



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112225699 B

(45) 授权公告日 2023.11.14

(21) 申请号 202011095355.5

(22) 申请日 2015.12.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112225699 A

(43) 申请公布日 2021.01.15

(30) 优先权数据
62/096,391 2014.12.23 US
62/269,064 2015.12.17 US(62) 分案原申请数据
201580070610.1 2015.12.22(73) 专利权人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州(72) 发明人 B.H.布朗 B.J.B.陈 A.邱
N.格里格斯 L.V.休曼
S.P.莱思罗普 T.E.雷诺兹
K.萨尔马 D.A.赛勒 A.S.汤普森
T.王 G.诺特(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

C07D 233/56 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104080771 A, 2014.10.01

CN 102482257 A, 2012.05.30

Dirong Gong et al..Ethylene
polymerization by PN3-type pincer
chromium(III) complexes.《Journal of
Molecular Catalysis A: Chemical》.2014,第
395卷100-107.

审查员 陆涛

权利要求书3页 说明书79页 附图18页

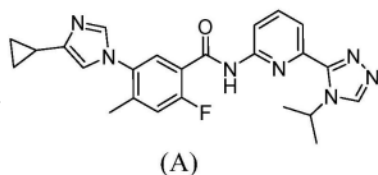
(54) 发明名称

制备ASK1抑制剂的方法

(57) 摘要

本公开提供了制备式(A)化合物的方法,该化合物显示出凋亡信号调节激酶(“ASK1”)抑制活性,并因此用于治疗疾病如肾疾病、糖尿病性肾疾病和肾纤维化。本公开还提供了为合成中间

体的化合物。

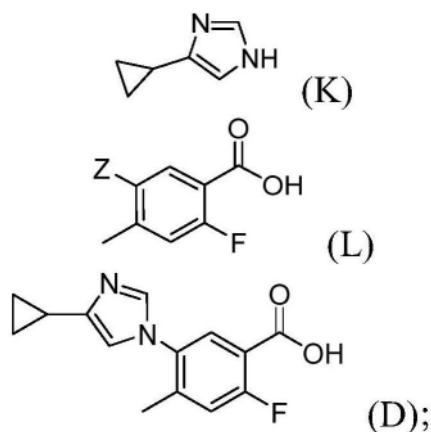


1. 制备式(A)化合物、或其盐的方法:

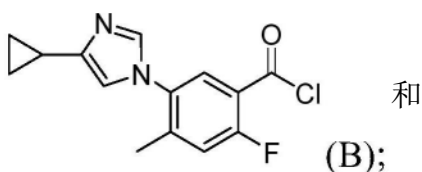


所述方法包括下面的步骤:

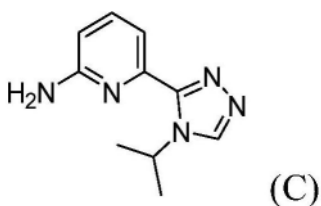
(a) 在足以形成式(D)化合物或其水合物或盐的反应条件下,使式(K)化合物或其盐与式(L)化合物接触:



(b) 在足以形成式(B)化合物或其盐的反应条件下,氯化式(D)化合物或其水合物或盐:



(c) 在足以产生式(A)化合物的反应条件下,使式(B)化合物或其盐与式(C)化合物或其盐接触:



其中Z为离去基团。

2. 根据权利要求1的方法,其中Z是卤素、三氟甲磺酸酯基团、甲苯磺酸酯基团、硼酸酯基团或硼酸基团。

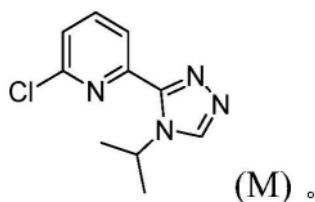
3. 根据权利要求2的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括碱。

4. 根据权利要求2的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括催化剂。

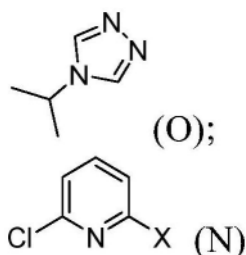
5. 根据权利要求2的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈、二甲苯、丙腈、二噁烷和甲苯的溶剂。

6. 根据权利要求2的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约80℃至约150℃的温度,其中术语“约”表示指示量±10%。

7. 根据权利要求2的方法,其中Z包括硼酸酯基团或硼酸基团。
8. 根据权利要求7的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括铜试剂和碱。
9. 根据权利要求7的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自甲醇、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂。
10. 根据权利要求7的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约23℃至约100℃的温度,其中术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$ 。
11. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括氯化试剂。
12. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。
13. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度,其中术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$ 。
14. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括有机碱。
15. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。
16. 根据权利要求1的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度,其中术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$ 。
17. 根据权利要求1的方法,其中式(C)化合物的制备包括:
- (d) 在足以形成式(C)化合物或其盐的反应条件下,转化式(M)化合物:



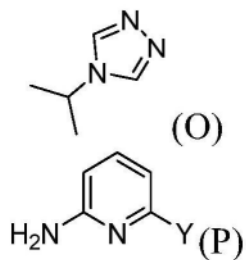
18. 根据权利要求17的方法,其中式(M)化合物的制备包括:
- (e) 在足以形成式(M)化合物的反应条件下,使式(O)化合物与式(N)化合物接触:



其中X是卤素、三氟甲磺酸酯基团或三氟甲磺酸根。

19. 根据权利要求18的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括催化剂。
20. 根据权利要求18的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括碱。
21. 根据权利要求18的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。
22. 根据权利要求18的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括约80℃至约150℃的温度,其中术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$ 。
23. 根据权利要求1的方法,其中式(C)化合物的制备包括:
- (d) 在足以形成式(C)化合物或其盐的反应条件下,使式(O)化合物与式(P)化合物接

触：



其中Y是卤素、三氟甲磺酸酯基团或三氟甲磺酸根。

24. 根据权利要求23的方法, 其中所述步骤(d)的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈、N-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、丁腈、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙醚和甲苯的溶剂。

25. 根据权利要求23的方法, 其中所述步骤(d)的反应条件包括约 80°C 至约 150°C 的温度, 或约 -78°C 至约 40°C 的第一温度, 和约 80°C 至约 140°C 的第二温度, 其中术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$ 。

制备ASK1抑制剂的方法

[0001] 本申请是申请日为2015年12月22日,申请号为201580070610.1(PCT申请号为PCT/US2015/067511),发明名称为:“制备ASK1抑制剂的方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 依据35U.S.C.§119(e),本申请要求2014年12月23日提交的美国临时申请62/096,391和2015年12月17日提交的美国临时申请62/269,064的权益,将其全部内容并入本申请中作为参考。

技术领域

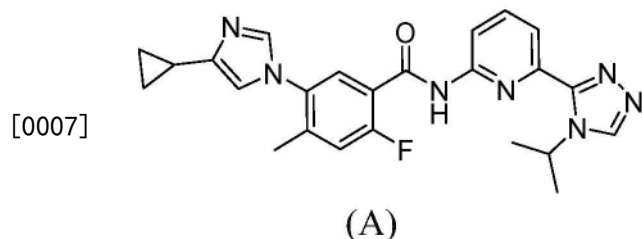
[0004] 本发明通常涉及用于制备治疗凋亡信号调节激酶1(“ASK1”)介导的疾病的化合物的有机合成方法领域以及由此制备的合成中间体。

背景技术

[0005] 作为ASK1信号传导抑制剂的治疗剂有可能补救或改善需要治疗疾病或病症(如神经退行性疾病、心血管疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病和代谢紊乱)的患者的生命。特别地,ASK1抑制剂具有治疗心肾疾病的潜力,所述心肾疾病包括肾疾病、糖尿病性肾疾病、慢性肾疾病、纤维化疾病(包括肺和肾纤维化)、呼吸系统疾病(包括肺动脉高压(PAH)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和急性肺损伤)、急性和慢性肝病。需要改进或替代的方法来制备有效的化合物,该化合物显示对于治疗与ASK1激活相关的疾病具有改善的药代动力学和/或药效学特征。

发明内容

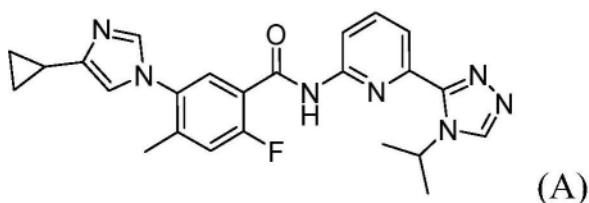
[0006] 5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲酰胺,也称为5-((4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(式(A)化合物),具有下式:



[0008] 该化合物已被证明具有ASK-1抑制活性(美国专利号8,742,126,其全部内容通过引用并入本文)。本公开提供了制备式(A)化合物或其盐或溶剂合物的方法。

[0009] 在一个实施方案中,提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

[0010]

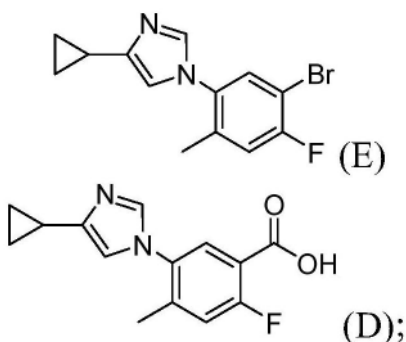


(A)

[0011] 所述方法包括下面的步骤:

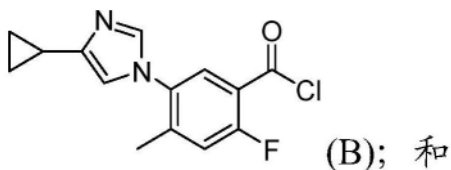
[0012] (a) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式 (E) 化合物或其盐:

[0013]



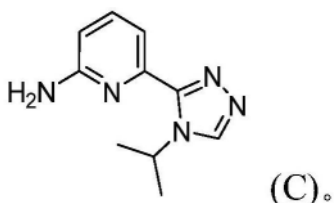
[0014] (b) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

[0015]



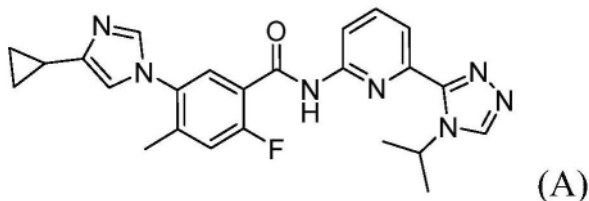
[0016] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0017]



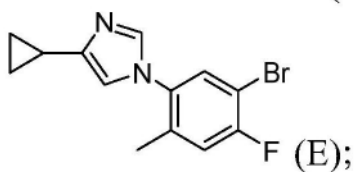
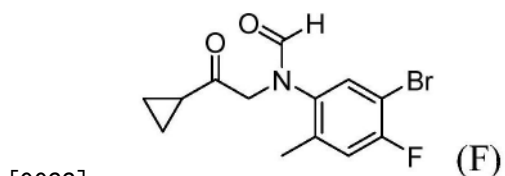
[0018] 在另一个实施方案中,提供了制备式 (A) 化合物、其盐或溶剂合物的方法:

[0019]

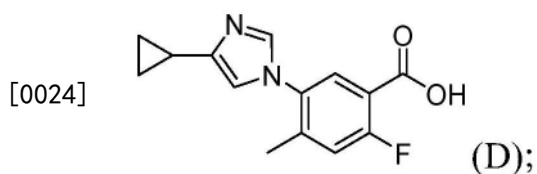


[0020] 所述方法包括下面的步骤:

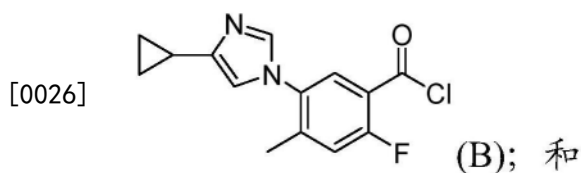
[0021] (a) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下,环化式 (F) 化合物:



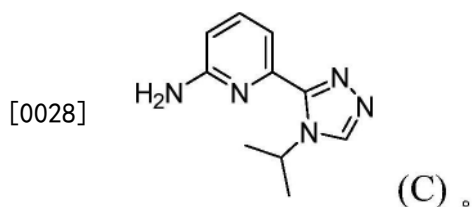
[0023] (b) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:



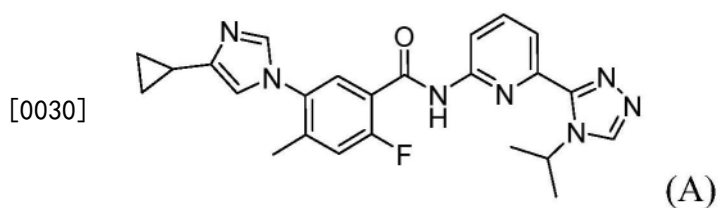
[0025] (c) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0027] (d) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

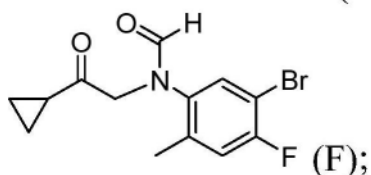
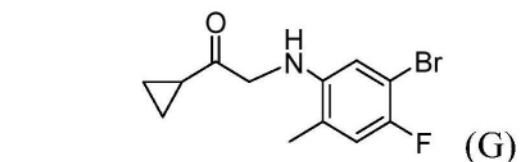


[0029] 在另一个实施方案中, 提供了制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

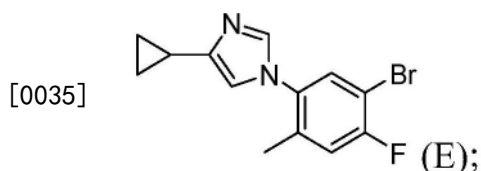


[0031] 所述方法包括下面的步骤:

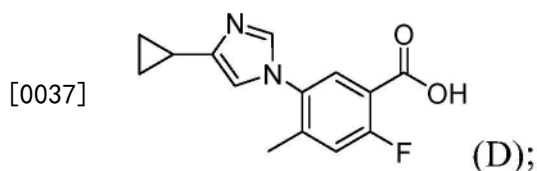
[0032] (a) 在足以形成式 (F) 化合物的反应条件下, 甲酰化式 (G) 化合物:



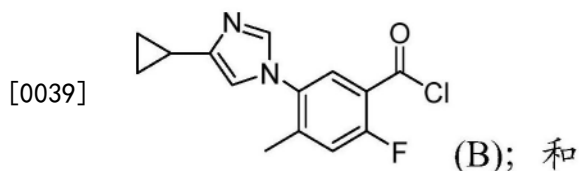
[0034] (b) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:



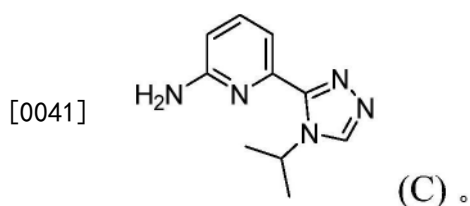
[0036] (c) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:



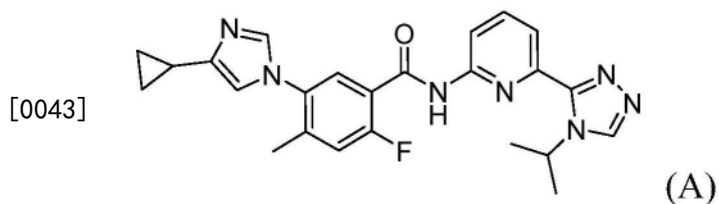
[0038] (d) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



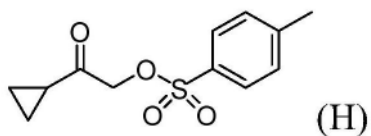
[0040] (e) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



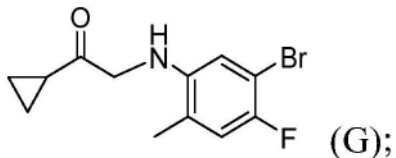
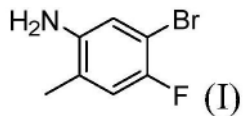
[0042] 在另一个实施方案中, 提供了制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:



[0044] (a) 在足以形成式 (G) 化合物的反应条件下, 使式 (H) 化合物与式 (I) 化合物接触:



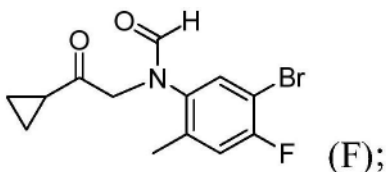
[0045]



[0046]

(b) 在足以形成式 (F) 化合物的反应条件下, 甲酰化式 (G) 化合物:

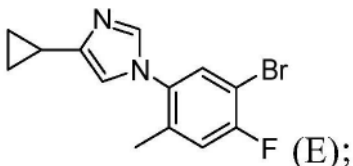
[0047]



[0048]

(c) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:

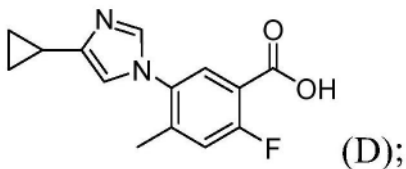
[0049]



[0050]

(d) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:

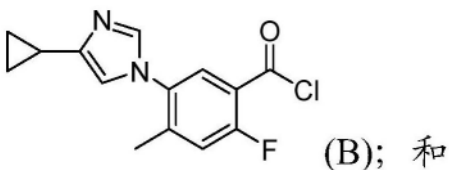
[0051]



[0052]

(e) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

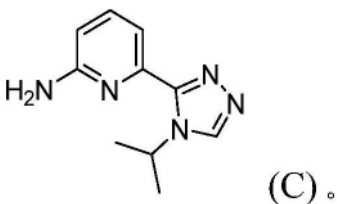
[0053]



[0054]

(f) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

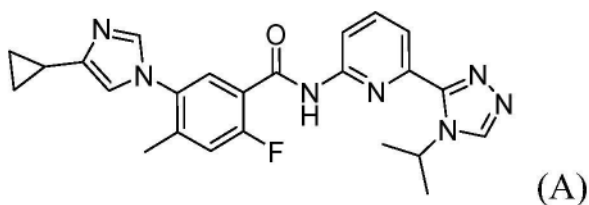
[0055]



[0056]

在另一个实施方案中, 提供了制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

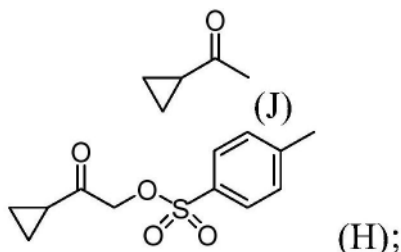
[0057]



(A)

[0058] (a) 在足以形成式 (H) 化合物的反应条件下, 对甲苯磺酰氧基化 (tosyloxylating) 式 (J) 化合物:

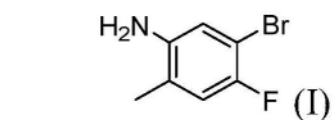
[0059]



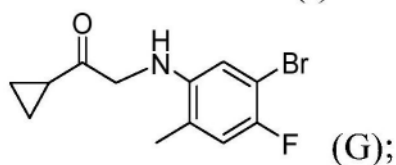
(H);

[0060] (b) 在足以形成式 (G) 化合物的反应条件下, 使式 (H) 化合物与式 (I) 化合物接触:

[0061]



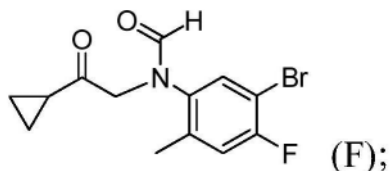
(I)



(G);

[0062] (c) 在足以形成式 (F) 化合物的反应条件下, 甲酰化式 (G) 化合物:

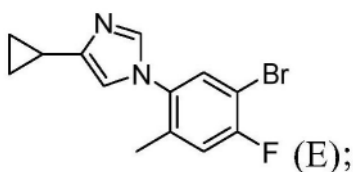
[0063]



(F);

[0064] (d) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:

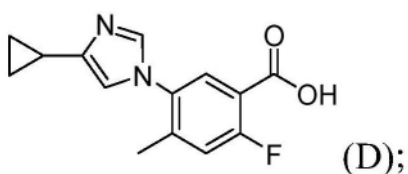
[0065]



(E);

[0066] (e) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:

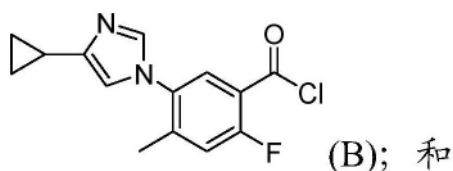
[0067]



(D);

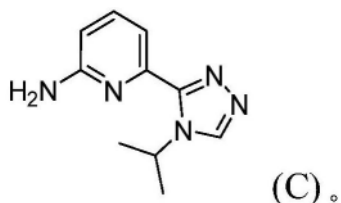
[0068] (f) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

[0069]



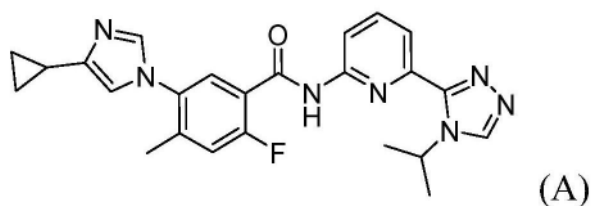
[0070] (g) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0071]



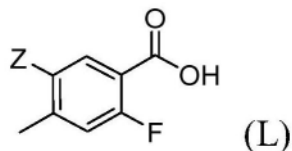
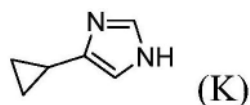
[0072] 在另一个实施方案中,提供了制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

[0073]

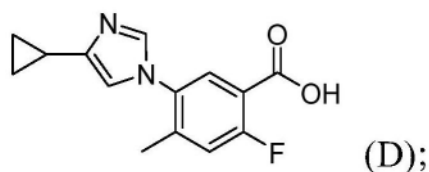


[0074] (a) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,使式 (K) 化合物或其盐与式 (L) 化合物接触:

[0075]



[0076]



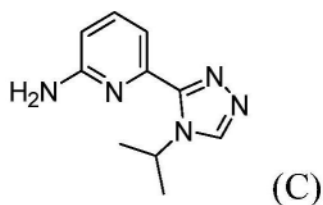
[0077] (b) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

[0078]



[0079] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0080]



[0081] 其中Z为离去基团。

[0082] 在另一个实施方案中,提供了制备式(D)化合物、或其水合物、溶剂合物或盐的方法:

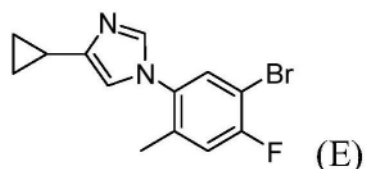
[0083]



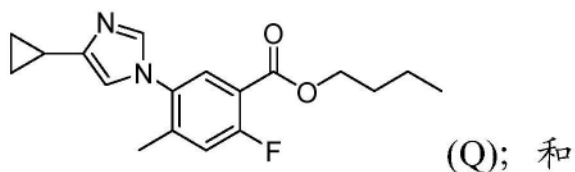
[0084] 所述方法包括下面的步骤:

[0085] (a) 在足以形成式(Q)化合物的反应条件下,烷氧基羰基化式(E)化合物或其盐:

[0086]



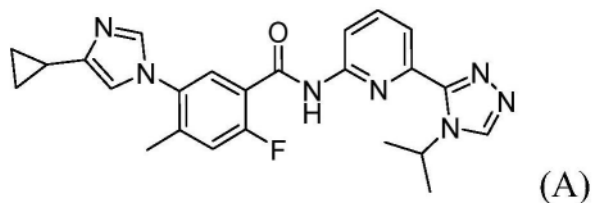
[0087]



[0088] (b) 在足以形成式(D)化合物、其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,水解式(Q)化合物。

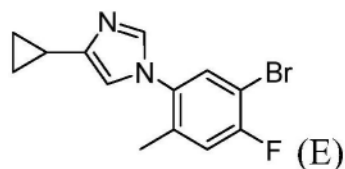
[0089] 在另一个实施方案中,提供了制备式(A)化合物或其盐或溶剂合物的方法:

[0090]

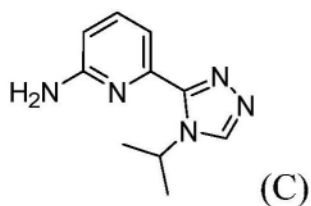


[0091] 所述方法包括下面的步骤:

[0092] (a) 在足以形成式(A)化合物的反应条件下,使式(E)化合物或其盐与式(C)化合物或其盐接触:

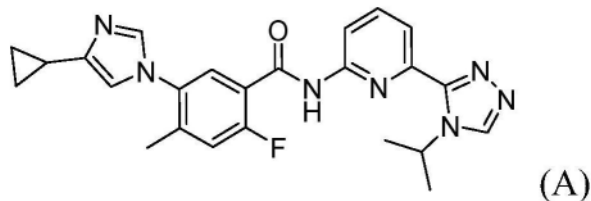


[0093]



[0094] 在一个实施方案中,提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

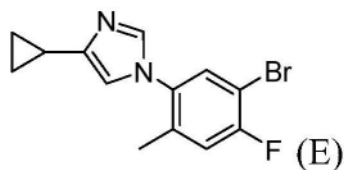
[0095]



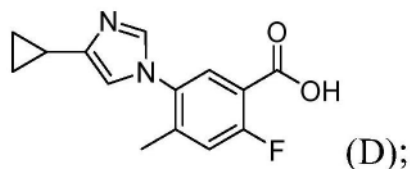
[0096] 所述方法包括下面的步骤:

[0097] (a) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式(E)化合物或其盐:

[0098]

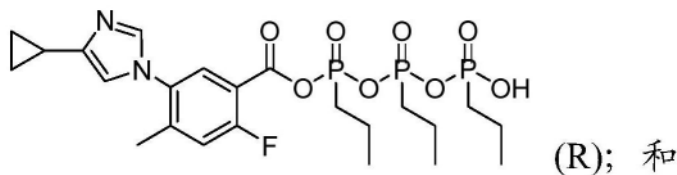


[0099]



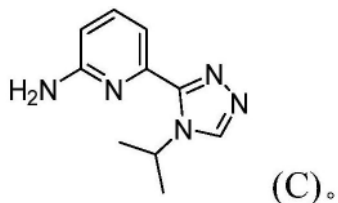
[0100] (b) 在足以形成式(R)化合物的反应条件下,将式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐与丙基膦酸酐接触:

[0101]



[0102] (c) 在足以产生式(A)化合物的反应条件下,使式(R)化合物或其盐与式(C)化合物或其盐接触:

[0103]



[0104] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐酸盐

(式(D-a)化合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:7.3、22.3、23.4、23.9和 $26.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0105] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐酸盐(式(D-a)化合物晶型II),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、12.1、25.7和 $26.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0106] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸水合物(式(D)化合物水合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:9.5、20.4、24.3、26.5和 $28.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0107] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、15.2、21.5和 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0108] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型II),其特征在于计算的X射线粉末衍射图包括以下峰:8.4、13.6和 $15.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0109] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型III),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:10.3、17.1、18.0和 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-K α 辐射测定。

[0110] 公开的本发明在全文中进行描述。此外,本发明的具体实施方案如本文所公开。

附图说明

[0111] 图1显示了式(D-a)化合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0112] 图2显示式(D-a)化合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0113] 图3显示式(D-a)化合物晶型I的热重分析(TGA)。

[0114] 图4显示式(D-a)化合物晶型II的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0115] 图5显示式(D-a)化合物晶型II的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0116] 图6显示了式(D-a)化合物晶型II的热重分析(TGA)。

[0117] 图7显示式(D)化合物水合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0118] 图8显示式(D)化合物水合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0119] 图9显示了式(D)化合物水合物晶型I的热重分析(TGA)。

[0120] 图10显示式(D)化合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0121] 图11显示式(D)化合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0122] 图12显示了式(D)化合物晶型I的热重分析(TGA)。

[0123] 图13显示式(D)化合物晶型III的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0124] 图14显示式(D)化合物晶型III的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0125] 图15显示了式(D)化合物晶型III的热重分析(TGA)。

[0126] 图16显示式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的热重分析(TGA)。

[0127] 图17显示式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线。

[0128] 图18显示式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0129] 发明详述

[0130] 定义和一般参数

[0131] 如在本发明书中所使用的,以下单词和短语通常意在具有如下阐明的含义,除非它们在上下文中另外指明。

[0132] 术语“烷基”指的是一价支链或非支链的饱和烃链,其具有1至20个碳原子,或1至15个碳原子,或1至10个碳原子,或1至8个碳原子,或1至6个碳原子或1至4个碳原子。该术语例如是甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,叔丁基,正己基,正癸基,十四烷基等。

[0133] 术语“取代的烷基”指的是:

[0134] 1) 如上所定义的烷基,其具有1、2、3、4或5个选自下列的取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基):烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯基氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫基、杂芳基硫基、杂环基硫基、巯基、烷基硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳基氧基、杂环基、杂环基氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-S(0)-烷基、-S(0)-环烷基、-S(0)-杂环基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)₂-烷基、-S(0)₂-环烷基、-S(0)₂-杂环基、-S(0)₂-芳基和-S(0)₂-杂芳基。除非另有定义,所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,和-S(0)_nR^a,其中R^a为烷基、芳基或杂芳基,n为0、1或2;或

[0135] 2) 如上所定义的烷基,其被1-10个原子(例如,1、2、3、4或5个原子)所间隔,所述原子独立地选自氧、硫和NR^a,其中R^a选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基。所有的取代基可以任选地被下列基团进一步取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(0)_nR^a,其中R^a为烷基、芳基或杂芳基,n为0、1或2;或

[0136] 3) 如上所定义的烷基,其既具有1、2、3、4或5个如上所定义的取代基,其也被1-10个如上所定义的原子(例如,1、2、3、4或5个原子)所间隔。

[0137] 术语“低级烷基”指的是一价支链的或非支链的饱和烃链,其具有1、2、3、4、5或6个碳原子。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等示例性说明。

[0138] 术语“取代的低级烷基”指的是如上所定义的低级烷基,其具有1-5个取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基),如对于取代的烷基或低级烷基所定义,其被1、2、3、4或5个如对于取代的烷基或如上所定义的低级烷基所定义的原子所间隔,其既具有1、2、3、4或5个如上所定义的取代基也被如上所定义的1、2、3、4或5个原子所间隔。

[0139] 术语“亚烷基”指的是二价支链的或非支链的饱和烃链,在一些实施方案中,其具有1-20个碳原子(例如,1-10个碳原子或1、2、3、4、5或6个碳原子)。该术语通过基团如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基异构体(例如,-CH₂CH₂CH₂-和-CH(CH₃)CH₂-)等示例性说明。

[0140] 术语“取代的亚烷基”指的是如上所定义的亚烷基,其具有1-5个取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基),如对于取代的烷基所定义。

[0141] 术语“烯基”指的是一价支链的或非支链的不饱和烃基,其具有2-20个碳原子(在

一些实施方案中,2-10个碳原子,例如,2-6个碳原子)且具有1-6个碳-碳双键,例如,1、2或3个碳-碳双键。在一些实施方案中,烯基包括乙烯基(ethenyl)(或乙烯基(vinyl),即 $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基(或烯丙基,即 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)等。

[0142] 术语“取代的烯基”指的是如上所定义的烯基,其具有1-5个如对于取代的烷基所定义的取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基)。

[0143] 术语“烷氧基”指的是基团 $\text{R}-\text{O}-$,其中R为烷基或 $-\text{Y}-\text{Z}$,其中Y为亚烷基且Z为烯基或炔基,其中烷基、烯基和炔基如文中所定义。在一些实施方案中,烷氧基为烷基- $\text{O}-$,包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0144] 术语“炔基”指的是一价不饱和烃,在一些实施方案中,其具有2-20个碳原子(在一些实施方案中,2-10个碳原子,例如,2-6个碳原子)且具有1-6个碳-碳叁键,例如,1、2或3个碳-碳叁键。在一些实施方案中,炔基包括乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基(或丙炔基,即 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)等。

[0145] 术语“环烷基”是指具有单个环状环或多个稠环的3至20个碳原子或3至10个碳原子的环状烷基。这样的环烷基包括例如单环结构,例如环丙基,环丁基,环戊基,环辛基等,或多个环结构如金刚烷基和双环[2.2.1]庚基,或与芳基稠合的环烷基例如茚满基等,条件是连接点是通过所述环烷基的。

[0146] 术语“环烯基”是指具有单个环状环或多个稠环且具有至少一个双键(在一些实施方案中,为1至2个双键)的3-20个碳原子的环状烷基。

[0147] 术语“取代的环烷基”和“取代的环烯基”指的是环烷基或环烯基,其具有1、2、3、4或5个选自下列的取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基):烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯基氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫基、杂芳基硫基、杂环基硫基、巯基、烷基硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳基氧基、杂环基、杂环基氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 环烷基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 杂环基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 芳基和 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 杂芳基。术语“取代的环烷基”也包括环烷基,其中该环烷基的一个或多个环碳原子具有连接在其上的氧代基团。此外,环烷基或环烯基上的取代基可连接至取代的环烷基或环烯基与6,7-环体系连接的连接点相同碳原子上或为其孪位。除非另有定义,所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基所取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{\text{a}}$,其中 R^{a} 为烷基、芳基或杂芳基,n为0、1或2。

[0148] 术语“环烷氧基”指的是基团环烷基- $\text{O}-$ 。

[0149] 术语“环烯基氧基”指的是基团环烯基- $\text{O}-$ 。

[0150] 术语“芳基”指的是具有单环(例如,苯基)或多环(例如,联苯)或多个稠合环(例如,萘基、茱基和蒽基)的6-20个碳原子的芳香碳环。在一些实施方案中,芳基包括苯基、茱基、萘基、蒽基等。

[0151] 除非对于芳基取代基另有定义,此类芳基可任选被1、2、3、4或5个选自下列的取代基(在一些实施方案中,1、2或3个取代基)所取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯

基、环烷氧基、环烯基氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫基、杂芳基硫基、杂环基硫基、烷基硫基、芳基、芳基氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳基氧基、杂环基、杂环基氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-S(0)-烷基、-S(0)-环烷基、-S(0)-杂环基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)₂-烷基、-S(0)₂-环烷基、-S(0)₂-杂环基、-S(0)₂-芳基和-S(0)₂-杂芳基。除非另有定义，所有的取代基可任选地进一步被1、2或3个选自下列的取代基所取代：烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，和-S(0)_nR^a，其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，n为0、1或2。

[0152] 术语“芳基氧基”指的是基团芳基-O-，其中所述的芳基如上所定义且包括也如上所定义的任选取代的芳基。

[0153] 术语“杂环基”、“杂环”或“杂环的”指的是具有单环或多稠环的一价饱和基团，在该环内具有1至40个碳原子和选自氮、硫、磷和/或氧的1至10个杂原子，和1至4个杂原子。在一些实施方案中，所述“杂环基”、“杂环”或“杂环的”基团通过环内的杂原子之一连接到分子的剩余部分。

