



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102177156 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 200980140144.4

C07F 3/06(2006.01)

(22)申请日 2009.10.09

C07F 5/02(2006.01)

C07F 9/6558(2006.01)

(30)优先权数据

61/104,469 2008.10.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.04.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/060267 2009.10.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/042887 EN 2010.04.15

(73)专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 卡丽·A·科斯特洛

杰克莱恩·A·西姆森

罗伯特·J·杜吉德

道格拉斯·菲利普森

(74)专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有

限公司 11012

代理人 崔华

(56)对比文件

CN 1894242 A,2007.01.10,权利要求1-3,说明书第14页反应式I,12-13页表格化合物以及实施例1-9,.

CN 1894242 A,2007.01.10,权利要求1-3,说明书第14页反应式I,12-13页表格化合物以及实施例1-9,.

US 6365751 B1,2002.04.02,第16栏66-67行,第19栏第15-20行,第16栏66-67行、第19栏第15-20行.

CN 1894242 A,2007.01.10,权利要求1-3,说明书第14页反应式I,12-13页表格化合物以及实施例1-9,.

Norio Miyaura et al..Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds.《Chem. Rev.》.1995,第95卷(第7期),第2457-2483页.

审查员 崔永涛

(51)Int.Cl.

C07D 403/10(2006.01)

权利要求书8页 说明书16页

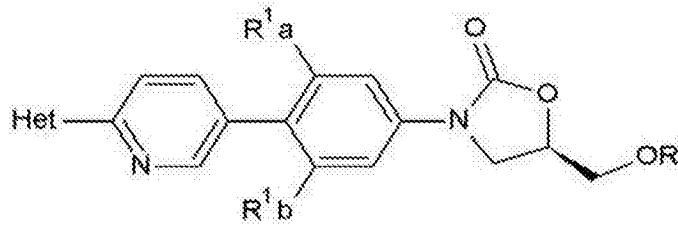
(54)发明名称

制备噁唑烷酮类的方法及含有噁唑烷酮类的组合物

(57)摘要

公开了制备一类用于阻碍细菌生长的噁唑烷酮的方法。

## 1. 合成具有下式结构的化合物的方法

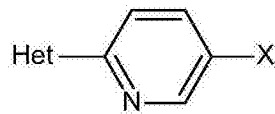


其中R为H,

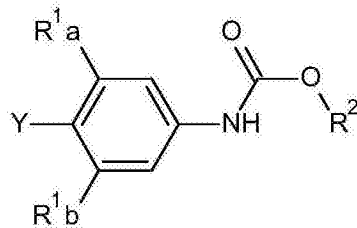
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自H和F, R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>中至少一个为F, 且其中Het为被甲基任意取代的四唑基;

所述方法包括

将具有下式结构的第一中间体



其中X为离去基团, 与具有下式结构的第二中间体偶联

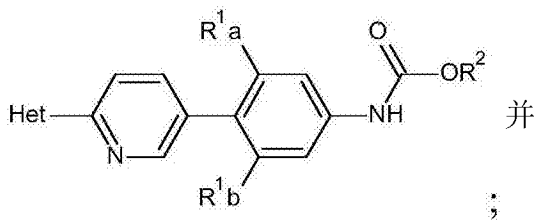


其中

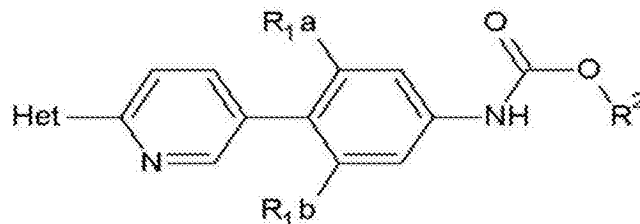
R<sup>2</sup>选自由非取代的苄基、被卤素取代的苄基、被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的苄基、非取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、被卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的组,

Y选自-ZnCl<sub>2</sub>、-BF<sub>3</sub><sup>-</sup>和-BR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自由OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>一元和二元醇和被C<sub>1</sub>-4烷基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>一元和二元醇组成的组, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>在一起可以成环,

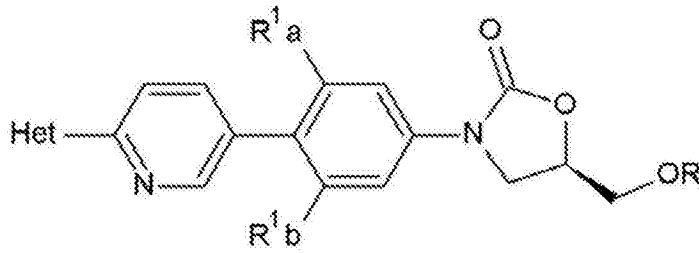
以生成具有下式结构的化合物



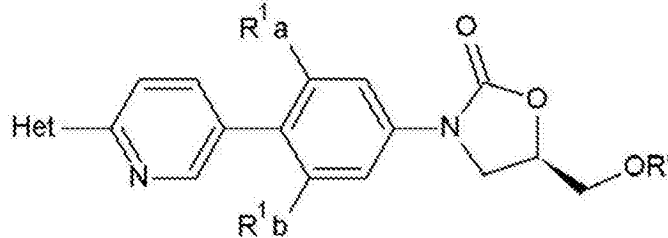
将具有下式结构的所述化合物



用第一碱处理, 所述第一碱为强碱, 并接着加入缩水甘油酯, 以生成



2. 合成具有下式结构的化合物的方法



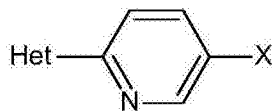
其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自H和F, R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>中至少一个为F,

其中Het为被甲基任意取代的四唑基, 且

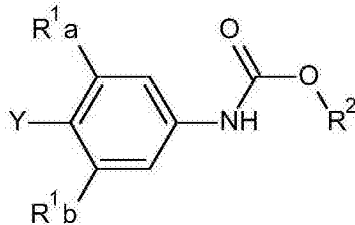
其中R'为-PO(OH)<sub>2</sub>;

所述方法包括:

将具有下式结构的第一中间体



其中X为离去基团, 与具有下式结构的第二中间体偶联

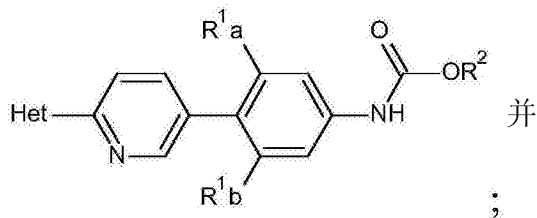


其中

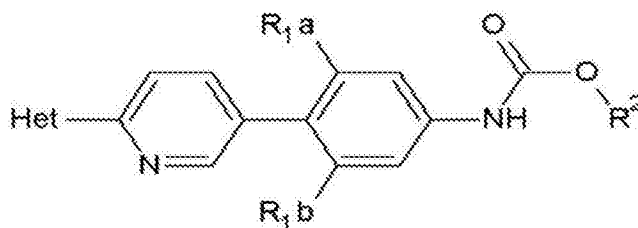
R<sup>2</sup>选自由非取代的苄基、被卤素取代的苄基、被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的苄基、非取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、被卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的组,

Y选自-ZnCl、-BF<sub>3</sub><sup>-</sup>和-BR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自由OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>一元和二元醇和被C<sub>1</sub>-4烷基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>一元和二元醇组成的组, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>在一起可以成环,

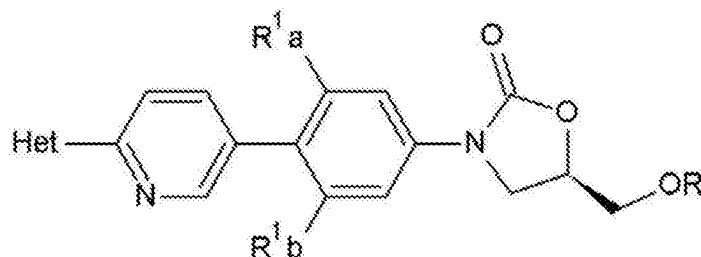
以生成具有下式结构的化合物



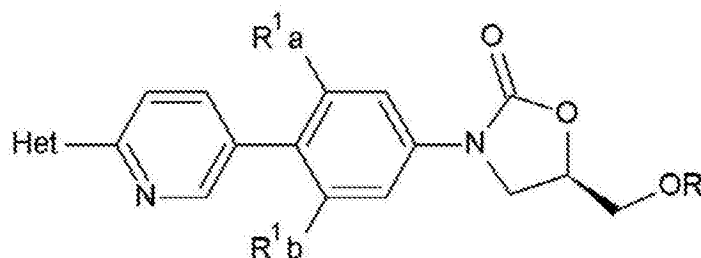
将具有下式结构的所述化合物



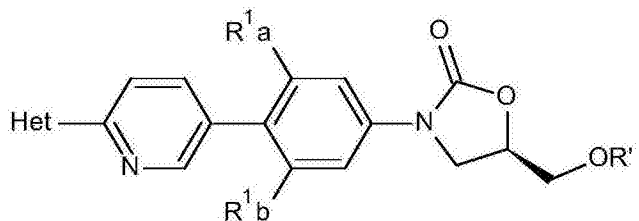
用第一碱处理,所述第一碱为强碱,并接着加入缩水甘油酯,以生成



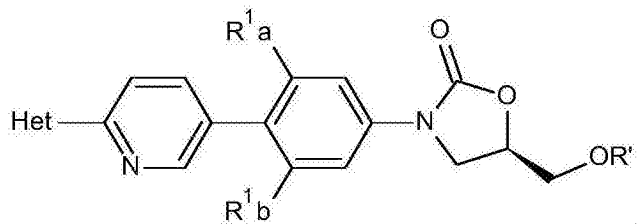
其中R为H,  
接着,将



与 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{POCl}(\text{OBn})_2$ 或 $\text{P}(\text{N-}i\text{Pr}_2)(\text{O-}t\text{Bu})_2$ 反应生成:



3. 合成具有下式结构的化合物的药学上可接受的盐的方法:

