



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101321522 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200680044974. 3

(22) 申请日 2006. 11. 29

(30) 优先权数据

05026163. 5 2005. 12. 01 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 05. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CH2006/000671 2006. 11. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02007/062542 EN 2007. 06. 07

(73) 专利权人 巴斯利尔药物股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·莫勒尔 徐林

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 林柏楠 陈宙

(51) Int. Cl.

A61K 31/336 (2006. 01)

C07D 303/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1535914 A1, 2005. 06. 01, 说明书第 70 段, 第 82 段, 实施例 1-5.

WO 9945008 A1, 1999. 09. 10, 说明书合成路线表 1 和 2, 实施例 1.

EP 1083175 A2, 2001. 03. 14, 说明书第 147 段, 实施例 7.

WO 9952840 A1, 1999. 10. 21, 说明书第 9 页表 C, 实施例 3 和 5 - 7.

审查员 谢京晶

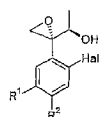
权利要求书 5 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

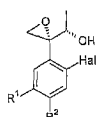
环氧丁醇中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备式 (I) 化合物的方法, 其中 Hal 表示氟或者氯, 和 R¹和 R²彼此独立地表示氢或者 Hal; 在所述方法中, 将式 (II) 化合物转化成对应的烷基、氟代烷基或芳基磺酸酯, 其之后在极性非亲核溶剂中、于 -10℃ ~ 50℃ 的温度和于适当的冠醚存在下与碱金属亚硝基盐反应, 以得到式 (I) 化合物。

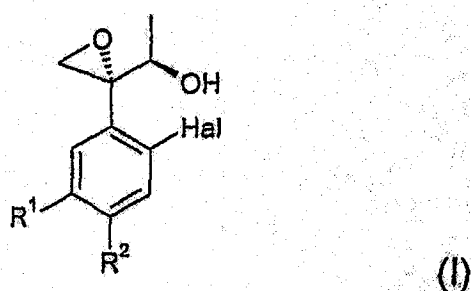


(I)



(II)

1. 一种制备下列式 (I) 化合物的方法：

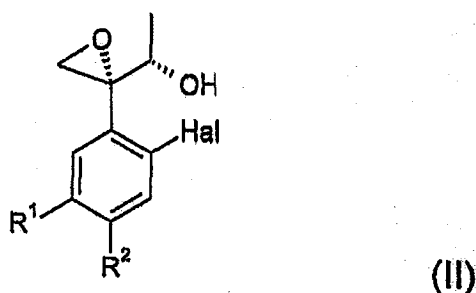


其中，

Hal 表示氟或者氯，和

R^1 和 R^2 彼此独立地表示氢或者 Hal 的含义之一；

在所述方法中，将下列式 (II) 化合物



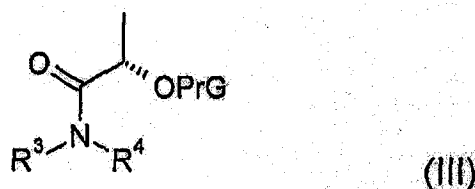
转化成对应的氟代烷基磺酸酯，其之后在极性非亲核溶剂中、于 $-10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 的温度和在 18-冠-6 醚的存在下与亚硝酸钾反应或者在 15-冠-5 醚的存在下与亚硝酸钠反应，以得到式 (I) 化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中使用选自二甲亚砜 (DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU)、四氢呋喃 (THF)、二氧杂环己烷、甲酰胺和它们的混合物的溶剂作为所述极性非亲核溶剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中在式 (I) 中 Hal 表示氟， R^1 和 R^2 之一表示氢和另一个表示氟。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中 R^1 表示氟和 R^2 表示氢。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中式 (II) 化合物通过包括以下的方法得到：在碱的存在下，将 1,4-二氟代苯与下列式 (III) 化合物反应，



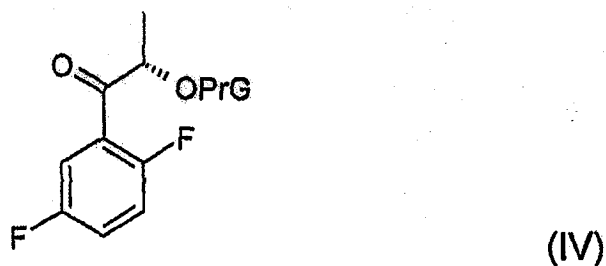
其中，PrG 表示羟基保护基团，

R^3 表示甲基或乙基，和

R^4 表示甲基、乙基或甲氧基，或者

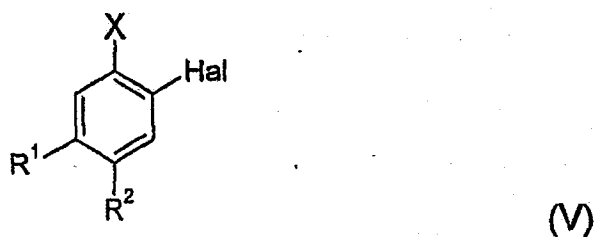
R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示不具有或具有一个或两个选自氮或氧的另外杂原子的 4 ~ 6 元杂环基团；

以得到下列式 (IV) 化合物



其中, PrG 具有与式 (III) 中相同的含义。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中下列式 (V) 化合物首先与镁反应,

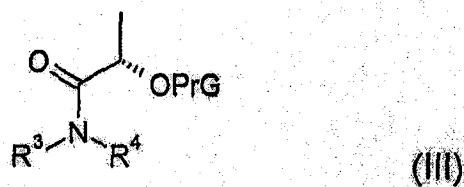


其中, Hal 表示氟或氯,

X 表示碘或溴, 和

R¹ 和 R² 彼此独立地表示氢、氟或氯;

得到的产物与下列式 (III) 化合物反应,



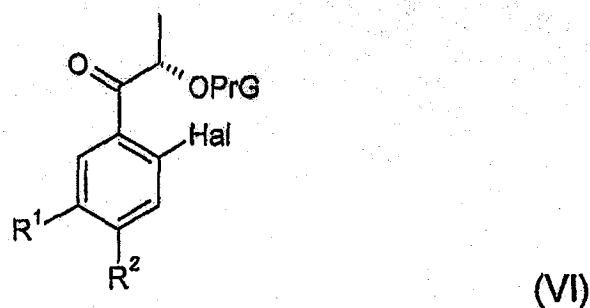
其中, PrG 表示羟基保护基团,

R³ 表示甲基或乙基, 和

R⁴ 表示甲基、乙基或甲氧基, 或者

R³ 和 R⁴ 与它们连接的氮原子一起表示不具有或具有一个或两个选自氮或氧的另外杂原子的 4 ~ 6 元杂环基团;