[0154] 对于杂环取代基的定义，除非另有限定，该杂环基可任选被1-5个取代基（在一些实施方案中，为1、2或3个取代基）取代，所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯基氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、硫醇、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-S(0)-烷基、-S(0)-环烷基、-S(0)-杂环基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)₂-烷基、-S(0)₂-环烷基、-S(0)₂-杂环基、-S(0)₂-芳基和-S(0)₂-杂芳基。此外，杂环基上的取代基可连接至取代的杂环基与6,7-环体系连接的连接点相同碳原子上或为其邻位。除非另有定义，否则所有取代基可任选进一步被1、2或3个选自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(0)_nR^a（其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，且n为0、1或2）的取代基进一步取代。杂环基的实例包括四氢呋喃基、吗啉代、哌啶基等。

[0155] 术语“杂环基氧基”指的是基团-O-杂环基。

[0156] 术语“杂芳基”是指包含单环或多环的基团，在至少一个环内包含1至15个碳原子和1至4个选自氧、氮和硫的杂原子。术语“杂芳基”是术语“芳香杂芳基”和“部分饱和的杂芳基”的总称。术语“芳香杂芳基”是指其中至少一个环是芳香族的杂芳基，而不考虑连接点。芳香杂芳基的实例包括吡咯、噻吩、吡啶、喹啉、蝶啶。

[0157] 术语“部分饱和的杂芳基”是指具有等效于基础芳香族杂芳基结构的杂芳基，其在所述基础芳香族杂芳基的芳香环中具有一个或多个双键是饱和的。部分饱和的杂芳基的实例包括二氢吡咯、二氢吡啶、色满、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基等。

[0158] 除非对于杂芳基取代基另有定义，此类杂芳基团可任选被1-5个选自下列的取代基（在一些实施方案中，1、2或3个取代基）所取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯基氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫基、杂芳基硫

基、杂环基硫基、硫基、烷基硫基、芳基、芳基氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳基氧基、杂环基、杂环基氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-S(0)-烷基、-S(0)-环烷基、-S(0)-杂环基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)₂-烷基、-S(0)₂-环烷基、-S(0)₂-杂环基、-S(0)₂-芳基和-S(0)₂-杂芳基。除非另有定义，所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代：烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(0)_nR^a，其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，n为0、1或2。该杂芳基可具有单环（例如吡啶基或呋喃基）或多稠环（例如吲哚基、苯并噻唑或苯并噻吩基）。含氮杂环基和杂芳基的实例包括但不限于吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡唑、吡唑、吡啶、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噌啉、蝶啶、呋唑、呋啉、菲啶、吡啶、邻二氮菲、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉等以及含氮的N-烷氧基-杂芳基化合物。

[0159] 术语“杂芳基氧基”指的是基团杂芳基-O-。

[0160] 术语“苄基”指的是基团-CH₂-C₆H₅。

[0161] 术语“氨基”指的是基团-NH₂。

[0162] 术语“胺”指的是取代的氨基、烷基胺、二烷基胺或三烷基胺基团。

[0163] 术语“取代的氨基”指的是基团-NRR，其中各个R独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，条件是两个R不同时为氢或基团-Y-Z，其中Y为任选取代的亚烷基，且Z为烯基、环烯基或炔基。除非另有定义，所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代：烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(0)_nR^a，其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，n为0、1或2。

[0164] 术语“烷基胺”指的是R-NH₂，其中R为任选取代的烷基。

[0165] 术语“二烷基胺”指的是R-NHR，其中各个R独立地为任选取代的烷基。

[0166] 术语“三烷基胺”指的是NR₃，其中各个R独立地为任选取代的烷基。

[0167] 术语“氰基”指的是基团-CN。

[0168] 术语“叠氮基”指的是基团 $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}=\text{N}^{\ominus}$ 。

[0169] 术语“硝基”指的是基团-NO₂。

[0170] 术语“酮基”或“氧代基”指的是基团=O。

[0171] 术语“羧基”指的是基团-C(0)-OH。

[0172] 术语“酯”指的是基团-C(0)OR，其中R为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其可任选被下列基团进一步取代：烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基或-S(0)_nR^a，其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，n为0、1或2。

[0173] 术语“酰基”表示基团-C(0)R，其中R为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。除非另有定义，所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代：烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(0)_nR^a，其中R^a为烷基、芳基或杂芳基，n为0、1或2。

[0174] 术语“羧基烷基”指的是基团-C(0)O-烷基或-C(0)O-环烷基，其中烷基和环烷基如文本中所定义，且可任选地被下列基团进一步取代：烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基

羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0175] 术语“氨基羰基”指的是基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, 其中各个 R 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 或其中两个 R 连接在一起形成杂环基团(例如, 吗啉代)。除非另有定义, 所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0176] 术语“酰基氧基”指的是基团 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}$, 其中 R 为烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。除非另有定义, 所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0177] 术语“酰基氨基”指的是基团 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, 其中各个 R 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。除非另有定义, 所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0178] 术语“烷氧基羰基氨基”指的是基团 $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})\text{OR}$, 其中 R 为烷基, R^d 为氢或烷基。除非另有定义, 各个烷基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0179] 术语“氨基羰基氨基”指的是基团 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, 其中 R^c 为氢或烷基, 各个 R 为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。除非另有定义, 所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0180] 术语“巯基”指的是基团 $-\text{SH}$ 。

[0181] 术语“硫代羰基”指的是基团 $=\text{S}$ 。

[0182] 术语“烷基巯基”指的是基团 $-\text{S}-$ 烷基。

[0183] 术语“杂环基巯基”指的是基团 $-\text{S}-$ 杂环基。

[0184] 术语“芳基巯基”指的是基团 $-\text{S}-$ 芳基。

[0185] 术语“杂芳基巯基”指的是基团 $-\text{S}-$ 杂芳基, 其中所述的杂芳基如上所定义, 包括如上所定义的任选取代的杂芳基。

[0186] 术语“氨基磺酰基”指的是基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}$, 其中各个 R 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。除非另有定义, 所有的取代基可任选地被1、2或3个选自下列的取代基进一步取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 其中 R^a 为烷基、芳基或杂芳基, n 为0、1或2。

[0187] 术语“羟基(hydroxy或hydroxyl)”指的是基团 $-\text{OH}$ 。

[0188] 术语“羟基氨基”指的是基团 $-\text{NHOH}$ 。

[0189] 术语“烷氧基氨基”指的是基团-NHOR,其中R为任选取代的烷基。

[0190] 术语“卤素”或“卤代”指的是氟、氯、溴和碘。

[0191] “离去基团”包括在化学反应期间可以从共价键分离一对电子到反应碳原子的分子片段。

[0192] “任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,以及该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和其不发生的情形。

[0193] “取代的”基团包括其中一价取代基连接至被取代的基团的一个原子(例如,形成支链)的实施方案,以及也包括其中该取代基可为连接至被取代的基团的两个相邻原子的二价桥连基团,从而在被取代基团上形成稠合环的实施方案。

[0194] 当给定基团(部分)在本申请中被描述为连接至第二基团且连接位点没有明确时,该给定基团可以在其任一可连的位点上连接至第二基团的任一可连的位点。例如,“低级烷基-取代的苯基”,当连接位点没有明确时,该低级烷基基团的任一可连的位点可以连接至苯基的任一可连位点。因此,“可连位点”为基团在该处的氢可被取代基置换的位置。

[0195] 可以理解,在上面定义的所有取代的基团中,通过将取代基定义为具有取代基的取代基(例如具有取代的芳基作为取代基的取代的芳基,其本身被取代的芳基取代等)而得到的聚合物不意包括在本文中。同样,并不包括无限数目的取代基,无论取代基相同或不同。在该情况下,此类取代基的最大数目为3。因此,各个上述定义受到限制,例如,取代的芳基限于-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0196] 给定通式的化合物意欲包括本发明化合物,和该化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、异构体、互变异构体、溶剂合物、同位素、水合物、多晶型物和前药。此外,本发明的化合物可以包括一个或多个不对称中心,且可以制备为外消旋混合物或单个对映异构体或非对映异构体。给定式的任何给定化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目(可能存在 2^n 个立体异构体,其中 n 为不对称中心的数目)。单个立体异构体可以通过在一些适当的合成阶段拆分中间体的外消旋或非-外消旋混合物或通过常规方法拆分该化合物而得到。单个立体异构体(包括单个对映异构体和非对映异构体)以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物也包括在本发明的范围内,其所有的均通过本说明书中的结构来描述,除非另有指定。

[0197] “异构体”为具有相同分子式的不同化合物。异构体包括立体异构体、对映异构体和非对映异构体。

[0198] “立体异构体”为仅在原子空间排列方式不同的异构体。

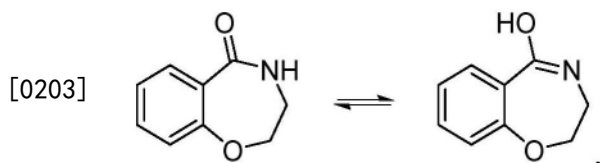
[0199] “对映异构体”为彼此为非重合的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。当合适时,术语“(±)”用于指定外消旋混合物。

[0200] “非对映异构体”为具有至少两个不对称原子的立体异构体,但其彼此之间不为镜像。

[0201] 绝对立体化学根据Cahn Ingold Prelog R S system确定。当化合物为纯的对映异构体时,在各个手性碳原子的立体化学可以通过R或S具体指定。其中绝对构型未知的拆分化合物指定为(+)或(-),取决于其在钠D线的波长下旋转偏振光的平面的方向(右旋-或左旋)。

[0202] 一些化合物存在“互变异构体”或“互变体”。互变异构体彼此之间相互平衡。例如,

含酰胺的化合物可与亚胺酸互变异构体平衡存在。不管所示的哪种互变异构体,并且不管互变异构体之间的平衡的性质如何,本领域普通技术人员都理解该化合物包括酰胺和亚胺酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物应理解为包括它们的亚胺酸互变异构体。类似地,含亚胺酸的化合物应理解为包括它们的酰胺互变异构体。含酰胺和含亚胺酸的互变异构体的非限制实例显示如下:



[0204] 术语“多晶型”指的是晶体化合物的不同的晶体结构。不同的多晶型可由结晶堆叠的不同(堆叠的多态性)而造成或在相同分子的不同构象异构体之间的堆叠不同(构象多态性)而造成。

[0205] 术语“溶剂合物”指的是由化合物和溶剂结合形成的络合物。

[0206] 术语“水合物”指的是由化合物和水结合形成的络合物。

[0207] 术语“前药”指的是包含在体内可以转化和/或可以自分子的剩余部分剥离从而得到活性药物的化学基团的化合物、其药学上可接受的盐或其生物学活性代谢物。

[0208] 本申请中所给出的任何通式或结构也意欲代表为化合物的非标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本申请中给出的通式所描述的结构,除了一个或多个原子被具有选择的原子质量或质量数的原子所置换。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,但不限于²H(氘、D)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl和¹²⁵I。本发明包括多种同位素标记的本发明化合物,例如那些放射性同位素如³H、¹³C和¹⁴C掺入其中的化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定或用于患者的放射性治疗。

[0209] 本公开还包括其中1至n个(其中n为分子中的氢的数目)连接至碳原子的氢被氘置换的化合物。此类化合物显示出对代谢的抗性增强,因此用于增加式I化合物的半衰期(当给药至哺乳动物时)。参见例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527 (1984)。此类化合物通过本领域中已知的方法合成,例如,通过使用其中一个或多个氢原子已经被氘置换的起始原料。

[0210] 氘标记的或取代的本发明的治疗性化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)性质,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。使用较重同位素(例如氘)的取代可以基于较大的代谢稳定性提供一些治疗优势,例如体内半衰期增加、降低的剂量需求和/或治疗指数改善。¹⁸F标记的化合物可以用于PET或SPECT研究。同位素标记的本发明化合物及其前药通常通过利用下文中描述的合成路线或实施例和制备中描述的步骤来制备,其中将非同位素标记的试剂替换为便利可得同位素标记的试剂。可以理解,本申请中的氘可以视为该化合物的取代基。

[0211] 此类较重同位素(具体的为氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。在本发明化合物中,任何没有具体指定为特定同位素的原子意味着其代表该原子的任何稳定的同位素。除非另有说明,当某一位置具体指定为“H”或“氢”时,应当理解,该位置为具有其天然丰

度同位素组成的氢。因此,在本发明的化合物中,任何被具体指定为氘(D)的原子意味着代表氘。

[0212] 在多种情况下,由于存在氨基和/或羧基或类似基团,本发明的化合物能够形成酸和/或碱“盐”。在一些情况下,给定化合物的“盐”是药学上可接受的盐。术语给定化合物的“药学上可接受的盐”指的是保留所给定化合物的生物学效力和性质的盐,且其不是生物学或其他方面所不希望的。

[0213] 碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。衍生自无机碱的盐包括(仅示例性的)钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐,例如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环基胺、二杂环基胺、三杂环基胺、混合的二-和三-胺,其中胺上的至少两个取代基为不同的且选自:烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环基等。还包括胺,其中两个或三个取代基一起与氨基氮形成杂环基或杂芳基。胺为通式结构 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$,其中单取代的胺在氮上的三个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})中两个为氢,二取代的胺在氮上的三个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})中一个为氢,而三取代的胺在氮上的三个取代基(R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32})都不是氢。 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 选自多种取代基,例如氢、任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基等。上面提及的胺指的是其中在氮上的一个、两个或三个取代基如名称中所列的化合物。例如,术语“环烯基胺”指的是环烯基- NH_2 ,其中“环烯基”如本文中所定义。术语“二杂芳基胺”指的是 $NH(\text{杂芳基})_2$,其中“杂芳基”如本申请中所定义等。适宜的胺的具体实例包括(仅示例性的)异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、氨基丁三醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0214] 酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等。衍生自有机酸的盐包括乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、丙酮酸盐、草酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐等。

[0215] 术语“反应条件”是指化学反应进行的物理和/或环境条件。术语“在足以……的条件下”或“在足以……的反应条件下”是指可以进行所需化学反应的反应条件。反应条件的实例包括但不限于以下的一种或多种:反应温度、溶剂、pH、压力、反应时间、反应物的摩尔比、碱或酸或催化剂的存在、辐射等。反应条件可以在使用该条件的特定化学反应之后命名,如偶联条件、氢化条件、酰化条件、还原条件等。大多数反应的反应条件是本领域技术人员通常已知的或可以容易地从文献中获得。可以在整个文中特别是下面的实施例中找到足以进行本文提供的化学转化的示例性反应条件。还可以考虑的是,反应条件可以包括除特定反应中列出的那些之外的试剂。

[0216] 术语“试剂”是指可以加入以引起化学反应的物质或化合物。

- [0217] 术语“氯化试剂”是指可以加入以进行氯化反应的化合物。
- [0218] 术语“铵试剂”是指铵化合物,包括但不限于乙酸铵、甲酸铵或氢氧化铵。
- [0219] 术语“铜试剂”是指铜化合物,包括但不限于 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 Cu_2O 和 CuBr 。
- [0220] 术语“添加剂”可以指可加入到化学反应中的化合物。
- [0221] 术语“偶联试剂”或“偶联剂”是指有助于使一种化合物与另一种化合物发生偶联反应的化合物。
- [0222] 术语“有机锂试剂”或“有机锂碱”是指含有碳-锂键的有机金属化合物。
- [0223] 术语“格氏试剂”是指具有有机基团和卤素的镁的化合物。
- [0224] 术语“配体”是指结合中心金属原子以形成配位络合物的离子或分子。
- [0225] 术语“有机碱”是作为碱的有机化合物。
- [0226] 术语“有机酸”是作为酸的有机化合物。
- [0227] 术语“催化剂”是指使化学反应以通常更快的速率或在不同于一般可能的条件(例如在较低的温度)下进行的化学物质。
- [0228] 术语“助催化剂”是指改善催化活性的化学物质。
- [0229] 如本文所用,在定量测量的上下文中使用的术语“约”表示指示量 $\pm 10\%$,或者指示量 $\pm 5\%$ 或指示量 $\pm 1\%$ 。
- [0230] 此外,本文所用的缩写具有如下的各自含义:

[0231]

$^{\circ}\text{C}$	摄氏度
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
Ac	乙酸根
Ac_2O	乙酸酐
Ad	1-金刚烷基
a-phos	芳香酰胺-衍生的膦
aq.	水溶液
ASK1	凋亡信号调节激酶 1
Bu	丁基
CyJohnPhos	(2-联苯)二环己基膦
d	双重峰
dba	二亚苄基丙酮
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0232]

DCM	二氯甲烷
DMAc	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMF-DPA	二甲基甲酰胺二正丙基缩醛
DMSO	二甲亚砷
Dpcb	二亚膦基环丁烯
Dppb	1,4-双(二苯基膦)丁烷
Dppe	1,2-双(二苯基膦)乙烷
Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
Dppp	1,3-双(二苯基膦)丙烷
DSC	差示扫描量热法
DVS	动态气相吸附
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
Equiv/eq.	当量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
H 或 hr(s)	小时
HOBt	羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
Hz	赫兹
IPA	异丙醇
IPAc/iPrOAc	乙酸异丙酯
<i>i</i> Pr/ <i>i</i> -Pr	异丙基
J	偶合常数
JohnPhos	(2-联苯)二叔丁基膦
KF	卡尔·费歇尔滴定法
Koser 试剂	羟基(对甲苯磺酰氧基)碘苯

[0233]

kV	千伏特
L	升
LRMS	低分辨质谱
m	多重峰
M	摩尔浓度
mA	毫安
Me	甲基
Mg 或 mg	毫克
MHz	兆赫兹
min	分钟
mL	毫升
Mmol 或 mmol	毫摩尔
MTBE	甲基叔丁基醚
NIS	N-碘琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
n-Pr/i-Pr	N-丙基
OTf	三氟甲磺酸酯
PdCl ₂ (AmPhos) ₂	双(二叔丁基(4-二甲基氨基丙基)膦)二氯化钯(II)
Ph	苯基
Pr	丙基
psig	磅力每平方英寸
<i>rac</i> -BINAP	(±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘
RT	室温
S	单峰
Sep	七重峰
T	三重峰
T3P®	丙基膦酸酐
t-Bu	叔丁基

[0234]

TFA	三氟乙酸
TGA	热重分析
THF	四氢呋喃
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
Ts	甲苯磺酰基
V 或 vol 或 vols	体积(mL/g)
Wt	重量
Xantphos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽
XRPD	X 射线粉末衍射
Δ	化学位移
μL	微升

[0235] 方法

[0236] 可以使用本文公开的方法及其常规改进来进行本发明的方法,根据本文的公开内容以及本领域熟知的方法,这些修改将是显而易见的。除了本文教导的之外,可以使用常规和熟知的合成方法。本文所述的典型化合物(例如具有由一个或多个式A、B、C、D、D-a、E、F、G、H、I、J、K、L、L-a、L-b、M、N、N-a、O、P、P-a、P-b、Q、R或其它式所描述的结构化合物或本文公开的化合物(例如编号化合物2-1、2-2等))的合成可以按照以下实施例所述来完成。如果可获得,试剂可以例如从Sigma Aldrich或其它化学品供应商处商购。

[0237] 根据本发明的化合物的典型实施方案可以利用以下描述的一般反应方案进行合成。根据本文的描述将会显而易见的是,一般方案可以通过用具有相似结构的其它物质代替起始原料来改变,从而生成相应不同的产物。合成的描述在下面提供了大量的实施例,说明起始原料如何变化以提供相应的产物。给定其中定义了取代基的所需产物,通常可以通过检查确定所需的起始原料。起始原料通常从商业来源获得或者使用公开的方法合成。为了合成本公开的实施方案的化合物,检测待合成的化合物的结构将提供每个取代基的鉴别。鉴于本文的实施例,最终产物的性质通常将通过简单的检查过程显现所需起始原料的特性。

[0238] 本公开的化合物可以使用例如下面的一般方法和过程由容易获得的起始原料制备。应当理解,在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其它工艺条件。最优的反应条件可随所用的具体反应物或溶剂而变化,但本领域技术人员通过常规优化程序可以确定该条件。

[0239] 另外,如本领域技术人员显而易见的,常规的保护基可能是必需的,以防止一些官能团发生不期望的反应。各种官能团的合适保护基以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件是本领域公知的。例如,许多保护基描述于T.W.Greene and G.M.Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York和文中引用的参考文献中。

[0240] 此外,本公开的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果需要,可将该化合物作为纯的立体异构体制备,或将其分离为纯的立体异构体,即作为独立的对映异构体或非对映异构体或作为立体异构体富集的混合物。除非另外说明,否则所有这些立体异构体(以及富集混合物)都被包括在本发明的范围内。可以使用例如本领域众所周知的任选的活性起始原料或立体选择性试剂制备纯的立体异构体(或富集混合物)。或者,可使用例如手性柱色谱、手性拆分剂等分离该化合物的外消旋混合物。

[0241] 下列反应的起始原料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的方法或其明显的修饰来制备。例如,许多起始原料可获自商业供应商,如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee,Wisconsin,USA)、Bachem (Torrance,California,USA)、Emka-Chemce或Sigma (St.Louis,Missouri,USA)。其它可通过标准参考文献中所述的操作或其显而易见的修改方案而制备,如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,Volumes 1-15 (John Wiley和Sons,1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,Volumes 1-5和Supplementals (Elsevier Science Publishers,1989)、organic Reactions,Volumes 1-40 (John Wiley和Sons,1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley和Sons,5th Edition,2001) 和Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.,1989)。

[0242] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在结合其进行描述的反应条件下是惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等)。除非有相反规定,在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选氮气下进行。

[0243] 在每个示例性的方案中,将反应产物彼此分离和/或与起始原料分离可能是有利的。每个步骤或一系列步骤的希望的产物被通过本领域常见的技术分离和/或纯化(下面称为分离)成所需的均质程度。典型地,这样的分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可以包括任意数目的方法,包括例如:反相和正相色谱法;尺寸排阻色谱法;离子交换色谱法;高、中和低压液相色谱法和设备;小规模的分析色谱;模拟移动床(SMB)和制备型薄层或厚层色谱,以及小规模薄层和快速色谱的技术。

[0244] 另一类分离方法涉及用选择与所述产物、未反应的起始材料、反应副产物等结合或分离的试剂处理混合物。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂,例如活性炭、分子筛、离子交换介质等。或者,试剂可以是酸(在碱性物质的情况下)、碱(在酸性物质的情况下)、结合试剂如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂如冠醚、液/液离子萃取试剂(LIX)等。

[0245] 选择适当的分离方法取决于所涉及的物质的性质。例如,蒸馏和升华中的沸点和分子量,色谱法中极性官能团的存在或不存在,多相萃取中的酸性和碱性介质中材料的稳定性等。本领域技术人员将应用最有可能实现期望分离的技术。

[0246] 基本上不含其立体异构体的单一立体异构体,例如对映体,可以通过外消旋混合物的拆分来得到,所述拆分使用例如使用光学活性的拆分试剂形成非对映异构体的方法(Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962), E.L.Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H., (1975) J.Chromatogr., 113: (3) 283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法分离和拆分,所述方法包括: (1) 与手性化合物形成离子性的非对映异构体盐,并通过分级结晶或其它方法分离; (2) 与手性衍生化试剂形成非对映异构体化合

物,分离非对映异构体,和转化成纯的立体异构体;和(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。

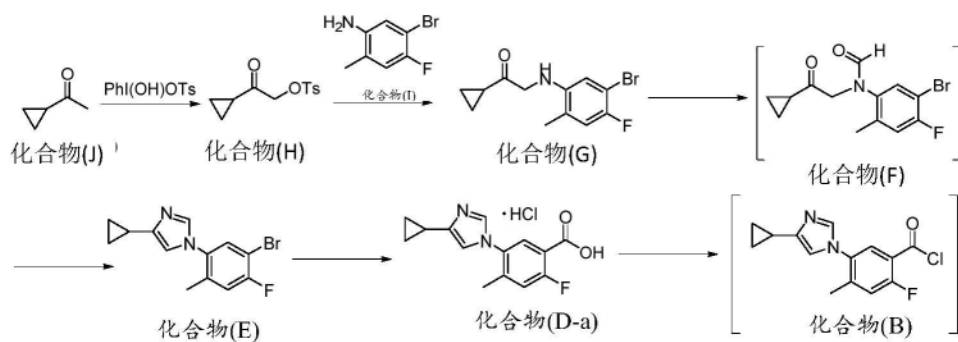
[0247] 根据方法(1),非对映异构体盐可以通过使对映体纯的手性碱例如马钱子碱(brucine)、奎宁、麻黄碱、土的宁、 α -甲基- β -苯基乙胺(苯丙胺)等与具有酸性官能团如羧酸和磺酸的不对称化合物反应而形成。可以通过分级结晶或离子色谱法诱导分离非对映异构体盐。为了分离氨基化合物的光学异构体,加入手性羧酸或磺酸,例如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可导致形成非对映异构体盐。

[0248] 或者,通过方法(2),将待拆分的底物与手性化合物的一种对映异构体反应以形成非对映异构体对(Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 第322页)。非对映异构体化合物可以通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生化试剂如薄荷基衍生物反应形成,然后分离非对映异构体并进行水解,得到游离的对映异构体富集的底物。确定光学纯度的方法包括在碱存在下制备外消旋混合物的手性酯,例如薄荷酯如(-)氯甲酸薄荷酯,或Mosher酯, α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165),并分析存在的两个阻转非对映异构体(atropisomeric diastereomers)的NMR波谱。阻转异构体化合物的稳定非对映异构体可通过下面方法分离和拆分:正相色谱法和反相色谱法,随后进行分离阻转异构体萘基-异喹啉的方法(Hoye, T., WO 96/15111)。根据方法(3),两个对映异构体的外消旋混合物可使用手性固定相的色谱法进行分离(*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378)。富集或纯化的对映异构体可以通过用于区别具有不对称碳原子的其它手性分子的方法例如旋光度和圆二色性来区分。

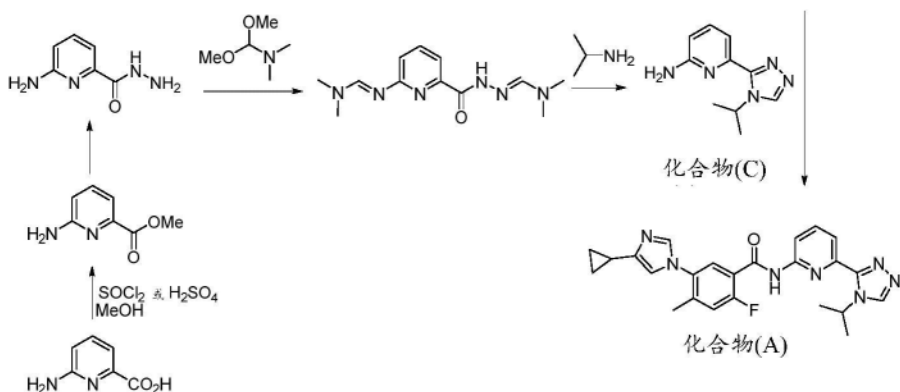
[0249] 如上所述,本公开在一些实施方案中提供了制备式(A)化合物的方法。

[0250] 方案1表示式(A)化合物的示例性合成,并且可以根据本文所述的实施方案进行。预期方案1中所示的示例性合成可能是特别有利的。例如,该合成(包括在合成的最后步骤)使用毒性较低的原料(即,使用化合物(H)代替其在甲苯磺酸酯位置具有溴的对应类似物),避免使用毒性试剂(即CuCN),并且使用毒性较小的溶剂(即使用二氯甲烷代替二氯乙烷)。合成还可以利用更温和的反应条件(即避免氰化反应所需的高温等),可以避免使用重金属,并且可能需要较少的纯化步骤(例如避免柱色谱法)。下面讨论方案1中使用的具体反应条件和试剂。

[0251] 方案1



[0252]



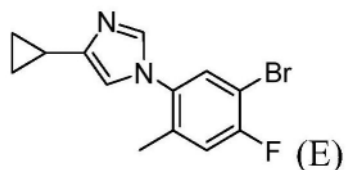
[0253] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

[0254]

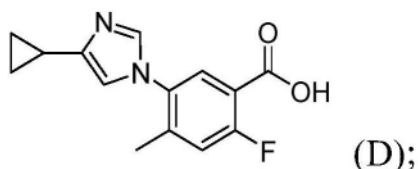


[0255] 所述方法包括下面的步骤:

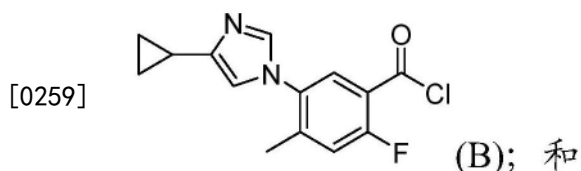
[0256] (a) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式(E)化合物或其盐:



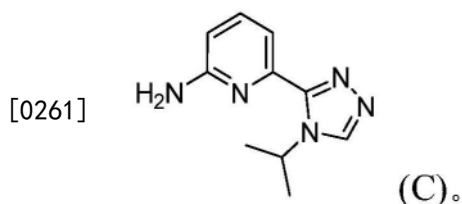
[0257]



[0258] (b) 在足以形成式(B)化合物或其盐的反应条件下,氯化式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0260] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0262] 在一些实施方案中,式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (B) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (D) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (D) 化合物是水合物。在一些实施方案中,式 (C) 化合物可以是三氟乙酸盐。

[0263] 在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括碱。在一些实施方案中,该碱可以是有机锂碱,例如 MeLi、n-BuLi、t-BuLi 和 sec-BuLi。在一些实施方案中,该碱可以是格氏碱 (例如 MeMgCl、i-PrMgCl、n-BuMgCl 和 PhMgCl)。在一些实施方案中,该碱可以是异丙基氯化镁。

[0264] 在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0265] 在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代,以及在第二温度下与 CO₂ 的反应。在一些实施方案中,第一温度为约 -20℃ 至约 40℃,第二温度为约 -10℃ 至约 50℃。在一些实施方案中,第一温度为约 -5℃ 至约 5℃,第二温度为约 10℃ 至约 20℃。

[0266] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有 DMF 的草酰氯、亚硫酰氯、PCl₅ 或 PCl₃。

[0267] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl 和四丁基氯化铵的添加剂。

[0268] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

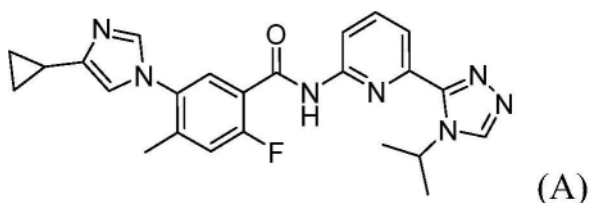
[0269] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括约 -20℃ 至约 40℃ 的温度。在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括约 15℃ 至约 25℃ 的温度。

[0270] 在一些实施方案中,步骤 (c) 的反应条件包括有机碱。有机碱可以是 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶和 4-二甲基氨基吡啶。

[0271] 在一些实施方案中,步骤 (c) 的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤 (c) 的反应条件包括约 0℃ 至约 40℃ 的温度。在一些实施方案中,步骤 (c) 的反应条件包括约 15℃ 至约 25℃ 的温度。

[0272] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式 (A) 化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

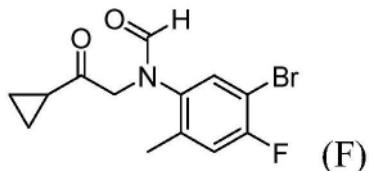
[0273]



(A)

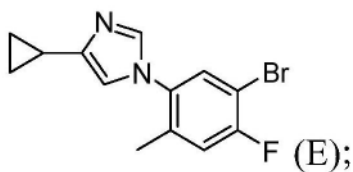
[0274] 所述方法包括下面的步骤:

[0275] (a) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:



(F)

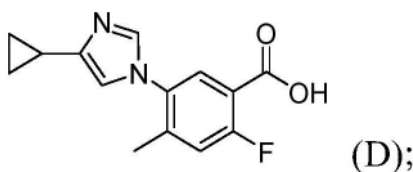
[0276]



(E);

[0277] (b) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:

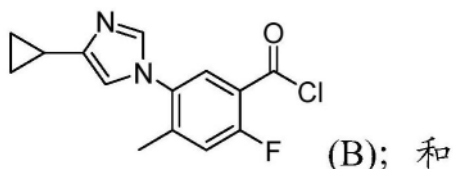
[0278]



(D);

[0279] (c) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

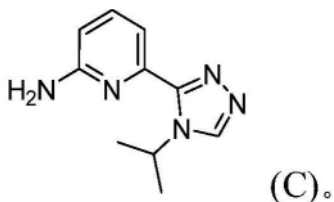
[0280]



(B); 和

[0281] (d) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0282]



(C)。

[0283] 在一些实施方案中, 式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (B) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是水合物。在一些实施方案中, 式 (C) 化合物可以是三氟乙酸盐。

[0284] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括铵试剂。铵试剂可以是乙酸铵、甲酸铵或氢氧化铵。在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括选自乙酸, 甲苯, 苯和异丙醇的

溶剂。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约110℃至约115℃的温度。

[0285] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括碱。在一些实施方案中,该碱可以是有机锂碱,例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi。在一些实施方案中,该碱可以是格氏碱(例如MeMgCl、iPrMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。在一些实施方案中,该碱可以是异丙基氯化镁。

[0286] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0287] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代,以及在第二温度下与CO₂的反应。在一些实施方案中,第一温度为约-20℃至约40℃,第二温度为约-10℃至约50℃。在一些实施方案中,第一温度为约-5℃至约5℃,第二温度为约10℃至约20℃。

[0288] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有DMF的草酰氯、亚硫酰氯、PCl₅或PCl₃。

[0289] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl和四丁基氯化铵的添加剂。

[0290] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

[0291] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0292] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括有机碱。所述有机碱可以是N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

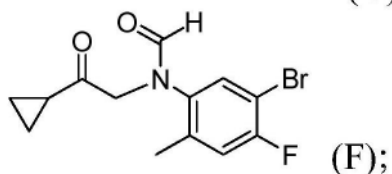
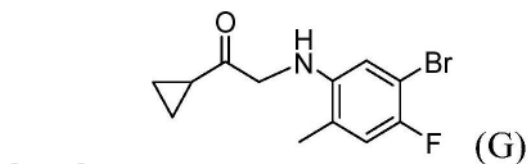
[0293] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0294] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

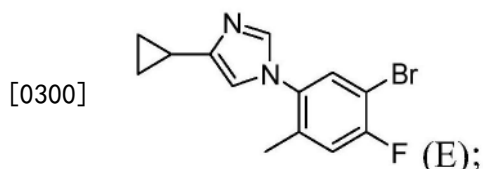


[0296] 所述方法包括下面的步骤:

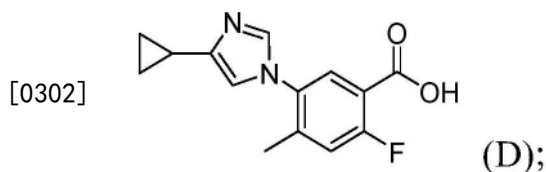
[0297] (a)在足以形成式(F)化合物的反应条件下,甲酰化式(G)化合物:



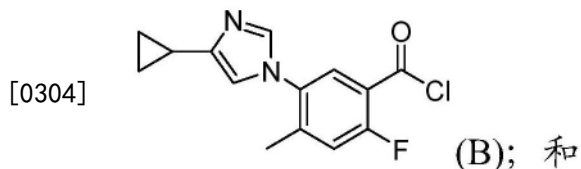
[0299] (b) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:



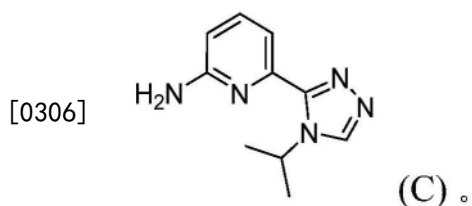
[0301] (c) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:



[0303] (d) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0305] (e) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0307] 在一些实施方案中, 式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (B) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是水合物。在一些实施方案中, 式 (C) 化合物可以是三氟乙酸盐。

[0308] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸单酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0309] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸异丙基酯和四氢呋喃的溶剂。在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括约 -10℃ 至约 40℃ 的温度。在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括约 0℃ 至约 5℃ 的温度。

[0310] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括铵试剂。铵试剂可以是乙酸铵、甲酸铵或氢氧化铵。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约110℃至约115℃的温度。

[0311] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括碱。在一些实施方案中,碱可以是有机锂碱,例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi。在一些实施方案中,碱可以是格氏碱(例如MeMgCl、iPrMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。在一些实施方案中,碱可以是异丙基氯化镁。

[0312] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0313] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代,以及在第二温度下与CO₂的反应。在一些实施方案中,第一温度为约-20℃至约40℃,第二温度为约-10℃至约50℃。在一些实施方案中,第一温度为约-5℃至约5℃,第二温度为约10℃至约20℃。

[0314] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有DMF的草酰氯、亚硫酰氯、PCl₅或PCl₃。

[0315] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl和四丁基氯化铵的添加剂。

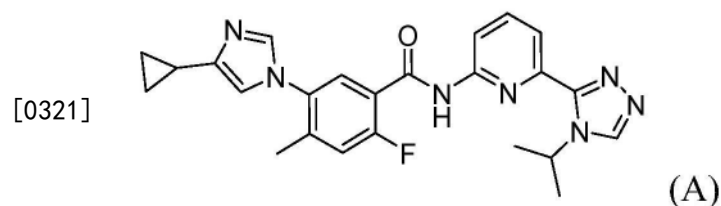
[0316] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

[0317] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0318] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括有机碱。有机碱可以是N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶和4-二甲氨基吡啶。

[0319] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

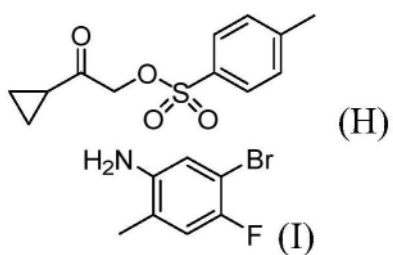
[0320] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:



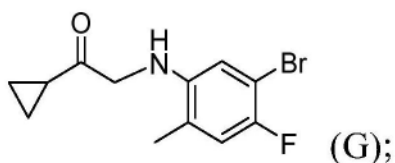
[0322] 所述方法包括下面的步骤:

[0323] (a) 在足以形成式(G)化合物的反应条件下,使式(H)化合物与式(I)化合物接触:

[0324]

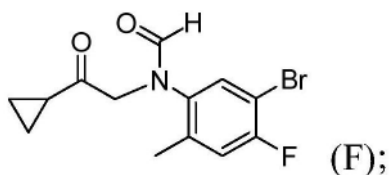


[0325]



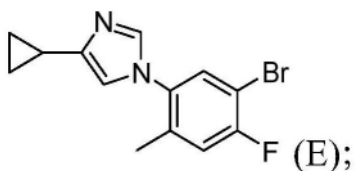
[0326] (b) 在足以形成式 (F) 化合物的反应条件下, 甲酰化式 (G) 化合物:

[0327]



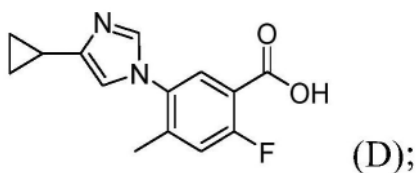
[0328] (c) 在足以形成式 (E) 化合物或其盐的反应条件下, 环化式 (F) 化合物:

[0329]



[0330] (d) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:

[0331]



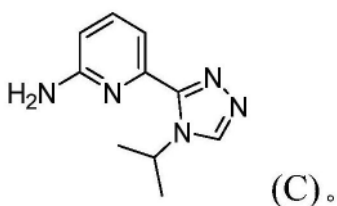
[0332] (e) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下, 氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

[0333]



[0334] (f) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0335]



[0336] 在一些实施方案中, 式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (B) 化合物是盐

酸盐。在一些实施方案中,式(D)化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式(D)化合物是水合物。在一些实施方案中,式(C)化合物可以是三氟乙酸盐。

[0337] 在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括碱。所述碱可以是有机碱(例如N,N-二异丙基乙胺、DBU和DMAP),碱金属碱(例如NaH),六甲基二硅氮烷碱(例如六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基钾和六甲基二硅基氨基锂),碳酸盐碱(例如Cs₂CO₃、Na₂CO₃)或叔丁醇盐(例如叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾或二叔丁醇镁)。在一些实施方案中,所述碱可以是N,N-二异丙基乙胺。

[0338] 在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、二噁烷、苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约-78℃至约100℃的温度。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约90℃至约100℃的温度。

[0339] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0340] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸异丙基酯和四氢呋喃的溶剂。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约-10℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约0℃至约5℃的温度。

[0341] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括铵试剂。铵试剂可以是乙酸铵、甲酸铵或氢氧化铵。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约110℃至约115℃的温度。

[0342] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括碱。在一些实施方案中,该碱可以是有机锂碱,例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi。在一些实施方案中,该碱可以是格氏碱(例如MeMgCl、i-PrMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。在一些实施方案中,该碱可以是异丙基氯化镁。

[0343] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0344] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代,以及在第二温度下与CO₂的反应。在一些实施方案中,第一温度为约-20℃至约40℃,第二温度为约-10℃至约50℃。在一些实施方案中,第一温度为约-5℃至约5℃,第二温度为约10℃至约20℃。

[0345] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有DMF的草酰氯、亚硫酰氯、PCl₅或PCl₃。

[0346] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl和四丁基氯化铵的添加剂。

[0347] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

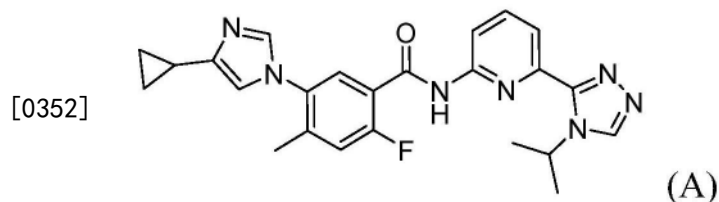
[0348] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0349] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括有机碱。有机碱可以是N,N-二异丙基

乙胺、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

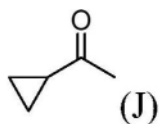
[0350] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0351] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

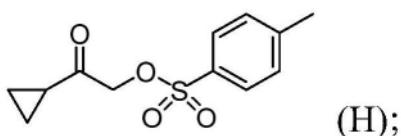


[0353] 所述方法包括下面的步骤:

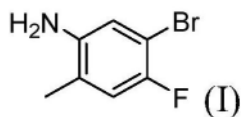
[0354] (a)在足以形成式(H)化合物的反应条件下,对甲苯磺酰氧化(tosyloxylating)式(J)化合物:



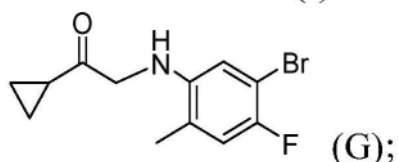
[0355]



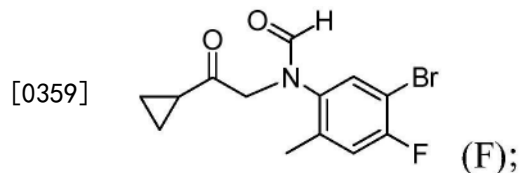
[0356] (b)在足以形成式(G)化合物的反应条件下,使式(H)化合物与式(I)化合物接触:



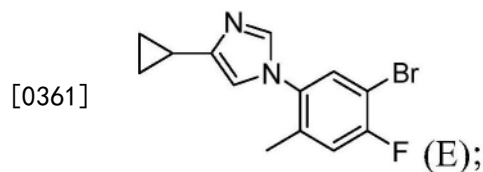
[0357]



[0358] (c)在足以形成式(F)化合物的反应条件下,甲酰化式(G)化合物:

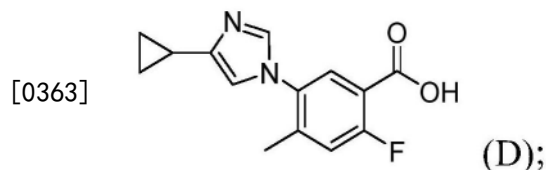


[0360] (d)在足以形成式(E)化合物或其盐的反应条件下,环化式(F)化合物:

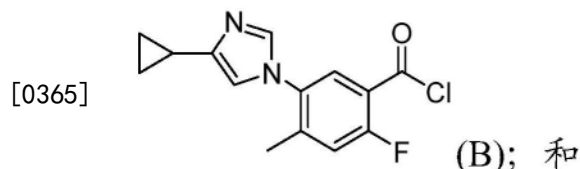


[0362] (e)在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式(E)

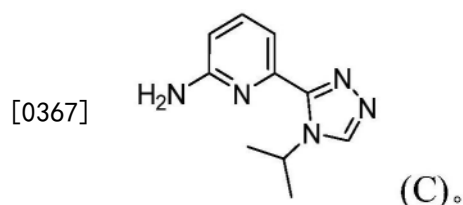
化合物或其盐:



[0364] (f) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0366] (g) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0368] 在一些实施方案中,式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (B) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (D) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中,式 (D) 化合物是水合物。在一些实施方案中,式 (C) 化合物可以是三氟乙酸盐。

[0369] 在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括加入Koser的试剂。在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括选自(二乙酰氧基碘)苯有机碘酸、(二乙酰氧基碘)苯和对甲苯磺酸、亚碘酰苯/对甲苯磺酸、间氯过氧苯甲酸/对甲苯磺酸、聚(4-羟基对甲苯磺酰氧基碘)苯乙烯、N-甲基-0-甲苯磺酰基羟胺、戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)/对甲苯磺酸、 HIO_3 /对甲苯磺酸和邻-碘酰苯甲酸/对甲苯磺酸的试剂。

[0370] 在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括选自乙腈、甲苯、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括约20℃至约100℃的温度。在一些实施方案中,步骤 (a) 的反应条件包括约75℃至约80℃的温度。

[0371] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括碱。所述碱可以是有机碱(例如N,N-二异丙基乙胺、DBU和DMAP),碱金属碱(例如NaH),六甲基二硅氮烷碱(例如六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基钾和六甲基二硅基氨基锂),碳酸盐碱(例如 Cs_2CO_3 , Na_2CO_3)和叔丁醇钾。在一些实施方案中,所述碱可以是N,N-二异丙基乙胺。

[0372] 在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、二噁烷、苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括约-78℃至约100℃的温度。在一些实施方案中,步骤 (b) 的反应条件包括约90℃至约100℃的温度。

[0373] 在一些实施方案中,步骤 (c) 的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸单酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0374] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸异丙基酯和四氢呋喃的溶剂。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约-10℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约0℃至约5℃的温度。

[0375] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括铵试剂。铵试剂可以是乙酸铵、甲酸铵或氢氧化铵。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约110℃至约115℃的温度。

[0376] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括碱。在一些实施方案中,该碱可以是有机锂碱,例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi。在一些实施方案中,该碱可以是格氏碱(例如MeMgCl、i-PrMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。在一些实施方案中,该碱可以是异丙基氯化镁。

[0377] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0378] 在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代,以及在第二温度下与CO₂的反应。在一些实施方案中,第一温度为约-20℃至约40℃,第二温度为约-10℃至约50℃。在一些实施方案中,第一温度为约-5℃至约5℃,第二温度为约10℃至约20℃。

[0379] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有DMF的草酰氯、亚硫酰氯、PCl₅或PCl₃。

[0380] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl和四丁基氯化铵的添加剂。

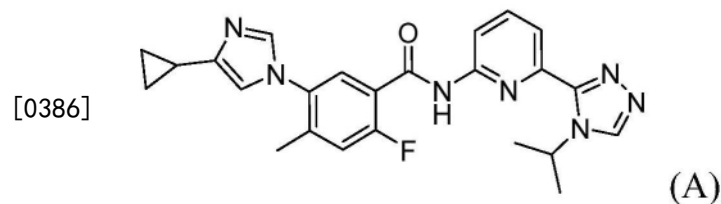
[0381] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

[0382] 在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(f)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

[0383] 在一些实施方案中,步骤(g)的反应条件包括有机碱。该有机碱可以是N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0384] 在一些实施方案中,步骤(g)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(g)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。在一些实施方案中,步骤(g)的反应条件包括约15℃至约25℃的温度。

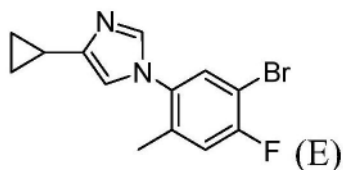
[0385] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:



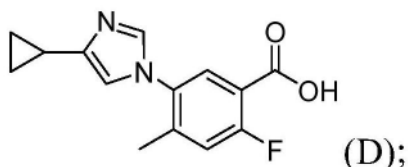
[0387] 所述方法包括下面的步骤:

[0388] (a) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式(E)

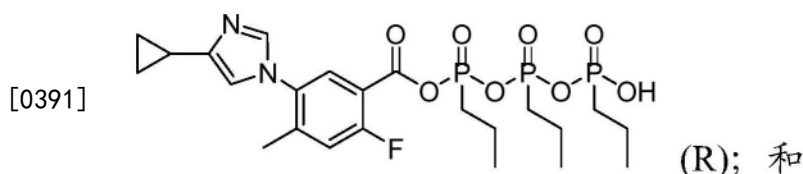
化合物或其盐:



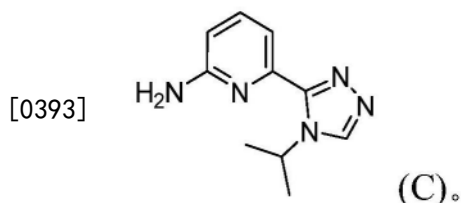
[0389]



[0390] (b) 在足以形成式 (R) 化合物的反应条件下, 将式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐与丙基膦酸酐接触:



[0392] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (R) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0394] 在一些实施方案中, 式 (E) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是盐酸盐。在一些实施方案中, 式 (D) 化合物是水合物。

[0395] 在一些实施方案中, 根据本文所述的任何相关方法合成式 (E) 化合物。

[0396] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括碱。在一些实施方案中, 该碱可以是有机锂碱, 例如 MeLi、n-BuLi、t-BuLi 和 sec-BuLi。在一些实施方案中, 该碱可以是格氏碱 (例如 MeMgCl、i-PrMgCl、n-BuMgCl 和 PhMgCl)。在一些实施方案中, 该碱可以是异丙基氯化镁。

[0397] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0398] 在一些实施方案中, 步骤 (a) 的反应条件包括在第一温度下发生的金属取代, 以及在第二温度下与 CO₂ 的反应。在一些实施方案中, 第一温度为约 -20°C 至约 40°C, 第二温度为约 -10°C 至约 50°C。在一些实施方案中, 第一温度为约 -5°C 至约 5°C, 第二温度为约 10°C 至约 20°C。

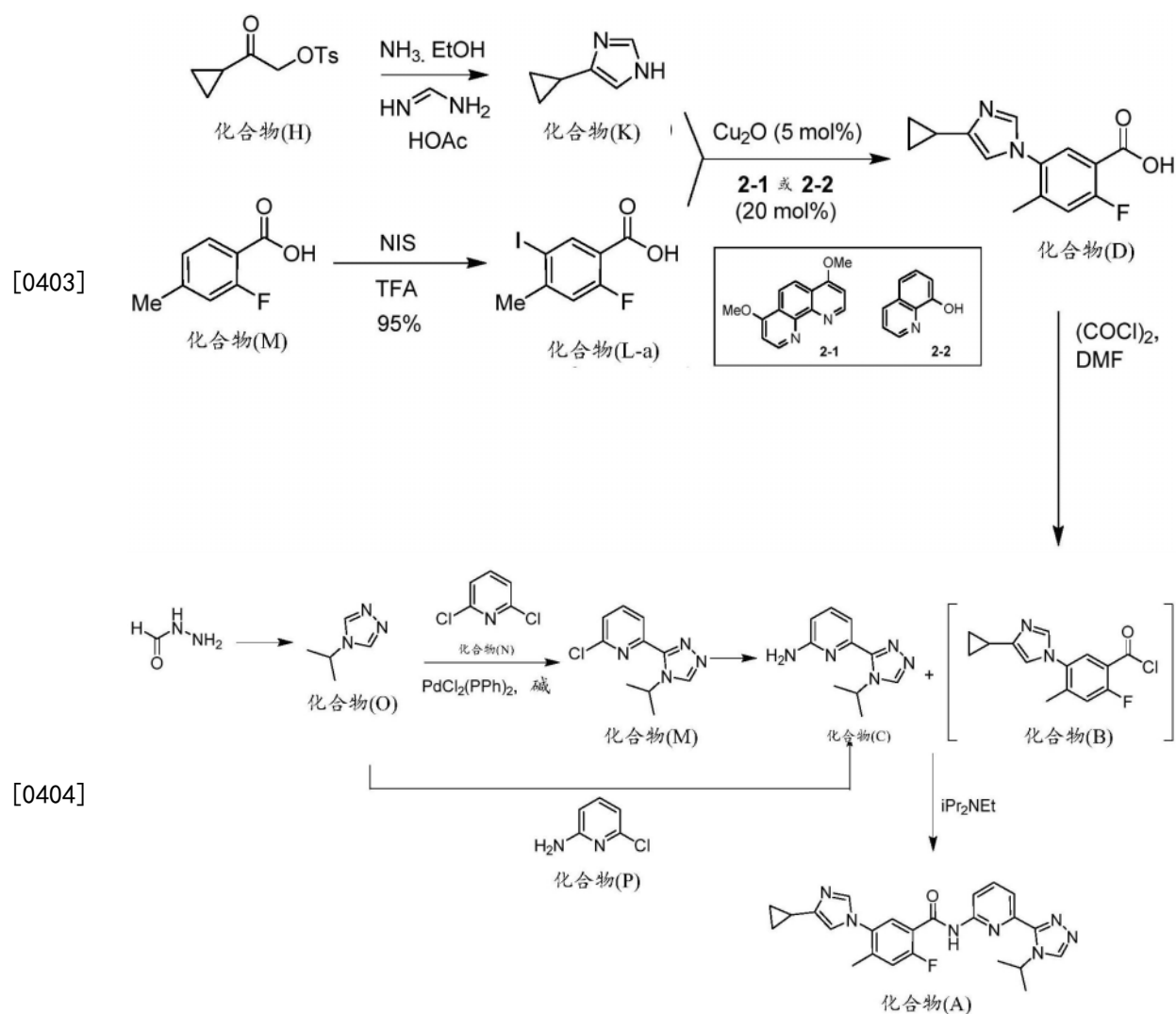
[0399] 在一些实施方案中, 步骤 (b) 的反应条件包括选自二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯乙烷、2-甲基四氢呋喃和环戊基甲基醚的溶剂。在一些实施方案中, 步骤 (b) 的反应条件包

括约-10℃至约60℃的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约0℃至约30℃的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约20℃的温度。

[0400] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括至少一种有机碱。所述有机碱可以是有机胺,其包括但不限于二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺和N-甲基吗啉及其组合。在一些实施方案中,所述碱可以是碳酸盐,其包括但不限于碳酸锂、碳酸钠和碳酸铯。

[0401] 方案2表示式(A)化合物的示例性合成,并且可以根据本文所述的实施方案进行。预期该示例性合成可以提供制备化合物(D)更有效和汇集的合成方法。还考虑到,该合成表现出在合成路线中较早使用酰肼并且使用较少毒性的原料(即,使用化合物(H)代替其在甲苯磺酸酯位置具有溴的对应类似物)的另外的优点。下面讨论方案2中使用的具体反应条件和试剂。

[0402] 方案2



[0405] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:

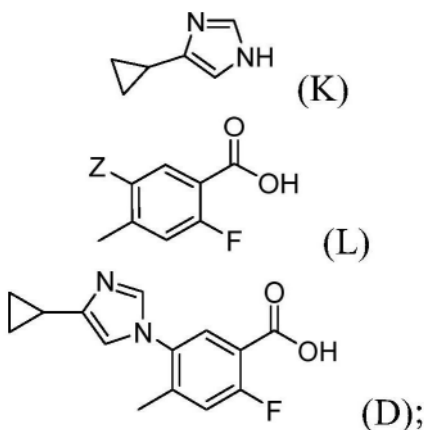
[0406]



[0407] 所述方法包括下面的步骤:

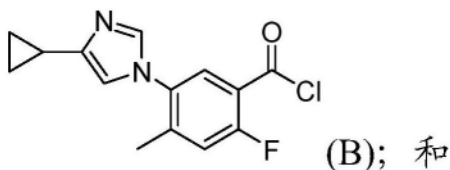
[0408] (a) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,使式 (K) 化合物或其盐与式 (L) 化合物接触:

[0409]



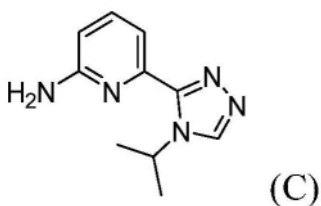
[0410] (b) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:

[0411]



[0412] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:

[0413]



[0414] 其中Z为离去基团。

[0415] 在一些实施方案中,化合物 (K) 的盐可以是苯磺酸盐。在一些实施方案中,化合物 (B) 的盐可以是盐酸盐。在一些实施方案中,化合物 (D) 的盐可以是盐酸盐。

[0416] 在一些实施方案中,Z可以是卤素、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硼酸酯或硼酸。在一些实施方案中,硼酸酯可以是烯丙基硼酸频那醇酯。在一些实施方案中,Z可以是-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中,Z可以是硼酸。

[0417] 在一些实施方案中,例如当Z可以是卤素、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯时,步骤(a)的反应条件包括碱。碱可以是碳酸盐碱(例如Cs₂CO₃、K₂CO₃和Na₂CO₃)或磷酸盐碱(例如K₃PO₄或Na₃PO₄)。在这样的实施方案中,步骤(a)的反应条件包括催化剂。催化剂可以是Cu₂O、

CuOAc、CuI、CuBr和 $[(\text{CuOTf})_2\text{-苯络合物}]$ 。在这样的实施方案中,配体可以包括例如8-羟基喹啉,菲咯啉配体(例如4,7-二甲氧基-1,10-菲咯啉和1,10-菲咯啉),氨基芳基硫酚(aminoarenethiols)(例如2-((二甲基氨基)甲基)苯硫酚),肟-氧化膦,亚磷酰胺,2-氨基嘧啶二醇(例如2-氨基嘧啶-4,6-二醇)和肟-氧化膦(如2-羟基苯甲醛肟)。还可以包括添加剂,如聚乙二醇和/或水、 $\text{Et}_4\text{NHC}_3\text{O}_3$ 和十六烷基三甲基溴化铵。

[0418] 在一些实施方案中,例如当Z可以是卤素、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯时,步骤(a)的反应条件包括选自N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈、二甲苯、丙腈、二噁烷和甲苯的溶剂。在这样的实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约80°C至约150°C的温度。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约90°C至约100°C的温度。

[0419] 在一些实施方案中,例如当Z可以是硼酸酯或硼酸时,步骤(a)的反应条件包括铜试剂和碱。所述铜试剂可以是 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 Cu_2O 和CuBr。所述碱可以是三乙胺、吡啶或N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括选自甲醇、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约23°C至约100°C的温度。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约23°C的温度。

[0420] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括氯化试剂。在一些实施方案中,氯化试剂可以是含有或不含有DMF的草酰氯、亚硫酰氯、 PCl_5 或 PCl_3 。

[0421] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自三甲基甲硅烷基氯、水、HCl和四丁基氯化铵的添加剂。

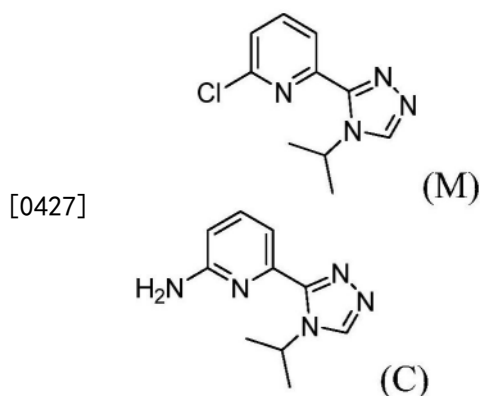
[0422] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约-20°C至约40°C的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约15°C至约25°C的温度。

[0423] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括有机碱。该有机碱可以是N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0424] 在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约0°C至约40°C的温度。在一些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括约15°C至约25°C的温度。

[0425] 在一些实施方案中,制备式(A)化合物的方法还包括通过下面的方法形成式(C)化合物或其盐:

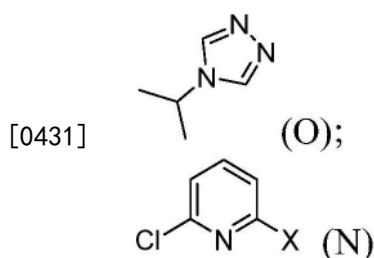
[0426] (d)在足以形成式(C)化合物的反应条件下,转化式(M)化合物:



[0428] 在这样的实施方案中,步骤(d)的反应条件可包括碱。该碱可以是碳酸铯。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件可以包括催化剂Pd(0)(例如Pd(dba)₂)或Pd(II)(例如Pd(OAc)₂)和催化配体(P(t-Bu)₃和rac-BINAP)。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约20℃至约90℃的温度。溶剂可以是甲苯或二噁烷。

[0429] 在一些实施方案中,制备式(A)化合物的方法还包括通过下面的方法形成式(M)化合物:

[0430] (e)在足以形成式(M)化合物的反应条件下,使式(O)化合物与式(N)化合物接触:

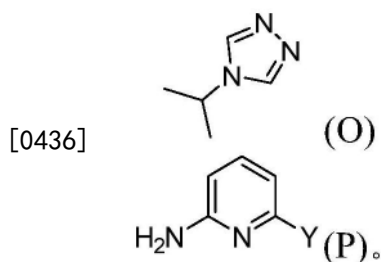


[0432] 其中X是卤素、三氟甲磺酸酯(triflate)或三氟甲磺酸酯(trifluoromethanesulfonate)。在一些实施方案中,X可以是碘或溴。

[0433] 在这些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括催化剂。所述催化剂可以是PdCl₂(PPh₃)或具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括助催化剂。所述助催化剂可以是CuI。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括碱。所述碱可以是碳酸盐碱,例如Cs₂CO₃、K₂CO₃和Na₂CO₃。在一些实施方案中,步骤(e)的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约80℃至约150℃的温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约95℃至约105℃的温度。

[0434] 在一些实施方案中,制备式(A)化合物的方法还包括通过下面的方法形成式(C)化合物或其盐:

[0435] (d)在足以形成式(C)化合物的反应条件下,使式(O)化合物与式(P)化合物接触:



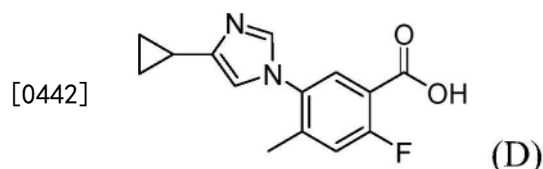
[0437] 其中Y是卤素、三氟甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。在一些实施方案中,Y可以是氯或溴。

[0438] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括催化剂,如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ 或具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括助催化剂。所述助催化剂可以是CuI。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括碱。所述碱可以是碳酸盐碱,例如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 和 Na_2CO_3 。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约80°C至约150°C的温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约95°C至约105°C的温度。

[0439] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括金属化步骤,随后是偶联步骤。在这样的实施方案中,在金属化期间,步骤(d)的反应条件包括选自有机锂试剂(例如n-BuLi、t-BuLi、MeLi和s-BuLi)和格氏试剂(如iPrMgCl和PhMgCl)的试剂。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括 ZnCl_2 、含有LiCl的 ZnCl_2 、 ZnBr_2 或 ZnI_2 。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。在一些实施方案中,在偶联步骤期间,步骤(d)的反应条件包括催化剂。所述催化剂可以是 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括选自二噁烷、N-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、丁腈和甲苯的溶剂。

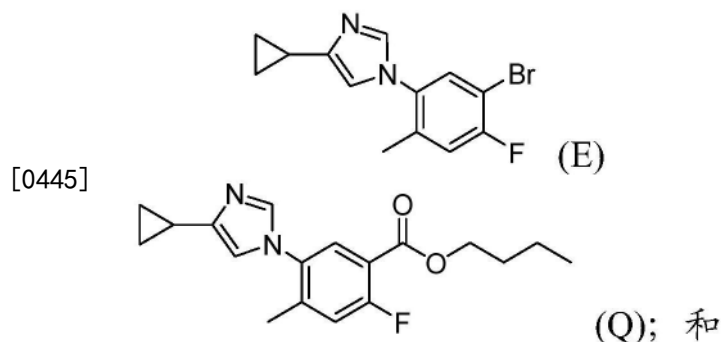
[0440] 在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约-78°C至约-40°C的第一温度和约80°C至约140°C的第二温度。在一些实施方案中,步骤(d)的反应条件包括约-55°C至约-60°C的第一温度和约115°C至约125°C的第二温度。在这样的实施方案中,金属化在第一温度下发生,并且在第二温度下发生偶联反应。

[0441] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(D)化合物、其盐或其溶剂合物的方法:



[0443] 所述方法包括下面的步骤:

[0444] (a) 在足以形成式(Q)化合物的反应条件下,烷氧基羰基化式(E)化合物或其盐:



[0446] (b) 在足以形成式(D)化合物、其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,水解式(Q)化合物。

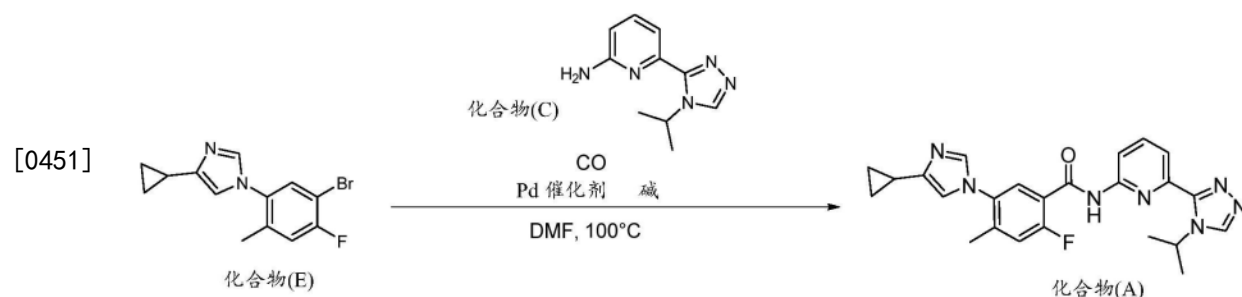
[0447] 在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括催化剂和碱。所述催化剂可以是

$\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ 或其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物。所述碱可以是碳酸盐碱(例如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 和 Na_2CO_3)、乙酸盐(例如乙酸钠或乙酸钾)或有机碱(例如四甲基乙二胺、三乙胺和二异丙基乙胺)。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括选自丁醇、二甲基甲酰胺及其混合物的溶剂。步骤(a)的反应条件包括约5psig至约50psig或约5psig的一氧化碳压力。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约70℃至约115℃的温度。在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括约85℃至约95℃的温度。

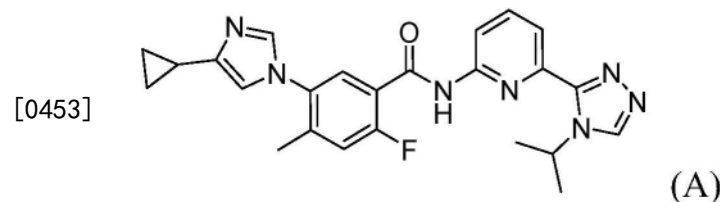
[0448] 在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括碱。碱可以是氢氧化钠水溶液。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括选自甲醇、四氢呋喃、乙醇、丙醇和丁醇的溶剂。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约10℃至约60℃的温度。在一些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括约20℃至约25℃的温度。

[0449] 方案3表示式(A)化合物的示例性合成,并且可以根据本文所述的实施方案进行。下面讨论方案3中使用的具体反应条件和试剂。

[0450] 方案3

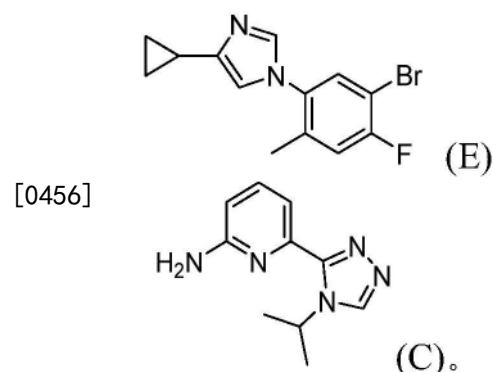


[0452] 在一个实施方案中,本公开提供了制备式(A)化合物的方法:



[0454] 所述方法包括下面的步骤:

[0455] (a) 在足以形成式(A)化合物的反应条件下,使式(E)化合物或其盐与式(C)化合物或其盐接触:

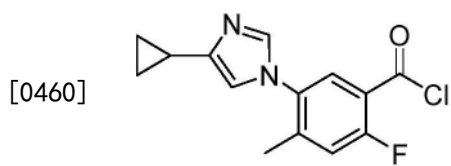


[0457] 在一些实施方案中,步骤(a)的反应条件包括催化剂。所述催化剂可以是具有 $\text{Ad}_2\text{Pd}(n\text{-Bu})$ 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物,其包括但不限于: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{A-Phos})_2$ 、Pd