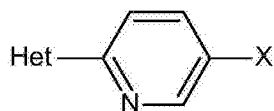


其中 $\text{R}^1\text{a}$ 和 $\text{R}^1\text{b}$ 独立地选自H和F, $\text{R}^1\text{a}$ 和 $\text{R}^1\text{b}$ 中至少一个为F,其中Het为被甲基任意取代的四唑基,且

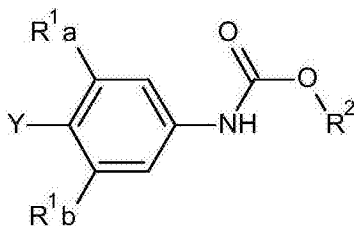
其中 $\text{R}'$ 为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ;

所述方法包括:

将具有下式结构的第一中间体



其中X为离去基团,与具有下式结构的第二中间体偶联

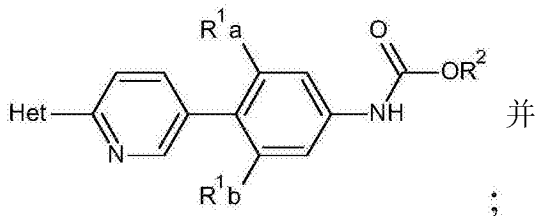


其中

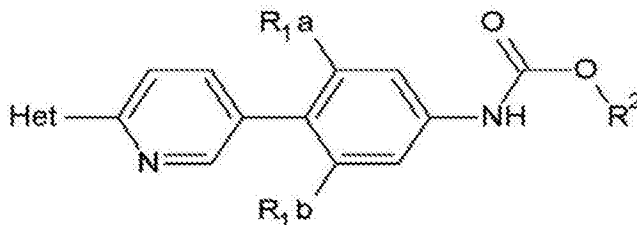
$R^2$ 选自由非取代的苄基、被卤素取代的苄基、被 $C_1-C_4$ 烷氧基取代的苄基、非取代的 $C_1-C_6$ 烷基、被卤素取代的 $C_1-C_6$ 烷基和被 $C_1-C_4$ 烷氧基取代的 $C_1-C_6$ 烷基组成的组,

Y选自 $-ZnCl$ 、 $-BF_3$ 和 $-BR^3R^4$ ,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自由OH、 $C_1-C_6$ 一元和二元醇和被 $C_1-4$ 烷基取代的 $C_1-C_6$ 一元和二元醇组成的组,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 在一起可以成环,

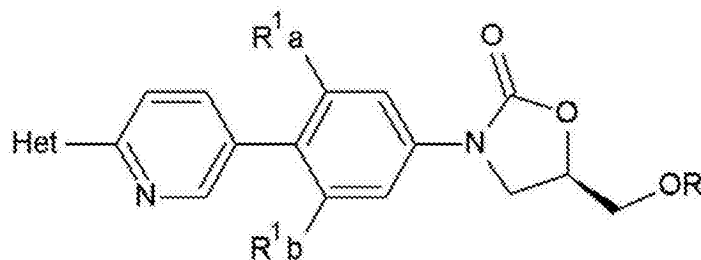
以生成具有下式结构的化合物



将具有下式结构的所述化合物

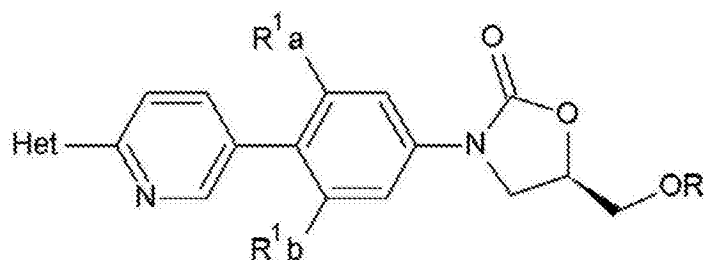


用第一碱处理,所述第一碱为强碱,并接着加入缩水甘油酯,以生成



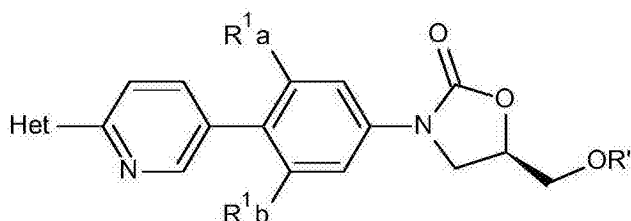
其中R为H,

接着,将



与 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{POCl}(\text{OBn})_2$ 或 $\text{P}(\text{N-}i\text{Pr}_2)(\text{O-}t\text{Bu})_2$ 反应生成:

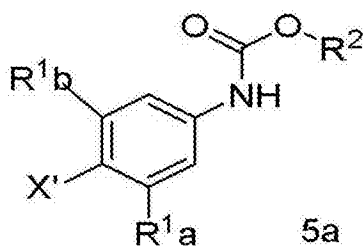
接着将



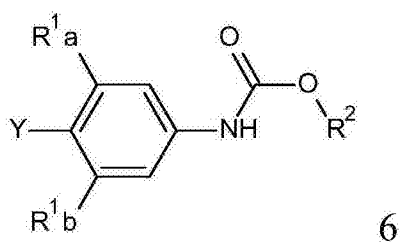
与第二碱反应以生成药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的方法,还包括在所述偶联之前:

a) 将具有结构为5a的卤代芳烃

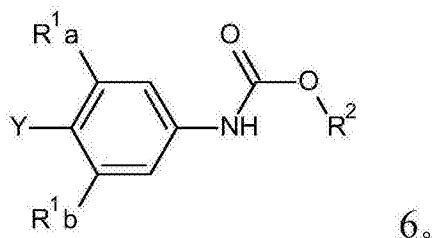


其中 $\text{X}^1$ 为离去基团,与第三碱反应,所述第三碱为强碱,而后将所产生的阴离子与 $\text{ZnCl}_2$ 或三烷基硼酸酯生成结构6



或者

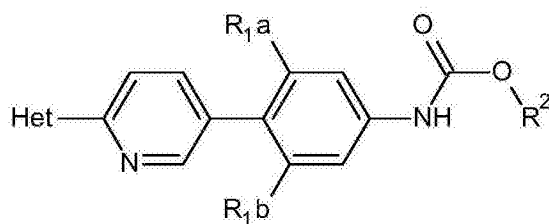
b) 将具有结构为5a的卤代芳烃与钯催化剂和二硼酸的二酯生成结构6



5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第三碱为正丁基锂;或者其中所述钯催化剂为 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述二硼酸的二酯为二硼酸的二频那酯。

7. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中在推进化合物的存在下用第一碱对具有下述结构的化合物



进行处理。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述推进化合物为1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮。

9. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中X选自由Cl、Br、I和三氟甲磺酸酯组成的组。

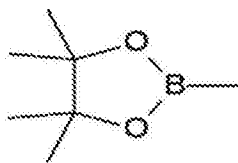
10. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中所述偶联在钯配合物的存在下实现。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述钯配合物包括与钯结合的膦配体。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述钯配合物选自由二氯双(三苯基膦)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>组成的组。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述钯配合物为Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>。

14. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中Y选自由-B(OH)<sub>2</sub>、-BF<sub>3</sub><sup>-</sup>以及



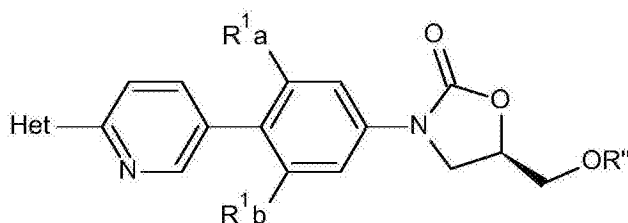
组成的组。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中Y为-B(OH)<sub>2</sub>。

16. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中Het为2-甲基-四唑-5-基。

17. 根据权利要求1、2、3或4中任一项所述的方法,其中Het为2-甲基-四唑-5-基且X为Br。

18. 根据权利要求3所述的方法,其中所述第二碱为含钠碱且其中所述药学上可接受的盐具有下述结构



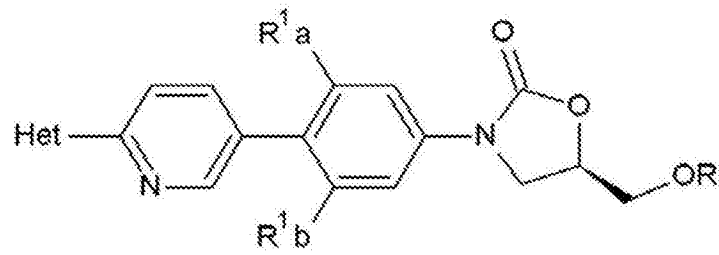
其中,R''为-PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>。

19. 根据权利要求1、2、3、4、5、6或18中任一项所述的方法,其中所述缩水甘油酯为R-(-)-缩水甘油丁酯。

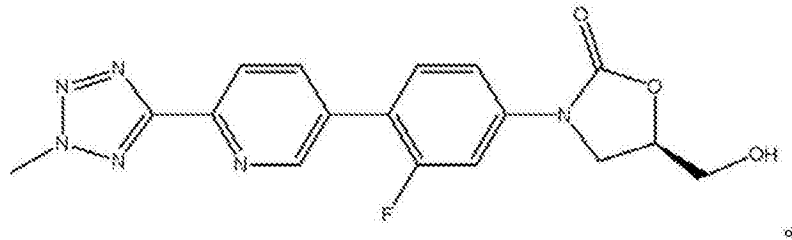
20. 根据权利要求1、2、3、4、5、6或18中任一项所述的方法,其中所述第一碱为有机锂