以得到下列式 (VI) 化合物



其中,

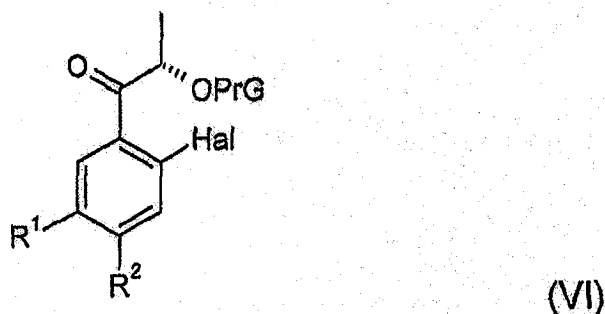
PrG 具有与式 (III) 中相同的含义, 和

R¹ 和 R² 具有与式 (V) 中相同的含义。

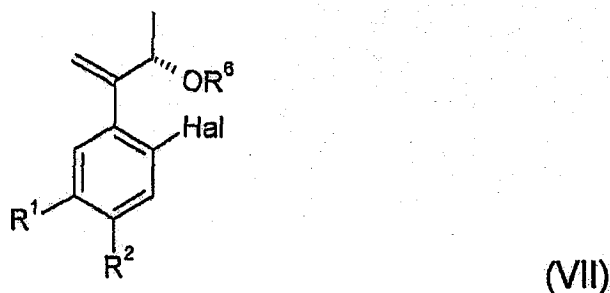
7. 如权利要求 5 所述的方法, 其中 R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示吗啉-4-基残基。

8. 如权利要求 6 所述的方法, 其中 R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示吗啉-4-基残基。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其包括下列工艺步骤, 其中下列式 (VI) 化合物

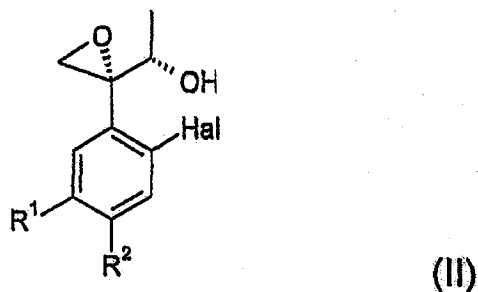


其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有如权利要求 1 中定义的含义之一, 和 PrG 表示羟基保护基团, 被转化成下列式 (VII) 化合物



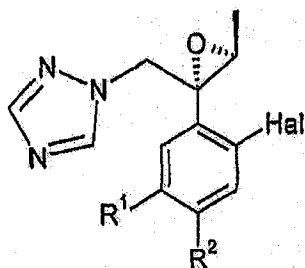
其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有与式 (VI) 中相同的含义, 和 R^6 表示 PrG 或氢。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其中当 R^6 表示羟基保护基团 PrG 时, 将式 (VII) 化合物脱保护, 和 / 或通过沙尔普列斯环氧化反应将其转化成式 (II) 化合物:



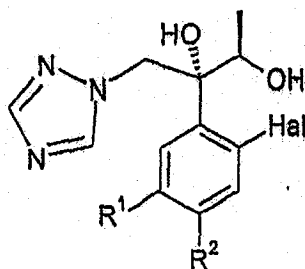
其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有与式 (VI) 中相同的含义。

11. 一种制备下述式 (IX) 化合物的方法,



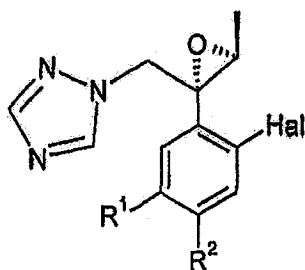
(IX),

其中将如权利要求 1 获得的式 (I) 化合物在碱存在下与 1,2,4-三唑反应,以得到下列式 (VIII) 化合物



(VIII),

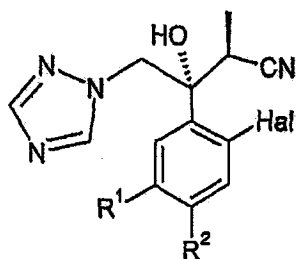
所述化合物之后被转化成式 (IX) 化合物:



(IX),

其中在式 (I)、(VIII) 和 (IX) 中, Hal 表示氟或者氯,和 R^1 和 R^2 彼此独立地表示氢或者 Hal 的含义之一。

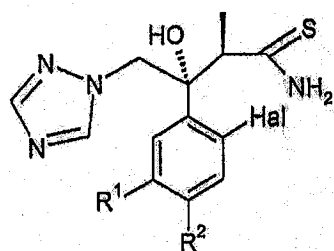
12. 如权利要求 11 所述的方法,其中进一步处理式 (IX) 化合物以生成式 (X) 化合物



(X),

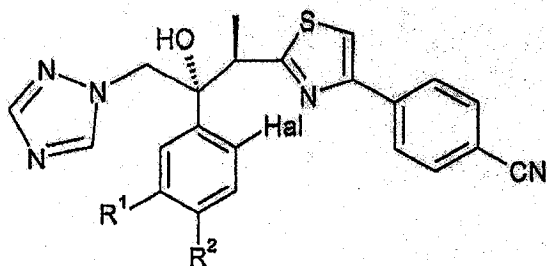
其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有与式 (IX) 中相同的含义,

所述式 (X) 化合物与二硫代磷酸 -O, O-二乙基酯或硫化铵反应,以得到下列式 (XI) 化合物:



(XI),

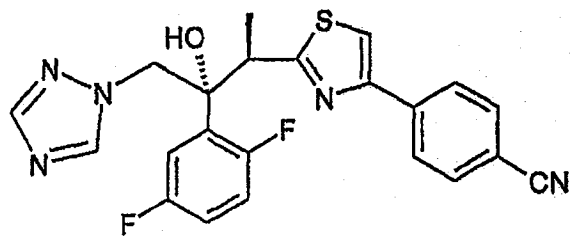
其中, Hal、R¹ 和 R² 具有与式 (X) 中相同的含义, 以及的述式 (XI) 化合物进一步与 2- 溴 -4'- 氰基 - 苯乙酮反应, 以得到下列式 (XII) 化合物:



(XII),

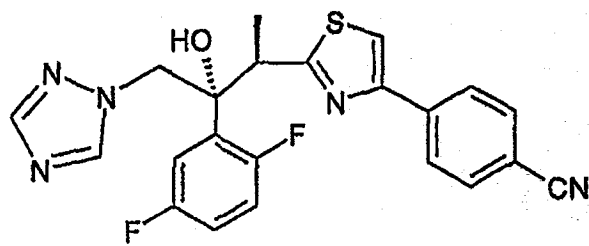
其中, Hal、R¹ 和 R² 具有与式 (XI) 中相同的含义。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其用于制备下列式 (XII-a) 化合物



(XII-a) .

14. 如权利要求 1-13 任一所述的方法在制备下列式 (XII-a) 化合物、或其药学上可以接受的盐中的用途



(XII-a) .