(OAc)₂/PPh₃、Pd(OAc)₂/PPh₃、Pd(OAc)₂/dppp、Pd(OAc)₂/xantphos、Pd(OAc)₂/t-Bu₃P。在一些实施方案中,反应条件包括碱。所述碱可以是有机碱(例如三乙胺、四甲基乙二胺和二异丙基乙胺),碳酸盐碱(如Cs₂CO₃、K₂CO₃和Na₂CO₃)或乙酸盐碱(如乙酸钠或乙酸钾)。在一些实施方案中,反应条件包括选自二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二噁烷和甲苯的溶剂。在一些实施方案中,反应条件包括约90℃至约120℃的温度。在一些实施方案中,反应条件包括约100℃的温度。在一些实施方案中,反应条件包括约20psig至约60psig或约20psig的一氧化碳压力。

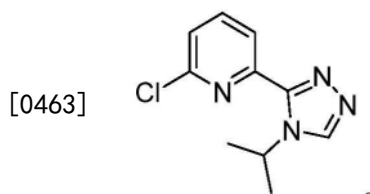
[0458] 化合物

[0459] 在其它实施方案中,本公开提供了可用于本文所述方法的中间体化合物。因此,例如一个实施方案是式(B)化合物或其盐:

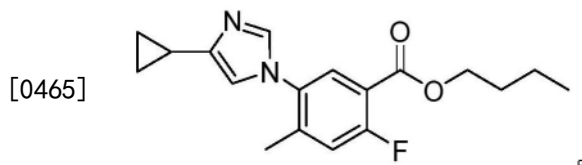


[0461] 在一些实施方案中,式(B)化合物可以是盐酸盐。

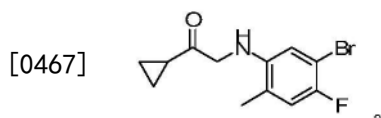
[0462] 另一个实施方案是式(M)化合物:



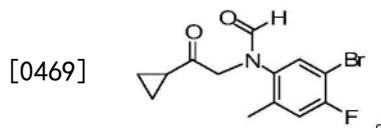
[0464] 本文还提供式(Q)化合物:



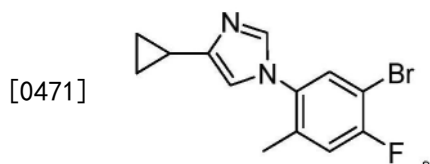
[0466] 本文还提供式(G)化合物:



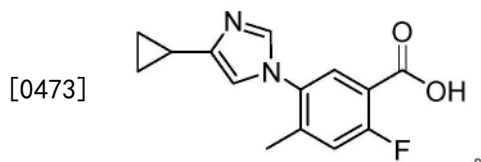
[0468] 本文还提供式(F)化合物:



[0470] 本文还提供式(E)化合物:



[0472] 本文还提供式(D)化合物:



[0474] 在一些实施方案中,式(D)化合物可以是盐酸盐。另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐盐酸盐(式(D-a)化合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:7.3、22.3、23.4、23.9和 $26.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该衍射图包括在 11.5 、 13.4 、 20.9 和 $22.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的额外的峰。式(D-a)化合物晶型I的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图1所示。在一些实施方案中,式(D-a)化合物晶型I的衍射图包括以下峰:7.3、8.9、11.5、13.4、17.1、17.8、18.6、20.9、22.0、22.3、23.4、23.9、26.8、27.5、29.6、31.1、32.0和 $35.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D-a)化合物晶型I的特征在于包含在约 210°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。式(D-a)化合物晶型I的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图2所示。

[0475] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐盐酸盐(式(D-a)化合物晶型II),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、12.1、25.7和 $26.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该衍射图包括在 17.3 、 19.0 、 22.4 、 28.6 和 $29.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的额外的峰。式(D-a)化合物晶型II的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图4所示。在一些实施方案中,式(D-a)化合物晶型II的衍射图包括以下峰:8.7、9.2、12.1、17.3、18.3、18.6、19.0、20.9、21.1、21.5、22.4、24.2、25.7、26.3、26.7、28.6和 $29.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D-a)化合物晶型II的特征在于包含在约 217°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。式(D-a)化合物晶型II的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图5所示。

[0476] 在一些实施方案中,式(D)化合物可以是水合物。另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸水合物(式(D)化合物水合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:9.5、20.4、24.3、26.5和 $28.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该衍射图包括在 11.5 、 12.8 、 13.2 、 15.9 、 18.5 和 $19.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的额外的峰。式(D)化合物水合物晶型I的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图7所示。在一些实施方案中,式(D)化合物水合物晶型I的衍射图包括以下峰:9.5、11.5、12.8、13.2、14.1、15.9、17.1、17.2、18.5、19.0、19.8、20.4、22.8、23.0、24.3、24.6、25.0、25.6、26.5、26.8、28.7、29.1和 $30.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D)化合物水合物晶型I的特征在于包含在约 252°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。在一些实施方案中,DSC曲线还包含在约 89°C 处的吸热。式(D)化合物水合物晶型I的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图8所示。

[0477] 在一些实施方案中,式(D)化合物可以是无水的。另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型I),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、15.2、21.5和 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该衍射图包括在 12.4 、 14.0 、 14.1 、 17.4 和 $26.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$

处的额外的峰。式(D)化合物晶型I的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图10所示。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型I的衍射图包括以下峰:8.7、12.4、14.0、14.1、15.2、17.4、17.9、18.2、20.5、21.5、22.3、22.7、23.3、23.8、24.4、26.2、28.1、28.4和 $29.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型I的特征在于包含在约252℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。式(D)化合物晶型I的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图11所示。

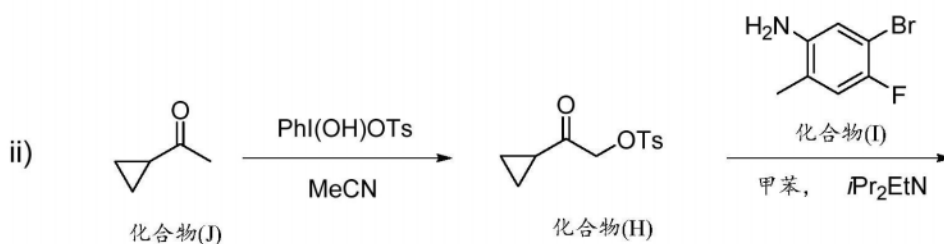
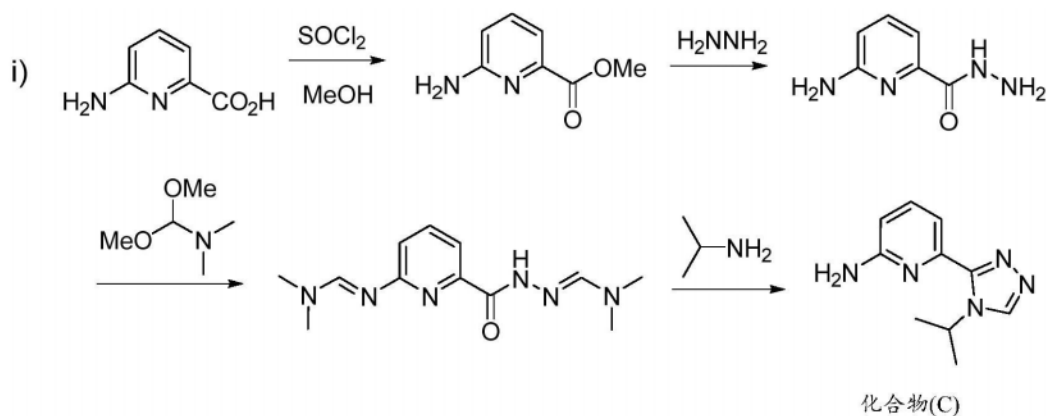
[0478] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型II),其特征在于计算的X射线粉末衍射图包括以下峰:8.4、13.6和 $15.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该计算的衍射图包括在9.8、13.6和 $25.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的额外的峰。式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的混合物的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图18所示。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型I的计算的衍射图包括以下峰:5.2、8.4、9.8、10.4、13.2、13.6、14.4、15.5、19.5、25.0、25.4和 $27.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型II的混合物的特征在于包含在约252℃吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。在一些实施方案中,DSC曲线还包含在约131℃处的吸热。式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型II的混合物的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图17所示。

[0479] 另一个实施方案是晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型III),其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰:10.3、17.1、18.0和 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。该衍射图包括在20.6、24.2、24.6和 $25.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的额外的峰。式(D)化合物晶型III的特征还在于其完整的X射线粉末衍射图基本上如图13所示。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型III的衍射图包括以下峰:8.6、10.3、13.8、14.0、17.1、18.0、20.6、21.3、24.2、24.6、25.2、25.7、26.3、26.7、28.2和 $29.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,式(D)化合物晶型III的特征在于包含在约253℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。在一些实施方案中,DSC曲线还包含在约164℃处的吸热。式(D)化合物晶型III的特征在于其完整的DSC曲线基本上如图14所示。

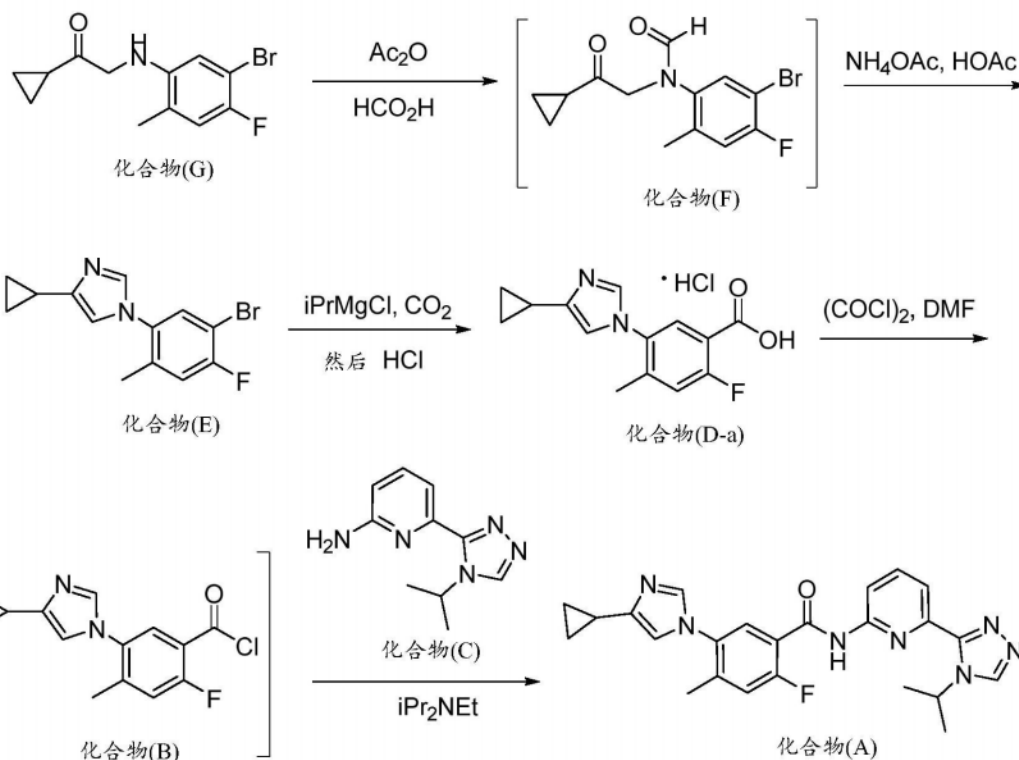
实施例

[0480] 本发明的化合物可以利用本申请公开的方法和鉴于本申请显而易见的常规变化以及本领域中公知的方法而制备。除了本申请中教导的以外,也可以使用常规的公知的合成方法。本文中所述的化合物的合成可如下面实施例所描述那样实现。如果市购可得,试剂可以例如自Sigma Aldrich或其他化学供应商处商业购买。除非另有说明,否则可以从商业来源获得以下反应的起始原料。

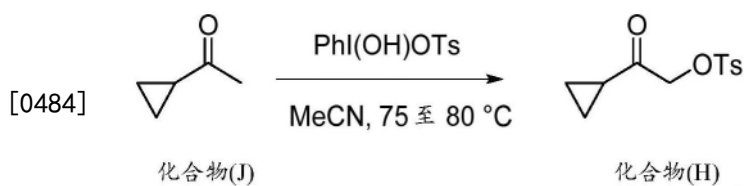
[0481] 实施例1:化合物(A)的合成



[0482]



[0483] 羟基甲苯磺酰化化合物(J)形成化合物(H)

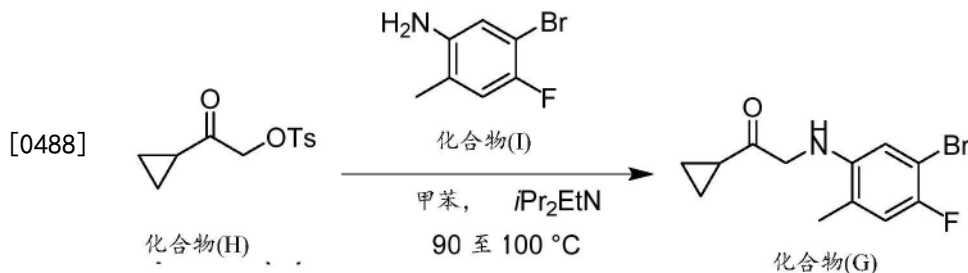


[0485] 将Koser试剂、PhI(OH)OTs(1.0当量)和乙腈(5体积)装入烧瓶中。加入环丙基甲基

酮(化合物(J), 1.2当量), 将该混合物加热至约70℃至约75℃。反应完成后, 将内容物冷却并浓缩。将残余物在二氯甲烷(约2.5体积)中稀释, 并用水(2x约1至2体积)洗涤。将有机相浓缩至约1.5体积, 并将产物用己烷(约1.5至2体积)研磨, 并浓缩以除去二氯甲烷, 将蒸馏体积用己烷代替。将浆料搅拌约2小时, 过滤并用己烷洗涤。将固体在约40℃真空干燥, 得到化合物(H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.82 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.0Hz), 4.98 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.08 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 202.39, 145.60, 132.76, 130.57, 128.12, 72.98, 21.52, 17.41, 11.39。

[0486] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 代替Koser的试剂, 替代试剂可以包括但不限于(二乙酰氧基碘)苯有机碘酸, (二乙酰氧基碘)苯和对-甲苯磺酸, 亚碘酰苯(iodosylbenzene)/对-甲苯磺酸, 间-氯过氧苯甲酸/对-甲苯磺酸, 聚(4-羟基甲苯磺酰氧基碘)苯乙烯, N-甲基-0-甲苯磺酰基羟胺, 戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)/对-甲苯磺酸, HIO₃/对-甲苯磺酸和邻-碘酰基苯甲酸/对-甲苯磺酸。可以使用各种溶剂, 例如甲苯, 苯, 四氢呋喃, 2-甲基四氢呋喃, 二氯甲烷和氯仿。反应可以在约20℃至约100℃的温度进行。

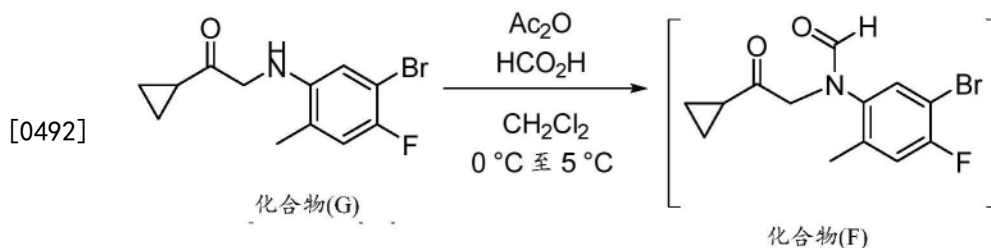
[0487] 化合物(H)与化合物(I)进行烷基化形成化合物(G)



[0489] 向化合物(I) (1.0当量)和化合物(H) (1.1当量)在甲苯(5体积)中的混合物中加入*i*Pr₂NEt (2.1当量)。将该混合物加热至约90至约100℃, 并经过约少于10小时。完成后, 将该混合物冷却并用水(约5至约6体积)稀释。分离该两相混合物, 依次用NH₄Cl水溶液(约27重量%, 约2至约3体积)、NaHCO₃水溶液(约9重量%, 约2至约3体积)和NaCl水溶液(约15重量%, 约1体积)洗涤有机溶液。将有机溶液用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并用甲苯(约2至约3体积)洗涤。将溶液在约45℃真空浓缩, 将残余物通过加入己烷在约20℃至约25℃以及在约10℃至约15℃进行结晶。将浆液过滤, 用冷却的异丙醇(约1体积)洗涤, 并在约37℃至约43℃真空干燥, 得到化合物(G)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.05 (d, 1H, J=12.0Hz), 6.51 (d, 1H, J=8.0Hz), 5.27 (t, 1H, J=4.0Hz), 4.17 (d, 2H, J=4.0Hz), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 208.17, 151.63, 149.32, 143.99, 143.97, 123.81, 123.74, 118.13, 117.90, 112.87, 105.09, 104.88, 53.72, 18.33, 17.43, 17.42, 10.85。

[0490] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 可选择的碱包括但不限于有机碱(例如DBU和DMAP), 碱金属碱(例如NaH), 六甲基二硅氮烷碱(例如六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基钾和六甲基二硅基氨基锂), 碳酸盐碱(例如Cs₂CO₃、Na₂CO₃)和叔丁醇钾。可以使用各种溶剂, 例如THF、MTBE、2-MeTHF、乙腈、二噁烷、苯、DMF、DMAc、NMP。该反应可以在约-78℃至约100℃的温度进行。

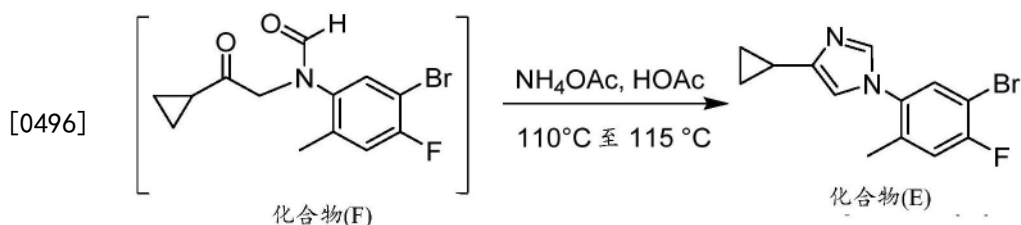
[0491] 甲酰化化合物(G)形成化合物(F)



[0493] 在约0℃至约5℃,将乙酸酐(4当量)加入到甲酸水溶液(约3至约4体积)中,并搅拌混合物。加入DCM(约3体积)中的化合物(G)(1.0当量)。该反应在约0至约5℃进行直到被认为反应完成。反应完成后,加入水(约4体积),通过加入40-50%NaOH水溶液将该混合物调至约pH 8-9,将内容物温度保持在约0℃至约15℃之间。分离该两相混合物,水溶液用二氯甲烷(约6体积)萃取。将有机溶液用饱和NaCl水溶液(约4体积)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤。化合物(F)以不经进一步纯化的二氯甲烷溶液的形式进行下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ(酰胺旋转异构体的混合物)8.17(s,1H),8.14(s,1H),7.61(d,1H,J=8.0Hz),7.45(d,1H,J=8.0Hz),7.42(d,1H,J=12.0Hz),7.33(d,1H,J=12.0Hz),4.87(s,2H),4.68(s,2H),2.25(s,3H),2.16(s,3H),2.12-2.03(m,1H),0.98-0.85(m,4H)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆):206.68(204.85),163.71(163.22),158.95(158.69),156.51(156.35),139.09(139.02),138.61(138.53),137.58(137.55),133.35(133.34),132.45,119.02(118.79),118.58(118.36),105.35(105.03),104.77(104.55),58.68,55.40,17.84(17.77)。

[0494] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替乙酸酐和甲酸,可以使用含有碳酸的乙酸单酐或含有甲酸的三氟乙酸酐。可以使用各种溶剂,例如氯仿、乙腈、乙酸异丙酯或THF。反应可以在约-10℃至约40℃的温度进行。

[0495] 咪唑环化形成化合物(E)

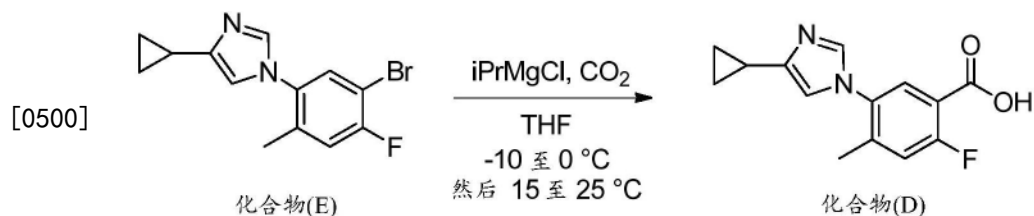


[0497] 向化合物(F)(1.0当量)在DCM中的溶液中加入乙酸(约5体积)。将溶液在约35℃真空浓缩以除去大部分DCM,并加入乙酸铵(3.9当量)。将该混合物加热至约110℃至约115℃,并搅拌直到反应被认为完成。将反应冷却,用水(约10体积)和iPrOAc(约6体积)稀释。通过加入40-50%NaOH水溶液将该混合物调节至约pH 8-9。分离该两相混合物。将氯化钠(约0.3重量当量的化合物(F))加入到水层中,水层用iPrOAc(约2体积)萃取。将有机溶液用水(约5体积)和NaCl水溶液(约10重量%,约4至约5体积)洗涤。将溶液在真空下浓缩,并将溶剂替换成约2-3体积的N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)。加入水(约5至约6体积),得到浆液形式的化合物(E)。将浆液过滤,并依次用DMAc/水、水和己烷洗涤。将所得固体在约55℃真空干燥,得到化合物(E)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.68(d,1H,J=4.0Hz),7.64(d,1H,J=1.0Hz),7.46(d,1H,J=12.0Hz),7.12(d,1H,J=1.0Hz),2.12(s,3H),1.85-1.79(m,1H),0.81-0.76(m,2H),0.70-0.66(2H)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆):159.11,156.67,156.67,143.94,137.36,136.19,136.11,134.44,134.41,131.21,131.20,119.05,118.82,116.21,105.56,105.34,

17.72, 17.71, 9.26, 7.44。

[0498] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替乙酸铵,可以使用替代的氮源,包括但不限于甲酸铵和氢氧化铵。可以使用各种溶剂,例如甲苯、苯和异丙醇。该反应可以在约80℃至约120℃的温度进行。

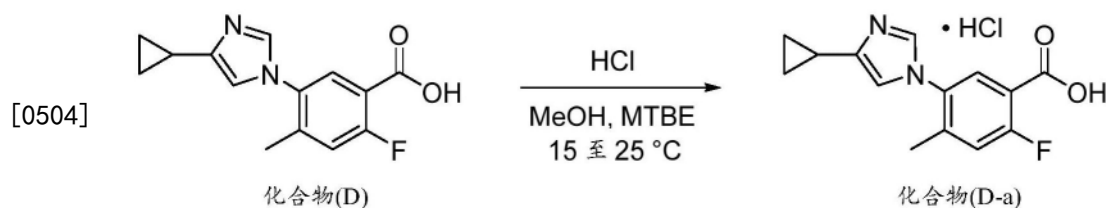
[0499] 羧化化合物(E)形成化合物(D)



[0501] 将化合物(E) (1.0当量)在THF(约15体积)中的混合物冷却至约-10℃至约0℃,并缓慢加入iPrMgCl溶液(2.0M的THF溶液,1.2当量),以保持内部温度低于约5℃。将该混合物在约-5至约5℃搅拌约1小时,然后将CO₂缓慢鼓入混合物中(放热)。继续加入直至放热减弱,加入后内部温度通常增加至约15至约25℃。反应完成后,将该混合物真空浓缩至约3体积,加入水(约6至约7体积),随后加入约1体积的6M HCl。加入MTBE(约10体积),分离该双相混合物。将6M HCl的溶液缓慢加入到水层中以将pH(最初pH>10)调节至约4.8。将该混合物用根据上述方法形成的化合物(D) (如果需要)种晶,并将所得浆液缓慢冷却至约0℃至约5℃并老化。将浆液过滤,用水(约4体积)、异丙醇(约4体积)洗涤,然后用正庚烷(约6体积)洗涤。将固体在约40℃真空干燥,得到化合物(D)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.69 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.15 (d, 1H, J=2.0Hz), 2.20 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 164.52, 164.48, 161.68, 159.12, 143.95, 141.63, 141.53, 137.34, 133.21, 133.18, 129.70, 119.85, 119.61, 118.08, 117.97, 116.25, 18.02, 9.21, 7.48。

[0502] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可选择的碱包括但不限于有机锂碱(例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi)和格氏碱(例如MeMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。可以使用各种溶剂,例如2-MeTHF、二噁烷、MTBE和Et₂O。该反应最初可以在约-20℃至约40℃的温度进行,然后在约-10℃至约50℃的温度范围内继续进行。

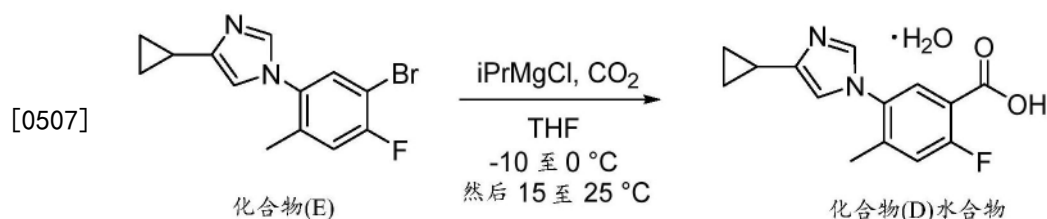
[0503] 转化化合物(D)形成化合物(D-a)



[0505] 在约15℃至约25℃,向化合物(D) (1.0当量)在甲醇(约4体积)中的混合物中加入浓HCl(相对于化合物(D)为1.1当量)。混合物老化直到大部分化合物(D)溶解,使用根据上述方法形成的化合物(D-a) (0.005当量)种晶,并缓慢加入MTBE(相对于晶种的量约3体积)。将浆液老化,过滤并用MTBE(5体积)冲洗,并将固体在约40℃真空干燥,得到化合物(D-a)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.76 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.54 (d, 1H, J=12.0Hz), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.92-0.88 (m,

2H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) : 164.08, 164.05, 162.73, 160.14, 142.11, 142.01, 137.11, 135.91, 131.14, 131.11, 130.73, 120.19, 119.96, 118.78, 118.39, 118.27, 17.71, 8.24, 6.13。

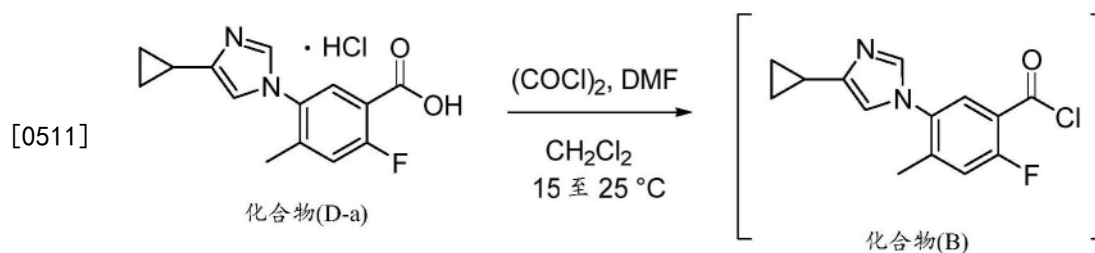
[0506] 羧化化合物(E)形成化合物(D)水合物



[0508] 将化合物(E) (1.0当量) 在THF (约15体积) 中的混合物冷却至约-10℃至约0℃, 并缓慢加入iPrMgCl溶液(2.0M的THF溶液, 1.2当量), 以保持内部温度低于约5℃。将该混合物在约-5至约5℃搅拌约1小时, 然后将CO₂缓慢鼓入混合物中(放热)。继续加入直至放热减弱, 加入后内部温度通常增加至约15至约25℃。反应完成后, 将该混合物真空浓缩至约3体积, 加入水(约6至约7体积), 随后加入约1体积的6M HCl。加入MTBE(约10体积), 分离该双相混合物。将6M HCl的溶液缓慢加入到水层中以将pH(最初pH>10) 调节至约4.8。将该混合物用根据上述方法形成的化合物(D) (如果需要) 种晶, 并将所得浆液缓慢冷却至约0℃至约5℃并老化。将浆液过滤, 用水(约4体积) 洗涤。将固体在约40℃真空干燥, 得到化合物(D) 水合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.69 (d, 1H, J=2.0Hz) , 7.67 (d, 1H, J=8.0Hz) , 7.40 (d, 1H, J=8.0Hz) , 7.15 (d, 1H, J=2.0Hz) , 2.20 (s, 3H) , 1.87-1.80 (m, 1H) , 0.81-0.77 (m, 2H) , 0.71-0.67 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) : 164.52, 164.48, 161.68, 159.12, 143.95, 141.63, 141.53, 137.34, 133.21, 133.18, 129.70, 119.85, 119.61, 118.08, 117.97, 116.25, 18.02, 9.21, 7.48。

[0509] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 可选择的碱包括但不限于有机锂碱(例如MeLi、n-BuLi、t-BuLi和sec-BuLi) 和格氏碱(例如MeMgCl、n-BuMgCl和PhMgCl)。可以使用各种溶剂, 例如2-MeTHF、二噁烷、MTBE和Et₂O。该反应最初可以在约-20℃至约40℃的温度进行, 然后在约-10℃至约50℃的温度范围内继续进行。

[0510] 使用化合物(D-a) 进行酰氯形成反应以形成化合物(B)

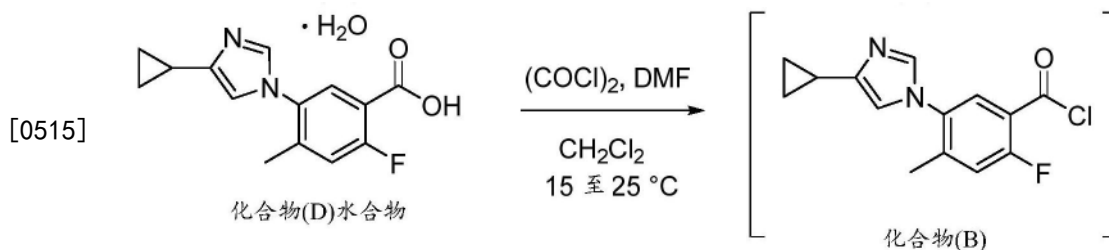


[0512] 向化合物(D-a) (1.0当量)、DCM(约10体积) 和DMF (0.1当量) 的混合物中缓慢加入草酰氯溶液(约1.7当量), 以保持内部温度低于约30℃。将该混合物在约20℃搅拌约1小时, 此后将该混合物蒸馏至总体积为约4体积。重复加入DCM(约5体积), 将该混合物蒸馏至总体积为约4体积。然后加入DCM, 以使总体积达到约12体积的化合物(B)。无需进一步纯化, 将溶液进行下一步骤。

[0513] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 代替化合物(D-a), 可

以使用化合物(D)。另外,代替草酰氯和DMF,可以使用亚硫酰氯、PCl₅和PCl₃。可以使用各种溶剂,例如MeCN、THF和MTBE。在一些实施方案中,可以使用添加剂,包括但不限于三甲基氯硅烷、水、HCl或四丁基氯化铵。该反应可以在约-20℃至约40℃的温度进行。

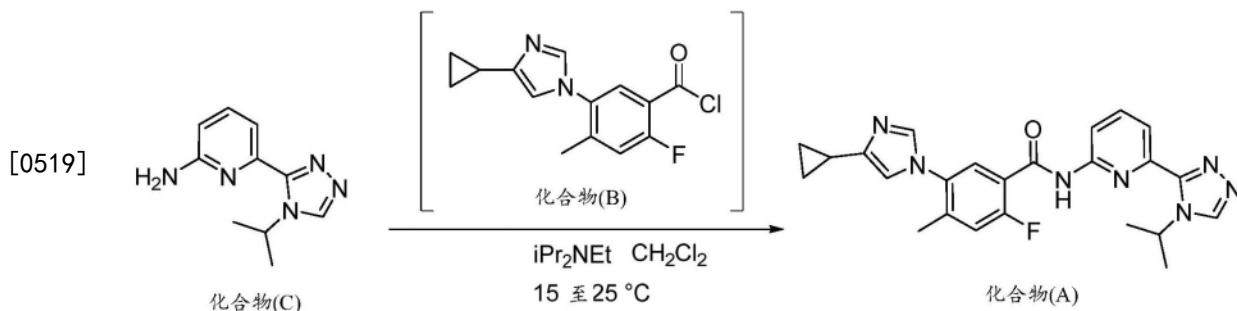
[0514] 使用化合物(D)进行酰氯形成反应以形成化合物(B)



[0516] 向化合物(D)水合物(1.0当量)、DCM(约10体积)和DMF(0.1当量)的混合物中缓慢加入草酰氯溶液(约1.2当量),以保持内部温度低于约30℃。将该混合物在约20℃搅拌约1小时,此后将该混合物蒸馏至总体积为约4体积。重复加入DCM(约5体积),将该混合物蒸馏至总体积为约4体积。然后加入DCM,以使总体积达到约12体积的化合物(B)。无需进一步纯化,将溶液进行下一步骤。

[0517] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替化合物(D)水合物,可以使用化合物(D)。另外,代替草酰氯和DMF,可以使用亚硫酰氯、PCl₅和PCl₃。可以使用各种溶剂,例如MeCN、THF和MTBE。在一些实施方案中,可以使用添加剂,包括但不限于三甲基氯硅烷、水、HCl或四丁基氯化铵。该反应可以在约-20℃至约40℃的温度进行。

[0518] 通过形成酰胺键以形成化合物(A)



[0520] 按照美国专利号8,742,126所述合成化合物(C),其全部内容通过引用并入本文。

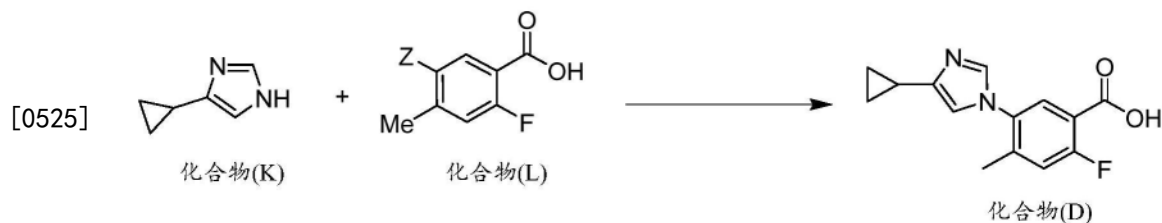
[0521] 向化合物(B)的溶液(约1当量,在约12体积DCM中)中加入二异丙基乙胺(1.0当量),然后加入化合物(C)(1.05当量)。反应完成后,加入5%氢氧化钠水溶液(约5体积),分离该两相混合物层。将10%柠檬酸水溶液(约2体积)加入到有机层中,分离该两相混合物层。将水(约5体积)加入到有机层中,分离该两相混合物层。将有机溶液过滤,并将溶液在约45℃真空下替换成约15%DCM的EtOH溶液。将该混合物用约0.001当量的化合物(A)种晶,该晶种按照美国专利号8,742,126所述合成,所得浆液在约45℃老化。在真空中蒸馏另外2-3体积的溶剂,然后缓慢加入庚烷(约10体积),将浆料老化,冷却至约20℃,过滤并用1:2EtOH:庚烷(约3体积)洗涤。将该固体在约40℃真空干燥,得到化合物(A)。化合物(A)的表征数据与美国专利号8,742,126中公开的相符。

