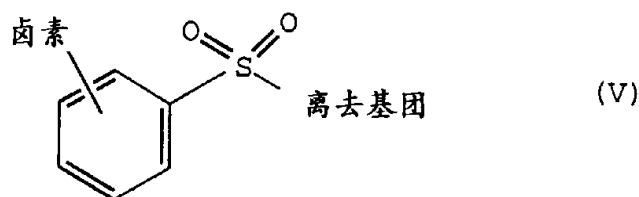
通过在美国专利申请系列号 08/493331 和其上述的部分连续申请中所述介绍的类似方法可以制备式 III 化合物和其盐。优选通过在此介绍的新制备方法制备式 IIIa 噁唑化合物或其盐。优选通过在此介绍的新制备方法制备式 II 化合物和其盐。

通过本偶合方法形成的式 IV 化合物或其盐的去保护可通过任何适合的方法进行, 如在美国专利申请系列号 08/493331 及其上述的部分连续申请中所介绍的类似方法。当“保护基”是 MEM 时, 优选在 HCl 水溶液和乙醇混合液中加热进行去保护。

#### 式 II 化合物的制备

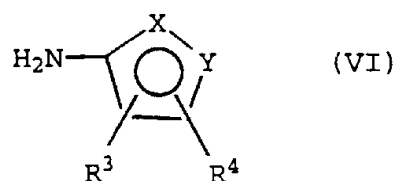
通过在此提供的新方法, 可以自身形成式 II 频那醇酯和其盐。因此, 通过包含下述步骤的方法可以制备式 II 频那醇酯或其盐:

(a)使式 V 化合物或其盐:

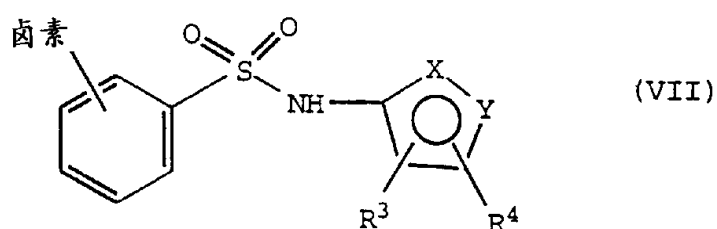


其中所述式 V 的苯基可以进一步用如一个或多个在此介绍的  $\text{R}^{11} - \text{R}^{14}$

的基团取代，其中卤素优选为溴、氯或碘，最优选为溴，与式 VI 胺或其盐接触：

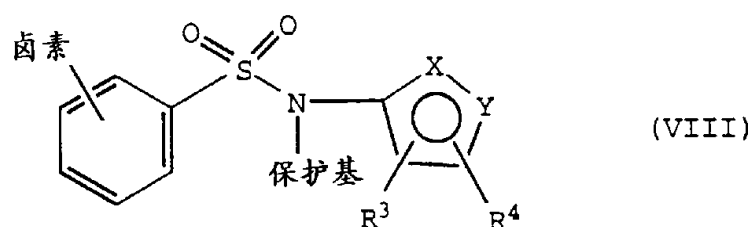


在有机碱和有机溶剂存在下形成式 VII 化合物或其盐：



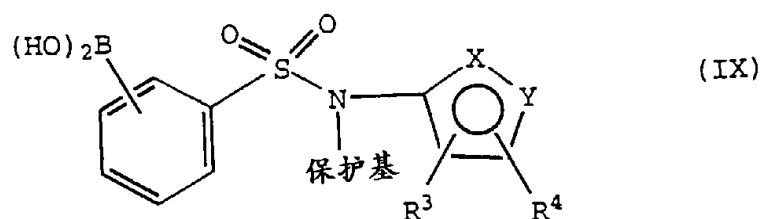
其中所述的式 VII 的苯基可进一步用如一个或多个在此介绍的  $R^{11} - R^{14}$  的基团取代；

15 (b)保护所述的式 VII 化合物或其盐的氮以形成式 VIII 化合物或其盐：



其中所述式 VIII 的苯基可以进一步用如一个或多个在此介绍的  $R^{11} - R^{14}$  的基团取代；

25 (c)用烷基或芳基锂化合物锂化所述的式 VIII 化合物或其盐并使形成的锂化产物与三烷基硼酸酯接触，随后水解，形成式 IX 的硼酸或其盐：

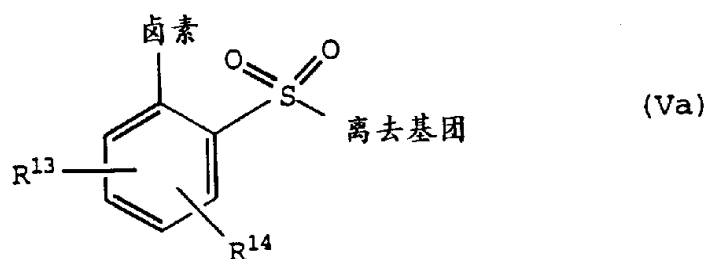


其中所述式 IX 的苯基基团可以进一步用如一个或多个在此介绍的  $R^{11}$  -  $R^{14}$  的基团取代；和

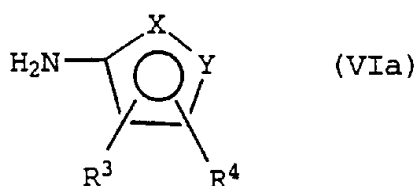
(d)所述的式 IX 化合物或其盐与频哪醇（即 2,3-二甲基-2,3-丁二醇）接触，除去水，形成所述的式 II 化合物或其盐。

在优选的实施方案中，通过包含下述步骤的方法制备式 IIa 频哪醇酯或其盐：

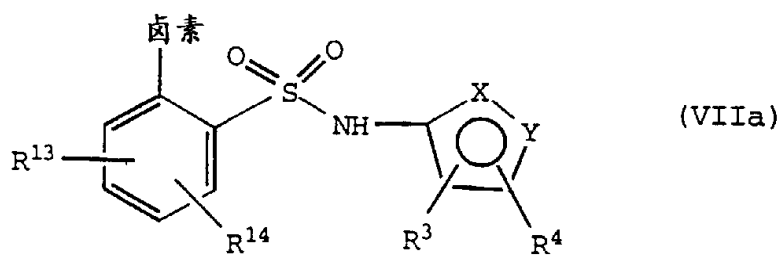
(a)使式 Va 化合物或其盐：



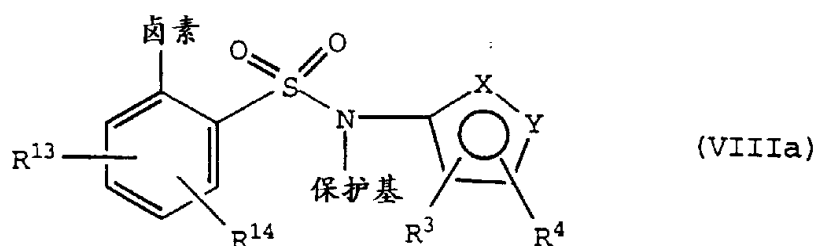
与式 VIa 胺或其盐接触：



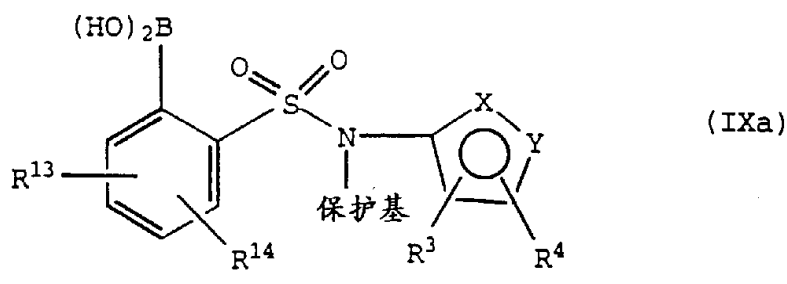
在有机碱和有机溶剂的存在下，形成式 VIIa 化合物或其盐：



(b)保护所述式 VIIa 化合物或其盐的氮以形成式 VIIIa 化合物或其盐:



15 (c)用烷基或芳基锂化合物锂化所述的式 VIIIa 化合物或其盐和使形成的锂化产物与三烷基硼酸酯接触, 随后水解, 形成式 IXa 的硼酸或其盐:

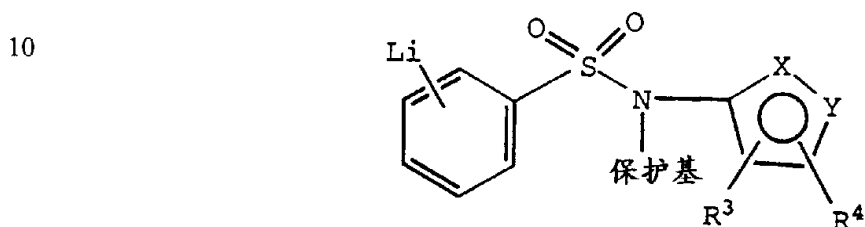


25 (d)使所述的式 IXa 化合物或其盐与频哪醇接触, 除去水, 形成所述的式 IIa 化合物或其盐。

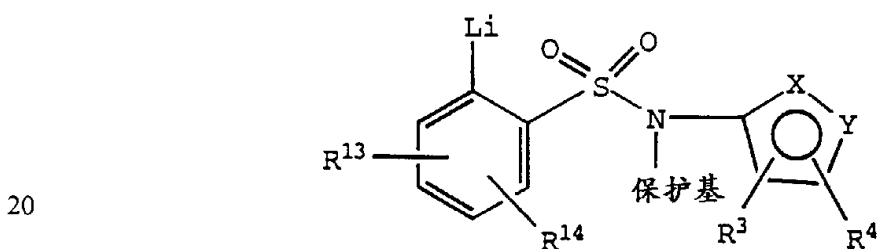
在此所使用的术语“离去基团”指任何适宜的离去基团如卤代基, 优选氯。在步骤(a)中, 可以使用任何合适的有机碱。优选的有机碱包括胺, 如吡啶或三烷基胺。在步骤(a)中使用的有机溶剂优选为卤