环氧丁醇中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 (2R,3R)-3-(卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇衍生物的制造方法,所述衍生物可用于合成唑类抗真菌化合物,例如 (1R,2R)-4-[2-[2-(2,4- 二氟代苯基)-2- 羟基 -1- 甲基 -3-[1,2,4]- 三唑 -1- 基 - 丙基]- 噻唑 -4- 基] 苄腈,或者,特别地, (1R,2R)-4-[2-[2-(2,5- 二氟代苯基)-2- 羟基 -1- 甲基 -3-[1,2,4]- 三唑 -1- 基 - 丙基]- 噻唑 -4- 基] 苄腈 (BAL 4815),以及涉及一种采用前述制造方法制备所述唑类抗真菌化合物的方法。

背景技术

[0002] 用来制备 (2R,3R)-3-(卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇衍生物的方法是本领域已知的。该已知的方法通常以相当昂贵的 R- 乳酸或者 D-(-)- 乳酸作为起始原料。例如,US 2003/0236419 A1 公开了一种制造 (2R,3R)-3-(2',4'- 二氟代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇的方法,其中将 D- 乳酸甲酯转化为 (2R)-2',4'- 二氟 -2- 羟基 - 苯基乙基酮,其随后与三甲基氧代溴化铈 / 氢化钠反应以得到 (2R,3R)-3-(2',4'- 二氟代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇与对应的 (2R,3S)- 化合物的 12 : 1 的混合物。类似的反应在 W099/45008 中被描述用于制造 (2R,3R)-3-(2',5'- 二氟代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇。

[0003] W09952840A1, 另一方面,公开了使用比较便宜的 S- 乳酸 (L-(+)- 乳酸) 代替 R- 乳酸作为用于 (2R,3R)-3-(2',4'- 二卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇衍生物的基本起始原料。然而,为了在所述碳原子处得到所需的 R 构型,在所述工艺过程中必须改变所述丁醇骨架上的碳原子 2 的构型。根据 W09952840 A1, 这通过公知的 Mitsunobu 反应来实现,其中将中间体 (2S,3R)-3-(2',4'- 二卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇衍生物在存在三苯基膦和偶氮二羧酸二乙基酯 (DEAD) 的情况下与对硝基苯甲酸反应,以得到 (2R,3R)-3-(2',4'- 二卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇对硝基苯甲酸酯,其随后被皂化成对应的丁醇衍生物。

[0004] 然而,所述 Mitsunobu 反应步骤具有若干缺点,特别是如果以工业级应用。其只能提供所需 (2R,3R) 衍生物的不令人满意的产率,产生不可接受量的废物,并且所述方法步骤难以提升规模,如果进行的话,因为与产物提纯有关的实质性问题会在较大规模时出现。

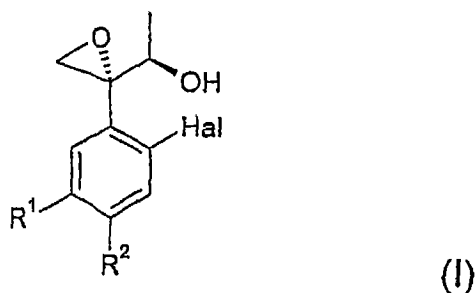
[0005] 特别地,如果将在 W0 9952840 A1 中公开的关于制备 (2R,3R)-3-(2',4'- 二氟代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇的经典 Mitsunobu 条件应用于相应的 2',5'- 二氟代类似物,可以得到仅仅约 50% 的不令人满意的产率。此外,观察到的对映体过量只有约 90%,因此没有实现完全的转化反转。

[0006] 然而,现在已经发现,在制造 (2R,3R)-3-(卤代苯基)-3,4- 环氧基 -2- 丁醇中使用 Mitsunobu 步骤的特定备选方案可以实现显著更好的产率,并且不具有与上述反应步骤相关的缺点。

发明内容

[0007] 因此,本发明的第一个目的是一种制备下列式 (I) 化合物的方法:

[0008]



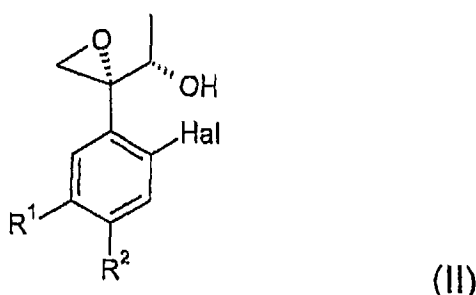
[0009] 其中,

[0010] Hal 表示氟或者氯,和

[0011] R¹ 和 R² 彼此独立地表示氢,或者具有 Hal 的含义之一;

[0012] 在所述方法中,将下列式 (II) 化合物

[0013]



[0014] 转化成对应的烷基、氟代烷基或芳基磺酸酯,其之后在极性非亲核溶剂中、于 $-10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 的温度和于适当的冠醚存在下与碱金属亚硝基盐反应,以得到式 (I) 化合物。

[0015] 适合的烷基或芳基磺酸酯包括例如对甲苯磺酸酯、甲基磺酸酯和特别地三氟甲基磺酸酯。式 (II) 化合物向对应的烷基或芳基磺酸酯的转化可以通过本身公知的方式来实现,例如通过在碱(如吡啶)存在下、优选地于 $-10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、更优选 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 的温度(例如 0°C)下、在非极性溶剂(如二氯甲烷)中,将式 (II) 化合物与烷基或芳基磺酰卤(如磺酰氯)、或优选地所述酸酐反应来实现。烷基或芳基磺酸衍生物、例如相应的磺酰卤或酸酐、特别是三氟甲磺酸酐与式 (II) 化合物的比率优选为 $1 : 1 \sim 3 : 1$,更优选在 $1.5 : 1 \sim 2.5 : 1$ 之间。所述碱(例如吡啶)的用量与所述烷基或芳基磺酸衍生物的用量大致相同。适合的反应时间为约 15 分钟至数小时(例如 10 小时),优选 $1 \sim 3$ 小时。

[0016] 在任选提纯所述反应产物和/或除去所述溶剂之后,将式 (II) 化合物的烷基、氟代烷基或芳基磺酸酯溶解在极性非亲核溶剂例如二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、四氢呋喃(THF)、二氧杂环己烷或甲酰胺中,并在适当的冠醚作为催化剂存在下与过量的碱金属亚硝酸盐,例如亚硝酸钠、钾或铯反应。

[0017] 优选使用二至十倍过量的所述碱金属亚硝酸盐、更优选四至六倍过量。主要取决于使用的碱金属亚硝酸盐,本领域的那些熟练技术人员可以容易地选择适合的冠醚,所述冠醚包括 18-冠-6 醚、15-冠-5 醚、12-冠-4 醚。特别优选 18-冠-6 醚,特别是当使用亚硝酸钾时。正如所提到的,其以催化量使用,例如以所述碱金属亚硝酸盐的摩尔量的千分之一至十分之一的量。所述反应优选在约 $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 下、更优选约 $15^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、例如室温下