盐。

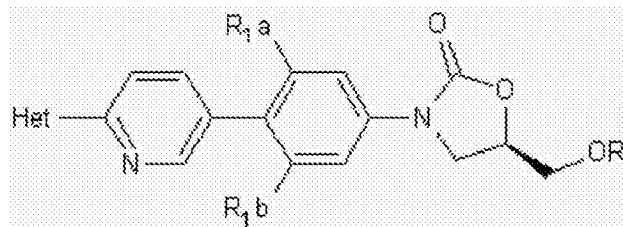
21. 根据权利要求1所述的方法,其中具有下式结构的化合物



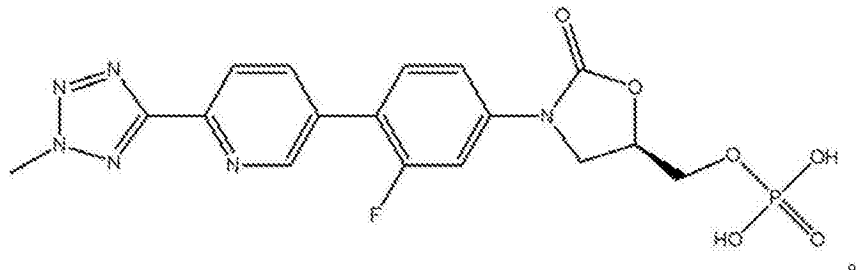
为



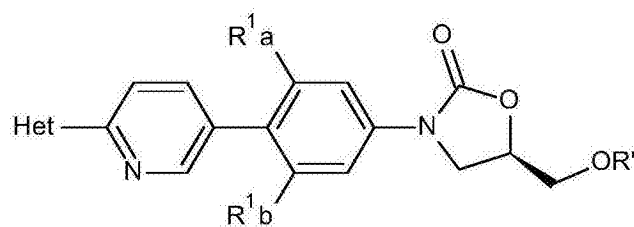
22. 根据权利要求2所述的方法,其中具有下式结构的化合物



为

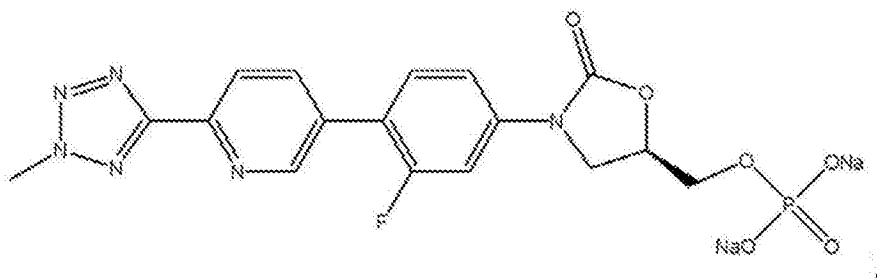


23. 根据权利要求3所述的方法,其中具有下式结构的所述化合物的所述药学上可接受的盐



为





24. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一碱为有机锂盐。
25. 根据权利要求21、22或23中任一项所述的方法,其中所述第一碱为有机锂盐。
26. 根据权利要求1、2、3、4、5、6或18中任一项所述的方法,其中所述第一碱为六甲基二硅化锂。
27. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一碱为六甲基二硅化锂。
28. 根据权利要求21、22或23任一项所述的方法,其中所述第一碱为六甲基二硅化锂。
29. 根据权利要求13所述的方法,其中所述第一碱为有机锂盐。
30. 根据权利要求13所述的方法,其中所述第一碱为六甲基二硅化锂。
31. 根据权利要求14所述的方法,其中所述第一碱为有机锂盐。
32. 根据权利要求14所述的方法,其中所述第一碱为六甲基二硅化锂。
33. 根据权利要求1、2、3、4、5、6或18中任一项所述的方法,其中所述第一碱为正丁基锂。
34. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一碱为正丁基锂。
35. 根据权利要求13所述的方法,其中所述第一碱为正丁基锂。
36. 根据权利要求14所述的方法,其中所述第一碱为正丁基锂。
37. 根据权利要求21、22或23中任一项所述的方法,其中所述第一碱为正丁基锂。

## 制备噁唑烷酮类的方法及含有噁唑烷酮类的组合物

### 技术领域

[0001] 用于制备包含噁唑烷酮的化合物的新颖的方法。

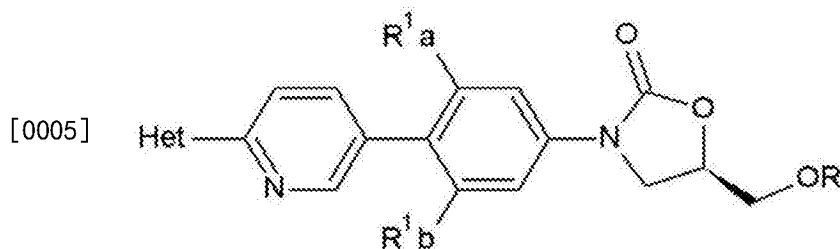
### 背景技术

[0002] 噁唑烷酮作为一类化学成分发现在治疗和预防比如细菌感染和动脉粥样硬化的医学疾病的药物中有广泛应用。这类化合物的用途刺激人们努力寻找合成它们的有效途径,比如US20070049759公开的铜催化的交叉偶联。通过全部引用包括在本申请内的US20070155798,近期公开了潜在抗菌的吡啶基苯基部分特征取代的噁唑烷酮。这些部分最初是通过包括涉及锡偶联的合成途径合并进来,由于任何残余锡化合物的毒性不宜制药使用,因此,需要不使用锡反应物的取代的(吡啶基)苯基噁唑烷酮的合成途径。

### 发明内容

[0003] 发明概述

[0004] 合成下式结构化合物的方法



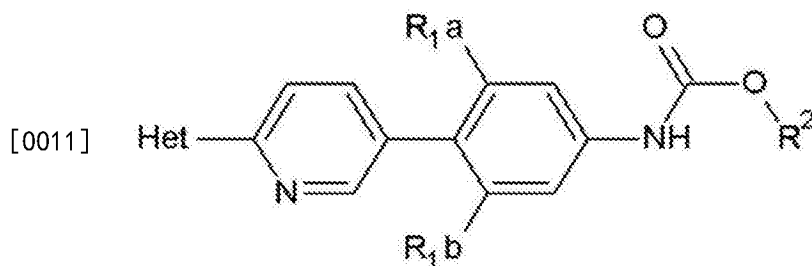
[0006] 其中

[0007] R为H,

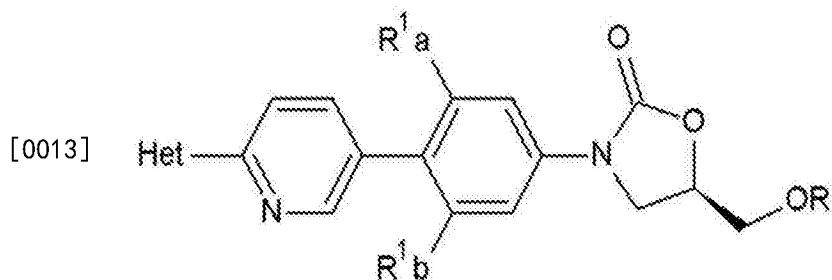
[0008] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自H和F,R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>中至少一个为F,

[0009] Het为任意取代的含有至少一个N、O、或S原子的五或六元杂环,

[0010] 包括将具有下式结构的化合物

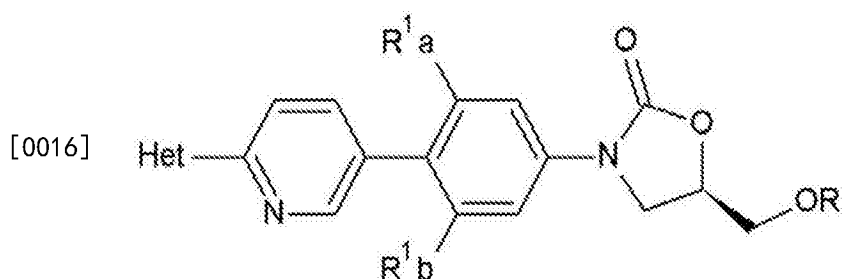


[0012] 其中R<sup>2</sup>选自由任意取代的苯基和任意取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的组,与强碱或有机锂盐一起反应,然后在反应条件下将缩水甘油丁酸酯加入到产生的阴离子中生成

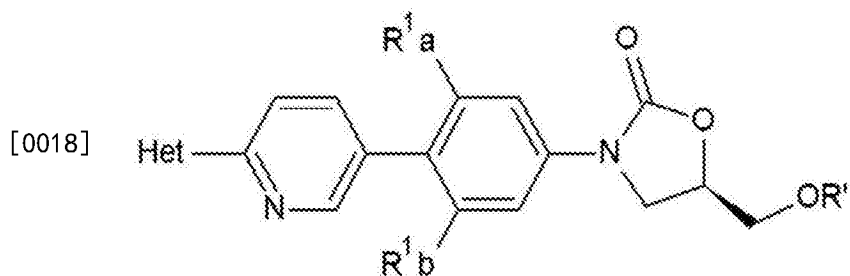


[0014] 在某些方面,上述反应步骤在推进化合物(facilitating compound)如1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮的存在下进行。

[0015] 有些实施方式中,所述方法另外包括包含以下反应的步骤

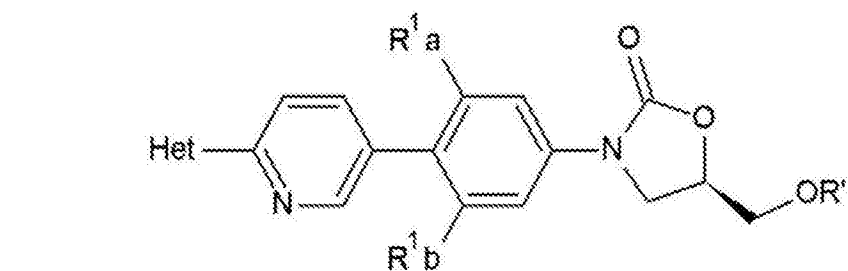


[0017] 与 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{POCl}(\text{OBn})_2$ 或 $\text{P}(\text{N-iPr}_2)(\text{O-tBu})_2$ 在反应条件下生成

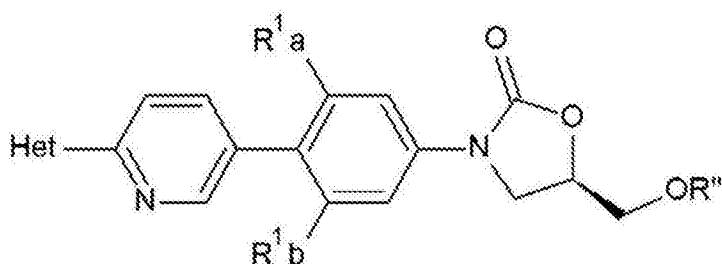


[0019] 其中 $\text{R}'$ 为 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0020] 所述方法还可以含有将下式结构的化合物



