



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108358961 B

(45) 授权公告日 2020.10.20

(21) 申请号 201810306885.6

审查员 郝小燕

(22) 申请日 2018.04.08

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108358961 A

(43) 申请公布日 2018.08.03

(73) 专利权人 安徽先和医药研究有限公司

地址 230000 安徽省合肥市高新区新世纪

商务中心5#厂房-201/202

(72) 发明人 李迅 庞国新 宋方茹 黄树青

(74) 专利代理机构 合肥市长远专利代理事务所

(普通合伙) 34119

代理人 杨霞

(51) Int.Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法,包括如下步骤:(1) 化合物I经硼氢化钠还原得到化合物II;(2) 在碱性条件下,化合物II以DMAP为催化剂,经三苯基氯甲烷保护得到化合物III;(3) 化合物III进行溴-锂交换反应,加入硼酸三异丙酯反应后水解得到中间体,中间体脱保护闭环得到化合物IV所示的苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物。本发明将传统5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼戊合成路线中羟基保护使用的氯甲基甲醚替换为三苯基氯甲烷,形成固体的保护基,容易精制提纯,简化了提纯工艺,提高了制品的纯度,同时降低了生产成本。

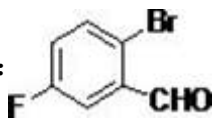
1. 一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

(1) 化合物I经硼氢化钠还原得到化合物II;

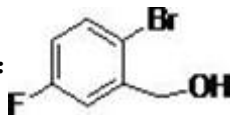
(2) 在碱性条件下, 化合物II以DMAP为催化剂, 经三苯基氯甲烷保护得到化合物III;

(3) 化合物III进行溴-锂交换反应, 加入硼酸三异丙酯反应后水解得到中间体, 中间体脱保护闭环得到化合物IV所示的苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物;

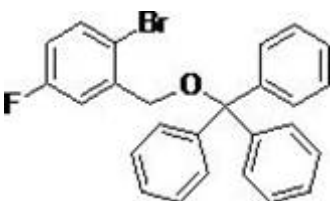
化合物I的结构式为:



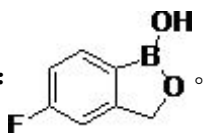
化合物II的结构式为:



化合物III的结构式为:



化合物IV的结构式为:



2. 根据权利要求1所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中, 化合物I与硼氢化钠的摩尔比为1.8~2.2:1。

3. 根据权利要求1所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中, 化合物II、DMAP和三苯基氯甲烷的摩尔比为10:1:10。

4. 根据权利要求1所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(3)中, 化合物III和硼酸三异丙酯的摩尔比为0.8~1.2:1。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)的具体操作为: 将化合物I溶解于溶剂中, 冷却至5℃以下, 加入硼氢化钠, 升温至20~30℃, 反应0.5~1.5h得到反应液1, 反应液1经析晶, 抽滤, 干燥得到化合物II; 溶剂为甲醇。

6. 根据权利要求1或2所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)的具体操作为: 将化合物II、三苯基氯甲烷、DMAP在溶剂中溶解, 加入碱, 升温至40~45℃, 保温20~28h得到反应液2, 反应液2经洗涤, 干燥得到化合物III粗产物, 将化合物III粗产物提纯得到化合物III;

溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、乙酸乙酯、甲苯中的一种; 碱为三乙胺; 化合物II与二氯甲烷、三乙胺的质量体积比g:ml:ml为1:1:2。

7. 根据权利要求6所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中, 化合物III粗产物提纯的具体步骤为: 在化合物III粗产物中加入溶剂, 加热至溶剂回流温度进行回流, 回流过程中不停搅拌, 冷却抽滤, 用溶剂淋洗, 干燥得到化合物III; 溶剂为甲醇; 回流时间为3~5h。

8. 根据权利要求1或2所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(3)的具体操作为: 在氮气保护下, 在化合物III中加入四氢呋喃搅拌溶解, 冷却至 $-70\sim-78^{\circ}\text{C}$, 加入正丁基锂, 以加完正丁基锂开始计时反应 $0.5\sim1.5\text{h}$, 加入硼酸三异丙酯, 升温至 $30\sim34^{\circ}\text{C}$, 反应 $2\sim5\text{h}$, 调节pH至3, 分层取有机层经洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩至干得到中间体, 将中间体溶于四氢呋喃, 加入盐酸, 加热至 $40\sim50^{\circ}\text{C}$, 反应 $3\sim6\text{h}$, 加入乙酸乙酯和去离子水萃取, 洗涤, 浓缩至干得到含杂粗产品, 将含杂粗产品分离提纯得到苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物;