代烷，如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷，或有机碱，如纯吡啶也可有作为溶剂功能。

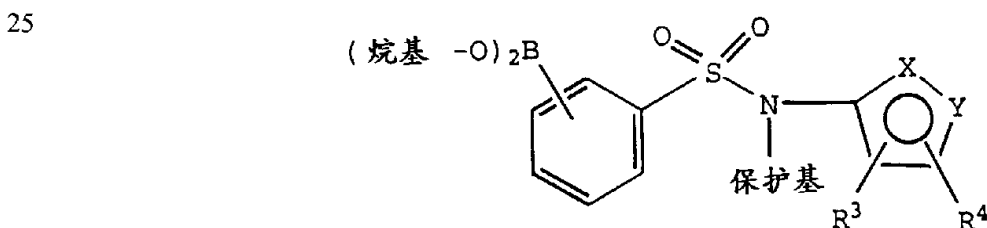
如上所述，通过使式 V 化合物或其盐与式 VI 胺化合物或其盐接触，并保护产物化合物 VII 或其盐的氮制备式 VIII 化合物和其盐。然后，将得到的式 VIII 化合物及其盐用烷基或芳基锂化合物锂化，优选正-丁基锂或苯基锂，在优选从约-40 °C - 约-105 °C 的温度下（尤其是从约-70 °C - 约-100 °C），形成下列化合物或其盐：



15 其中所述化合物的苯基基团可以进一步用如一个或多个在此介绍的  $R^{11} - R^{14}$  的基团取代，优选下列化合物或其盐：

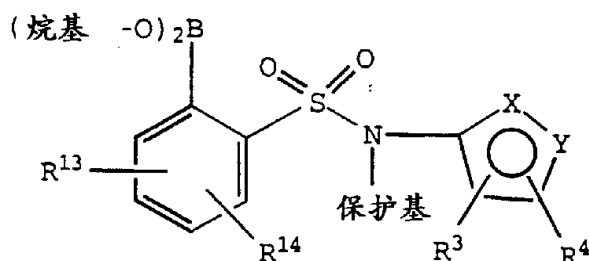


用三烷基硼酸酯如三异丙基硼酸酯或优选三甲基硼酸酯处理锂化合物或其盐，在优选从约-40 °C - 约-105 °C（尤其是从约-70 °C - 约-100 °C）的温度下，提供下列硼酸酯或其盐：



其中所述化合物的苯基基团可以进一步用如一个或多个在此介绍的  $R^{11} - R^{14}$  的基团取代，优选硼酸酯或其盐：

5



10

然后用合适的酸，优选酸水溶液如盐酸水溶液，或用合适的碱进行水解，形成硼酸 IX 或其盐。由于所述的硼酸相对于由此得到的硼酸酯具有增强稳定性，因此形成硼酸 IX 或其盐的水解步骤是有利的。用在欧洲专利申请公告 569193 号 (1993) 和美国专利申请系列号 08/493331 及上述其部分连续申请中介绍的类似方法进行上述步骤并使用根据上述方法制备的式 V 和 VI 和其盐的起始原料。

15

然后，可以使硼酸 IX 或其盐与频哪醇接触，除去水，形成相应的频哪醇酯 II 或其盐。例如，通过加入干燥剂如硫酸镁进行除水或通过与溶剂如甲苯加热共沸除水。所述反应优选在从约 110 °C - 约 120 °C (最优选从约 112 °C - 约 115 °C) 的温度下。在约 1atm 气压下和在氩气或氮气氛下进行反应。频哪醇与硼酸 IX 或其盐的摩尔比优选为从约 1:1 - 约 1.1:1。优选使用的溶剂选自有机液体如甲苯。优选溶剂的用量是基于溶剂和硼酸 IX 或其盐混合重量，其中硼酸 IX 或其盐为从约 4 - 约 10 % (重量)。

20

硼酸 IX 或其盐 (优选硼酸 IXa 或其盐) 可以直接与卤代苯基化合物 III 或其盐偶合，形成式 IV 化合物或其盐。尤其当卤代苯基化合物 III 或其盐为碘代苯基化合物 III 或其盐 (优选碘代苯基化合物 IIIa 或其盐) 时，该方法是本发明所期待的。然而，频哪醇酯 II 或其盐代替硼酸 IX 或其盐是有利的，因为频哪醇酯化合物具有高度的稳定性和

25

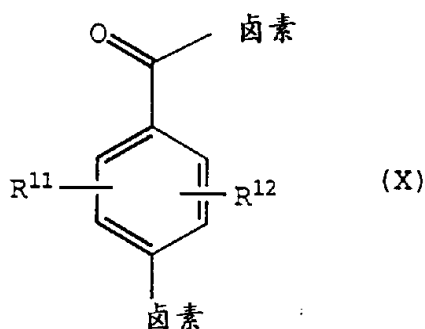
形成较少量的杂质并且与卤代苯基化合物 III 或其盐偶合可获得高收率的式 IV 化合物或其盐。

### 式 III 化合物的制备

5 用类似于美国专利申请系列号 08/493331 和上述的其部分继续申请中所介绍的方法可以制备式 III 卤代苯基化合物和其盐。用在此提供的新方法也可以形成带有噁唑环的优选的式 IIIa 化合物和其盐。因此，通过包括下述步骤的方法可以制备式 IIIa(1)噁唑或其盐：

(a)使苯基酰卤 X 或其盐：

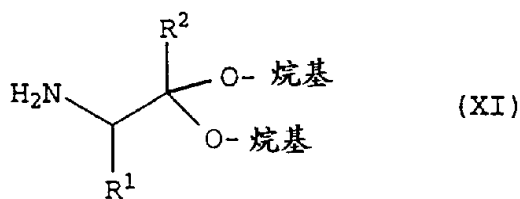
10



15

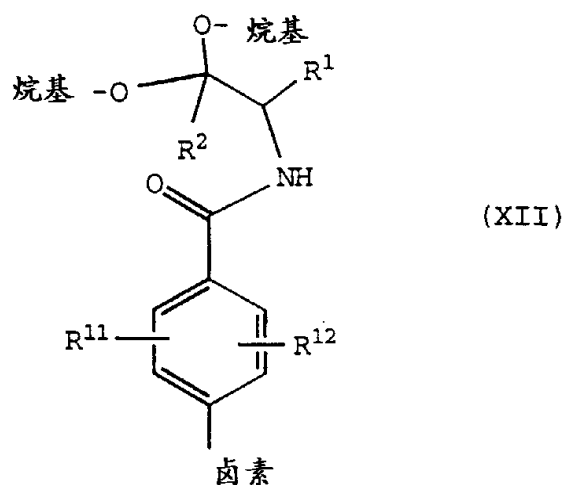
与胺缩醛 XI 或其盐接触：

20

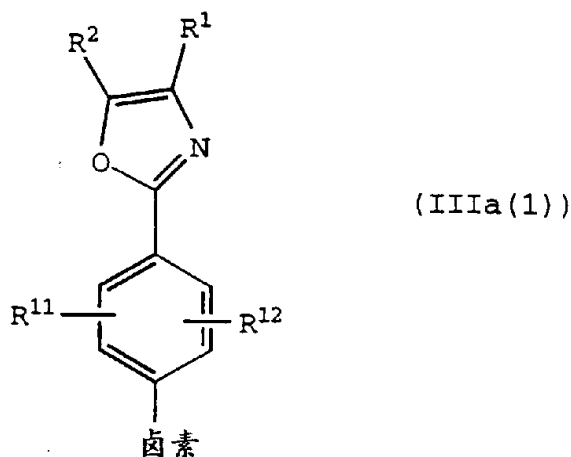


在碱和溶剂存在下，形成式 XII 的酰胺缩醛或其盐：

25



(b)在环化剂的存在下, 使式 XII 酰胺缩醛或其盐环化, 形成式 IIIa(1)的噁唑苯基卤或其盐:



起始物苯基酰卤 X 或其盐在市场上可购得或可以通过本领域一般性技术容易地制得。酰卤部分的卤代基优选氯; 在酰卤部分对位的卤代基优选溴、氯或碘, 最优选碘。起始物胺缩醛 XI 或其盐也可在市场上购得或通过本领域一般性技术容易地制得。缩醛部分的烷基优选为甲基或乙基, 最优选甲基。

在步骤(a)使用的碱可以是任何合适的碱, 优选为碱金属碳酸盐、碳酸氢盐或氢氧化物, 最优选碳酸氢钾 (在溶剂如水和/或丙酮中) 或碳酸钾 (在溶剂如二氯甲烷中)。

通过使所述酰胺缩醛 XII 或其盐与为影响环化反应的任何化合物的环化剂接触进行环化反应, 优选 Eaton 氏试剂 (即, 甲磺酸和五氧

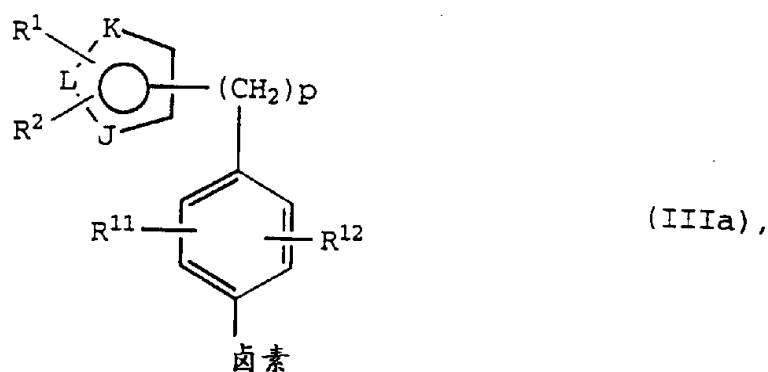
化二磷)或多磷酸(PPA),最优选Eaton氏试剂。优选从约125℃-约150℃(最优选从约130℃-约135℃)的温度,在约1atm压力下和在氩气或氮气氛下进行环化反应。选择完成环化反应的环化试剂用量和当使用Eaton试剂时,优选(催化剂/底物)从约8ml/g-约15ml/g。

