



(10) 授权公告号 CN 111333656 B

(45) 授权公告日 2023.03.14

(21) 申请号 202010294389.0

WO 2016050921 A1, 2016.04.07

(22) 申请日 2017.12.13

US 20158846 A1, 2015.01.11

(65) 同一申请的已公布的文献号

WO 2013067274 A1, 2013.05.10

申请公布号 CN 111333656 A

WO 2016050921 A1, 2016.04.07

(43) 申请公布日 2020.06.26

US 20158846 A1, 2015.01.11

(30) 优先权数据

CN 101495475 A, 2009.07.29

62/434,569 2016.12.15 US

WO 2004078756 A2, 2004.09.16

(62) 分案原申请数据

WO 2014056083 A1, 2014.04.17

201780076739.2 2017.12.13

Abhijit Datta Khoje et al..Reactivity and regioselectivity in Stille couplings of 3-substituted 2,4-dichloropyridines.

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

《Tetrahedron Letters》.2010,第52卷

地址 瑞士巴塞尔

Barry M. Trost et al..Palladium-

(72) 发明人 D·博德里 T·克拉维林

Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations of Vinyl Aziridines with Nitrogen Heterocycles: Rapid Access to Biologically Active Pyrroles and Indoles.《J.AM.CHEM.SOC.》.2010,第132卷

F·戈瑟兰 N-K·利姆

S·马尔霍特拉 田清平 张海明

A·格姆林 A·费蒂斯

S·巴赫曼

王勇等.蛋白酪氨酸激酶小分子抑制剂的研
究新进展.《有机化学》.2011,第31卷(第10期),

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

Adam R. Johnson et al..Battling Btk

专利代理师 沈晓书 黄革生

Mutants With Noncovalent Inhibitors That Overcome Cys481 and Thr474 Mutations.《ACS Chem. Biol.》.2016,第11卷

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

审查员 郭美超

(56) 对比文件

WO 2013067274 A1, 2013.05.10

权利要求书9页 说明书60页 附图9页

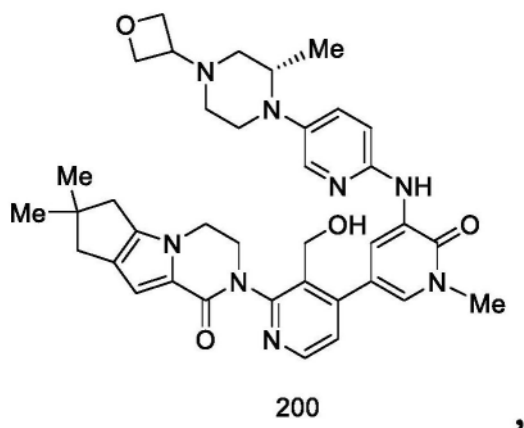
(54) 发明名称

制备BTK抑制剂的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备BTK抑制剂的方法。提供了制备Bruton酪氨酸激酶(“BTK”)抑制剂化合物2-[3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的方法。还提供了制备三环内酰胺化合物的方法。

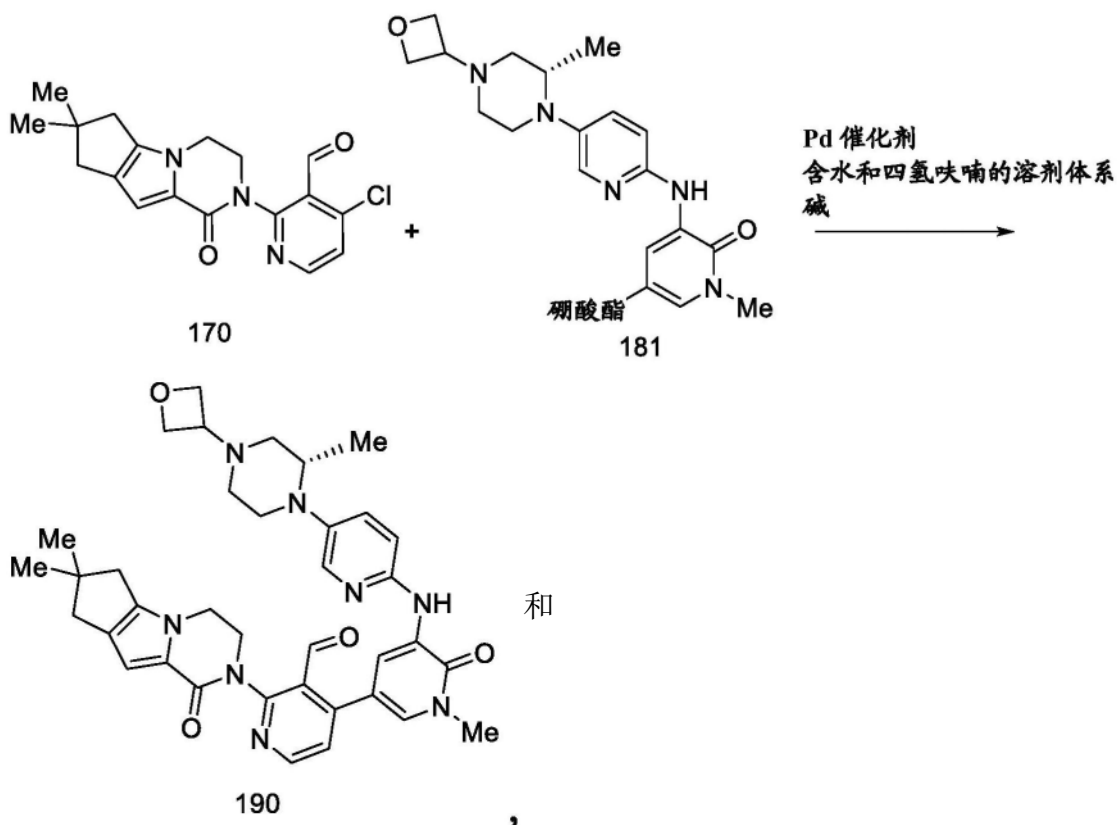
1. 化合物200及其盐的制备方法，



该方法包括：

(i) (1) 形成包含化合物170、化合物181、钯催化剂、含水和四氢呋喃的溶剂体系和碱的第一反应混合物，其中在含水和四氢呋喃的溶剂体系中水与四氢呋喃的体积比为0.1:1至0.4:1，反应混合物中含水和四氢呋喃的溶剂体系的体积与化合物170的重量的比小于20:1升/kg，化合物181与化合物170的当量比大于1:1，并且钯催化剂与化合物170的当量比为0.005:1至0.05:1，

(2) 按照以下方案将第一反应混合物反应以形成包含化合物190的第一反应产物混合物：



(3) 从第一反应产物混合物中分离化合物190；以及

(ii) (1) 形成包含化合物190、还原剂、碱和溶剂的第二反应混合物，(2) 将第二反应混合物反应以还原化合物190的醛部分，并且形成包含化合物200的第二反应产物混合物，和

(3) 从第二反应产物混合物中分离化合物200,

其中基于化合物170的化合物190的产率为至少60%,并且基于化合物190的化合物200的产率为至少60%。

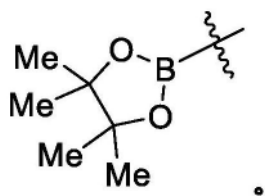
2. 权利要求1的方法,其中反应混合物中含水和四氢呋喃的溶剂体系的体积与化合物170的重量的比为5:1至20:1升/kg,并且化合物181与化合物170的当量比大于1:1,并且钯催化剂与化合物170的当量比为0.005:1至0.02:1。

3. 权利要求1的方法,其中

(i) 催化剂是Pd(dppf)Cl₂•DCM;

(ii) 第一反应混合物中的碱是K₃PO₄;并且

(iii) (1) 第二反应混合物中的碱是氢氧化钠,并且氢氧化钠与化合物190的当量比为0.3:1至0.7:1, (2) 第二反应混合物中的溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚和2-甲基四氢呋喃,其中溶剂的体积与化合物190的重量的比为4:1至8:1升/kg, (3) 还原剂是硼氢化钠,其中硼氢化钠与化合物190的当量比为0.2:1至0.8:1,并且 (4) 硼酸酯为以下结构的4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷:

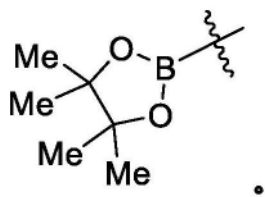


4. 权利要求2的方法,其中

(i) 催化剂是Pd(dppf)Cl₂•DCM;

(ii) 第一反应混合物中的碱是K₃PO₄;并且

(iii) (1) 第二反应混合物中的碱是氢氧化钠,并且氢氧化钠与化合物190的当量比为0.3:1至0.7:1, (2) 第二反应混合物中的溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚和2-甲基四氢呋喃,其中溶剂的体积与化合物190的重量的比为4:1至8:1升/kg, (3) 还原剂是硼氢化钠,其中硼氢化钠与化合物190的当量比为0.2:1至0.8:1,并且 (4) 硼酸酯为以下结构的4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷:



5. 权利要求1-4中任一项的方法,其中

化合物190的产率为至少70%,并且化合物190的纯度为至少99面积%;并且

化合物200的产率为至少70%,并且化合物200的纯度为至少99面积%。

6. 权利要求1-4中任一项的方法,其中

化合物190的产率为至少90%;并且

化合物200的产率为至少85%。

7. 权利要求1-4中任一项的方法,其中

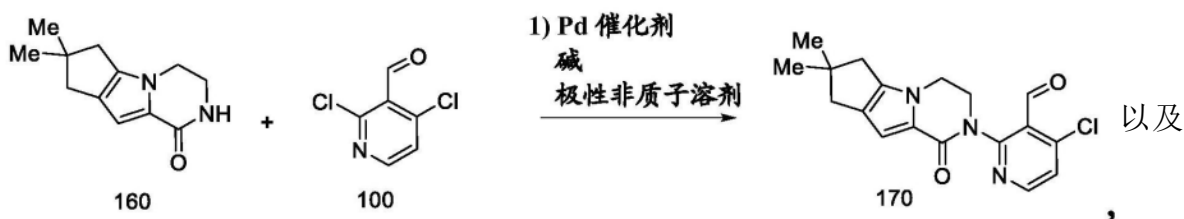
化合物190的产率为至少90%,并且化合物190的纯度为至少99.5面积%;并且

化合物200的产率为至少85%，并且化合物200的纯度为至少99.5面积%。

8. 权利要求1-4中任一项的方法，其中化合物170通过如下制备：

(i) 形成包含化合物160、化学计量过量的化合物100、钯催化剂和催化剂配体、碱和极性非质子溶剂的反应混合物，以及

(ii) 按照以下方案将反应混合物反应以形成包含化合物170的反应产物混合物：



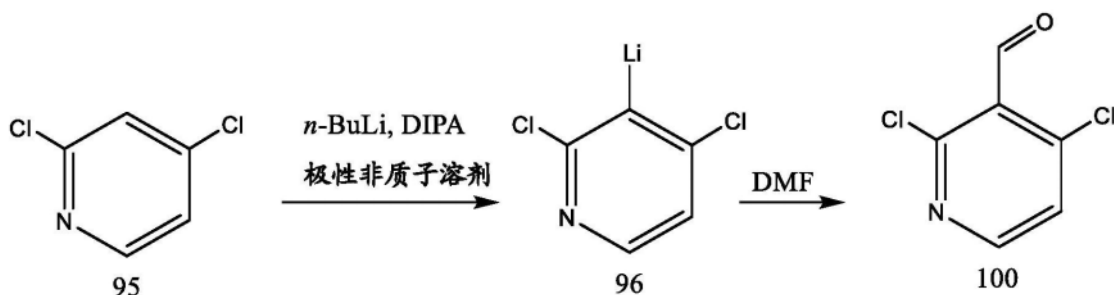
(iii) 从反应产物混合物中分离化合物170，

其中基于化合物160的化合物170的产率为至少80%，并且其中化合物170的纯度为至少95%。

9. 权利要求8的方法，其中反应混合物中极性非质子溶剂的体积与化合物160的重量的比为5:1至20:1升/kg，并且其中催化剂与化合物160的当量比为0.01:1至0.03:1。

10. 权利要求9的方法，其中催化剂为Pd(OAc)₂，配体为DPPF，碱为碳酸钾，并且极性非质子溶剂为四氢呋喃。

11. 权利要求8的方法，其中化合物100按照如下反应方案制备，



该方法包括：

(i) 形成包含化合物95、正丁基锂、二异丙胺和极性非质子溶剂的第一反应混合物，并且将第一反应混合物反应以形成包含化合物96的第一反应产物混合物；

(ii) 将第一反应产物混合物与二甲基甲酰胺混合以形成第二反应混合物，并且将第二反应混合物反应以形成包含化合物100的第二反应产物混合物，以及

(iii) 从第二反应产物混合物中分离化合物100，

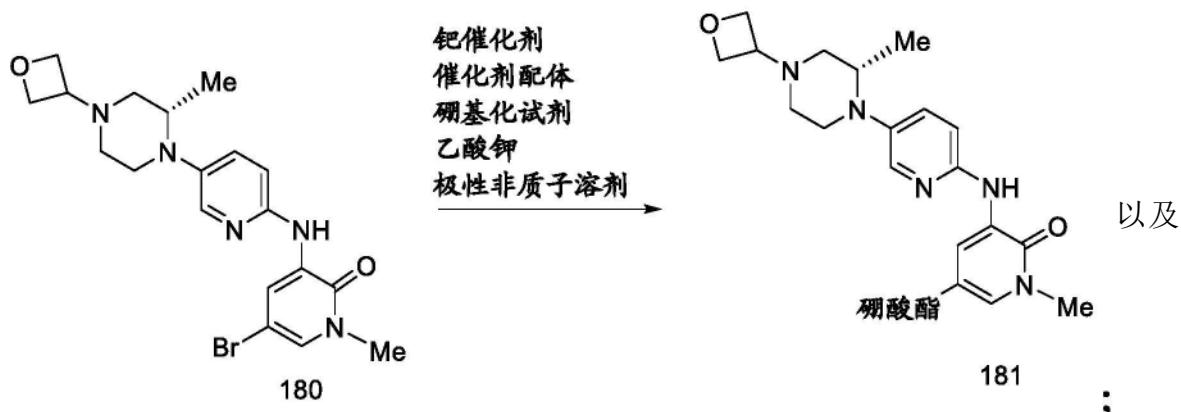
其中化合物100的产率为至少70%，并且其中化合物100的纯度为至少90面积%。