进行。

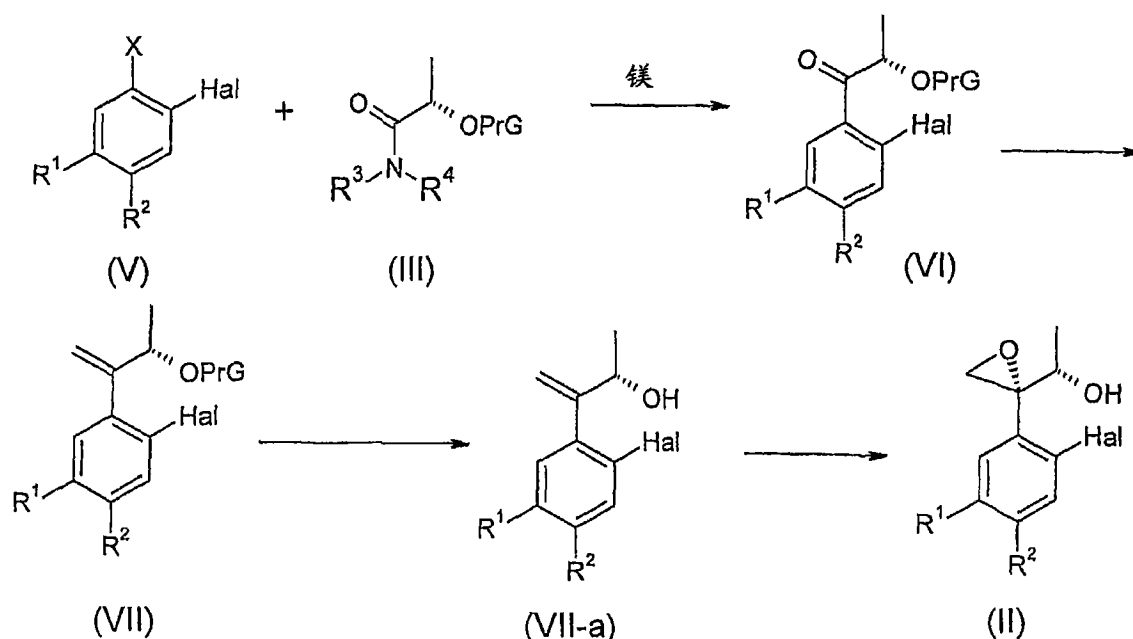
[0018] 在反应完成之后,优选用稀释的氢氧化钠水溶液处理该混合物,优选处理约一个小时的时间。随后优选用适当的溶剂或溶剂混合物萃取所述化合物。所用的溶剂包括例如乙酸乙酯、线形或支化的 C_{5-8} 烷烃、乙酸甲酯、乙酸乙酯(其是特别优选的)、乙酸丙酯、以及对称或不对称的二烷基醚,其烷基基团包含1~5个碳原子。在萃取和适当的洗涤(盐水)之后,化合物(I)可以原样直接使用,而不需要进一步的提纯。

[0019] 根据本发明的方法的特别优选的实施方式因此包括如上所述的方法,其中将式(II)化合物转化成所述三氟甲基磺酸酯,和然后再进一步处理。另外优选的是本发明的方法,其中所述碱金属亚硝酸盐是亚硝酸钠,或者更优选地,亚硝酸钾,以及本发明的方法,其中当使用亚硝酸钾时,所述冠醚是18-冠-6醚,当使用亚硝酸钠时,所述冠醚是15-冠-5醚。在上述方法的另一优选实施方式中,使用二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、四氢呋喃(THF)、二氧杂环己烷或甲酰胺、特别是DMF作为所述极性非亲核溶剂、或者所述溶剂的合适混合物。

[0020] 另一优选的实施方式是一种用于制备式(I)化合物的本发明的方法,其中Hal表示氟, R^1 和 R^2 之一表示氢而另一个表示氟,特别地,如果 R^1 表示氟,则 R^2 表示氢。作为示范,如果制备(2R,3R)-3-(2',5'-二氟代苯基)-3,4-环氧基-2-丁醇,通过本发明的方法可以实现约80%和更大的产率,并且未检测到其它的非对映异构体,而标准的Mitsunobu反应如上所述其产率只有约50%。

[0021] 通常,式(II)化合物可以根据下面的反应方案1来得到:

[0022]



[0023] 式(VI)的化合物可以例如通过以下方式制备:将式(V)化合物(其中, Hal表示氟或氯,更优选地氟, R^1 和 R^2 彼此独立地表示氢或氟或氯,更优选地氟,和X为碘或更优选地溴)在适当的有机溶剂(如THF)中以本身公知的方式,与镁反应而形成式(V)化合物的溴化镁,即其中X表示MgBr的所述化合物。该化合物然后进一步与式(III)化合物反应,其中PrG表示羟基保护基团,如苄基、三苯甲基、甲氧基甲基、1-乙氧基-乙氧基、甲氧基乙氧基甲基、SiMe₃、SiEt₃、SiMe₂tBu、SiPh₂Me、COMe、COEt、COiPr、COBu、COsecBu、COtBu、或者特

别地、2-四氢吡喃基, R^3 表示甲基或乙基, 和 R^4 表示甲基、乙基或甲氧基 (Weinreb 酰胺), 或者 R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示不具有或具有一个或两个选自氮或氧的另外杂原子的 4 ~ 6 元杂环基团; 例如, 如吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、哌嗪、或者特别地、吗啉残基。式 (III) 的优选化合物为 (2S)-1-吗啉-4-基-2-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙-1-酮 (其可以例如如 Chem. Pharm. Bull. 41, 1035, 1993 中所述的方式得到)。该反应优选在 -10°C 至室温 (即 $20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$) 的温度下进行约 1 ~ 10 小时、优选 3 ~ 8 小时。用于该反应的一种优选溶剂为 THF。

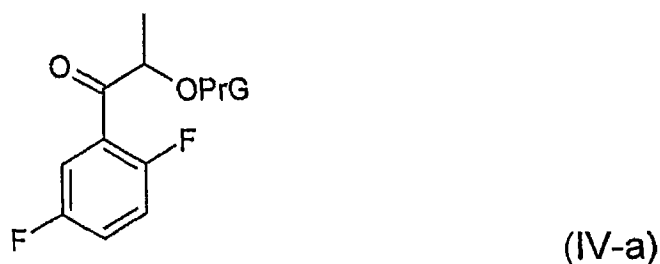
[0024] 式 (VI) 化合物可以例如通过以下方式被转化成式 (VII) 化合物: 将式 (VI) 化合物与甲基三苯基溴化磷鎓和双 (三甲基硅烷基) 氨基锂, 在合适的溶剂 (如 THF、二烷基醚、二氧杂环己烷、DMF 或 DMSO) 中, 优选地以每摩尔式 (VI) 化合物计 1 ~ 2 摩尔当量的量进行反应。合适的反应温度为约 $-70^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反应时间通常为 1 ~ 24 小时, 优选为 1 ~ 15 小时。