5 Eaton试剂是 $P_2O_5$ 在甲磺酸中的溶液并具有优选的环化溶剂作用。

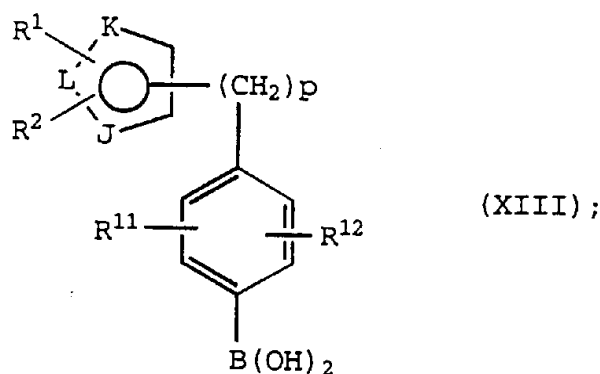
Eaton试剂的实例组成为在甲磺酸中含有7.5-15%(重量)的 $P_2O_5$ 。

在本发明设想的另一个方法(“逆偶合”)中也可以使用式IIIa化合物和其盐,对制备式Ia化合物或其盐而言,包括的步骤为:

(a)用烷基或芳基锂化合物,在三烷基硼酸酯存在下,锂化式IIIa  
10 化合物或其盐:

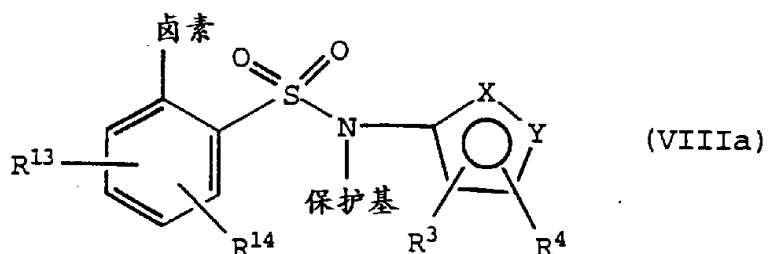


优选锂化式IIIa(1)化合物或其盐,随后水解,形成式XIII硼酸或其盐:



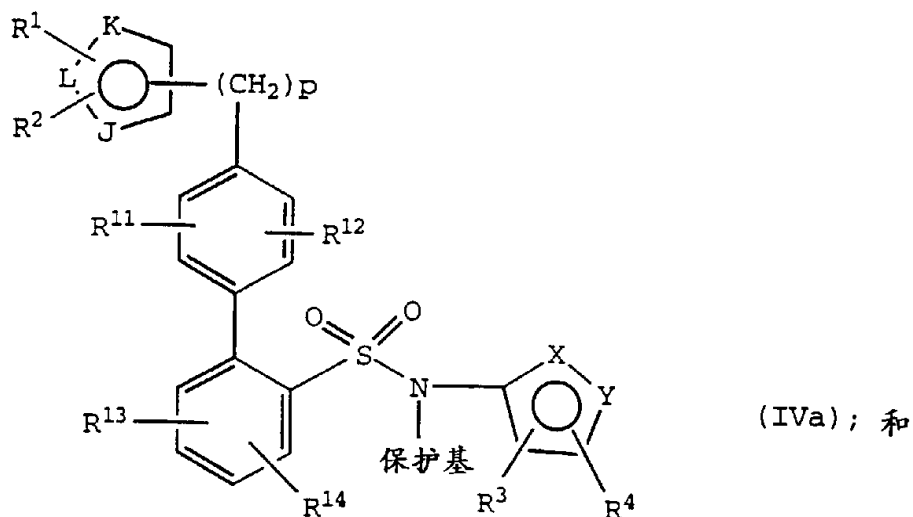
(b)使式XIII硼酸或其盐与式VIIIa化合物或其盐接触:

5



其中卤素优选溴、碘或氯，最优选溴，在钨(O)催化剂和优选碱存在下形成氮被保护的式 IVa 化合物或其盐：

10



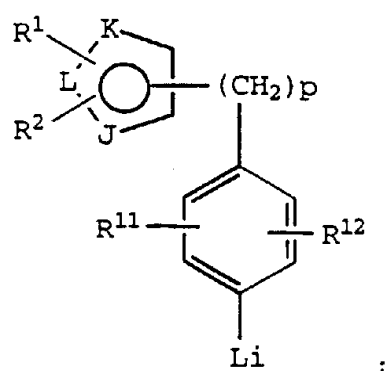
15

20

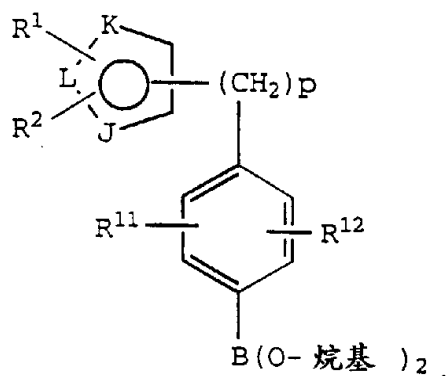
(c)将所述的式 IVa 化合物或其盐的氮去保护，形成所述的式 Ia 化合物或其盐。

对于本方法而言，在三烷基硼酸酯存在下进行锂化反应，随后在制备式 IX 硼酸和其盐中所介绍的条件下进行水解。在钨(O)催化剂和优选碱存在下的偶合可以在所述用于式 II 和 III 化合物及其盐偶合的条件下进行，并使其产物去保护。锂化反应提供具有下列结构化合物或其盐：

25



与三烷基硼酸酯接触提供下列硼酸酯或其盐:



### 优选的化合物

用于本发明方法中的或通过本发明方法制备的化合物优选含有一个或多个, 适当的情况下优选所有下列取代基:

X 是 O 和 N 是 Y;

带有 K、L 和 J 的环是 2-噁唑;

P 是零;

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  各自独立为氢、烷基、烷氧基、芳基、羟基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$  或  $-\text{Z}^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ , 最优选低级烷基或氢;

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自独立为烷基, 最优选低级烷基, 尤其是甲基; 和

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  各自独立为氢、羟基、氨基、杂环基、链烯基、烷氧基、甲酰胺或取代的低级烷基, 最优  $\text{R}^{12}$  至  $\text{R}^{14}$  是氢和  $\text{R}^{11}$  是氢、羟基、氨基、杂环基、链烯基、烷氧基、甲酰胺或取代的低级

烷基。

有意义的化合物尤其包括以下(i)至(iv)中至少一项适用的那些化合物：(i)至少  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  或  $R^{14}$  之一是杂环、取代的杂环或杂环氧基；(ii)至少  $Z^1$ 、 $Z^2$  或  $Z^3$  之一是芳基、杂环、取代的杂环或杂环氧基；(iii) $Z^6$  是用 1 - 3 个选自卤素、芳基、芳氧基和烷氧基的基团取代的烷基，其中至少一个取代基不是芳基；用 2 或 3 个芳基取代的烷基；用 1 - 3 个选自烷基、芳基、链烯基和烷氧芳基的基团取代的环烷基；稠合苯环的环烷基；用 1 或 2 个卤素取代的芳氧基；用亚甲基二氧基取代的芳基；用 1 - 4 个选自烷基、二烷基氨基、氰基、卤素、三卤代烷基、烷氧基和三卤代烷氧基取代的芳基；或杂环或取代的杂环；或(iv) $Z^{11}$  是用 1、2 或 3 个卤素取代的烷基。

式 I 化合物和其盐作为内皮素拮抗剂的应用

式 I 化合物其盐是 ET-1、ET-2 和/或 ET-3 的拮抗剂并用于治疗与增加 ET 水平（如：透析、创伤和手术）有关的症状和所有内皮素依赖性疾

病。因为它们可以用作抗高血压药物。通过给予具有一种（或一种组合形式的）本发明化合物的组合物，可以降低患高血压哺乳动物（如：人类）的血

压。它们也用于妊娠引起的高血压和昏迷（子痫前期和惊厥）、急性门静脉高血压和用红细胞生成素治疗的继发性高血压。

在与肾、肾小球和肾小球膜细胞功能有关的疾病，包括急性和慢性肾衰竭、肾小球损伤、老年人或有关透析的继发性肾损伤、肾硬化（尤其是高血压肾硬化）、肾毒性（包括与造影剂和对照剂及环孢霉素有关的肾中毒性）、肾缺血、原发性膀胱尿道回流、肾小球硬化症等治疗中，本发明的化合物也是有作用的。在有关旁分泌和内分泌功能疾病治疗中本发明化合物也是有作用的。

在内毒素血症或内毒素休克以及出血性休克的治疗中本发明化合物也是有作用的。

在缺氧和缺血性疾病中和作为抗缺血剂治疗如心、肾和脑缺血和再灌注（例如心肺分流术后产生的再灌注）、冠状和脑血管痉挛等疾病中本发明化合物也是有作用的。

另外，本发明化合物作为抗心律失常剂；抗心绞痛剂；抗原纤维形成剂；抗哮喘剂；抗动脉粥样硬化和抗动脉硬化剂；为心肺分流术的辅助心麻痹溶液；血栓溶解治疗辅助剂；和抗腹泻剂也是有作用的。在治疗心肌梗塞；外周血管疾病的治疗（如 Raynaud 氏病和无脉病）；心肥大（如，心肌肥大病）的治疗；成人和新生儿中原发性肺动脉高血压（如 Plexogenil、栓塞）和由心衰、辐照和化疗损伤或其它损伤引起的继发性肺动脉高血压的治疗；中枢神经系统血管紊乱，如中风、偏头痛和蛛网膜下出血的治疗；中枢神经系统行为紊乱的治疗；胃肠疾病和溃疡性结肠炎、Crohn 氏病、胃粘膜损伤、溃疡和缺血肠炎的治疗；胆囊或胆管疾病如胆管炎的治疗；胰腺炎的治疗；细胞生长调节；良性前列腺肥大治疗；血管成形术后或任何手术包括移植术后的再狭窄；充血性心衰包括纤维变性抑制的治疗；左心室膨胀、remodeling 和 机能障碍的抑制；和肝毒性和突然死亡的治疗中本发明化合物也是有作用的。在镰形细胞病包括所述病症的疼痛危象的开始和/或发展的治疗；ET-产生肿瘤的有害结果如由血管外皮细胞瘤引起高血压的治疗；早期和晚期肝病和包括伴随并发症（如肝毒性、纤维变性和硬变）的肝损伤的治疗；尿道和/或膀胱的痉挛性疾病的治