12. 权利要求11的方法，其中极性非质子溶剂是THF；正丁基锂与化合物95的摩尔比为1:1至2:1；第一反应混合物和第二反应混合物在高于-35℃的温度形成；在第一反应混合物中极性非质子溶剂的体积与化合物95的重量的比为3:1至10:1升/kg；DMF与化合物95的摩尔比为1.1:1至2:1；并且二异丙胺与化合物95的摩尔比为1.2:1至2:1。

13. 权利要求1-4中任一项的方法，其中化合物181通过如下制备：

(i) 形成包含化合物180、钯催化剂、催化剂配体、硼基化试剂、乙酸钾和极性非质子溶剂的反应混合物；

(ii) 按照如下方案将反应混合物反应以形成反应产物混合物:

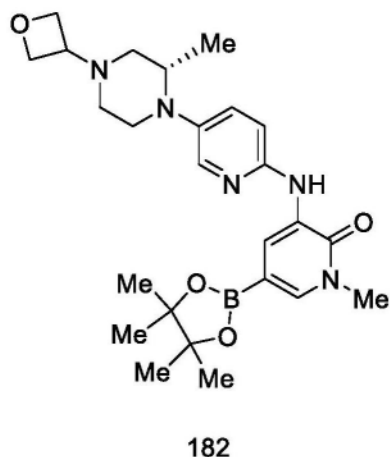


(iii) 从反应产物混合物中分离化合物181,

其中化合物181的产率为至少85%,并且化合物181的纯度为至少95%。

14. 权利要求13的方法,其中反应混合物包含:极性非质子溶剂的体积与化合物180的重量的比为5:1至20:1升/kg;硼基化试剂与化合物180的当量比为1至2;钯催化剂与化合物180的当量比为0.001:1至0.005:1;催化剂配体与催化剂的当量比为1.5:1至3;并且乙酸钾与化合物180的当量比大于1:1。

15. 权利要求13的方法,其中钯催化剂为 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,催化剂配体为芳基磷酸酯配体,硼基化试剂为双(频哪醇基)二硼,极性非质子溶剂为四氢呋喃,硼酸酯为4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,并且硼酸酯化合物181是化合物182种类:

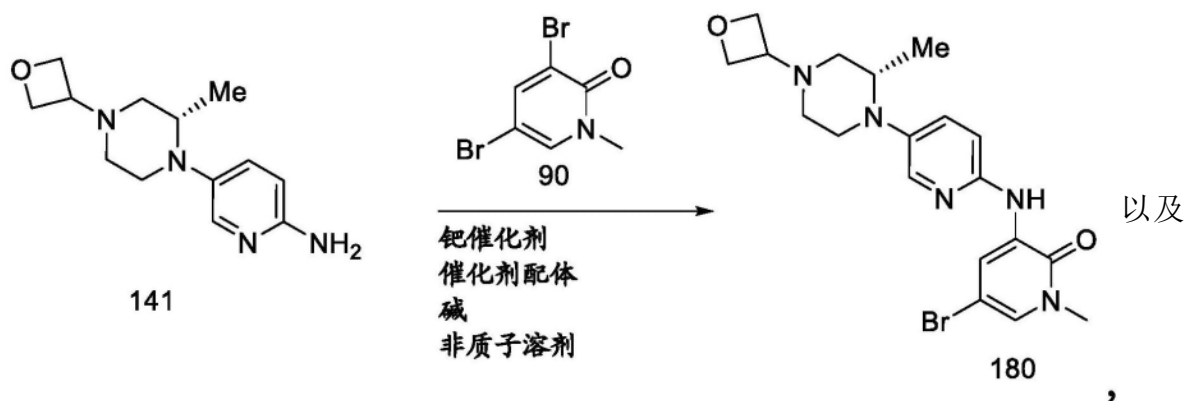


16. 权利要求15的方法,其中催化剂配体是XPhos。

17. 权利要求13的方法,其中化合物180通过如下制备:

(i) 形成包含化合物141、化合物90、钯催化剂和芳基磷酸酯催化剂配体、碱和非质子溶剂的反应混合物;

(ii) 按照如下方案将反应混合物反应以形成反应产物混合物:



(iii) 从反应产物混合物中分离化合物180，

其中化合物180的产率为至少60%，并且化合物180的纯度为至少95%。

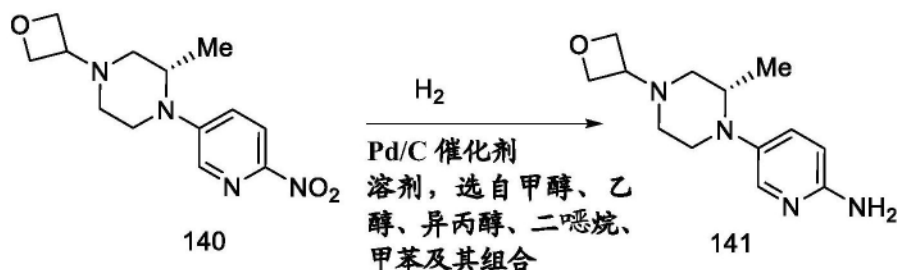
18. 权利要求17的方法，其中：钯催化剂为 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ；催化剂配体为Xantphos；碱为碳酸钾或磷酸钾，其中碱与化合物141的当量比为1.5:1至3:1；反应混合物包含等摩尔量的化合物141和90；钯催化剂与化合物141的当量比为0.01:1至0.03:1；催化剂配体与催化剂的当量比为1.5:1至3:1；并且非质子溶剂选自甲基四氢呋喃、四氢呋喃、二噁烷、甲苯及其组合。

19. 权利要求17或权利要求18的方法，其中化合物141是在非质子溶剂中的化合物141的溶液，其中溶液包含5至15重量%的化合物141和低于0.15重量%的甲醇。

20. 权利要求17的方法，其中化合物141通过如下制备：

(i) 形成包含化合物140、钯碳催化剂、氢和溶剂的反应混合物，所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、二噁烷、甲苯及其组合；以及

(ii) 按照以下方案将反应混合物反应以形成反应产物混合物：



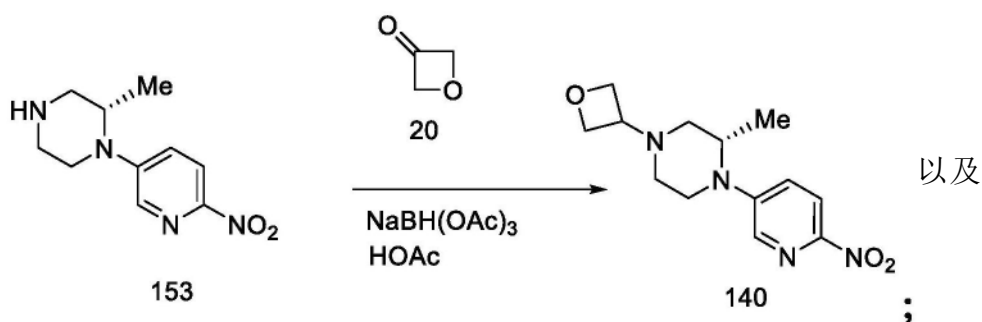
其中化合物141的产率为至少90%。

21. 权利要求20的方法，其中反应混合物中溶剂的体积与化合物140的重量的比为3:1至20:1升/kg，并且其中催化剂与化合物140的重量比为10w/w%至25w/w%。

22. 权利要求20或权利要求21的方法，其中化合物140通过如下制备：

(i) 形成包含化合物153、化合物20、溶剂、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、乙酸和干燥试剂的反应混合物；

(ii) 按照以下方案将反应混合物反应以形成反应产物混合物：



(iii) 分离化合物140,为固体,其中化合物140的产率为至少85%,并且其中化合物140的纯度为至少95%。

23. 权利要求22的方法,其中:化合物20与化合物153的当量比为1.3:1至1.9:1;乙酸与化合物153的当量比为1.1:1至3:1;NaBH(OAc)₃与化合物153的当量比大于1.5:1。

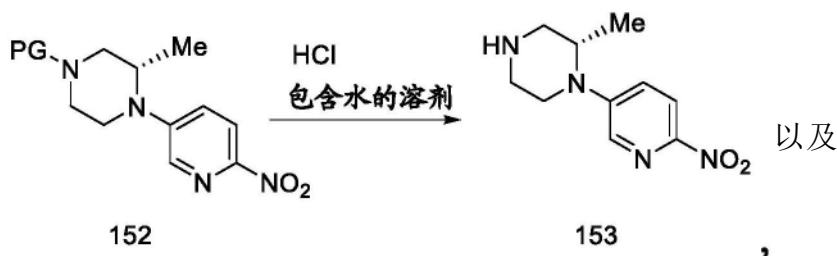
24. 权利要求22的方法,其中溶剂选自四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氯甲烷及其组合,并且溶液中的化合物153是在四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氯甲烷或其组合中,其中溶液包含2至10重量%的化合物153。

25. 权利要求22的方法,其中干燥试剂是硫酸镁,并且硫酸镁与化合物153的当量比为0.3:1至0.6:1。

26. 权利要求22的方法,其中化合物153通过如下制备:

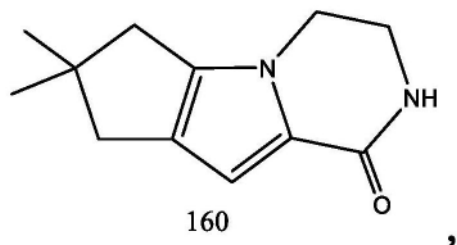
(i) 形成反应混合物,所述反应混合物包含含有保护基PG的化合物152、盐酸和包含水的溶剂,

(ii) 按照如下方案将反应混合物反应以形成包含脱保护的化合物153的反应产物混合物:

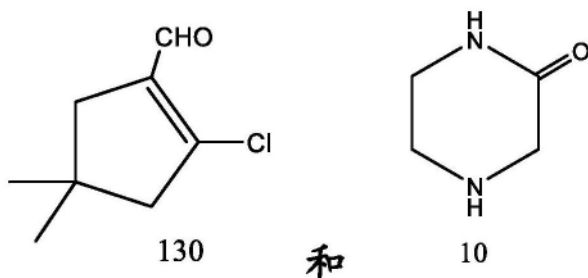


(iii) 从反应产物混合物中分离化合物153,其中化合物153的产率为至少80%。

27. 权利要求8的方法,其中化合物160通过以下方法制备:



该方法包括形成包含有机溶剂、有机碱和式130和10的反应混合物,



以及将反应混合物反应以形成包含化合物160的反应产物混合物。

28. 权利要求27的方法, 其中有机碱是三- C_{1-6} 烷基胺。

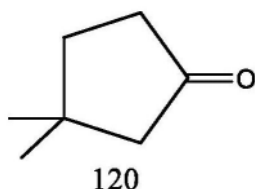
29. 权利要求28的方法, 其中有机碱选自4-甲基吗啉和N-乙基二异丙基胺。

30. 权利要求27的方法, 其中有机溶剂是极性非质子溶剂。

31. 权利要求30的方法, 其中有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺。

32. 权利要求27的方法, 其中反应混合物包含0.25至2摩尔/升的式130; 1至2当量的碱; 以及0.7至1当量的式10。

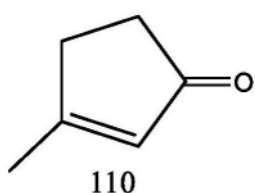
33. 权利要求27的方法, 其中式130通过以下制备: 形成包含极性非质子溶剂、非极性溶剂、三氯氧磷和化合物120的反应混合物:



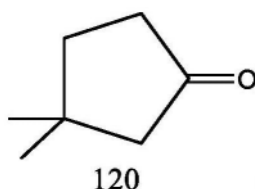
以及将反应混合物反应以形成包含式130的反应产物混合物。

34. 权利要求33的方法, 其中极性非质子溶剂是二甲基甲酰胺, 非极性溶剂是二氯甲烷, 三氯氧磷与式120的摩尔比为1.5:1至2.7:1, 并且极性非质子溶剂与式120的摩尔比为1.5:1至3.5:1。

35. 权利要求33的方法, 其中化合物120通过以下制备: 形成包含极性非质子溶剂、甲基氯化镁、氯化亚铜(I) 和化合物110的反应混合物:



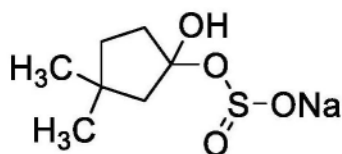
以及将反应混合物反应以形成包含化合物120的反应产物混合物



36. 权利要求35的方法, 其中极性非质子溶剂是四氢呋喃, 反应混合物中甲基氯化镁与化合物110的摩尔比为1:1至2:1, 并且反应混合物中氯化亚铜(I) 与化合物110的摩尔比为0.1:1至0.5:1。

37. 权利要求33的方法, 其还包括纯化化合物120, 该纯化包括:

(i) 形成第一反应混合物,其包含粗化合物120、不与水混溶的有机溶剂和亚硫酸氢钠水溶液,并且使第一反应混合物反应以形成第一反应产物混合物,其包含化合物121的固体酮亚硫酸氢盐加合物:



121

(ii) 从第一反应产物混合物中分离固体化合物121,

(iii) 形成第二反应混合物,其包含分离的化合物121、水、不与水混溶的低沸点溶剂和碳酸氢钠,并且将第二反应混合物反应以形成第二反应产物混合物,其包含含有二氯甲烷的第一相和包含水的第二相,并且主要量的纯化的化合物120在第一相中的溶液中,以及

(iv) 将包含纯化的化合物120的第一相与水相分离。

38. 权利要求37的方法,其中

(i) 粗化合物120是在不与水混溶的有机溶剂中的溶液中,第一反应混合物中水的体积与粗化合物120的重量的比为1:1L/kg至10:1L/kg,并且第一反应混合物中亚硫酸氢钠与化合物120的当量比为2:1至5:1;

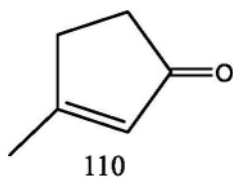
(ii) 第二反应混合物包含水的体积与分离的固体121的重量的比为5:1L/kg至15:1L/kg,第二反应混合物中水的体积与不与水混溶的低沸点溶剂的体积的比为1:1至3:1,并且第二反应混合物中碳酸氢钠与化合物121的当量比为1:1至2:1,并且