[0522] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用替代碱,包括但不限于Et₃N、吡啶和DMAP。可以使用各种溶剂,例如2-MeTHF、甲苯、MTBE和氯仿。该反应可

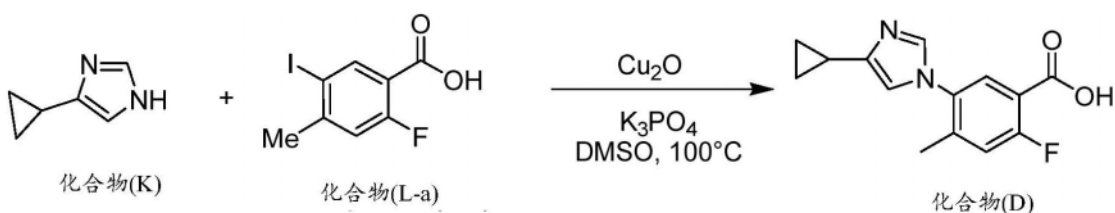
以在约0℃至约40℃的温度进行。

[0523] 代替化合物(B), 可以使用化合物(D)或其活化酯。也可以使用偶联试剂; 这些试剂的非限制性实例包括丙烷膦酸酐(**T3P®**), 1,1'-羰基二咪唑, EDC/HOBt或其它酰亚胺偶联试剂, 氯甲酸异丁酯(以产生异丁基酯)和特戊酰基氯(pivoyl chloride)(以产生新戊酸酯)。

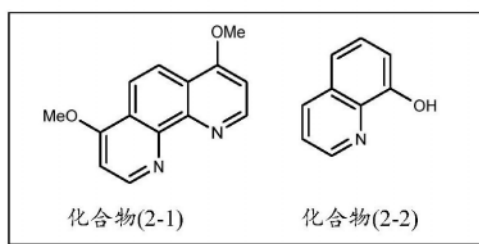
[0524] 实施例2: 化合物(D)的替代合成



[0526] 化合物(K)和化合物(L-a)进行偶联以提供化合物(D)



[0527]



[0528] 将化合物(L-a) (1.0当量)、化合物(K) (1.5当量)、磷酸钾(5.0当量)、氧化铜(I) (0.05当量)和8-羟基喹啉化合物2-2 (0.2当量)与脱气的DMSO (约6体积)混合。将该反应混合物加热至约95℃至约105℃并搅拌约22小时。反应完成后,将该混合物冷却至环境温度,用水(约6体积)和乙酸异丙基酯(约5体积)稀释。将水层用乙酸异丙基酯(约5体积)洗涤,通过加入8M HCl将pH调节至约6。将该溶液用约0.003当量的化合物(D)晶种种晶,所述晶种按照美国专利号8,742,126所述合成,并将pH进一步调节至pH约4.8。将所得浆液冷却至约0℃约2小时,过滤,并用冷的稀HCl (pH约4.8,约2体积)和冷的异丙醇(约2体积)洗涤以提供化合物(D)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.69 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.15 (d, 1H, J=2.0Hz), 2.20 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 164.52, 164.48, 161.68, 159.12, 143.95, 141.63, 141.53, 137.34, 133.21, 133.18, 129.70, 119.85, 119.61, 118.08, 117.97, 116.25, 18.02, 9.21, 7.48。

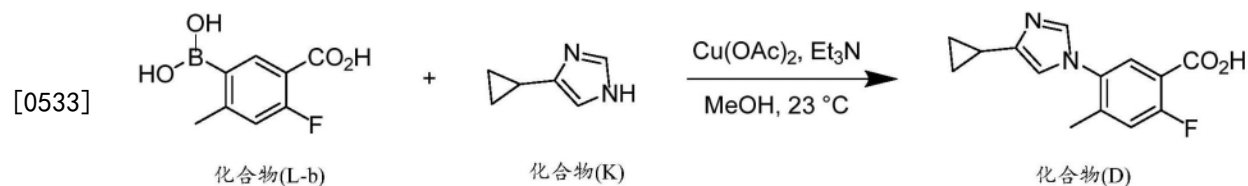
[0529] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用替代的碱,包括但不限于碳酸盐碱(例如Cs₂CO₃、K₂CO₃和Na₂CO₃)。代替Cu₂O,可以使用替代催化剂,例如CuOAc、CuI、CuBr和[(CuOTf)₂-苯络合物]。替代配体的非限制性实例包括菲咯啉配体(例如4,7-二甲氧基-1,10-菲咯啉(化合物2-1)和1,10-菲咯啉),氨基芳基硫酚

(aminoarenethiols) (例如2-((二甲基氨基)甲基)苯硫酚), 肼-氧化膦, 亚磷酸胺, 2-氨基嘧啶二醇 (例如2-氨基嘧啶-4,6-二醇) 和肼-氧化膦 (如2-羟基苯甲醛肼)。在一些实施方案中, 可以使用添加剂, 包括但不限于聚乙二醇和/或水、 Et_4NCO_3 和十六烷基三甲基溴化铵。

[0530] 代替化合物(L-a), 可以使用替代的原料, 包括但不限于5-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸、2-氟-4-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯甲酸和2-氟-4-甲基-5-(对甲苯磺酰氧基)苯甲酸。另外, 代替化合物(K)的游离碱, 可以使用化合物(K)的各种盐, 例如苯磺酸盐。

[0531] 可以使用各种溶剂, 包括但不限于DMF、DMAc、DMSO、丁腈、二甲苯、EtCN、二噁烷和甲苯。该反应可以在约80°C至约150°C的温度进行。

[0532] 化合物(L-b)与化合物(K)进行偶联以提供化合物(D)

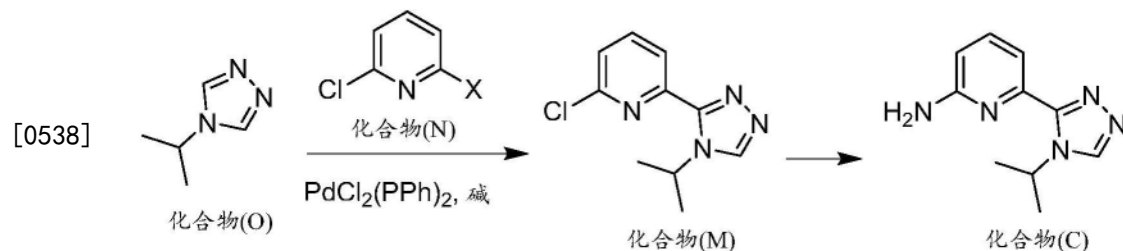


[0534] 向化合物(L-b) (1当量)、化合物(K) (1.2当量) 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1当量) 中加入甲醇 (约20体积), 然后加入吡啶 (2.2当量)。然后将该混合物在约23°C搅拌约16小时, 然后在约45°C搅拌约4小时。将该反应混合物用甲醇 (约60体积) 稀释, 通过硅藻土垫过滤并真空浓缩, 得到化合物(D)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.69 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 2.20 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 164.52, 164.48, 161.68, 159.12, 143.95, 141.63, 141.53, 137.34, 133.21, 133.18, 129.70, 119.85, 119.61, 118.08, 117.97, 116.25, 18.02, 9.21, 7.48。

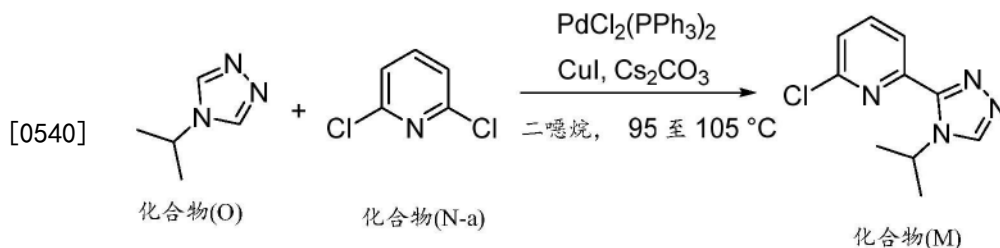
[0535] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 代替化合物(L-b), 可以使用2-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸。代替化合物(K), 可以使用化合物(K)的苯磺酸盐。

[0536] 可以使用各种铜试剂, 例如 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 Cu_2O 和 CuBr 。可选择的碱包括但不限于三乙胺和N,N-二异丙基乙胺。可以使用各种溶剂, 例如DCM和DMF。该反应可以在约23°C至约100°C的温度并在氧气或氮气下进行。

[0537] 实施例3: 化合物(C)的替代合成



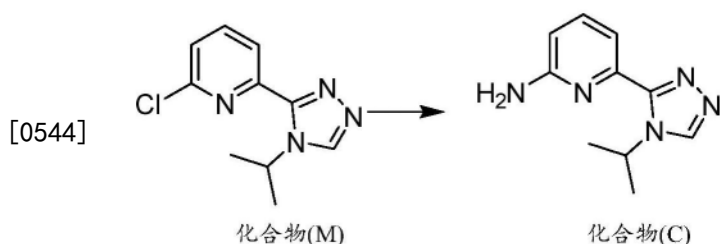
[0539] 化合物(O)与化合物(N-a)进行偶联反应以形成化合物(M)



[0541] 向化合物(O) (1.0当量)、化合物(N-a) (1.6当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (65mol%)、 Cs_2CO_3 (2.0当量)和CuI (4.7mol%)的混合物中加入二噁烷(10mL)。将该混合物脱气,然后加热至约95℃至约105℃。约20小时后,将该混合物冷却至环境温度。将该反应混合物用EtOAc(约10体积)稀释,用水(约10体积)洗涤,分离该两相混合物层。将有机层用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱纯化,得到化合物(M)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.95 (s, 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.34 (sep, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.50 (d, 6H, 6.6Hz)。 ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 149.90, 149.58, 148.36, 144.11, 141.62, 125.27, 122.92, 48.91, 23.42。

[0542] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,替代的催化剂可以是具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd (II) 络合物或Pd (0) 络合物,包括但不限于: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppp}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$ 。可以使用各种碱,例如碳酸盐碱(如 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)。可以使用各种溶剂,例如DMF、DMAc、DMSO、丁腈和NMP。该反应可以在约80℃至约150℃的温度进行。

[0543] 转化化合物(M)形成化合物(C)

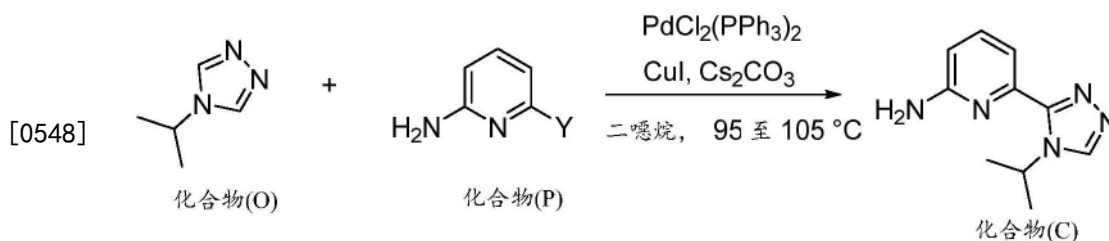


[0545] 向化合物(M) (1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.0mol%)、外消旋-BINAP (3.0mol%)和 Cs_2CO_3 (1.4当量)的混合物中加入二噁烷(约9体积),随后加入二苯甲酮亚胺(2.0当量)。将该混合物脱气,密封,然后在氮气下加热至约75℃至约85℃。约20小时后,将该混合物冷却至环境温度,加入HCl (6M,约8体积)直到反应混合物的pH为约1至约2。将溶液在环境温度下保持约15分钟,然后加入NaOH (30重量%,约1至约2体积),直到反应混合物的pH为约8-9。将该反应混合物真空浓缩,在MeOH(约22体积)中浆化,并过滤除去总固体(gross solids),将其用MeOH (2×约3体积)洗涤。将所得溶液真空浓缩,吸附到硅藻土上,通过硅胶色谱纯化,得到化合物(C)。LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.08。

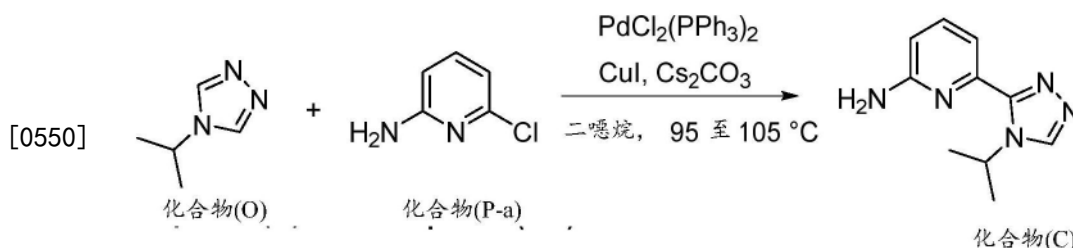
[0546] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,替代的催化剂可以是具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd (II) 络合物或Pd (0) 络合物,包括但不限于: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppp}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{CyJohnPhos}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 。可以使用各种氨源,例如LiHMDS或氢氧化铵。可以使用各种碳酸盐碱(例如 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)或磷酸盐碱,例如 K_3PO_4 。可以使用各种溶剂,例如THF, DMAc, DMSO和NMP。反应可以在约75℃至约150℃的温度和在约15至约

50psig的压力下进行。

[0547] 实施例4:化合物(C)的替代合成



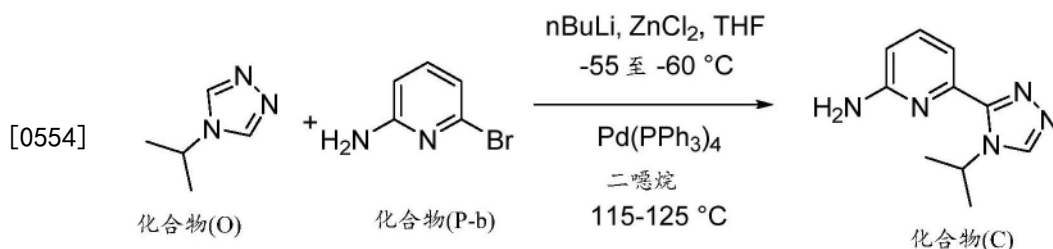
[0549] 化合物(O)与化合物(P-a)进行偶联反应以形成化合物(C)



[0551] 向化合物(O) (1.0当量)、化合物(P-a) (1.0当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10mol%)、 Cs_2CO_3 (2.0当量)和CuI (4.7mol%)的混合物中加入二噁烷(约20体积)。将该混合物脱气,然后加热至约95℃至约105℃。约20小时至约40小时后,将该混合物冷却至环境温度。将该反应混合物用EtOAc(约40体积)稀释,有机层用水(约40体积)洗涤。分离该两相混合物层,水相用EtOAc(约40体积)萃取。将合并的有机相真空浓缩。向残余物中加入IPA(约20体积),将所得悬浮液在约40℃至约50℃搅拌约1小时,然后在环境温度下搅拌约16小时。将悬浮液冷却至约5℃,过滤并用冷的IPA(约4体积)洗涤。将所得固体在约40℃干燥以得到化合物(C)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.77 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 6.53 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.17 (s, 1H), 5.53 (sep, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 1.42 (d, 6H, $J=8.0\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 159.59, 151.18, 146.25, 142.97, 138.41, 111.90, 108.88, 48.12, 23.55。

[0552] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,替代的催化剂可以是具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物,包括但不限于: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppp}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{间甲苯基})_3\text{P}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{JohnPhos}$ 、 PdCl_2dppf 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{邻甲苯基})_3\text{P}$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{环己烷基})_3\text{P}$ 。可以使用各种碱,例如碳酸盐碱(例如 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)。可以使用各种溶剂,例如DMF、DMAc、DMSO、丁腈和NMP。反应可以在约80℃至约150℃的温度进行。

[0553] 化合物(O)与化合物(P-b)进行偶联反应以形成化合物(C)

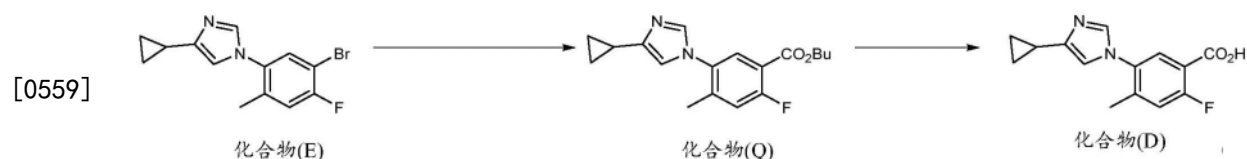


[0555] 将化合物(O) (1.0当量) 在THF (约20体积) 中的溶液用氮气脱气。将溶液冷却至约-55℃至约-70℃, 并经约15分钟至约20分钟加入n-BuLi (1.6M的己烷溶液, 1.0当量) 的溶液。将悬浮液在约-55℃至约-60℃搅拌约15至约25分钟, 然后缓慢加入ZnCl₂ (0.5M的THF溶液, 1当量)。将悬浮液搅拌约30分钟并加热至环境温度。向单独的烧瓶中加入化合物(P-b) (1.0当量) 和Pd(PPh₃)₄ (231mg, 4.4mol%) 在二噁烷 (约20体积) 中的溶液。将该混合物脱气并转移到含有机锌中间体的烧瓶中。将该混合物密封并加热至约115℃至约125℃约15小时, 然后冷却至环境温度。将该反应混合物在环境温度下真空浓缩, 并用MTBE (约10mL) 研磨, 得到化合物(C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.77 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.18 (d, 1H, J=4.0Hz), 6.53 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.17 (s, 1H), 5.53 (sep, 1H, J=8.0Hz), 1.42 (d, 6H, J=8.0Hz)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 159.59, 151.18, 146.25, 142.97, 138.41, 111.90, 108.88, 48.12, 23.55。

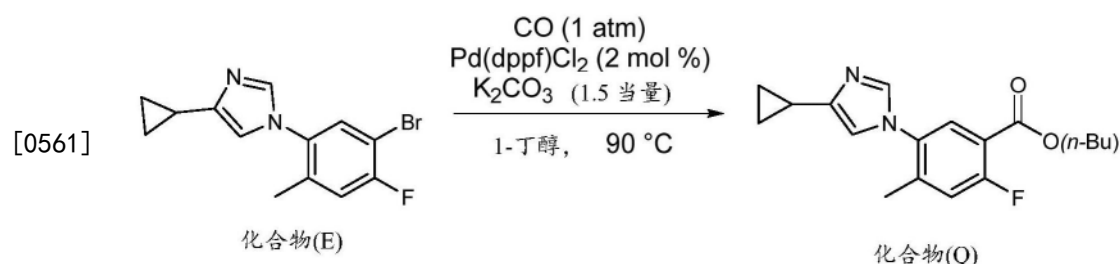
[0556] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 对于金属化, 代替n-BuLi, 可以使用其它有机锂试剂 (例如t-BuLi、MeLi和s-BuLi) 或格氏试剂 (例如iPrMgCl和PhMgCl)。代替1当量的ZnCl₂, 可以使用0.5当量的ZnCl₂、或含有LiCl的ZnCl₂、ZnBr₂或ZnI₂。对于THF的替代溶剂可以包括2-MeTHF、MTBE或Et₂O, 该反应可以在约-78℃至约-40℃的温度进行。

[0557] 此外, 在偶联反应期间, 替代的催化剂可以是具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II) 络合物或Pd(0) 络合物。可以使用各种溶剂, 例如NMP、THF、丁腈和甲苯。该反应可以在约80℃至约140℃的温度进行。

[0558] 实施例5: 化合物(D) 的替代合成



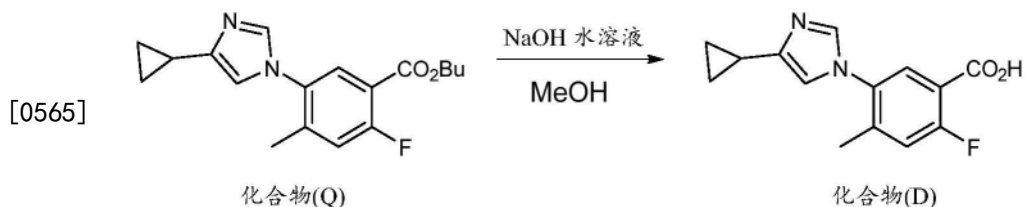
[0560] 烷氧基羰基化以形成化合物(Q)



[0562] 向反应烧瓶中加入1-丁醇(7体积)。加入化合物(E) (1当量), 然后加入K₂CO₃ (1.5当量) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.02当量), 并将反应物置于CO气氛下。将该反应混合物在约90℃加热直到反应完成。将反应内容物冷却至环境温度, 将该反应混合物通过硅藻土垫过滤以除去固体, 然后用EtOAc冲洗。母液用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物(Q)。通过快速色谱法纯化得到化合物(Q): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.77 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.31 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.73 (tt, J=6.7, 6.6Hz, 3H), 1.43 (tq, J=7.3, 7.4Hz), 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.88 (m, 2H), 0.79 (m, 2H); C₁₈H₂₂N₂O₂F的精确质量[M+H], 317.2。实测值[M+H], 317。

[0563] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用替代的催化剂。非限制性实例包括具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物,例如PdCl₂(dppf)、或具有PPh₃的Pd(OAc)₂、xantphos、tBu₃P-HBF₄、dppe、dppb、dpcb、tBu-dppf和(Ad)₂P(nBu)。可以使用其它碱,例如其它碳酸盐碱(如Cs₂CO₃和Na₂CO₃)、NaOAc、KOAc或有机碱如TMEDA、Et₃N和iPr₂NEt。可以使用各种溶剂,例如1-丁醇与其它共溶剂(例如DMF)。该反应可以在约70℃至约115℃的温度和在约5至约50psig的CO压力下进行。

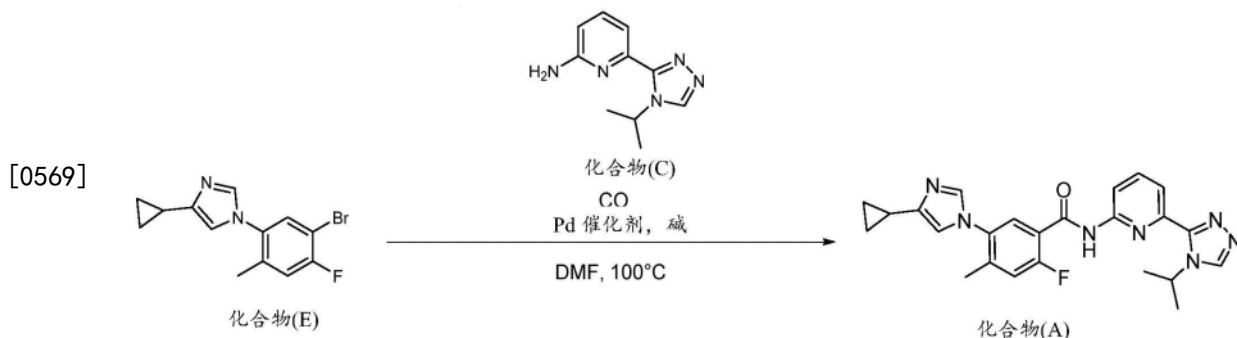
[0564] 水解化合物(Q)以形成化合物(D)



[0566] 向反应烧瓶中加入化合物(Q) (1.0当量)和MeOH(7体积)。然后滴加25%NaOH溶液(5当量)。约1.5小时后观察到化合物(D)的消耗,此时通过加入6N HCl小心地将溶液的pH调节至约1。在真空下除去甲醇得到固体,将其过滤分离。将粗产物首先在THF中研磨,然后过滤。然后将该固体在CH₂Cl₂/MeOH(9:1)中研磨并过滤。浓缩母液得到化合物(D)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.87 (s, 1H), 7.94 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J=11.5Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.81 (m, 2H); LRMS: C₁₄H₁₄N₂O₂F计算的质量[M+H], 261.1。实测值[M+H], 261。

[0567] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替NaOH,可以使用替代的氢氧化物碱,其包括但不限于KOH、LiOH和CsOH。可以使用各种溶剂,例如THF、EtOH和2-丙醇。该反应可以在约0℃至约50℃的温度进行。

[0568] 实施例6:化合物(A)的替代合成

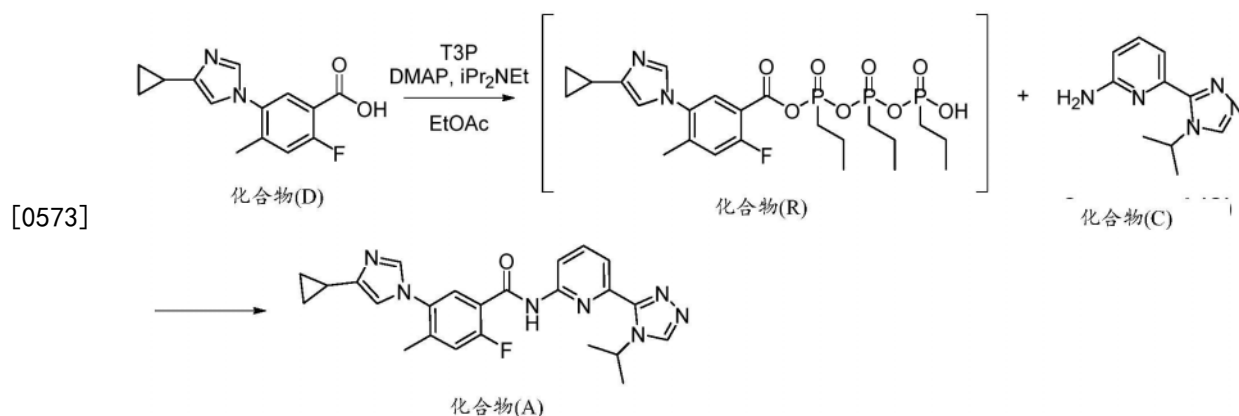


[0570] 将化合物(E) (1当量)、化合物(C) (1当量)、DMF(约16体积)、Et₃N(1.5当量)、Pd(OAc)₂ (0.02当量)和Ad₂P(n-Bu) (0.04当量)合并,将内容物用N₂吹扫,随后用CO吹扫,然后用CO(20psi)加压。将该反应混合物加热至约95℃至约105℃。约24小时后,使反应冷却至约20℃至约30℃,得到化合物(A)。

[0571] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用替代的催化剂。非限制性实例包括具有三烷基膦配体或三芳基膦配体的其它Pd(II)络合物或Pd(0)络合物,例如PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(A-Phos)₂或具有PPh₃的Pd(OAc)₂。可以使用替代的碱,其包括但不限于其它有机碱(例如iPr₂NEt和TMEDA)和无机碱(例如NaOAc、KOAc、Na₂CO₃和Cs₂CO₃)。可以使用各种溶剂,NMP、二噁烷和甲苯。该反应可以在约90℃至约120℃的温度和

在约20psig至约60psig的CO压力下进行。

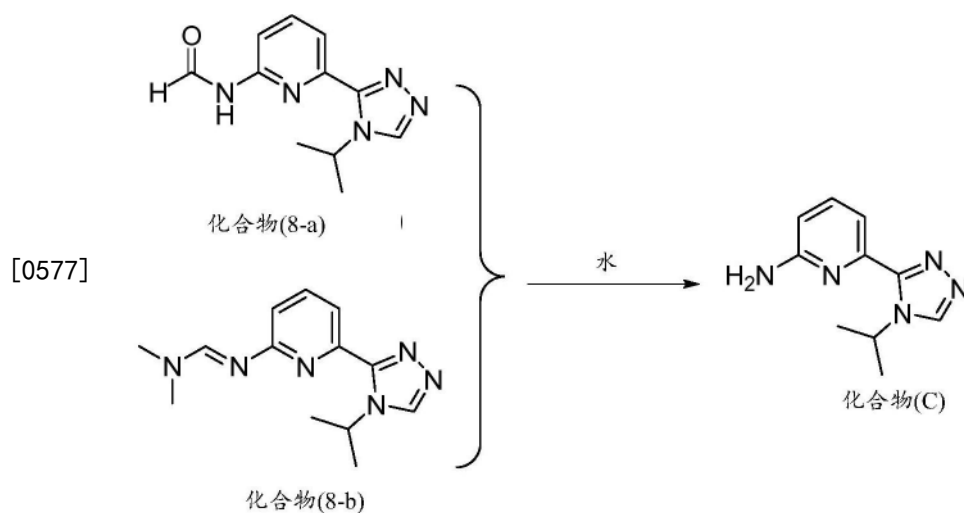
[0572] 实施例7:化合物(A)的替代合成



[0574] 将化合物(D) (1.0当量)、化合物(C) (1.05当量)、4-(二甲基氨基)吡啶 (1.0当量)、乙酸乙酯 (约4体积) 和二异丙基乙胺 (1.2当量) 合并, 在约20℃, 经约3分钟, 向所得浆液中加入50重量% **T3P®** 在乙酸乙酯中的溶液 (2.0当量)。在添加过程中, 观察到小的放热。将该混合物在约20℃搅拌约24小时。反应完成后, 加入0.5M盐酸水溶液 (约5体积), 将该混合物搅拌约15分钟。然后停止搅拌, 并分离两相。然后, 将水相再次引入反应器。然后将该水溶液的pH用5重量%氢氧化钠水溶液 (约12体积) 调节至约7。将所得浆液在约20℃搅拌约12小时, 然后过滤, 将反应器用水 (约3体积) 迅速冲洗。将滤饼用异丙醇 (2体积) 洗涤, 将所得固体在约45℃真空干燥, 得到化合物(A)。

[0575] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如, 代替 **T3P®**, 可以使用其它偶联试剂, 其包括但不限于1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸异丁酯、特戊酰基氯、EDC-HCl/HOBt、亚硫酰氯和4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物。可以使用替代碱, 包括但不限于有机胺 (例如三烷基胺碱 (例如三乙胺)、N-甲基吗啉等) 和碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸铯等)。可以使用各种溶剂, 例如DCM、THF、DMF、乙酸乙酯、MTBE、甲苯、NMP、DMAc、乙腈、二氯乙烷、2-MeTHF和环戊基甲基醚。该反应可以在约-10℃至约60℃的温度或在约0℃至约30℃的温度进行。

[0576] 实施例8:化合物(C)的替代合成

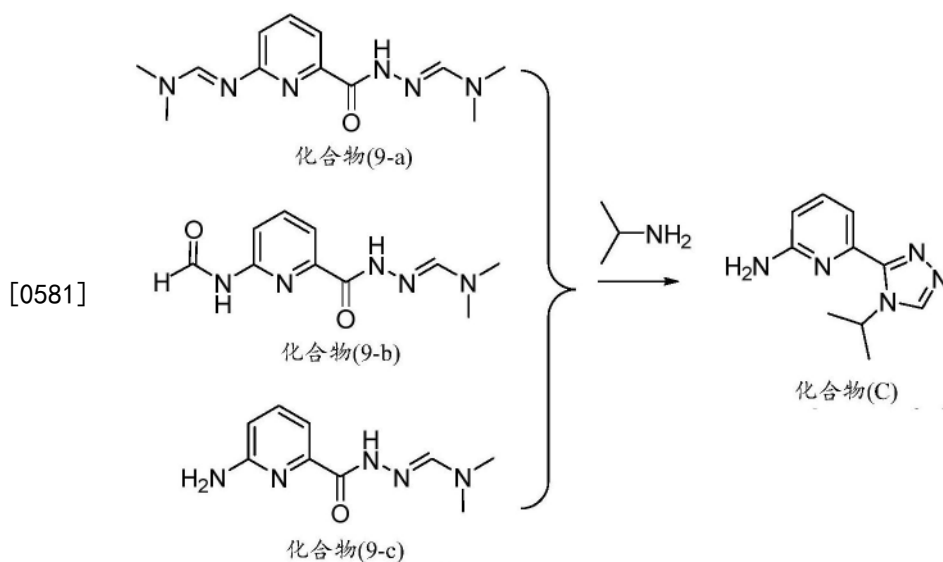


[0578] 将化合物(8-a)和化合物(8-b)的混合物溶解在约10体积的工艺用水中。将溶液加

热至约80℃,使溶液老化约6小时。反应完成后,将溶液冷却至约60℃。将该反应混合物用0.001当量的化合物(C)种晶,所述化合物(C)通过合适的方法获得,并冷却至约0℃。将化合物(C)从冷水溶液中过滤,得到产物。

[0579] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替化合物(8-a)和(8-b)的混合物,该反应可以用化合物(8-a)或化合物(8-b)进行。另外,可以使用其它有机酸,其包括但不限于乙酸和三氟乙酸。可以使用各种溶剂,例如甲苯、二甲基乙酰胺、NMP和2-MeTHF。该反应可以在约80℃至约110℃或约100℃的温度进行。

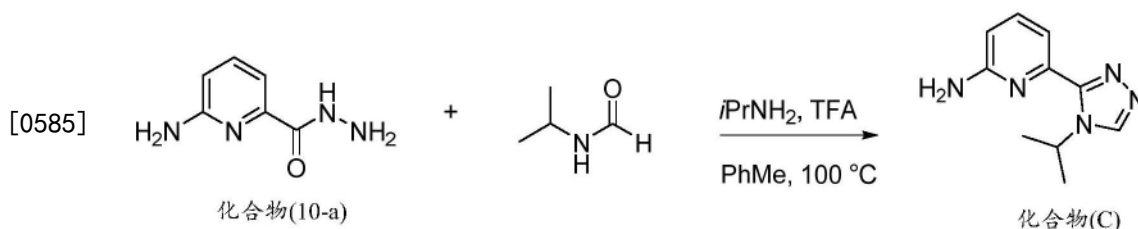
[0580] 实施例9:化合物(C)的替代合成



[0582] 化合物(C)可以如美国专利号8,742,126中所述合成,其全部内容通过引用并入本文。另外,当由化合物(9-a)开始时,发现化合物(C)可以通过两个另外的中间体化合物(9-b)和化合物(9-c)形成。化合物(9-b)的LRMS: $C_{14}H_{14}N_2O_2F$ 计算的质量[M+H]⁺,235.1;实测值[M+H]⁺,235.9。化合物(9-c)的LRMS: $C_{14}H_{14}N_2O_2F$ 计算的质量[M+H]⁺,207.1;实测值[M+H]⁺,208。

[0583] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,代替乙酸,可以使用其它有机酸,包括但不限于三氟乙酸。可以使用各种溶剂,例如甲苯、二甲基乙酰胺、NMP、2-MeTHF、乙酸和水。该反应可以在约80℃至约110℃或约100℃的温度进行。