[0025] 式 (VII-a) 化合物可以通过在 0°C 至 60°C 、优选 30°C 的温度下, 将式 (VII) 化合物与以每摩尔式 (VII) 化合物计约 0.1 ~ 1 摩尔的吡啶鎓对甲苯磺酸酯在作为溶剂的醇类、优选地甲醇、乙醇或丙醇中反应约 1 ~ 24 小时, 优选 1 ~ 10 小时。

[0026] 式 (II) 化合物可通过公知的沙尔普列斯环氧化路线 (SharplessEpoxidation route) 由式 (VII-a) 化合物对映体选择性地得到, 即在以每摩尔式 (VII-a) 化合物计约 0.1 ~ 1、优选约 0.5 摩尔的异丙氧基钛 (IV) (TIPO) 和 0.1 ~ 1、优选 0.3 摩尔的 L(+)-酒石酸二烷基酯、优选 L(+)-酒石酸二乙基酯存在下, 式 (VII-a) 化合物与以每摩尔式 (VII-a) 化合物计约 1 ~ 5 摩尔的叔丁基过氧化氢 (TBHP) 反应。用于所述反应的优选溶剂包括氯仿和特别地二氯甲烷, 向其中加入分子筛粉末 (约 3 ~ 4 埃)。合适的反应温度为 -30°C 至室温 ($20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$), 优选约 $-25^{\circ}\text{C} \sim$ 约 10°C , 合适的反应时间为 5 ~ 20 小时, 例如 8 ~ 15 小时。

[0027] 在另一方面中, 本发明还涉及一种用于制备下列式 (IV-a) 化合物的方法,

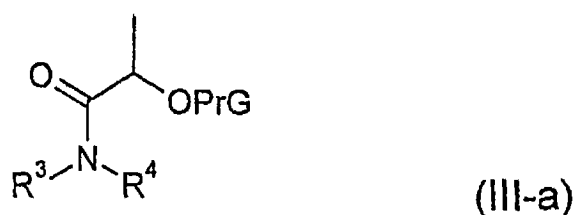
[0028]



[0029] 其中, PrG 表示羟基保护基团,

[0030] 在上述方法中, 在碱存在下将 1,4-二氟代苯与下列式 (III-a) 化合物反应,

[0031]



[0032] 其中, PrG 具有与式 (IV-a) 中相同的含义,

[0033] R^3 表示甲基或乙基, 和

[0034] R^4 表示甲基、乙基或甲氧基, 或者

[0035] R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示不具有或具有一个或两个选自氮或氧的另外杂原子的 4 ~ 6 元杂环基团。

[0036] PrG、 R^3 和 R^4 优选具有与如上已经所述的相同的含义, 最优选的 PrG 表示四氢吡喃 -2- 基残基, R^3 和 R^4 与它们连接的氮原子一起表示吗啉 -4- 基基团。

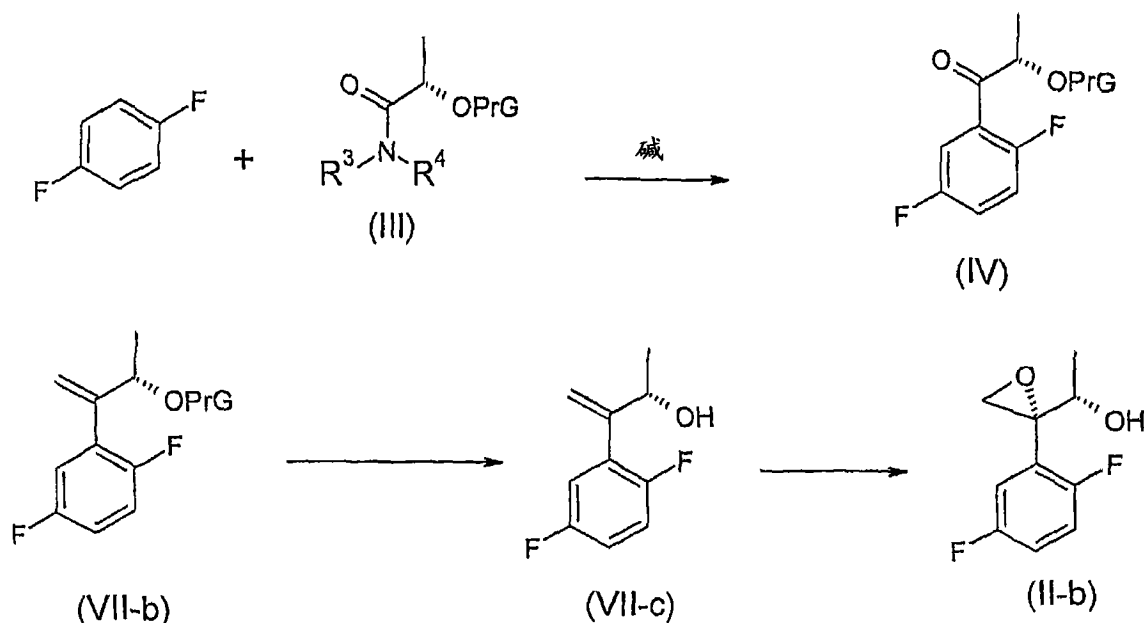
[0037] 用于所述反应中的合适的碱包括强碱, 例如胺基碱, 如六甲基二硅基胺基锂 (LiHMDS)、六甲基二硅基胺基钠 (NaHMDS) 或六甲基二硅基胺基钾 (KHMDS)、二异丙基胺基锂 (LDA)、丁基锂 (BuLi) 或者叔丁醇钠 (KOtBu) 等、以及它们的混合物, 最优选的碱为 LDA。

[0038] 合适的溶剂通常为疏质子的惰性溶剂, 如 THF 或二氧杂环己烷。

[0039] 在所述方法中, 优选在相对低的温度下添加式 (III) 化合物, 并且所述反应温度优选为 $-78^{\circ}\text{C} \sim 15^{\circ}\text{C}$ 。特别合适的反应温度为约 10°C 。

[0040] 上述方法特别适合用于制备具有式 (II-b, 根据下面的反应方案 1-a) 的 (2S, 3R)-3-(2', 5'-二氟)-3, 4-环氧基-2-丁醇, 这允许以 1, 4-二氟代苯作为起始原料, 其不必如当采用上文所述的格利雅路线那样预先被转化成 1-溴-2, 5-二氟代苯。

[0041]

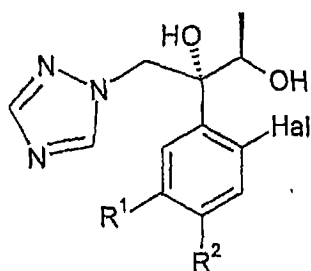


[0042] 1, 3-二氟代苯作为起始原料时不能采用该反应, 因为对于该化合物, 烷基化反应几乎定量地发生在 2- 位置处, 即在两个氟取代基之间。

[0043] 对于合成唑类抗真菌化合物, 如 (1R, 2R)-4-[2-[2-(2, 4-二氟代苯基)-2-羟基-1-甲基-3-[1, 2, 4]三唑-1-基丙基]-噻唑-4-基]-苄腈, 或者, 特别地, (1R, 2R)-4-[2-[2-(2, 5-二氟代苯基)-2-羟基-1-甲基-3-[1, 2, 4]三唑-1-基丙基]-噻唑-4-基]-苄腈来说, 需要对式 (I) 中间体进行进一步处理。

