



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108289457 B

(45) 授权公告日 2021.08.06

(21) 申请号 201680061980.3

(22) 申请日 2016.09.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108289457 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据
62/220,384 2015.09.18 US
62/275,504 2016.01.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.23

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/052128 2016.09.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/049080 EN 2017.03.23

(73) 专利权人 迈科维亚医药公司
地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 大卫·戴尔·沃斯
克里斯多夫·M·耶茨

威廉·J·胡克斯特拉

马丁·F·宾德 爱德华·哈特曼

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413

代理人 王庆艳 刘继富

(51) Int.Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015143142 A1, 2015.09.24
CN 104203936 A, 2014.12.10
W0 2014201161 A1, 2014.12.18

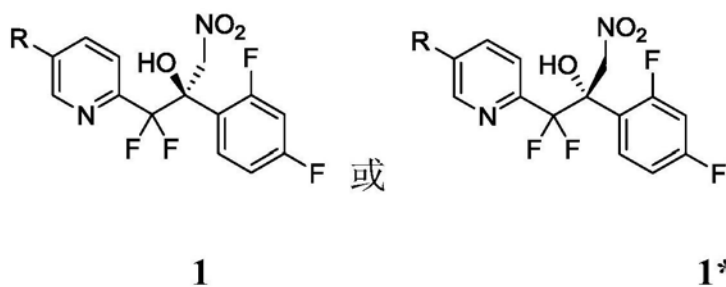
审查员 刘广宇

权利要求书7页 说明书44页

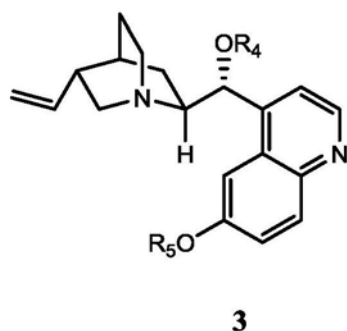
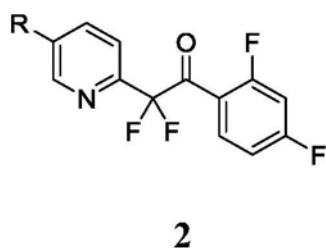
(54) 发明名称
抗真菌化合物制备方法

(57) 摘要
本发明涉及制备用作抗真菌剂的化合物5或5*或其混合物的方法。具体而言,本发明旨在提供用于制备化合物7、7*和11、11*及其经取代衍生物的新型方法。

1. 一种制备式1或1*化合物或其混合物的方法：



所述方法包括使式2化合物与硝基甲烷在式3手性催化剂的存在下反应以提供式1或1*化合物或其混合物，



其中R₄和R₅是H；

其中R是卤素。

2. 如权利要求1所述的方法，所述方法还包括富集式1和1*的对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度，其包括：

(i) 在合适的溶剂或溶剂混合物中用手性酸使所述对映异构体化合物混合物结晶，其中：

所述合适的溶剂或溶剂混合物选自乙腈、异丙醇、乙醇、水、甲醇或其组合；

(ii) 将富集对映异构体的手性盐混合物分离；和

(iii) 将所述富集对映异构体的手性盐混合物游离碱化以提供富集对映异构体的化合物混合物。

3. 如权利要求2所述的方法，所述方法还包括将所述富集对映异构体的手性盐混合物在浆化溶剂或浆化溶剂混合物中再浆化。

4. 如权利要求2所述的方法，其中所述合适的溶剂或溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

5. 如权利要求3所述的方法，其中所述浆化溶剂或浆化溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

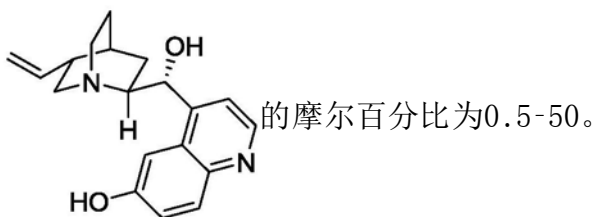
6. 如权利要求4所述的方法, 其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

7. 如权利要求5所述的方法, 其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

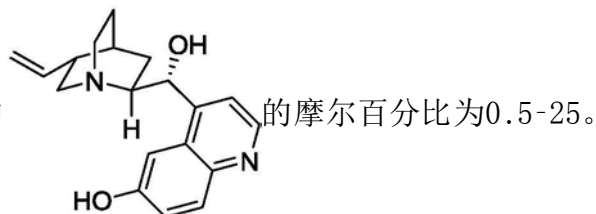
8. 如权利要求2所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

9. 如权利要求3所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

10. 如权利要求1所述的方法, 其中



11. 如权利要求10所述的方法, 其中



12. 如权利要求10所述的方法, 其中



13. 如权利要求10所述的方法, 其中

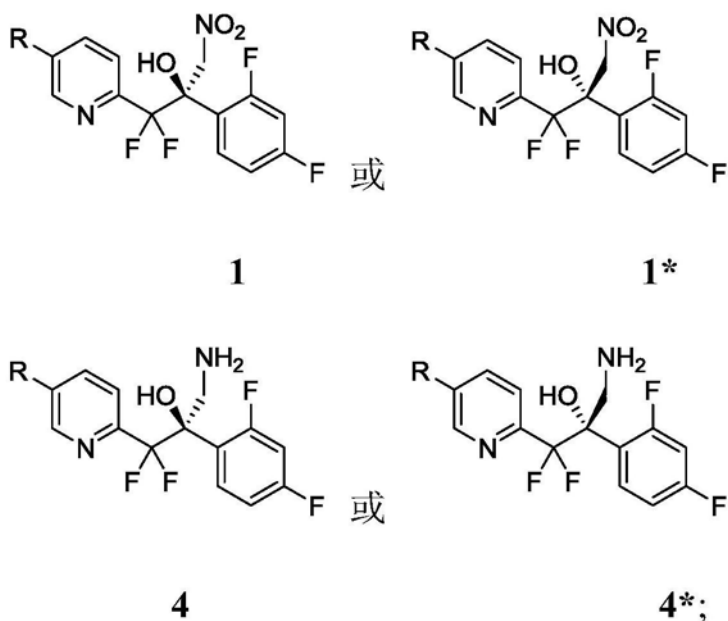


14. 如权利要求1所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为1-25。

15. 如权利要求14所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为5-15。

16. 如权利要求14所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为10。

17. 一种制备式4或4*化合物或其混合物的方法, 所述方法包括将式1或1*化合物或其混合物还原以得到式4或4*化合物或其混合物:



其中R是卤素。

18.如权利要求17所述的方法,所述方法还包括富集式1和1*的对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度,和/或富集式4和4*的对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度,其包括:

(i) 在合适的溶剂或溶剂混合物中用手性酸使所述对映异构体化合物混合物结晶, 其中:

所述合适的溶剂或溶剂混合物选自乙腈、异丙醇、乙醇、水、甲醇或其组合；

(ii) 将富集对映异构体的手性盐混合物分离; 和

(iii) 将所述富集对映异构体的手性盐混合物游离碱化以提供富集对映异构体的化合物混合物。

19.如权利要求18所述的方法,所述方法还包括将所述富集对映异构体的手性盐混合物在浆化溶剂或浆化溶剂混合物中再浆化。

20. 如权利要求18所述的方法, 其中所述合适的溶剂或溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述浆化溶剂或浆化溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

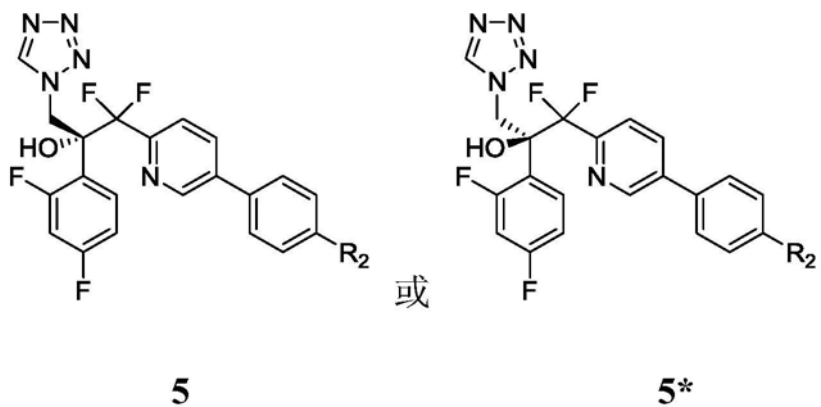
22.如权利要求20所述的方法,其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

23.如权利要求21所述的方法,其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

24. 如权利要求18所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

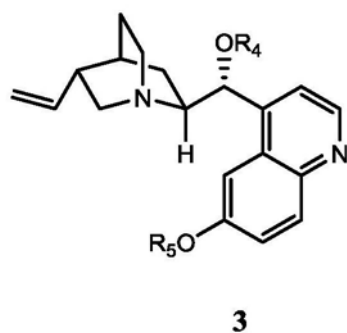
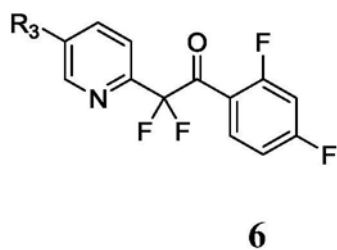
25. 如权利要求19所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

26. 一种制备式5或5*化合物或其混合物的方法:

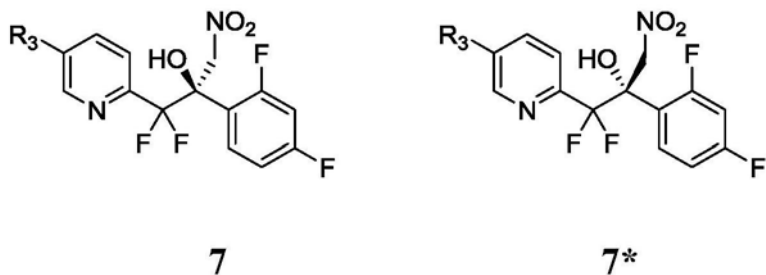


所述方法包括：

a.使式6化合物与硝基甲烷在式3手性催化剂的存在下反应以提供式7或7*化合物或其混合物；



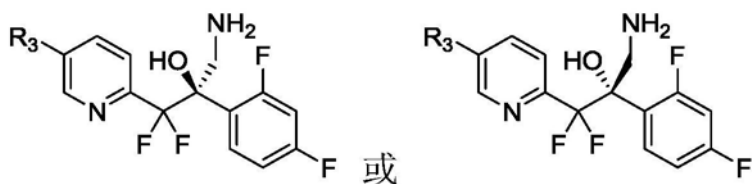
其中R₄和R₅是H;



和

b. 将式7或7*化合物或其混合物转化成式5或5*化合物或其混合物, 其包括

b1. 将式7或7*化合物或其混合物还原以得到式11或11*化合物或其混合物:

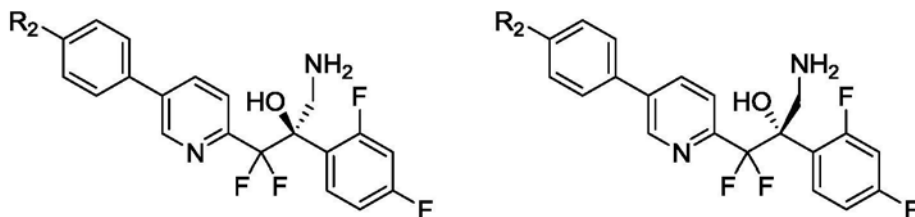


11

11*;

b2. 将式11或11*化合物或其混合物转化成式5或5*化合物或其混合物, 其包括

i. 将式11或11*化合物或其混合物芳基化以得到式12或12*化合物或其混合物;



12

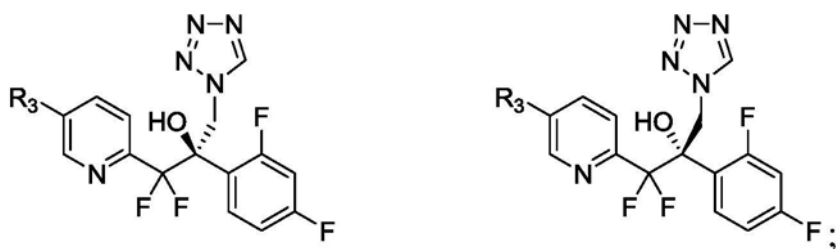
12*

和

ii. 形成式12或12*化合物的四唑或其混合物, 以得到式5或5*化合物或其混合物;

或

i'. 形成式11或11*化合物的四唑或其混合物以得到式13或13*化合物或其混合物;



13

13*

和

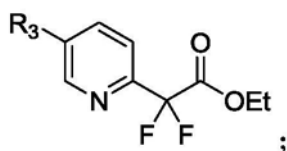
ii'. 将式13或13*化合物或其混合物芳基化以得到式5或5*化合物或其混合物;

其中各个R₂独立地是OCF₃或OCH₂CF₃; 和

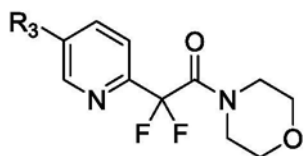
各个R₃是卤素。

27. 如权利要求26所述的方法, 所述方法还包括:

a. 将酯9酰胺化以得到吗啉酰胺10;



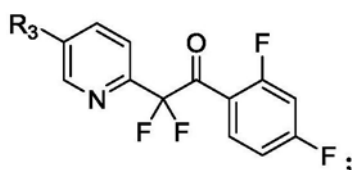
9



10

和

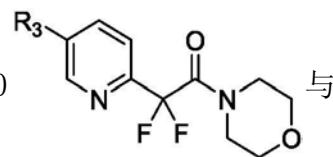
b. 将吗啉酰胺10芳基化以得到酮6;



6

其中各个 R_3 是卤素。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中步骤b. 包括使吗啉酰胺10



与



反应;

其中M是 MgX 、 Li 、 AlX_2 ; X是卤素; 并且 R_3 是卤素。29. 如权利要求28所述的方法, 其中M是 MgX , 并且X是卤素。

30. 如权利要求26所述的方法, 所述方法还包括富集式7和7*的对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度, 和/或富集式11和11*的对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度, 其包括:

(i) 在合适的溶剂或溶剂混合物中用手性酸使所述对映异构体化合物混合物结晶, 其中:

所述合适的溶剂或溶剂混合物选自乙腈、异丙醇、乙醇、水、甲醇或其组合;

(ii) 将富集对映异构体的手性盐混合物分离; 和

(iii) 将所述富集对映异构体的手性盐混合物游离碱化以提供富集对映异构体的化合物混合物。

31. 如权利要求30所述的方法, 所述方法还包括将所述富集对映异构体的手性盐混合物在浆化溶剂或浆化溶剂混合物中再浆化。

32. 如权利要求30所述的方法, 其中所述合适的溶剂或溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

33. 如权利要求31所述的方法, 其中所述浆化溶剂或浆化溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和甲醇的混合物。

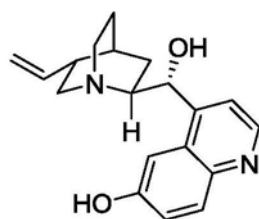
34. 如权利要求32所述的方法, 其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

35. 如权利要求33所述的方法, 其中所述乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%甲醇。

36. 如权利要求30所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

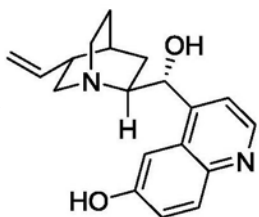
37. 如权利要求31所述的方法, 其中所述手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

38. 如权利要求26所述的方法, 其中



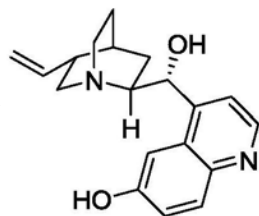
的摩尔百分比为0.5-50。

39. 如权利要求38所述的方法, 其中



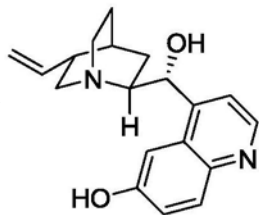
的摩尔百分比为0.5-25。

40. 如权利要求38所述的方法, 其中



的摩尔百分比为1-10。

41. 如权利要求38所述的方法, 其中



的摩尔百分比为5。

42. 如权利要求26所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为1-25。

43. 如权利要求42所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为5-15。

44. 如权利要求42所述的方法, 其中硝基甲烷的当量数为10。

抗真菌化合物制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年9月18日提交的美国临时申请号62/220,384和2016年1月6日提交的美国临时申请号62/275,504的优先权,通过援引将每一申请的全部内容并入本文。

背景技术

[0003] 活生物体已经演化出严格的调节过程,所述过程特异性地引入金属,将其运输到细胞内存储位点,并最终将其运送到使用位点。诸如锌和铁的金属在生物系统中的最重要功能之一是赋予金属酶活性。金属酶是将金属离子并入酶活性位点并利用金属作为催化过程的一部分的酶。所有已表征酶中超过三分之一是金属酶。

[0004] 金属酶的功能高度依赖于酶活性位点中金属离子的存在。众所周知的是,与活性位点金属离子结合并使其失活的试剂显著地降低酶的活性。在酶活性不合需要时,自然采用该相同策略来降低某些金属酶的活性。例如,蛋白质TIMP (金属蛋白酶的抑制剂) 与各种基质金属蛋白酶的活性位点中的锌离子结合,从而抑制酶活性。制药业在治疗剂的设计中使用相同的策略。例如,唑类抗真菌剂氟康唑和伏立康唑含有1-(1,2,4-三唑)基团,其与靶酶羊毛甾醇脱甲基酶的活性位点中存在的血红素铁结合,从而使酶失活。