四氢呋喃与化合物III的重量比为8:1; 正丁基锂与化合物III的摩尔比 $1\sim1.5:1$;

乙酸乙酯和去离子水的体积比为1:3。

9. 根据权利要求8所述的易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 其特征在于, 步骤(3)中, 含杂粗产品分离提纯的具体操作为: 在含杂粗产品中加入去离子水, 调节pH至14, 析出杂质, 过滤取滤液, 在滤液中加入乙酸乙酯洗脱, 取水层调节pH至1, 固体析出, 加入二氯甲烷萃取, 取有机层经干燥, 过滤, 浓缩至干得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物;

用5wt%氢氧化钠溶液调pH 至14。

一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法

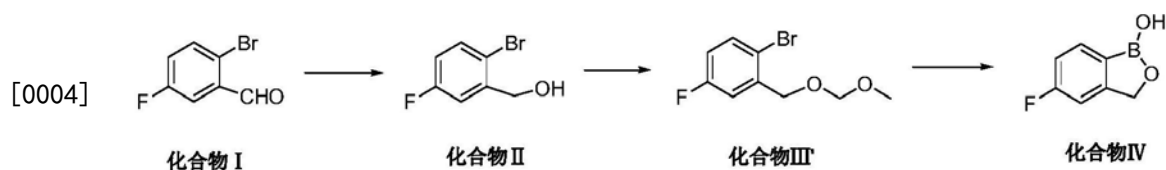
技术领域

[0001] 本发明涉及苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物制备技术领域,尤其涉及一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法。

背景技术

[0002] Tavaborole, 中文化学名为5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼戊, 是FDA批准的抗真菌药物。临床上用其5%的溶液, 用于治疗灰指甲 (Onychomycosis)。Tavaborole是亮酰胺转移RNA合成酶 (Leucyl-transfer RNA synthetase) 抑制剂, 是真菌蛋白合成的关键酶。Tavaborole商品名为Kerydin, 由Anacor Pharmaceuticals研发。2014年7月7日, FDA批准了Anacor旗下Kerydin (5% Tavaborole溶液) 用于局部治疗趾甲真菌感染。Tavaborole是首个用于治疗趾甲感染的氧硼戊环 (oxaborole) 类抗真菌药物, Anacor专注于基于硼元素的药物的研发和生产, 根据其最新的研究报道, Tavaborole未来也可用于手指甲感染。该药物是FDA在一个月内批准的第二个局部治疗趾甲真菌感染的药物, Tavaborole的适应证为红色毛癣菌或须毛癣菌引起的趾甲真菌感染, 每日一次用于感染的趾甲, 疗程共48周, 根据Anacor的建议, 不需要进行趾甲清创术。FDA是基于2项共纳入1194例患者的多中心、随机、双盲临床试验确定Tavaborole的有效性和安全性的。

[0003] Tavaborole传统的合成路线为:



[0005] 采用传统的合成路线, 中间产物化合物III' 为油状物, 油状物中的杂质不容易通过常规方法进行去除, 导致得到的最终产品中的杂质含量难以符合药品要求, 往往需要进行多次结晶。本发明研制一条新的合成路线, 将羟基保护基更换成能使产品为固体的保护基, 省去经过多次重结晶的步骤, 容易精制, 得到的产品纯度更高。

发明内容

[0006] 本发明提出了一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 将传统5-氟-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼戊合成路线中羟基保护使用的氯甲基甲醚替换为三苯基氯甲烷, 形成固体的保护基, 简化了提纯工艺, 提高了制品的纯度。

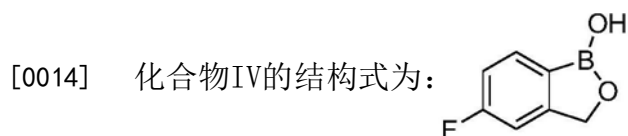
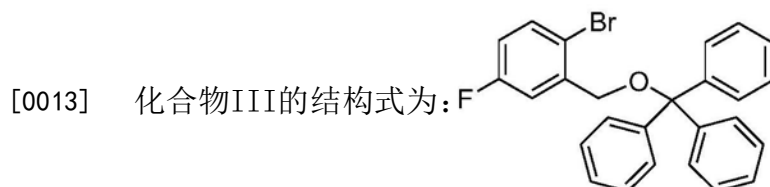
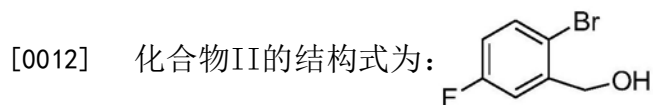
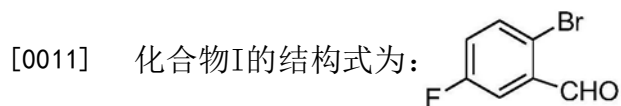
[0007] 本发明提出的一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法, 包括如下步骤:

[0008] (1) 化合物I经硼氢化钠还原得到化合物II;

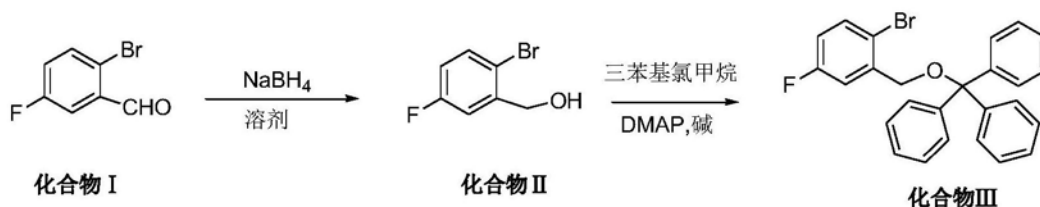
[0009] (2) 在碱性条件下, 化合物II以DMAP为催化剂, 经三苯基氯甲烷保护得到化合物III;

[0010] (3) 化合物III进行溴-锂交换反应, 加入硼酸三异丙酯反应后水解得到中间体, 中

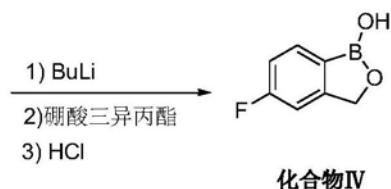
中间体脱保护闭环得到化合物IV所示的苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物；



[0015] 本发明中，苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法的化学反应方程式为：



[0016]



[0017] 本发明将传统羟基保护使用的氯甲基甲醚更换成三苯基氯甲烷，三苯基氯甲烷形成固体的保护基，得到的化合物III为固体，分离提纯后杂质含量较少，且更容易精制提纯，省去了多次重结晶步骤，提高了产品的纯度，节约了生产成本。

[0018] 优选地，步骤(1)中，化合物I与硼氢化钠的摩尔比为1.8~2.2:1。

[0019] 优选地，化合物I与硼氢化钠的摩尔比为2:1。

[0020] 优选地，步骤(2)中，化合物II、DMAP和三苯基氯甲烷的摩尔比为8~12:10:1。

[0021] 优选地，化合物II、DMAP和三苯基氯甲烷的摩尔比为10:10:1。

[0022] 优选地，步骤(3)中，化合物III和硼酸三异丙酯的摩尔比为0.8~1.2:1。

[0023] 优选地，化合物III和硼酸三异丙酯的摩尔比为1:1。

[0024] 优选地，步骤(1)的具体操作为：将化合物I溶解于溶剂中，冷却至5℃以下，加入硼氢化钠，升温至20~30℃，反应0.5~1.5h得到反应液1，反应液1经析晶，抽滤，干燥得到化合物II。

[0025] 优选地，溶剂为甲醇。

[0026] 优选地，步骤(1)中，反应液1析晶，抽滤，干燥的具体操作为：将反应液1减压蒸至

浆状后滴加至去离子水中析晶,搅拌抽滤,减压干燥得到化合物II。

[0027] 优选地,步骤(2)的具体操作为:将化合物II、三苯基氯甲烷、DMAP在溶剂中溶解,加入碱,升温至40~45℃,保温20~28h得到反应液2,反应液2经洗涤,干燥得到化合物III粗产物,将化合物III粗产物提纯得到化合物III。

[0028] 优选地,溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、乙酸乙酯、甲苯中的一种。

[0029] 优选地,溶剂为二氯甲烷。

[0030] 优选地,碱为三乙胺。

[0031] 优选地,化合物II与二氯甲烷、三乙胺的质量体积比g:ml:ml为1:1:2。

[0032] 优选地,步骤(2)中,反应液2洗涤,干燥的具体操作为:在反应液2中加入去离子水,搅拌分层得到有机层和水层,水层用二氯甲烷萃取1-2次,每次100ml二氯甲烷萃,取有机层,合并有机层(包括反应液分层得到的有机层和二氯甲烷萃取得到的有机层),用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥3h,过滤,减压浓缩至干得到化合物III粗产物。