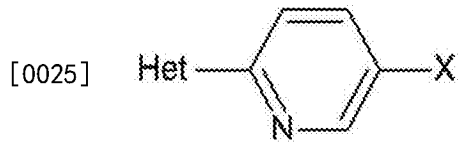
[0021]



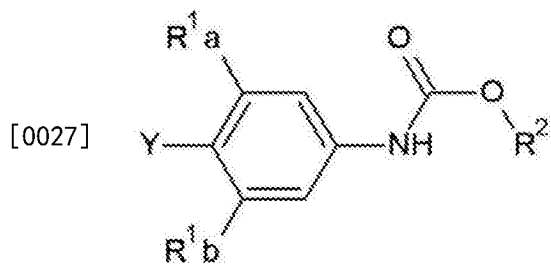
[0022] 其中 $\text{R}'$ 为 $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,在反应条件下与碱反应生成下式结构的化合物

[0023] 其中R''为 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 的药学上可接受的盐。在某些方面,所述碱为含钠的碱。某些方面,R''为 $\text{PO}_3\text{Na}_2$ 。

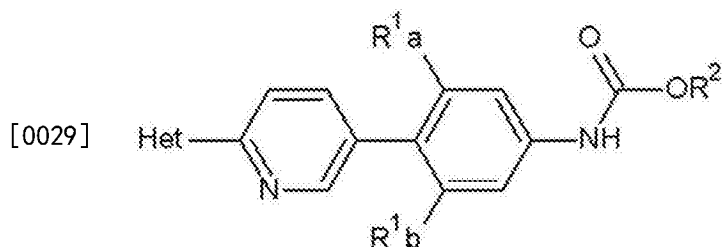
[0024] 制备中间体的单独的方法,或上述步骤之前的另外的步骤,包括将下式结构的第一中间体



[0026] 其中X为离去基团例如选自由Cl、Br、I和三氟甲磺酸酯组成的组,与下式结构的第二中间体偶联



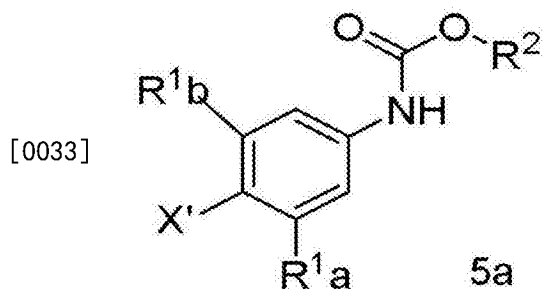
[0028] 其中Y选自由 $\text{ZnCl}$ 、 $\text{BF}_3$ 和 $\text{BR}^3\text{R}^4$ 组成的组,其中 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 独立地选自由OH和任意取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 一元和二元醇组成的组,其中 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 在一起可以成环,在反应条件下生成下式结构的化合物



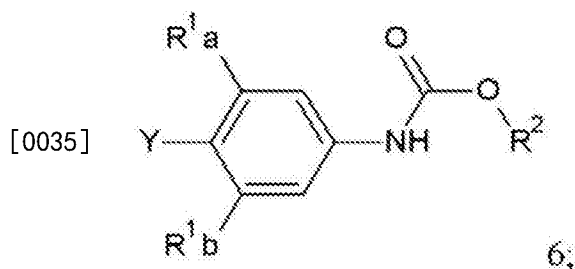
[0030] 在某些方面,在钯配合物,比如与钯结合的膦配体,例如二氯双(三苯基膦)钯(II),四(三苯基膦)钯(0),或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 的存在下实现偶联。

[0031] 制备中间体的单独的方法,或上述偶联步骤之前的另外的步骤,包括

[0032] a)将式5a的卤代芳烃

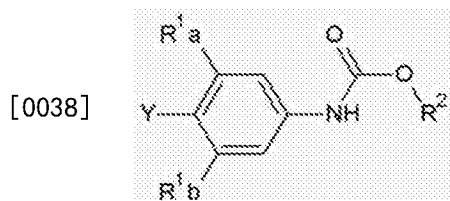


[0034] 其中X'为离去基团,与强碱比如正丁基锂反应,然后将产生的阴离子与三烷基硼酸酯在反应条件下生成

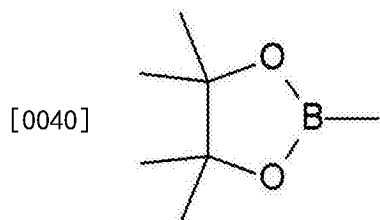


[0036] 或者

[0037] b)将式5a的卤代芳烃与钯催化剂比如PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>和二硼酸的二频那酯在反应条件下生成



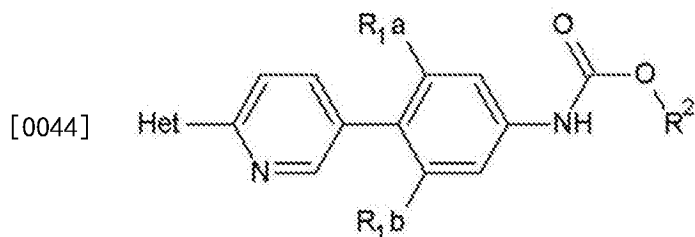
[0039] 某些实施方式中,Y选自由B(OH)<sub>2</sub>、BF<sub>3</sub>以及



[0041] 组成的组。

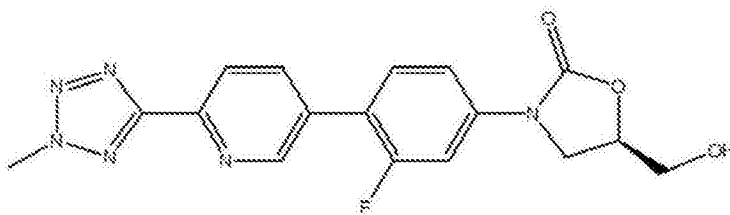
[0042] 某些实施方式中,Het选自由任意取代的吡咯、呋喃、哌嗪、哌啶、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、吡唑、吡咯烷、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、噻唑或吡嗪组成的组,比如任意取代的四唑基团,2-甲基-四唑-5-基。

[0043] 某些实施方式中,所述方法另外包括将下式结构的化合物

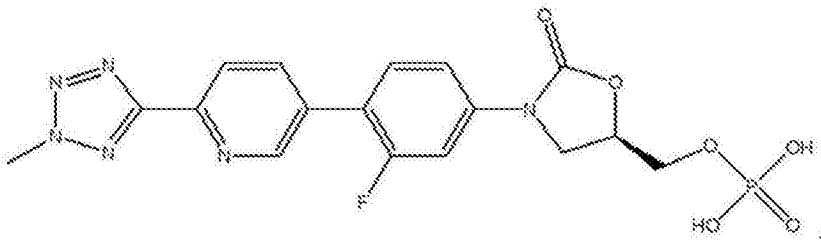


[0045] 与缩水甘油酯比如缩水甘油丁酸酯一起反应。某些方面缩水甘油酯具有R立体化学结构,比如R(-)-缩水甘油丁酯。本反应可以在六甲基二硅化锂存在下实现。

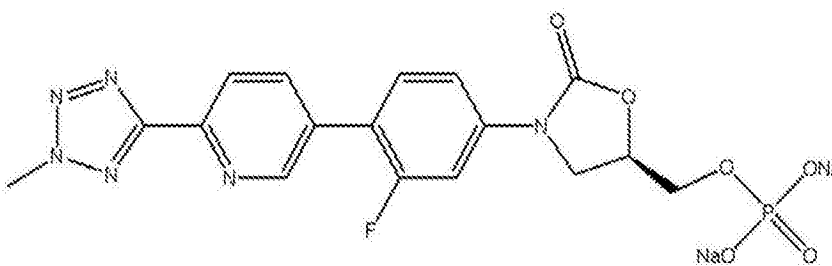
[0046] 此处所述过程制得的化合物包括



[0047]

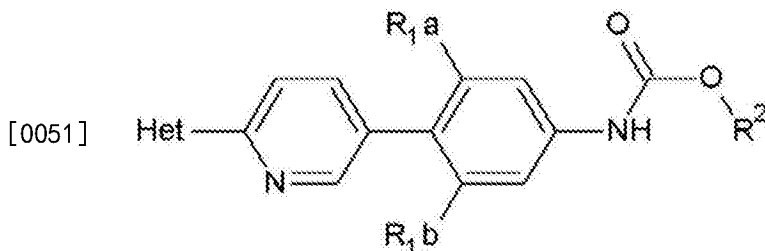


[0048] 以及



[0049]

[0050] 某些实施方式中,所述化学式中的化合物具有如下结构:



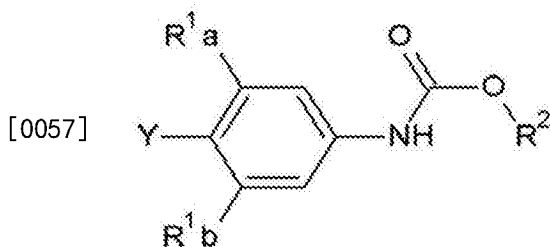
[0051]

[0052] 其中

[0053]  $R^1a$ 和 $R^1b$ 独立地选自H和F, $R^1a$ 和 $R^1b$ 中至少一个为F,[0054]  $R^2$ 选自由任意取代的苯基和任意取代的 $C_1-C_6$ 烷基组成的组,以及

[0055] Het为任意取代的包括至少一个N、O或S原子的五或六元杂环。

[0056] 某些实施方式中,所述化学式中的化合物具有如下结构:



[0057]