[0044] 在根据本发明方法的一个特别的实施方式中, 如在权利要求 1 所述方法中得到的式 (I) 化合物因此在碱存在下与 1, 2, 4-三唑反应而得到下列式 (VIII) 化合物,

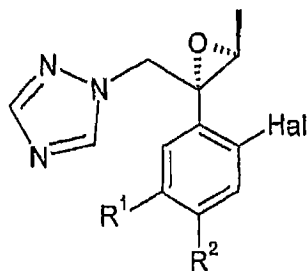
[0045]



(VIII),

[0046] 其中, Hal、R¹ 和 R² 具有与式 (I) 中相同的含义, 并且所述化合物之后被转化成下列式 (IX) 化合物:

[0047]



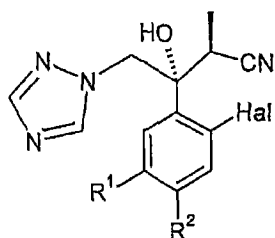
(IX),

[0048] 其中, Hal、R¹ 和 R² 具有与式 (I) 中相同的含义。

[0049] 例如在 WO 99/45008 中描述了该反应。例如式 (I) 化合物在碱 (如氢氧化钠) 的存在下、在干燥的合适溶剂 (如 DMF 或 DMSO) 中、于 50°C ~ 100°C 的温度下, 与 2 ~ 5 倍过量的 1,2,4-三唑反应约 1 ~ 12 小时, 优选 2 ~ 5 小时。任选地, 将得到的式 (VIII) 化合物进行提纯, 和然后在适当的溶剂 (如二氯甲烷) 中、在有机碱 (如吡啶或三甲胺) 存在下、于 -10°C ~ 10°C 的温度 (例如约 0°C) 下与甲基氯化磺 (methylsulfoniumchloride) 反应 0.5 ~ 5 小时。之后, 加入碱, 如 NaOH 或 NaOMe 以形成环氧环, 并且优选地提纯所述环氧产物。

[0050] 在本发明方法的一个特别优选的实施方式中, 式 (IX) 化合物进一步被转化成下列式 (X) 化合物,

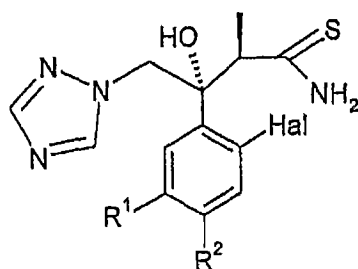
[0051]



(X),

[0052] 其中, Hal、R¹ 和 R² 具有与式 (IX) 中相同的含义, 并且将所述式 (X) 化合物随后与二硫代磷酸 -O, O- 二乙基酯或硫化铵反应, 以得到下列式 (XI) 化合物:

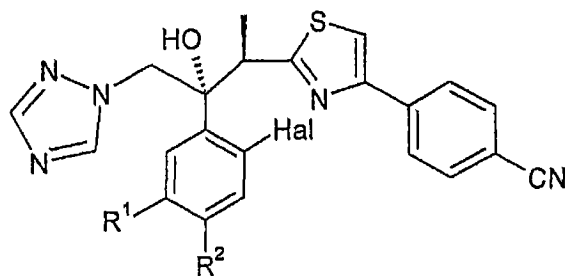
[0053]



(XI),

[0054] 其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有与式 (X) 中相同的含义, 其随后与 2-溴-4'-氰基苯乙酮反应, 以得到下列式 (XII) 化合物:

[0055]



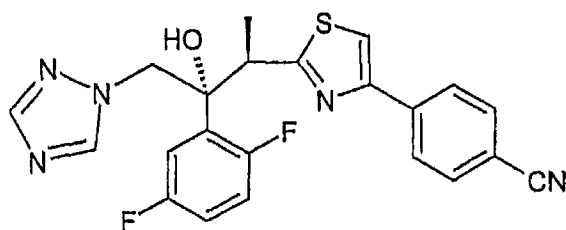
(XII),

[0056] 其中, Hal、 R^1 和 R^2 具有与式 (XI) 中相同的含义。

[0057] 例如在 WO 99/45008 中更加详细地描述了用于上述反应步骤的合适参数。将式 (X) 化合物与二硫代磷酸-0, 0-二乙基酯和水或者二硫代磷酸-0, 0-二乙基酯、水和异丙醇, 例如于 $90^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 的温度下反应 4 ~ 8 小时, 以得到式 (XI) 化合物, 之后将所述化合物在室温至约 80°C 的温度范围内、在乙腈、乙醇或甲醇中与所述 2-溴-4'-氰基苯乙酮反应, 例如约 2 ~ 24 小时, 以得到式 (XII) 化合物。如果需要, 之后可以通过已知的过程成盐。也可以得到与药学上可接受的溶剂 (如乙醇) 的溶剂合物或者水合物, 例如在结晶过程中。

[0058] 本发明的一个优选的特定实施方式是根据本发明的方法在制备下列式 (XII-a) 化合物或者其药学上可以接受的盐、其水合物或溶剂合物中的用途。

[0059]



(XII-a).

[0060] 实施方式

[0061] 实施例 1

[0062] (2S)-1-(2,5-二氟代-苯基)-2-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙-1-酮

[0063] 将 1,4-二氟代苯 (1.8g; 15.8mmol) 和 (2S)-1-吗啉-4-基-2-(四氢吡喃-2-基-氧基)-丙-1-酮 (3g; 10.5mmol) 溶解在干燥 THF (15ml) 中。将该混合物冷却到 0°C , 随后在 20 分钟的时间内逐滴加入二异丙胺基锂 (7.9ml 在 THF/庚烷中的 2M 溶液; 15.8mmol)。将该混合物在 0°C 下再搅拌 2 小时。随后用饱和氯化铵溶液将该反应淬灭。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物。用水和盐水洗涤有机相, 随后在硫酸镁上干燥。过滤除去所述固体, 和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗产物在硅胶上进行色层分离 (洗提液: 石

油醚 / 乙酸乙酯 50 : 1 ~ 30 : 1)。得到 1.31g HPLC 纯度为 96.2% 的黄色结晶物质 (产率 44.8%)。

[0064] NMR : (CDCl₃; 400MHz) : 7.53-7.47 (m; 1H) ; 7.24-7.16 (m; 1H) ; 7.15-7.07 (m; 1H) ; 5.10 (qd; J = 7.2Hz ; 2.0Hz ; 1/2H) ; 4.85 (q; J = 7.2Hz ; 1/2H) ; 4.74 (m; 1/2H) ; 4.64 (m; 1/2H) ; 3.89 (m; 1/2H) ; 3.71 (m; 1/2H) ; 3.51 (m; 1/2H) ; 3.34 (m; 1/2H) ; 1.90-1.48 (m; 6H) ; 1.47 (d; J = 7.2Hz ; 1.5H) ; 1.42 (d; J = 7.2Hz ; 1.5H)。