[0033] 优选地,步骤(2)中,化合物III粗产物提纯的具体步骤为:在化合物III粗产物中加入溶剂,加热至溶剂回流温度进行回流,回流过程中不停搅拌,冷却抽滤,用溶剂淋洗,干燥得到化合物III。

[0034] 优选地,溶剂为甲醇。

[0035] 优选地,回流时间为3~5h。

[0036] 优选地,步骤(3)的具体操作为:在氮气保护下,在化合物III中加入四氢呋喃搅拌溶解,冷却至-70~-78℃,加入正丁基锂,以加完正丁基锂开始计时反应0.5~1.5h,加入硼酸三异丙酯,升温至30~34℃,反应2~5h,调节pH至3,分层取有机层经洗涤,干燥,过滤,浓缩至干得到中间体,将中间体溶于四氢呋喃,加入盐酸,加热至40~50℃,反应3~6h,加入乙酸乙酯和去离子水萃取,洗涤,浓缩至干得到含杂粗产品,将含杂粗产品分离提纯得到苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物。

[0037] 优选地,四氢呋喃与化合物III的重量比为8:1。

[0038] 优选地,正丁基锂与化合物III的摩尔比1~1.5:1。

[0039] 优选地,乙酸乙酯和去离子水的体积比为1:3。

[0040] 优选地,步骤(3)中,有机层经洗涤,干燥,过滤,浓缩至干得到中间体的具体操作为:将分层取有机层后剩余的水层用乙酸乙酯萃取2-3次取有机层,合并有机层(包括反应分层得到的有机层和乙酸乙酯萃取得到的有机层),用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干得到中间体。

[0041] 优选地,步骤(3)中,含杂粗产品分离提纯的具体操作为:在含杂粗产品中加入去离子水,调节pH至14,析出杂质,过滤取滤液,在滤液中加入乙酸乙酯洗脱,取水层调节pH至1,固体析出,加入二氯甲烷萃取,取有机层经干燥,过滤,浓缩至干得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物。

[0042] 优选地,用5wt%氢氧化钠溶液调PH至14。

[0043] 优选地,步骤(3)中,滤液用乙酸乙酯洗脱前还包括用活性炭脱色,脱色次数为1~2次。

[0044] 优选地,步骤(3)中,乙酸乙酯洗脱滤液1~2次制得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药

物的纯度可达99.9%。

[0045] 本发明中洗涤试剂为饱和食盐水,干燥试剂为无水硫酸钠,使用减压浓缩至干。

[0046] 本发明使用点板和液相跟踪的方式确定每步反应进行的程度。

[0047] 本发明步骤(1)中化合物II的产率达到90~98%,步骤(2)中化合物III的产率达到90~95%,步骤(3)中化合物IV的产率达到80~82%。

[0048] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0049] 本发明将羟基保护基更换为三苯基氯甲烷,保护后得到的化合物III是固体,杂质能够通过重结晶除去,提高了化合物III的纯度,使最后一步反应得到的化合物IV纯度提高,本发明使用乙酸乙酯结晶1~2次即可使产品的纯度达到99.9%,省去了传统制备方法中多次重结晶步骤,提高了产量和纯度的同时节约了生产成本。

具体实施方式

[0050] 为便于理解本发明,本发明列举实施例如下。本领域技术人员应该明了,所述实施例仅仅是帮助理解本发明,不应视为对本发明的具体限制。

[0051] 实施例1

[0052] 一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法,包括如下步骤:

[0053] (1) 化合物I经硼氢化钠还原得到化合物II;

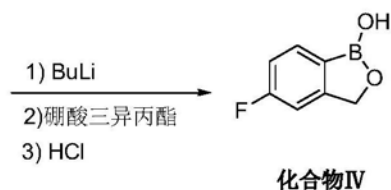
[0054] (2) 在碱性条件下,化合物II以DMAP为催化剂,经三苯基氯甲烷保护得到化合物III;

[0055] (3) 化合物III进行溴-锂交换反应,加入硼酸三异丙酯反应后水解得到中间体,中间体脱保护闭环得到化合物IV所示的苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物;

[0056] 苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法的化学反应方程式为:



[0057]

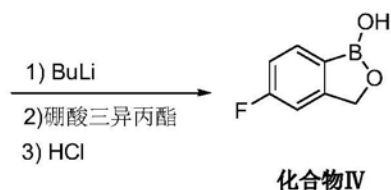


[0058] 实施例2

[0059] 一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法,化学反应方程式为:



[0060]



[0061] 包括如下步骤:

[0062] (1) 将200g化合物I溶解于1400ml甲醇中,冷却至5℃以下,缓慢加入硼氢化钠18.1g,升温至20℃,反应0.5h取样点板,反应完全后减压蒸至浆状后滴加至3000ml去离子水中析晶,搅拌抽滤,减压干燥得到化合物II,产率为92%。

[0063] (2) 将100g化合物II、150g三苯基氯甲烷、6gDMAP溶解于100ml二氯甲烷中,加入200ml三乙胺,搅拌升温至40℃保温28h,点板,加入100ml去离子水,搅拌分层得到有机层和水层,取有机层,剩余水层用二氯甲烷萃取2次每次100ml二氯甲烷,取有机层,合并有机层,用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥3h,过滤减压浓缩至干化合物III粗产物,在化合物III粗产物中加400ml甲醇,加热至溶剂回流温度进行回流4小时,回流过程中不停搅拌,冷却抽滤,用甲醇淋洗,减压干燥得到化合物III,产率为90%。

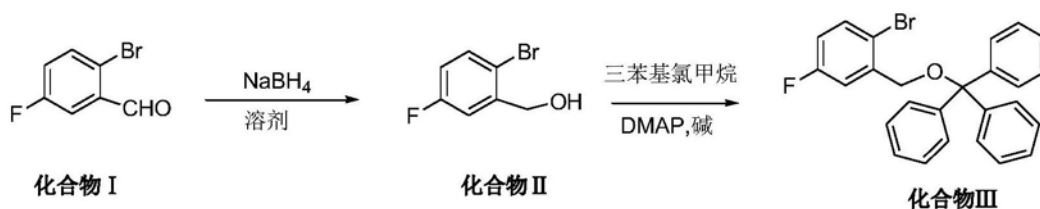
[0064] (3) 在氮气保护下,将32.5g化合物III,加入四氢呋喃250ml,冷却至-70℃滴加55ml正丁基锂,以加完正丁基锂开始计时反应0.5h,取样液相跟踪,滴加39ml硼酸三异丙酯,滴加完毕,升温至30℃,反应5h,取样液相跟踪,反应完成后,加入150ml水和40mL 2mol/L盐酸,调节pH至3,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取3次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干得到中间体;

[0065] 将中间体溶于90ml四氢呋喃,再加入23mL 6mo/LHCl,加热至40℃,反应6h,加入100ml乙酸乙酯和300ml水萃取,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取3次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤浓缩至干得到含杂粗产品;

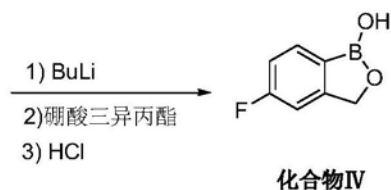
[0066] 在含杂粗产品中加入50ml去离子水,用5%氢氧化钠溶液调节pH至14,搅拌析出杂质,过滤取滤液,滤液用活性炭脱色1次,加入乙酸乙酯洗脱,取水层加盐酸调节pH至1,固体析出,加入50ml二氯甲烷萃取分层取有机层,水层用二氯甲烷萃取2次每次50ml,取有机层合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物,产率为80%。

[0067] 实施例3

[0068] 一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法,化学反应方程式为:



[0069]



[0070] 包括如下步骤:

[0071] (1) 将200g化合物I溶解于1400ml甲醇中,冷却至0℃以下,缓慢加入硼氢化钠18.1g,升温至30℃,反应1.5h取样点板,反应完全后减压蒸至浆状后滴加至3000ml去离子水中析晶,搅拌抽滤,减压干燥得到化合物II,产率为90%。

[0072] (2) 将100g化合物II、150g三苯基氯甲烷、6gDMAP溶解于100ml二氯甲烷中,加入200ml三乙胺,搅拌升温至45℃保温20h,点板,加入100ml去离子水,搅拌分层得到有机层和水层,取有机层,剩余水层用二氯甲烷萃取2次每次100ml二氯甲烷,取有机层,合并有机层,用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥3h,过滤减压浓缩至干化合物III粗产物,在化合物III粗产物中加400ml甲醇,加热至溶剂回流温度进行回流3h,回流过程中不停搅拌,冷却抽滤,用甲醇淋洗,减压干燥得到化合物III,产率为93%。