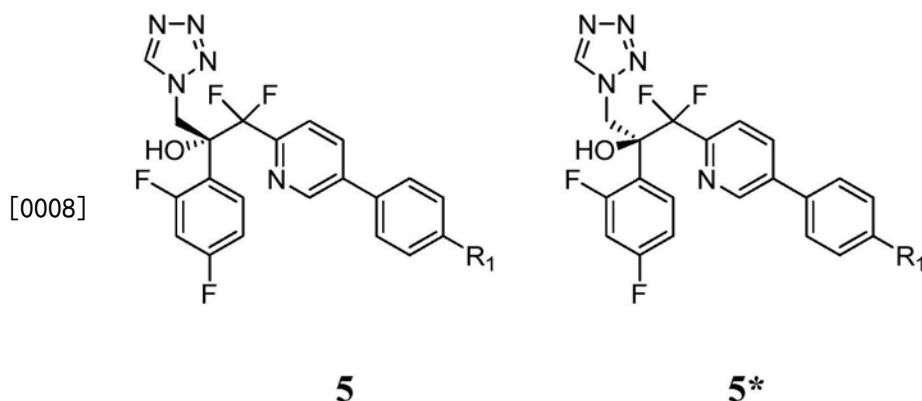
[0005] 在临床安全和有效的金属酶抑制剂的设计中,对于特定靶标和临床适应症使用最合适的金属结合基团是至关重要的。如果使用弱结合的金属结合基团,效力可能不是最佳的。另一方面,如果使用非常紧密结合的金属结合基团,则靶酶对相关金属酶的选择性可能不是最佳的。缺乏最佳选择性可能是因这些脱靶金属酶的非预期抑制所导致的临床毒性的原因。此类临床毒性的一个实例是通过目前可用的唑类抗真菌剂例如氟康唑和伏立康唑对人药物代谢酶例如CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的非预期抑制。据信该脱靶抑制主要由目前使用的1-(1,2,4-三唑)与在CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的活性位点中的铁的铁的无区别结合而引起的。其另一实例是在基质金属蛋白酶抑制剂的许多临床试验中观察到的关节疼痛。这种毒性被认为与由异羟肟酸基团与脱靶活性位点上的锌的无区别结合所导致的脱靶金属酶的抑制有关。

[0006] 因此,寻找能够实现效力和选择性的更好平衡的金属结合基团仍然是重要目标,并且在解决治疗和预防疾病、病症和其症状的当前未满足的的要求的治疗剂和方法的实现中是重要的。类似地,需要以实验室规模并且最终以商业规模合成此类治疗剂的方法。在伏立康唑合成中已经实现了向唑-甲基取代的酮添加基于金属的亲核试剂(Zn、Zr、Ce、Ti、Mg、Mn、Li) (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36)。这些实例中的亲核试剂是乙基-嘧啶底物。类似地,已经制备了光学活性的唑-甲基环氧化物作为合成雷夫康唑的前体亲电试剂(A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630)。尽管如此,仍需要开发具有改进的效率和选择性的方法。

发明内容

[0007] 本发明涉及合成化合物5或化合物5*的方法。所述方法可以包括本文的化合物。本

发明的第一方面涉及制备式5或5*化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、复合物或前药的方法。

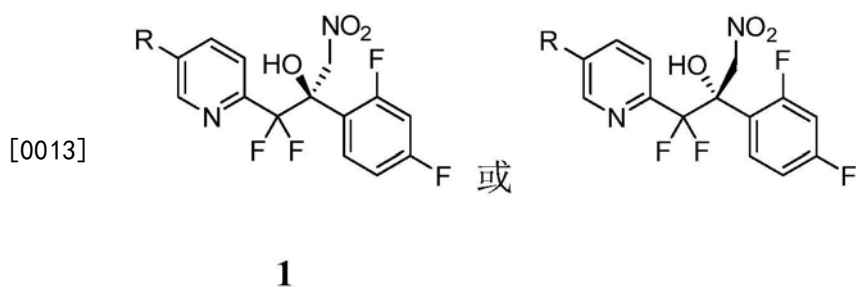


[0009] 本文的化合物包括其中所述化合物被鉴定为通过与金属形成一种或多于一种以下类型的化学相互作用或化学键而至少部分地获得对金属酶的亲和性的那些化合物： σ 键、共价键、配位共价键、离子键、 π 键、 δ 键或反馈键合相互作用。

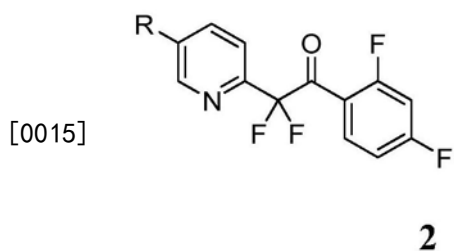
[0010] 如参考文献中所列举的,评估金属-配体结合相互作用的方法是本领域已知的,参考文献包括例如“Principles of Bioinorganic Chemistry”by Lippard and Berg, University Science Books, (1994); “Mechanisms of Inorganic Reactions”by Basolo and Pearson John Wiley&Sons Inc; 2nd edition (1967年9月); “Biological Inorganic Chemistry”by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue等, “Nature Chemical Biology”, 第4卷, 第2期, 107-109 (2008)。

[0011] 在以下方面中,参考本文的方案和化合物,包括本文描述的试剂和反应条件。其它方面包括本文实例描述的任何化合物、试剂、转化或方法(全部或部分),包括具有单一要素(例如化合物或转化)的实施方式或包含多个要素(例如化合物或转化)的实施方式。

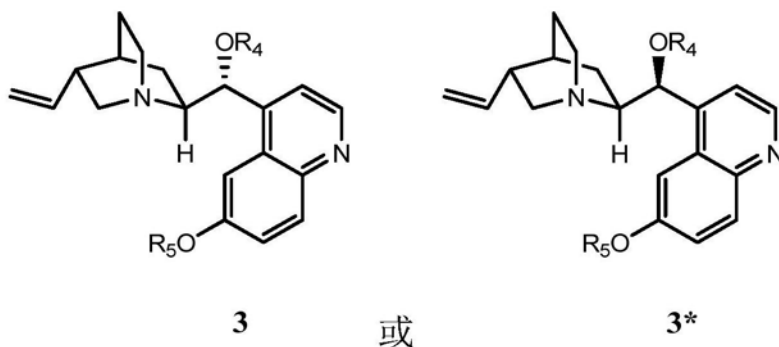
[0012] 在一个方面,本发明提供制备式1或1*化合物或其混合物的方法:



[0014] 所述方法包括使式2化合物与硝基甲烷在式3或3*手性催化剂的存在下反应以提供式1或1*化合物或其混合物;



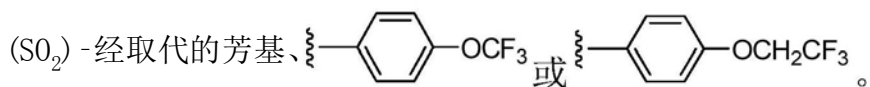
[0016]



[0017] 其中各个R₄独立地是H、任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的芳基；和

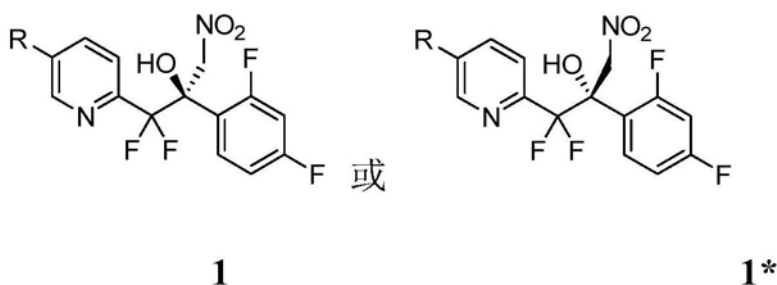
[0018] 各个R₅独立地是H、任选经取代的烷基、任选经取代的芳烷基或任选经取代的芳基；

[0019] 其中各个R独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基、

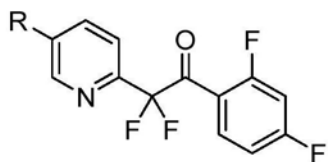


[0020] 在另一方面，本发明提供制备式1或1*化合物或其混合物的方法：

[0021]

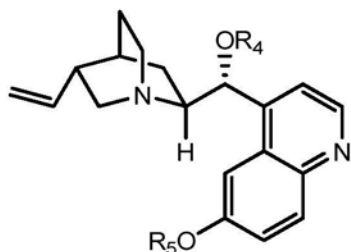


[0022] 所述方法包括使式2化合物与硝基甲烷在式3手性催化剂的存在下反应以提供式1或1*化合物或其混合物；



2

[0023]

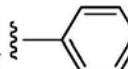
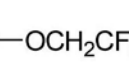


3

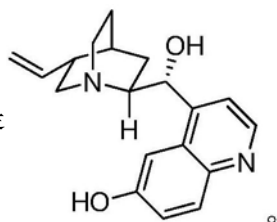
[0024] 其中 R_4 是H、任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的芳基；和

[0025] R_5 是H、任选经取代的烷基、任选经取代的芳烷基或任选经取代的芳基；

[0026] 其中各个R独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基、

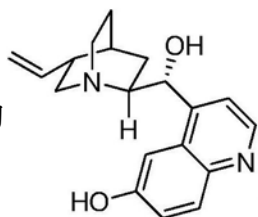
或  或 。

[0027] 在另一方面，手性催化剂是



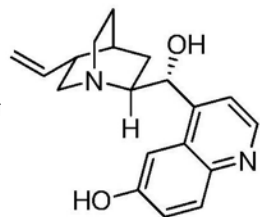
在另一方面，在本文提出的任何方

法中使用的



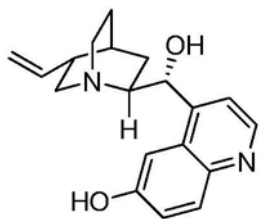
的摩尔百分比为约0.5-50。在另一方面，在本文提出的任何

方法中使用的



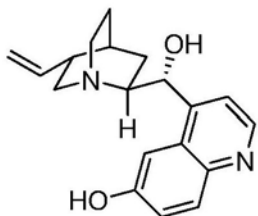
的摩尔百分比为约0.5-25。在另一方面，在本文提出的任

何方法中使用的



的摩尔百分比为约1-10。在另一方面,在本文提出的任

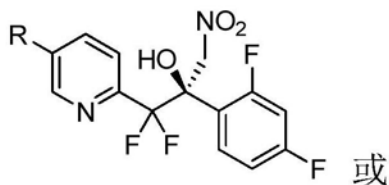
何方法中使用的



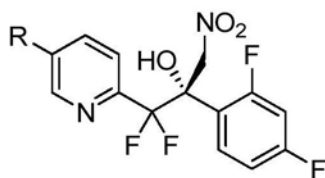
的摩尔百分比为约5。

[0028] 在另一实施方式中,在本文提出的任何方法中使用的硝基甲烷的当量数为约1-25。在另一方面,在本文提出的任何方法中使用的硝基甲烷的当量数为约5-15。在另一方面,在本文提出的任何方法中使用的硝基甲烷的当量数为约10。

[0029] 在另一实施方式中,本发明提供还原式1或1*化合物或其混合物的方法,从而得到式4或4*化合物或其混合物:

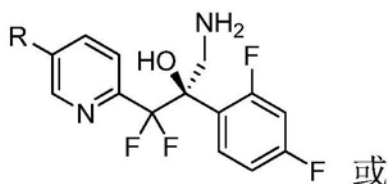


1

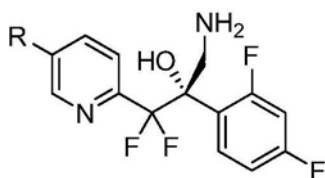


1*

[0030]

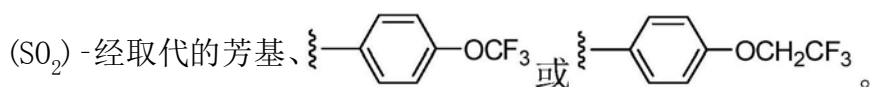


4



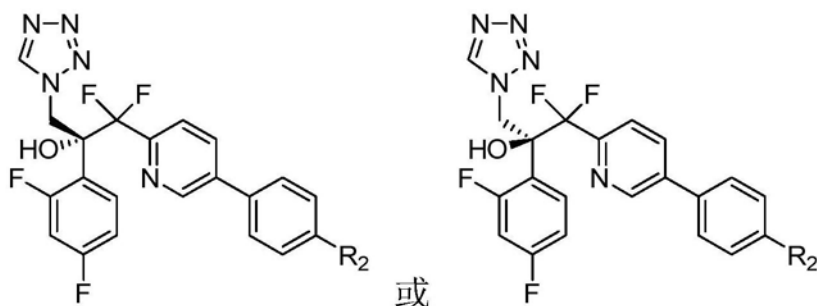
4*

[0031] 其中各个R独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基、



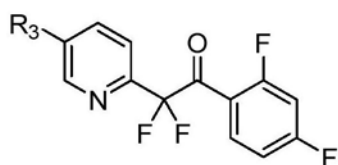
[0032] 在另一实施方式中,本发明提供制备式5或5*化合物或其混合物的方法:

[0033]

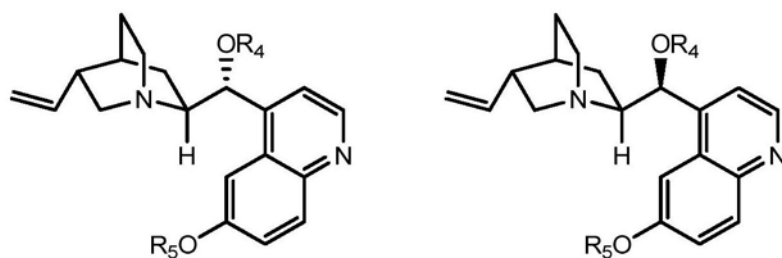
**5****5***

[0034] 所述方法包括：

[0035] a. 使式6化合物与硝基甲烷在式3或3*手性催化剂的存在下反应以提供式7或7*化合物或其混合物；

**6**

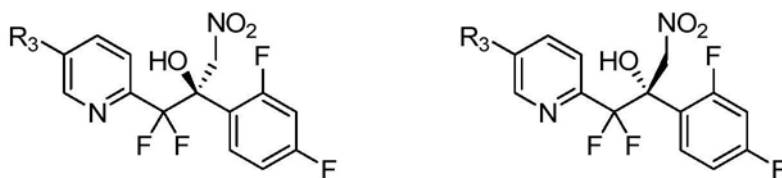
[0036]

**3****3***

[0037] 其中各个 R_4 独立地是H、任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的芳基；和

[0038] 各个 R_5 独立地是H、任选经取代的烷基、任选经取代的芳烷基或任选经取代的芳基；

[0039]

**7****7***

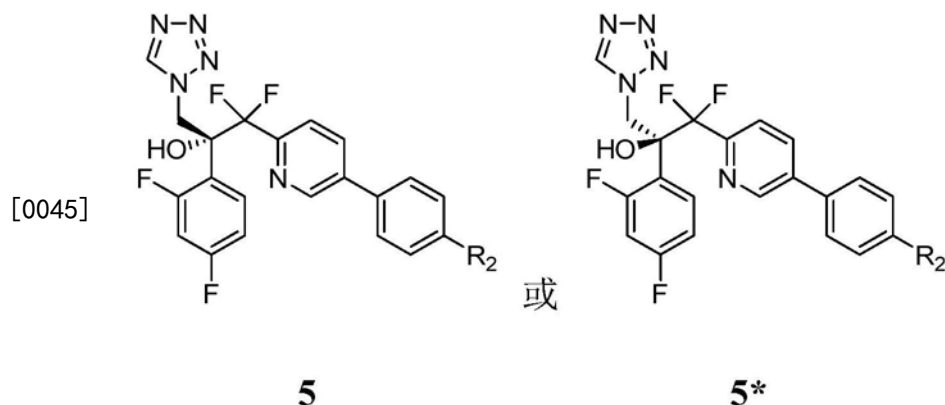
[0040] 和

[0041] b. 将式7或7*化合物或其混合物转化成式5或5*化合物或其混合物；

[0042] 其中各个 R_2 独立地是 OCF_3 或 OCH_2CF_3 ；和

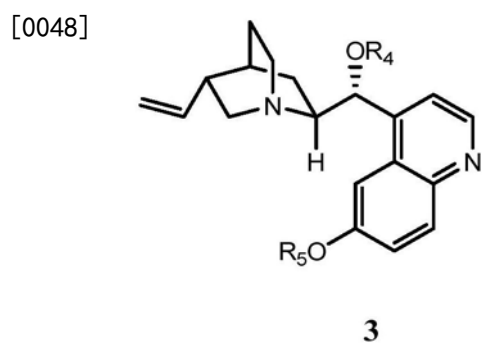
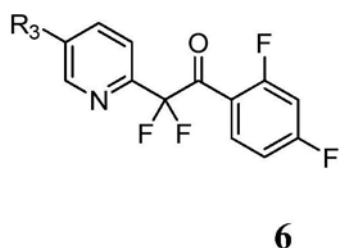
[0043] 各个R₃独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0044] 在另一实施方式中,本发明提供制备式5或5*化合物或其混合物的方法:



[0046] 所述方法包括:

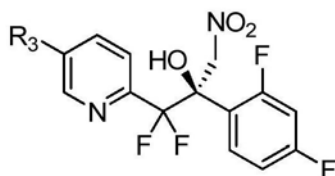
[0047] a.使式6化合物与硝基甲烷在式3手性催化剂的存在下反应以提供式7或7*化合物或其混合物；



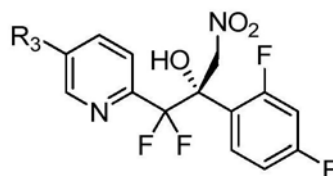
[0049] 其中R₄是H、任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的烷基、(C=O)-任选经取代的芳基;和

[0050] R₅是H、任选经取代的烷基、任选经取代的芳烷基或任选经取代的芳基；

[0051]



7



7*

[0052] 和

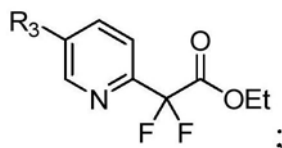
[0053] b. 将式7或7*化合物或其混合物转化成式5或5*化合物或其混合物;

[0054] 其中各个R₂独立地是OCF₃或OCH₂CF₃;和

[0055] 各个R₃独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基。

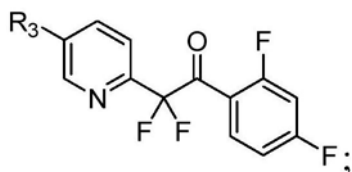
[0056] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括:

[0057] 将酯9芳基化以提供酮6;



9

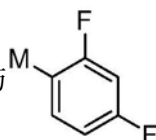
[0058]



6

[0059] 其中各个R₃独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0060] 在另一方面,所述方法包括使酯9与



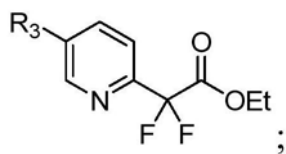
反应;

[0061] 其中M是Mg或MgX、Li、AlX₂;X是卤素、烷基或芳基;并且

[0062] R₃独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。在另一方面,M是Mg或MgX,并且X是卤素。