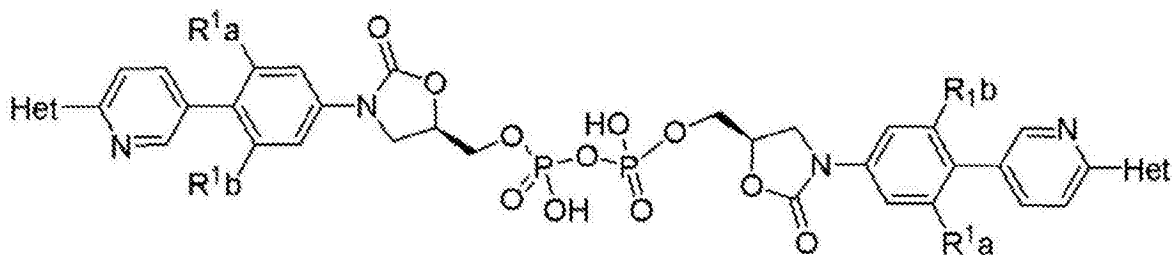
[0058] 其中

[0059]  $R^1a$ 和 $R^1b$ 独立地选自H和F, $R^1a$ 和 $R^1b$ 中至少一个为F,[0060]  $R^2$ 选自由任意取代的苯基和任意取代的 $C_1-C_6$ 烷基组成的组,以及[0061] Y选自由 $ZnCl$ 、 $BF_3$ 和 $BR^3R^4$ 组成的组,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自由OH和任意取代的 $C_1-$

C<sub>6</sub>-一元和二元醇组成的组,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>在一起可以成环。

[0062] 在某些方面,一种组合物包括比如按照所述过程制备的化合物和具有下式结构的二聚体或该二聚体药学上可接受的盐

[0063]



[0064] 其中

[0065] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自H和F,R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>中至少一个为F,

[0066] Het为任意取代的包括至少一个N、O或S原子的五或六元杂环。

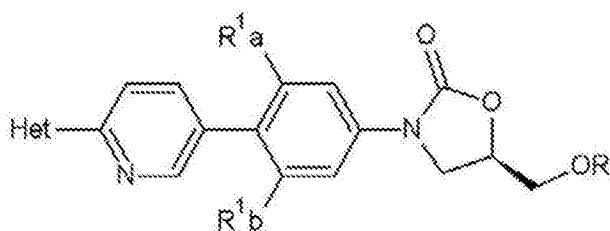
[0067] 在某些方面,R<sup>1a</sup>为F,R<sup>1b</sup>为H,Het为2-甲基-四唑-5-基。

[0068] 另外的实施方式中,组合物含有此处的比如按以上过程制备的化合物,其中所述组合物不含锡杂质。

[0069] 优选实施方式的详细说明

[0070] 提供了取代的(吡啶烷基)苯基噁唑烷酮的合成方法

[0071]



1

[0072] 其中Het为任意取代的包括至少一个N、O或S原子的五或六元杂环比如任意取代的四唑、噁唑、三唑、噁二唑、噻唑和异噁唑部分(moieties)。在某些方面,Het为任意取代的四唑比如2-甲基-四唑-5-基。

[0073] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自H和F,至少一个为F,以及

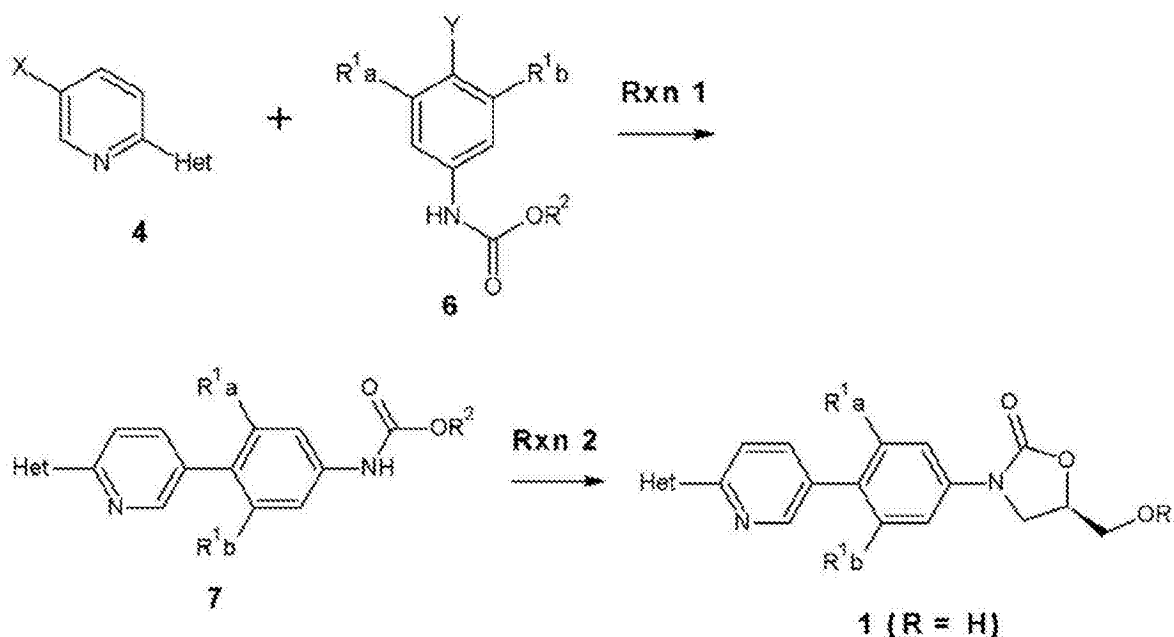
[0074] R选自H、PO(OH)<sub>2</sub>和PO(OH)<sub>2</sub>的药学上可接受的盐。

[0075] 除非有另外的限定,这里的技术术语取其惯常的含义,特别是在《麦格劳-希尔科学技术术语词典》第6版(McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms,6<sup>th</sup> edition)中限定的含义。

[0076] 某些实施方式中,方法包括通过以下路径(方案1)合成取代的N-(吡啶基)芳基噁唑烷酮。

[0077] 方案1

[0078]



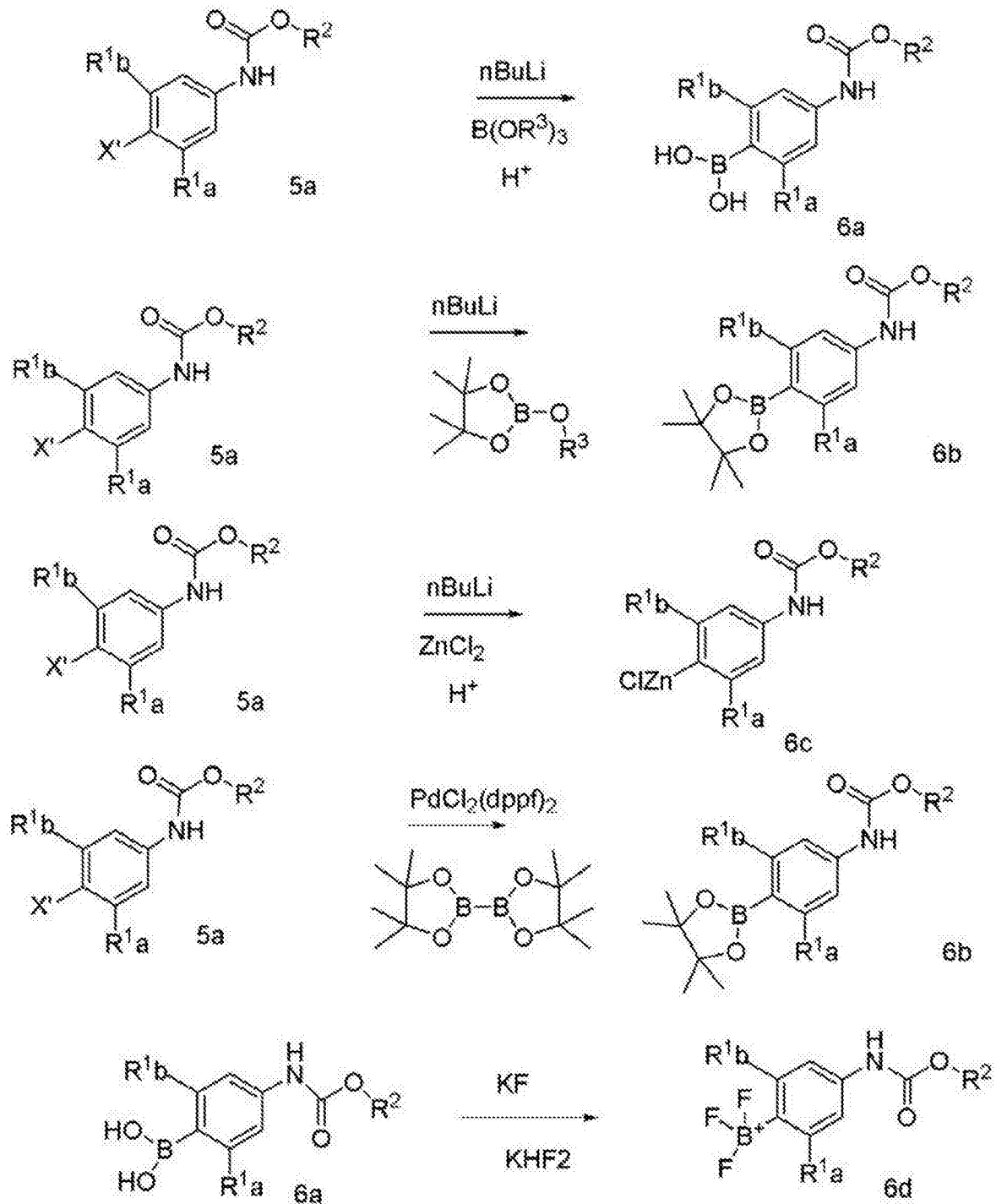
[0079] 方案1中,第一中间体(4)在Rxn1中与第二中间体(6)偶联反应生成偶联产物(7),所述偶联产物而后在Rxn2中与缩水甘油酯反应生成化合物(1)。