5  
10  
15  
20  
25

疗；肝肾综合症的治疗；免疫学疾病包括脉管炎如狼疮、全身性硬皮病、混合性冷沉球蛋白血症的治疗；与肾机能障碍和肝毒性有关的纤维变性的治疗中本发明化合物是有作用的。在代谢和神经性紊乱的治疗；癌症；胰岛素依赖性和胰岛素非依赖性糖尿病；神经病；视网膜病；呼吸窘迫综合症；痛经；癫痫；出血性和缺血性中风；骨 remodeling；牛皮癣；和慢性炎性疾病如类风湿性关节炎、骨关节炎、肉样瘤病和湿疹皮炎（所有类型皮炎）的治疗中本发明化合物是有作用的。

式 I 化合物或其盐也能与内皮素转化酶（ECE）抑制剂，如

phosphoramidon; 血栓烷受体拮抗剂; 钾通道开放剂; 凝血酶抑制剂 (如, 水蛭素等); 生长因子抑制剂如 PDGF 活性调节剂; 血小板激活因子 (PAF) 拮抗剂; 血管紧张肽 II(AII)受体拮抗剂; 肾素抑制剂; 血管紧张肽转化酶 (ACE) 抑制剂如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、ceranapril、阿拉普利、依那普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、ramipril、赖诺普利和这类化合物的盐; 中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂; 双重 NEP-ACE 抑制剂; HMG CoA 还原酶抑制剂如普伐他汀和 mevacor; 角鲨烯合成酶抑制剂; 胆酸多价螯合剂如 questran; 钙通道阻断剂; 钾通道活化剂;  $\beta$  - 肾上腺素能抑制剂; 抗心律失常剂; 利尿药如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪或苯并噻嗪以及利尿酸、tricynafen、氯噻酮、呋喃苯胺酸、musolimide、丁脲胺、氯苯蝶啶、氯氯吡咪和螺内酯及这些化合物的盐; 和溶血栓剂如组织血浆酶原活化剂(tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、Prourokinase 和甲氧苯甲酰化的血浆酶原链激酶活化剂复合物 (APSAC) 共同组合配制。如果以固定剂量配制, 这样的组合的产物在下述的剂量范围内使用本发明化合物和其在批准的剂量范围内使用其它药学活性剂。本发明的化合物也可以与抗真菌和免疫抑制剂如两性霉素 B、环孢霉素等一起配制或与之联合作用减少肾小球收缩和对这些化合物的继发性肾毒性。本发明化合物也可与血液透析结合使用。

本发明化合物经口服或非胃肠给药于各种已知患有这些疾病的哺乳动物, 如人类, 有效剂量的剂量范围为每日单剂量约 0.1-约 100mg/kg, 优选约 0.2-约 50mg/kg 和更优选约 0.5-约 25mg/kg (或从约 1-约 2500mg, 优选从约 5-约 2000mg) 分每日一次或 2 - 4 次给药。

以组合物如片剂、胶囊、溶液或悬浮液, 每单位剂量含有式 I 化合物的一种化合物或混合物约 5 - 约 500mg 或以治疗创伤的外用形式 [0.01-5%(重量)的式 I 化合物, 每日处置 1 - 5 次] 使用所述活性物质。它们可以以常用方法与药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、防腐

聚乙烯胶凝化的矿物油), 正如可接受的药学应用所要求的进行混合。

本发明化合物也可以表面给药治疗外周血管疾病和可配成霜剂或软膏剂。

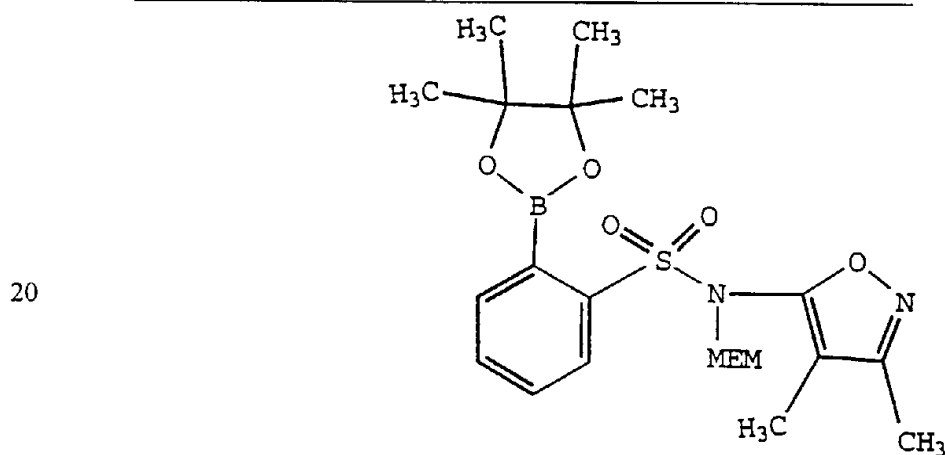
式 I 化合物也可以配成无菌溶液或悬浮液以用于非胃肠道给药。  
5 约 0.1-500 毫克的式 I 化合物与药学上可接受的溶媒、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂等, 以可接受的药学应用所要求的单位剂量形式进行混合。在这些组合物或制剂中活性物质的用量是可获得标示范围内的适宜剂量。

10 通过下列操作实施例进一步说明本发明, 所说明的为本发明优选实施例。

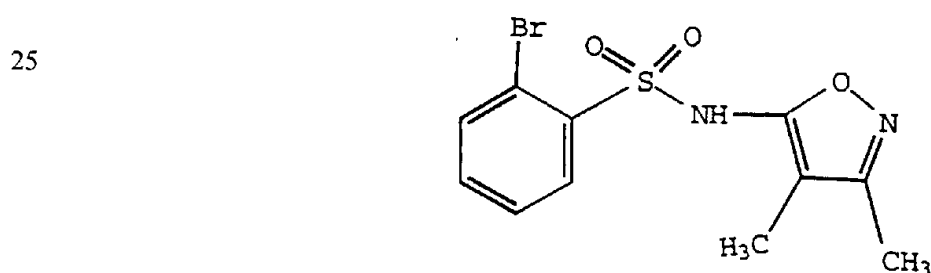
### 实施例 1

#### 制备频哪醇酯 II

15 N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(dioxaborolan)-2-基]苯磺酰胺



#### A.2-溴代-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)苯磺酰胺



在装有顶部机械搅拌、250ml 加料漏斗和氩气管的 2 l 三颈瓶中，加入 2-溴代苯磺酰氯(150g, 587ml, 市售)和无水吡啶(150ml)。用冰/盐浴将得到的浅黄色溶液冷却至 -18 °C (内温)。通过加料漏斗，在搅拌下用 1 小时滴加无水吡啶(195ml)中的 5-氨基-3,4-二甲基异噁唑(69.1g, 616mmol, 市售)溶液。在加料过程中其内部反应温度不超过 -6 °C。加料之后，去掉冰/盐浴和温热反应混合物到室温，搅拌 1 小时，然后在 40 °C 搅拌 21 小时。

冷却反应物至室温并倾入冰水(3 l)和硅藻土(37.5g)的混合物中。搅拌 20 分钟后，过滤并水洗(250mlx3)。加入活性炭(45g)到滤液中。室温搅拌混合物 40 分钟，经硅藻土层过滤。水洗硅藻土层(500mlx3)。通过滴加冷 HCl(6N, 750ml)酸化滤液同时用力搅拌 2 小时以上。产生产物沉淀，在加 HCl 后，再搅拌混合物 1 小时。

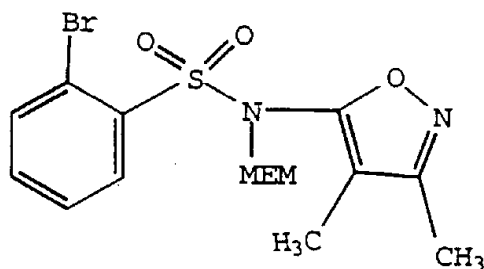
过滤混合物，冷水(750mlx4)冲洗固体物真空干燥 3 天。得到本步骤的标题化合物黄白色固体(171g)，收率 88 % (HPLC 面积百分比=97.4 %)。薄层层析 (TLC) : Rf=0.47。

(Whatman 硅胶; 乙酸乙酯(EtOAc): 己烷/1:1; 显色: CAM 或 UV)

本步骤标题化合物的替代制备方法:

在 1 l 三颈瓶中，在氩气压下加入 2-溴代苯磺酰氯(50g, 196mmol)和无水 1,2-二氯乙烷(125ml)。冷却得到的无色溶液至 0 °C 并加入无水吡啶(40ml, 396mmol)，随后加入固体物 5-氨基-3,4-二甲基异噁唑(24.1g, 196mmol)。加料之后，移出冰浴并加热反应物至 55 °C 21 小时，得到含本步骤标题化合物的反应混合物粗品。