(iii) 基于化合物110,纯化的化合物120的产率为至少60%,并且纯化的化合物110的纯度为至少98%。

39. 权利要求37或权利要求38的方法,其中第一反应混合物中不与水混溶的有机溶剂是己烷,并且其中第二反应混合物中不与水混溶的低沸点溶剂是二氯甲烷。

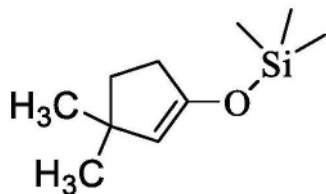
40. 权利要求27的方法,其中化合物130通过以下制备:

(i) 形成包含第一极性非质子溶剂、甲基氯化镁、氯化亚铜(I)、氯化锂、三甲基氯硅烷和化合物110的第一反应混合物:



110

以及将化合物110反应以形成包含化合物122的第一反应产物混合物,



122

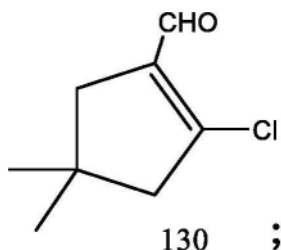
;

(ii) 用甲醇作为第一猝灭试剂猝灭第一反应产物混合物;

(iii) 在水溶液中用第二猝灭试剂进一步猝灭,并且向猝灭的反应产物混合物中加入非极性水不混溶溶剂;

(iv) 分离各相并且收集包含主要量的化合物122的有机相,并且浓缩有机相,得到溶液中的化合物122;

(v) 形成第二反应混合物,其包含第二极性非质子溶剂、三氯氧磷和化合物122的溶液,并且使第二反应混合物反应以形成包含具有以下结构的化合物130的第二反应产物混合物:



(vi) 在水溶液中用第三猝灭试剂猝灭第二反应产物混合物;以及

(vii) 分离各相并且收集溶液中含有主要量的化合物130的有机相。

41. 权利要求40的方法,其中第一极性非质子溶剂是四氢呋喃,第二猝灭试剂是氯化铵,非极性水不混溶溶剂是甲苯,第二极性非质子溶剂是二甲基甲酰胺,并且第三猝灭试剂是磷酸钾。

42. 权利要求40的方法,其中:

(i) 第一反应混合物包含:0.25至2摩尔/升的化合物110;与化合物110相比化学计量过量的甲基氯化镁,甲基氯化镁与化合物110的摩尔比为1:1至1.5:1;与化合物110相比化学计量过量的三甲基氯硅烷,三甲基氯硅烷与化合物110的摩尔比为1:1至1.2:1;氯化亚铜(I)与化合物110的摩尔比为0.05:1至0.2:1;并且氯化锂与化合物110的摩尔比为0.05:1至0.2:1,

(ii) 第二反应混合物包含:0.5至2摩尔/升的化合物122;并且三氯氧磷与化合物122的摩尔比为1.5:1至3.1:1,并且

(iii) 基于化合物110的化合物130的产率为至少70%,并且化合物130的纯度为至少85%。

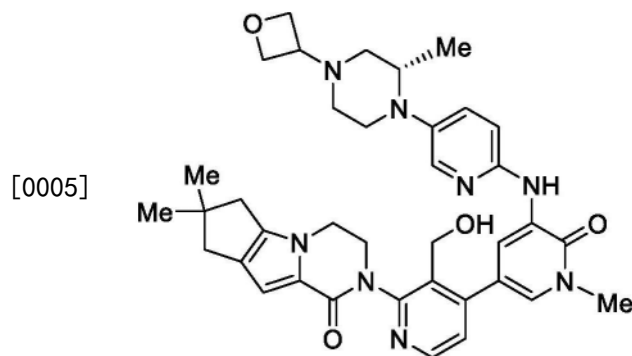
制备BTK抑制剂的方法

[0001] 本申请为2017年12月13日提交的、发明名称为“制备BTK抑制剂的方法”的PCT申请PCT/EP2017/082723的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2019年6月12日,申请号为201780076739.2。

[0002] 发明背景

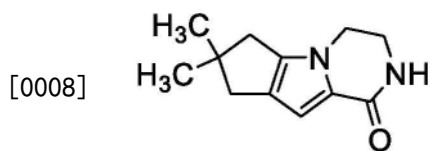
[0003] 本发明的领域一般涉及制备Bruton酪氨酸激酶(“BTK”)抑制剂化合物2- {3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的方法。本发明的领域一般还涉及制备三环内酰胺化合物的方法。

[0004] 具有以下结构的BTK抑制剂化合物2- {3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮:

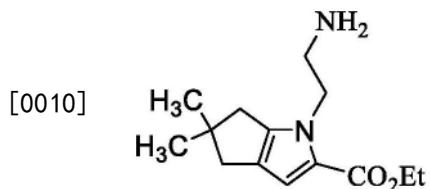


[0006] 已知来自美国公布的US 2013/0116235 A1,为BTK抑制剂,其可用于治疗选自免疫障碍、癌症、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌功能障碍和神经障碍的疾病或病症。US 2013/0116235以其整体并入本文作为参考。可以使用替代名称2- {3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮,但以显示的化学结构为准。US 2013/0116235公布了用于制备2- {3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的有用方法,但该方法需要色谱纯化并且产率低。

[0007] US 2013/0116235公布进一步公开了用于制备三环内酰胺化合物的有用的五步方法,所述三环内酰胺化合物用作制备2- {3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮中的中间体并且具有以下结构。



[0009] 在最后一步中,上述参考三环内酰胺化合物由以下化合物的环闭合生成:

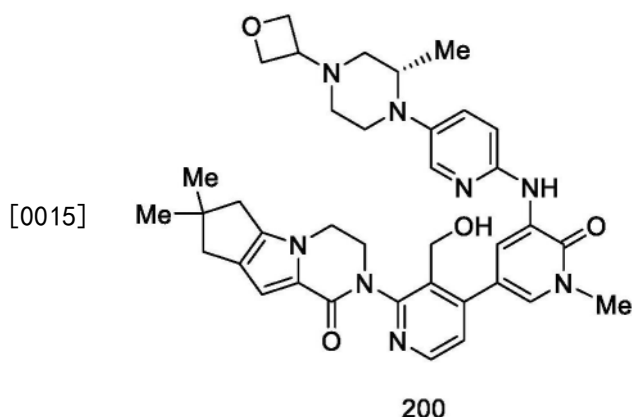


[0011] 多步法需要两个色谱纯化步骤,并且基于起始材料的总产率较低。

[0012] 因此,需要制备2-{3'-羟基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-[3,4']联吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H,6H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮和中间体化合物的改善的方法。

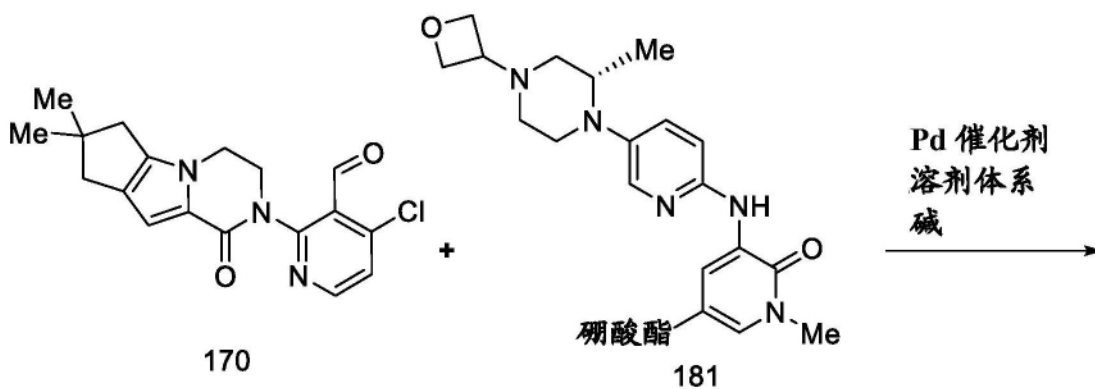
[0013] 发明简述

[0014] 本发明的一个方面涉及制备化合物200、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体以及其盐的方法:

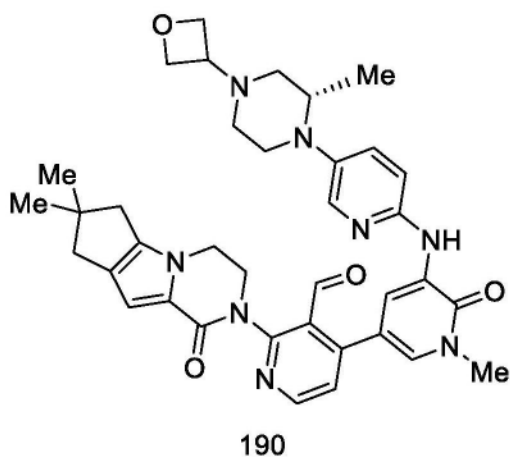


[0016] 该方法包括形成包含化合物170、化合物181、钯催化剂、含水的溶剂体系和碱的第一反应混合物,其中反应混合物中溶剂体积与化合物170重量之比小于20:1升/kg,化合物181与化合物170的当量比大于1:1,并且钯催化剂与化合物170的当量比为约0.005:1至约0.05:1。

[0017] 该方法还包括根据以下方案将第一反应混合物反应以形成包含化合物190的第一反应产物混合物:



[0018]

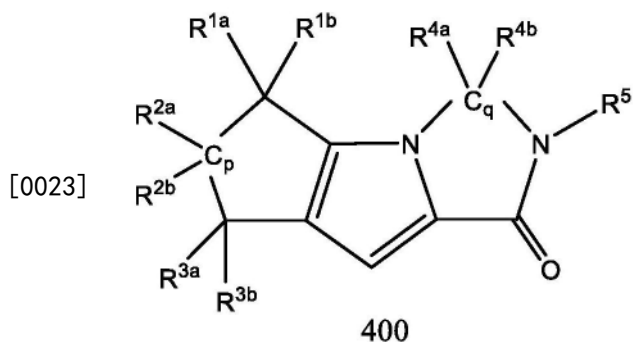


[0019] 从第一反应混合物中分离化合物190。

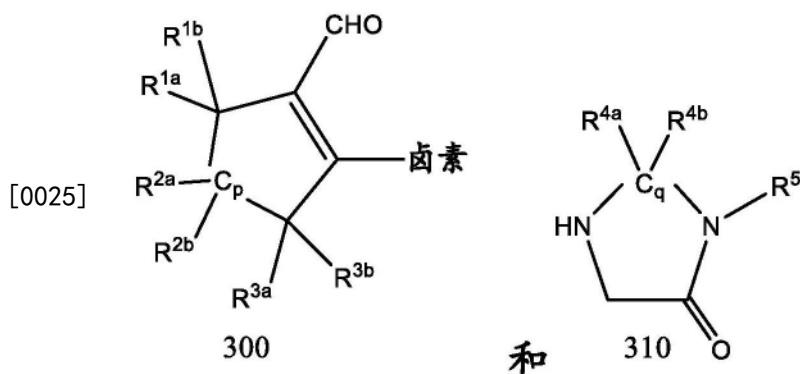
[0020] 形成第二反应混合物，其包含化合物190、还原剂、碱和溶剂。将第二反应混合物反应以还原化合物190的醛部分，并且形成包含化合物200的第二反应产物混合物。从反应产物混合物中分离化合物200。

[0021] 基于化合物170的化合物190的产率为至少50%，并且基于化合物190的化合物200的产率为至少50%。

[0022] 本发明的另一方面涉及制备式400的三环内酰胺、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体以及其盐的方法：



[0023] 该方法包括形成包含有机溶剂、有机碱和式300和310的化合物的反应混合物：



[0026] 将反应混合物反应以形成包含式400的三环内酰胺的反应产物混合物。 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。 R^5 选自H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、苄基、取代的苄基、杂芳基、取代的杂芳基。 p 为1、2、3或4；并且 q 为1、2、3或4。

[0027] 附图简述

[0028] 图1显示化合物170、182、190和200的制备方法。

[0029] 图2显示化合物170和182的制备方法，以及化合物190和200的另一种制备方法。

[0030] 图3显示化合物70、90、40、154、153、140、141和180的制备方法。

[0031] 图4显示化合物70、90、40、154、153的制备方法，以及化合物140、141和180的另一种制备方法。

[0032] 图5显示化合物40、154、151、70、90、161、160和180的制备方法。

[0033] 图6显示化合物40、154、155、156、141和180的制备方法。

[0034] 图7显示化合物31、157、156、141和180的制备方法。

[0035] 图8显示化合物120、130和160的制备方法。

[0036] 图9显示化合物120、121、130和160的制备方法。

[0037] 图10显示化合物122、130和160的制备方法。

[0038] 发明详述

[0039] 现在将详细参考本发明的某些实施方案，其实施例在所附的结构和式中示出。虽然将结合列举的实施例来描述本发明，但是应当理解，它们并不旨在将本发明限于那些实施方案。相反，本发明旨在覆盖可以被包括在由权利要求限定的本发明的范围内的所有替代、修改和等同物。本领域技术人员将认识到与本文所述类似或等同的许多方法和材料，其可以用于本发明的实践中。本发明绝不限于所述的方法和材料。在一个或多个引入的文献、专利和类似的材料与本申请不同或相矛盾的情况下，包括但不限于定义的术语、术语使用、描述的技术等，以本申请为准。除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或检测中，但合适的方法和材料如下文描述。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献以整体引入本文作为参考。

[0040] 定义

[0041] 当指示取代基的数目时，术语“一个或多个”是指从一个取代基到最高可能取代数量的范围，即，通过取代基替换一个氢直到所有氢的取代。术语“取代基”表示替换母体分子上的氢原子的原子或一组原子。术语“取代的”表示指定的基团具有一个或多个取代基。当提供任何可以携带多个取代基和多种可能的取代基的基团时，取代基是独立选择的并且不

必相同。术语“未取代的”是指指定的基团不含取代基。术语“任选取代的”表示指定基团是未取代的或被一个或多个独立地选自可能取代基的取代基取代。当指示取代基的数目时，术语“一个或多个”是指从一个取代基到最高可能数量的取代，即，通过取代基替换一个氢直到所有氢的取代。