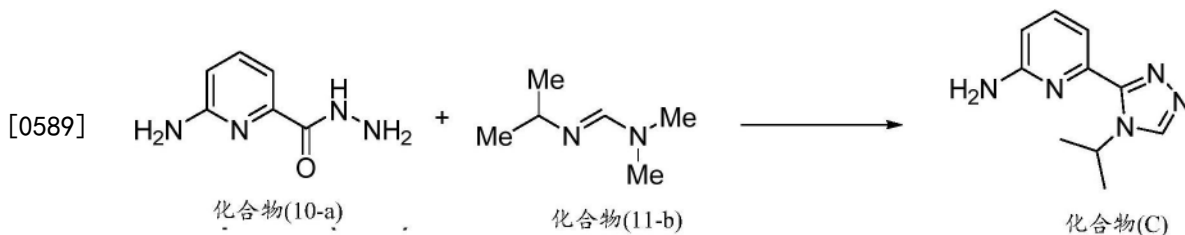
[0584] 实施例10:化合物(C)的替代合成



[0586] 将化合物(10-a) (1当量)、甲苯(约20体积)、N-异丙基甲酰胺(3.00当量)、异丙基胺(3.00当量)和三氟乙酸(2.50当量)按顺序混合。将小瓶密封并加热至约100℃。约22小时后,将小瓶冷却至室温,并通过HPLC分析内容物。通过HPLC观察化合物(C)。

[0587] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用其它有机酸,包括但不限于乙酸。可以使用各种溶剂,例如二甲基乙酰胺、NMP和乙酸。该反应可以在约80℃至约110℃或在约100℃的温度进行。

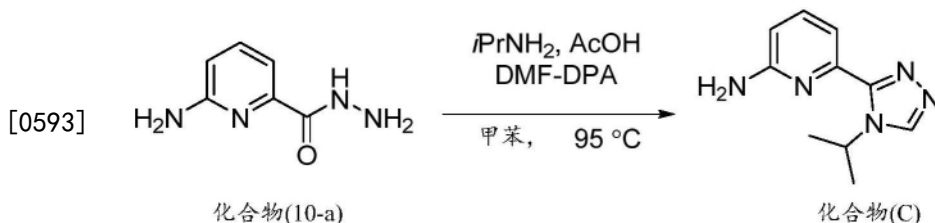
[0588] 实施例11:化合物(C)的替代合成



[0590] 将化合物(10-a) (1.0当量)、甲苯(约12体积)、79wt% (E)-N'-异丙基-N,N-二甲基甲脒(3.0当量)、异丙胺(3.0当量)和三氟乙酸(2.5当量)合并,并加热至约100℃。约22小时后,将该反应混合物冷却至室温。将该混合物用化合物(C)种晶,该化合物(C)通过合适的方法获得,并冷却至约0℃。约30分钟后,过滤该非均相混合物,将小瓶用甲苯(约25体积)迅速冲洗。收集固体并在约40℃真空干燥以提供化合物(C)。

[0591] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用有机酸,包括但不限于乙酸。可以使用各种溶剂,例如乙酸、二甲基乙酰胺和NMP。还可以加入另外的有机胺。该反应可以在约80℃至约110℃或约90℃至约100℃的温度范围内进行。

[0592] 实施例12:化合物(C)的替代合成



[0594] 向装有回流冷凝器的合适的反应器中加入酰肼(acyl hydrazide) (1当量)、甲苯(6体积)、异丙胺(7.20当量)和N,N-二甲基甲酰胺二丙基缩醛(2.70当量)。在约20℃,经约2分钟向所得浆液中加入乙酸(1.50当量)。在添加期间,观察到放热。将该混合物加热至约95℃约20小时。反应完成后,将该混合物在约80℃真空浓缩。将该混合物用水(10体积)稀释,并将所得的两相溶液在约80℃真空浓缩。加入水(3体积),将溶液加热至约85℃。将所得溶液冷却至约60℃,并通过用合适的方式获得的化合物(C)种晶。将所得浆液老化约30分钟,然后在约1小时内冷却至约20℃并老化约15小时。将所得浆液冷却至约5℃并老化约3小时。将冷的浆液过滤,并将反应器用冷水(15mL)迅速冲洗。将所得固体在约40℃真空干燥,得到化合物(C)。

[0595] 也可以使用替代上述公开的那些的试剂和反应条件。例如,可以使用替代的甲酰胺试剂,例如二甲基甲酰胺二乙基缩醛、二甲基甲酰胺二异丙基缩醛、二甲基甲酰胺二仲丁基缩醛、二甲基甲酰胺二异丁基缩醛等。可以使用其它有机酸,包括但不限于三氟乙酸、氯乙酸和甲磺酸。可以使用各种溶剂,例如乙酸、二甲基乙酰胺、2-MeTHF、NMP、乙酸异丁酯、异丁醇、水和乙酸异丙酯。该反应可以在约75℃至约110℃或在约100℃的温度进行。

[0596] 实施例13:化合物(D)的晶型

[0597] 通过XRPD、DSC和TGA分析化合物(D)及其盐和水合物的结晶形式。使用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪收集XRPD图谱,主要采用以下实验设置:45kV,40mA, $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$,扫描范围 $2-40^\circ 2\theta$,步长 $0.0167^\circ 2\theta$ 。在TA Instruments Q2000差示扫描量

热仪上,使用约2至约3mg的材料,在(-30℃)-300℃的范围内以10℃/min的加热速率进行DSC分析。在TA Instruments 2950和Q5000热重量分析仪上,使用约2至约5mg的材料,在25-350℃范围内以10℃/min的加热速率获得TGA数据。

[0598] 1.1式(D-a)化合物晶型I

[0599] 式(D-a)化合物晶型I如实施例1所述制备,为由MeOH/MTBE(1:4)溶剂体系获得的无水结晶形式。式(D-a)化合物晶型I由XRPD、DSC和TGA表征。XRPD图谱示于图1中。TGA在约150℃以下没有显示任何重量损失,在约150至约200℃观察到约6%的重量损失,在约200至约240℃观察到约6.4%的重量损失,然后发生分解(图3)。这种重量损失可能对应于HCl的损失(1当量HCl=12.3%)。DSC热分析图显示在约210℃开始可能的吸热(图2)。式(D-a)化合物晶型I是一种动力学形式,其最终在浆料平衡后转化为热力学更稳定的式(D-a)化合物晶型II。

[0600] 1.2式(D-a)化合物晶型II

[0601] 式(D-a)化合物晶型II如实施例1所述制备,其是在约15小时平衡后由MeOH/MTBE(1:4)溶剂混合物获得的无水结晶形式。式(D-a)化合物晶型II用XRPD、DSC和TGA表征。XRPD图谱示于图4中。TGA在约150℃以下没有显示任何重量损失,在约150至约190℃观察到约7.5%的重量损失,在约190至约220℃观察到约8.2%的重量损失,这种重量损失最可能对应于HCl的损失(稍大于1当量),然后发生分解(图6)。DSC热分析图显示在约217℃可能发生吸热(图5)。式(D-a)化合物晶型II是一种热力学上比式(D-a)化合物晶型I更稳定的形式,其通过在室温下在MeOH和MeOH/MTBE(1:4)中的竞争性浆料实验来证实。

[0602] 2.1式(D)化合物水合物晶型I

[0603] 式(D)化合物水合物晶型I由目前方法的式(D)化合物两性离子分离,其通过在水中将pH调节至pH为约5获得。式(D)化合物水合物晶型I的初步表征使用XRPD、DSC、TGA和KF进行。XRPD图谱是具有某些优选取向的结晶(图7)。在约50至约110℃,TGA显示约4.0%的阶段重量损失(图9)。DSC显示在约89℃开始的对应于溶剂损失的宽的吸热峰,随后在约252℃出现尖锐的吸热峰(图8)。KF分析显示约3.3%的水,其相当于约0.5当量的水。该物质被指定为式(D)化合物水合物晶型I。

[0604] 进行式(D)化合物水合物晶型I的稳定形式的筛选,以试图确定不同有机溶剂中式(D)化合物水合物晶型I的稳定性。表1总结了实验细节和结果。将式(D)化合物水合物晶型I(约50至约60mg)在约1mL所选溶剂中制浆。在室温下约1天和约2周平衡后,通过XRPD分析固体。约1天搅拌后,所有水混溶性溶剂(MeCN、MeOH、EtOH、IPA、丙酮和THF)均得到晶型I。DCM中的固体与式(D)化合物水合物晶型I一致。由2-MeTHF、EtOAc和IPAc获得的固体的XRPD图谱显示为式(D)化合物晶型I和式(D)化合物水合物晶型I的混合物。在约2周的平衡之后,除了前述溶剂之外,还在EtOAc和IPAc中获得了式(D)化合物晶型I。DCM中没有观察到晶型变化。在2-MeTHF中仍然观察到式(D)化合物晶型I和式(D)化合物水合物晶型I的混合物。这些数据表明,水合物形式(式(D)化合物水合物晶型I)在水混溶性溶剂中可以容易地转化为无水形式(式(D)化合物晶型I)。

[0605] 2.2式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型II的水合物筛选

[0606] 使用无水形式的式(D)化合物晶型II和无水形式的式(D)化合物晶型I的混合物和具有不同水活度的EtOH/水溶剂混合物进行式(D)化合物的水合物筛选(表1)。将式(D)化合

物晶型II和式(D)化合物晶型I(约20至约40mg)在约1mL的EtOH/水或水中制浆。在室温下分析在约1天平衡后和约2周平衡后的样品。纯的无水式(D)化合物晶型I在约0.2至约0.4水活度的混合物中1天后获得。然而,在2周的平衡之后,在具有0.4水活度的EtOH/水中获得了新的形式。该晶型被指定为式(D)化合物晶型III。式(D)化合物水合物晶型I在具有约0.5至约1.0水活度的溶剂中在1天后和在约2周后获得。

[0607] 表1. 式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的水合物筛选

EtOH/ 水中 的水活度	水 量 (mL)	EtOH 量 (mL)	1 天 后 的 XRPD (湿的)	溶 解 度 (mg/mL)	2 周 后 的 XRPD (湿的)
0.2	0.031	0.969	晶型 I	7.27	晶型 I
0.3	0.066	0.934	晶型 I	8.06	晶型 I
0.4	0.077	0.923	晶型 I	7.86	晶型 III
[0608] 0.5	0.097	0.903	水合物晶型 I	8.16	水合物晶型 I
0.6	0.149	0.851	水合物晶型 I	6.59	水合物晶型 I
0.7	0.263	0.737	水合物晶型 I	6.88	水合物晶型 I
0.8	0.481	0.519	水合物晶型 I	6.56	水合物晶型 I
0.9	0.825	0.175	水合物晶型 I	3.93	水合物晶型 I
1.0	1.0	0	水合物晶型 I	3.32	水合物晶型 I

[0609] 2.3 式(D)化合物水合物晶型I的稳定晶型筛选

[0610] 进行式(D)化合物水合物晶型I的稳定晶型筛选,以试图在不同有机溶剂中测定式(D)化合物水合物晶型I的稳定性。表2总结了实验细节和结果。将式(D)化合物水合物晶型I(约50至约60mg)在1mL所选溶剂中制浆。在室温下1天和2周平衡后,通过XRPD分析固体。搅拌1天后,所有水混溶性溶剂(MeCN、MeOH、EtOH、IPA、丙酮和THF)均得到式(D)化合物晶型I。DCM中的固体与式(D)化合物水合物晶型I一致。由2-MeTHF、EtOAc和IPAc获得的固体的XRPD图谱显示为式(D)化合物晶型I和式(D)化合物水合物晶型I的混合物。在约2周的平衡之后,除了前述溶剂之外,还在EtOAc和IPAc中获得了式(D)化合物晶型I。DCM中没有观察到晶型变化。在2-MeTHF中仍然观察到式(D)化合物晶型I和式(D)化合物水合物晶型I的混合物。这些数据表明,水合物形式(式(D)化合物水合物晶型I)在水混溶性溶剂中可以容易地转化为无水形式(式(D)化合物晶型I)。

[0611] 表2. 式(D)化合物水合物晶型I的稳定晶型筛选

溶剂	1 天 后 的 XRPD (湿的)	溶 解 度 (mg/mL)	2 周 后 的 XRPD
[0612] MeCN	晶型 I	0.40	晶型 I

[0613]	MeOH	晶型 I	20.67	晶型 I
	EtOH	晶型 I	6.18	晶型 I
	IPA	晶型 I	2.90	晶型 I
	丙酮	晶型 I	1.99	晶型 I
	DCM	水合物	0.19	水合物
	THF	晶型 I	11.79	晶型 I
	2-MeTHF	晶型 I+水合物	4.48	晶型 I+水合物
	EtOAc	晶型 I+1 个水 合物峰	0.73	晶型 I
	IPAc	晶型 I+水合物	0.45	晶型 I

[0614] 2.4式(D)化合物晶型III和晶型I的竞争性浆料

[0615] 至今观察到三种无水形式的(D)化合物:式(D)化合物晶型I、式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型III。发现式(D)化合物晶型II是比式(D)化合物晶型I更不稳定的晶型。在具有如上所述的约0.2至约0.4水活度的EtOH/水中,式(D)化合物晶型II转化为式(D)化合物晶型I。

[0616] 然而,式(D)化合物晶型I在具有0.4水活度的EtOH/水中,在2周平衡后,转化为另一种无水形式-式(D)化合物晶型III。为了确认式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型III的稳定性,使用丙酮作为溶剂进行竞争性浆料实验。在室温下搅拌1天和8天后,通过XRPD分析固体。1天后观察到式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型III的混合物。然而,在8天后观察到式(D)化合物晶型I完全转化为式(D)化合物晶型III,这表明式(D)化合物晶型III是在热力学上比式(D)化合物晶型I更稳定的晶型。

[0617] 2.5式(D)化合物晶型I

[0618] 式(D)化合物晶型I在约150℃等温保持式(D)化合物水合物晶型I后获得。XRPD图谱如图10所示。式(D)化合物晶型I也是在约180℃在式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的KF分析后得到的。式(D)化合物水合物晶型I在水可混溶的有机溶剂中的浆料也提供了式(D)化合物晶型I(MeCN、MeOH、EtOH、IPA、丙酮和THF)。TGA显示在低于约150℃有约0.2%的连续重量损失(图10)。DSC热分析图提供了在约252℃开始的单一的吸热峰(图11)。DVS分析表明,晶型I在90%RH时仅吸湿约0.5%,稍微吸湿。DVS后未观察到晶型变化。

[0619] 式(D)化合物晶型I是一种稳定的无水形式,其比式(D)化合物晶型II更稳定。然而,含有式(D)化合物晶型III的竞争性浆料显示式(D)化合物晶型I没有式(D)化合物晶型III稳定。晶型I在具有0.5-1.0水活度的EtOH/水中转化为式(D)化合物水合物晶型I。

[0620] 2.6式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型II

[0621] 式(D)化合物晶型II在与式(D)化合物晶型I的混合物中在约70℃真空干燥式(D)化合物水合物晶型I后得到。XRPD图谱示于图18中。通过从混合物中减去式(D)化合物晶型I的峰,检测出式(D)化合物晶型II的以下特征峰:5.2、8.4、9.8、10.4、13.2、13.6、14.4、

15.5、19.5、25.0、25.4和 $27.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。TGA显示在低于约150℃有约0.2%的连续重量损失(图16)。DSC热分析图提供了在约131℃开始发生少许吸热,最有可能对应于晶型转化,并且在约252℃时开始出现尖锐的吸热峰(图17)。式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I在约110℃的KF分析显示0%的水。在110℃KF后没有观察到晶型转化,在约180℃的KF分析显示0.08%的水。在180℃KF后固体的XRPD图谱与式(D)化合物晶型I一致。

[0622] 式(D)化合物晶型II是比式(D)化合物晶型I更不稳定的无水晶型。在加热至>150℃后,且在具有0.2-0.4水活度的EtOH/水中制成浆液后,式(D)化合物晶型II完全转化为式(D)化合物晶型I。式(D)化合物晶型II在具有0.5-1.0水活度的EtOH/水中转化成式(D)化合物水合物晶型I。

[0623] 2.7式(D)化合物晶型III

[0624] 式(D)化合物晶型III是由式(D)化合物晶型II和式(D)化合物晶型I的浆液在2周后从EtOH/水(0.4水活度)混合物中获得的。晶型III的XRPD图谱示于图13中。TGA显示在低于约150℃有约0.3%的连续重量损失(图15)。DSC热分析图提供了在约164℃时开始出现吸热峰,其最有可能对应于晶型转化,并且在约253℃时开始出现尖锐的吸热峰(图14)。在约110℃的KF显示为0%的水并且没有晶型转化。在约200℃的KF显示为0.27%的水,并提供具有与式(D)化合物晶型I一致的XRPD图谱的固体。

[0625] 然而基于式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型III在丙酮中的竞争性浆料,发现式(D)化合物晶型III比式(D)化合物晶型I更稳定。浆料在室温下8天后观察到式(D)化合物晶型I完全转化成式(D)化合物晶型III。浆料实验表明式(D)化合物晶型III在EtOH/水(0.9水活度)中过夜转化为式(D)化合物水合物晶型I。

[0626] 2.8式(D)化合物水合物晶型I的干燥研究

[0627] 基于XRPD数据,在110℃进行KF分析后,观察到式(D)化合物水合物晶型I的晶型转化。如表3所总结的进行TGA干燥研究。将式(D)化合物水合物晶型I的样品以10℃/分钟加热至150℃,并在该温度下保持10分钟,随后冷却至RT并进行XRPD分析。该物质的XRPD图谱与水合物晶型I的KF(在110℃下)后得到的具有一些缺失峰的固体的XRPD图谱基本一致,将其指定为式(D)化合物晶型I。

[0628] 为了增加式(D)化合物晶型I的量,将式(D)化合物水合物晶型I在70℃真空干燥3天(过周末)。XRPD图谱提供了式(D)化合物晶型I和式(D)化合物晶型II的混合物。

[0629] 表3.式(D)化合物水合物晶型I的TGA干燥研究

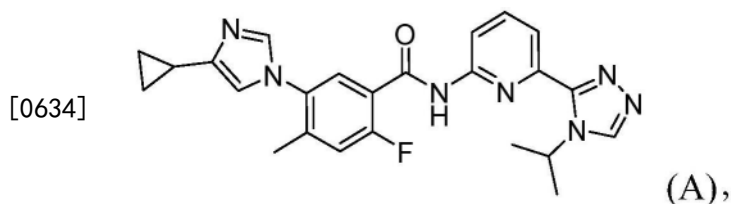
	方法	结果
[0630]	1) 以 10℃/min 加热至 150℃, 并在 150℃保持 10 分钟; 2) XRPD	1) 3.9%重量损失; 2)通过 XRPD 确定为新的晶型-式(D)化合物晶型 I

[0631] 本公开的范围不受实施例中公开的具体实施方案的限制,这些具体实施方案旨在说明本公开的几个实施方案,而且本公开也不受在本公开的范围内在功能上等同的任何实施方案的限制。实际上,除了本文所示和描述的那些之外,本公开的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的,并且旨在落入所附权利要求的范围内。为此,应当注意,在与所接

受的这种有机化合物的简写符号一致的绘图结构中省略一个或多个氢原子或甲基,并且有机化学领域的技术人员将容易地理解它们的存在。

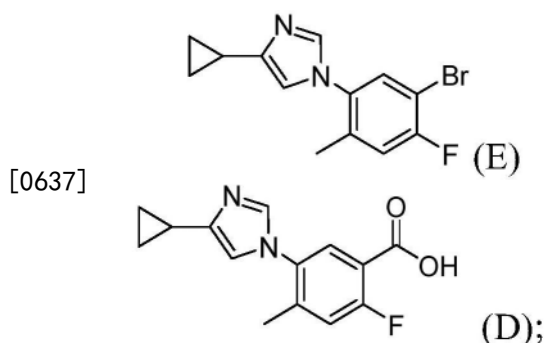
[0632] 综上,本发明涉及以下方面:

[0633] 1. 制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

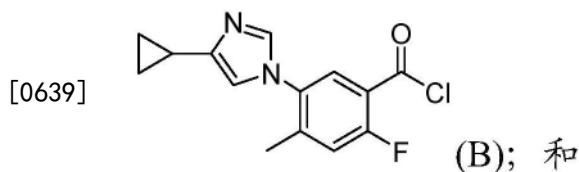


[0635] 所述方法包括下面的步骤:

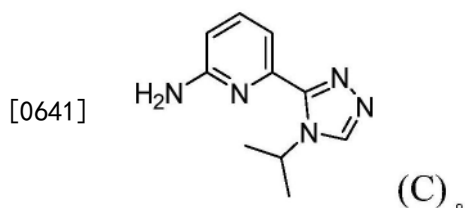
[0636] (a) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式 (E) 化合物或其盐:



[0638] (b) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0640] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0642] 2. 根据项1的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括碱。

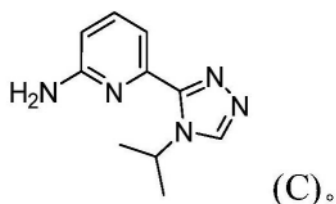
[0643] 3. 根据项1的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0644] 4. 根据项1的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度,约-10℃至约50℃的第二温度。

[0645] 5. 根据项1的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括氯化试剂。

[0646] 6. 根据项1的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋

[0661]



[0662] 12. 根据项11的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括铵试剂。

[0663] 13. 根据项11的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。

[0664] 14. 根据项11的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。

[0665] 15. 根据项11的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括碱。

[0666] 16. 根据项11的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0667] 17. 根据项11的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度,约-10℃至约50℃的第二温度。

[0668] 18. 根据项11的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括氯化试剂。

[0669] 19. 根据项11的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

[0670] 20. 根据项11的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。

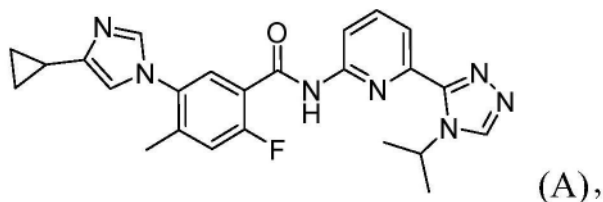
[0671] 21. 根据项11的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括有机碱。

[0672] 22. 根据项11的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

[0673] 23. 根据项11的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。

[0674] 24. 制备式(A)化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

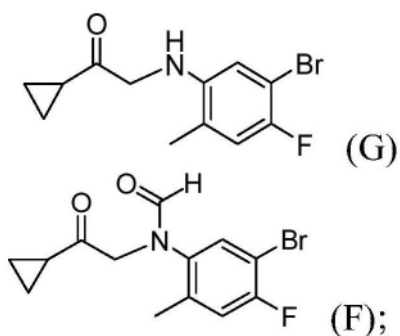
[0675]



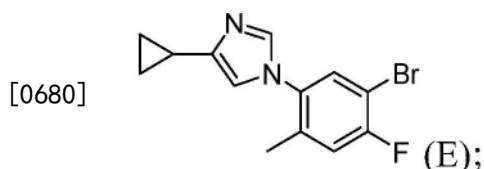
[0676] 所述方法包括下面的步骤:

[0677] (a) 在足以形成式(F)化合物的反应条件下,甲酰化式(G)化合物:

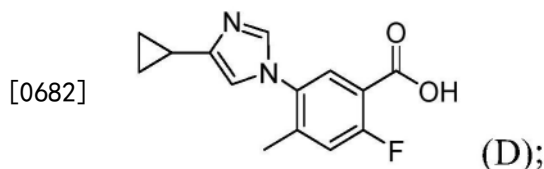
[0678]



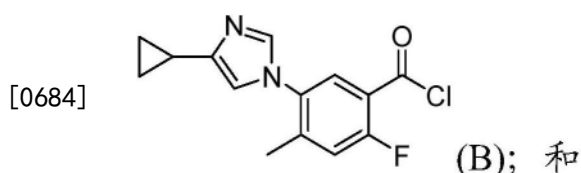
[0679] (b) 在足以形成式(E)化合物或其盐的反应条件下,环化式(F)化合物:



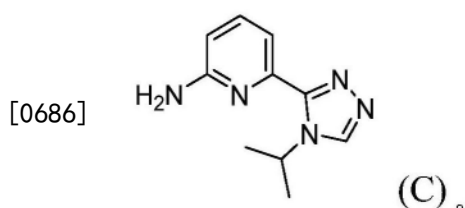
[0681] (c) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式 (E) 化合物或其盐:



[0683] (d) 在足以形成式 (B) 化合物或其盐的反应条件下,氯化式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0685] (e) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0687] 25. 根据项24的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸单酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0688] 26. 根据项24的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙酸异丙酯、乙腈和四氢呋喃的溶剂。

[0689] 27. 根据项24的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约-10℃至约40℃的温度。

[0690] 28. 根据项24的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括铵试剂。

[0691] 29. 根据项24的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。

[0692] 30. 根据项24的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。

[0693] 31. 根据项24的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括碱。

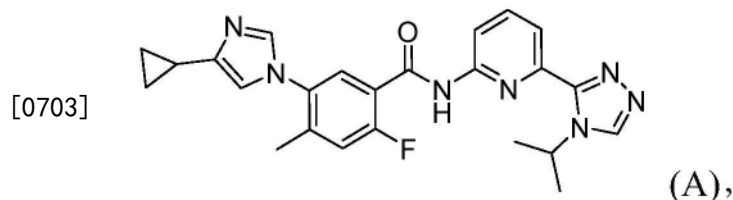
[0694] 32. 根据项24的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0695] 33. 根据项24的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度,约-10℃至约50℃的第二温度。

[0696] 34. 根据项24的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括氯化试剂。

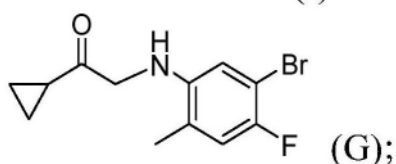
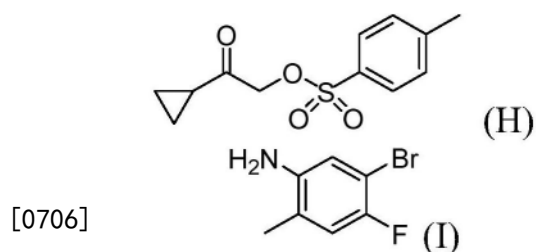
[0697] 35. 根据项24的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

- [0698] 36. 根据项24的方法, 其中所述步骤(d)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。
- [0699] 37. 根据项24的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括有机碱。
- [0700] 38. 根据项24的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。
- [0701] 39. 根据项24的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。
- [0702] 40. 制备式(A)化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

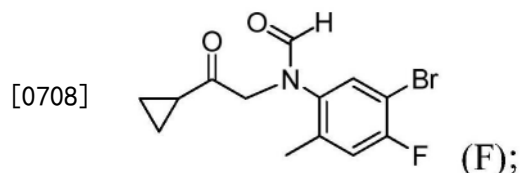


[0704] 所述方法包括下面的步骤:

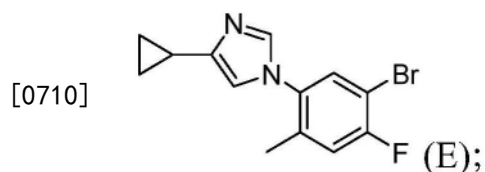
[0705] (a) 在足以形成式(G)化合物的反应条件下, 使式(H)化合物与式(I)化合物接触:



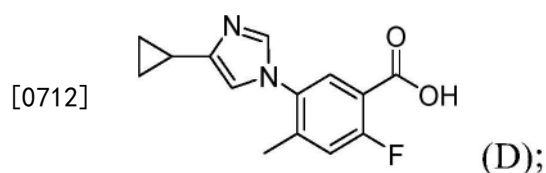
[0707] (b) 在足以形成式(F)化合物的反应条件下, 甲酰化式(G)化合物:



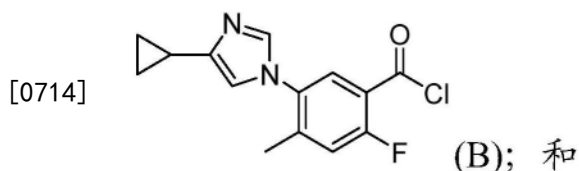
[0709] (c) 在足以形成式(E)化合物或其盐的反应条件下, 环化式(F)化合物:



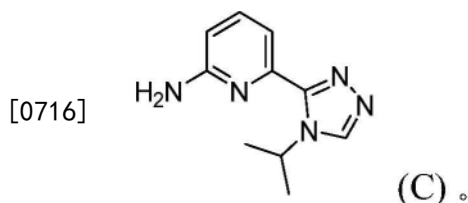
[0711] (d) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式(E)化合物或其盐:



[0713] (e) 在足以形成式(B)化合物或其盐的反应条件下, 氯化式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0715] (f) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0717] 41. 根据项40的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括碱。

[0718] 42. 根据项40的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、二噁烷、苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。

[0719] 43. 根据项40的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约-78℃至约100℃的温度。

[0720] 44. 根据项40的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸单酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0721] 45. 根据项40的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸异丙酯和四氢呋喃的溶剂。

[0722] 46. 根据项40的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括约-10℃至约40℃的温度。

[0723] 47. 根据项40的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括铵试剂。

[0724] 48. 根据项40的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。

[0725] 49. 根据项40的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。

[0726] 50. 根据项40的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括碱。

[0727] 51. 根据项40的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0728] 52. 根据项40的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度,约-10℃至约50℃的第二温度。

[0729] 53. 根据项40的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括氯化试剂。

[0730] 54. 根据项40的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

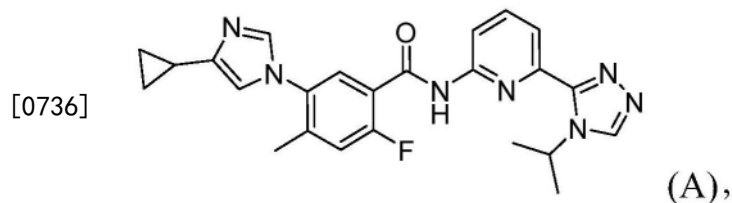
[0731] 55. 根据项40的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。

[0732] 56. 根据项40的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括有机碱。

[0733] 57. 根据项40的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

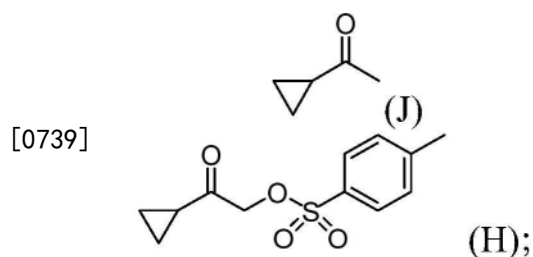
[0734] 58. 根据项40的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。

[0735] 59. 制备式(A)化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

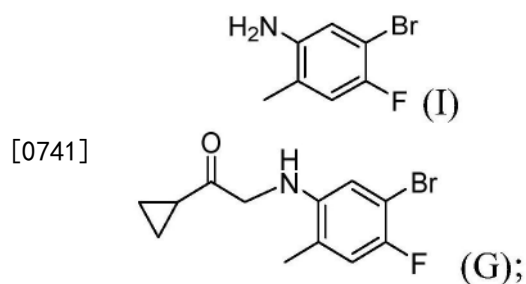


[0737] 所述方法包括下面的步骤:

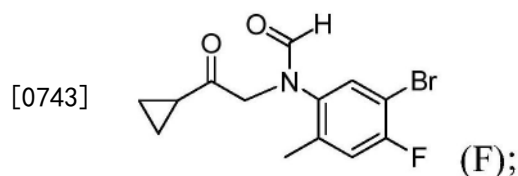
[0738] (a) 在足以形成式(H)化合物的反应条件下,对甲苯磺酰氧基化;式(J)化合物:



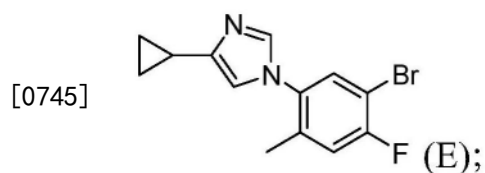
[0740] (b) 在足以形成式(G)化合物的反应条件下,使式(H)化合物与式(I)化合物接触:



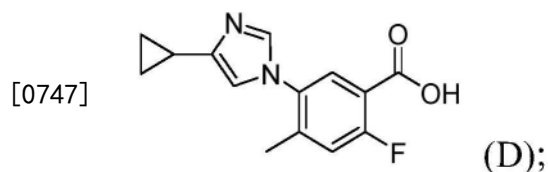
[0742] (c) 在足以形成式(F)化合物的反应条件下,甲酰化式(G)化合物:



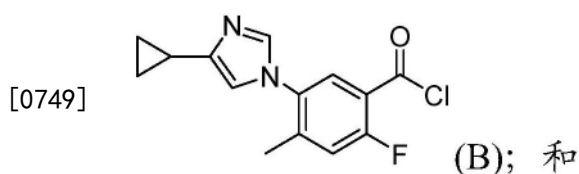
[0744] (d) 在足以形成式(E)化合物或其盐的反应条件下,环化式(F)化合物:



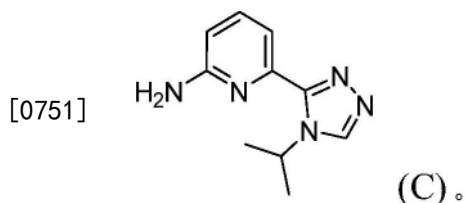
[0746] (e) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下,羧化式(E)化合物或其盐:



[0748] (f) 在足以形成式(B)化合物或其盐的反应条件下,氯化式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0750] (g) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下,使式 (B) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0752] 60. 根据项59的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括加入Koser试剂。

[0753] 61. 根据项59的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括选自乙腈、甲苯、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷和氯仿的溶剂。

[0754] 62. 根据项59的方法,其中所述步骤(a)的反应条件包括约20℃至约100℃的温度。

[0755] 63. 根据项59的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括碱。

[0756] 64. 根据项59的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、二噁烷、苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。

[0757] 65. 根据项59的方法,其中所述步骤(b)的反应条件包括约-78℃至约100℃的温度。

[0758] 66. 根据项59的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自乙酸酐和甲酸、乙酸单酐和碳酸、以及三氟乙酸酐和甲酸的试剂。

[0759] 67. 根据项59的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸异丙酯和四氢呋喃的溶剂。

[0760] 68. 根据项59的方法,其中所述步骤(c)的反应条件包括约-10℃至约40℃的温度。

[0761] 69. 根据项59的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括铵试剂。

[0762] 70. 根据项59的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括选自乙酸、甲苯、苯和异丙醇的溶剂。

[0763] 71. 根据项59的方法,其中所述步骤(d)的反应条件包括约80℃至约120℃的温度。

[0764] 72. 根据项59的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括碱。

[0765] 73. 根据项59的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0766] 74. 根据项59的方法,其中所述步骤(e)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度,约-10℃至约50℃的第二温度。