[0080] 方案2

[0081] 方案2中,中间体6可以通过下述方法生成,中间体5a与2当量的强碱比如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基锂例如正丁基锂或叔丁基锂反应,然后加入合适的亲电体比如ZnCl<sub>2</sub>或B(OR)<sub>3</sub>即C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>三烷氧基硼酸酯比如硼酸三异丙酯。亲电体为三烷氧基硼酸酯时,所得反应混合物经后处理得到硼酸6a。若将5a的二价阴离子与环硼酸酯(cyclic boronate ester)反应,而后即可分离得到环硼酸酯(cyclic boronic acid ester)6b。进一步讲,如果亲电体为ZnCl<sub>2</sub>,而后可以分离得到锌反应剂6c。可选择地,硼酸可以通过Miyaura加硼途径(Miyaura boration procedure)(Miyaura Top.Curr.Chem.2002,219,11-59)制备。该反应中,二硼酸双酯比如二硼酸的二频那酯在钯催化剂作用下偶联到卤代芳烃(5a)上,生成的硼酸酯6b可以在酸水溶液中水解成为硼酸6a。此外,三氟硼酸衍生物6d能够通过硼酸6a与KF和/或KHF<sub>2</sub>反应生成。



[0082]



[0083] 以上两个方案中,X为离去基团。某些实施方案中,X选自Cl、Br、I和三氟甲磺酸酯。

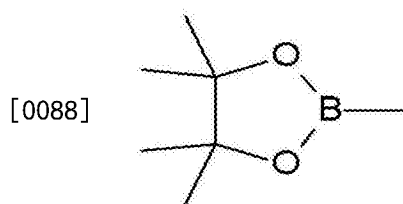
[0084]  $X^1$ 为离去基团,某些实施方案中, $X^1$ 为卤素比如Cl、Br或I。

[0085] Het为任意取代的包括至少一个N、O或S原子的五或六元杂环。包括任意取代的吡咯、呋喃、哌嗪、哌啶、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、吡唑、吡咯烷、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、噻唑或吡嗪。在某些方面,Het为任意取代的四唑或2-甲基-四唑-5-基。某些实施方式中,Het无取代基或者有1或2个取代基。

[0086]  $R^1a$ 和 $R^1b$ 独立地选自H和F,至少一个为F;

[0087] Y选自 $\text{ZnCl}$ 、 $\text{BF}_3$ 和 $\text{BR}^3\text{R}^4$ ,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自OH和任意取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 一元和二元

醇,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 在一起可以成环。某些实施方式中,Y为 $B(OH)_2$ 或频那醇硼酸酯(pinacolatoborate),即



[0089] 比如 $B(OH)_2$ 。 $C_1-C_6$ 一元和二元醇可以被 $C_1-C_4$ 烷基任意取代。可以通过根岸反应(Negishi reaction)生成其中Y为 $ZnCl$ 的化合物(Negishi:Chem.Ind.1988,33,381-407)。

[0090] 某些实施方式中,Het可以是非取代的或被一个或多个取代基任意取代的,例如,独立地选自由卤素、羟基、氨基、 $C_1-4$ 烷基氨基、二( $C_1-4$ 烷基)氨基、氰基、硝基、 $C_1-4$ 烷基、 $C_1-4$ 烷氧基、 $C_1-4$ 酰基、 $C_1-4$ 硫代烷基、 $C_1-4$ 硫氧烷基(thiooxoalkyl),卤素取代的 $C_1-4$ 烷基和卤素取代的烷氧基组成的组。

[0091] 还是在方案1中, $R^2$ 为任意取代的苯基或任意取代的 $C_1-C_6$ 烷基。某些实施方式中,苯基和 $C_1-C_6$ 烷基是非取代的或独立地被卤素或烷氧基比如 $C_1-4$ 烷氧基任意取代。在某些实施方式中, $R^2$ 为苄基,和R为H。

[0092] 交叉偶联反应Rxn1中适合的催化剂为钯配合物,例如膦钯配合物双三苯基磷二氯化钯(II),四(三苯基膦)钯(0),以及在 $PCy_3$ 存在下从 $Pd_2(dba)_3$ (dba=苯亚甲基丙酮)原位反应制备的化合物。钯配合物与偶联的底物的比例不是决定性的,但发现大约为1摩尔%(相对于4或6)是有用的。

[0093] 环化反应生成噁唑烷酮环在Rxn2中实现,通过在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-噁唑酮(DMPU)存在下将7与强碱反应,所述强碱比如六甲基二硅化锂或有机锂盐比如正丁基锂,然后与缩水甘油酯比如R(-)-缩水甘油酯,例如丁酸酯,反应得到化合物1(R=H)。一个实施方式以六甲基二硅化锂为碱,THF为溶剂,在DMPU存在下进行反应,温度在大约 $0^{\circ}C$ -大约 $30^{\circ}C$ 之间,7与甘油酯的化学配比为摩尔数大约1:1。

[0094] 如果需要,化合物1(R=H)可进一步转化为二氢磷酸盐,例如,通过按照众所周知的方法与 $POCl_3$ 反应,例如,化合物1(R=H)可以与 $POCl_3$ 反应,而后进行淬灭(quench)或进行使用三氯氧磷的保护形式比如 $POCl(OBn)_2$ 的两步反应,第一步制备磷酸三酯,第二步移去保护基团(例如 $H_2/Pd-C$ 移去苄基酯)。可选择地,5-羟甲基-噁唑烷酮可以与 $P(N-iPr_2)(O-tBu)_2$ 反应,随后与氧化剂如mCPBA进行氧化反应,而后与碱或酸水溶液反应去掉叔丁酯。

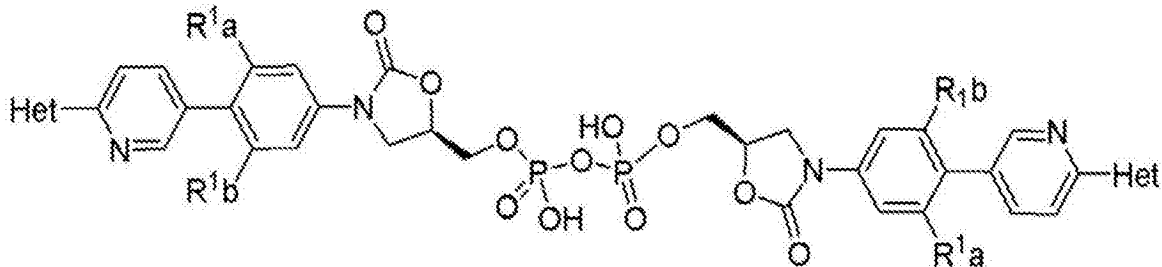
[0095] 生成的二氢磷酸盐化合物1(R= $PO(OH)_2$ )可以通过与NaOMe或其他合适的含钠碱反应进一步转变为药学上可接受的盐比如化合物1的二钠盐(R= $PO(O)_2Na$ )。

[0096] 药物化学领域的技术人员会理解,术语“药学上可接受的盐”是指与合适的生物相容的阳离子和/或阴离子生成的盐。所述阳离子包括金属元素阳离子,比如钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌和有机含氮碱的季铵阳离子,比如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因的盐。所述阴离子包括无机酸的阴离子,所述无机酸比如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、延胡索酸、醋酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、丙二酸、羟基丙二酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、延胡索酸、甲苯磺酸、甲基磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、甾

酸(steroid)、鞣酸及类似酸。

[0097] 用本方法制备的噁唑烷酮不同于按照US20070155798方法制备的噁唑烷酮。按照此处描述的方法制备的噁唑烷酮由于未用含锡的反应物所以不含有锡杂质。另外,有些实施方式中,发现有二聚物杂质,例如,在含有使用三氯氧磷( $\text{POCl}_3$ )将羟基转化为二氢磷酸盐的反应的批次

[0098]



[0099] (batch)中。具体地,一分子TR-701分子与含有至少一个P-Cl键的磷酸酯分子形成二聚物,比如具有以下结构的二聚物

[0100] 杂质以可检测的量存在,低于组合物重量的约10%,在有些情况中少于9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%,比如低于0.1%或0.05%。因此,在有些实施方式中,组合物含有根据本过程制备的噁唑烷酮和二聚物。在有些实施方式中组合物含有不含任何锡杂质的噁唑烷酮。

[0101] 本方法制备的噁唑烷酮用于药物,特别是如US20070155798(已通过引用包括在本申请内)详细公开的用于阻碍细菌的生长。

[0102] 本发明使用的术语“大约”、“约”、“基本上”是表示接近于仍然能实现所需功能或达到所需结果的所述量的量。例如,术语“大约”、“约”、“基本上”可以指低于所述量的10%、5%、1%、0.1%和0.01%以内的量。

## 具体实施方式

[0103] 实施例

[0104] 本发明方法的实施通过以下非限制的实施例来说明。

[0105] 实验和分析数据

[0106] 试剂通过商业来源购买,收到后使用。氢质子核磁共振谱的是通过Bruker AVANCE300光谱仪在300MHz或AVANCE500光谱仪在500MHz使用四甲基硅烷作为内参比来获得的。碳核磁共振谱是通过BrukerAVANCE500光谱仪在125MHz以溶剂峰作为参比获得的。磷核磁共振谱是通过Bruker AVANCE500光谱仪在202MHz以磷酸作为参比获得的。氟核磁共振谱是通过Bruker AVANCE300光谱仪在282MHz获得的。质谱是通过Finnigan AQA光谱仪用电喷雾电离获得的。薄层色谱(TLC)使用Whatman No.4500-101(Diamond No.MK6F硅胶60 $\text{\AA}$ )板。TLC板的显谱使用UV光(254nm)或高锰酸钾显色。HPLC分析使用安装了WatersSunFire C18柱(150x4.60mm,3.5 $\mu\text{m}$ )或Waters XBridge C18柱(75mmx4.6mm x2.5 $\mu\text{m}$ )的Varian Prostar HPLC,用以下方法在特定波长下检测器检测获得。

[0107] 方法A(Waters SunFire C18柱)

[0108]

时间(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	1.0	98.0	2.0
15.0	1.0	5.0	95.0
25.0	1.0	5.0	95.0
27.0	1.0	98.0	2.0
30.0	1.0	98.0	2.0

[0109] A=含三氟乙酸0.05%(v/v)的水

[0110] B=含三氟乙酸0.05%(v/v)的乙腈

[0111] 波长=254nm

[0112] 方法B(Waters XBridge C18柱)

[0113]

1.时间(min)	2.流速(mL/min)	%A	%B
0.0	1.0	98.0	2.0
15.0	1.0	5.0	95.0
25.0	1.0	5.0	95.0
27.0	1.0	98.0	2.0
30.0	1.0	98.0	2.0