[0042] 如本文所用，“烷基”是指单价直链或支链饱和烃部分，仅由碳和氢原子组成，具有1至12个碳原子。“低级烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基，即 C_1 - C_6 烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。

[0043] 如本文所用，“亚烷基”是指具有1-6个碳原子的直链饱和二价烃基或具有3-6个碳原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0044] 如本文所用，“环烷基”是指由单环或双环组成的单价饱和碳环部分。特别的环烷基是未取代的或被烷基取代。环烷基可以任选如本文所定义被取代。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基（即“Cy”）、环庚基等，包括其部分不饱和（环烯基）衍生物。

[0045] 如本文所用，“芳基”是指6-20个碳原子的单价芳族烃基（ C_6 - C_{20} ）。芳基包括二环基团，其包含与饱和、部分不饱和的环或芳族碳环稠合的芳环。典型的芳基包括但不限于衍生自苯（苯基）、取代的苯、萘、蒽、联苯、茚基、茚满基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘基等的基团。芳基任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0046] 如本文所用，可互换使用的“芳基烷基”和“芳烷基”是指基团- R_aR_b ，其中 R_a 是亚烷基， R_b 是如本文所定义的芳基；例如，苯基烷基例如苄基、苯基乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等是芳基烷基的实例。

[0047] 如本文所用，“杂芳基”是指5-、6-或7-元环的单价芳族基团，并且包括5-20个原子的稠合环系（其中至少一个是芳族的），并且含有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基的实例是吡啶基（包括例如2-羟基吡啶基）、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基（包括例如4-羟基嘧啶基）、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲唑基、蝶啶基、嘌呤基、噻二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。杂芳基任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0048] 如本文所用，“烷氧基”是指结构-OR的部分，其中R是如本文所定义的烷基部分。烷氧基部分的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0049] 如本文所用，“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基，其中一个或多个氢原子已被相同或不同的卤素代替。示例性的卤代烷基包括- CH_2Cl 、- CH_2CF_3 、- CH_2CCl_3 、- CF_3 、- CHF_2 等。

[0050] 如本文所用，“卤素”是指氯、氟、溴和碘。

[0051] 如本文所用，“氨基”是指结构-NRR'的部分，其中R和R'各自为氢，“单烷基氨基”是指这样的结构，其中R和R'中的一个为氢，并且R和R'中另一个为烷基，并且“二烷基氨基”是

指R和R'各自为烷基的结构。

[0052] 如本文所用,如本文所用的“任选取代的”是指可以是未取代的或被特定基团取代的部分。取代基的实例包括但不限于羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。

[0053] 如本文所用,“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠性的分子,而术语“非手性”是指可与其镜像配偶体重叠的分子。

[0054] 如本文所用,“立体异构体”是指具有相同化学组成但在空间中原子或基团的排列方面不同的化合物。

[0055] 如本文所用,“非对映异构体”是指具有两个或多个手性中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序例如电泳和色谱法下分离。

[0056] 如本文所用,“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0057] 本文使用的立体化学定义和惯例通常如S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel, E.和Wilken, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994中所述。本发明化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。意图是本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物,例如外消旋混合物,构成本发明的一部分。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述旋光活性化合物时,前缀D和L或R和S,用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,(-)或l表示该化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,除了它们是彼此的镜像。特定的立体异构体也可称为对映异构体,并且这些异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可以在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,没有光学活性。可通过手性分离方法(例如超临界流体色谱法(SFC))将对映异构体从外消旋混合物中分离。在立体化学测定等待时,在分离的对映异构体中手性中心的构型的分配可以是暂定的,例如X射线晶体学数据。

[0058] 如本文所用,术语“互变异构体”和“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体,其可通过低能垒相互转化。例如,质子互变异构体(也称为质子互变异构体(prototropic tautomers))包括通过质子迁移的互变,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过重组一些键合电子的相互转换。

[0059] 如本文所用,术语“盐”是指酸加成盐和碱加成盐。“酸加成盐”是指与以下酸形成的盐:无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸,以及有机酸选自脂肪族、环脂肪族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸,以及磺酸类有机酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸甲磺酸盐(methanesulfonic acid mesylate)、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。“碱加成盐”是指与

有机或无机碱形成的盐。

[0060] 如本文所用,“无机碱”通常包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。非限制性实例包括磷酸盐,例如磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸三钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸三钠、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵和磷酸三铵;乙酸盐例如乙酸钾、乙酸钠和乙酸铵;甲酸盐例如甲酸钾和甲酸钠;碳酸盐例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠;以及碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。无机碱可以单独使用,也可以两种或两种以上组合使用。

[0061] 如本文所用,“有机碱”通常包括伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,例如吡啶、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三乙醇胺、二异丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、三甲胺、二环己胺、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、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂。

[0062] 如本文所用,“非极性溶剂”是指在任何原子上没有显著部分电荷的溶剂,或其中极性键以其部分电荷的影响抵消的方式排列的溶剂。非极性溶剂的非限制性实例包括戊烷、己烷、庚烷、环戊烷、环己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、二氯甲烷(“DCM”)、甲基叔丁基醚(“MTBE”)、氯仿、四氯化碳和乙醚。

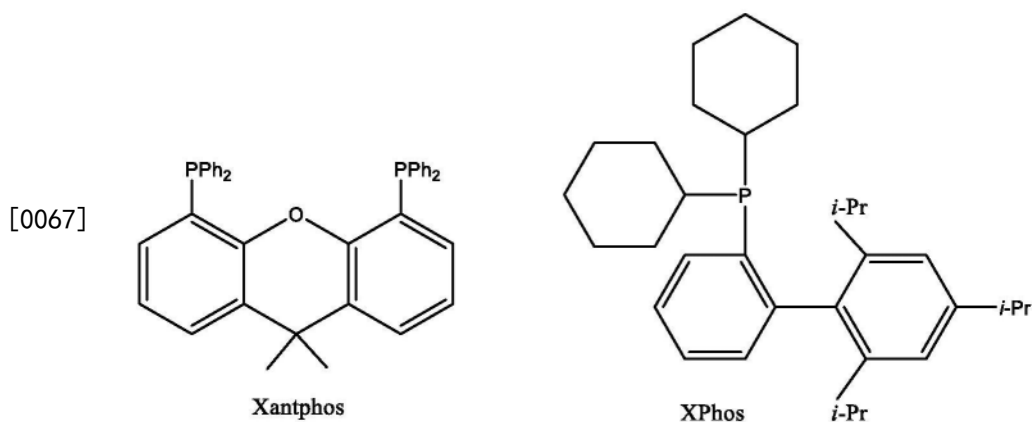
[0063] 如本文所用,“非质子溶剂”是指不提供氢的溶剂。非质子溶剂通常具有与氧原子或氮原子结合的不稳定氢。如本文所用,“极性非质子溶剂”是指具有高介电常数和高偶极运动并且缺少酸性氢的溶剂。极性非质子溶剂的非限定性实例包括四氢呋喃(“THF”)、甲基四氢呋喃(“Me-THF”)、乙酸乙酯(“EA”)、丙酮、二甲基甲酰胺(“DMF”)、乙腈(“ACN”)、石油醚、N-甲基-2-吡咯烷酮(“NMP”)和二甲亚砜。

[0064] 如本文所用,“极性质子溶剂”是指具有与氧原子或氮原子键合的不稳定氢的溶剂。极性质子溶剂的非限制性实例包括甲酸、正丁醇、异丙醇、正丙醇、乙醇、甲醇、乙酸和水。

[0065] 如本文所用,“低沸点溶剂”是指沸点低于约45℃的溶剂。低沸点溶剂的非限制性实例包括二氯甲烷、乙醚和戊烷。

[0066] 如本文所用,钯催化剂是指以商业上可接受的产率和转化影响化学底物化合物向产物化合物转化的速率和转化率的任何钯催化剂。在一些方面,本文所述的钯催化的反应需要零价钯物质(Pd(0))。示例性的催化活性(Pd(0))物质可以直接应用(例如市售Pd(0)络合物,例如Pd(PPh₃)₄、Pd(PCy₃)₂、Pd(PtBu₃)₂或类似的Pd(0)络合物),或者可以由钯源与膦配体和/或碱(例如KOtBu、KOH、NaOAc、K₃PO₄、K₂CO₃、Hünig碱、NEt₃、NPr₃)组合形成。在某些方面,钯源选自以下非排它性列表:[PdCl(X)]₂(X=烯丙基、肉桂基、巴豆基…)、[Pd(X)PR₃](R=烷基或芳基)、[Pd(X)(Y)](Y=环戊二烯基、对伞花基…)、Pd(dba)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂、PdZ₂(Z=Cl、Br、I)、Pd₂Z₂(PR₃)₂和Pd(TFA)₂。在某些方面,该催化性钯物质是选自以下非排它性列表的钯源:[Pd(烯丙基)Cl]₂、Pd(MeCN)₂Cl₂、Pd(苄腈)₂Cl₂、Pd(dba)₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂、PdBr₂、Pd(TFA)₂、Pd(MeCN)₄(BF₄)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PCy₃)₂Cl₂、Pd(acac)₂和Pd(PPh₃)₄。在某些此类方面,钯源是Pd₂(dba)₃或Pd(OAc)₂。在某些此类方面,钯源是Pd(PCy₃)₂。在某些其它方面,催化性钯物质可以从如上文所述的钯源与配体原位形成。配体的非限定性实例包括DPPF、DTPBF、BINAP、DPPE、DPPP、DCPE、RuPhos、SPhos、APhos(amphos)、

CPhos、XPhos、*t*-BuXPhos、Me₄*t*-BuXPhos、新戊基 (*t*-Bu)₂P、(*t*-Bu)₂PMe、(*t*-Bu)₂PPh、PCy₃、PPh₃、XantPhos和N-XantPhos。在某些方面,配体是芳基磷酸酯。在某些方面,配体是BINAP、XantPhos或XPhos。在特别的方面,配体是Xantphos (4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨) 或Xphos (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯),具有以下结构:



[0068] 在某些其它方面,催化剂是预制催化剂。预制催化剂的非限定性实例包括Pd(dppf)Cl₂、Pd(dppe)Cl₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂、二(三乙基膦)氯化钯(II)、Pd(*t*-Bu₃P)₂Cl₂、Pd[P(*o*-tol)₃]₂Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂(PPh₃)₂和Pd(CH₃CN)₂Cl₂。在某些此类方面,预制催化剂是Pd(dppf)Cl₂。在某些其它方面,催化剂源或预制催化剂可以与溶剂例如二氯甲烷、氯仿或乙腈复合。此类复合物的非限定性实例包括Pd(dppf)Cl₂·DCM、Pd₂(dba)₃·CHCl₃和Pd(PPh₃)₂Cl₂·ACN。

[0069] 如本文所用,硼基化(borylation)试剂是指能够与芳基卤化物交叉偶联以形成芳基硼酸二酯(boronate)的任何硼基化试剂。硼基化试剂的实例包括但不限于四羟基硼、儿茶酚硼烷、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷、4,6,6-三甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷、二异丙胺硼烷、双(新戊二醇基)二硼(bis(neopentyl glycolato)diboron)、双(邻苯二酚基)二硼、双(己二醇基)二硼、双(频哪醇基)二硼、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶、双(2,4-二甲基戊烷-2,4-二醇基)二硼、苯基硼酸、二异丙氧基甲基硼烷和甲基硼酸。

[0070] 如本文所用,“还原剂”是指提供电子的化合物。还原剂的非限定性实例包括硼氢化钠、硼氢化钾、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠、亚硫酸氢钠(sodium bisulfite)、亚硫酸氢钠(sodium hydrogensulfite)、连二亚硫酸钠、四氢硼酸钠、四氢硼酸钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三氯硅烷、亚磷酸三苯酯、三乙基硅烷、三甲基膦、三苯基膦、二硼烷、二乙氧基甲基硅烷、二异丁基氢化铝、二异丙基氨基硼烷、氢化锂铝和三乙基硼氢化锂。

[0071] 如本文所用“保护基”是指用于保护中间体的远端官能性(例如伯胺或仲胺)的基团。对这种保护的需求将取决于远端官能性的性质和制备方法的条件而不同。适合的氨基-保护基团包括乙酰基三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)和9-苄基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。关于保护基及其用途的一般性描述,参见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

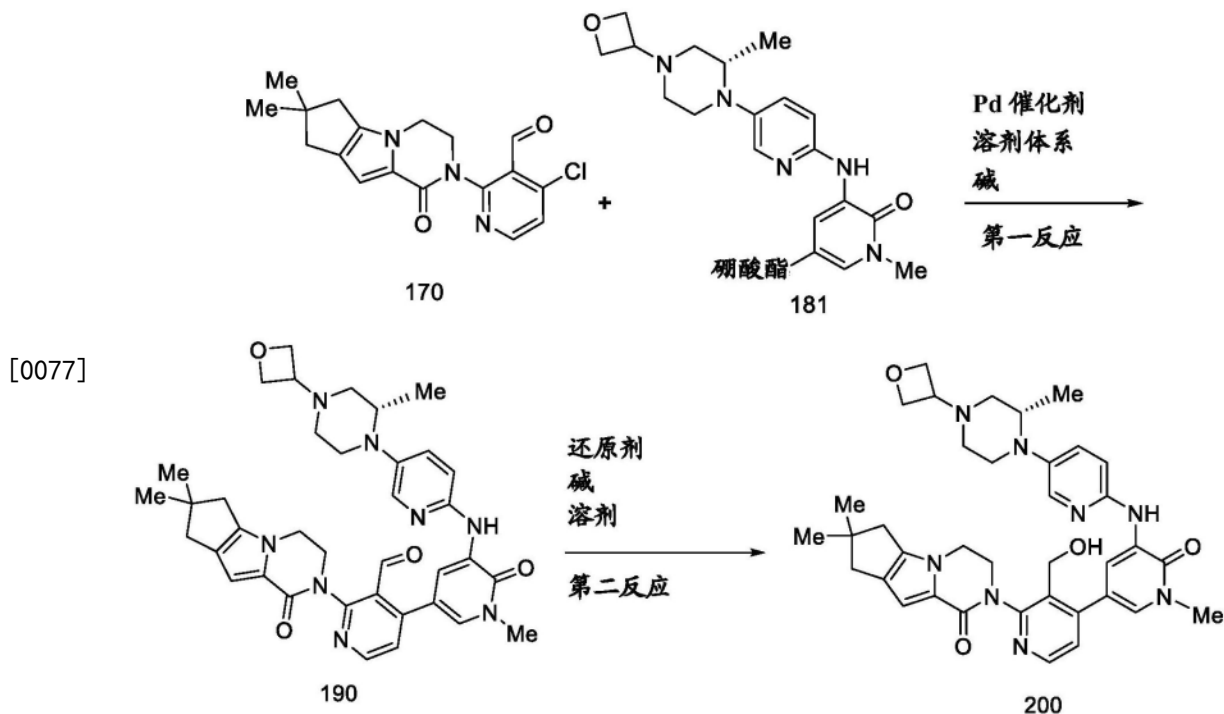
[0072] 如本文所用,“当量比”是指摩尔比。

[0073] 如本文所用,“主要的”和“主要地”是指基于重量、体积、摩尔、v/w%、w/w%、w/v%或v/v%中任何项超过50%、至少75%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