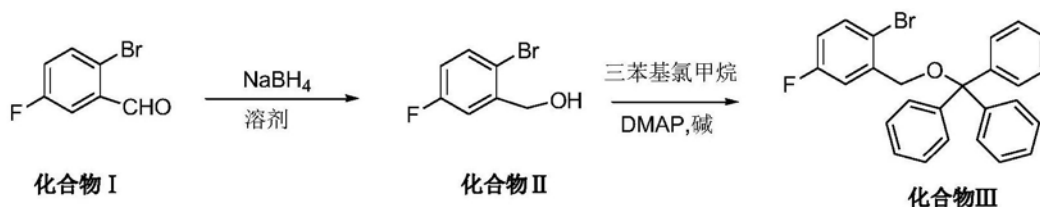
[0073] (3) 在氮气保护下,将32.5g化合物III,加入四氢呋喃250ml,冷却至-78℃滴加55ml正丁基锂,以加完正丁基锂开始计时反应1.5h,取样液相跟踪,滴加39ml硼酸三异丙酯,滴加完毕,升温至34℃,反应2h,取样液相跟踪,反应完成后,加入150ml水和40mL 2mol/L盐酸,调节pH至3,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取3次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干得到中间体;

[0074] 将中间体溶于90ml四氢呋喃,再加入23mL 6mo/LHCl,加热至50℃,反应3h,加入100ml乙酸乙酯和300ml水萃取,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取3次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤浓缩至干得到含杂粗产品;

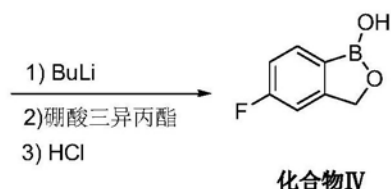
[0075] 在含杂粗产品中加入50ml去离子水,用5%氢氧化钠溶液调节pH至14,搅拌析出杂质,过滤取滤液,滤液用活性炭脱色1次,加入乙酸乙酯洗脱,取水层加盐酸调节pH至1,固体析出,加入50ml二氯甲烷萃取分层取有机层,水层用二氯甲烷萃取2次每次50ml,取有机层合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物,产率为82%。

[0076] 实施例4

[0077] 一种易纯化苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物的制备方法,化学反应方程式为:



[0078]



[0079] 包括如下步骤:

[0080] (1) 将200g化合物I溶解于1400ml甲醇中,冷却至5℃以下,缓慢加入硼氢化钠18.1g,升温至25℃,反应1h取样点板,反应完全后减压蒸至浆状后滴加至3000ml去离子水中析晶,搅拌抽滤,减压干燥得到化合物II,产率为95。

[0081] (2) 将100g化合物II、150g三苯基氯甲烷、6gDMAP溶解于100ml二氯甲烷中,加入200ml三乙胺,搅拌升温至43℃保温24h,点板,加入100ml去离子水,搅拌分层得到有机层和水层,取有机层,剩余水层用二氯甲烷萃取2次每次100ml二氯甲烷,取有机层,合并有机层,用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥3h,过滤减压浓缩至干化合物III粗产物,在化合物III粗产物中加400ml甲醇,加热至溶剂回流温度进行回流3h,回流过程中不停搅拌,冷却抽滤,用甲醇淋洗,减压干燥得到化合物III,产率为92%。

[0082] (3) 在氮气保护下,将32.5g化合物III,加入四氢呋喃250ml,冷却至-74℃滴加55ml正丁基锂,以加完正丁基锂开始计时反应1h,取样液相跟踪,滴加39ml硼酸三异丙酯,滴加完毕,升温至32℃,反应3h,取样液相跟踪,反应完成后,加入150ml水和40mL 2mol/L盐酸,调节pH至3,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取3次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干得到中间体;

[0083] 将中间体溶于90ml四氢呋喃,再加入23mL 6mol/LHCl,加热至45℃,反应5h,加入100ml乙酸乙酯和300ml水萃取,分层取有机层,水层用乙酸乙酯萃取2次每次50ml,合并有机层,用饱和食盐水洗涤浓缩至干得到含杂粗产品;

[0084] 在含杂粗产品中加入50ml去离子水,用5%氢氧化钠溶液调节pH至14,搅拌析出杂质,过滤取滤液,滤液用活性炭脱色1次,加入乙酸乙酯洗脱,取水层加盐酸调节pH至1,固体析出,加入50ml二氯甲烷萃取分层取有机层,水层用二氯甲烷萃取2次每次50ml,取有机层合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得苯并氧杂硼杂戊环类抗真菌药物,产率为81%。

[0085] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。