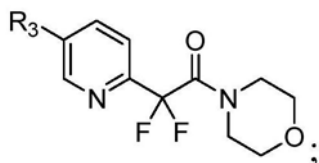
[0063] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括:

[0064] a.将酯9酰胺化以得到吗啉酰胺10;



9

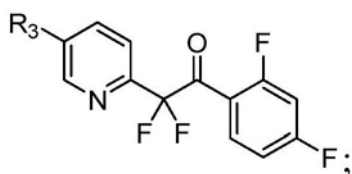
[0065]



10

[0066] 和

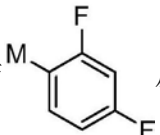
[0067] b.将吗啉酰胺10芳基化以得到酮6;



[0068]

6

[0069] 其中各个 R_3 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

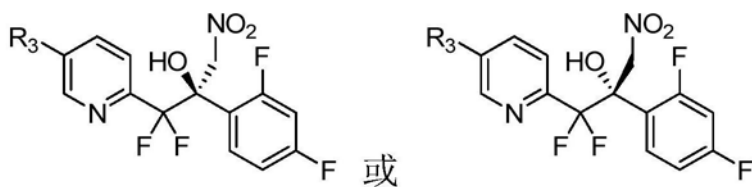
[0070] 在另一方面,步骤b.包括使吗啉酰胺10与 反应;

[0071] 其中M是Mg或MgX、Li、AlX₂;X是卤素、烷基或芳基;并且

[0072] R_3 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。在另一方面,M是Mg或MgX,并且X是卤素。

[0073] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括:

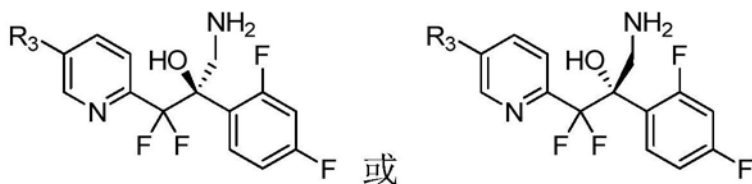
[0074] 将式7或7*化合物或其混合物还原以得到式11或11*化合物或其混合物;



7

7*

[0075]



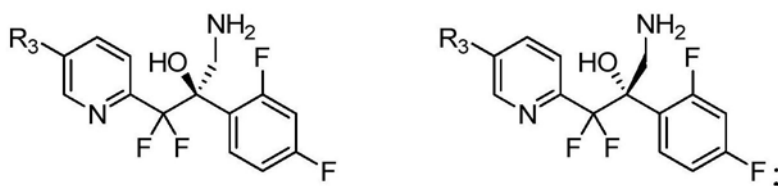
11

11*;

[0076] 其中各个R₃独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0077] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括:

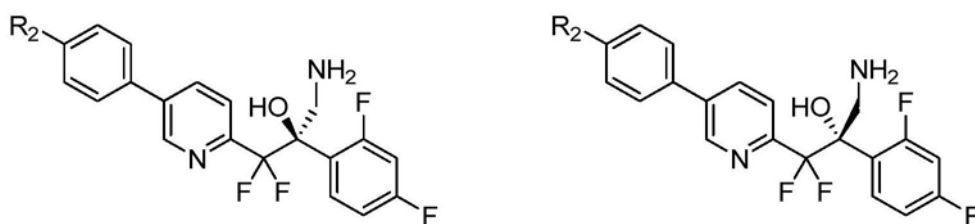
[0078] a. 将式11或11*化合物或其混合物芳基化,以得到式12或12*化合物或其混合物;



11

11*

[0079]

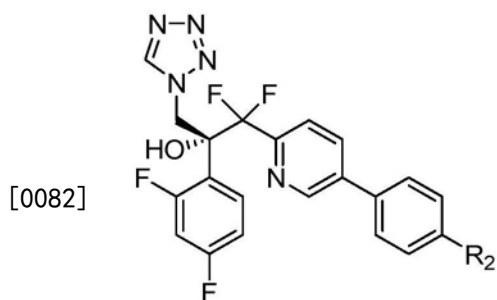
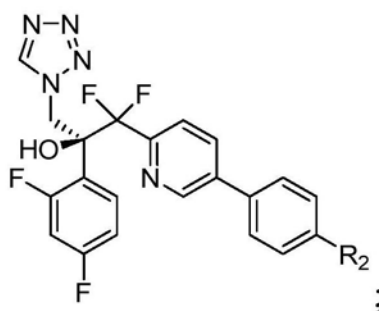


12

12*

[0080] 和

[0081] b. 形成式12或12*化合物的四唑或其混合物,以得到式5或5*化合物或其混合物;

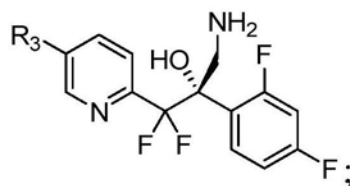
**5****5***

[0083] 其中各个 R_2 独立地是 OCF_3 或 OCH_2CF_3 ;和

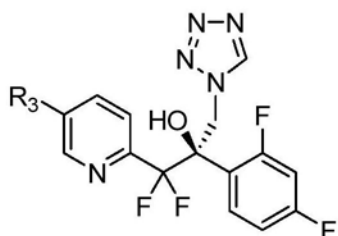
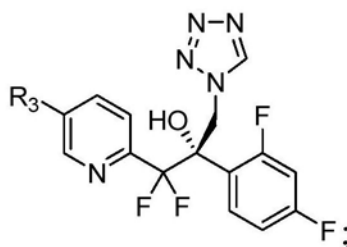
[0084] 各个 R_3 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0085] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括:

[0086] a.形成式11或11*化合物的四唑或其混合物,以得到式13或13*化合物或其混合物;

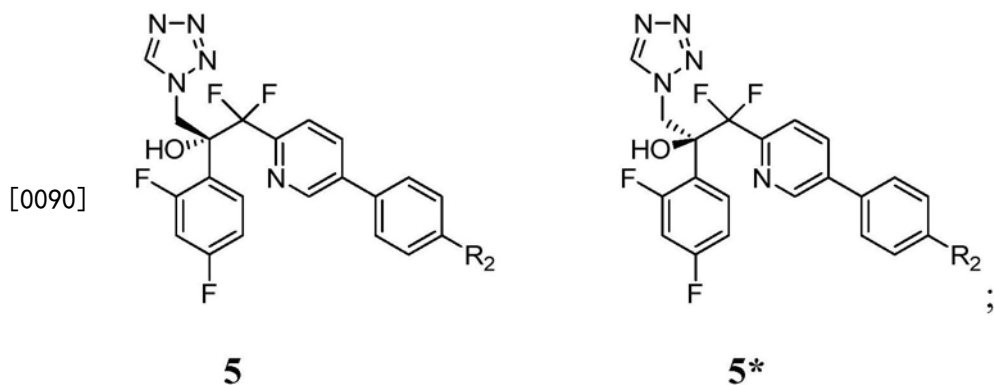
**11****11***

[0087]

**13****13***

[0088] 和

[0089] b.将式13或13*化合物或其混合物芳基化以得到式5或5*化合物或其混合物;



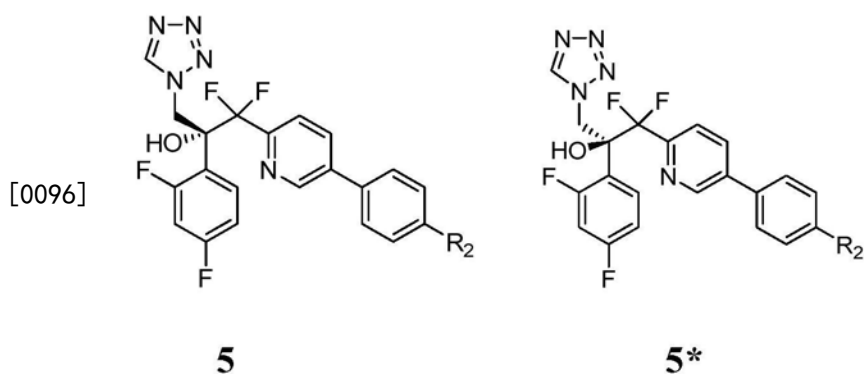
[0091] 其中各个 R_2 独立地是 OCF_3 或 OCH_2CF_3 ;和

[0092] 各个 R_3 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基、-O(SO₂)-经取代的芳基。

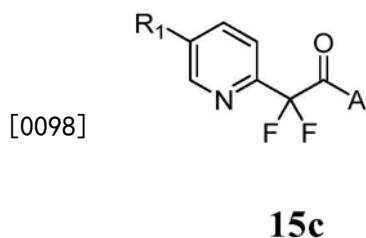
[0093] 在上述方法中,可通过任何合适的偶联反应方法(例如Grignard反应、Heck偶联、Negishi偶联、Suzuki偶联、Suzuki-Miyaura反应、Kumada交叉偶联、Castro-Stephens偶联、Ullmann反应、Weinreb酮合成、Stille偶联、Stille-Kelly偶联等)实现“芳基化”,所述偶联反应方法包括本领域已知的有机金属偶联反应,包括使用有机硼烷、有机硼酸酯、有机铜、有机钯、有机镍、有机硅、有机铅、有机镁、有机铁、有机锂和/或有机锡试剂,以及本领域已知的方法。

[0094] 在不对称Henry反应工艺步骤中,在一个方面,进行反应(并选择催化剂),使得产物的对映异构体比率大于50:50、大于60:40、大于72:25、大于80:20、大于85:15、大于90:10、大于95:5或大于97:3。

[0095] 在另一方面,本发明提供化合物5或5*或其混合物的方法:



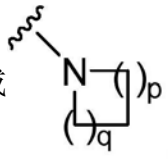
[0097] 所述方法包括将酰胺15c转化成化合物5或5*或其混合物;



[0099] 其中 R_1 是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=

0)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基；

[0100] 各个R₂独立地是OCF₃或OCH₂CF₃；

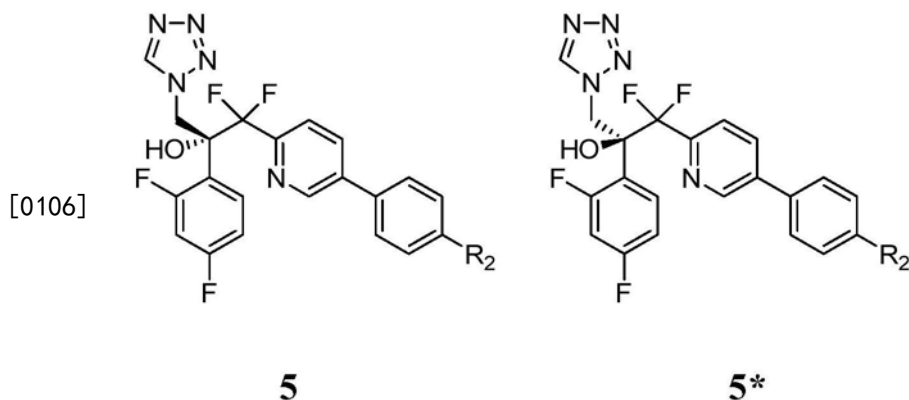
[0101] A是N(OMe)Me、NR₈R₉或  ;

[0102] p是1、2、3或4；

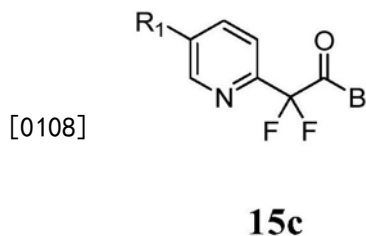
[0103] q是1、2、3或4；

[0104] 各个R₈和R₉独立地是H、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基。

[0105] 在另一方面，本发明提供制备化合物5或5*或其混合物的方法：

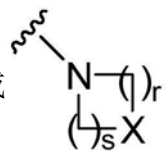


[0107] 所述方法包括将酰胺15c转化成化合物5或5*或其混合物；



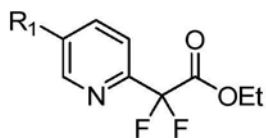
[0109] 其中R₁是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基；

[0110] 各个R₂独立地是OCF₃或OCH₂CF₃；

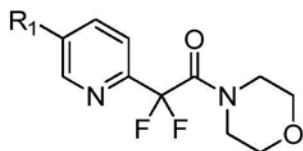
[0111] B是N(OMe)Me、NR₈R₉或  ;

[0112] X是O、NR₈或S；

[0113] r是2、3或4；

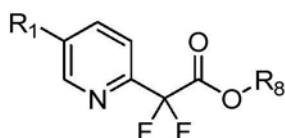
**15** ;

[0134]

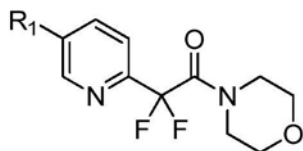
**15b;**

[0135] 其中各个 R_1 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0136] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括将酯15d酰胺化以提供吗啉酰胺15b:

**15d**

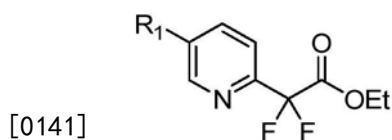
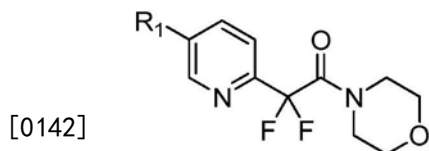
[0137]

**15b**

[0138] 其中各个 R_1 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基;和

[0139] R_8 是H、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基。

[0140] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括将酯15与吗啉反应以提供吗啉酰胺15b:

**15****15b**

[0143] 其中各个 R_1 独立地是卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0144] 在另一方面,本文提出的任何实施方式可以包括富集对映异构体化合物混合物(例如化合物7/7*或其混合物,和/或化合物11/11*或其混合物)的对映异构体纯度的方法,其包括:

[0145] (i) 在合适的溶剂或溶剂混合物中用手性酸使所述对映异构体化合物混合物结晶,其中:

[0146] 所述合适的溶剂或溶剂混合物选自乙腈、异丙醇、乙醇、水、甲醇或其组合;

[0147] (ii) 将富集对映异构体的化合物混合物分离;和

[0148] (iii) 将富集对映异构体的手性盐混合物游离碱化以提供富集对映异构体的化合物混合物。

[0149] 在另一方面,富集对映异构体化合物混合物的对映异构体纯度的方法还包括将富集对映异构体的手性盐混合物在浆化溶剂或浆化溶剂混合物中再浆化。

[0150] 在另一方面,本文提出的任何实施方式中的手性酸选自酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、抗坏血酸和二对甲苯甲酰基酒石酸。

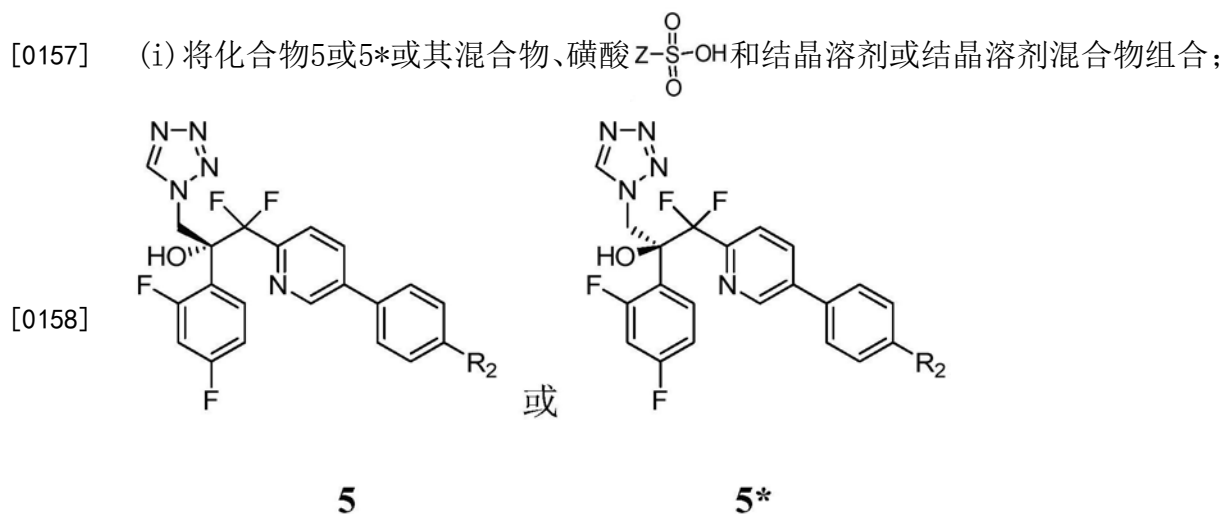
[0151] 在另一方面,本文提出的任何实施方式中的合适的溶剂或溶剂混合物是1-丙醇、1-丁醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、乙醚、二氯甲烷、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸异丙酯、庚烷、己烷、环己烷、或辛烷,或其组合。

[0152] 在另一方面,本文提出的任何实施方式中的浆化溶剂或浆化溶剂混合物是1-丙醇、1-丁醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、乙醚、二氯甲烷、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸异丙酯、庚烷、己烷、环己烷、或辛烷,或其组合。

[0153] 在另一方面,本文提出的任何实施方式中的合适的溶剂或溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和异丙醇的混合物。作为选择,另一方面是其中乙腈和甲醇的混合物包含80-90%乙腈和10-20%异丙醇。

[0154] 在另一方面,本文提出的任何实施方式中的浆化溶剂或浆化溶剂混合物是a) 乙腈或b) 乙腈和异丙醇的混合物。作为选择,另一方面是其中乙腈和异丙醇的混合物包含80-

[0155] 在另一方面,本文提出的任何实施方式还包括制备式14或14*化合物或其混合物的方法,所述方法包括:



[0169] 在其它方面,本发明提供调节对象中金属酶活性的方法,所述方法包括使所述对

象与本文任何式的化合物在足以调节金属酶活性的量和条件下接触。

[0170] 在一个方面,本发明提供治疗患有或易患金属酶相关病症或疾病的对象的方法,所述方法包括对所述对象施用有效量的本文任何式的化合物或药物组合物。

[0171] 在另一方面,本文提供治疗患有或易患金属酶相关病症或疾病的对象的方法,其中所述对象已经被鉴定为需要用于金属酶相关病症或疾病的治疗,所述方法包括对有需要的所述对象施用有效量的本文任何式的化合物或药物组合物,以使得针对所述病症治疗所述对象。