[0074] 可以通过以下非排它性方法及其组合分开、分离和纯化本公开的化合物。在一些方法中,可以通过例如成盐、结晶或沉淀(例如通过溶剂浓缩、溶剂交换、pH调节和/或温度调节)的方法在液体载体相中形成其悬浮固体来分离和/或纯化化合物。在一些其它纯化方法中,化合物的溶液可以与碳源(例如碳)、硅藻土和/或色谱树脂接触,以除去杂质。两相固液混合物,其包含(i)本公开的固体化合物和液体载体相或(ii)在液体载体相中的溶液中的本公开的化合物与悬浮固体(例如碳、硅藻土或树脂)组合可以通过过滤或离心分离。可以任选洗涤分离的固体以除去另外的杂质(在固体产物化合物的情况下)或可溶产物(例如,在产物溶液的情况下)。在一些方法中,可以通过液-液萃取和相分离来分离和/或纯化本公开的化合物。相分离可以适当地通过重量分析或通过液-液离心进行。在一些方法中,可以通过色谱方法例如离子交换色谱法或亲和色谱法分离和/或纯化本公开的化合物。在一种此类方法中,化合物可以通过制备型HPLC分离和/或纯化。在一些方法中,可以通过蒸馏(例如,分级蒸馏)分离和/或纯化化合物。在一些其它方法中,可以通过超滤分离和/或纯化本公开的化合物。在任何多个方面,本公开的固体化合物可以任选干燥,例如使用真空干燥器或流化床干燥器。可以组合使用任何分开、分离和纯化方法。例如但不限于,可以通过萃取、溶剂交换、结晶和干燥来分离和纯化本公开的化合物。在一些其它非限定性方面,本公开的化合物可以沉淀或结晶、分离、溶解、沉淀或结晶、分离和干燥,其中可以进行两次或多次溶解和结晶重复。在一些其它非限定性方面,可以通过溶剂交换和分级蒸馏来分离本公开的化合物。

[0075] 制备化合物200

[0076] 在本发明的一些方面,化合物200,其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体以及其盐可以根据以下两步反应方案由化合物170和181制备:



[0078] 在第一步中,化合物190由包含化合物170、化合物181、钯催化剂、含水的溶剂体系和碱的第一反应混合物制备,并且将第一反应混合物反应以形成包含化合物190的第一反

应产物混合物。在一些方面,化合物190从第一反应产物混合物中分离。在第二步中,化合物200由包含化合物190、还原剂、碱和溶剂的第二反应混合物制备,并且将第二反应混合物反应以还原化合物190的醛部分并且形成包含化合物200的第二反应产物混合物。任选从第二反应产物混合物中分离化合物200。

[0079] 在第一反应混合物中,化合物181与化合物170的当量比大于1:1。第一反应混合物中的钯催化剂是如本文其它地方所述的钯催化剂。在一些方面,钯催化剂是Pd(dppf)Cl₂·DCM。在一些方面,钯催化剂是Pd(dppf)Cl₂。钯催化剂与化合物170的当量比为约0.005:1、约0.01:1、约0.02:1、约0.03:1、约0.04:1、约0.05:1、约0.06:1、约0.07:1或约0.08:1,及其范围,例如约0.005:1至约0.08:1、约0.005:1至约0.05:1或约0.005:1至约0.02:1。在一些方面,第一反应混合物碱是无机碱。在一些特别的方面,碱是K₃PO₄或K₂HPO₄。在一些方面,第一反应混合物溶剂体系包含水和极性非质子溶剂。水与极性非质子溶剂的体积比为约0.05:1、约0.1:1、约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1或约0.9:1,及其范围,例如约0.05:1至约0.9:1、约0.05:1至约0.5:1或约0.1:1至约0.4:1。在一些特别的方面,溶剂体系包含水和THF。在一些方面,第一反应混合物中的溶剂体系体积与化合物170重量的比可以小于约20:1L/kg、约5:1L/kg,约10:1L/kg、约15:1L/kg、约20:1L/kg、约25:1L/kg或约30:1L/kg,及其范围,例如约5:1至约30:1L/kg或约5:1至约20:1L/kg。

[0080] 形成化合物190的反应温度合适地为约40℃、约45℃、约50℃、约55℃或约60℃。当通过HPLC测定化合物170的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。完成的反应时间可以是2小时、4小时、8小时、12小时、16小时、20小时或24小时。

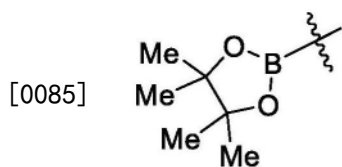
[0081] 在本发明的一些方面,化合物190可以被纯化。在一些这样的方面,第一反应产物混合物的温度可以从约10℃至约35℃或从约15℃至约30℃调节,并且与N-乙酰基-L-半胱氨酸水溶液搅拌合并,N-乙酰基-L-半胱氨酸浓度为约3重量%、约6重量%或约9重量%,及其范围,例如约3重量%至约9重量%。N-乙酰基-L-半胱氨酸与化合物190的当量比可以为约0.1:1、约0.3:1或约0.5:1,及其范围,例如约0.01:1至约0.5:1。N-乙酰基-L-半胱氨酸水溶液体积与化合物190重量的比可以为约1L/kg、约2L/kg或约3L/kg,及其范围,例如约1L/kg至约3L/kg。分离水层并且收集包含化合物190的有机层。在一些方面,上层可以任选与柠檬酸溶液搅拌合并,柠檬酸浓度为约3重量%、约5重量%或约7重量%,及其范围,例如约3重量%至约7重量%,其中柠檬酸溶液体积与化合物190重量的比可以为约0.5L/kg、约1L/kg、约1.5L/kg或约2L/kg,及其范围,例如约0.5L/kg至约2L/kg。应当相信,二聚体杂质主要分配在柠檬酸洗涤液中。有机层可以进一步任选与盐含量为约15重量%至约35重量%的盐溶液(例如NaCl)合并,其中盐溶液体积与化合物190重量的比可以为约0.5L/kg、约1L/kg或约1.5L/kg,及其范围,例如约0.5L/kg至约1.5L/kg。分离水层并且收集包含化合物190的有机层。有机层可以任选用盐溶液洗涤一次或多次,其中盐溶液体积与化合物190的重量比为约0.5L/kg至约4L/kg。任选地,在最终的盐洗涤液中可以包含碱,例如体积与化合物190的重量比为约0.5L/kg至约1.5L/kg的60重量%K₂HPO₄水溶液。在最后的盐洗涤后,分离水层并且收集包含化合物190的有机层。

[0082] 通过将第一反应产物混合物或包含化合物190的上层与沸点小于约80℃并且具有与第一反应产物混合物或包含化合物190的有机层中的溶剂极性类似的溶剂混合的纯化步骤,可以任选从第一反应产物混合物或包含化合物190的有机层中分离化合物190。在一些

方面,溶剂是THF。可以通过真空蒸馏来减少体积,并且可以用溶剂(例如THF)将包含化合物190的减少体积稀释至总溶剂体积为每kg化合物190约8至约12L溶剂以产生化合物190的稀释溶液。稀释的混合物可以任选合并并且用活性炭处理,然后过滤以产生化合物190的过滤溶液。纯化的化合物190的溶液的体积可以通过蒸馏至每kg化合物190约3至约7L的溶剂的减少体积来减少。THF稀释和蒸馏步骤可以重复一次或多次。每kg化合物190约3至约7L的乙醇可以与减少的体积合并并且可以蒸馏至每kg化合物190约3至约7L溶剂的减少体积。乙醇加入和蒸馏步骤可以重复一次或多次。可以将乙醇加至减少体积至每kg化合物190约8至约12L溶剂的浓度,以产生化合物190的稀释混合物。可以将化合物190的稀释混合物冷却,例如冷却至低于25℃,以从冷却和稀释的混合物中结晶纯化的化合物190。可以收集纯化的化合物190晶体,例如通过过滤或离心,并且干燥,得到纯化的干燥化合物190晶体。

[0083] 基于化合物170的化合物190的产率为至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%,并且通过HPLC检测化合物190的纯度为至少99面积%或者至少99.5面积%。

[0084] 在第二反应混合物中,在一些方面,溶剂选自C₁₋₄醇、醚和环醚。在一些特别的方面,第二反应混合物中的溶剂选自THF、甲基叔丁基醚和2-Me-THF。溶剂体积与化合物190重量的比可以为约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg、约5:1L/kg、约6:1L/kg、约7:1L/kg、约8:1L/kg、约9:1L/kg、约10:1L/kg,及其范围,例如约2:1至约10:1L/kg或约4:1至约8:1L/kg。在一些方面,第二反应混合物中的碱是无机碱,例如碱金属氢氧化物。在一个这样的方面,碱是氢氧化钠。碱与化合物190的当量比为约0.1:1、约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1或约0.9:1,及其范围,例如约0.1:1至约0.9:1或约0.3:1至约0.7:1。在任何多个方面,还原剂如本文其它地方所述。在一些特别的方面,还原剂是硼氢化钠。还原剂与化合物190的当量比为约0.1:1、约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1或约0.9:1,及其范围,例如约0.1:1至约0.9:1或约0.2:1至约0.8:1。在任何多个方面,硼酸二酯由本文其它地方描述的硼基化试剂产生。在一个这样的方面,硼酸二酯是4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,结构如下:



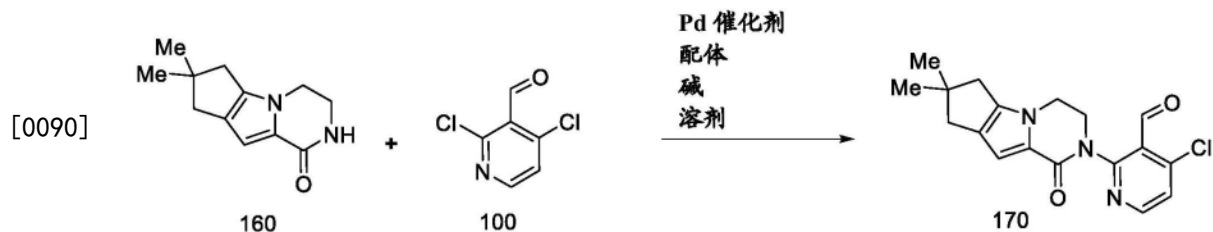
[0086] 形成化合物200的反应温度适当地为约10℃、约15℃、约20℃、约25℃或约30℃。经HPLC检测当化合物200的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。在一些方面,完成的反应时间可以是0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时或更长。化合物200的产率为至少60%、至少70%、至少80%或至少85%,并且通过HPLC检测化合物200的纯度为至少99面积%或至少99.5面积%。

[0087] 可以从第二反应产物混合物中分离化合物200。在一些方面,可以通过将第二反应产物混合物与磷酸二氢钾溶液混合来分离化合物200,与化合物200重量的体积比为每kg化合物200约10重量%至约25重量%的磷酸二氢钾水溶液约0.5L至约2L。分离水层,并且收集溶液中含有化合物200的有机层。过滤包含化合物200的有机层。可以将滤液蒸馏至体积为约2至约4L/kg化合物200。可以将合适的溶剂例如甲醇加入至蒸馏的滤液中至总体积为约6至约8L/kg化合物200。在一些方面,可以加入约0.2至约0.8重量%的化合物200晶种以形成

混合物。蒸馏混合物以使体积减少至少1L/kg化合物200。可以将化合物200的蒸馏混合物冷却,例如冷却至低于20℃,以从冷却的混合物中结晶化合物200。可以收集并且干燥化合物200晶体。

[0088] 在一些方面,纯化的化合物200晶体可以在纯化步骤中重结晶。在一些这样的方面,化合物200与乙醇和甲苯合并,乙醇体积与化合物200重量的比为约4L/kg至约10L/kg或约6L/kg至约8L/kg,甲苯体积与化合物200重量的比为约1L/kg至约5L/kg或约1.5L/kg至约3.5L/kg,并且搅拌。可以将混合物加热,例如加热至约65至约85℃,同时搅拌并且保持直至获得溶液。然后将溶液冷却,例如冷却至约60至约70℃,并且与晶种(例如约0.5重量%至约3重量%或约0.5重量%至约1.5重量%的化合物200晶种)合并,形成浆液。乙醇可以与浆液合并,乙醇体积与化合物200重量的比为约5L/kg至约25L/kg或约10L/kg至约20L/kg。可以将浆液冷却,例如冷却至约-5至约15℃,并且保持至少2小时、至少4小时或至少8小时以使化合物200结晶。可以收集晶体,例如通过过滤或离心,并且用乙醇洗涤。洗涤的晶体可以在真空下用N₂吹扫在约40至约60℃干燥至少4小时、至少8小时、至少12小时或至少20小时以制备纯化的化合物200。

[0089] 在本发明的一些方面,化合物170可以根据以下反应方案由化合物100和160制备:



[0091] 制备化合物170的方法包括形成包含化合物160、化学计量过量的化合物100、钯催化剂和催化剂配体、碱和极性非质子溶剂的反应混合物。将反应混合物反应以形成包含化合物170的反应产物混合物。可以任选从反应混合物中分离化合物170。