[0114] A=87%含25mM碳酸氢铵水溶液/13%乙腈

[0115] B=乙腈

[0116] 波长=254nm

[0117] 方法C(Waters SunFire C18柱)

[0118]

3.时间(min)	4.流速(mL/min)	%A	%B
-----------	--------------	----	----

[0119]

0.0	1.0	98.0	2.0
15.0	1.0	5.0	95.0
25.0	1.0	5.0	95.0
27.0	1.0	98.0	2.0
30.0	1.0	98.0	2.0

[0120] A=含三氟乙酸0.05%(v/v)的水

[0121] B=含三氟乙酸0.05%(v/v)的乙腈

[0122] 波长=240nm

[0123] 实施例1:5-溴-2-(2H-四唑-5-基)吡啶,3的制备

[0124] 向装有顶部的搅拌机、氮气进/出口、热偶以及加热罩的22升的三颈圆底烧瓶中, 搅拌下加入5-溴-2-氰基吡啶(799g, 4.37mol, 1重量), N,N-二甲基甲酰胺(6.4L, 8体积), 氯化铵(350.3g, 6.55mol, 1.5当量)以及叠氮钠(425.7g, 6.55mol, 1.5当量)。反应装置内部温度设定值调整在85℃(目标温度为90℃)。温度在45分钟后达到设定点, 反应继续自我加热40分钟升至94℃。1小时后通过HPLC分析初始反应物完全消耗掉, 四唑铵盐含量为76.7%

(AUC),判断为反应完成。混合物冷却,室温下过滤。反应器与湿滤饼以2-丙醇(3.2L,4体积)冲洗,高真空度环境温度下干燥,得到四唑铵盐的类白色固体(847.9g,收率80%,AUC89.9%)。对四唑铵盐进行差示扫描量热实验来推断其热稳定性。所述盐在大约228°C熔融,大约270°C能量分解(energetic decomposition)。

[0125] 实施例2:5-溴-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-吡啶,4(X=Br)的制备

[0126] 向装有顶部搅拌机,氮气进/出口,置于冰/盐浴中的热偶22L的四颈圆底烧瓶中,搅拌下加入四唑铵盐(835.0g,3.44mol,1重量)、四氢呋喃(7.5L,9体积)、N,N-二甲基甲酰胺(2.5L,3体积)和氢氧化钠粉末(343.5g,8.59mol,2.5当量)。反应装置内部温度允许达到12°C,然后逐滴加入碘甲烷(1.22kg,8.59mol,2.5当量),保持反应温度在20°C以下。再过20分钟后,由于温度的快速升高,滴加中止,反应继续自我加热10分钟从15-20°C。剩余的碘甲烷恒温下(18°C)全部滴入。当滴加完成,将冰/盐浴移走,反应装置上安装水冷凝器和加热罩。反应装置内部温度调至40°C,反应继续自我加热至48°C。6小时后通过HPLC分析初始反应物的完全消耗掉,判断为反应完成。反应混合物冷却至室温过夜备用。THF通过蒸馏除去,将水(8.35L,10体积)加入反应器。浆体(slurry)搅拌30分钟,真空过滤,反应器和滤饼用水(4.2L,5体积)冲洗得粗品4/N1单体混合物的桃色固体(500.7g,收率61%,3.85:14:N1)。

[0127] 所述固体(500.7g)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5L,5体积),加入6N HCl水溶液(7.5L,15体积)。两相混合物搅拌,分层。此时,期望产物在HCl水溶液层。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层以6N HCl水溶液(4.5L,3×3体积)冲洗直到HPLC分析显示AUC4的存在量<5%。结合的(combined)6N HCl提取物转移到反应器中,以50%氢氧化钠水溶液(~3.2L)将pH调至10.6,保持内部温度低于40°C。固体通过真空过滤分离出来,反应装置和滤饼用水(1L,2体积)冲洗,得到粗品4的黄色/橙色固体(322.4g,回收率64%,收率39%,AUC4为93.5%,AUC N-1单体为4.1%),以HPLC和<sup>1</sup>H NMR分析确定。

[0128] 粗品4通过50°C下以乙酸异丙酯(IPAc)重新打浆(1.61L,5体积)1小时来进一步纯化。冷却至室温时,将固体过滤,反应装置和滤饼以另外的IPAc(500ml,1.6体积)冲洗,得到纯化的4的类白色/黄色固体(275.5g,回收率85%,收率33%,AUC98.2%),以HPLC和<sup>1</sup>H NMR分析确定。4的DSC分析显示在大约245°C放热分解。

[0129] 实施例3:苄基(4-溴-3-氟苯基)氨基甲酸酯,5的制备

[0130] 向装有顶部的搅拌器、氮气进/出口、外加的漏斗和热偶的12L的三颈圆底烧瓶中,加入4-溴-3-氟苯胺(800.0g,4.21mol,Matrix lot#Q13H)、THF(6.4L,8体积)以及固体碳酸氢钠(530.5g,6.32mol,1.5当量)。外加的漏斗中加入氯甲酸苄酯(861.9g,5.05mol,1.2当量),在70分钟内逐滴加入反应装置中。用冰水浴保持反应温度低于20°C。将这批次室温下停放1小时,以HPLC分析指示反应完成。反应混合物转移到22L的烧瓶并以水(6.4L,8体积)稀释。将两相混合物加热至50°C并保持该温度16小时来淬灭过量的氯甲酸苄酯。将混合物转移到分液漏斗中移去下层水相。发现了与水层一起带走的灰层(rag layer)。THF层以厄特曼1号(Whatman#1)滤纸过滤以去除某些微粒,混合物转移回装有蒸馏装置的22L的烧瓶中。分批加入正庚烷并蒸馏去除THF。(注意最好在加入第一批正庚烷之前先蒸馏掉部分THF)加入正庚烷的总量为26.5L,收集的蒸馏液为25L。此时,反应器内温度已达到97.7°C,通过<sup>1</sup>H NMR分析蒸馏出的馏出物含有0.9%的THF。混合物冷却至室温,厚的白色浆体过滤。滤饼以正庚烷(4L)冲洗。产物于40°C在真空箱中干燥,得1257.0g中间体5(收率92%)。HPLC

分析为98.3%(AUC)。

[0131] 实施例4:4-(苄氧羰基氨基)-2-氟苯硼酸6(R<sup>1a</sup>=F,R<sup>1b</sup>=H,R<sup>2</sup>=Bz,Y=B(OH)<sub>2</sub>)制备

[0132] 22L的三颈圆底烧瓶,装有顶部的搅拌器、温度探针、2-L的外加的漏斗以及氮气进气接头。烧瓶中加入中间体5(1.00kg,3.08mol,AMRIlot#CAR-L-18(3))、THF(10L,10体积)和硼酸三异丙酯(638.2g,3.39mol,1.1当量)。混合物搅拌并在干冰/丙酮浴中冷却至-72℃。外加的漏斗中分批加入2.5M的正丁基锂(2.59L,6.48mol,2.1当量),在大约2小时内逐滴加入反应物中。滴加期间的最高温度为-65℃。通过HPLC分析确定反应的完成。从冷却浴中移去丙酮,反应以20%的氯化铵水溶液(5.5L)淬灭,使得反应升温至-1℃。两相分离并将THF层蒸干。粗产物于室温下在3:2的乙醇:水(10L,10体积)中重新打浆1小时。混合物过滤,滤饼以3:2的乙醇:水(2×2L)冲洗。产物室温下于真空箱中干燥得592.8g中间体6(收率66%),HPLC分析(方法A)为89.8%(AUC)。所述材料经过<sup>19</sup>F NMR分析和HPLC在240nm分析(方法C)发现很不纯。

[0133] 本方法后期使用2.5体积的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>代替3:2的乙醇:水将粗产物重新打浆,除去副产物des-溴,des-溴即为<sup>19</sup>F NMR谱和HPLC在240nm测定时观察到的杂质。

[0134] 实施例5:苄基-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)氨基甲酸盐,7(Het=2-甲基四唑-5-基,R<sup>1a</sup>=F,R<sup>1b</sup>=H,R<sup>2</sup>=Bz)(Ref.:JAS-G-96)(Ref.:CAR-L-93,DUG-AF-202)的制备

[0135] 5L的三颈圆底烧瓶,加入4(200.0g,0.833mol),然后加入1,4-二噁烷(3L,15体积)。加入粗品化合物6(361.2g,1.249mol,1.5当量),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(11.44g,0.0125g,0.015当量)以及PCy<sub>3</sub>(7.0g,0.025mol,0.03当量),并以氮气排气30分钟。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(195.7g,1.7当量)溶于水(800ml,4体积)的溶液,反应加热到70℃。1小时后反应完成,4残留0.5面积%。反应冷却至50℃,加入Darco G-60(40g,0.2重量),搅拌30分钟。加入硅藻土545(Celite545)(40g,0.2wt),而后反应物用经水(300mL)润湿的硅藻土545过滤。热的滤液从硅藻土进入水中导致产物的析出。加入四氢呋喃(1.2L,6体积)和盐水(brine)(600mL,3体积),产物在室温下再溶解,相位分裂规则地(V<sub>max</sub>=28体积)完成了。二噁唑浓缩并加入乙醇(1L,5体积),浓缩。而后产物于70℃在乙醇:水(4:1,2L,10体积)中重新打浆,3小时冷却至室温,过滤并以乙醇(2×400mL)冲洗。分离得到化合物7,收率87%(292.6g),纯度通过HPLC分析为97.7%(AUC)。<sup>1</sup>H NMR和<sup>19</sup>F NMR显示仅存在一种化合物。Pd分析显示产物中含有Pd为135ppm。

[0136] 中间体7在乙酸乙酯中重结晶进一步降低了钯的水平。中间体7(130g)和乙酸乙酯(3.9L,30体积)加入到5L的三颈圆底烧瓶中。浆体加热至75℃,该温度下固体溶解。该热溶液过滤除去任何钯黑(最好为0.2-0.45μm的滤膜)并回加到一个干净的5L烧瓶中。乙酸乙酯溶液在大气压下蒸馏除去2.2L乙酸乙酯(b.p.77-78℃)。溶液冷却至22℃,所得浆体过滤。烧瓶和滤饼用乙酸乙酯(3×130mL)冲洗。纯化的中间体7于50℃在真空箱中干燥得到110.5g中间体7(回收率85%)。HPLC测定该纯化的中间体7为98.5%(AUC)。所述纯化产物中钯的水平为6ppm。母液蒸发后重新获得18g粗品(回收率14%,Pd2254ppm)。