[0172] 在另一方面,本文提供治疗患有或易患金属酶相关病症或疾病的对象的方法,其中所述对象已经鉴定为需要用于金属酶相关病症或疾病的治疗,所述方法包括对有需要的所述对象施用有效量的本文任何式的化合物或药物组合物,以使得所述对象中的金属酶活性受到调节(例如,下调、抑制)。在另一方面,相对于非转化细胞,本文描述的化合物优先地靶向癌细胞。

具体实施方式

[0173] 定义

[0174] 术语“手性”是指分子与其镜像是不可重叠的,而术语“非手性”是指分子与其镜像是可重叠的。

[0175] 术语“非对映异构体”是指具有两个或多于两个不对称中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。

[0176] 术语“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。两种对映异构体的等摩尔混合物称为“外消旋混合物”或“外消旋体”。

[0177] 术语“异构体”或“立体异构体”是指具有相同化学组成但是原子或基团在空间中布置方面不同的化合物。

[0178] 术语“前药”包括具有可在体内代谢的部分的化合物。通常,前药通过酯酶或其它机制在体内代谢为活性药物。前药的实例及其用途是本领域公知的(参见例如Berge等,(1977)“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66:1-19)。前药可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过单独地使游离酸或羟基形式的纯化化合物与合适的酯化剂反应来制备。羟基可以经由用羧酸处理而转化成酯。前药部分的实例包括取代和未取代的、支化或非支化的低级烷基酯部分(例如丙酸酯)、低级烯基酯,二低级烷基-氨基低级烷基酯(例如二甲基氨基乙基酯)、酰基氨基低级烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯)、酰氧基低级烷基酯(例如新戊酰氧基甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低级烷基酯(例如苄基酯)、取代的(例如具有甲基、卤素或甲氧基取代基)芳基和芳基-低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二低级烷基酰胺和羟基酰胺。优选的前药部分是丙酸酯和酰基酯。还包括在体内经由其它机制转化为活性形式的前药。在多个方面,本发明的化合物是本文任何式的前药。

[0179] 术语“对象”是指动物,例如哺乳动物,包括但不限于灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠等。在某些实施方式中,对象是人。

[0180] 在本申请,包括权利要求中,要素前面没有数量词表示“一个或多个”。因此,例如,提及“样品”包括多个样品,除非上下文明确指出是相反的(例如多个样品),等等。

[0181] 在整个本说明书和权利要求中,词语“包含”、“包括”和“含有”以非排他意义使用,

除非上下文另外要求。

[0182] 如本文所用,术语“约”在涉及数值时意图涵盖在一些实施方式中偏离规定量 $\pm 20\%$,在一些实施方式中 $\pm 10\%$,在一些实施方式中 $\pm 5\%$,在一些实施方式中 $\pm 1\%$,在一些实施方式中 $\pm 0.5\%$,并且在一些实施方式中 $\pm 0.1\%$,因为这样的变化对于执行所公开方法或使用所公开组合物是适当的。

[0183] 本文中使用的词语“抑制剂”意图表示表现出抑制金属酶的活性的分子。在本文中“抑制”是指与不存在抑制剂时的金属酶活性相比,降低金属酶活性。在一些实施方式中,术语“抑制”是指金属酶活性降低至少约5%,至少约10%,至少约20%,至少约25%,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约90%或至少约95%。在其它实施方式中,抑制是指金属酶活性降低约5%至约25%,约25%至约50%,约50%至约75%或约75%至100%。在一些实施方式中,抑制是指金属酶活性降低约95%至100%,例如活性降低95%、96%、97%、98%、99%或100%。这种降低可以使用本领域技术人员可认识到的各种技术来测量。测量个别活性的特定测定于下文描述。

[0184] 此外,本发明的化合物包括具有以下任一几何形状的烯烃:“Z”指所谓“顺式”(相同侧)构型,而“E”指所谓“反式”(相反侧)构型。关于手性中心的命名,术语“d”和“l”构型如IUPAC建议所定义。关于术语非对映异构体、外消旋体、差向异构体和对映异构体的使用,这些将在其正常情况下用于描述制剂的立体化学。

[0185] 如本文所用,术语“烷基”是指含有1至12个碳原子的直链或带支链烃基。术语“低级烷基”是指C1-C6烷基链。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和正戊基。烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0186] 术语“烯基”是指可以是直链或带支链的、含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的不饱和烃链。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0187] 术语“炔基”是指可以是直链或带支链的、含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键的不饱和烃链。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0188] 烯基和炔基的 sp^2 或 sp 碳分别可以任选地为烯基或炔基的连接点。

[0189] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0190] 如本文所用,术语“卤素”、“卤化”或“卤代”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0191] 术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代基取代的-O-烷基。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0192] 术语“环烷基”是指具有至少一个饱和环或具有至少一个非芳香族环的3-8元单环或7-14元双环烃环体系,其中所述非芳香族环可具有一定程度的不饱和度。环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中,环烷基的每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。环烷基的代表性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环丁基、环庚基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

[0193] 术语“芳基”是指单环、双环或三环芳香烃环体系。芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方式中,芳基的每个环的0、1、2、3、4、5或6个原子可以被取代基取代。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基、茛基、萘基、萘基等。

[0194] 术语“杂芳基”是指5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环芳香族环体系,其如果是单环,则具有1-4个环杂原子,如果是双环,则具有1-6个杂原子,或如果是三环,则具有1-

9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S,并且其余的环原子是碳(以及合适的氢原子,除非另外指出)。杂芳基可以任选地被一个或多于一个取代基取代。在一个实施方式中,杂芳基的每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。杂芳基的实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、异喹啉基和吲唑基等。

[0195] 术语“含氮杂芳基”是指如果是单环则具有1-4个环氮杂原子,如果是双环则具有1-6个环氮杂原子,或者如果是三环则具有1-9个环氮杂原子的杂芳基。

[0196] 术语“杂环烷基”是指3-8元单环、7-12元双环或10-14元三环非芳香族环体系,其如果是单环,则具有1-3个杂原子,如果是双环,则具有1-6个杂原子,或如果是三环,则具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N、S、B、P或Si,其中非芳香族环体系是完全饱和的。杂环烷基可以任选地被一个或多于一个取代基取代。在一个实施方式中,杂环烷基的每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。代表性的杂环烷基包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二氧戊环、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻丙烷基(thiirenyl)等。

[0197] 术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基取代的氨基取代基。术语“氨基烷基”是指进一步被一个或多于一个氨基取代的烷基取代基。术语“羟基烷基”或“羟烷基”是指进一步被一个或多于一个羟基取代的烷基取代基。烷基氨基、氨基烷基、巯基烷基、羟基烷基、巯基烷氧基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、烷基羰基和烷基羰基烷基的烷基或芳基部分可以任选地被一个或多于一个取代基取代。

[0198] 可用于本文方法中的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学品,其在性质上可以是无机的(例如盐酸、硫酸、硝酸、三氯化铝)或有机的(例如樟脑磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸锍)。酸以催化量或化学计量量使用来促进化学反应。碱是任何碱性化学品,其在性质上可以是无机的(例如碳酸氢钠、氢氧化钾)或有机的(例如三乙胺、吡啶)。碱以催化量或化学计量量使用来促进化学反应。

[0199] 烷基化剂是能够实现所讨论的官能团(例如,醇的氧原子,氨基的氮原子)的烷基化的任何试剂。烷基化剂在本领域,包括在本文引用的参考文献中是已知的,并且包括烷基卤化物(例如甲基碘化物、苄基溴化物或氯化物)、硫酸烷基酯(例如硫酸甲酯),或本领域已知的其它烷基-离去基团组合。离去基团是在反应(例如消除反应,取代反应)期间可以从分子脱离并且是本领域、包括在本文引用的参考文献中是已知的任何稳定物质,并且包括卤素(I⁻、Cl⁻、Br⁻、F⁻)、羟基、烷氧基(例如-OMe、-O-t-Bu)、酰氧基阴离子(例如-OAc、-OC(O)CF₃)、磺酰基(例如甲磺酰基、甲苯磺酰基)、乙酰胺基(例如,-NHC(O)Me)、氨基甲酰氧基(例如N(Me)C(O)Ot-Bu)、膦酰氧基(例如-OP(O)(OEt)₂)、水或醇(质子状态),等等。

[0200] 在某些实施方式中,任何基团(例如,烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基)上的取代基可以在该基团的任何原子处,其中任何可被取代的基团(例如,烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基)可以任选地被一个或多于一个取代基(其可以相同或不同)取代,每个取代基替换一个氢原子。合适取代基的实例包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟烷基、氧代(即羰基)、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基、杂芳氧基羰基、硫代、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨

基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基羰基或经芳基氨基取代的芳基；芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基、酰氨基、烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、亚氨基、脒基、氨基甲酰基、硫脒基、氰硫基、磺酰氨基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、巯基烷氧基、N-羟基脒基或N'-芳基、N'-羟基脒基。

[0201] 本发明化合物可以通过有机合成领域已知的手段制备。优化反应条件，必要时使竞争性副产物最小化的方法是本领域已知的。反应优化和规模扩大可有利地利用高速并行合成设备和计算机控制的微反应器(例如Design And Optimization in Organic Synthesis, 第2版, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K等, Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 2004 43:406; 以及其中的参考文献)。另外的反应方案和策略可由本领域技术人员通过商业上可获得的结构可搜索的数据库软件, 例如SciFinder®(美国化学协会的CAS部门)和CrossFire Beilstein®(Elsevier MDL)确定, 或者通过使用互联网搜索引擎例如Google®或关键词数据库例如美国专利商标局文本数据库进行适当的关键词搜索来确定。本发明包括用于制备本文所述式的化合物的中间体化合物以及制备此类化合物和中间体的方法, 包括但不限于本文实施例中具体描述的那些。

[0202] 本文的化合物还可以含有连接键(例如碳-碳键), 其中特定连接键的键旋转受到限制, 例如由于存在环或双键而造成的限制。因此, 所有的顺式/反式和E/Z异构体都明确地包括在本发明中。本文的化合物也可以以多种互变异构形式表示, 在这种情况下, 虽然可能仅示出单一的互变异构形式, 但是本发明明确地包括本文所述化合物的所有互变异构形式。本文中此类化合物的所有此类异构体形式明确地包括在本发明中。本文所述化合物的所有晶型和多晶型都明确地包括在本发明中。还体现了包含本发明化合物的提取物和级分。术语异构体旨在包括非对映异构体、对映异构体、区域异构体、结构异构体、旋转异构体、互变异构体等。对于含有一个或多于一个立体异构中心的化合物, 例如手性化合物, 可以使用对映异构体富集的化合物、外消旋体或非对映异构体的混合物进行本发明的方法。

[0203] 优选的对映异构体富集的化合物具有50%或更多的对映异构体过量, 更优选地, 该化合物具有60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%或更多的对映异构体过量。在优选的实施方式中, 对细胞或对象施用本发明的手性化合物的仅一种对映异构体或非对映异构体。

[0204] 药物组合物

[0205] 在一个方面, 本发明提供药物组合物, 其包含本文任何式的化合物和药学上可接受的载体。

[0206] 在另一实施方式中, 本发明提供还包含另外的治疗剂的药物组合物。在又一实施方案中, 所述另外的治疗剂是抗癌剂、抗真菌剂、心血管剂、抗炎剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、代谢性疾病剂、眼科疾病剂、中枢神经系统(CNS)疾病剂、泌尿系统疾病剂或胃肠疾病剂。

[0207] 在一个方面, 本发明提供试剂盒, 其包含单位剂型的有效量的本文任何式的化合物以及用于对患有或易患金属酶介导的疾病或病症的对象施用所述化合物的说明书, 所述疾病或病症包括癌症、实体瘤、心血管疾病、炎性疾病、传染病。在其它实施方式中, 疾病、病症或其症状是代谢性疾病、眼科疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、泌尿系统疾病或胃肠疾病。

[0208] 术语“药学上可接受的盐”或“药学上可接受的载体”意在包括根据本文所述化合物上存在的特定取代基,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足够量的所需碱无溶剂地或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐或类似的盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足够量的所需酸无溶剂地或在合适的惰性溶剂中接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些盐和衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢盐、磷酸、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、硫酸、硫酸氢盐、氢碘酸或亚磷酸等,所述相对无毒的有机酸例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括诸如精氨酸等氨基酸的盐,以及诸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge等,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些具体化合物既含有碱性官能团又含有酸性官能团,这些官能团可使化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。本领域技术人员已知的其它药学上可接受的载体适合于本发明。

[0209] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度方面与各种盐形式不同,但是出于本发明的目的,在其它方面盐等同于化合物的母体形式。

[0210] 除了盐形式之外,本发明提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本发明的化合物。例如,当与合适的酶或化学试剂一起放置在透皮贴剂储库中时,前药可以缓慢地转化为本发明的化合物。

[0211] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式存在。通常,溶剂化形式与非溶剂化形式等效,并且意图包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种晶型或非晶型形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所涉及的用途是等效的,并且意图在本发明的范围内。

[0212] 本发明还提供药物组合物,其包含有效量的本文所述化合物和药学上可接受的载体。在一个实施方式中,使用药学上可接受的制剂对对象施用化合物,例如在对对象施用药学上可接受的制剂之后对对象持续递送所述化合物至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少一周、至少两周、至少三周或至少四周的药学上可接受的制剂。

[0213] 本发明药物组合物中活性成分的施用实际剂量水平和时间过程可以变化,以获得对于特定患者、组合物和施用模式而言有效实现所需治疗响应的量的活性成分,而对患者没有毒性(或不可接受的毒性)。

[0214] 在使用中,根据本发明的至少一种化合物以药学上有效的量在药物载体中通过静脉内、肌肉内、皮下或脑室内注射或通过口服施用或局部应用对有需要的对象施用。根据本发明,本发明的化合物可以单独施用或与不同的第二治疗剂联合施用。“联合”是指一起、基本上同时或依次。在一个实施方式中,急性地施用本发明的化合物。因此可以施用本发明的化合物以用于短期治疗,例如约1天至约1周。在另一实施方式中,取决于待治疗的病症,本发明的化合物可以在更长的时间段内施用以缓解慢性病症,例如约1周至几个月。

[0215] 本文所用的“药学有效量”是指在合理医学判断范围内的本发明化合物的量,其足够高以显著地积极改善待治疗的病症,但足够低以避免严重的副作用(在合理的效益/风险比下)。本发明化合物的药学有效量会随着要实现的特定目标、所治疗患者的年龄和身体状况、潜在疾病的严重程度、治疗持续时间,并存储疗法的性质和所采用的特定化合物而变化。例如,对儿童或婴儿施用的本发明化合物的治疗有效量会根据合理的医学判断而成比例地减少。因此本发明化合物的有效量会是提供所需效果的最小量。

[0216] 本发明明确的实际优点是化合物可以以便利的方式施用,例如通过静脉内、肌内、皮下、口服或脑室内注射途径,或者通过局部应用,例如乳膏剂或凝胶剂。根据施用途径,可能需要将包含本发明化合物的活性成分包被在材料中以保护化合物免受可能使化合物失活的酶、酸和其它天然条件的作用。为了通过肠胃外施用以外的途径施用本发明的化合物,可以将化合物用材料包被或与材料一起施用以防止失活。

[0217] 化合物可以肠胃外或腹膜内施用。也可以例如在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中和在油中制备分散液。

[0218] 可用作药物载体的物质的一些实例是糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;硬脂酸;硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;琼脂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;和磷酸盐缓冲溶液;脱脂奶粉;以及药物制剂中使用的其它无毒相容性物质,例如维生素C、雌激素和紫锥菊。也可以存在润湿剂和润滑剂,例如月桂基硫酸钠,以及着色剂、调味剂、润滑剂、赋形剂、制片剂、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。本文的药物组合物中还可以使用增溶剂,包括例如cremaphore和 β -环糊精。

[0219] 包含目前公开主题的活性化合物(或其前药)的药物组合物可以通过常规混合、溶解、粒化、制备糖锭剂的磨细、乳化、包封、包埋或冻干过程来制备。可以以常规方式使用有助于将活性化合物加工成可药用的制剂的一种或多种生理学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂来配制组合物。

[0220] 目前公开的主题的药物组合物可采用适合于实际上任何施用模式的形式,包括例如局部、眼部、口腔、颊部、全身、鼻腔、注射、透皮、直肠、阴道等,或适合于通过吸入或吹入施用的形式。

[0221] 对于局部施用,可将活性化合物或前药配制成溶液、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、混悬剂等。

[0222] 全身制剂包括设计用于通过注射例如皮下、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射施用的那些制剂,以及设计用于经皮、透粘膜、口服或肺部施用的那些制剂。

[0223] 有用的可注射制剂包括活性化合物在水或油性载剂中的无菌混悬剂、溶液或乳剂。该组合物还可以含有配制剂,如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。用于注射的制剂可以以单位剂型(例如安瓿或多剂量容器)提供,并且可以含有添加的防腐剂。

[0224] 作为选择,可以以粉末形式提供可注射制剂,以用于在使用前用合适的载剂重构,所述载剂包括但不限于无菌无热原水、缓冲液、右旋糖溶液等。为此目的,活性化合物可以通过任何本领域已知的技术例如冻干来干燥,并在使用前重构。

[0225] 对于透粘膜施用,在制剂中使用适合于待渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领

域中是已知的。

[0226] 对于口服施用,药物组合物可以采用通过常规手段使用药学上可接受的赋形剂来制备的例如锭剂、片剂或胶囊剂的形式,所述药学上可接受的赋形剂为例如粘合剂(例如,预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。片剂可以通过本领域公知的方法施例如糖或肠溶包衣来包衣。

[0227] 用于口服施用的液体制剂可以采用例如酏剂、溶液、糖浆剂或混悬剂的形式,或者它们可以呈现为用于在使用前用水或其它合适的载剂构建的干燥产品。此类液体制剂可以通过常规手段利用药学上可接受的添加剂制备,所述药学上可接受的添加剂为例如助悬剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪)制备;乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水载剂(例如杏仁油、油性酯、乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。制剂还可以视情况含有缓冲盐、防腐剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0228] 众所周知,用于口服施用的制剂可适当地配制以提供活性化合物或前药的受控释放。

[0229] 对于口含施用,组合物可以采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0230] 对于直肠和阴道施用途径,可以将活性化合物配制成含有常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯的溶液(用于保留灌肠剂)、栓剂或软膏剂。