25      B. 2-溴代-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]苯磺酰胺



在装有机械搅拌的 1 l 三颈瓶中,在氩气压下加入碳酸钾(130.5g, 944mmol)和无水二甲基甲酰胺(DMF, 286ml) 。 在室温搅拌多相混合物 15 分钟。加入步骤 A 标题化合物固体(125g, 378mmol) 。 在室温再搅拌该混合物 15 分钟。通过加料漏斗用 40 分钟滴加甲氧乙氧基甲基氯(MEMCl, 47.5ml, 415.8mmol) 。 加完后, 搅拌反应混合物 40 分钟。用 HPLC 监测反应。

加入乙酸乙酯(400ml)稀释反应混合物, 搅拌 5 分钟, 过滤。用乙酸乙酯(200mlx2)和己烷(250mlx2)洗涤固体物。用活性炭(25g)处理滤液, 室温搅拌 1 小时并经硅藻土层过滤。用乙酸乙酯(50mlx3)洗涤硅藻土层。合并乙酸乙酯层并用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1M 500ml)洗涤。在水层产生沉淀。通过加水(750ml)挤出。分离出水层并弃之。用水(750ml)、盐水(500mlx2)洗涤有机层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得黄色半固体(157.3g, 99%物料衡算)。

将残留物溶解在乙醇(125ml)中并放置在冰箱(0 °C)20 小时。产生结晶。过滤固体并真空干燥。得到本步骤标题化合物为黄白色固体(收率为 75.65%, HPLC 面积百分比=98.2%, TLC:Rf=0.55(Whatman 硅胶; EtOAc:己烷/1:1; 显色:CAM 或 UV)

本步骤标题化合物的替代制备方法:

将通过步骤 A 标题化合物制备的替代方法得到的反应混合物冷却至室温并在 40 °C 于旋转蒸发仪上减压浓缩成深色稠油状物(102g) 。 将深色油状物(98g, 188mmol)溶解在无水二氯甲烷(240ml)中。加入二异丙基乙胺(97ml, 4 当量),随后滴加甲氧乙氧基甲基氯(25.7ml, 225.6mmol) 。 在室温搅拌反应混合物 4 小时。

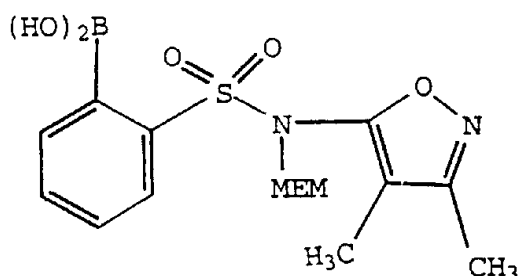
在旋转蒸发仪上减压浓缩反应混合物成稠状油, 溶解在 EtOAc

(400ml)中并加入活性炭(10g)。在室温搅拌含活性炭混合物 30 分钟并经硅藻土层过滤。用 EtOAc(100mlx3)和己烷(200mlx2)冲洗硅藻土层。转移滤液至分液漏斗中,并用水(100mlx2)、HCl(0.5N, 100mlx2)、水(100mlx2)和盐水(100mlx2)洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩成粘稠油状物(64.9g, 83%物料衡算)。

将粘稠油状物溶解在 EtOH(EtOH, 65ml)中, 用冰浴冷却至 0 °C, 用本步骤标题产物为晶种并在 0 °C 搅拌 6 小时。产生结晶。过滤固体晶及真空干燥。得到本步骤标题化合物为黄色固体物(总收率 62%, HPLC 面积百分比=98.2%)。

TLC:Rf=0.55 (Whatman 硅胶; EtOAc:己烷/1:1; 显色; CAM 或 UV)

C. 2-二羟硼基-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]苯磺酰胺



在安装顶部机械搅拌、气体接管、热电偶及隔膜的干燥 1 升三颈圆底烧瓶中, 加入步骤 B 标题化合物(40.0g, 95.4mmol), 然后彻底排气并置于氩气氛下。经注射器加入四氢呋喃(THF, 185ml)并将混合物冷却至约-100 °C(内温)。用 16 分钟以上时间滴加正-丁基锂(n-BuLi, 42.5ml, 101mmol, 2.38M 在己烷中), 同时保持内温在-97 °C 和-101 °C 之间。在约-98 °C - -101 °C 再搅拌浅桔黄色溶液 16 分钟。

用 14.5 分钟滴加 THF(24ml)中的硼酸三甲酯(16.0ml, 140.9mmol), 同时保持内温在-96 °C 和-99 °C 之间。在约-93 °C - -101 °C 搅拌混合物

约 44 分钟, 在约-93 °C - -72 °C 再搅拌 39 分钟。将 HCl(3.0N, 120ml, 360mmol) 加到反应液中(溶液放热至约-7 °C) 并搅拌 20 分钟(-7 °C - +6 °C)。在分液漏斗中分离两层, 用甲苯(3x120ml) 和叔丁基甲基醚 (MTBE, 3x100ml) 洗涤水相。合并有机层并用盐水(4x100ml) 洗涤, 5 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在旋转蒸发器上浓缩至体积约 100ml, 含有本步骤标题化合物(HPLC 面积百分比=97.7%)。

本步骤标题化合物的替代制备方法:

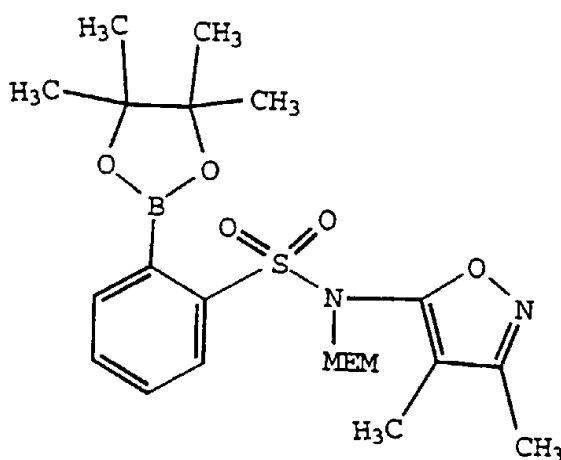
10 在装有搅拌的 500ml 三颈瓶中加入步骤 B 的标题化合物(20.0g, 47.7mmol) 并用氩气清洗 0.5 小时。经注射器加入无水 THF(200ml) 并在丙酮/干冰浴中冷却烧瓶至-78 °C。经加料漏斗, 用 25 分钟以上的时间加入苯基锂(PhLi 37.1ml, 48.2mmol, 1.3M, 在环己烷-乙醚中, 根据 J. Oranomet. Chem., 186, 155(1980) 所述滴定并测定为 1.3M)。PhLi 的加料速度为保持反应混合物内部温度在-75 °C 以下。在-78 °C 搅拌得到的溶液 15 分钟, 然后, 用 15 分钟将 THF(5ml) 中的硼酸三甲酯(10.8ml, 15 95.4mmol) 的溶液经套管滴入反应混合物中。将硼酸三甲酯/THF 溶液在加入之前在冰水浴中冷却。加料的速度为保持反应物内部温度不上升至-73 °C 以上。在-78 °C 搅拌反应混合物 0.5 小时, 然后通过滴加 THF(10ml) 中的乙酸(15ml) 溶液使之骤冷。在-78 °C 搅拌酸化液 10 分钟, 20 随后温热反应液至 0 °C。滴加 1N HCl(25ml)。(通过稀释 42ml 12N HCl 至 500ml 水液来制备 1N HCl。加入过量的酸为了确保彻底骤冷。在加料之前, 在冰/水浴中预冷该 HCl 溶液)。然后将反应物温热至室温并用叔丁基甲基醚(TBME, 4x250ml) 提取。合并有机层并用 0.5N NaOH 水溶液(4x25ml) 提取。合并水层用 TBME(1x100ml) 反提取。冷却提取液至 0 °C 并通过滴加 6N HCl 同时迅速搅拌调 pH 至 2.0(pH 计)。用 25 TBME(4x250ml) 提取酸化溶液, 汇集有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤悬浮液并浓缩溶液得到本步骤硼酸标题化合物, 为浅棕色油状物 (17.1g, 93%, HPLC 面积百分比=88%)。HPLC 条件: 柱-YMC ODS-A,

6x250mm; 检测在 233nm; 流速-1.5ml/min; 溶剂 A(%): H<sub>2</sub>O/ MeOH/ H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 90:10:0.2; 溶剂 B(%):H<sub>2</sub>O/MeOH/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 10:90:0.2; 梯度:40%B-100% B, 线性梯度 10 分钟以上, 100 B 为 5 分钟, 40% B 为 4 分钟;本步骤标题化合物的保留时间=8.3 分钟。

5

D. N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺酰胺

10



15

用甲苯(170ml)稀释来自步骤 C 的混合物,使总体积至约 270ml, 烧瓶安装 Dean-Stark 分水器和磁力搅拌棒。加入频哪醇(11.6g, 98.2mmol)并加热得到的混合物至回流 1.25 小时。从 Dean-Stark 分水器排水, 然后使用“同”实施例 3 的反应溶液。(转化率 98%, HPLC 面积百分比=93.60%)。反相 HPLC 柱:YMC-Pack ODS-A; 150x6mm; S-5mm, 120A 和检测 233nm; 溶剂:A-90%水, 10%甲醇和 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B=10%水, 90%甲醇和 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>;

20

流速:100ml/min; 梯度:40% B 至 100% B 10 分钟。滞留时间:100% B 5 分钟。降至 40% B 及滞留 5 分钟。本实施例标题产物的保留时间为 11.5 分钟。

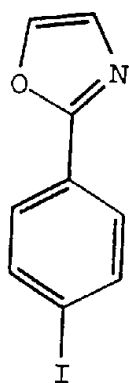
25

本实施例的标题化合物的替代制备方法:

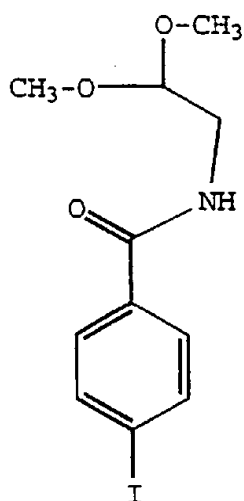
将用于制备步骤 C 的标题化合物的替代方法中得到的硼酸(17.1g, 44.5mmol)溶解于无水甲苯(425ml)和频哪醇(5.51g, 46.7mmol)的溶液中。将烧瓶置于油浴中加热至 120 °C 2 小时(注:反应在开始后的 40 分钟内完成)和通过使用 Dean-Stark 分水器(烧瓶和分水器用薄片覆盖; 混合物在大约 0.5 小时迅速沸腾)和冷凝器连续转移出水。通过 HPLC 分析等份试样(通过与 CDCl<sub>3</sub> 重复共沸处理的)指示硼酸原料完全转成本实施例的标题化合物。冷却反应混合物至室温并浓缩提供本实施例标题化合物, 为甲苯溶液, HPLC 面积百分比=86%。硼酸转化成频哪醇酯的假设收率为 100%。在实施例 3 中使用部分本实施例的标题化合物的粗溶液。本实施例标题化合物的保留时间为 12.4 分钟(使用所述用于硼酸原料的 HPLC 条件。

## 实施例 2

### 卤代苯基化合物 III 2-(4-碘代苯基)噁唑的制备



### A. N-(2,2-二甲氧乙基)-4-碘代苯甲酰胺



将  $\text{KHCO}_3$  (80.0g, 0.80mol) 加到氨基乙醛缩二甲醇 (82.9g, 86.0ml, 0.79mol, 市售) 的水 (900ml) 和丙酮 (400ml) 的溶液中并将得到溶液在冰浴中冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。将 4-碘代苯甲酰氯 (200.0g, 0.75mol) 的丙酮 (600ml) 溶液, 经加料漏斗用 1.5 小时滴加到氨基乙醛缩二甲醇溶液中同时用机械搅拌。用丙酮 (50ml) 洗涤加料漏斗和烧瓶壁, 移去冰浴。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时 (在 1.5 小时内完成反应)。

在旋转蒸发仪上蒸出 1.0 升溶剂来浓缩反应物, 然后用 EtOAc (4x350ml) 提取。汇集有机层, 先用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (1x250ml), 后用  $\text{H}_2\text{O}$  (1x250ml) 洗涤, 经无水  $\text{MgSO}_4$  (50.0g) 干燥, 过滤并减压浓缩得到白色固体 (在溶剂蒸发过程中, 固体随时刮离烧瓶壁)。固体在常压下干燥 12 小时 (246.5g, 98%, HPLC 面积百分比=99.7%)。熔点 (mp)=89-90  $^\circ\text{C}$ 。

元素分析 (%) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{I}$

计算值: C, 39.42; H, 4.21; N, 4.18

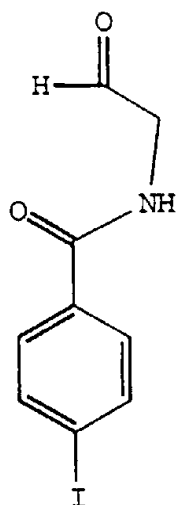
实测值: C, 39.42; H, 4.22; N, 4.07

### B.2-(4-碘代苯基)噁唑

在  $95^\circ\text{C}$ , 在氩气下, 剧烈机械搅拌下将  $\text{P}_2\text{O}_5$  (200g) 以每份约 50g 分步加入甲磺酸 (2000ml) 中来制备 Eaton 氏试剂。分步加  $\text{P}_2\text{O}_5$  是防止

它在烧瓶底部形成硬块。得到浅棕色溶液。 Eaton 等 J.Org, Chem., 38, 4071-4073(1973)。

在含有 Eaton 氏试剂(2000ml)的 3 升 3 颈圆底烧瓶上安装冷凝器并加入步骤 A 标题化合物(200.0g, 0.60mol)。将反应物置于油浴中，在氩气的正压下,搅拌加热。(已发现将反应物温热到所需的温度而不是将其置于预热浴中是有利的)。由 TLC 监测反应表明反应的第一步是缩二甲醇基团水解成相应的醛(Rf=0.11):



随后环化。调节油浴温度以保持反应物内部温度在 130-134 °C。(将油浴温度保持在 138-141 °C)。7.5 小时后,由 TLC 分析等份试样(通过加入冰中并用 EtOAc 提取来处理的)指示原料完全消失和产生唯一新斑点的产物。

在氩气下冷却反应混合物至 30 °C,分成约 3 等份,每份在使用机械搅拌器的剧烈搅拌和在外部冷却下倾入冰/水淤浆(约 6.0L)中。结果形成灰棕色沉淀。搅拌得到的悬浮液 2 小时并通过烧结多孔玻璃漏斗抽滤收集固体,用冰冷水(1 l)洗涤并打碎滤饼。空气干燥固体物 5 天得到灰色粉末(151.7g, 93%)。将粗品(151.7g)溶解于乙腈(2 l)中,(用加热枪温和加热;在烧瓶中仍有少量黑色絮凝性固体未溶解)和加入活性炭(15.2g),在室温下搅拌混合物 1 小时。通过硅藻土层(100.0g)过滤混合物。用乙腈(2x100ml)洗涤硅藻土层。在减压下于 5 升圆底烧瓶中浓缩滤液成约 1180ml。用加热枪温热烧瓶直到固体完全溶解为止。分两部

份加入沸水(295ml)到所得到的热溶液中。加热烧瓶至接近沸点并在每次加完后轻微回旋烧瓶, 溶液一旦再次加热至接近沸点时, 覆盖烧瓶并置于室温下 48 小时(在 1.5 小时内观察到一些结晶), 随后将其贮于 40 °C 下 4 天。通过抽滤收集形成的结晶并用冰冷的乙腈:水(4:1, 150ml)溶液洗涤, 空气干燥 20 小时。得到的本实施的标题化合物, 为浅黄色结晶, 在常压下进一步干燥(107.2g, 66%, HPLC 面积百分比=99.7%)由浓缩母液得到的黄色固体重结晶而得到第二次收获的标题化合物(27.4g, 17%, HPLC 面积百分比=98.4%)。 m.p. = 107-109°C

元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NOI

计算值: C, 39.88; H, 2.23; N, 5.17

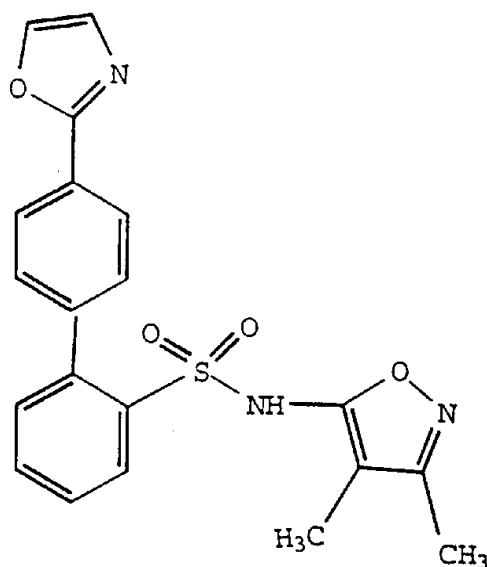
实测值: C, 40.00; H, 2.09; N, 5.14

### 实施例 3

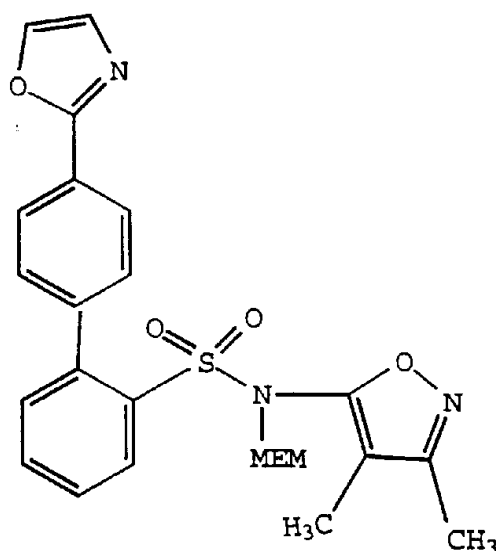
#### 式 I 化合物的制备

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺

频哪醇酯 II 和卤代苯基化合物 III 的偶合



A. N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-噁唑-2-基-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺



在安装有顶部机械搅拌、气体接管、热电偶、回流冷凝管和隔片的干燥 2 升三颈圆底烧瓶中加入乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0.54g, 2.38mmol)和三苯基膦( $\text{Ph}_3\text{P}$ , 1.7g, 6.44mmol), 排气并置于氩气压下。加入 THF (85 ml)并在 65 °C 加热混合物 70 分钟。溶液逐渐从桔锈色变成亮黄色。排气, 经注射器加入如上述制备的实施例 2 标题化合物(25.9g, 95.6mmol)和实施例 1 标题化合物粗品(见实施例 1 的步骤 D, 44.45g, 95.4mmol)的甲苯(270ml)溶液, 随后加入排气的 95%乙醇(EtOH, 285ml) 和排气的 2.0M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液(306ml, 612mmol)。在约 75 °C (内温)加热得到的红色溶液约 1.75 小时。移去热浴, 将混合物冷却至室温。在分液漏斗中分离液层。加水(250ml)并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6x400ml)洗涤水液层。  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层。用中性炭处理(Norit, 5.0g)硅藻土过滤, 浓缩, 保持动态高真空下过夜, 得到本步骤标题化合物(62.4g, 140%), 为红色的油状物。(HPLC 面积百分比>85%)。

本步骤标题化合物的替代制备方法:

催化剂制备:

在装有顶部机械搅拌器、回流冷凝器和氩气入口管的 2 l 三颈瓶

中加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和三苯基膦。用缓慢氩气流清洗烧瓶 18 小时。经注射管加入无水排气的 THF(67ml), 将烧瓶浸入预热到 75 °C 的油浴中, 搅拌。20 分钟后, 内部温度达 60 °C。同时搅拌混合物 1 小时, 颜色为红葡萄酒颜色, 然后在稍有氩气压下冷却至室温。见 J. Org. Chem., 1994, 59, 8151; Organometallics. 1992, 11, 3009。

### 偶合

将实施例 2 标题化合物(10.0g)加入到在实施例 1 的 D 步骤标题化合物的替代制备方法制备的频哪醇硼酸酯的部分甲苯溶液中(110ml, 38.74mmol 的频哪醇硼酸酯, 为粗品硼酸酯溶液总体积的 87%)。回旋混合物, 加入无水乙醇(55ml), 用薄片封住烧瓶并回旋直至得到溶液为止。通过以适当速度通入氩气到溶液中 1 小时来排除溶液中气体。然后, 将该溶液在正氩气压下经套管加到含有冷的催化剂溶液的反应容器中。用无水、排气的乙醇(55ml)冲洗烧瓶并经套管转移到正氩气压下的反应容器中。通过套管加入排气的 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液(118ml), 开始搅拌, 烧瓶浸入预热到 78 °C 的油浴中, 使内温升至 69-70 °C。1.75 小时后 HPLC 和 TLC 分析表明反应完全。反应时间 2 小时后, 冷却混合物至 27 °C, 搅拌下加入水(100ml)和 EtOAc(100ml)。转移混合物至分液漏斗中, 分离液层, 用 EtOAc(3x100ml, 1x50ml)提取水溶液。用半盐水(1x60ml)洗涤合并的有机液, 在搅拌下以无水  $\text{MgSO}_4$ (40g)干燥。过滤溶液, 用 EtOAc(2x100ml)洗涤初始的烧瓶和过滤漏斗。该步骤可提供具有总体积为 785ml 的偶合溶液粗品。HPLC 分析提供粗的 HPLC 面积百分比为 88.9%。为了进行纯化评价, 将溶液分成若干部分。例如, 取粗品偶合溶液(39ml)体积的 5%并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物溶解于甲苯(12ml)中, 加入 C[0.9g, 100% (重量)]并在 88 °C 油浴中搅拌混合物 30 分钟。加入三聚硫氰酸(TMT, 407mg, 2.3mmol, 相对于假定的 Pd 含量为 50mol 量)并在油浴中搅拌混合物 30 分钟, 在冰浴中冷却至 0 °C, 经硅藻土过滤, 用甲苯(2x10ml)洗涤硅藻土层, 并用 1N NaOH (2

× 10ml)洗涤滤液。相分离需要 3 分钟。用  $\text{MgSO}_4$  干燥甲苯层, 过滤和浓缩提供本步骤标题化合物粗品, 0.76g, 87%物料衡算。钯含量测定为 <1 ppm。进一步实验表明 25 当量的 TMT 足够降低 Pd 至 <10 ppm。

将上述的 10%(体积)粗品偶合溶液(78ml)与 50%(重量)的 C(0.9g)共搅拌至约 60 °C 并使其冷却 30 分钟。经硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤, 用新的一份炭重复该步骤。浓缩溶液提供 2.29g(131%物料衡算)。残留物用无水乙醚共沸两次。将残留物溶解于醚(11ml)中, 溶液冷至 0 °C, 用标题化合物作为种晶并搅拌。从溶液中沉淀出固体。1 小时后, 滴加己烷(5ml), 在 0 °C 搅拌该混合物 2 小时, 收集并用冰冷的 2:1 的乙醚: 己烷洗涤, 提供本步骤标题化合物(1.07g, 58%来自于实施 1 步骤 B 的标题化合物)为暗黄色粉末, HPLC 面积百分比=95.8%(在过程中)。

HPLC 条件:

柱-YMC ODS-A, 6x250mm

检测 233nm;

流速-1.5ml/min;

溶剂 A(%):  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{H}_3\text{PO}_4$  90:10:0.2

溶剂 B(%):  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{H}_3\text{PO}_4$  10:90:0.2

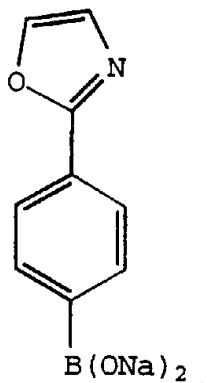
梯度:40% B-100% B; 线性梯度 10 分钟以上, 100% B 为 5 分钟, 40 % B 为 4 分钟。

本步骤标题化合物的保留时间:12.8 分;

本步骤标题化合物的第二种替代制备方法:逆偶合方法:

在 500 l 烘干圆底烧瓶中,在氩气压下,加入实施例 2 标题化合物(10g, 37.3mmol)、无水 THF(250ml)、甲苯(50ml)和三异丙基硼酸酯  $[\text{B}(\text{OiPr})_3, 50\text{ml}]$ 。冷却得到的无色溶液至 -75 °C 并在 1 小时内滴加正丁基锂(36ml, 143M 在己烷中, 51.5mmol)。在加料过程中保持内温在 -73 °C 以下。加入 THF(25ml)中的乙酸(4ml)来骤冷反应物并在旋转蒸发仪中浓缩。加入甲苯(100ml)和甲醇(100ml)并在旋转蒸发仪上于 40 °C 除去溶剂。再重复该过程一次。

将得到的残留物溶于 NaOH(100ml, 100mmol, 1N)中, 用己烷(25ml)和 TBME(25ml)提取两次。得到下列化合物:



10 将该水层加到在 EtOH(100ml)中的  $\text{NaHCO}_3$ (8.4g, 100mmol)的混合物中, 加入甲苯(100ml)中的实施例 1 步骤 B 的标题化合物(14.4g, 34.4mmol)的溶液。得到的混合物中通入氩气 15 分钟。

当处理上述反应物时, 将三苯基膦(676.8mg, 2.58mmol)和 THF(30ml)加入 50ml 圆底烧瓶中并通入氩气 15 分钟。加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (193.4mg, 0.86mmol)并在氩气下加热混合物至  $65^\circ\text{C}$  1 小时。将混合物冷却至室温并加入到上述的乙醇/甲苯/水的混合物中。加热得到的多相混合物至  $75^\circ\text{C}$  6 小时。HPLC 指示已消耗所有的原料。

15 冷却反应混合物至室温并在旋转蒸发仪上浓缩。加入乙酸乙酯(250ml)和活性炭(10g)。在室温下搅拌混合物 30 分钟并通过硅藻土层过滤。用乙酸乙酯(25mlx4)洗涤硅藻土层。转移滤液到 500ml 分液漏斗中并用水(100mlx2)和盐水(100mlx2)洗涤。合并乙酸乙酯层, 与三聚硫氰酸(TMT, 4g)混合并在  $45^\circ\text{C}$  加热 45 分钟。通过硅藻土层过滤。用乙酸乙酯(25mlx4)洗涤硅藻土层。合并有机层和用 NaOH [200mlx2, 加入 TMBE (300ml)以尽量减少乳化]、水(200ml)和盐水(200ml)洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤和浓缩至 17.5g(98%物料衡算)。

25 将粗品溶解于乙醇(17.5ml)中。一半的溶液(约 8.8ml)置于  $0^\circ\text{C}$  的冷藏箱中 2 天。产生结晶。过滤固体并真空干燥。得到的产物为黄色固体(6g, 从实施例 2 标题化合物计总收率为 67%, HPLC 面积百分比

=99.1%).

HPLC 条件:

柱-YMC ODS-A, 6x250mm

检测 233nm;

5 流速-1.5ml/min;

溶剂 A(%): H<sub>2</sub>O/MeOH/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 90:10:0.2

溶剂 B(%): H<sub>2</sub>O/MeOH/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 10:90:0.2

梯度:40% B-100% B; 线性梯度 10 分钟以上, 100% B 为 5 分钟,  
40% B 为 4 分;

10 本步骤标题化合物的保留时间:12.8 分钟。

B. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰  
胺

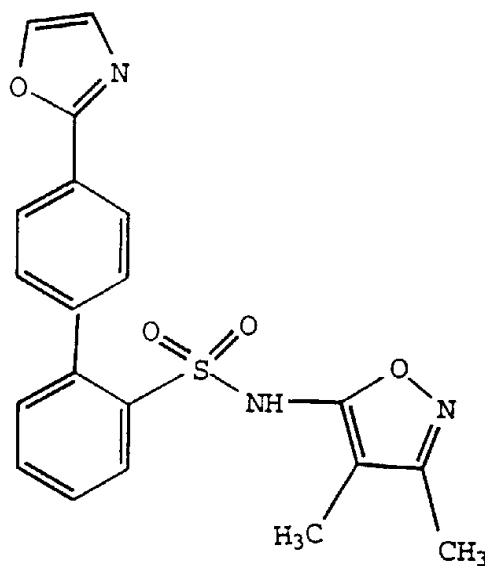
15 在装有顶部机械搅拌器、热电偶和回流冷凝器的 3 升三颈圆底烧  
瓶中, 加入来自步骤 A 的粗品标题化合物(62.45g)在 95%乙醇(620ml)  
中的亮黄色溶液。在搅拌的同时, 迅速加入 6N HCl(620ml)并加热混合  
物至 87 °C 回流 100 分钟, 得到浅橙色溶液。冷却反应混合物至室温,  
随后使用冰浴冷却至约 0-4 °C, 然后使用 5N NaOH(约 850ml)碱化 pH  
20 至约 13。用超过 10 分钟时间缓慢加入氢氧化钠溶液, 不使其温度超  
过 30 °C。再冷却该混合物至 0 °C 并加入 250ml 水和过滤形成的沉淀,  
并用水(200ml)洗涤。在旋转蒸发仪上于约 40 °C 真空下浓缩滤液, 以除  
去大部分的乙醇。本实施例的标题化合物的钠盐沉淀物是在浓缩过程  
中产生的。将该悬浮液冷却至约 10 °C 并过滤和用盐水(2x150ml)洗涤。  
25 空气干燥固体物 15 分钟并转移至 2 l 烧瓶中并溶解于 1 升热水中。过  
滤溶液并用水(150ml)洗涤。转移至 2 升分液漏斗中。用 1:1 乙酸乙酯:  
己烷(2x1 l)和己烷(500ml)洗涤水层。然后冷却黄色水溶液层至约 7 °C,  
同时剧烈搅拌, 很缓慢地从 pH 约 9.0 酸化至 pH 2.6 以沉淀出本实施例  
的标题化合物。搅拌约 10 分钟后, 过滤淤浆, 用过量的水洗涤以除去