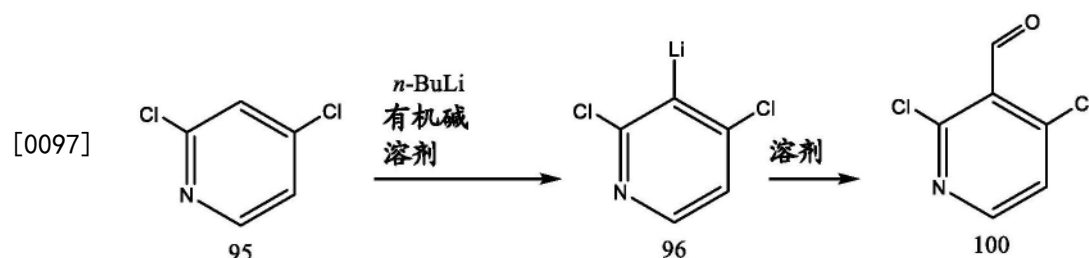
[0092] 在反应混合物中化合物100与化合物160的当量比高于1:1、约1.05:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1或约1.7:1,及其范围,例如1:1至1.7:1之间、约1.05:1至约1.5:1或约1.05:1至约1.2:1。在一些方面,化合物160按照本文其它地方所公开的方法制备。钯催化剂和催化剂配体如本文其它地方所述。在一些方面,催化剂是Pd(OAc)₂,并且配体是DPPF。极性非质子溶剂如本文其它地方所述。在一些方面,溶剂是THF。在反应混合物中溶剂体积与化合物160重量的比可以为约2:1L/kg、约5:1L/kg、约10:1L/kg、约15:1L/kg、约20:1L/kg、约25:1L/kg或约30:1L/kg,及其范围,例如约2:1至约30:1L/kg、约5:1至约20:1L/kg,或约5:1至约15:1L/kg。在一些方面,在反应混合物中化合物160的浓度为约0.1mol/L、约0.2mol/L、约0.3mol/L、约0.4mol/L、约0.5mol/L、约0.75mol/L、约1mol/L,及其范围,例如约0.1mol/L至约1mol/L或约0.2至约0.5mol/L。催化剂与化合物160的当量比为约0.01:1、约0.02:1、约0.03:1、约0.04:1或约0.05:1,及其范围,例如约0.01:1至约0.05:1或约0.01:1至约0.03:1。配体与催化剂的当量比为约1.2:1、约1.5:1、约2:1、约2.5:1或约3:1,及其范围,例如约1.2:1至约3:1或约1.5:1至约2.5:1。在一些方面,碱是如本文其它地方所述的无机碱。在一些特别的方面,碱是碳酸钾。碱与化合物160的当量比适当地是高于1:1、约1.2:1、约1.5:1、约1.8:1或约2:1,及其范围,例如1:1至2:1,或约1.2:1至约1.8:1。

[0093] 反应可以在 N_2 覆盖下和/或用 N_2 吹扫进行。反应可以在回流温度进行,通常在约60℃至约80℃。经HPLC检测,当化合物160的面积%浓度小于3、小于2、小于1或小于0.5时,可以认为反应完成。在一些方面,完成的反应时间可以是2小时、6小时、10小时、14小时、18小时、22小时或更长。

[0094] 可以从反应产物混合物中分离化合物170。在一些方面,水可以与反应产物混合物合并,水体积与化合物160重量的比为约2:1、约5:1、约10:1、约15:1或约20:1,及其范围,例如约2:1至约20:1或约2:1至约10:1。可以降低温度以诱导化合物170结晶并且形成固体化合物170的悬浮液。温度可以为约5℃至约30℃,或约15℃至约25℃。温度可以保持至少1小时、至少2小时或至少3小时。可以从反应混合物中分离固体化合物170,例如通过过滤或离心。可以任选干燥分离的化合物170。在一些干燥方面,在部分真空下使用 N_2 在约15℃至约40℃,或约15℃至约30℃的温度吹扫至少2小时、至少3小时或至少4小时进行干燥。

[0095] 基于化合物160的化合物170的产率为至少80%、至少85%或至少90%。通过HPLC检测,化合物170的纯度为至少95面积%、至少98面积%或至少99面积%。

[0096] 在本发明的一些方面,化合物100可以根据以下两步反应方案由化合物95制备:



[0098] 在第一步中,形成包含化合物95、正丁基锂、有机碱和极性非质子溶剂的第一反应混合物,并且反应以形成包含化合物96的第一反应产物混合物。在第二步中,通过将第一反应产物混合物与极性非质子溶剂混合形成第二反应产物混合物。将第二反应混合物反应以形成包含化合物100的第二反应产物混合物。化合物100可以任选从第二反应产物混合物中分离。

[0099] 在一些方面,第一反应混合物包含如本文其它地方所述的极性非质子溶剂。在一些方面,极性非质子溶剂是THF。在第一反应混合物中溶剂体积与化合物95重量的比为约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg、约5:1L/kg、约6:1L/kg、约7:1L/kg、约8:1L/kg、约9:1L/kg或约10:1L/kg,及其范围,例如约2:1至约10:1L/kg、约3:1至约10:1L/kg或约4:1至约6:1L/kg。正丁基锂与化合物95的摩尔比为高于1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1,及其范围,例如1:1至2:1或约1.2:1至约1.6:1。正丁基锂可以是正丁基锂的己烷溶液,例如2.5摩尔溶液。有机碱如本文其它地方所定义。在一些方面,有机碱是二异丙胺。有机碱与化合物95的摩尔比为约1.1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1或约2:1,及其范围,例如约1.1:1至约2:1、约1.2:1至约2:1或约1.4:1至约1.8:1。产生第一反应产物混合物的反应温度高于-35℃、约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃或约-10℃,及其范围,例如-35℃至约-10℃,或约-30℃至约-15℃。

[0100] 在一些方面,第二反应混合物包含另外的极性非质子溶剂。在一些方面,极性非质子溶剂是DMF。在这些方面,在第二反应混合物中另外的极性非质子溶剂的体积与化合物95重量的比为约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg、约5:1L/kg、约6:1L/kg、约7:1L/kg、约8:1L/kg、约9:1L/kg或约10:1L/kg,及其范围,例如约2:1至约10:1L/kg、约3:1至约10:1L/kg或约4:1至约6:1L/kg。

kg、约9:1L/kg或约10:1L/kg,及其范围,例如约2:1至约10:1L/kg,或约3:1至约7:1L/kg。在这些方面,另外的极性非质子溶剂与化合物95的摩尔比为约1.1:1至约2:1,或约1.3:1至约1.5:1。产生第一反应产物混合物的反应温度大于-50℃、约-45℃、约-40℃、约-35℃、约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃或约-10℃,及其范围,例如-50℃至-10℃,或-30℃至-15℃。第二反应产物混合物可以用无机酸水溶液猝灭,例如10重量%至25重量%的HCl溶液,其中酸与化合物100的当量比可以为约2:1至约8:1,或约4:1至约6:1。

[0101] 化合物100可以在一批中或在连续方案中制备。在连续方案中,溶液A(如本文其它地方描述的在己烷中的n-BuLi)和溶液B(在THF中的二异丙胺)可以通过混合器转移到第一反应器中以形成第一反应产物混合物。在一些方面,如本文其它地方所述,第一反应器中的停留时间合适地为约10至约60秒或约20至约30秒,并且反应温度高于-35℃。第一反应产物混合物和溶液C(如本文其它地方所述的溶剂中的化合物95)可以通过混合器转移到第二反应器中以形成包含锂化的2,4-二氯吡啶溶液的第二反应产物混合物。在一些方面,第二反应器中的停留时间合适地为约10至约60秒或约20至约30秒,并且反应温度高于-35℃,如本文其它地方所述。第二反应产物混合物和溶液D(如本文其它地方所述的DMF)可以通过混合器转移到第三管式反应器中以形成包含化合物100的第三反应产物混合物。在一些方面,第三反应器中的停留时间合适地为约10至约60秒或约20至约30秒,并且反应温度高于-35℃,如本文其它地方所述。第三反应产物混合物可以在约0至约20℃的猝灭反应器中收集,并且与含水猝灭溶液(如本文其它地方所述的HCl猝灭溶液)合并。合适的连续反应器包括例如管式反应器和连续搅拌釜反应器。

[0102] 化合物100可以任选从第二反应产物混合物中分离。

[0103] 在一个此类分离的方面,通过将猝灭的第二反应产物混合物与乙酸乙酯混合,并且分离包含化合物100的乙酸乙酯相,可以从温度为约5℃至约30℃的包含水的猝灭的第二反应产物混合物中萃取化合物100。乙酸乙酯体积与化合物95重量的比可以是约1:1L/kg、约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg或约5:1L/kg。可以进行一次或多次萃取。收集的乙酸乙酯萃取物可以用盐水溶液洗涤并且经硫酸钠干燥。乙酸乙酯萃取物可以在减压下浓缩,例如至其体积与化合物95的重量比为约2:1至约4:1L/kg。可以向乙酸乙酯中加入与化合物95的w/w%比为约3:1至约12:1或约5:1至约9:1的石油醚,并且在低于25℃搅拌足够的时间以形成含有固体化合物100的浆液。可以分离固体化合物100,例如通过过滤或离心,并且在约30℃至约50℃真空干燥,得到固体化合物100。

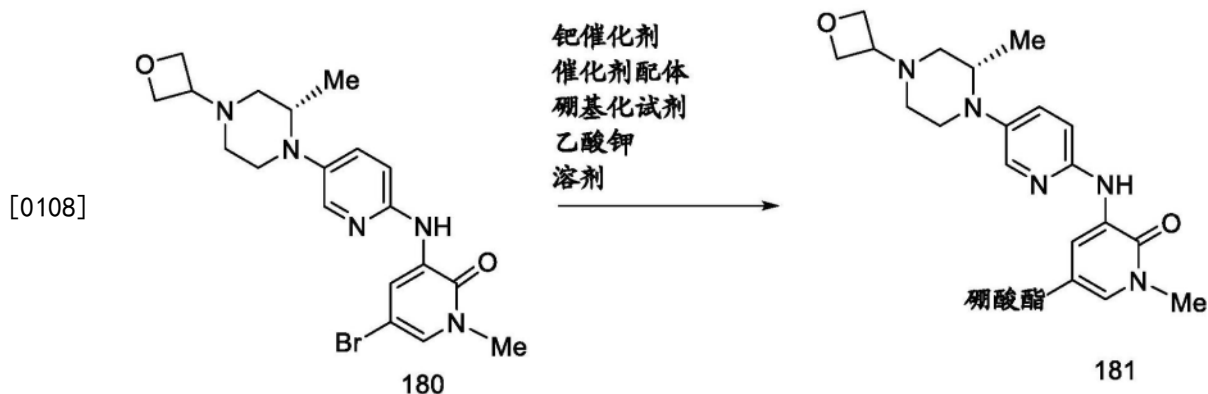
[0104] 在另一个此类分离的方面,可以将包含化合物100的猝灭的反应产物混合物加热至约10至约35℃,然后进行相分离。收集有机层和水层,并且可以将水层混合,并且用非极性溶剂萃取,然后进行相分离。非极性溶剂与化合物100的w/w比合适地为约3:1至约12:1或约6:1至约10:1。可以进行一个或多个萃取步骤。在一些方面,非极性溶剂是甲苯。可以将有机层合并,并且任选用盐水和水洗涤。可以浓缩有机层并且冷却至约30至约50℃。可以加入直链非极性溶剂(例如庚烷),同时将温度保持在约30至约50℃。直链非极性溶剂与化合物100的w/w比合适地为约5:1至约20:1或约10:1至约14:1。将包含固体化合物100的所得浆液冷却并且在约-20℃至约0℃老化约1至约3小时。分离化合物100,例如通过过滤或离心,并且在部分或完全真空下干燥。在一些方面,干燥温度可以低于40℃。

[0105] 在另一个此类分离的方面,可以将包含化合物100的猝灭的反应产物混合物加热

至约10至约35℃,然后进行相分离。可以收集有机层和水层,并且可以将水层混合并且用非极性溶剂(例如甲苯)萃取,然后进行相分离。非极性溶剂与化合物100的w/w比合适地为约3:1至约12:1或约6:1至约10:1。可以进行一个或多个萃取步骤。在一些方面,非极性溶剂是甲苯。然后将合并的有机层用盐水洗涤,接着用碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用水最后洗涤。在一些实施方案中,用约2-3当量体积的盐水进行盐水洗涤。在一些实施方案中,碳酸氢钠水溶液在水中具有约5%NaHCO₃的浓度。在一些实施方案中,用约5当量体积的4.8%NaHCO₃进行盐水洗涤。在一些实施方案中,用约1当量体积的水进行最后的水洗涤。可以浓缩有机层并且冷却至约30至约50℃。可以加入直链非极性溶剂(例如庚烷),同时将温度保持在约30至约50℃。直链非极性溶剂与化合物100的w/w比合适地为约5:1至约20:1或约10:1至约14:1。可以冷却包含固体化合物100的所得浆液,并且在约-20℃至约0℃老化约1至约3小时。分离化合物100,例如通过过滤或离心,并且在部分或完全真空下干燥。在一些方面,干燥温度可以低于40℃。

[0106] 化合物100的产率为至少70%、至少80%、至少85%或至少87%。通过HPLC检测,化合物100的纯度为至少90面积%、至少95面积%或至少99.5面积%。

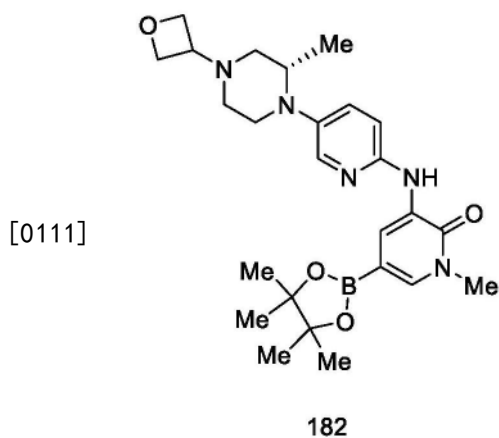
[0107] 在本发明的一些方面,化合物181可以根据以下反应方案由化合物180制备:



[0109] 制备化合物181的方法包括形成包含化合物180、钯催化剂、催化剂配体、硼基化试剂、碱金属乙酸盐和极性非质子溶剂的反应混合物。将反应混合物反应形成包含化合物181的反应产物混合物。任选从反应产物混合物中分离化合物181。