[0767] 75. 根据项59的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括氯化试剂。

[0768] 76. 根据项59的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

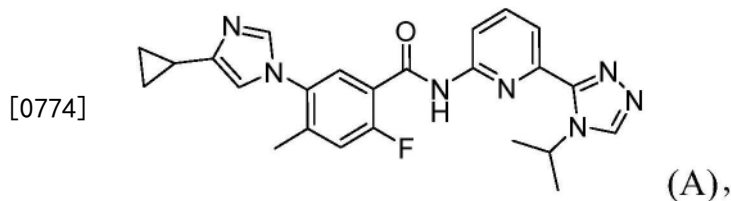
[0769] 77. 根据项59的方法,其中所述步骤(f)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。

[0770] 78. 根据项59的方法, 其中所述步骤(g)的反应条件包括有机碱。

[0771] 79. 根据项59的方法, 其中所述步骤(g)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。

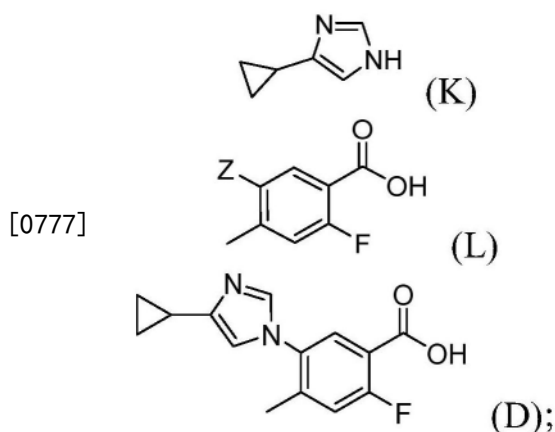
[0772] 80. 根据项59的方法, 其中所述步骤(g)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。

[0773] 81. 制备式(A)化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

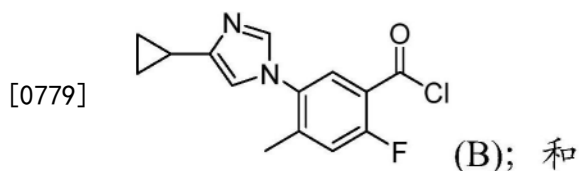


[0775] 所述方法包括下面的步骤:

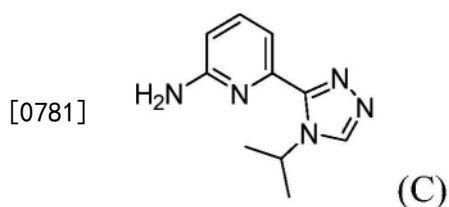
[0776] (a) 在足以形成式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 使式(K)化合物或其盐与式(L)化合物接触:



[0778] (b) 在足以形成式(B)化合物或其盐的反应条件下, 氯化式(D)化合物或其水合物、溶剂合物或盐:



[0780] (c) 在足以产生式(A)化合物的反应条件下, 使式(B)化合物或其盐与式(C)化合物或其盐接触:

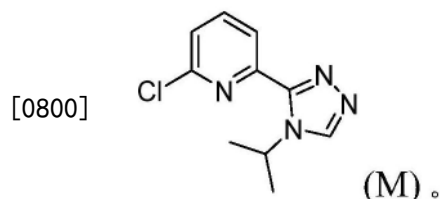


[0782] 其中Z为离去基团。

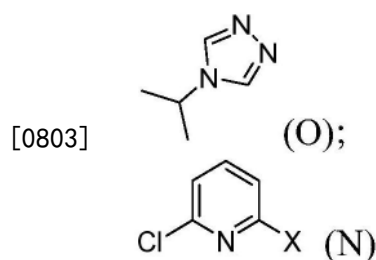
[0783] 82. 根据项81的方法, 其中Z是卤素、三氟甲磺酸酯基团、甲苯磺酸酯基团、硼酸酯基团或硼酸基团。

[0784] 83. 根据项82的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括碱。

- [0785] 84. 根据项82的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括催化剂。
- [0786] 85. 根据项82的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括选自N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈、二甲苯、丙腈、二噁烷和甲苯的溶剂。
- [0787] 86. 根据项82的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括约80℃至约150℃的温度。
- [0788] 87. 根据项82的方法, 其中Z包括硼酸酯基团或硼酸基团。
- [0789] 88. 根据项87的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括铜试剂和碱。
- [0790] 89. 根据项87的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括选自甲醇、二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶剂。
- [0791] 90. 根据项87的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括约23℃至约100℃的温度。
- [0792] 91. 根据项81的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件包括氯化试剂。
- [0793] 92. 根据项81的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。
- [0794] 93. 根据项81的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件包括约-20℃至约40℃的温度。
- [0795] 94. 根据项81的方法, 其中所述步骤(c)的反应条件包括有机碱。
- [0796] 95. 根据项81的方法, 其中所述步骤(c)的反应条件包括选自二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚和氯仿的溶剂。
- [0797] 96. 根据项81的方法, 其中所述步骤(c)的反应条件包括约0℃至约40℃的温度。
- [0798] 97. 根据项81的方法, 其中式(C)化合物的制备包括:
- [0799] (d) 在足以形成式(C)化合物或其盐的反应条件下, 转化式(M)化合物:

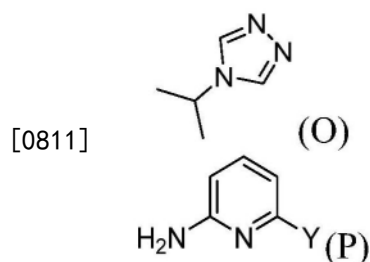


- [0801] 98. 根据项97的方法, 其中式(M)化合物的制备包括:
- [0802] (e) 在足以形成式(M)化合物的反应条件下, 使式(O)化合物与式(N)化合物接触:



- [0804] 其中X是卤素、三氟甲磺酸根或三氟甲磺酸酯基团。
- [0805] 99. 根据项98的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括催化剂。
- [0806] 100. 根据项98的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括碱。
- [0807] 101. 根据项98的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈和N-甲基-2-吡咯烷酮的溶剂。
- [0808] 102. 根据项98的方法, 其中所述步骤(e)的反应条件包括约80℃至约150℃的温度。
- [0809] 103. 根据项81的方法, 其中式(C)化合物的制备包括:

[0810] (d) 在足以形成式 (C) 化合物或其盐的反应条件下, 使式 (O) 化合物与式 (P) 化合物接触:

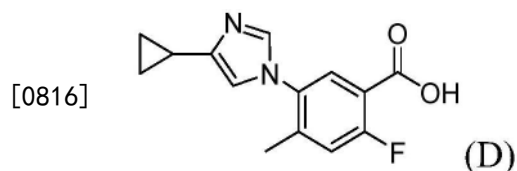


[0812] 其中Y是卤素、三氟甲磺酸根或三氟甲磺酸酯基团。

[0813] 104. 根据项103的方法, 其中所述步骤 (d) 的反应条件包括选自二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丁腈、N-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、丁腈、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙醚和甲苯的溶剂。

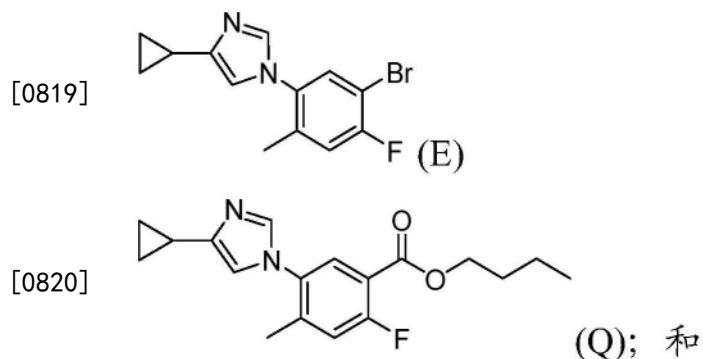
[0814] 105. 根据项103的方法, 其中所述步骤 (d) 的反应条件包括约80℃至约150℃的温度, 或约-78℃至约40℃的第一温度, 和约80℃至约140℃的第二温度。

[0815] 106. 制备式 (D) 化合物、或其水合物、溶剂合物或盐的方法:



[0817] 所述方法包括下面的步骤:

[0818] (a) 在足以形成式 (Q) 化合物的反应条件下, 烷氧基羰基化式 (E) 化合物或其盐:



[0821] (b) 在足以形成式 (D) 化合物的反应条件下, 水解式 (Q) 化合物。

[0822] 107. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (a) 的反应条件包括催化剂和碱。

[0823] 108. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (a) 的反应条件包括选自丁醇、二甲基甲酰胺及其混合物的溶剂。

[0824] 109. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (a) 的反应条件包括约70℃至约115℃的温度。

[0825] 110. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (a) 的反应条件包括约5psig至约50psig的一氧化碳压力。

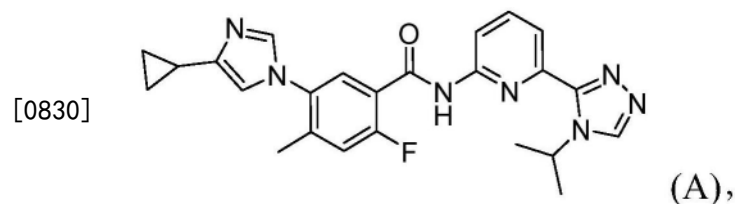
[0826] 111. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (b) 的反应条件包括碱。

[0827] 112. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (b) 的反应条件包括选自甲醇、四氢呋喃、乙

醇、丙醇和丁醇的溶剂。

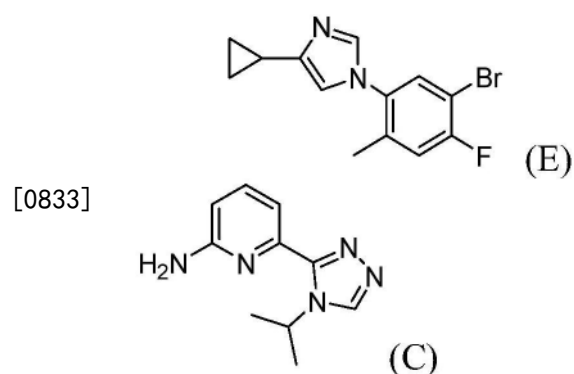
[0828] 113. 根据项106的方法, 其中所述步骤 (b) 的反应条件包括约10℃至约60℃的温度。

[0829] 114. 制备式 (A) 化合物或其盐或溶剂合物的方法:



[0831] 所述方法包括下面的步骤:

[0832] (a) 在足以形成式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (E) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0834] 115. 根据项114的方法, 其中所述反应条件包括催化剂。

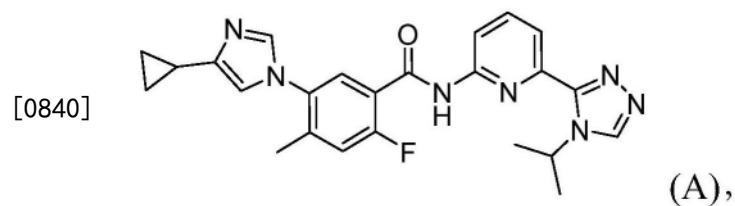
[0835] 116. 根据项114的方法, 其中所述反应条件包括碱。

[0836] 117. 根据项114的方法, 其中所述反应条件包括选自二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二噁烷和甲苯的溶剂。

[0837] 118. 根据项114的方法, 其中所述反应条件包括约90℃至约120℃的温度。

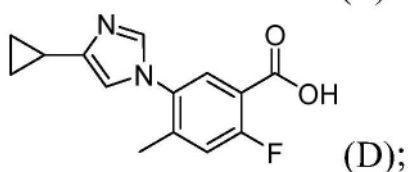
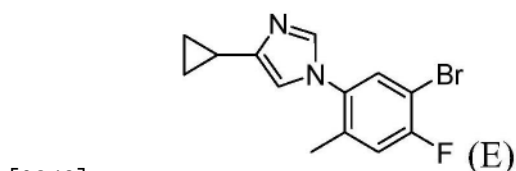
[0838] 119. 根据项114的方法, 其中所述反应条件包括约20psig至约60psig的一氧化碳压力。

[0839] 120. 制备式 (A) 化合物、或其盐或溶剂合物的方法:

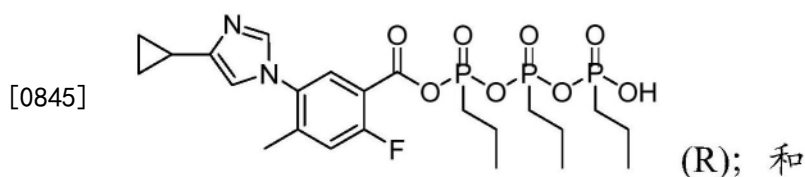


[0841] 所述方法包括下面的步骤:

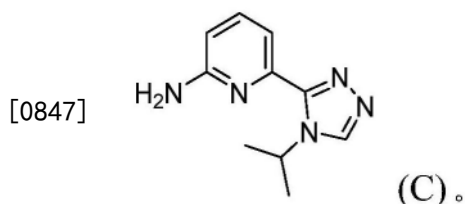
[0842] (a) 在足以形成式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐的反应条件下, 羧化式 (E) 化合物或其盐:



[0844] (b) 在足以形成式 (R) 化合物的反应条件下, 将式 (D) 化合物或其水合物、溶剂合物或盐与丙基膦酸酐接触:



[0846] (c) 在足以产生式 (A) 化合物的反应条件下, 使式 (R) 化合物或其盐与式 (C) 化合物或其盐接触:



[0848] 121. 根据项120的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括碱。

[0849] 122. 根据项120的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙醚的溶剂。

[0850] 123. 根据项120的方法, 其中所述步骤(a)的反应条件包括约-20℃至约40℃的第一温度, 以及约-10℃至约50℃的第二温度。

[0851] 124. 根据项120的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件包括选自二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯乙烷、2-甲基四氢呋喃和环戊基甲基醚的溶剂。

[0852] 125. 根据项120的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件为约-10℃至约60℃的温度。

[0853] 126. 根据项120的方法, 其中所述步骤(b)的反应条件包括至少一种有机碱。

[0854] 127. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐酸盐(式(D-a)化合物晶型I), 其特征在于X射线粉末衍射图包括以下峰: 7.3、22.3、23.4、23.9和26.8°2θ±0.2°2θ, 其在衍射仪上使用波长为1.5406 Å的Cu-Kα辐射测定。

[0855] 128. 根据项127的式(D-a)化合物晶型I, 其中所述衍射图还包括以下峰: 11.5、13.4、20.9和22.0°2θ±0.2°2θ。

[0856] 129. 根据项127的式(D-a)化合物晶型I, 其中所述衍射图基本上如图1所示。

[0857] 130. 根据项127的式(D-a)化合物晶型I, 其特征在于包含在约210℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0858] 131. 根据项127的式(D-a)化合物晶型I, 其中所述DSC曲线基本上如图2所示。

[0859] 132. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸盐酸盐(式(D-a)化合物晶型II),其特征在X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、12.1、25.7和 $26.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。

[0860] 133. 根据项132的式(D-a)化合物晶型II,其中所述衍射图还包括以下峰:17.3、19.0、22.4、28.6和 $29.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0861] 134. 根据项132的式(D-a)化合物晶型II,其中所述衍射图基本上如图4所示。

[0862] 135. 根据项132的式(D-a)化合物晶型II,其特征在包含在约217℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0863] 136. 根据项132的式(D-a)化合物晶型II,其中所述DSC曲线基本上如图5所示。

[0864] 137. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸水合物(式(D)化合物水合物晶型I),其特征在X射线粉末衍射图包括以下峰:9.5、20.4、24.3、26.5和 $28.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。

[0865] 138. 根据项137的式(D)化合物水合物晶型I,其中所述衍射图包括以下额外的峰:11.5、12.8、13.2、15.9、18.5和 $19.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0866] 139. 根据项137的式(D)化合物水合物晶型I,其中所述衍射图基本上如图7所示。

[0867] 140. 根据项137的式(D)化合物水合物晶型I,其特征在包含在约252℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0868] 141. 根据项137的式(D)化合物水合物晶型I,其中所述DSC曲线基本上如图8所示。

[0869] 142. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型I),其特征在X射线粉末衍射图包括以下峰:8.7、15.2、21.5和 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。

[0870] 143. 根据项142的式(D)化合物晶型I,其中所述衍射图包括以下额外的峰:12.4、14.0、14.1、17.4和 $26.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0871] 144. 根据项142的式(D)化合物晶型I,其中所述衍射图基本上如图10所示。

[0872] 145. 根据项142的式(D)化合物晶型I,其特征在包含在约252℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0873] 146. 根据项142的式(D)化合物晶型I,其中所述DSC曲线基本上如图11所示。

[0874] 147. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型II),其特征在包含以下峰的计算的X射线粉末衍射图:8.4、13.6和 $15.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。

[0875] 148. 晶体5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(式(D)化合物晶型III),其特征在X射线粉末衍射图包括以下峰:10.3、17.1、18.0和 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,其在衍射仪上使用波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 的Cu-K α 辐射测定。

[0876] 149. 根据项148的式(D)化合物晶型III,其中所述衍射图包括以下额外的峰:20.6、24.2、24.6和 $25.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0877] 150. 根据项148的式(D)化合物晶型III,其中所述衍射图基本上如图13所示。

[0878] 151. 根据项148的式(D)化合物晶型III,其特征在包含在约253℃处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0879] 152. 根据项148的式(D)化合物晶型III, 其中所述DSC曲线基本上如图14所示。