[0137] 实施例6:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,1(R=H),也称为“TR-700”的制备

[0138] 5L的三颈圆底烧瓶,装有顶部的搅拌机,热偶,500mL的外加漏斗和氮气进气接头。烧瓶用氮气气流的热风枪干燥至内部温度60℃。烧瓶内加入中间体7(110.0g,0.272mol,

AMRI lot#DUG-AF-202(1))和无水THF(2.2L,20体积)。搅拌浆体,生成浅绿色的溶液。外加的漏斗内加入1.0M六甲基二硅化锂(299mL,0.286mol,1.05当量)。LiHMDS溶液在大约25分钟内逐滴加入到中间体7溶液中,生成红色溶液。所述溶液在室温下搅拌1小时,而后加入DMPU(34.9g,0.272mol,1当量),混合物变成黄色浆体,以冰浴冷却这批至5.7℃,然后加入一份R(-)-缩水甘油丁酸酯(41.25g,0.286mol,1.05当量)。所述混合物在冰浴中搅拌0.5小时,升温到室温并搅拌过夜。此时反应生成了褐色的浆体,15小时后的HPLC分析显示有大约87%的TR-700,1.6%的中间体和大约7%的TR-700的丁酸酯。加入溶于甲醇(11mL,0.1体积)中的少量甲醇钠,搅拌1小时以除去残留的酯。此时的HPLC在线分析显示含有大约90.7%的TR-700和0.2%的丁酸酯。反应通过加入10%(w/w)的氯化铵溶液(1.1L,10体积)淬灭。在加入氯化铵溶液时发现合适的放热事件使得温度从22℃升至25℃。两相混合物蒸馏至容器温度为70℃(大气压下),除去大约2.2L的THF,所形成的浓稠的浆体以水(550mL,5体积)稀释,浆体冷却至室温(23.6℃),过滤。滤饼用水(1.1L,10体积)和甲醇(550mL,5体积)冲洗,得TR-700的白色固体。湿滤饼于50℃在真空箱中干燥,得89.7g的HPLC分析为97.8%(AUC)的TR-700(收率89%)。所得TR-700进一步纯化,通过在2.7L(30体积)4:1的甲醇:水中重新打浆,冷却至23℃,过滤,以甲醇(180mL)冲洗来实现。这一步除去了发现的某些过度烷基化(over-alkylated)的产物。纯化的TR-700恢复到96%的收率(总收率85%),通过HPLC分析其纯度改善至98.4%(AUC)。钼含量为10ppm。

[0139] 实施例7:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸盐1(R=PO(OH)<sub>2</sub>),也称为“TR-701FA”的制备

[0140] 5L的包套的圆底烧瓶,装有顶部的机械搅拌机、外加的漏斗、热偶、氮气入口和循环冷却单元。烧瓶内加入TR-700(70.0g,0.189mol)、THF(1.4L,20体积)和三乙胺(58.2g,0.575mol,3当量)。浆体搅拌,包套温度设定为0℃。外加的漏斗内加入溶于THF(70mL,1体积)的三氯氧磷(87.0g,0.567mol,3当量)。一旦内部温度达到1℃,POCl<sub>3</sub>溶液即在44分钟逐滴加入。内部温度最高为2.2℃。该混合物在1-2℃搅拌3小时,此时HPLC分析显示TR-700剩余量低于0.5%。装有特氟龙隔膜泵(Teflon diaphragm pump)的5L的三颈圆底烧瓶中,加入水(1.4L,20体积),在冰、盐水浴中冷却至3.8℃。反应混合物在1小时内泵入淬灭水表面。淬灭期间的最高温度为11.9℃。反应器和泵管用水(~210mL)冲洗进入淬灭容器。黄色浆体搅拌过夜,用厄特曼滤纸过滤,滤饼用水(700mL,10体积)和甲醇(700mL,10体积)冲洗。产物于室温下在真空箱内干燥至恒重。所得粗品TR-701FA的收率为81.6g(96%),HPLC分析(方法B)其纯度为95.3%(AUC)。

[0141] 实施例8:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮磷酸盐,二钠盐1(R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>),也称为“TR-701”的制备

[0142] 粗品1(R=PO(OH)<sub>2</sub>)(60.0g,0.133mol)加入到2L的反应器中,加入甲醇(720mL,12体积),浆体在室温下搅拌,在13分钟逐滴加入25%的甲醇钠的甲醇(86.1g,0.398mol,3当量)溶液。滴加甲醇钠的过程中,反应温度从20.4℃上升至26.8℃。浆体在室温下搅拌1小时,而后过滤。反应器和滤饼以甲醇(300mL,5体积)和丙酮(300mL,5体积)冲洗。产物于50-60℃在真空箱内干燥,得到65.3g粗品TR-701(收率99%)。粗产物溶于水(653mL,10体积)呈淡黄色溶液。所述溶液在室温下与Darco G-60carbon(3.3g,0.05重量)搅拌30分钟。浆体的pH值为7.2,因此加入5-10mL的2N NaOH使得pH值升至11。浆体以硅藻土545(65g,用水润湿)

过滤,有些黑色过滤下来,滤液以0.45 $\mu$ m的滤膜重新过滤,但有些黑色仍然通过。滤液逐滴加入丙酮(2.6L,40体积)中,所得浆体搅拌过夜备用。而后,浆体过滤,以丙酮(650mL)冲洗,于50 $^{\circ}$ C在真空箱中干燥,得46.9g的灰色的1(R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)(收率71%)。所述材料的HPLC纯度为99.0%(AUC),但由于其为灰色,将其重新溶于水(470mL),水溶液pH值为9.6,因此加入氢氧化钠溶液将pH值调至10,而后该溶液通过0.45 $\mu$ m的滤膜过滤除去颜色,滤液逐滴加入丙酮(1.88L)中。白色浆体过滤,然后用丙酮(470mL)冲洗。产物干燥后,TR-701称重为43.2g(总收率为66%),HPLC分析其纯度(方法B)为99.6%(AUC)。其他有关1(R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)的分析结果显示在表1中。

[0143] 实施例9:纯化的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸盐,1(R=PO(OH)<sub>2</sub>)的制备

[0144] 3升的三颈圆底烧瓶,装入粗品1(R=PO(OH)<sub>2</sub>)(99.8g,0.222mol,AMRI lot# 8AK0242C)和水(1L,10体积),该浆体的pH值为2.05。1M的氢氧化钠的新鲜溶液通过将50.9%的氢氧化钠水溶液(39.3g,0.50mol)溶于总体积为0.5L的水中来实现。所述1M的氢氧化钠溶液(444mL,0.444mol,2当量)逐滴加入所述的游离酸浆体中,pH为5.7时,固体溶解,即使只加入一半多一点的氢氧化钠溶液,滴加终点时pH为8.57。将Darco G-60carbon(5.1g,0.05重量)加入溶液中,混合物室温下搅拌1小时,浆体通过厄特曼1号滤纸除去大量的碳,而后通过0.45 $\mu$ m的滤膜除去微少的碳。淡黄色的滤液逐滴加入盛有丙酮(4L,40体积)的12L的圆底烧瓶中,所得的浆体室温下搅拌1小时,过滤,以丙酮(500mL,5体积)冲洗,滤饼加入3L的圆底烧瓶中,允许用氮气整夜吹除干燥。

[0145] 二钠盐1(R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)重新溶于水(1L,10体积)中,而后当发现有黑色点时通过厄特曼1号滤纸过滤,滤液以THF(1L,10体积)稀释,THF溶液的pH值为9.57,逐滴加入新鲜配制的2M HCl溶液(222mL,0.444mol,2当量)直到pH值为1.34,直到所述的2M盐酸溶液的滴加量大约为170mL时,产物才开始析出。所得黄色浆体过滤,用水(500mL,5体积)和甲醇(500mL,5体积)冲洗。滤饼干燥时破裂,所以在加入冲洗溶剂前将其平整。产物于60 $^{\circ}$ C在真空箱内干燥19.5小时,得到79.3g的1(R=P(OH)<sub>2</sub>)(收率80%)。HPLC分析(方法B):99.5%(AUC), $t_R$ =5.6分钟。<sup>1</sup>H和<sup>31</sup>P NMR分析其与已确定的结构一致。NMR分析残余THF水平为1600ppm,钡水平为11ppm。由于持续的干燥未除去THF,下一步的反应用乙醇作为抗溶剂。

[0146] 实施例10:二{(5R)-3-{3-氟-4-{6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基}苯基}-2-氧-1,3-噁唑烷-5-基}甲基}二氢二磷酸盐(1的二聚物)的分离

[0147] 实施例8所得粗品1溶解于磷酸缓冲液并用Gilson制备型HPLC系统进行色谱分离。流动相为水和乙腈的线性梯度, $t=0$ 时为100%的水, $t=20$ 时为100%的乙腈。所得组分以分析型HPLC进行分析。将那些富含二聚体的组分合并,得到二聚体含量超过60%的溶液。然后采用半制备HPLC对该富含二聚体的组分进行进一步纯化。通过测定得到的二聚体纯品的准确分子量即可确定该化合物的分子式( $m/z$ 883;分子式C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>,计算值883.1679,测量值883.1658,偏差为2.4ppm; $m/z$ 905;分子式C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>Na,计算值905.1498,测量值905.1484,偏差为1.6ppm)。

[0148] 表1.TR-701(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,1(R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)的分析



[0149]

试验	结果
外观	白色或类白色
<sup>1</sup> H NMR	一致
<sup>31</sup> P NMR	一致
保留时间	5.18分钟
MS	m/z 371
HPLC纯度	99.6*
HPLC杂质	二聚体, 0.09%*
铜含量	< 1ppm
钯含量	1ppm
钠含量	8.34%
水含量	5.5%
旋光度	-34.9°
XRPD	非晶体
粒度	1-300μm