[0110] 钯催化剂和催化剂配体如本文其它地方所述。在一些方面,钯催化剂是Pd₂(dba)₃,并且催化剂配体是芳基磷酸酯配体。在一些这样的方面,芳基磷酸酯配体是XPhos。钯催化剂与化合物180的当量比为约0.001:1、约0.002:1、约0.003:1、约0.004:1或约0.005:1,及其范围,例如约0.001:1至约0.005:1。催化剂配体与催化剂的当量比为约1.3:1、约1.5:1、约1.7:1、约1.9:1、约2.5:1或约3:1,及其范围,例如约1.3:1至约3或约1.5:1至约2.5:1。硼基化试剂如本文其它地方所述。溶剂是极性非质子溶剂,如本文其它地方所述。在一些方面,极性非质子溶剂是THF。溶剂体积与化合物180重量的比为约3:1L/kg、约5:1L/kg、约10:1L/kg、约20:1L/kg或约25:1L/kg,及其范围,例如约3:1至约25:1L/kg、约5:1至约20:1L/kg或约5:1至约15:1L/kg。在一些方面,反应混合物包含化合物180,浓度为约0.1摩尔/L、约0.2摩尔/L、约0.3摩尔/L、约0.4摩尔/L或约0.5摩尔/L,及其范围,例如约0.1至约0.5摩尔/L。碱金属乙酸盐与化合物180的当量比为大于1:1。在一些方面,碱金属乙酸盐是乙酸钾。在一些方面,硼基化试剂是双(频哪醇基)二硼,并且硼酸二酯是4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂硼杂环戊烷。硼基化试剂与化合物180的当量比为大于1:1、约1.2:1、约1.5:1或约2:1,及其范围,例如1:1至2:1。在一些方面,碱金属乙酸盐是乙酸钾。在一些方面,硼基化试剂是双(频哪醇基)二硼,并且硼酸二酯是4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。在这些方面,硼酸二酯化合物181是化合物182类:



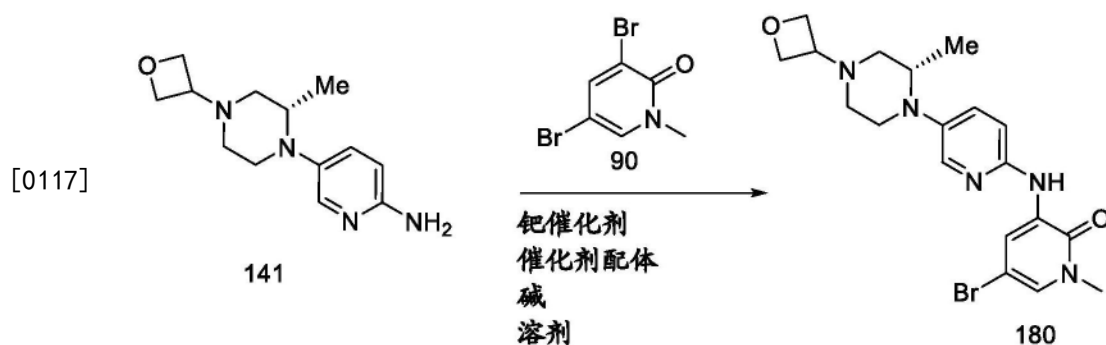
[0112] 形成化合物181或182的反应可以在 N_2 吹扫和/或 N_2 覆盖下进行。反应可以在回流温度,通常在约60℃至约80℃进行。经HPLC检测,当化合物160的面积%浓度小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。在一些方面,完成反应的时间可以为约6小时、约12小时、约18小时、约24小时或更长。

[0113] 在一些方面,化合物181或182可以从反应产物混合物中分离。在一些此类方面,该反应产物混合物可以与水合并,水体积与化合物181或182重量的比为约2L/kg、约3L/kg、约4L/kg或约5L/kg,及其比,例如约1至约5L/kg或约2至约4L/kg。分离水层,并且收集溶液中包含化合物181或182的有机层。可以将有机层蒸馏以减少体积,体积与化合物181或182重量的比为约2L/kg、约3L/kg、约4L/kg或约5L/kg,及其范围,例如约2至约5L/kg。蒸馏适合地是真空蒸馏,例如,在至少40℃的温度。或者,蒸馏可以在大气压下进行。包含化合物181或182的减少的体积可以用极性非质子溶剂(例如THF)稀释,溶剂体积与化合物181或182重量的比为约5L/kg至约8L/kg,将稀释的混合物任选过滤,并且将稀释的混合物蒸馏至每kg化合物181或182约2至约4L的减少体积。极性非质子溶剂稀释和蒸馏步骤可以重复一次或多次。减少的体积可以与非极性溶剂(例如MTBE)合并,非极性溶剂体积与化合物181或182重量的比为约5L/kg、约10L/kg、约15L/kg或约20L/kg,及其范围,例如约5至约20L/kg或约5至约15L/kg。可以将混合物冷却至约0至约15℃,以形成作为固体分散体的化合物181或182。可以收集固体化合物181或182,例如通过过滤或离心,并且干燥以形成固体化合物181或182。

[0114] 或者,在反应完成后形成化合物181或182,在60-65℃滤出无机盐。将滤液冷却至40-45℃,并且经炭过滤。然后在大气压下减少滤液的体积。减少的体积可以与非极性溶剂(例如MTBE)合并,非极性溶剂体积与化合物181或182重量的比为约5L/kg、约10L/kg、约15L/kg或约20L/kg,及其范围,例如约5至约20L/kg或约5至约15L/kg。

[0115] 基于化合物180的化合物181或182的产率为至少80%、至少85%或至少90%。通过HPLC检测,化合物181或182的纯度为至少95面积%、至少98面积%或至少99面积%。

[0116] 在本发明的一些方面,化合物180可以根据以下反应方案由化合物90和141制备:



[0118] 制备化合物180的方法包括形成包含化合物141、化合物90、钯催化剂和芳基磷酸酯催化剂配体、碱和非质子溶剂的反应混合物。将反应混合物反应形成包含化合物180的反应产物混合物。任选从反应产物混合物中分离化合物180。

[0119] 反应混合物包含约等摩尔量的化合物90和141。非质子溶剂如本文其它地方所述。在一些方面，非质子溶剂选自THF、甲苯、Me-THF、1,4-二噁烷及其组合。在一些特别的方面，溶剂是1,4-二噁烷。反应混合物中溶剂中化合物141的浓度为约2w/w%、4w/w%、约6w/w%、约8w/w%、约10w/w%、约12w/w%或约14w/w%，及其范围，例如约2至约14w/w%或约6至约10w/w%。在一些方面，化合物141的来源是固体化合物141或包含化合物141的残留物。在一些其它方面，化合物141的来源是化合物141在溶剂中的溶液，其中溶液包含约3至约15重量%的化合物141和小于0.15重量%的甲醇。钯催化剂和催化剂配体如本文其它地方所述。在一些方面，钯催化剂是 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，并且催化剂配体是Xantphos。钯催化剂与化合物141的当量比为约0.005:1至约0.05:1，或约0.01:1至约0.03:1。催化剂配体与催化剂的当量比为约1.2:1至约3:1或约1.5:1至约2.5:1。在一些方面，碱是如本文其它地方所述的无机碱。在一些此类方面，碱是碳酸钾或磷酸三钾。碱与化合物141的摩尔比为约1.5:1至约3:1。

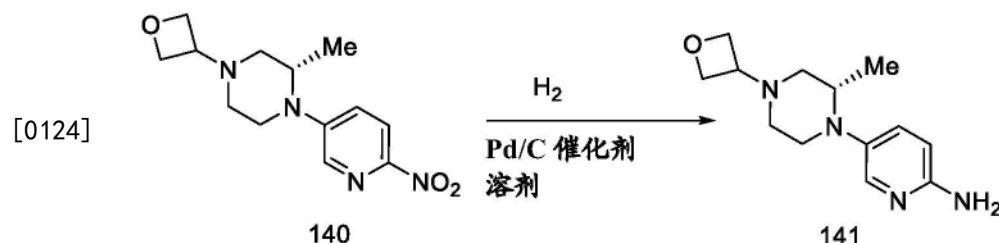
[0120] 形成化合物180的反应可以用 N_2 吹扫和/或 N_2 覆盖进行。反应可以在回流温度进行，通常在约80℃至约120℃。经HPLC检测，当化合物180的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时，可以认为反应完成。在一些方面，反应完成的时间可以为约6小时、约12小时、约18小时、约24小时、约30小时或更长。

[0121] 在一些方面，化合物180可以从反应产物混合物中分离。在一些此类方面，可以将反应产物混合物冷却至约50℃至约85℃，并且过滤。该滤液可以任选用非质子溶剂(例如1,4-二噁烷)洗涤，并且洗涤液可以与滤液合并。可以将滤液浓缩至几乎干燥。在一些方面，浓缩可以在约45至约75℃的温度在真空中进行，以形成化合物180的残留物。残留物可以任选通过将残留物与甲醇合并来纯化，以形成化合物180的浆液，甲醇体积与化合物180重量的比为约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg、约5:1L/kg或约6:1L/kg，及其范围，例如约2:1至约6:1L/kg或约2:1至约4:1L/kg。可以将浆液冷却至约-5至约10℃，并且搅拌至少1小时。收集粗的化合物180固体，例如通过过滤或离心，并且可以任选用冷的甲醇洗涤固体。将粗的固体在真空中干燥，例如在约45至约75℃的温度至少0.5小时。干燥的粗固体可以与非质子溶剂(例如，1,4-二噁烷)合并，溶剂与化合物180的w/w比为约1.1:1至约2:1或约1.2:1至约1.7:1，并且将所得混合物加热至回流温度，并且在回流温度搅拌至少0.1小时。可以将异丙醇加入到加热的混合物中，异丙醇体积与化合物180重量的比为约1.5:1至约6:1L/kg或

约2.5:1至约5:1L/kg。可以将所得混合物冷却至约10至约30℃,并且在该温度搅拌以形成包含固体化合物180的浆液。可以收集固体化合物180,例如通过过滤或离心,并且可以任选用异丙醇洗涤收集的固体。化合物180固体可以在真空下干燥,例如在约50至约80℃的温度至少2小时。

[0122] 化合物180的产率为至少60%、至少70%或至少80%。通过HPLC检测,化合物180的纯度为至少95面积%、至少98面积%或至少99面积%。

[0123] 在本发明的一些方面,化合物141可以根据以下反应方案由化合物140制备:



[0125] 制备化合物141的方法包括形成包含化合物140、钯碳催化剂、氢和选自甲醇、乙醇、异丙醇、二噁烷、甲苯及其组合的溶剂的反应混合物。将反应混合物反应以形成包含化合物141的反应产物混合物。

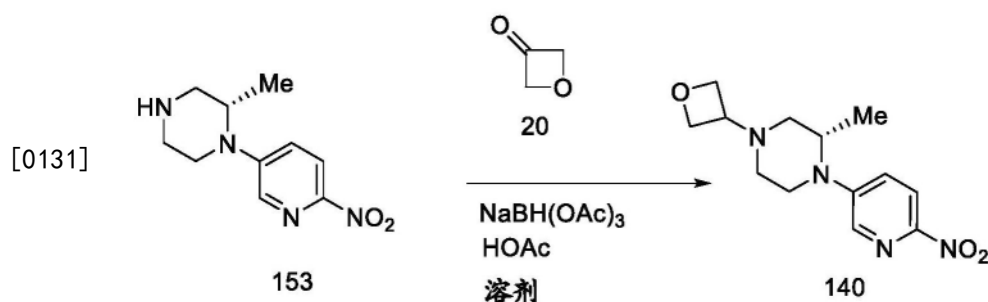
[0126] 溶剂体积与化合物140重量的比为约3:1L/kg、约5:1L/kg、约10:1L/kg、约15:1L/kg或约20:1L/kg,及其范围,例如约3:1至约20:1L/kg、约3:1至约10:1L/kg或约4:1至约6:1L/kg。在一些方面,溶剂是甲醇。催化剂与化合物140的重量比为约10w/w%、约15w/w%、约20w/w%、约25w/w%或约30w/w%,及其范围,例如约10至约30w/w%或约10至约25w/w%。

[0127] 形成化合物141的反应可以在引入H₂之前用N₂吹扫来完成。反应通常在约35℃至约65℃的温度进行或者在约45℃至约55℃的温度进行。在一些方面,完成反应的时间可以为约6小时、约12小时、约18小时、约24小时或更长。经HPLC检测,当化合物140的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。过滤反应产物混合物,并且滤液包含溶液中的化合物141。

[0128] 在一些方面,化合物141可以通过浓缩滤液至几乎干燥作为残留物从反应产物混合物中分离。在一些方面,浓缩可以在低于60℃的温度在真空中进行。在一些任选的方面,化合物141残留物可以与非质子溶剂例如THF、甲苯、Me-THF或1,4-二噁烷合并,然后浓缩至几乎干燥。在一些方面,浓缩可以在低于60℃的温度在真空中进行以形成残留物。在这些方面中,溶剂体积与化合物141重量的比为约3:1L/kg、约5:1L/kg、约7:1L/kg或约9:1L/kg,及其范围,例如约3:1至约9:1L/kg或约3:1至约7:1L/kg。在一些方面,该溶剂是1,4-二噁烷。残留物可以任选与非质子溶剂合并,溶剂体积与化合物141重量的比为约5:1L/kg、约10:1L/kg或约15:1L/kg或约20:1L/kg,及其范围,例如约5:1至约20:1L/kg或约5:1至约15:1L/kg。在一些此类方面,化合物141在非质子溶剂(例如,1,4-二噁烷)中的终浓度是约5至约15重量%。

[0129] 化合物141的产率是至少90%或至少95%。

[0130] 在本发明的一些方面,化合物140可以根据以下反应方案由化合物20和153制备:



[0132] 制备化合物140的方法包括形成包含化合物153、化合物20、溶剂、NaBH(OAc)₃和乙酸的反应混合物。在一些方面，反应混合物还包含干燥试剂。将反应混合物反应形成包含化合物140的反应产物混合物。化合物140可以任选从反应产物混合物中分离。