[0065] 实施例 2

[0066] 1(S)-[2-(2,5-二氟代-苯基)-1-甲基-烯丙氧基]-四氢吡喃

[0067] 将甲基三苯基碘化磷鎓 (11.1g; 27.7mmol) 悬浮在干燥 THF (100ml) 中。将所述反应混合物在冰浴中冷却。以这样的速率加入双(三甲基硅烷基)氨基钠溶液 (30ml 的 1M THF 溶液) 从而将温度保持在低于 20℃。将所述反应混合物在 15℃ 下搅拌 3 小时, 然后在 -78℃ 下冷却。随后以这样的速率向前面的混合物中加入 (2S)-1-(2,5-二氟代-苯基)-2-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙-1-酮 (5.0g; 15.7mmol, 在 THF 中的 20ml 溶液), 从而将温度保持在低于 -70℃。在该温度下搅拌该混合物 5 分钟, 然后在 10℃ 下搅拌 17 小时。

[0068] 之后加入乙酸乙酯 (5ml) 和己烷 (350ml)。将所述悬浮液搅拌 15 分钟 (三苯基氧化磷的沉淀)。过滤除去所述固体。用己烷 (60ml) 洗涤滤饼。用 1 : 1 的水和甲醇的混合物 (2 次 100ml) 和盐水 (100ml) 两者洗涤所述滤液。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体, 和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗产物在硅胶上进行色层分离 (洗提液: 石油醚 / 乙酸乙酯 20 : 1 ~ 10 : 1)。得到 3.45g HPLC 纯度为 99.9%、ee 为 99.2% 的无色油状物 (产率 69%)。

[0069] NMR : (CDCl₃; 400MHz) : 7.02-6.94 (m; 3H) ; 5.58 (s; 1H) ; 5.23 (s; 1H) ; 4.76 (m; 1H) ; 4.66 (q; J = 7.2Hz ; 1H) ; 3.94 (m; 1H) ; 3.55 (m; 1H) ; 1.90-1.48 (m; 6H) ; 1.27 (d; J = 7.2Hz ; 3H)。

[0070] 实施例 3

[0071] 2(S)-3-(2,5-二氟代-苯基)-丁-3-烯-2-醇

[0072] 将 1(S)-[2-(2,5-二氟代-苯基)-1-甲基-烯丙氧基]-四氢吡喃 (5.79g; 20.4mmol) 溶解在甲醇 (40ml) 中。加入吡啶鎓甲苯磺酸盐 (Pyridinium toluenesulfonate) (2.61g; 10.4mmol), 并在 35℃ 下搅拌该混合物 12 小时。在降低的压力下除去所述溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯 (40ml) 中, 并过滤除去所述固体。将粗产物在硅胶上进行色层分离 (洗提液: 石油醚 / 乙酸乙酯 200 : 1 ~ 50 : 1)。得到 3.45g HPLC 纯度为 99.9%、ee: 99.2% 的黄色油状物 (产率 81.4%)。

[0073] NMR : (DMSO D₆; 400MHz) : 7.27-7.13 (m; 3H) ; 5.50 (sbr; 1H) ; 5.14 (sbr; 1H) ; 5.12 (d; J = 4.8Hz ; 0H) ; 4.51 (m; 1H) ; 1.06 (d; J = 6.8Hz ; 3H)。

[0074] 实施例 4

[0075] 1(R)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇

[0076] 在 -30℃ 下将 L-(+)-酒石酸二乙基酯 (7.9g; 38.2mmol) 溶解在干燥二氯甲烷 (250ml) 中, 并添加分子筛 4A (8g)。向该混合物中加入四异丙氧基钛 (TIPO) (10.8g; 36.5mmol)。在 -30℃ 下搅拌该混合物 1 小时。随后缓慢地加入溶解在干燥二氯甲烷 (50ml) 中的 2(S)-3-(2,5-二氟代-苯基)-丁-3-烯-2-醇 (7g; 33.2mmol)。在 -30℃ 下搅拌该混

合物 1 小时。随后在 -25°C 下逐滴加入叔丁基过氧化氢 (TBHP) (13.2ml 的在癸烷中的 5.5M 溶液; 73.1mmol)。在 -25°C 下搅拌该混合物。将该反应混合物加热直到 10°C ，并添加硫酸亚铁 (18g) 和酒石酸 (18g) 在水 (300ml) 中的溶液。在 10°C 下搅拌该混合物 30 分钟。分离各相，用二氯甲烷萃取水相 3 次 (3 次 250ml)。向合并的有机相中加入氢氧化钠的 1M 水溶液 (100ml)，并搅拌该混合物 1 小时。分离各相，并用二氯甲烷萃取水相 2 次 (2 次 50ml)。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体，和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗产物在硅胶上进行色层分离 (洗提液: 石油醚 / 乙酸乙酯 20 : 1)。得到 6.55g HPLC 纯度为 82% 的浅黄色油状物 (产率 82%)。

[0077] NMR : (CDCl_3 ; 400MHz) : 7.12-7.10 (m; 1H) ; 7.09-6.98 (m; 2H) ; 4.12 (m(br); 1H) ; 3.28 (d; J = 4.8Hz; 1H) ; 2.91 (d; J = 4.8Hz; 1H) ; 2.28 (d(br); 0H) ; 1.23 (d; J = 6.5Hz; 3H)。

[0078] 实施例 5

[0079] 1(S)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇

[0080] 将 1(R)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇 (500mg; 2.34mmol; HPLC 纯度 93%) 溶解在干燥二氯甲烷 (25ml) 中。加入干燥吡啶 (0.38ml; 4.67mmol)，并将所述反应混合物冷却到 0°C 。随后逐滴加入三氟甲磺酸酐 (0.88ml; 5.14mmol)。将该反应混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟。随后加入 5 滴 5% 的硫酸水溶液和水 (5ml)，分离各相。用乙酸乙酯萃取水层 3 次 (3 次 20ml)。合并的有机相首先用 2M 的盐酸水溶液 (20ml) 洗涤，用饱和碳酸氢溶液 (20ml) 洗涤，最后用盐水 (20ml) 洗涤。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体，和在降低的压力下除去所述溶剂。