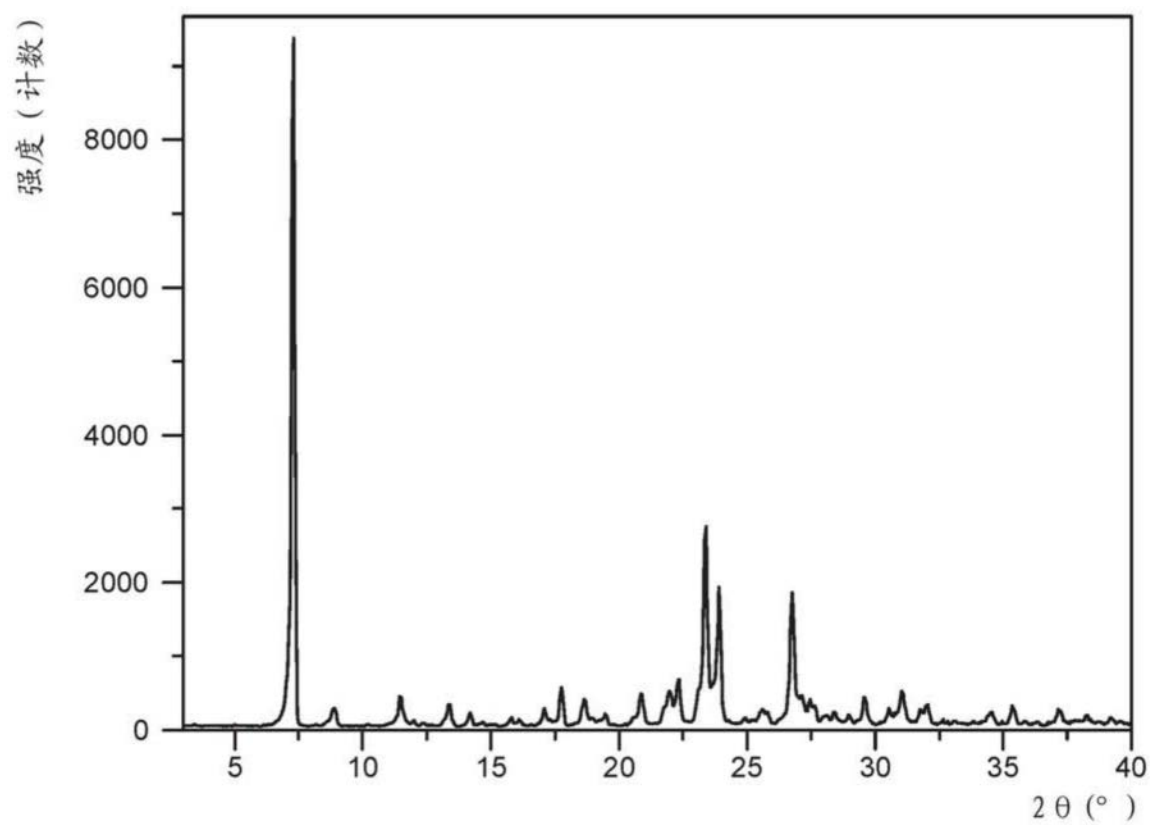


图1

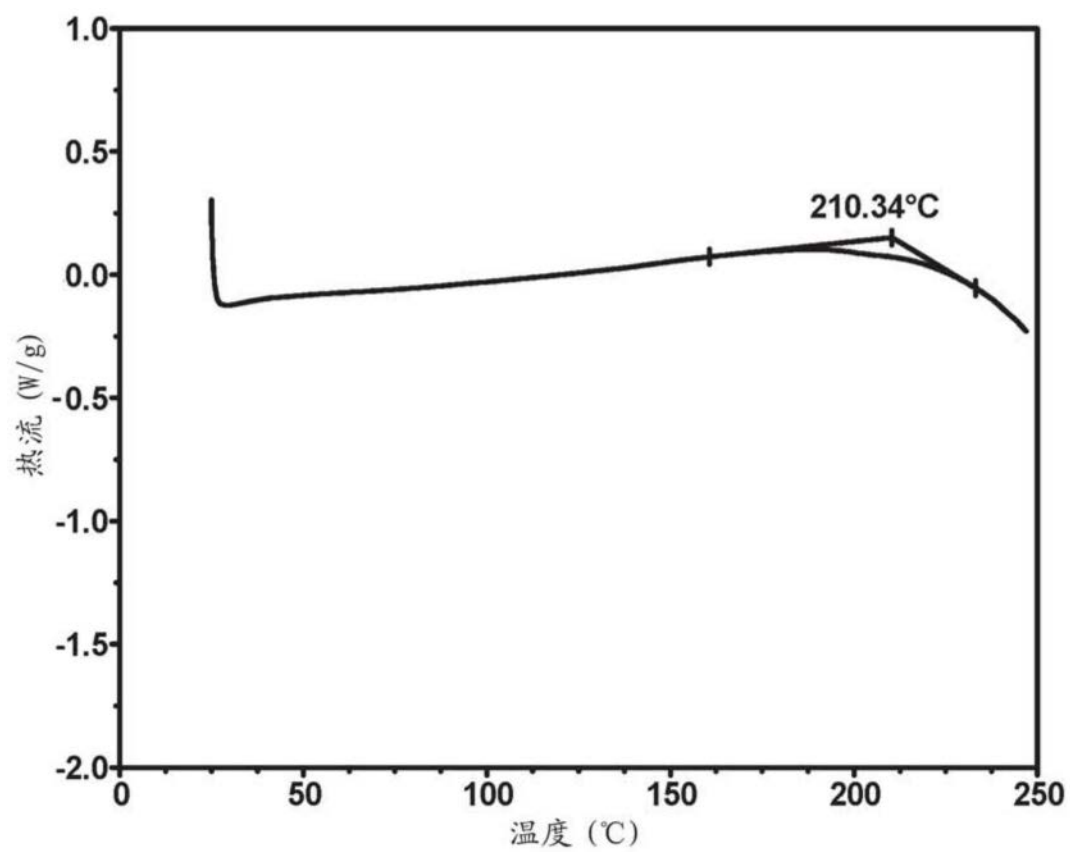


图2

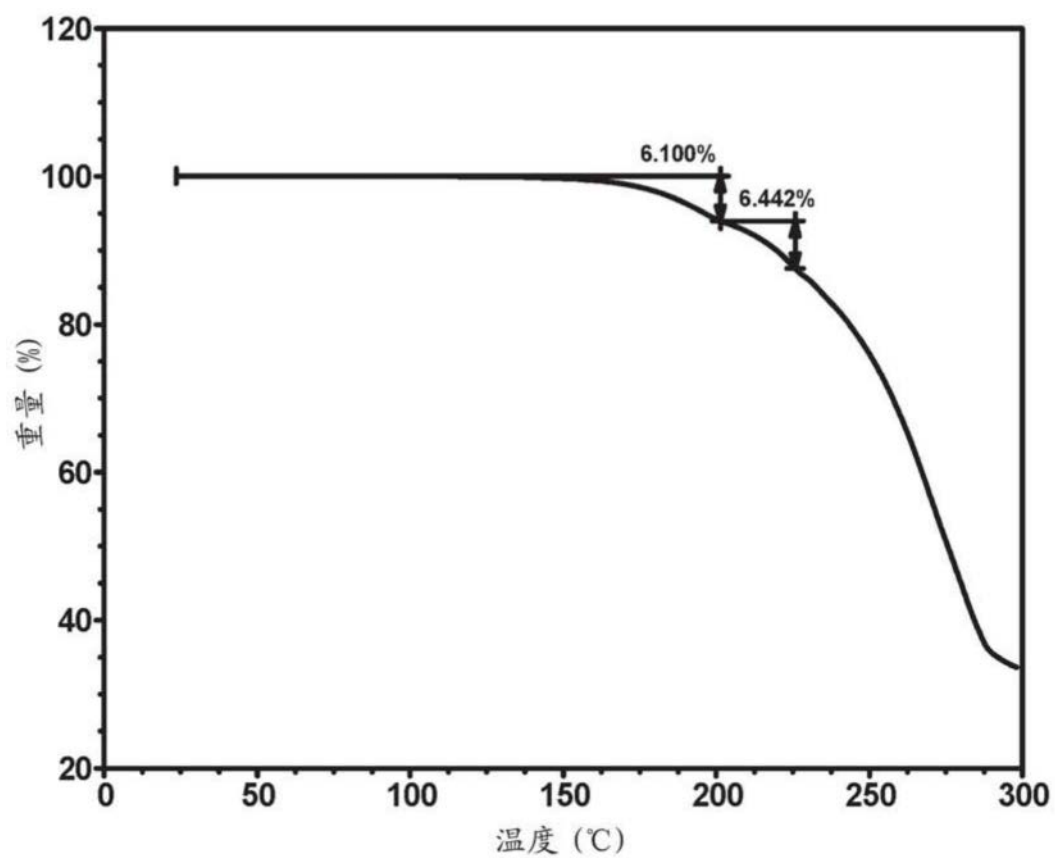


图3

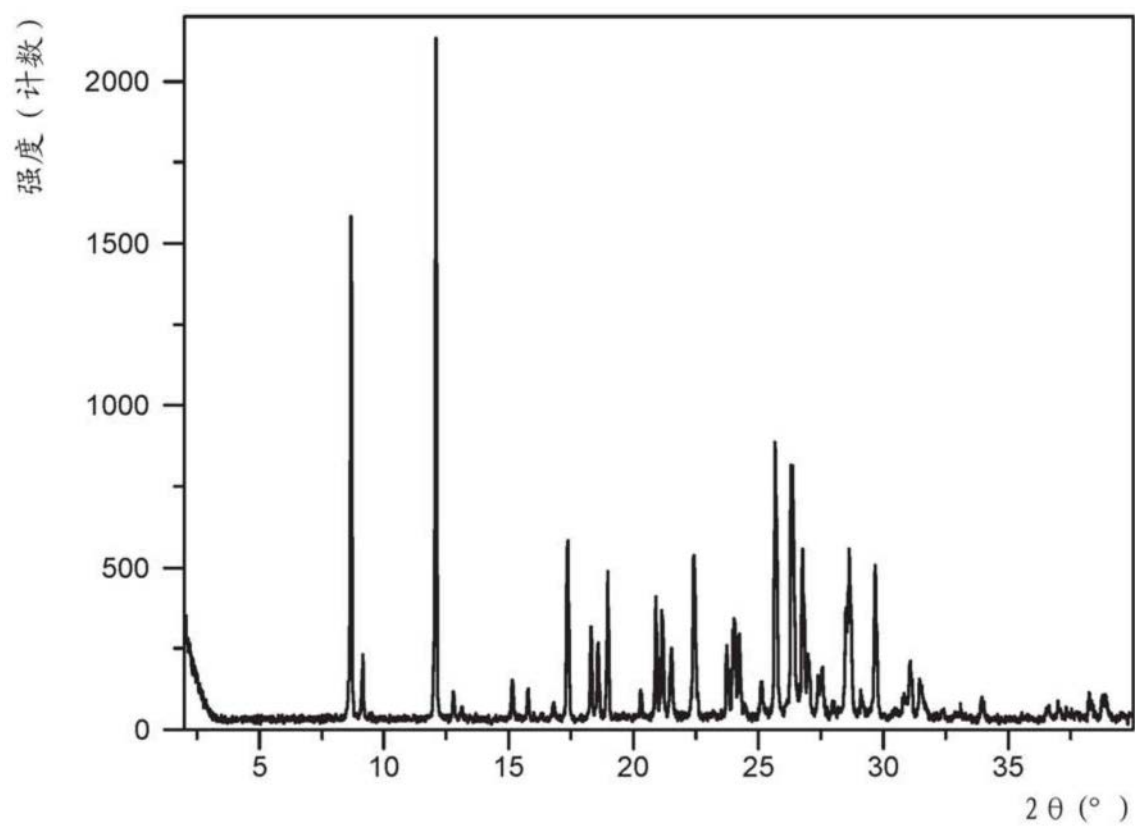


图4

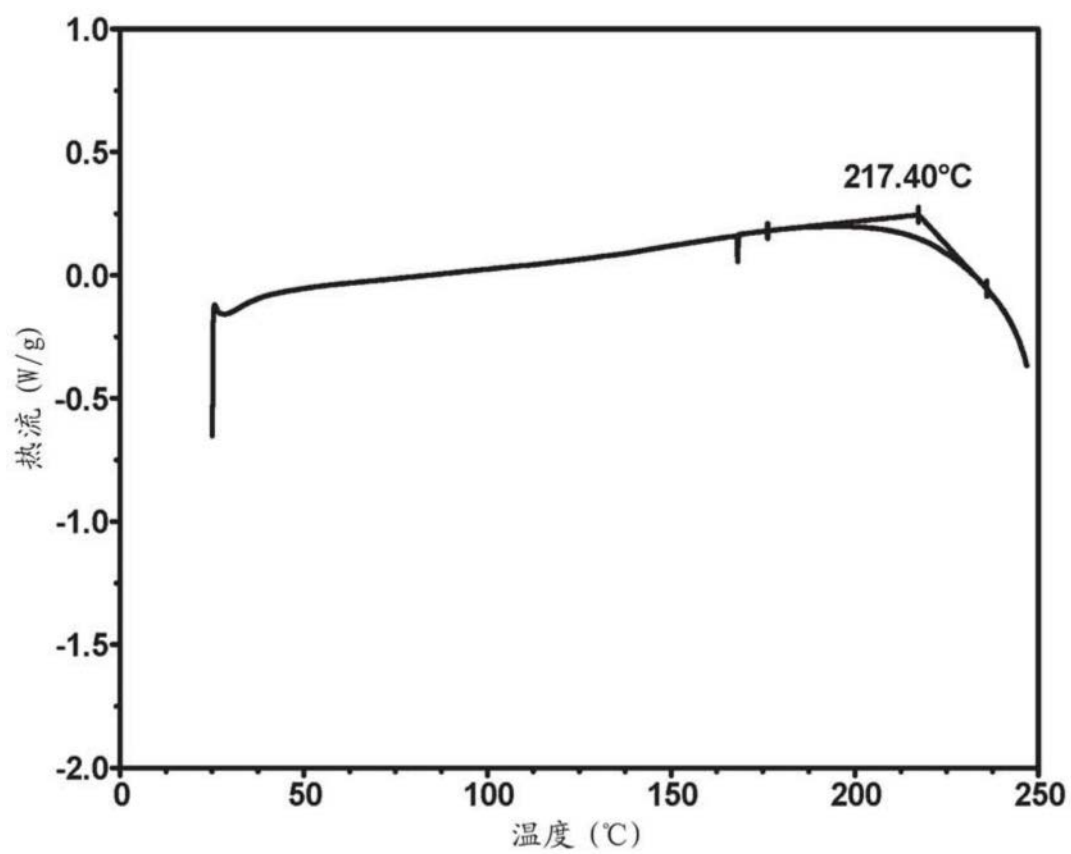


图5

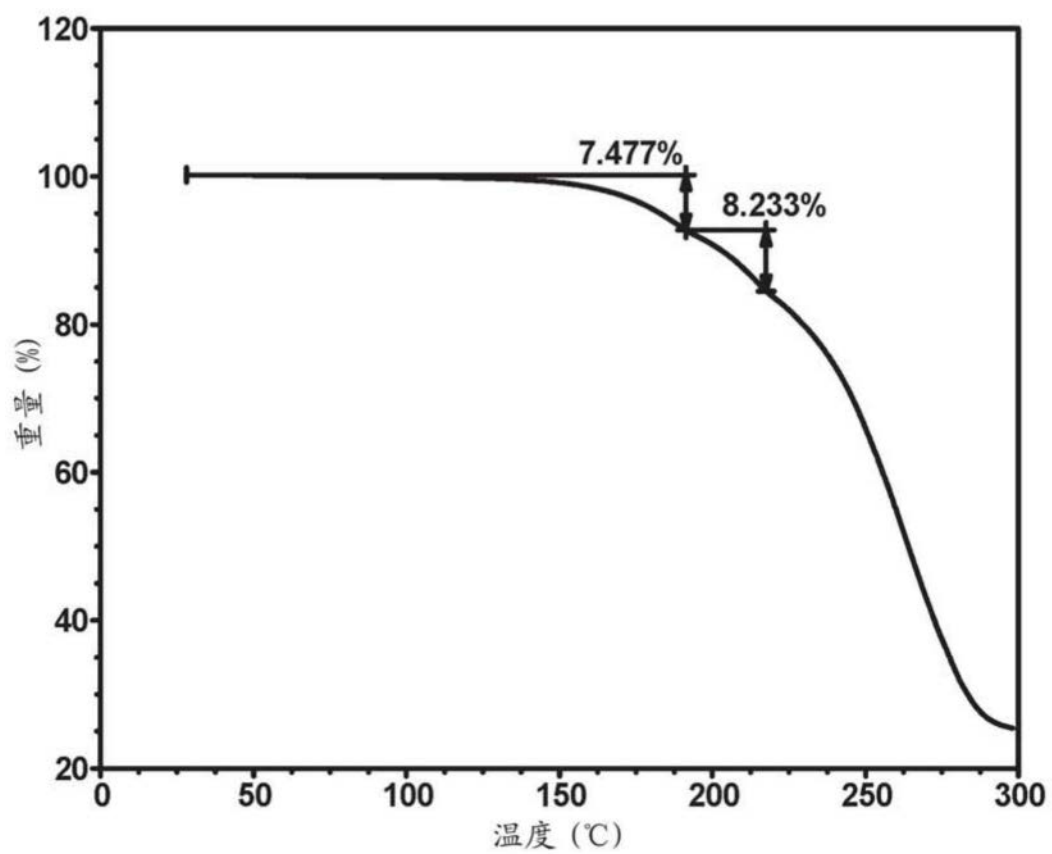


图6

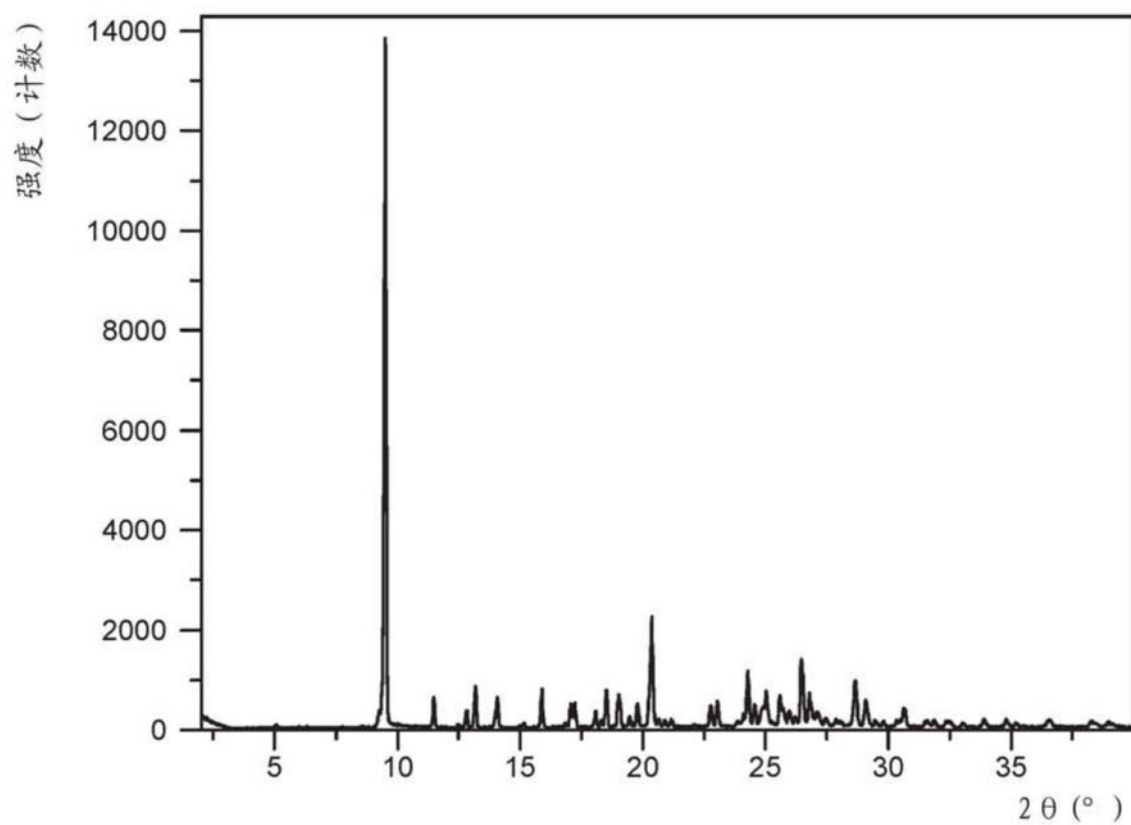


图7

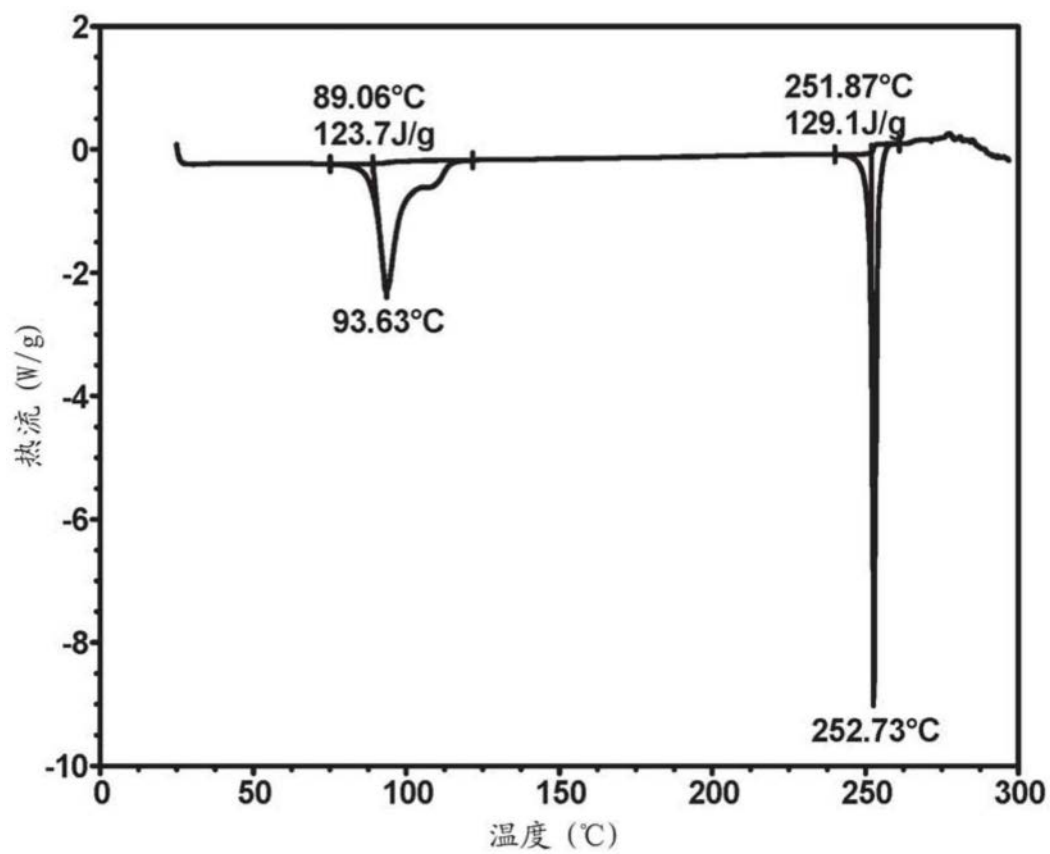


图8

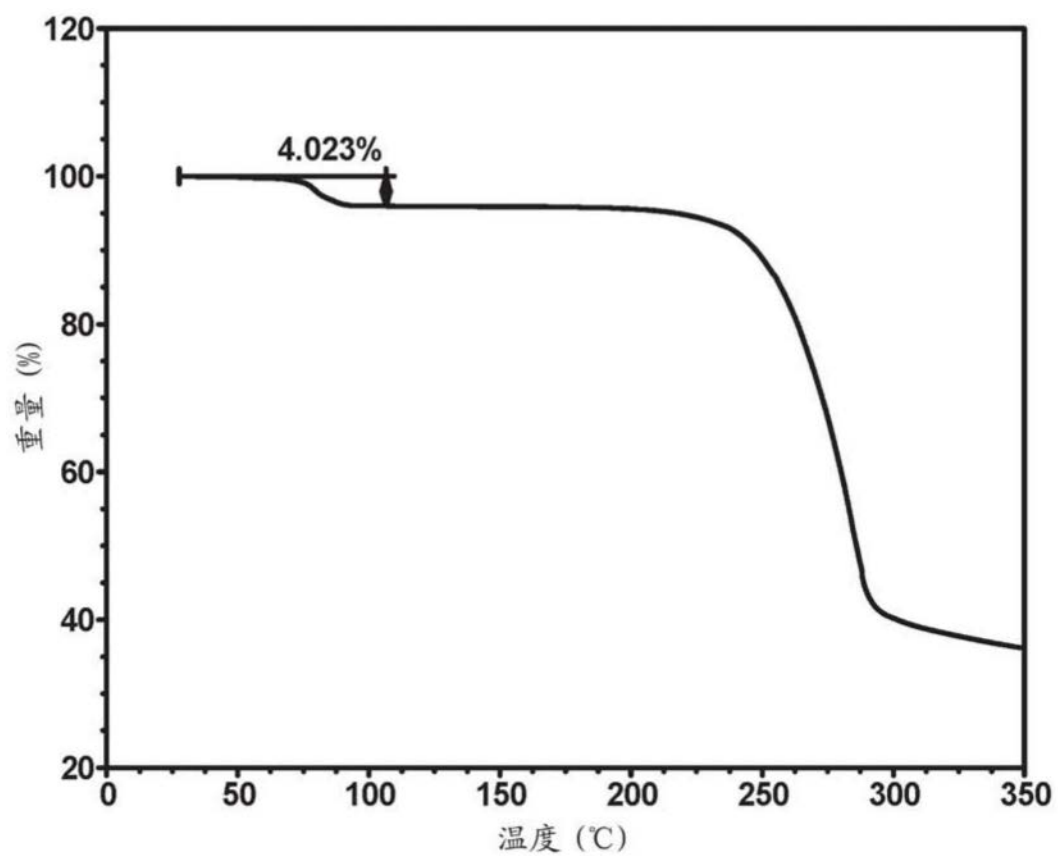


图9

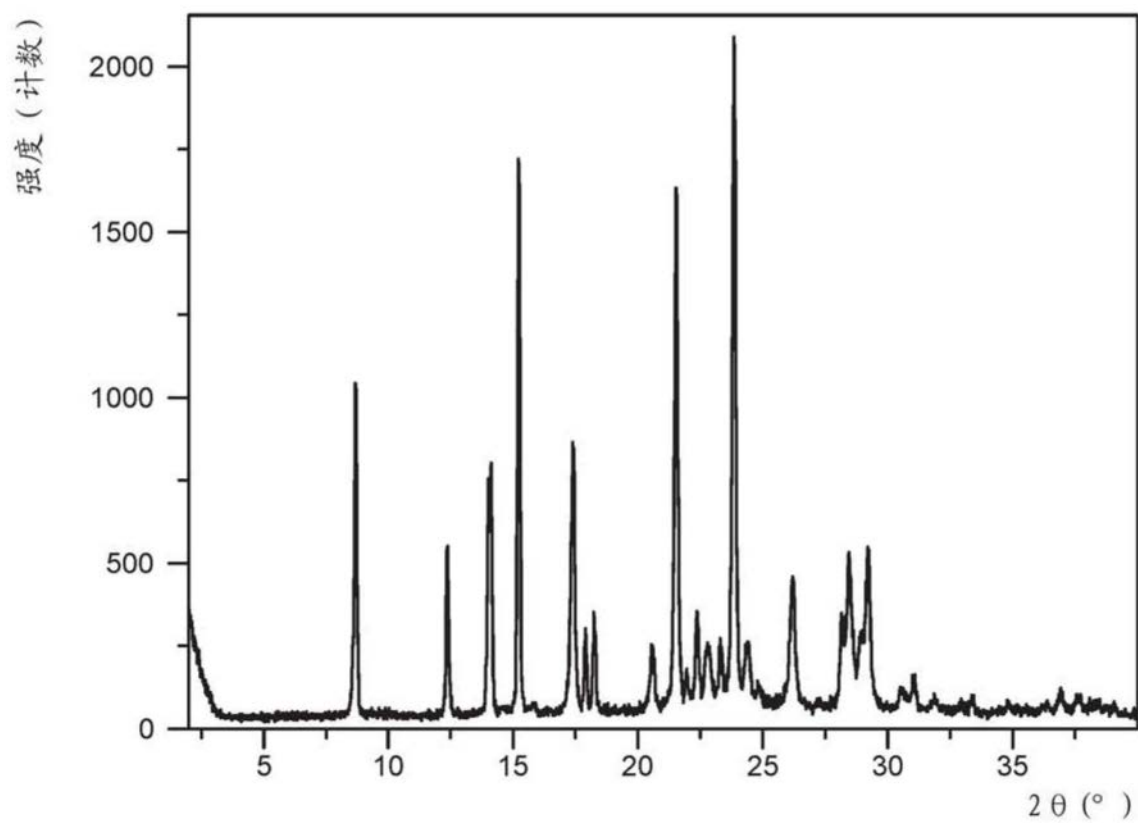


图10

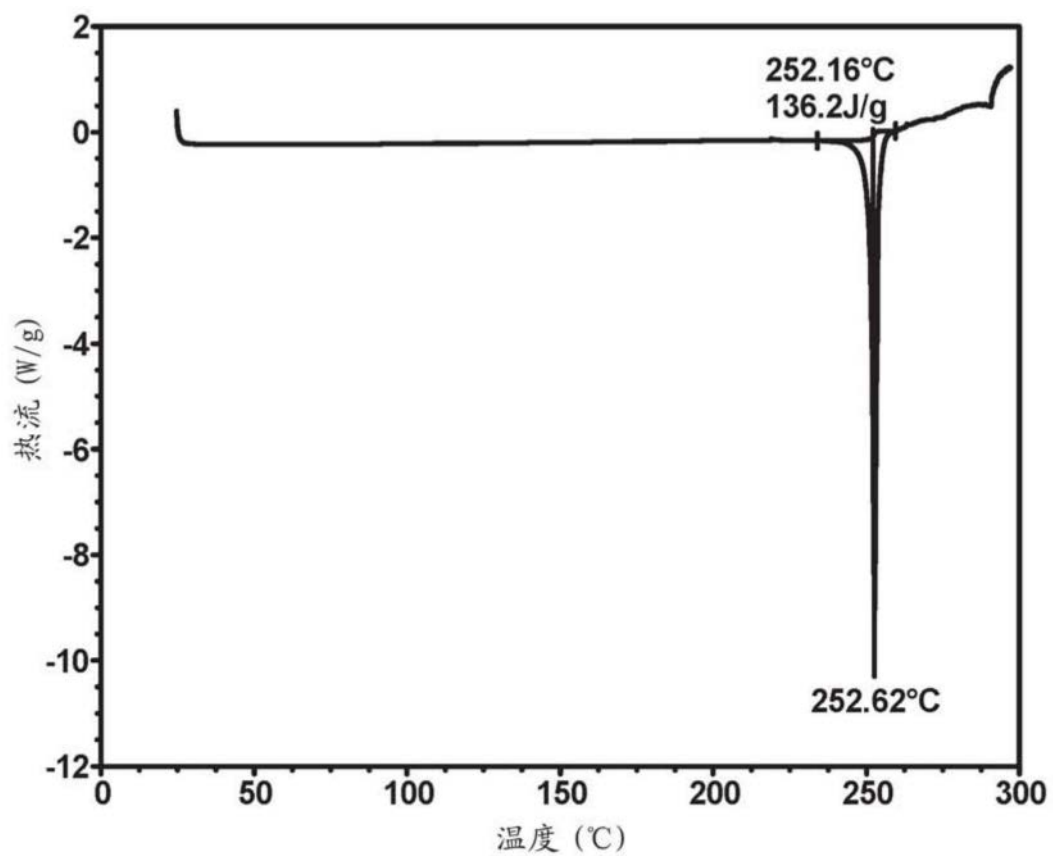


图11

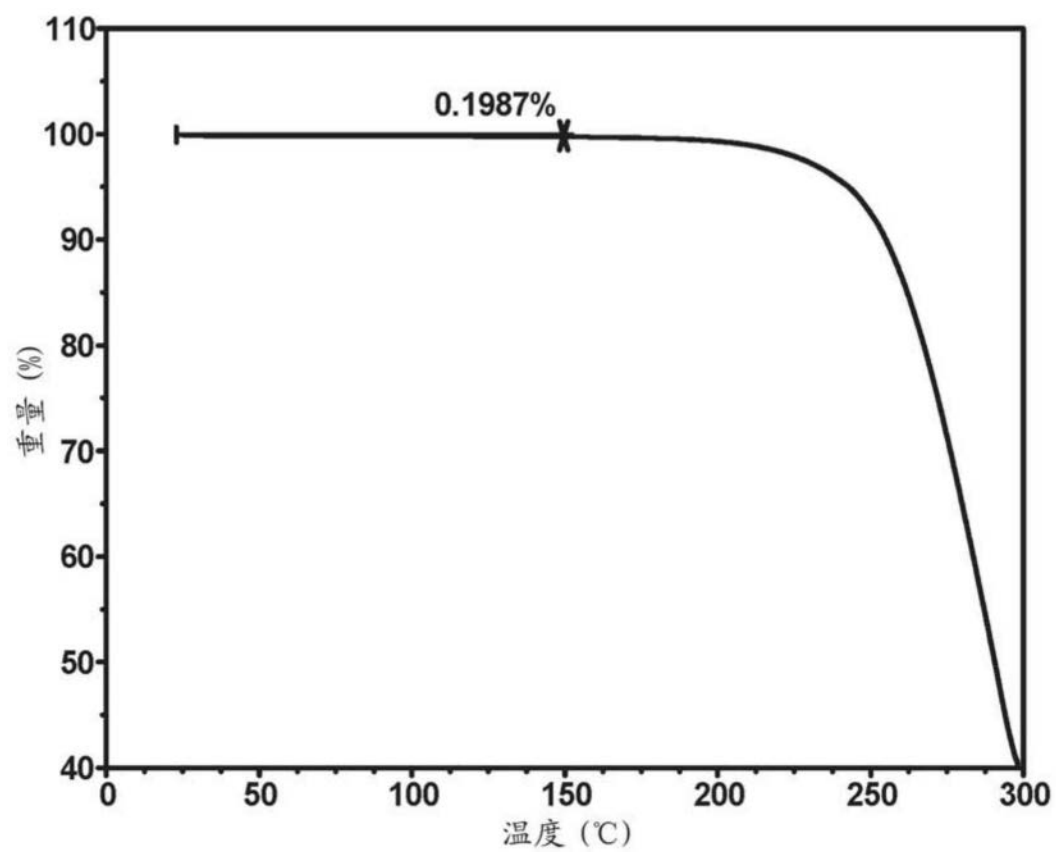


图12

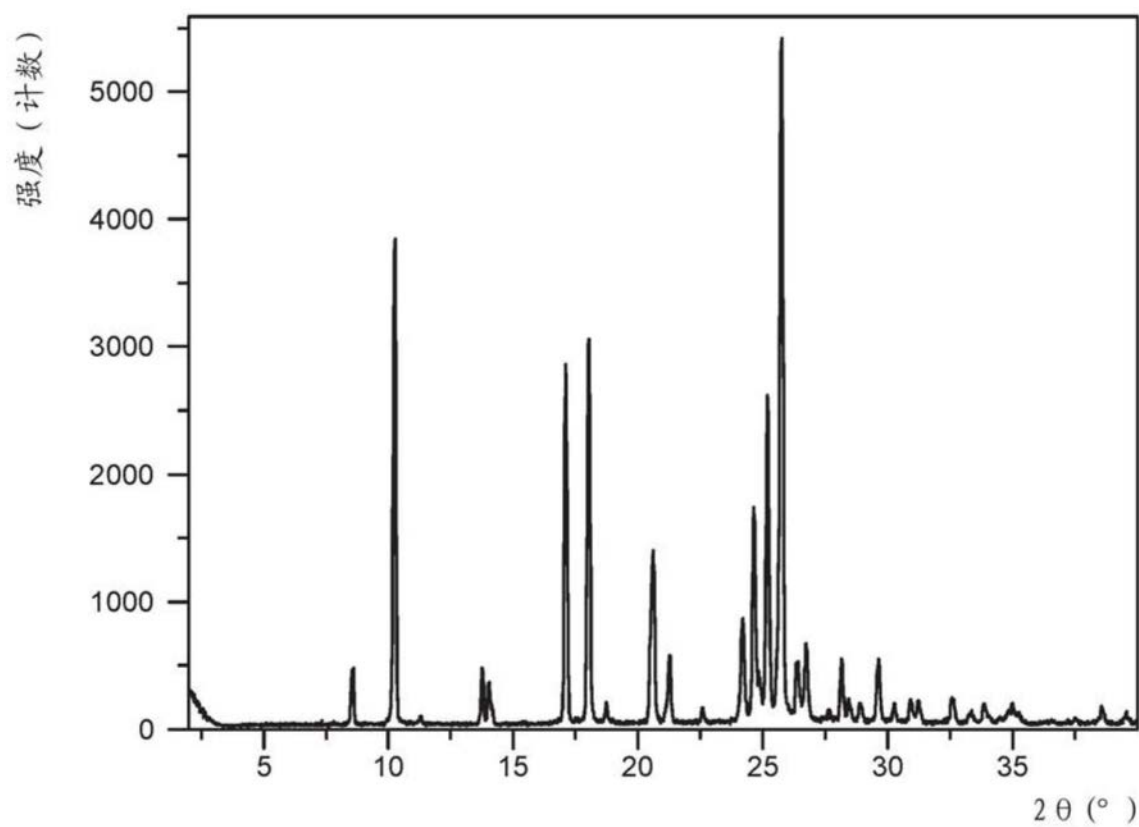


图13

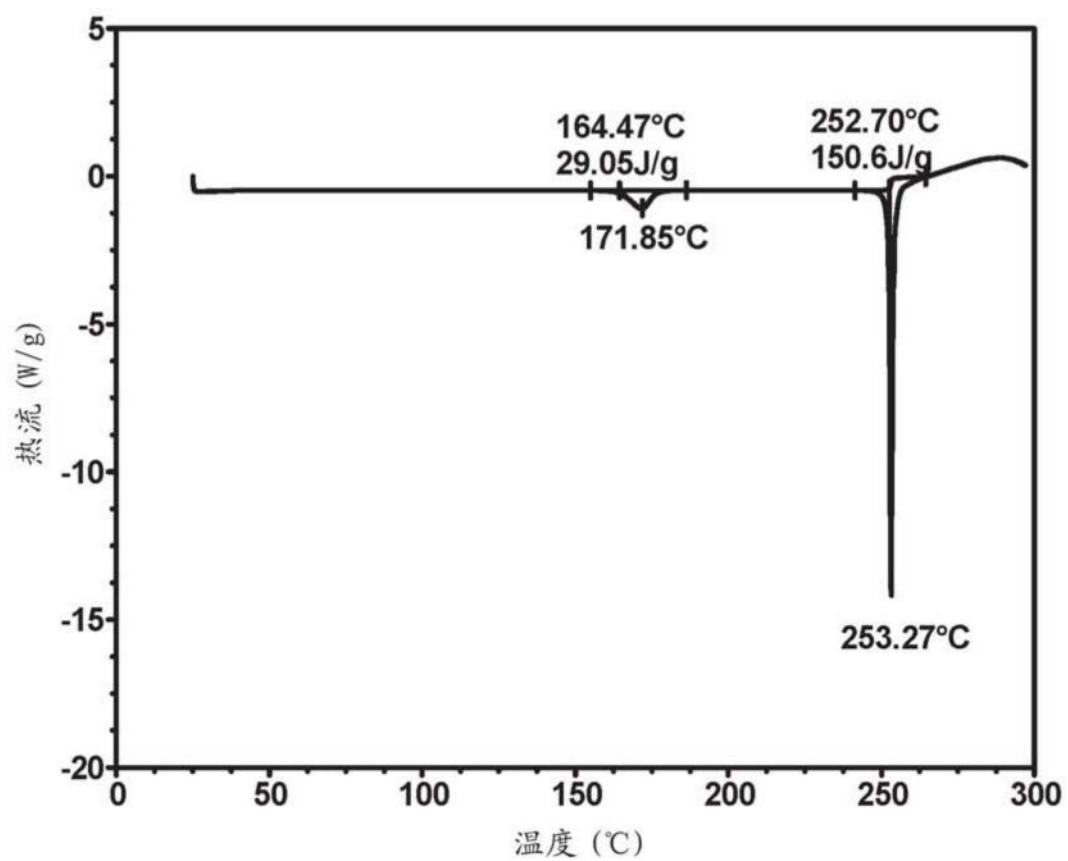


图14

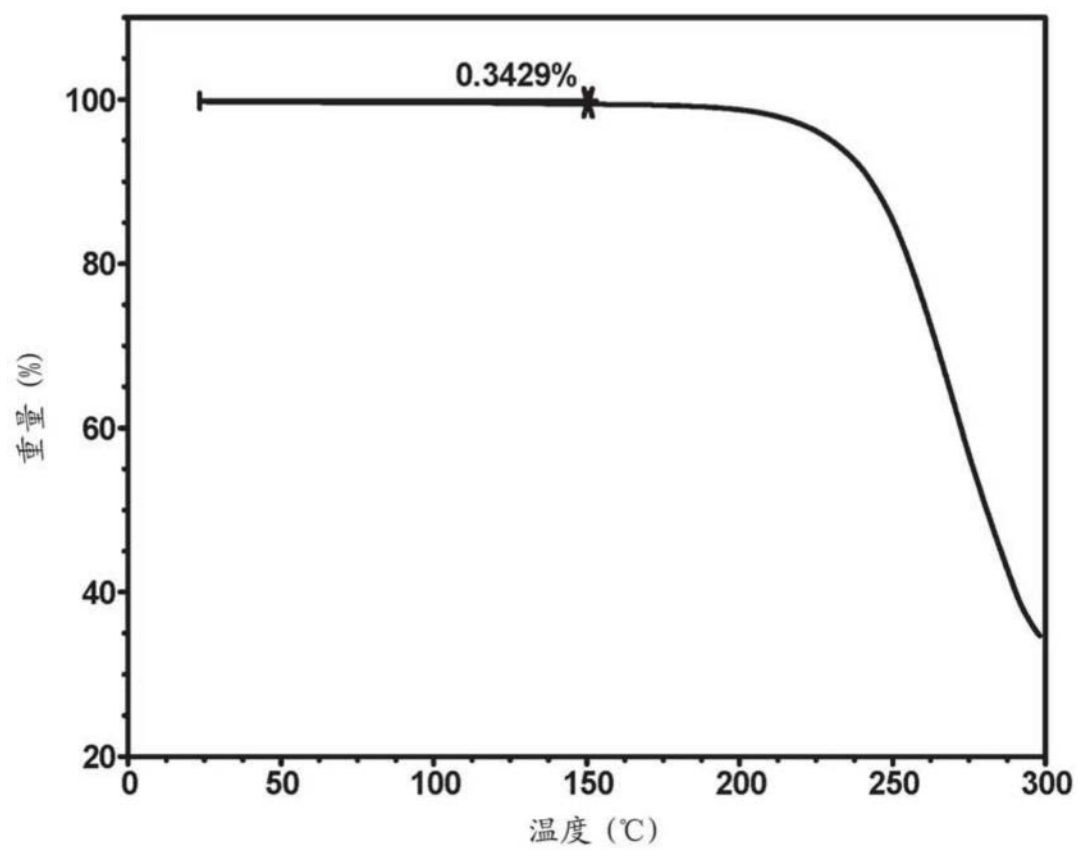


图15

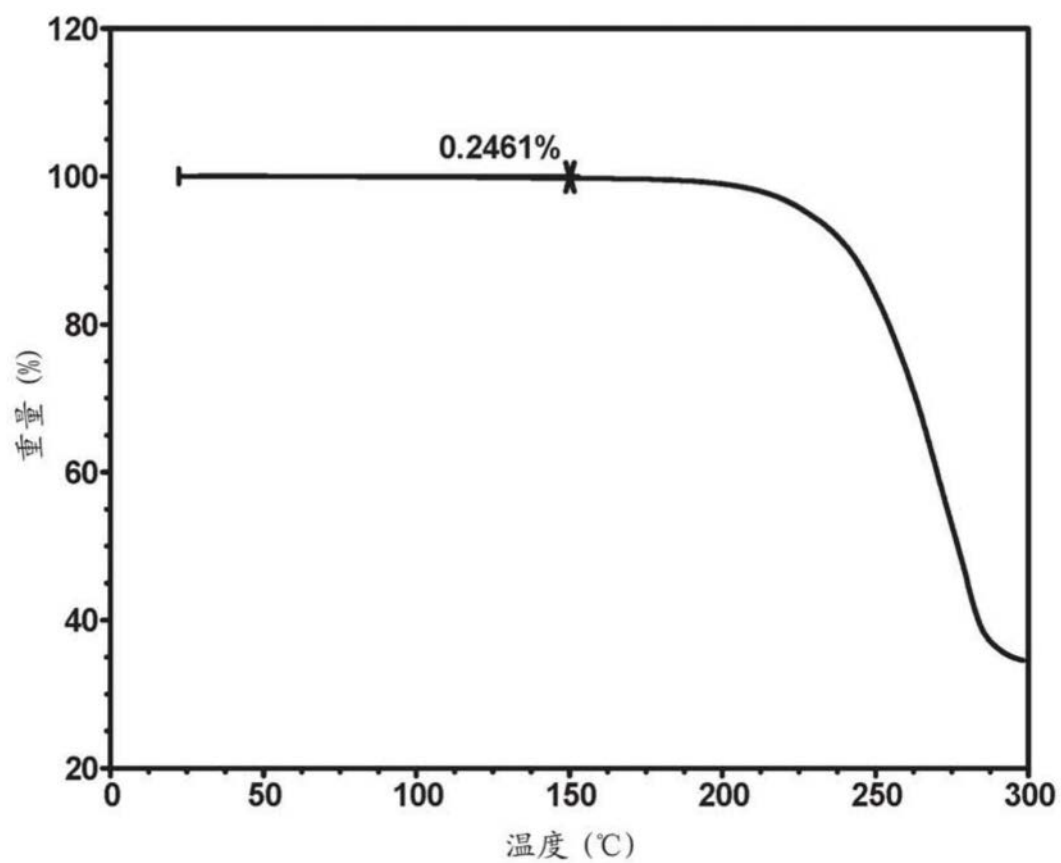


图16

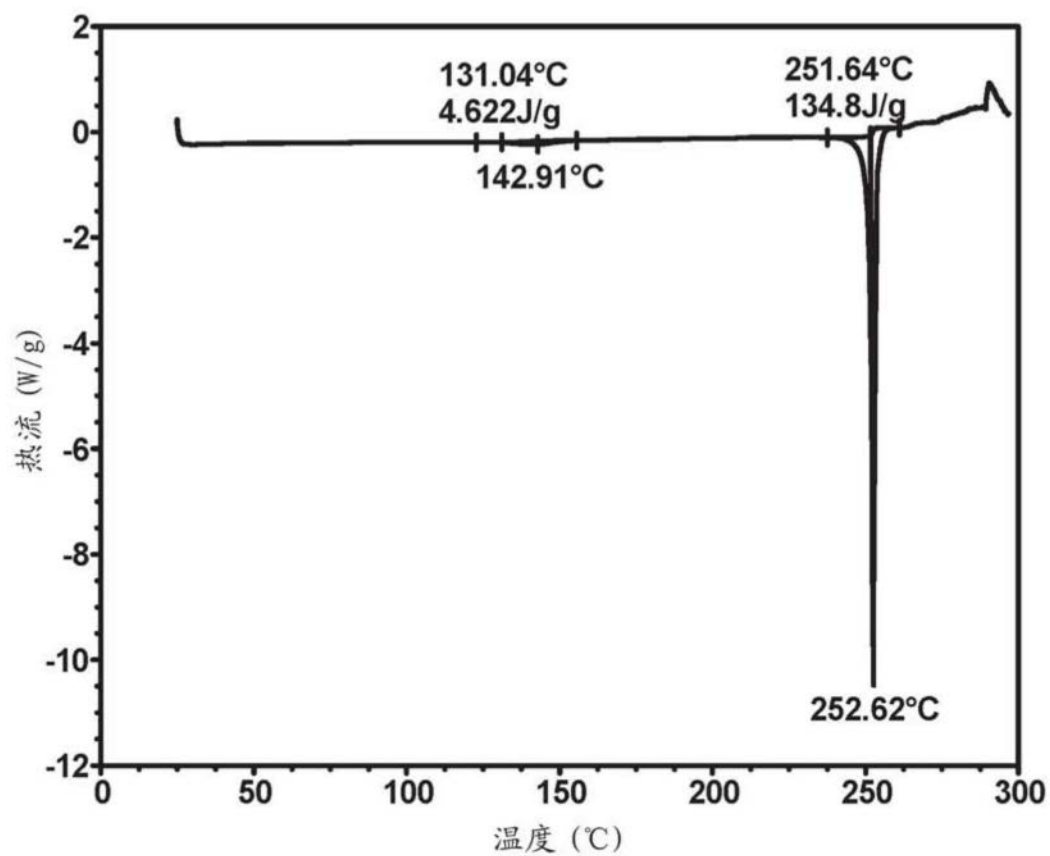


图17

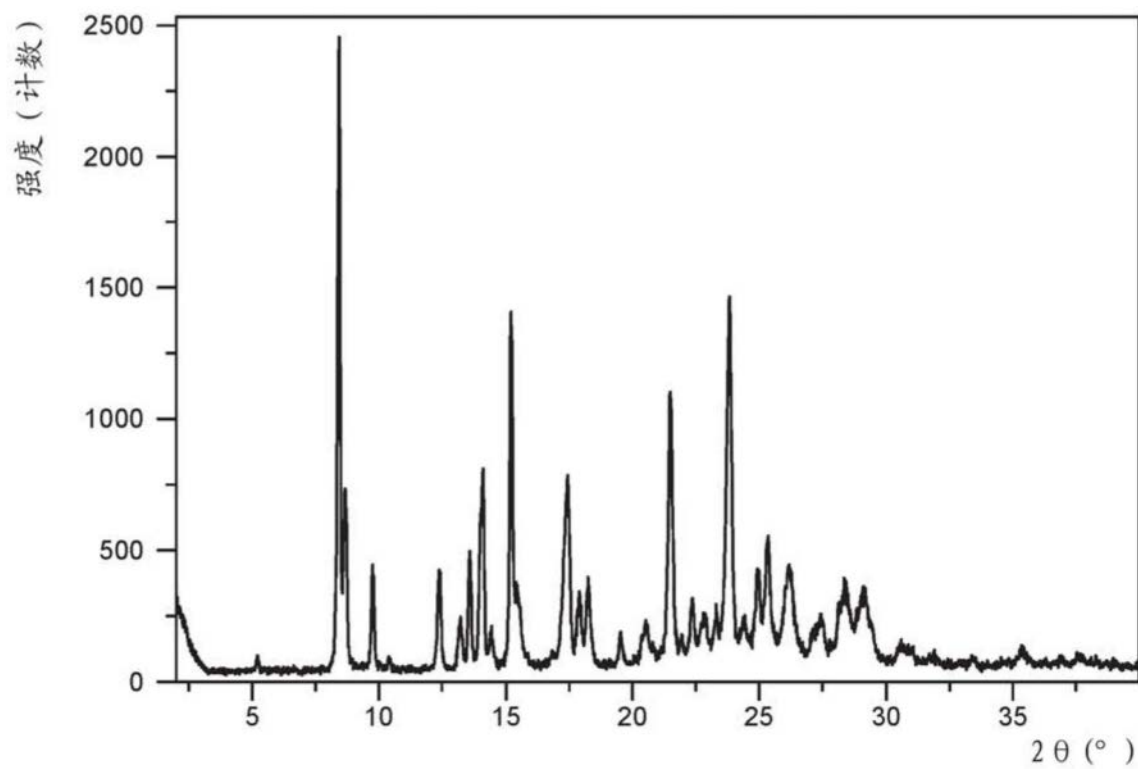


图18