[0231] 对于鼻腔施用或通过吸入或吹入施用,活性化合物或前药可以方便地以气溶胶喷雾剂形式利用合适的推进剂从加压包或雾化器递送,所述推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、碳氟化合物、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀来确定,以递送经计量的量。可以配制用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶构成的胶囊和药筒),其含有化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0232] 适合于使用商业上可获得的鼻腔喷雾装置来进行鼻腔施用的水混悬剂制剂的特定实例包括以下成分:活性化合物或前药(0.5-20mg/ml);苯扎氯铵(0.1-0.2mg/mL);聚山梨酯80(TWEEN[®] 80;0.5-5mg/ml);羧甲基纤维素钠或微晶纤维素(1-15mg/ml);苯乙醇(1-4mg/ml);和右旋糖(20-50mg/ml)。最终混悬剂的pH值可以调节至约pH 5至pH 7,典型的pH为约pH 5.5。

[0233] 对于延长的递送,可将活性化合物或前药配制成通过植入或肌肉注射来施用的储库制剂。活性成分可以用合适的聚合物材料或疏水材料(例如作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂来配制,或者配制为微溶衍生物,例如配制为微溶盐。作为选择,可以使用透皮递送系统,其被制备为缓慢释放活性化合物以用于经皮吸收的粘附盘或贴剂。为此目的,可以使用渗透促进剂来促进活性化合物的透皮渗透。合适的透皮贴剂描述于例如美国专利号5,407,713;美国专利号5,352,456;美国专利号5,332,213;美国专利号5,336,168;美国专利号5,290,561;美国专利号5,254,346;美国专利号5,164,189;美国专利号5,163,899;美国专利号5,088,977;美国专利号5,087,240;美国专利号5,008,110;和美国专利号4,921,475,通过援引将每一专利的全部内容并入本文。

[0234] 作为选择,可以使用其它药物递送系统。脂质体和乳液是可用于递送活性化合物或前药的递送载体的公知实例。也可以使用某些有机溶剂,例如二甲基亚砜(DMSO)。

[0235] 如果需要,药物组合物可以呈现为包装或分配器装置,所述包装或分配器装置可以包含一个或多个含有活性化合物的单位剂型。例如,包装可以包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可伴有施用说明书。

[0236] 目前公开主题的活性化合物或前药或其组合物通常会以有效实现预期结果的量,例如以有效治疗或预防所治疗的特定疾病的量使用。化合物可以治疗性施用以实现治疗益处或预防性施用以实现预防益处。治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在病症和/或根除或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,以使得病人报告感觉或状况改善,尽管病人可能仍然患有潜在的疾病。例如,对患有过敏的患者施用化合物不仅在潜在的过敏反应被根除或改善时提供治疗益处,而且当患者报告暴露于过敏原之后与过敏相关的症状的严重程度或持续时间减少时也提供治疗益处。作为另一实例,哮喘情况下的治疗益处包括哮喘发作后呼吸改善或哮喘发作频率或严重程度降低。治疗益处还包括阻止或减缓疾病的进展,而不管改善是否实现。

[0237] 对于预防性施用,可以对处于发展前述疾病之一的风险中的患者施用化合物。处于发展疾病风险中的患者可以是具有将患者置于指定的风险患者组中的特征的患者,如由适当的医疗专业人员或组所定义的。处于风险中的患者也可以是下述患者,其通常或常规处于可能发生发展通过施用根据本发明的金属酶抑制剂可以治疗的潜在疾病的环境中。换言之,处于风险中的患者是通常或常规暴露于导致疾病或病症的条件中或者可以急性暴露有限时间的患者。作为选择,在经诊断患有潜在病症的患者中可以应用预防性施用以避免症状发作。

[0238] 化合物的施用量会取决于多种因素,包括例如所治疗的具体适应症,施用模式,所需益处是预防性还是治疗性,所治疗的适应症的严重程度以及患者的年龄和体重,特定活性化合物的生物利用度等。有效剂量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0239] 有效剂量可以最初从体外测定估算。例如,可以配制用于动物的初始剂量以实现活性化合物的循环血液或血清浓度,其等于或高于在体外测定中所测量的特定化合物的IC₅₀,所述体外测定为例如体外真菌MIC或MFC和实施例部分中描述的其它体外测定。考虑到特定化合物的生物利用度,计算实现这种循环血液或血清浓度的剂量完全在本领域技术人员的能力范围内。关于指导,参见Fingl&Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 第1章, 第1-46页, 最新版, Pagamonon Press, 以及其中引用的参考文献, 通过援引将其并入本文。

[0240] 初始剂量也可以从体内数据如动物模型估算。用于测试化合物治疗或预防上述各种疾病的功效的动物模型在本领域中是公知的。

[0241] 剂量通常为约0.0001或0.001或0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天,但可以更高或更低,这尤其取决于化合物的活性、其生物利用度、施用模式以及上面讨论的各种因素。可以单独调整剂量和间隔以提供足以维持治疗或预防效果的化合物的血浆水平。在局部施用或选择性吸收的情况下,例如局部外用施用时,活性化合物的有效局部浓度不能与血浆浓度关联。本领域技术人员将能够优化有效的局部剂量而无需过多的实验。

[0242] 化合物可以每天一次、每天数次或若干次,或者甚至每天多次施用,这尤其取决于

所治疗的适应症和处方医师的判断。

[0243] 优选的是,所述化合物将提供治疗或预防益处而不引起实质性毒性。化合物的毒性可以使用标准药物程序来确定。毒性和治疗(或预防)效果之间的剂量比是治疗指数。表现出高治疗指数的化合物是优选的。

[0244] 在本文的变量的任何定义中叙述的化学基团列表包括该变量作为任何单个基团或所列基团组合的定义。本文对变量的实施方式的叙述包括作为任何单个实施方式或与其它实施方式或其一部分组合的实施方式。本文实施方式的叙述包括作为任何单个实施方式或与其它实施方式或其一部分组合的实施方式。

[0245] 本发明的另一目的是本文所述的化合物(例如本文任何化学式的化合物)在制备用于治疗金属酶介导的病症或疾病的药物中的用途。本发明的另一个目的是本文所述的化合物(例如本文任何式的化合物)用于治疗金属酶介导的病症或疾病的用途。本发明的另一目的是本文所述的化合物(例如本文任何化学式的化合物)在制备农业组合物中的用途,所述农业组合物用于治疗或预防农业或土地环境中的金属酶介导的病症或疾病。

[0246] 农业应用

[0247] 本文的化合物和组合物可用于调节在植物上的微生物中的金属酶活性的方法,所述方法包括使本文的化合物(或组合物)与植物(例如种子、幼苗、草、杂草、谷物)接触。本文的化合物和组合物可用于通过对目标植物、田地或其它农业区域施用化合物或组合物(例如,接触、施涂、喷洒、喷雾、粉化等)来处理植物、田地或其它农业区域(例如,作为除草剂、杀虫剂、生长调节剂等等)。施用可以在萌发前或萌发后。施用可以作为治疗或预防方案。

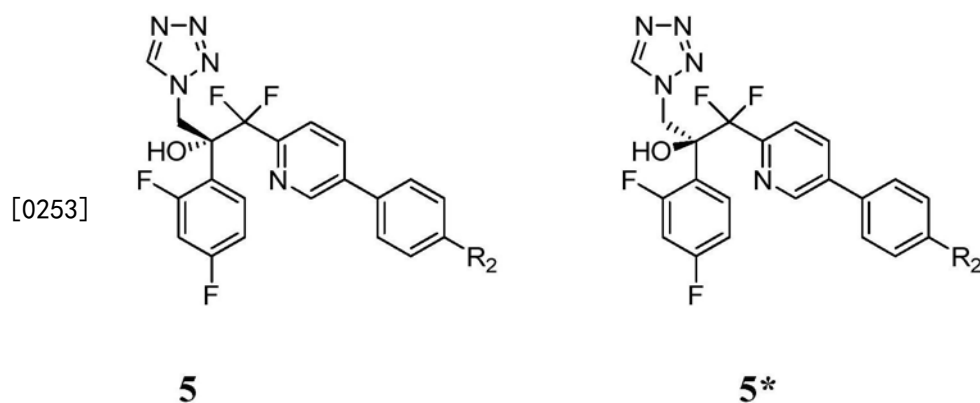
[0248] 实施例

[0249] 现在将使用不被解释为限制的具体实例来说明本发明。

[0250] 一般实验程序

[0251] 本文方案结构中的变量的定义与本文所述式中相应位置的变量相符。

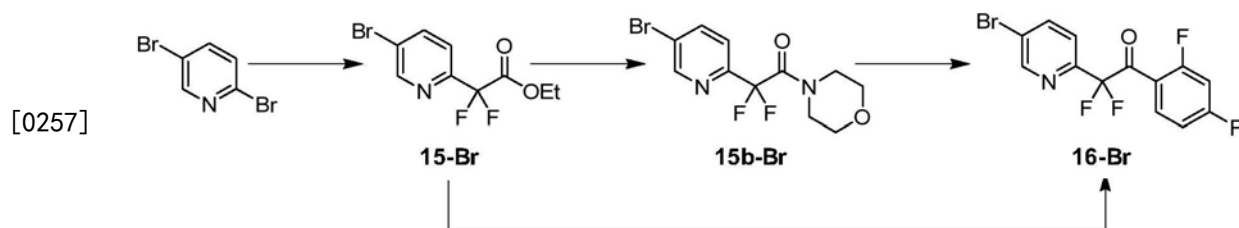
[0252] 5或5*的合成



[0254] 其中各个 R_2 独立地是 OCF_3 或 OCH_2CF_3 。

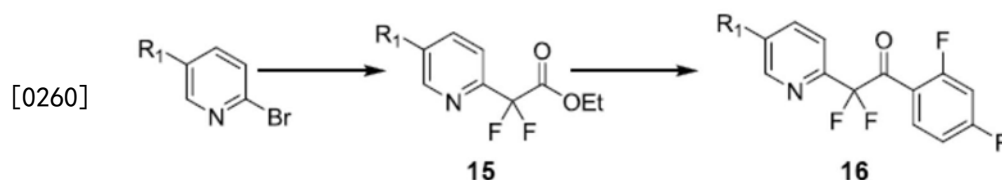
[0255] 公开了制备对映异构体化合物5或5*的方法。5或5*的合成可以使用如下所示的示例性合成(方案1-4)完成。前体酮16-Br的制备从2,5-二溴-吡啶与2-溴-二氟乙酸乙酯的反应开始进行以产生酯15-Br。该酯可以与吗啉反应以提供吗啉酰胺15b-Br,然后芳基化以提供酮16-Br。作为选择,如方案1所示,可以直接从酯15-Br提供16-Br。

[0256] 方案1. 酮16-Br的合成



[0258] 酮16可以以与方案1中所述类似的方式,从相应的经取代2-溴-吡啶开始制备,其可以根据本领域已知并且包含在本文引用的参考文献的合成转化来制备(方案2)。

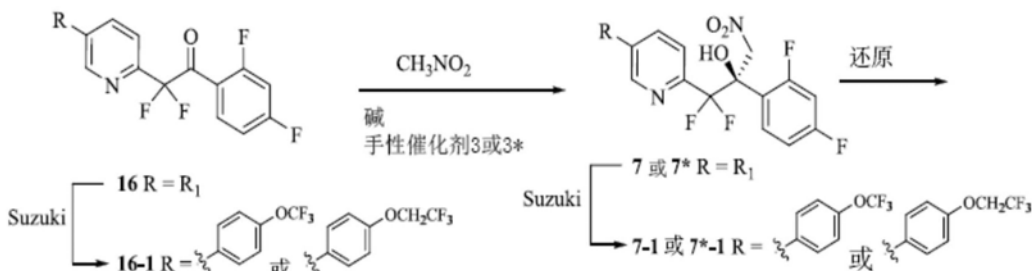
[0259] 方案2. 酮16的合成



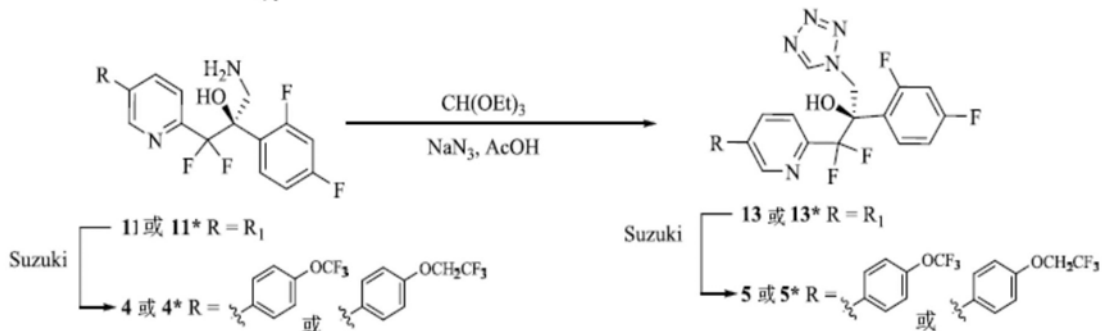
[0261] R_1 = 卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0262] 酮16可用于通过以下三步法(方案3)而制备13(或13*, 13的对映异构体, 或其混合物)或5(或5*, 5的对映异构体, 或其混合物)。在手性催化剂/试剂(例如式3或3*的化合物)的存在下, 将碱处理的硝基甲烷加入到16或16-1中以分别提供7(或7*, 7的对映异构体, 或其混合物)或7-1(或7*-1, 7-1的对映异构体, 或其混合物)。7(或7*, 7的对映异构体, 或其混合物)或7-1(或7*-1, 7-1的对映异构体, 或其混合物)的还原(例如氢化)产生11(或11*, 11的对映异构体, 或其混合物)或4(或4*, 4的对映异构体, 或其混合物)。通过用叠氮化钠/原甲酸三乙酯处理使11(或11*, 11的对映异构体, 或其混合物)或4(或4*, 4的对映异构体, 或其混合物)环化而提供四唑13(或13*, 13的对映异构体, 或其混合物)或5(或5*, 5的对映异构体, 或其混合物)。13或13*(例如13或13*, 其中R=Br; 也称为13-Br或13*-Br)与4-三氟甲氧基苯基-硼酸或4-三氟乙氧基苯基-硼酸的Suzuki偶联产生5(或5*, 5的对映异构体, 或其混合物)。

[0263] 方案3. 不对称Henry反应



[0264]



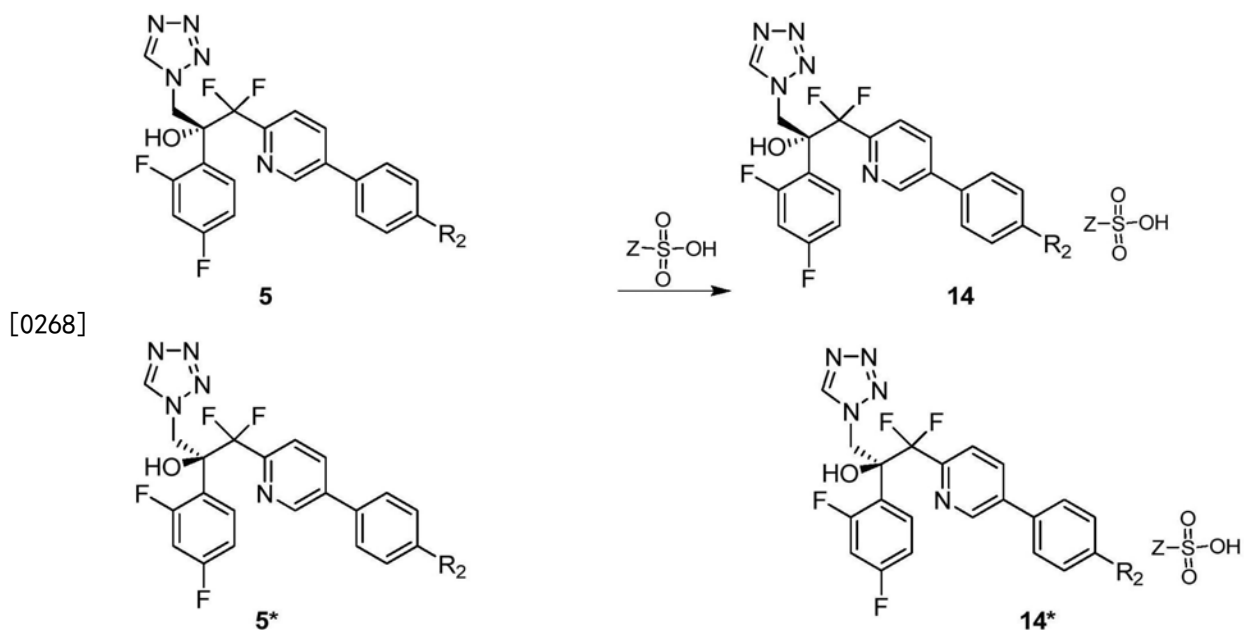
[0265] R_1 = 卤素、-O(C=O)-烷基、-O(C=O)-经取代的烷基、-O(C=O)-芳基、-O(C=O)-经取代的芳基、-O(C=O)-O-烷基、-O(C=O)-O-经取代的烷基、-O(C=O)-O-芳基、-O(C=O)-O-经取代的芳基、-O(SO₂)-烷基、-O(SO₂)-经取代的烷基、-O(SO₂)-芳基或-O(SO₂)-经取代的芳基。

[0266] 如方案4中所示,通过本文提出的任何方法制备的化合物5 (或5*,5的对映异构体,或其混合物) 可以转化成式14 (或14*,14的对映异构体,或其混合物) 的磺酸盐。这可以通过以下步骤实现:a) 将化合物5 (或5*,5的对映异构体,或其混合物)、结晶溶剂或结晶溶剂混

合物(例如EtOAc、iPrOAc、EtOH、MeOH或乙腈或其组合)以及磺酸 $Z-S(=O)_2-OH$ (例如 $Z=Ph$ 、对甲苯

基、Me或Et)组合,b)将混合物用合适的结晶共溶剂或结晶共溶剂混合物(例如戊烷、甲基叔丁基醚、己烷、庚烷或甲苯或其组合)稀释,和c)过滤所述混合物以获得式14(或14*,14的对映异构体)的磺酸盐。

[0267] 方案4. 化合物5或5*的磺酸盐的合成



[0269] $R_2 = \text{OCF}_3$ 或 OCH_2CF_3

[0270] 以下描述了用于评估以下提出的实例和中间体的HPLC纯度的HPLC方法:

[0271] 柱: Waters XBridge Shield RP18, $4.6 \times 150\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$

[0272] 流动相: A = 0.05% TFA/ H_2O , B = 0.05% TFA/ACN

[0273] 自动取样器冲洗: 1:1 ACN/ H_2O

[0274] 稀释剂: 1:1 ACN/ H_2O

[0275] 流速: 1.0ml/min

[0276] 温度: 45°C

[0277] 检测器: UV 275nm

[0278] 泵参数:

[0279]

步骤	区段时间	A	B	曲线
0	0.5	80.0	20.0	0
1	15.0	60.0	40.0	1
2	10.0	15.0	85.0	1
3	5.0	0.0	100.0	1
4	2.0	0.0	100.0	0
5	8.0	80.0	20.0	0

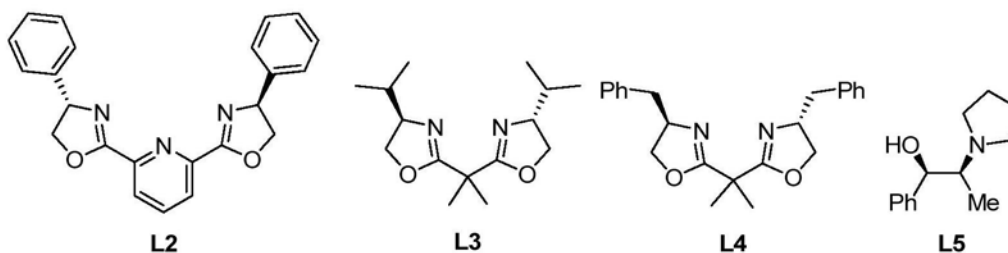
[0280] 方法的开发-催化剂选择

[0281] 下表(表1)采集使用各种手性催化剂体系将16-Br转化为1-Br和1*-Br的不对称Henry反应的实验条件、%转化率和对映异构体比率。

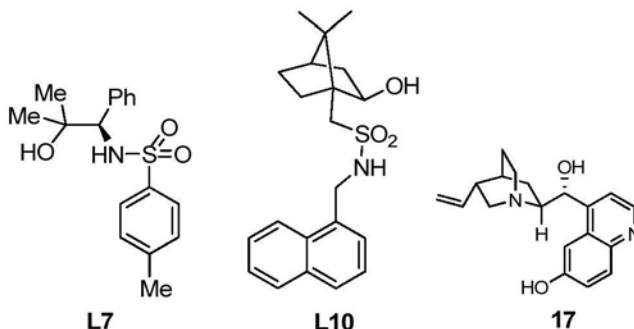
[0282] 表1.