[0081] 得到的粗油状物 (0.766g) 用于下面的转换。

[0082] 将先前制备的三氟甲磺酸酯 (766mg; 2.31mmol) 溶解在 DMF (20ml，使用前被蒸馏) 中。加入亚硝酸钾 (981mg; 11.5mmol) 和 18-冠-6 (37mg; 0.41mmol)，并在 18°C 下搅拌该混合物半小时。用乙醇 (5ml) 稀释所述反应混合物。加入氢氧化钠 (138mg; 3.46mmol) 和水 (5ml)。在 18°C 下搅拌该混合物 1 小时。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物 3 次 (3 次 20ml)。首先用盐水 (10ml) 洗涤合并的有机相。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体，和在降低的压力下除去所述溶剂。将残余物在硅胶上进行色层分离 (洗提液: 石油醚 / 乙酸乙酯: 20 : 1)。得到 305mg 浅黄色油状物 (产率: 65%)。

[0083] NMR : (CDCl_3 ; 400MHz) : 7.16-7.12 (m; 1H) ; 7.05-6.97 (m; 2H) ; 4.17 (m(br); 1H) ; 3.33 (d; J = 4.8Hz; 1H) ; 2.80 (d; J = 4.8Hz; 1H) ; 1.87 (d(br); 0H) ; 1.17 (d; J = 6.5Hz; 3H)。

[0084] 实施例 6

[0085] (2R,3R)-2-(2,5-二氟代-苯基)-1-[1,2,4]-三唑-1-基-丁烷-2,3-二醇

[0086] 将 1,2,4-三唑 (274mg; 3.89mmol) 溶解在 DMSO (3ml) 中。加入氢化钠 (124mg; 在石蜡中的 60% 悬浮液; 3.24mmol)，并将所述反应混合物加热至 70°C 达 1 小时。将所述反应混合物冷却到室温，在 10 分钟的时间内缓慢加入溶解在 DMSO (2ml) 中的 1(S)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇 (275mg; 1.3mmol)。随后将所述反应混合物加热到 70°C 达 3 个小时。蒸发所述溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯 (10ml) 和水 (5ml) 中。分离各相。用乙酸乙酯萃取水层 3 次 (3 次 5ml)。用水洗涤合并的有机相 2 次 (2 次 5ml)。在硫酸

钠上干燥有机相。过滤除去所述固体,和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗产物溶解在乙酸乙酯(16ml)中。加入草酸(164mg;1.3mmol),并将该溶液搅拌30分钟。将所述混合物在0℃下放置过夜。过滤出结晶的(2R,3R)-2-(2,5-二氟代苯基)-1-[1,2,4]三唑-1-基-丁烷-2,3-二醇草酸酯盐。用己烷洗涤该晶体,并在真空下干燥。得到白色粉末状的所需化合物(337mg);产率66.7%,光学纯度高于95%(在NMR中看不见其它异构体)。

[0087] NMR:(DMSO-D₆;400MHz):8.32(s;1H);7.61(s;1H);7.13(m;1H);7.07(m;1H);6.93(m;1H);5.55(s(br);2H OH, NH);4.70(s;2H);4.22(m(br);1H);0.81(d;J=6.5Hz;3H)。

[0088] 实施例7

[0089] (2(R),3(S))-1-[2-(2,5-二氟代苯基)-3-甲基-环氧乙烷基甲基]-1H-[1,2,4]三唑

[0090] 将(2R,3R)-2-(2,5-二氟代-苯基)-1-[1,2,4]-三唑-1-基-丁烷-2,3-二醇(324mg;1.20mmol)溶解在二氯甲烷(13ml)中。向该反应混合物中加入三乙胺(0.59ml;4.2mmol)。将该反应混合物冷却到0℃,并加入溶解在二氯甲烷(4ml)中的甲磺酰氯(0.21ml;2.72mmol)。在0℃下搅拌该反应混合物4小时。随后加入6M的氢氧化钠水溶液(0.98ml)。在室温下将该反应混合物搅拌过夜。蒸发所述溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯(15ml)和水(8ml)中。分离各相。用乙酸乙酯萃取水层3次(3次10ml)。用水洗涤合并的有机相2次(2次5ml)。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体,和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗化合物进行色层分离(洗提液:乙酸乙酯/石油醚1:2),得到作为白色晶体的所需化合物(116mg),产率38.5%。

[0091] HPLC纯度:99.5%

[0092] ee:99.99%

[0093] NMR:(CDCl₃;400MHz):7.98(s;1H);7.73(s;1H);7.00-6.88(m;2H);6.77(m;1H);4.97(d;J=14.5Hz;1H);4.41(d;J=14.5Hz;1H);3.19(q;J=5.6Hz;1H);1.64(d;J=5.6Hz;3H)。

[0094] 实施例8

[0095] 1(S)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇

[0096] 将DEAD(870mg;2mmol)和对硝基苯甲酸(337mg;2mmol)溶解在干燥THF(3ml)中,并将该溶液冷却到0℃。随后以这样的速率逐滴加入溶解在干燥THF(10ml)中的三苯基膦(524mg;2mmol)和1(R)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇(100mg;0.5mmol),以将温度保持在低于10℃。随后将该混合物在20℃下反应20小时至完全。在降低的压力下除去一半溶剂。用二乙醚(80ml)稀释所述反应混合物,并用饱和氯化铵水溶液洗涤。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体,和在降低的压力下除去所述溶剂。将残余物溶解在甲醇(25ml)中,并用碳酸钾(450mg)处理。将所述反应混合物用饱和氯化铵水溶液(30ml)稀释。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物(2次20ml)。用水(2次30ml)和盐水(2次30ml)洗涤合并的有机相。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体,和在降低的压力下除去所述溶剂。将粗残余物通过色层分离法进行提纯(石油醚/乙酸乙酯20:1)。得到53mg(产率:53%)所需的无色油状的1(S)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇。HPLC纯度为76%。

[0097] 为了确定所述反应的对映体特征,将小部分转化成所述三唑-二醇衍生物。

[0098] 实施例 9

[0099] (2R,3R)-2-(2,5-二氟代-苯基)-1-[1,2,4]三唑-1-基丁烷-2,3-二醇

[0100] 将 1,2,4-三唑 (7mg ;0.1mmol) 溶解在 DMF (0.5ml) 中。加入氢化钠 (4.4mg ;在石蜡中的 60% 悬浮液 ;0.1mmol), 并将所述反应混合物加热至 70℃ 达 1 小时。将所述反应混合物冷却到室温, 并缓慢加入溶解在 DMF (0.5ml) 中的 1(S)-[2(S)-(2,5-二氟代-苯基)-环氧乙烷基]-乙醇 (5mg ;0.025mmol, 来自实施例 8)。随后将该反应混合物加热至 70℃ 达 3 小时。蒸发所述溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯 (5ml) 和水 (3ml) 中。分离各相。用乙酸乙酯萃取水层 3 次 (3 次 5ml)。用水洗涤合并的有机相 2 次 (2 次 5ml)。在硫酸镁上干燥有机相。过滤除去所述固体, 和在降低的压力下除去所述溶剂。得到浅黄色油状物的 5mg (2R,3R)-2-(2,5-二氟代-苯基)-1-[1,2,4]-三唑-1-基-丁烷-2,3-二醇。

[0101] 该化合物通过手性 HPLC 分析。非对映异构体过量确定为 94%。