任何残留的酸，空气干燥得到 31.5g(84%)的灰白色固体产物。

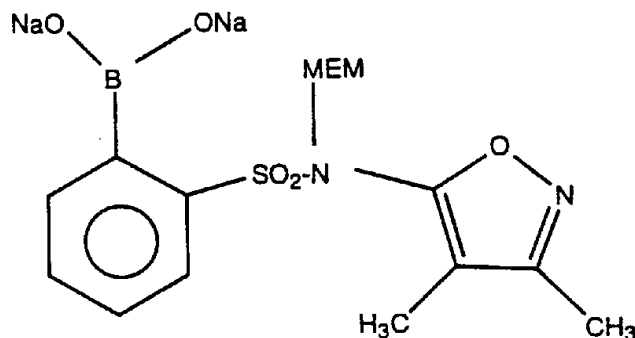
取 5.0g 上述固体物溶解于乙酸乙酯(25ml)中并用三聚硫氰酸(TMT, 0.23g)处理。TMT 作为螯合剂加入，促进残留的钼从产物中除去。将混合物渐渐煮沸，然后在油浴中于约 65 °C 加热 15 分钟。加入 Norit 活性炭(5.1g)到混合物中，再继续加热 30 分钟。然后在冰浴中冷却所述混合物，经硅藻土层过滤，用乙酸乙酯(25ml)洗涤。转移滤液到分液漏斗中并用 1.0N HCl(1x75ml)和水(1x75ml)洗涤。HCl 洗液清除残留的 TMT。然后用 Norit 活性炭(0.5g)处理有机层，加热至微沸，经硅藻土层过滤。浓缩滤液，将残留物溶于无水乙醇(20ml)中，煮沸，然后加水(10ml)。接种晶种于溶液中，搅拌下冷却，结晶 16 个小时以上。过滤得到的结晶，用乙醇:水(1:1; 10ml)洗涤，真空干燥得到 4.0g 本实施例标题化合物纯品(以步骤 A 标题化合物计总收率为 66%，HPLC 面积百分比为 99.02%)。m.p.=145.1 °C(高熔点多晶型物)。

#### 实施例 4

硼酸盐 IX 与碘代苯基化合物 III 偶合制备式 I 化合物 N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺

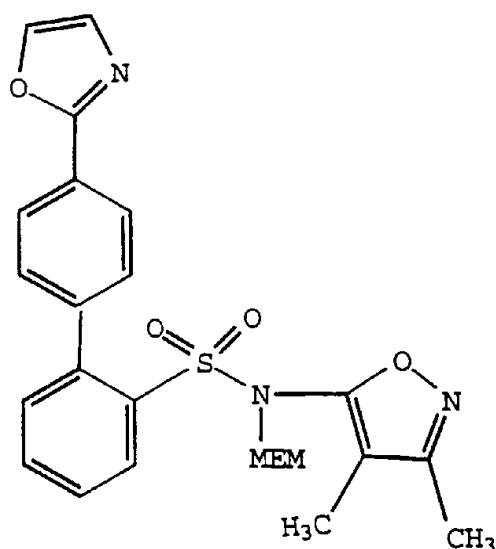


A. 2-二羟硼基-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]苯磺酰胺,二钠盐



在装有磁力搅拌棒、气体进口管、热电偶和隔片的干燥 100ml 三颈圆底烧瓶中，加入实施例 1 步骤 B 的标题化合物(5.0g, 11.9mmol)，然后彻底排气，置于氩气压下。经注射器加入 THF(23ml)，冷却混合物至 -100 °C (内温) 并剧烈搅拌。在剧烈搅拌所述混合物的同时，用 19 分钟以上的时间滴加正丁基锂(5.30ml, 12.6mmol)，同时保持内温在 -95 °C 和 -100 °C 之间。在约 -100 °C 下再搅拌该浅桔黄色溶液 12 分钟。用 12 分钟滴加溶于 THF (3.0ml) 中的硼酸三甲酯(2.0ml, 17.6mmol)，同时保持其温度在 -95 °C 和 -100 °C 之间。在约 -95 °C --100 °C 搅拌混合物约 50 分钟，然后在约 -78 °C --72 °C 再搅拌 40 分钟。在约 -72 °C，通过加入 1.0N HCl(2.0ml, 2.0mmol) 水解硼酸酯，温热溶液至室温，搅拌约 60 分钟。加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(55ml, 2.0M, 110mmol)，使所述混合物彻底排气并置于氩气压下。“同”在下列步骤中使用该物质(纯度=95.9%，HPLC)。YMC ODS-A 柱, 150mmx6.0mm, S-3μm, 120A; 流速 1.0ml/min。在 0.0 分，溶剂系统的组成为 A(40%)(A=90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) 和 B(60%)(B=90% H<sub>2</sub>O/10% MeOH/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)。在 15.0 分，溶剂的组成为 100% A。从 15.1 分-20.0 分，溶剂组成是 A(40%) 和 B(60%)。本步骤标题化合物的保留时间 Rt 是 7.5 分。检测器在 233nm 运作。

B. N-[(2-甲氧乙氧基)甲基]-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-噁唑-2-基-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺



在安装有机械搅拌器、气体进口管、热电偶、回流冷凝器和隔片的干燥的 300ml 三颈圆底烧瓶中加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.16g, 0.71mmol) 和  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.5g, 1.93mmol), 排气并置于气压下。加入 THF (30ml), 在约 65 °C 加热混合物约 70 分钟。颜色渐渐由锈桔黄色变成黄色。经注射器加入排气的甲苯溶液 (85ml) 和实施例 2 标题化合物 (3.23g, 11.9mmol) 的 EtOH (64ml) 溶液, 随后加入步骤 A 标题化合物的排气溶液。在约 75 °C (内温) 加热该红色的溶液 1.5 小时。移去加热浴, 让混合物冷却至室温。在分液漏斗中分离液层, 将水 (50ml) 加到水层中, 用 EtOAc (3x200ml) 提取水层。用盐水 (1x75ml) 洗涤合并的有机层, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 用 5.0g Norit 中性炭处理, 通过硅藻土过滤, 浓缩。并保持真空 (约 0.1mmHg) 下过夜, 提供本步骤标题化合物 (6.17g, 111%), 为红色油状物 (纯度 >80%, HPLC)。

#### C. -(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺

在装回流冷凝器和磁力搅拌棒的干燥的 250ml 圆底烧瓶中加入步骤 B 粗品 (6.17g, 理论上为 5.56g, 11.9mmol)、95% EtOH (60ml)、6.0N HCl (60ml) 并加热回流 2 小时。冷却混合物至大约 5 °C, 加入 NaOH 水溶液至大约为 pH13, 并以温和方式提高温度至约 25 °C 以下, 精细过滤, 加水 (50ml)。在 40 °C 浓缩该溶液以除去大部分 EtOH (约 55-60ml), 随后形成白色固体。将混合物冷却至 0 °C 约 20 分钟, 过滤,

用盐水(2x50ml)洗涤得到的白色固体物,然后在真空(约 0.1mmhg)下干燥 12 小时。将白色固体溶解于热水(80ml)中,精细过滤。将水溶液置于分液漏斗中,用 1/1 EtOAc/己烷(2x50ml)和己烷(75ml)洗涤。冷却溶液至 0℃,剧烈搅拌,缓慢加入 1.0 N HCl,直到 pH=1.0 为止,然后保持混合物于 0℃ 15 分钟。过滤,水洗(3x50ml)提供灰白色固体,真空干燥 3 小时。然后将该白色固体溶解于 EtOAc(65ml)中,加入三聚硫氰酸(0.20g, 1.13mmol),在 65℃ 搅拌该混合物 30 分钟。加入活性炭(Norit 中性, 5.0g),于 65℃ 再搅拌混合物 30 分钟。冷却该混合物至 0℃,通过硅藻土层过滤,用 EtOAc(3x50ml)洗涤,浓缩至体积约为 60ml。用 1.0 N NaOH(3x50ml)洗涤该混合物并加入 NaCl(3.0g, 637mmol)以及盐水(50ml)到水层中。冷却水溶液混合物至 0℃,过滤,用盐水(2x50ml)洗涤。将得到的白色固体物溶解于热水(200ml)中,冷却至 0℃,剧烈搅拌,缓慢加入 1.0N HCl 直到 pH=1.0 为止,保持该混合物于 0℃ 下 15 分钟。过滤并用水(3x50ml)洗涤,提供灰白色固体物,在约 45℃ 真空(0.1mmHg)下干燥约 16 小时,提供 2.4g(收率 50%)的灰白色固体物。将该固体(2.25g)于 70℃ 溶解于 95% EtOH/水(9.0ml/5.0ml)中。缓慢冷却至室温(1.5 小时),随后冷却至 5℃ 过夜,提供白色结晶物质,过滤,用冷的 95%EtOH/水(3.0ml/5.0ml)洗涤,真空(约 0.1mmHg)下干燥 48 小时。提供 2.1g 本实施例标题化合物,为白色固体(从步骤 B 标题化合物计总收率为 46.9%)。TLC 表明(2/1 己烷/EtOAc, KMnO<sub>4</sub> 染色)2 小时后反应完成。

m.p.=143.07℃