[0283]

条目	配体	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	碱	溶剂	温度/时间	%转化率	<i>c.r.</i> 1-Br:1 ^o -Br
1	—	—	5 eq	K ₂ CO ₃ (1.0 eq)	—	RT, 2h	92%	50:50
2	—	—	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 45 h	—	50:50
3	17 (0.05 eq)	—	10 eq	—	THF	RT, 23.5 h	>95%	90:10
4	L2 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 70 h	11.8%	52:48
5	L3 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 70 h	< 1%	50:50
6	L4 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 16 h	24%	52:48
7	L5 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 70 h	11.6%	50:50
8	L7 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 16 h	无转化	—
9	L10 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	EtOH	RT, 16 h	无转化	—
10	—	—	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 18 h	10.2%	50:50
11	—	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 18 h	无转化	50:50
12	L2 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 24h	4.7%	51:49
13	L3 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 24h	3.4%	50:50
14	L4 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 24h	48.7%	50:50
15	L5 (0.1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0.1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0.09 eq)	THF	RT, 24h	11.6%	50:50



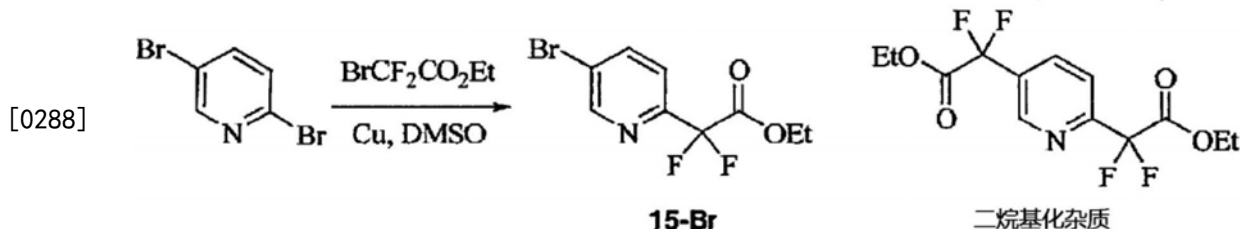
[0284]



[0285] 采用手性配体L2、L3、L4、L5、L7和L10的不对称Henry反应导致几乎不反应转化乃至不反应转化并且不显示立体选择性。相比之下,使用手性配体17的不对称Henry反应导致完全的反应转化和高对映选择性(参见表1的条目3)。不受任何科学理论限制,据认为,在与手性配体L2、L3、L4、L5、L7和L10的单环和低碱性相比时,式3或3*的手性配体(例如手性配体17)的双环性质和高碱性可能是反应转化率和对映选择性增加的原因。

[0286] 实施例1

[0287] 2-(5-溴吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯(15-Br)的制备



[0289] 在干净的多颈圆底烧瓶中,在20-35℃下将铜粉(274.7g,2.05当量)悬浮于二甲基亚砜(3.5L,7体积)中。将溴代二氟乙酸乙酯(449g,1.05当量)在20-25℃下缓慢添加至反应混合物中并搅拌1-2小时。向反应混合物添加2,5-二溴吡啶(500g,1当量)并将温度升高至35-40℃。将反应混合物保持在该温度18-24小时,并通过GC监测反应进展。

[0290] 在反应完成后,向反应混合物添加乙酸乙酯(7L,14体积),并在20-35℃下继续搅拌60-90分钟。反应混合物通过硅藻土床(100g,0.2倍w/w硅藻土;和1L,2体积乙酸乙酯)过滤。反应器用乙酸乙酯(6L,12体积)洗涤,洗涤液通过硅藻土床过滤。硅藻土床最后用乙酸乙酯(1L,2体积)洗涤,并将所有过滤母液合并。将合并的乙酸乙酯溶液冷却至8-10℃,用低于15℃的缓冲溶液(5L,10体积)洗涤(注意:添加缓冲溶液在本质上是放热的。需要控制添加缓冲液以将反应混合物的温度保持低于15℃)。乙酸乙酯层再次用缓冲溶液洗涤(7.5L;3×5体积)直至水层保持无色。有机层用10%w/w氯化钠水溶液和缓冲溶液的1:1溶液(2.5L;5体积)洗涤。然后将有机层转移到干燥的反应器中,并且在减压下蒸馏乙酸乙酯以得到粗15-Br。

[0291] 粗15-Br通过高真空分馏纯化,并将具有大于93%的15-Br纯度(二烷基化不超过2%且原料小于0.5%)的蒸馏级分合并在一起,以提供15-Br。

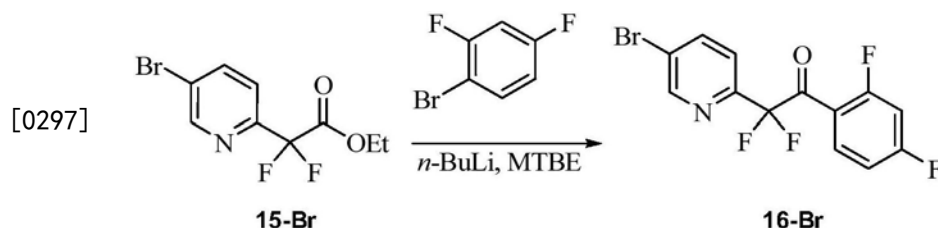
[0292] 蒸馏后的收率:47.7%,通过GC,纯度>93%(淡黄色液体)。通过不纯级分的再蒸馏获得另外10%的收率,产生约55-60%的总收率。

[0293] ^1H NMR:相对于TMS的 δ 值(DMSO- d_6 ;400MHz):8.85(1H,d,1.6Hz),8.34(1H,dd, $J=2.0\text{Hz},6.8\text{Hz}$),7.83(1H,d, $J=6.8\text{Hz}$),4.33(2H,q, $J=6.0\text{Hz}$),1.22(3H,t, $J=6.0\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR:162.22(t,-C=O),150.40(Ar-C-),149.35(t,Ar-C),140.52(Ar-C),123.01(Ar-C),122.07(Ar-C),111.80(t,-CF $_2$),63.23(-OCH $_2$ -),13.45(-CH $_2$ CH $_3$)。

[0294] 实施例2

[0295] 2-(5-溴吡啶-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟乙酮(16-Br)的制备

[0296] A. 一步法



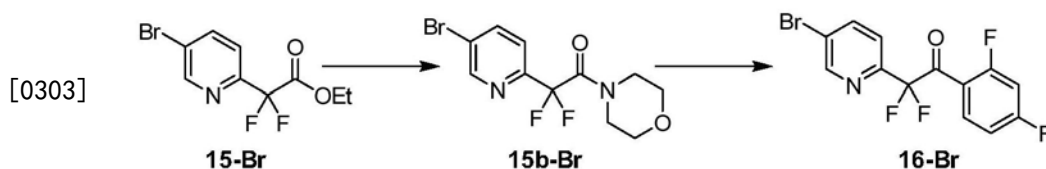
[0298] 在20-35℃下将1-溴-2,4-二氟苯(268.7g;1.3当量)溶解于甲基叔丁基醚(MTBE,3.78L,12.6体积)中,并且使用丙酮/干冰浴将反应混合物冷却至-70至-65℃。然后将正丁基锂(689mL,1.3当量;2.5M)添加至反应混合物中,保持反应温度低于-65℃(注意:需要控制正丁基锂添加至反应混合物以将反应混合物的温度保持在低于-65℃)。在将反应混合物保持在该温度30-45分钟后,在低于-65℃下将溶解于MTBE(900mL,3体积)中的15-Br(300g,1当量)添加至反应混合物。在该温度下将反应混合物继续搅拌60-90分钟,并通过GC监测反应进展。

[0299] 通过低于-65℃缓慢添加20%w/w氯化铵溶液(750mL,2.5体积)来终止反应。将反应混合物逐渐升温至20-35℃并添加另外量的20%w/w氯化铵溶液(750mL,2.5体积)。将水层分离,有机层用10%w/w碳酸氢钠溶液(600mL,2体积)洗涤,接着用5%氯化钠(600mL,2体积)洗涤。将有机层用硫酸钠(60g;0.2倍w/w干燥,过滤并将硫酸钠用MTBE(300mL,1体积)洗涤。将有机层连同洗出液一起在低于45℃在减压下蒸馏,直到在接收器中不再收集到溶剂。将蒸馏温度升高至55-60℃,在真空下保持3-4小时并冷却至20-35℃,从而得到275g(收率73.6%,HPLC纯度72.71%)呈淡黄色液体的16-Br。

[0300] ^1H NMR:相对于TMS的 δ 值(DMSO- d_6 ;400MHz):8.63(1H,d,1.6Hz,Ar-H),8.07-8.01(2H,m,2x Ar-H),7.72(1H,d, $J=6.8\text{Hz}$,Ar-H),7.07-6.82(1H,m,Ar-H),6.81-6.80(1H,m,Ar-H)。

[0301] ^{13}C NMR:185.60(t,-C=O),166.42(dd,Ar-C-),162.24(dd,Ar-C),150.80(Ar-C),150.35(Ar-C),140.02(Ar-C),133.82(Ar-C),123.06(Ar-C),1122.33(Ar-C),118.44(Ar-C),114.07(-CF $_2$ -),122.07(Ar-C),105.09(Ar-C)。

[0302] B. 经由15b-Br的两步法



[0304] 将15-Br (147.0g) 溶解于正庚烷 (1.21L) 中并转移至配备有顶置式搅拌器、热电偶、冷凝器和加料漏斗的5L反应器中。添加吗啉 (202ml)。将溶液加热至60℃并搅拌过夜。通过HPLC分析完成反应 (0.2% 15-Br; 94.7% 15b-Br)。将反应冷却至室温, 并添加1.21L MTBE。将该溶液冷却至约4℃并通过缓慢添加30%柠檬酸 (563ml) 以保持内部温度<15℃而终止。搅拌1小时后, 使各层沉降并分离 (水溶液pH=5)。将有机层用30%柠檬酸 (322ml) 和9%NaHCO₃ (在分离后, 322ml, 水溶液pH 7+) 洗涤。将有机层在旋转蒸发仪上浓缩至454g (一些沉淀立即出现并在浓缩期间增加)。在室温下搅拌后, 过滤悬浮液, 产物滤饼用正庚烷 (200ml) 洗涤。将固体在室温下在真空烘箱中干燥, 从而提供129.2g (77%) 致密粉末。通过HPLC分析, 纯度为96.5%。

[0305] 向配备有顶置式搅拌器、热电偶、冷凝器和加料漏斗的1L烧瓶中添加镁屑 (14.65g)、THF (580ml) 和1-溴-2,4-二氟苯 (30.2g, 0.39当量)。搅拌混合物直到反应开始, 并且自加热使反应温度达到44℃。当在约30分钟内在35-40℃内部温度下添加剩余的1-溴-2,4-二氟苯 (86.1g, 1.11当量) 时, 用冷却浴控制温度。将反应搅拌2小时, 同时逐渐地冷却至室温。暗黄色溶液再冷却至12℃。

[0306] 在格氏形成期间, 向配备有顶置式搅拌器、热电偶和加料漏斗的带夹套的2L烧瓶装入吗啉酰胺15b-Br (129.0g) 和THF (645ml)。在室温下搅拌混合物直至固体溶解, 然后将溶液冷却至-8.7℃。在-5至0℃的温度下在约30分钟内通过加料漏斗添加格氏溶液。反应在0℃下搅拌1小时, 并通过HPLC分析确定终点。将反应混合物冷却至-5℃, 并在≤10℃下在1小时内缓慢添加2N HCl以终止。将混合物搅拌0.5小时, 然后使层沉降并分离。水层用MTBE (280ml) 萃取。将合并的有机层用9%NaHCO₃ (263g) 和20%NaCl (258ml) 洗涤。有机层在旋转蒸发器上浓缩, 并且THF冲洗以将所有溶液转移到蒸馏烧瓶。添加另外的THF (100ml) 和甲苯 (3×100ml) 并蒸馏以从产物除去残余水。在真空干燥后, 残余物是159.8g暗褐色蜡状固体 (>理论)。通过HPLC分析, 纯度为约93%。

[0307] 格式试剂形成/偶联反应2:

[0308] 将镁 (0.022kg, 0.903mol)、1-溴-2,4-二氟苯 (0.027kg, 0.14mol) 和四氢呋喃 (THF) (1.4L) 装入安装有氮入口/出口、0.25L滴液漏斗、温度探针和回流冷凝器的2L反应器。在22℃下搅拌约40分钟后, 反应开始并使其到达35℃。施加冷却并在35-40℃下在0.5小时内添加另外的1-溴-2,4-二氟苯 (0.153kg, 0.79mol)。添加完成后, 将反应在35-40℃下再搅拌1小时, 然后在1小时内将格氏试剂的溶液冷却至20-25℃。在1小时冷却期间, 将15b-Br (0.2kg, 0.62mol) 和THF (0.8L) 装入安装有氮入口/出口、0.5L滴液漏斗、温度探针和回流冷凝器的5L反应器并在15-20℃下搅拌以得到溶液, 然后冷却至-5至0℃。

[0309] 在-3至2℃下在50分钟内将格氏试剂添加至吗啉酰胺的THF溶液中, 并且将溶液在约0℃下搅拌1小时。提交反应混合物的样品以用于GC分析。将1ml样品在2M盐酸溶液 (5ml) 中终止, 并用MTBE (2ml) 萃取。提交有机层以用于分析, 其显示0.76%的吗啉酰胺残留。

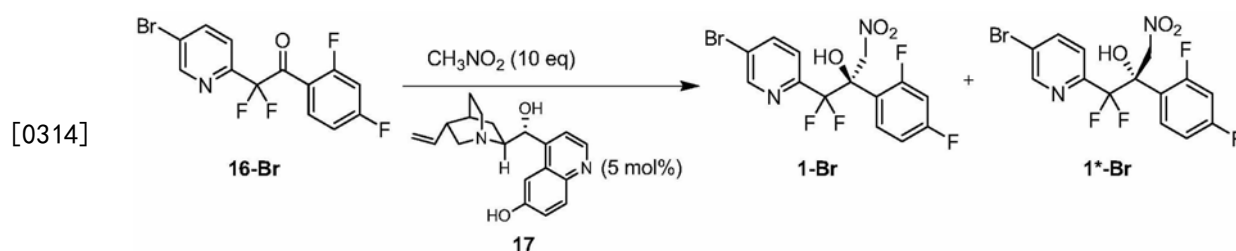
[0310] 反应通过在低于10℃在0.75小时内添加2M盐酸溶液 (1L) 来终止并再搅拌0.5小

时。停止搅拌并使相分离。移出下层水层并用叔丁基甲基醚 (MTBE) (0.4L) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (0.4L) 和饱和氯化钠溶液 (0.4L) 洗涤。溶剂在低于50℃的真空下蒸发,并与部分甲苯 (0.2L) 共蒸馏,直到通过Karl Fischer (KF) 分析的水含量小于0.1%。

[0311] 将甲苯 (0.37L) 和正庚烷 (0.37L) 与SilicaFlash P60 (40-63微米) (0.11kg) 一起添加至残余物中,并将反应在20-25℃下搅拌1小时。将反应过滤并用甲苯/正庚烷 (1:1) (2L) 洗涤。溶剂在<50℃蒸发,将溶剂交换成THF,以得到约36重量%的16-Br溶液。在蒸发前甲苯/正庚烷溶液的样品重量分析表明质量收率为0.21kg (98.5%)。该材料的GC分析为95.34%,得到93.9%的包含收率。蒸发样品的GC (AUC) 分析为94.5%,并且HPLC (AUC) 为97.1%。

[0312] 实施例3

[0313] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-硝基丙-2-醇 (1-Br或1*-Br) 的制备



[0315] 向反应烧瓶装入16-Br (1.3g, 3.7mmol, 1.0当量) 和THF (3.3mL), 产生黄色溶液。将根据J. Am. Chem. Soc. 2012, 164, 169-172制备的有机催化剂17 (59mg, 0.19mmol, 0.05当量) 添加至混合物, 并将内容物冷却至5℃。随后, 添加硝基甲烷 (2.0mL, 2.27g, 37mmol 10当量), 并将混合物在5℃下搅拌23.5小时。此时, 取HPLC样品以确定转化率 (>95%转化率) 和对映异构体比率 (约90:10 1-Br:1*-Br)。对于后处理, 将混合物用乙酸乙酯 (12mL) 稀释并添加乙酸水溶液 (乙酸0.6ml和水10ml)。将相分离, 并且有机相用水 (8mL) 和盐水 (8mL) 洗涤。减压除去挥发物, 以获得1.15g (75%收率) 的粗产物。

[0316] ¹H NMR: 相对于TMS的δ值 (DMSO-d₆; 400MHz): 8.59 (1H, d, J=2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.45 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.86-6.75 (2H, m), 5.70 (1H, d, J=12.8Hz), 5.16 (1H, d, J=12.8Hz)。

[0317] 手性HPLC: 保留时间: 10.97min (1*-Br); 14.82min (1-Br)

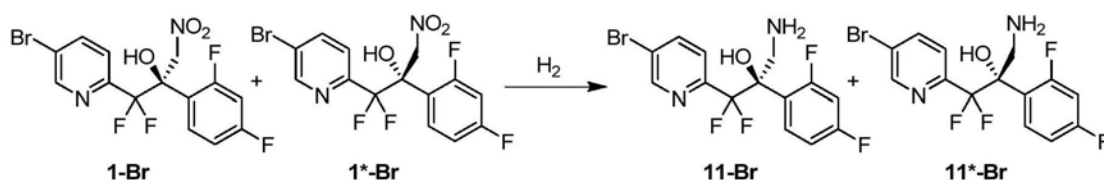
[0318]

HPLC 设置	
HPLC 柱	Chiralpack AD 250 mm×4.6 mm×5μm
柱温	25°C
样品温度	25°C
流速	0.8 mL/min
注射体积	3 μL
波长	254
运行时间	20 min
流动相 A	己烷
流动相 B	正丙醇

[0319] 实施例4

[0320] 3-氨基-1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟丙-2-醇 (11-Br 或 11*-Br) 的制备

[0321]



[0322] 向筛分高压釜的腔室装入1-Br/1*-Br (150mg, 0.366mmol)、Noblyst®P8071¹ (约0.40mol%Pt, 相对于1-Br/1*-Br) 和MeOH (1.5mL)。将腔室用H₂冲洗几次并加压至4巴。16小时后, 样品通过HPLC进行分析。反应完成后, 反应混合物通过玻璃过滤器过滤, 并减压除去溶剂以获得粗产物。

[0323] ¹H NMR: 相对于TMS的δ值 (CDCl₃; 400MHz): 8.59 (1H, d, J=2.1Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.43 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 6.80-6.67 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.89 (1H, d, J=14.2Hz), 3.47 (1H, d, J=14.2Hz)。

[0324] 手性HPLC: 保留时间: 7.25min (11-Br/11*-Br)

[0325]

HPLC 设置	
HPLC 柱	Agilent Bonus RP 75 mm×4.6 mm 1.8μm
柱温	25°C
样品温度	25°C
流速	0.8 mL/min
注射体积	3 μL
波长	254
运行时间	18 min
流动相 A	水 + 0.1% TFA
流动相 B	ACN + 0.1% TFA

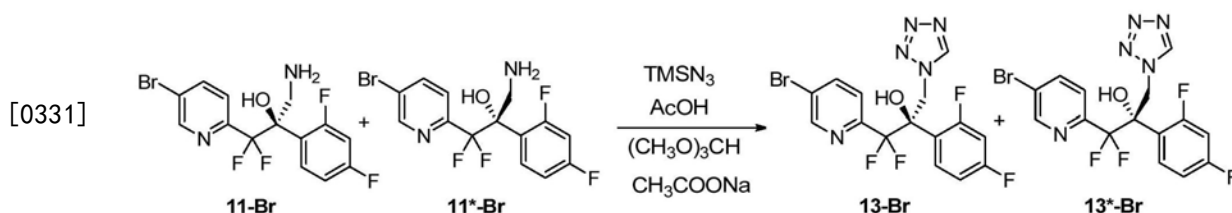
[0326] 11-Br/11*-Br的对映异构体富集

[0327] 在氮气下将二-对甲苯酰基-L-酒石酸 (0.069kg, 0.178ml; 0.3当量) 装入配备有氮入口/出口的5L反应器。添加11-Br/11*-Br在异丙醇中的溶液 (IPA, 1.718kg; 包含质量 0.225kg, 0.59mol; 1当量), 然后添加乙腈 (0.35kg)。反应混合物在约20°C搅拌并产生溶液。将反应加热至50-55°C (目标52°C) 并在此温度下搅拌4小时, 在此期间产生沉淀。通过热过滤样品并用IPA/乙腈 (4:1) 洗涤来取得反应过程中手性HPLC样品。这显示手性纯度>99%。

[0328] 使反应冷却在并20-25°C下搅拌16小时。提交第二样品以进行手性HPLC分析, 其为99.5%。将反应混合物过滤并用IPA/乙腈 (4:1) 的混合物 (0.84L) 洗涤。所得固体在50°C下真空干燥, 得到呈白色固体的11-Br半L-DTTA盐 (0.113kg)。质量收率为33.2%, 其为所需异构体的66.35%。手性HPLC为99.6%, 并且非手性HPLC为99.7%。

[0329] 实施例5

[0330] 1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)丙-2-醇 (13-Br或13*-Br) 的制备



[0332] 在25-35°C下将11-Br/11*-Br (20.0g, 1当量) 添加至乙酸 (50mL, 2.5体积) 中, 然后添加无水乙酸钠 (4.32g, 1当量) 和原甲酸三甲酯 (15.08g, 2.7当量)。在此温度下将反应混合物搅拌15-20分钟并向反应混合物中加入三甲基甲硅烷基叠氮化物 (12.74g, 2.1当量) (冷却水循环通过冷凝器以使通过蒸发从反应混合物中失去三甲基甲硅烷基叠氮化物最小化)。然后将反应混合物加热至70-75°C并保持在温度2-3小时。通过HPLC监测反应进展。一旦反应完成, 将反应混合物冷却至25-35°C并添加水 (200mL, 10体积)。反应混合物用乙酸乙酯 (400mL, 20体积) 萃取, 水层用乙酸乙酯 (100mL, 5体积) 反萃取。将合并的有机层用10%碳酸钾溶液 (3×200mL; 3×10体积) 洗涤, 随后用10%NaCl (1×200mL, 10体积) 洗涤。有机层

在低于45℃下减压蒸馏。将获得的粗品与庚烷(3×200mL)一起共沸以得到21.5g(收率94%,纯度99.26%)呈浅褐色固体(低熔点固体)的四唑13-Br/13*-Br化合物。

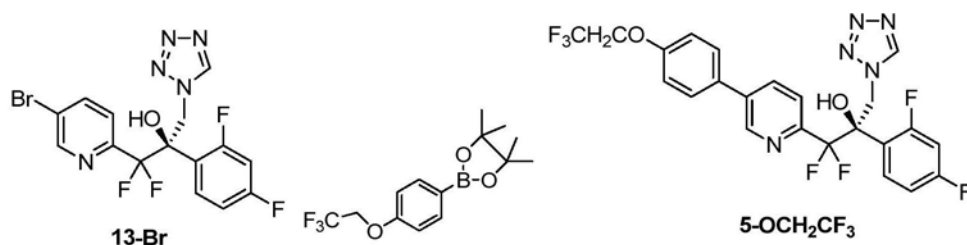
[0333] ^1H NMR: 相对于TMS的 δ 值(DMSO- d_6 ; 400MHz NMR仪器): 9.13(1H, Ar-H), 8.74(1H, Ar-H), 8.22-8.20(1H, m, Ar-H), 7.44(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$, Ar-H), 7.29(1H, , Ar-H), 7.23-7.17(1H, m, Ar-H), 6.92-6.88(1H, Ar-H), 5.61(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$, $-\text{OCH}_A\text{H}_B^-$), 5.08(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_A\text{H}_B^-$)。

[0334] ^{13}C NMR: 163.67-161.59(dd, Ar-C-), 160.60-158.50(dd, Ar-C-), 149.65(Ar-C), 144.99(Ar-C), 139.75(Ar-C), 131.65(Ar-C), 124.26(Ar-C), 122.32(d, Ar-C), 119.16(t, $-\text{CF}_2^-$), 118.70(d, Ar-C), 111.05(d, Ar-C) 104.29(t, Ar-C), 76.79(t, $-\text{C}-\text{OH}$), 59.72(Ar-C), 50.23($-\text{OCH}_2\text{N}-$)。

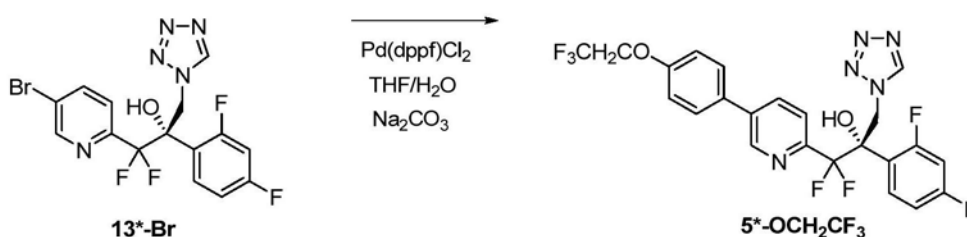
[0335] 实施例6

[0336] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(5- OCH_2CF_3 或5*- OCH_2CF_3)的制备

[0337] A. 经由13-Br或13*-Br制备5- OCH_2CF_3 或5*- OCH_2CF_3



[0338]



[0339] 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的合成

[0340] 在惰性气氛下在20-35℃将碳酸钾(59.7g, 2.2当量)添加至DMF(190mL, 3.8体积), 4-溴苯酚(37.4g, 1.1当量)和甲苯磺酸2,2,2-三氟乙基酯(50.0g, 1.0当量)的浆料中。将反应混合物加热至115-120℃并保持在温度15-18小时。通过GC监测反应进展。然后将反应混合物冷却至20-35℃, 在相同温度下加入甲苯(200mL, 4.0体积)和水(365mL, 7.3体积), 搅拌10-15分钟, 并分离层。水层用甲苯(200mL, 4.0体积)萃取。将有机层合并, 用2M氢氧化钠溶液(175mL, 3.5体积), 然后用20%氯化钠溶液(175mL, 3.5体积)洗涤。然后有机相经无水硫酸钠干燥并过滤。将甲苯层转移到干净的反应器中, 用氩气吹扫不少于1小时。在20-35℃下添加双(频哪醇合)二硼烷(47g, 1.1当量)、乙酸钾(49.6g, 3.0当量)和1,4-二噁烷(430mL, 10体积), 并且反应混合物用氩气吹扫至少1小时。向反应混合物中加入Pd(dppf)Cl₂(6.88g, 0.05当量)并继续氩气吹扫10-15分钟。将反应混合物的温度升高至70-75℃, 在氩气气氛下保持该温度15-35小时, 并通过GC监测反应进展。将反应混合物冷却至20-35℃, 通过硅藻土垫过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯(86mL, 2体积)洗涤。滤液用水(430mL, 10体积)

洗涤。水层用乙酸乙酯 (258mL, 6体积) 萃取, 并用10%氯化钠溶液 (215mL, 5体积) 洗涤合并的有机层。有机层经无水硫酸钠 (43g, 1倍w/w) 干燥, 过滤并在低于45℃的减压下浓缩, 以得到粗4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (65g; 收率为71%, 通过GC, 纯度为85.18%)。将粗4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (65g, 1当量) 溶解于10%乙酸乙酯-正庚烷 (455mL, 7体积) 中并且在20-35℃下搅拌30-50分钟。将溶液通过硅藻土床过滤并用10%乙酸乙酯的正庚烷溶液 (195mL, 3体积) 洗涤。将滤液和洗出液汇集在一起, 在低于45℃的真空浓缩, 以得到呈稠糖浆的4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (45.5g; 回收率70%)。然后将其溶解在3%乙酸乙酯-正庚烷 (4体积) 中并在100-200M硅胶 (2倍) 上吸附, 使用3%乙酸乙酯-正庚烷通过硅胶 (4次) 进行洗脱。将富含产物的级分汇集在一起并在真空下浓缩。将柱纯化的级分 (>85%纯度) 转移至配备有蒸馏装置的圆底烧瓶中。化合物在低于180℃的高真空下蒸馏并收集成多个级分。通过GC分析级分的纯度 (应该>98%, 单个最大杂质<1.0%)。将较不纯的级分 (纯度>85%且<98%的级分) 汇集在一起并重复进行蒸馏以获得19g (产率32%) 的呈浅黄色液体的4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。

[0341] ^1H NMR: 相对于TMS的 δ 值 (DMSO- d_6 ; 400MHz): 7.64 (2H, d, 6.8Hz), 7.06 (2H, d, J=6.4Hz), 4.79 (2H, q, J=6.8Hz), 1.28 (12H, s)。

[0342] ^{13}C NMR: 159.46 (Ar-C-O-), 136.24 (2x Ar-C-), 127.77-120.9 (q, -CF₃), 122.0 (Ar-C-B), 114.22 (2x Ar-C-), 64.75 (q, J=27.5Hz)。

[0343] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基) 吡啶-2-基) 丙-2-醇 (5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃) 的合成

[0344] 在25-35℃下, 将13-Br/13*-Br (14g, 0.03mol, 1当量) 添加至四氢呋喃 (168mL, 12体积), 并将所得溶液加热至40-45℃。在氩鼓泡下将反应混合物保持在该温度20-30分钟。将碳酸钠 (8.59g, 0.08mol, 2.5当量) 和水 (21mL, 1.5体积) 添加至反应混合物中, 再继续氩鼓泡20-30分钟。将溶解于四氢呋喃 (42mL, 3体积) 中的4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (10.76g, 1.1当量) 添加至反应混合物中, 继续氩鼓泡20-30分钟。在氩鼓泡下将Pd(dppf)Cl₂ (2.65g, 0.1当量) 添加至反应混合物并搅拌20-30分钟 (反应混合物转变为暗红色)。将反应混合物加热至65-70℃并保持在该温度3-4小时。通过HPLC监测反应进展。将反应混合物冷却至40-45℃, 减压蒸馏出溶剂。将甲苯 (350mL, 25体积) 添加至反应混合物中并搅拌10-15分钟, 然后添加水 (140mL, 10体积)。将反应混合物通过Hyflo (42g, 3次) 过滤, 分离各层, 并将有机层用水 (70mL, 5体积) 和20%w/w氯化钠溶液 (140mL, 10体积) 洗涤。有机层用木炭 (5.6g, 0.4倍, 中性木炭) 处理, 通过Hyflo过滤。将(1S)-10-樟脑磺酸 (7.2g, 1当量) 添加至甲苯层并将所得混合物加热至70-75℃2-3小时。将反应混合物逐渐冷却至25-35℃并搅拌1-2小时。过滤固体, 用甲苯 (2×5体积) 洗涤, 然后在低于45℃的真空下干燥, 以得到18.0g灰白色固体。将固体 (13.5g, 1当量) 悬浮于甲苯 (135mL, 10体积) 中并通过在25-35℃下添加1M NaOH溶液 (1.48体积, 1.1当量) 进行中和并搅拌20-30分钟。向反应混合物添加水 (67.5mL, 5体积) 并搅拌10-15分钟, 然后分离层。将有机层用水 (67.5mL, 5体积) 洗涤以除去痕量的CSA。在低于45℃的减压下除去甲苯, 以得到粗5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃。通过与乙醇 (3×10体积) 共沸去除痕量的甲苯, 然后获得浅棕

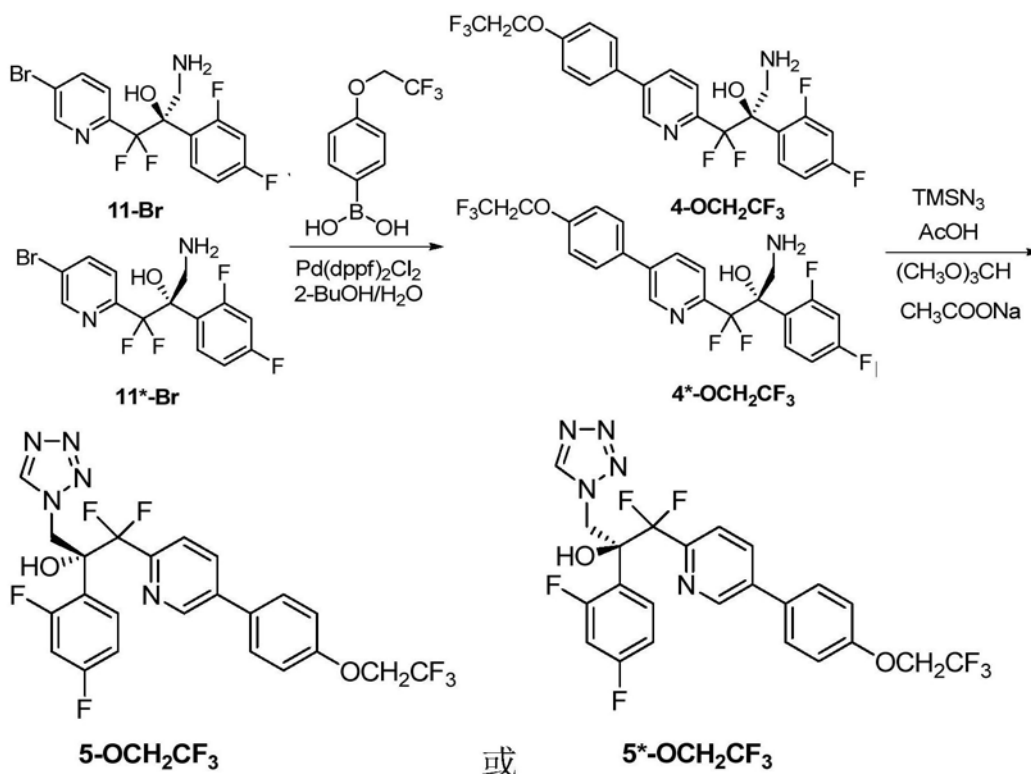
色固体的粗5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃ (7.5g, 80% 收率)。

[0345] 在20-35℃将粗5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃ (5g) 溶解于乙醇 (90mL, 18体积) 中并加热至40-45℃。在40-45℃下将水 (14体积) 添加至溶液, 将溶液在该温度下保持30-45分钟, 然后逐渐地冷却至20-35℃。在20-35℃下将所得到的悬浮液继续搅拌16-18小时, 添加另外量的水 (4体积) 并继续搅拌3-4小时。将固体过滤以得到4.0g (80% 回收率) 呈灰白色固体的5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃ (HPLC纯度>98%)。

[0346] ¹H NMR: 相对于TMS的δ值 (DMSO-d₆; 400MHz): 9.15 (1H, s, Ar-H), 8.93 (1H, d, J=0.8Hz, Ar-H), 8.22-8.20 (1H, m, Ar-H), 7.80 (2H, d, J=6.8Hz, Ar-H), 7.52 (1H, d, J=6.8Hz, Ar-H), 7.29 (1H, d, J=3.2Hz, Ar-H), 7.27-7.21 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.21 (2H, d, J=6.8Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, J=6.8Hz, Ar-H), 6.93-6.89 (1H, m, Ar-H), 5.68 (1H, J=12Hz, -CH_AH_B), 5.12 (2H, d, J=11.6Hz, -CH_AH_B), 4.85 (2H, q, J=7.6Hz)。

[0347] ¹³C NMR: 163.93-158.33 (m, 2x Ar-C), 157.56 (Ar-C), 149.32 (t, Ar-C), 146.40 (Ar-C), 145.02 (Ar-C), 136.20 (Ar-C), 134.26 (2x Ar-C), 131.88-131.74 (m, Ar-C), 129.72 (Ar-C), 128.47 (2x Ar-C), 123.97 (q, -CF₂-), 122.41 (Ar-C), 119.30 (-CF₃), 118.99 (Ar-C), 115.65 (2x Ar-C), 110.99 (d, Ar-C), 104.22 (t, Ar-C), 77.41-76.80 (m, Ar-C), 64.72 (q, -OCH₂-CF₃), 50.54 (-CH₂-N-)。

[0348] B. 经由11-Br或11*-Br制备5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃



[0350] 3-氨基-2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-1-(5-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(4-OCH₂CF₃或4*-OCH₂CF₃)的合成

[0351] 将碳酸钾 (30.4g) 和水 (53.3g) 装入配备有顶置式搅拌器、热电偶和氮/真空入口阀的1L烧瓶, 并搅拌至溶解。添加硼酸 (19.37g), 11-Br或11*-Br在2-丁醇中的溶液 (103.5g, 27.8g理论11-Br或11*-Br) 和2-BuOH (147.1g) 并搅拌以形成澄清的混合物。将烧

瓶抽真空并用氮再填充3次。添加Pd(dppf)₂Cl₂ (0.30g) 并搅拌以形成浅橙色溶液。将烧瓶抽真空并用氮再填充4次。将混合物加热至85℃并搅拌过夜,并通过HPLC分析确定终点。将反应混合物冷却至60℃,使层沉降。将水层分离。有机层在30-40℃下用5%NaCl溶液(5×100ml)洗涤。将有机层过滤并转移至清洁烧瓶,并用2-BuOH冲洗。合并的溶液为309.7g,通过KF分析水含量为13.6重量%。溶液用2-BuOH(189g)和水(10g)稀释。理论上该溶液含有34.8g产物,522ml(15体积)的2-BuOH和52.2ml(1.5体积)水。

[0352] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇(5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃)的合成

[0353] 向上述混合物添加L-酒石酸(13.25g),并将混合物加热至70-75℃的目标温度。在加热期间,形成了稠悬浮液。在70-72℃约15分钟后,悬浮液变成流体并容易搅拌。将悬浮液以10℃/小时的速率冷却至25℃,然后在25℃下搅拌约10小时。产物在真空过滤器上收集并用10:1(v/v)2-BuOH/水(50ml)和2-丁醇(40ml)洗涤。将该盐在60℃的真空烘箱中伴以氮吹扫干燥2天。产物为呈蓬松的浅灰色-白色固体的40.08g标题化合物。通过KF分析水含量为0.13wt%。收率为87.3%,HPLC纯度为99.48%。

[0354] 向350ml压力瓶中装入乙酸(73ml)、以上产物(34.8g)、乙酸钠(4.58g)和原甲酸三甲酯(16.0g)。将混合物在室温下搅拌18分钟直至获得均匀的悬浮液。添加叠氮基三甲基硅烷(8.88g)并密封该瓶。将该瓶浸入油浴中并磁力搅拌。最初油浴在52℃,并在约1/2小时内升温至62-64℃。将悬浮液在62-64℃搅拌过夜。20.5小时后,将悬浮液冷却至室温并取样。通过HPLC分析,反应完成。该反应体系与另外三个使用相同原料批次和一般程序的其它反应体系合并(总共3.0g另外的起始材料)。将合并的反应体系用乙酸乙酯(370ml)和水(368ml)稀释并在室温下搅拌约1/2小时。将层沉降并分离。有机层用10%K₂CO₃溶液(370ml/397g)和20%NaCl溶液(370ml/424g)洗涤。将有机层(319g)浓缩,用乙醇(202g)稀释,过滤并用乙醇(83g)冲洗。将合并的滤液浓缩至74g琥珀色溶液。

[0355] 将在乙醇中的粗5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃溶液(74g溶液,理论上含有31.9g 5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃)转移至配备有顶置式搅拌器、热电偶和加料漏斗的2L烧瓶。添加乙醇(335g),包括用于完成5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃溶液转移的那些。将溶液加热至标称50℃,并在12分钟内添加水(392g)。将得到的混浊溶液用5-OCH₂CF₃或5*-OCH₂CF₃晶体接种并在50℃下搅拌。在约1/2小时后,使混合物在约1/2小时内冷却至40℃,在此期间开始结晶。一些较深色的块状固体从主悬浮液中析出。使用41%KOH(1.7g)将结晶混合物的pH从4.5调整到6。在约1小时后,形成良好的悬浮液。在半小时内再缓慢添加水(191g)。将悬浮液加热至50℃并以5℃/分钟冷却至室温。搅拌过夜后,将悬浮液在水浴中冷却至16℃,1小时后过滤。湿滤饼用55:45(v/v)水/乙醇(2×50ml)洗涤并在真空过滤漏斗上风干过夜。再在真空烘箱中伴以氮抽气在40℃干燥导致没有另外的重量损失。产物为30.2g灰白色细粉末加上一些较深的颗粒状材料。通过过程中HPLC分析,较深和较浅材料的化学纯度没有差异。纯度为99.4%。通过KF分析水含量为2.16wt%。通过¹H NMR分析估算残余乙醇为1.7重量%。对于四唑形成和结晶而言经校正的产量为29.0g,总收率91.0%。通过DSC分析熔点为65℃。

[0356] C.经由11-Br替代性制备5-OCH₂CF₃

[0357] 在氮气下,向配备有氮入口/出口的5L反应器装入11-Br半二-对甲苯酰-L-酒石酸盐(0.145kg,0.253mol)和MTBE(0.725L)。搅拌悬浮液并添加碳酸钾(0.105kg,0.759mol;3

当量) 在水 (0.945kg) 中的溶液。反应搅拌0.25小时,在此期间产生溶液。停止搅拌并使相分离。将下层水层 (pH 10) 移出并用MTBE (0.725L) 萃取。将合并的有机层在<50℃下真空蒸发,以得到油状物 (0.105kg)。添加2-丁醇 (0.276kg) 并蒸馏除去残留的MTBE。添加2-丁醇 (0.39kg)。假定11-Br (-) 溶液的重量 (0.502kg) 含有理论游离碱 (0.096kg) 和2-丁醇 (0.406kg)。

[0358] 制备碳酸钾 (0.104kg, 0.759mol; 3当量) 在水 (0.184kg) 中的溶液,并与4- (三氟乙氧基) 苯基硼酸 (0.067kg, 0.304mol; 1.2当量) 一起装入反应器。添加在2-丁醇中的11-Br (-) 溶液,接着再装入2-丁醇 (0.364kg)。将澄清溶液用氮鼓泡0.5小时,然后添加Pd (dppf) Cl_2 催化剂 (1.03g, 0.5mol%) 并再继续氮鼓泡0.5小时。将反应体系加热至85℃并保持18小时,在此之后HPLC IPC分析表明原料耗尽。

[0359] 将反应混合物冷却至60℃,分离下层水相 (盐在低温下沉淀)。有机相在30-40℃下用5%氯化钠溶液 (5×0.334kg) 洗涤,用最终的水洗除去小的界面层。将有机相通过玻璃纤维过滤器过滤并用2-丁醇 (0.065L) 洗涤。通过KF分析,总溶液重量 (0.921kg) 为15.7% (含有0.145kg),假定的理论Suzuki游离碱4- OCH_2CF_3 (0.120kg) 和2-丁醇 (0.656kg)。再添加2-丁醇 (0.793kg) 和水 (0.036kg)。理论反应组成为0.120kg产物,15体积2-丁醇和1.5体积水。

[0360] 添加L-酒石酸 (0.046kg, 0.304mol; 1.2当量) 并将反应加热至70-75℃。在加热期间,悬浮液变稠,但在该温度下时变稀。保持加热1小时,然后以约10℃/h冷却至20-25℃并搅拌约16小时。通过过滤分离产物并用10:1 (v/v) 2-丁醇/水 (0.17L) 和2-丁醇 (0.14L) 洗涤。固体在60℃下真空干燥,以得到呈灰白色/灰色固体的酒石酸盐 (0.132kg, 83%)。通过KF分析水含量为2.75%,并且HPLC为99.5%。

[0361] 在氮气下向配备有冷凝器、温度探针和氮入口/出口的1L反应器装入以上酒石酸盐 (0.13kg, 0.208mol)、乙酸钠 (0.017kg, 0.208mol) 和乙酸 (0.273L)。添加原甲酸三甲酯 (0.132kg, 1.248mol; 6当量) 并将悬浮液在20-25℃搅拌1.25小时。添加叠氮基三甲基硅烷 (0.033kg, 0.287mol; 1.4当量) 并将悬浮液加热至60-65℃并在此温度下保持16小时。提交HPLC IPC分析的样品表明0.2%的原料和2.9%的甲酰胺杂质。

[0362] 将反应混合物冷却至20-25℃,并向5L反应器中装入乙酸乙酯 (1.38L) 和纯化水 (1.38L)。将两相溶液搅拌0.5小时,除去水相 (pH 4-5)。小的相间层与有机物一起保留。有机相用10%碳酸钾水溶液 (2.2kg) 洗涤并分离 (水溶液pH9.3)。有机相用20%氯化钠溶液 (1.625kg) 洗涤,并将小的相间层与水层一起除去。

[0363] 在氮气下将有机相与SiliaMetS疏醇钯清除剂 (9.2g) 一起装入到2L反应器。将反应加热至50-55℃并在此温度下保持16小时,然后冷却至20-25℃。通过0.7微米过滤器过滤除去清除剂并用乙酸乙酯洗涤,滤液/洗涤液在<50℃下真空下蒸发至100mL。添加乙醇 (100%, 755g) 并将溶液进一步蒸发至377g (约440mL)。再用乙醇 (1.031kg) 稀释溶液 (理论组成109g 5- OCH_2CF_3 和267g乙醇) 并转移至5L反应器。将溶液加热至50℃,在45-50℃下在0.25小时内添加纯化水 (1.34kg),以得到混浊溶液。将其搅拌0.5小时并用40%碳酸钾溶液 (一滴) 调节至pH 6。在40-42℃再继续搅拌1小时,并在此温度下在0.5小时内加入第二次添加的纯化水 (0.65kg)。将温度升高至50℃并保持0.5小时,然后以10℃/小时冷却至20℃。通过过滤分离固体并用乙醇/水 (45:55) (2×0.17L) 洗涤,并在45-50℃下真空干燥,以得到呈灰白色固体的5- OCH_2CF_3 -水合物 (0.0937kg, 85.3%)。HPLC (AUC) 分析为99.62%,具有

0.27% 甲酰胺和0.11% RRT 0.98。

[0364] D.5-OCF₃或5*-OCF₃的制备

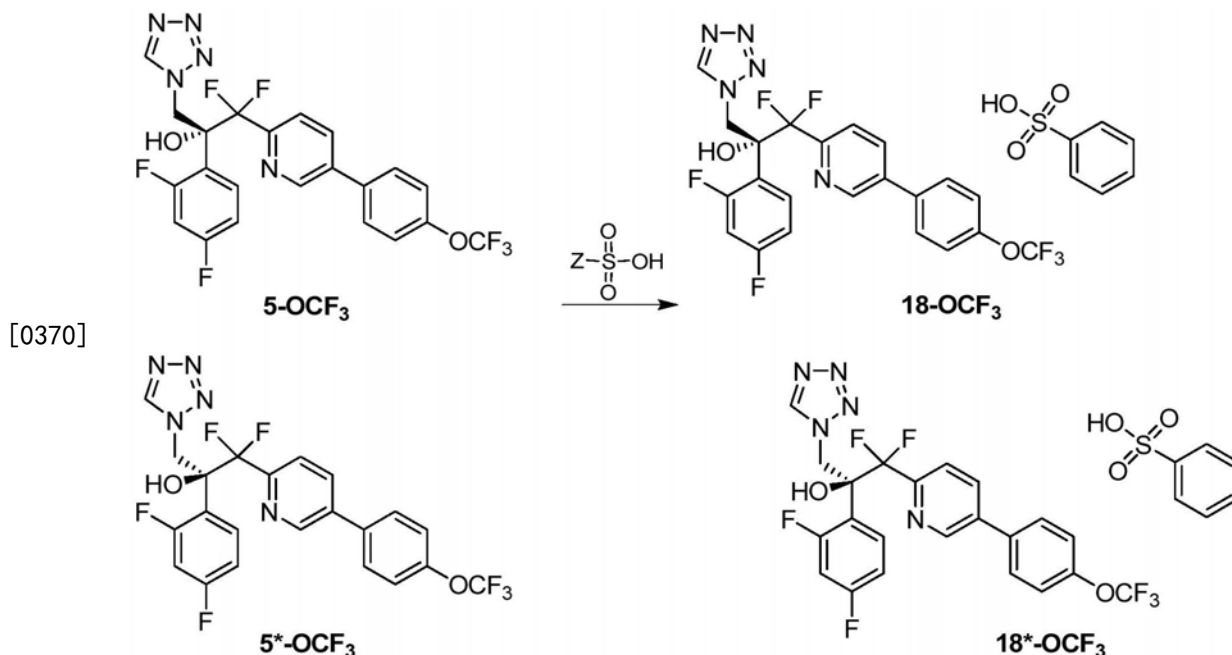
[0365] 将氨基-醇4-OCF₃和4*-OCF₃ (7.0g, 15毫摩尔) 溶解于乙腈 (84mL) 和甲醇 (21mL) 的混合物中。添加 (D)-二-对甲苯酰基酒石酸 ((D)-DPTTA (5.89g, 15毫摩尔)), 将反应加热至 50℃ 并保持2.5小时。然后移除加热, 使悬浮液冷却并在20-25℃ 下搅拌65小时。将悬浮液在冰浴中冷却并再搅拌2小时。通过真空过滤分离固体, 并用冷的8:2ACN/MeOH (35mL) 洗涤滤饼。在50℃ 下干燥后, 分离出5.18g的4-OCF₃/DPPTA盐, HPLC纯度=99.0, ee=74。

[0366] 将4-OCF₃/DPPTA盐 (5.18g) 与8:2ACN/MeOH (68mL) 合并并将悬浮液加热至50℃ 并保持20分钟。冷却至20-25℃ 后, 将混合物搅拌16小时。通过真空过滤分离固体, 并用冷的8:2ACN/MeOH (30mL) 洗涤滤饼, 并在漏斗上吸干。获得2.82g的4-OCF₃/DPPTA盐, 44.4% 收率 (来自4-OCF₃和4*-OCF₃的混合物), ee=97.5。将所得到的固体游离碱化以提供具有与DPPTA盐相同的非手性和手性纯度的4-OCF₃。

[0367] 用于产生5-OCF₃或5*-OCF₃化合物的程序如美国4,426,531,表12中所述。

[0368] 实施例7

[0369] 2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-3-(1H-四唑-1-基)-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇苯磺酸酯 (18-OCF₃或18*-OCF₃) 的制备



[0371] 将46.6g化合物5-OCF₃或5*-OCF₃溶解于乙酸乙酯 (360ml) 中。将溶液通过玻璃微纤维过滤器过滤并置于配备有顶置式搅拌器、冷凝器和J-Kem热电偶的2L反应烧瓶中。将药物级苯磺酸 (BSA, 14.39g, 1当量) 溶解于乙酸乙酯 (100ml) 中。将BSA溶液通过玻璃微纤维过滤器过滤并一次性地添加至搅拌的5-OCF₃或5*-OCF₃溶液中。将混合物升温至60-65℃; 在预热期间出现18-OCF₃或18*-OCF₃的沉淀。浆料在60-65℃ 下保持60分钟。使悬浮液缓慢冷却至22℃, 并在20-25℃ 下搅拌16小时。一次性地添加正庚烷 (920ml) 并将悬浮液在22℃ 下再搅拌90分钟。将浆料过滤, 并用正庚烷 (250ml) 洗涤所收集的固体。将分离的固体置于50℃ 的真空烘箱中16小时。获得52.26g (86% 收率) 18-OCF₃或18*-OCF₃苯磺酸酯。

[0372] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O): 8.16 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.26 (dd, J=

8.2.2.3Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.3, 0.4Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.0Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 5H), 6.90 (dt, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 5.69 (d, J=14.8Hz, 1H), 5.15 (d, J=15.2Hz, 1H)。

[0373]	5-OCF₃/5*-O CF₃(%)	5-OCF₃/5*-O CF₃(%ee)	18-OCF₃/18*-OC F₃ 收率	18-OCF₃/18*-OCF₃ 纯度(%)	18-OCF₃/18* -OCF₃ ee
	97.9	95.9	84%	98.2	97.1

[0374] 通过援引的并入

[0375] 在整个本申请中引用的所有参考资料(包括参考文献、授权专利、公开的专利申请和共同未决的专利申请)的内容由此通过援引将其全部内容明确地并入本文。

[0376] 等效物

[0377] 本领域技术人员将认识到或仅仅使用常规实验就能确定本文描述的发明的具体实施方式的许多等效物。此类等效物旨在被以下权利要求涵盖。