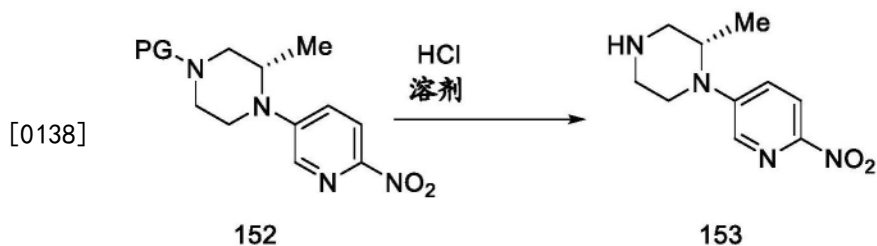
[0133] 溶剂选自THF、Me-THF、DCM及其组合。在一些方面，溶剂是DCM。在一些方面，化合物153的来源是化合物153在溶剂中的溶液。在任何多个的方面，化合物153在溶剂中的浓度是约2至约10重量%。化合物20与化合物153的当量比为约1.3:1至约1.9:1。乙酸与化合物153的当量比为约1.1:1至约3:1。NaBH(OAc)₃与化合物153的当量比大于1.5:1。在一些方面，干燥试剂是硫酸镁，其中硫酸镁与化合物153的当量比为约0.3:1至约0.6:1。

[0134] 形成化合物140的反应可以用N₂吹扫和/或用N₂覆盖进行。反应通常在约30℃至约50℃的温度进行。在一些方面，反应完成的时间可以为约0.5小时、约1小时、约2小时、约4小时或更长。经HPLC检测，当化合物153的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时，可以认为反应完成。

[0135] 在一些方面，化合物140可以从反应产物混合物中分离。在这些方面，反应产物混合物可以与水合并，水的体积与化合物140的重量比为约3:1L/kg、约5:1L/kg、约7:1L/kg、约9:1L/kg或约11:1L/kg，及其范围，例如约3:1至约11:1L/kg或约5:1至约9:1L/kg。分离各相以形成水相和包含溶液中的化合物140的第一有机相。水相可以用溶剂(例如DCM)萃取，溶剂的体积与化合物140的重量比为约1L/kg至约5L/kg或约2L/kg至约4L/kg，并且分离各相以形成第二有机相，第二有机相包含在溶剂中的溶液中的化合物140。可以将第一和第二有机相合并并且用水洗涤。在一些方面，洗涤水的体积与用于形成第二有机相的溶剂的体积大致相同。洗涤的合并的有机相可以任选用水再洗涤至少一次。包含溶液中的化合物140的洗涤的有机相可以用干燥试剂(例如硫酸镁)干燥，然后过滤。可以任选用溶剂(例如DCM)进一步洗涤滤液。可以将滤液在低于50℃的温度在真空下浓缩至几乎干燥，以形成化合物140的残留物。任选地，可以将残留物与非极性溶剂合并以形成混合物，该混合物的溶剂的体积与化合物140的重量比为约1.5:1L/kg至约4:1L/kg。在一些方面，非极性溶剂是石油醚。可以将混合物在约5至约35℃搅拌足够的时间以形成化合物140的溶液。然后可以将溶液过滤并且在真空下在约40至约70℃的温度浓缩至干燥以形成固体化合物140。

[0136] 化合物140的产率为至少85%或至少90%。通过HPLC检测，化合物140的纯度为至少95%、至少98%或至少98.5%。

[0137] 在本发明的一些方面，化合物153可以根据以下反应方案由化合物152制备：



[0139] 制备化合物153的方法包括形成反应混合物,该反应混合物包含具有保护基PG的化合物152、盐酸和包含水的溶剂。将反应混合物反应形成包含脱保护的化合物153的反应产物混合物。化合物152可以任选从反应产物混合物中分离。在一些方面,PG是BOC。

[0140] 形成化合物153的反应可以用 N_2 吹扫和/或用 N_2 覆盖进行。反应通常在约40至约70℃或约50至约60℃的温度进行。在一些方面,反应完成的时间可以为约1小时、约2小时、约3小时、约4小时或更长。经HPLC检测,当化合物152的面积%浓度小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。

[0141] 在一些方面,化合物153可以从反应产物混合物中分离。在这些方面,可以将反应产物混合物冷却,例如冷却至约10至约30℃,并且反应混合物可以用如本文其它地方所述的非极性溶剂(例如DCM)萃取,溶剂的体积与化合物153的重量的比为3:1L/kg至约11:1L/kg或约5:1L/kg至约9L/kg。可以收集水相并且用强无机碱水溶液(例如,约30%NaOH)将其pH调节至大于11。经pH调节的水相可以用非极性溶剂(例如,DCM)萃取,溶剂的体积与化合物153的重量的比为约5:1L/kg至约20:1L/kg或约8:1L/kg至约15:1L/kg。可以用非极性溶剂进行第二次水相萃取。将有机相合并,并且可以用水洗涤至少一次,其体积通常与每种非极性溶剂萃取的体积一致。然后可以用干燥试剂(例如 MgSO_4)干燥合并的洗涤的有机相,并且过滤。滤液包含溶液中的化合物153,浓度为约2w/w%、约4w/w%、约6w/w%或约8w/w%,及其范围,例如约2至约8w/w%或约2至约6w/w%。在一些方面,固体化合物153可以通过在真空下蒸发溶剂获得。在一些其它方面,化合物153的溶液可以直接用于制备化合物140。化合物153的产率为至少80%或至少90%。

[0142] 在本发明的一些特别的方面,化合物200根据图1中所述的方法制备。在本发明的一些其它特别的方面,化合物200根据图2中所述的方法制备。

[0143] 在图3和图4中所述的本发明的一些特别的方面中,以及如本文其它地方通常所述:(1)将化合物60和N-溴代琥珀酰亚胺反应以形成化合物70;(2)将化合物70和对甲苯磺酸甲酯反应以形成化合物90;(3)将化合物30与二碳酸二叔丁酯反应以形成Boc-保护的化合物40;(4)将化合物50与40在钯催化剂和催化剂配体的存在下反应以形成化合物154;(5)将化合物154脱保护以形成化合物153;(6)将化合物153与化合物20反应以形成化合物140;(7)将化合物140在钯碳催化剂的存在下经氢化还原以形成化合物141;和(8)将化合物141与化合物90在钯催化剂和催化剂配体的存在下反应以形成化合物180。

[0144] 在本发明的一些其它特别的方面,化合物180根据图5中描述的方法制备。形成包含化合物30、二碳酸二叔丁酯和合适溶剂的反应混合物,并且将反应混合物在约25℃反应约18小时,形成包含Boc-保护的化合物40的反应产物混合物,产率为约69%至约77%。形成包含化合物51、化合物40、合适的溶剂、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化剂和BINAP配体的反应混合物,并且将反应混合物在约90℃反应约15小时,以形成包含BOC-保护的化合物154的反应产物

混合物,产率为约80%至约84%。形成包含化合物154、硫化钠水合物和包含甲醇和水的溶剂体系的反应混合物,并且将反应混合物在约60℃至约75℃反应约2小时,以形成包含化合物151的反应产物,产率为约94%至约97%。形成包含化合物60、N-溴代琥珀酰亚胺和乙腈的反应混合物,并且将反应混合物在约25℃至约55℃反应约2小时,以形成包含化合物70的反应产物混合物,产率为约69%至约74%。形成包含化合物70、对甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 和DMF的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含化合物90的反应产物混合物,产率为约75%至约80%。形成包含化合物151、化合物90、 $Pd_2(dba)_3$ 催化剂、Xantphos催化剂配体和二噁烷的反应混合物,并且将反应混合物在约100℃反应约15小时,以形成包含Boc-保护的化合物161的反应产物混合物,产率为约70%至约75%。用约7.2% HCl对化合物161进行脱保护,然后用约20% NaOH中和,以产生包含化合物160的反应产物混合物,产率为约95%至约99%。形成包含化合物160、化合物20、 $NaBH(OAc)_3$ 、乙酸、硫酸镁和DCM的反应混合物,并且将反应混合物在约40℃反应约2小时,以形成包含化合物180的反应产物混合物,产率为约70%至约75%。基于化合物51的总收率为约38%。

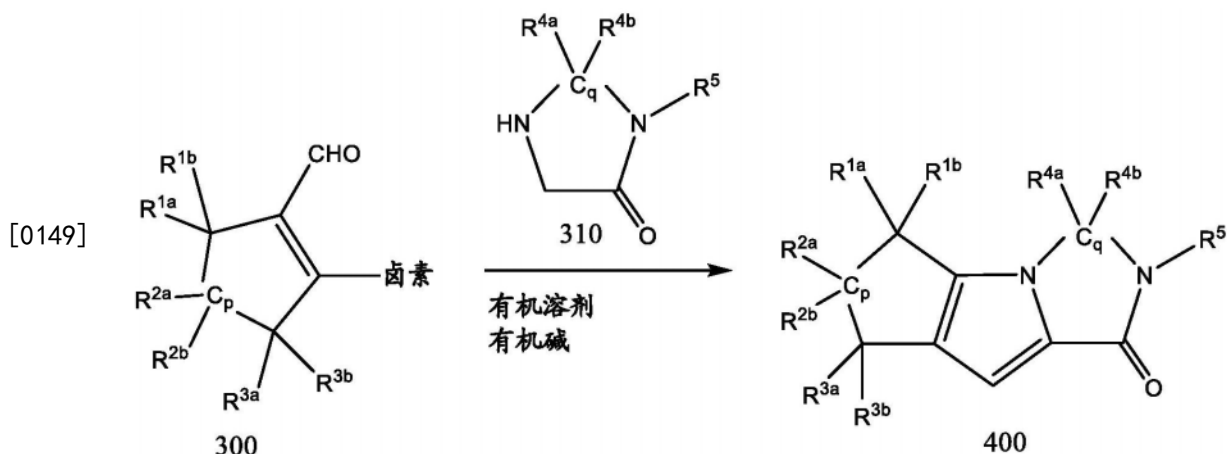
[0145] 在本发明的一些其它特别的方面,化合物180根据图6中描述的方法制备。形成包含化合物60、N-溴代琥珀酰亚胺和乙腈的反应混合物,并且将反应混合物在约25℃至约55℃反应约2小时,形成含有化合物70的反应产物混合物,产率为约69%至约74%。形成包含化合物70、对甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 和DMF的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含化合物90的反应产物混合物,产率为约75%至约80%。形成包含化合物30、二碳酸二叔丁酯和合适溶剂的反应混合物,并且使反应混合物在约25℃反应约18小时,以形成包含Boc-保护的化合物40的反应产物混合物,产率为约69%至约77%。形成包含化合物50、化合物40、二噁烷、 K_3PO_4 、 $Pd(OAc)_2$ 催化剂和BINAP配体的反应混合物。在反应混合物中,化合物50在二噁烷中的浓度为约10w/w%, K_3PO_4 与化合物50的当量比为约2, $Pd(OAc)_2$ 催化剂与化合物50的当量比为约0.012:1,并且 $Pd(OAc)_2$ 催化剂与BINAP配体的当量比为约1:1。将反应混合物在约95℃至约105℃反应约15小时,形成含有Boc-保护的化合物154的反应产物混合物,产率为约79%。形成包含化合物154、甲醇、10%钯碳催化剂和氢的反应混合物。在反应混合物中,甲醇的体积与化合物154的重量的比为约5:1,并且钯碳催化剂与化合物154的重量比为约0.05:1。氢化反应混合物在约45℃至约55℃反应约2小时,形成包含化合物155的反应产物混合物,产率为约97%。化合物155在包含乙酸乙酯的溶剂体系中用HCl脱保护,在约25℃至约35℃的温度进行约7小时至约10小时,以形成脱保护的化合物156,产率为约93%。形成包含化合物156、化合物20、 $NaBH(OAc)_3$ 、乙酸和DCM的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含化合物141的反应产物混合物,产率为约100%,其中经HPLC检测,化合物141的纯度为约85面积%至约90面积%。形成包含化合物141、化合物90、 $Pd_2(dba)_3$ 催化剂、Xantphos催化剂配体、 K_3PO_4 和二噁烷的反应混合物,并且将反应混合物在约100℃反应约15小时,形成化合物180,产率为约47%。基于化合物50的化合物180的总产率为约33%。

[0146] 在本发明的一些其它特定的方面,化合物180根据图7中描述的方法制备。形成包含化合物60、N-溴代琥珀酰亚胺和乙腈的反应混合物,并且将反应混合物在约25℃至约55℃反应约2小时,形成含有化合物70的反应产物混合物,产率为约69%至约74%。形成包含化合物70、对甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 和DMF的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含

化合物90的反应产物混合物,产率为约75%至约80%。形成包含化合物30、氯甲酸苄基酯(“Cbz-Cl”)和合适溶剂的反应混合物,并且将反应混合物反应形成Cbz保护的化合物31,产率为约87%。形成包含化合物50、化合物31、二噁烷、 K_3PO_4 、 $Pd(OAc)_2$ 催化剂和BINAP配体的反应混合物。在反应混合物中,化合物50在二噁烷中的浓度为约10w/w%, K_3PO_4 与化合物50的当量比为约2, $Pd(OAc)_2$ 催化剂与化合物50的当量比为约0.012:1,并且 $Pd(OAc)_2$ 催化剂与BINAP配体的当量比为约1:1。将反应混合物在约95℃至约105℃反应约15小时,以形成包含Cbz-保护的化合物157的反应产物混合物,产率为约77%。形成包含化合物157、甲醇、10%钯碳催化剂和氢的反应混合物。在反应混合物中,甲醇的体积与化合物157的重量的比为约5:1,并且钯碳催化剂与化合物157的重量比为约0.05:1。氢化反应混合物在约45℃至约55℃反应约2小时,形成包含脱保护的化合物156的反应产物混合物,产率为约93%。形成包含化合物156、化合物20、 $NaBH(OAc)_3$ 、乙酸和DCM的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含化合物141的反应产物混合物,产率为约100%,其中通过HPLC检测化合物141的纯度为约85面积%至约90面积%。形成包含化合物141、化合物90、 $Pd_2(dba)_3$ 催化剂、Xantphos催化剂配体、 K_3PO_4 和二噁烷的反应混合物,并且将反应混合物在约100℃反应约15小时,以形成包含化合物180的反应产物混合物,产率为约47%。基于化合物50的化合物180的总产率为约33%。

[0147] 化合物400的制备

[0148] 在本发明的一些方面,三环内酰胺化合物400、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体以及其盐可以根据以下反应方案由化合物300和310制备:



[0150] 制备化合物400的方法包括形成包含有机溶剂、有机碱和化合物300和310的反应混合物,并且将反应混合物反应以形成包含化合物400的三环内酰胺的反应产物混合物。

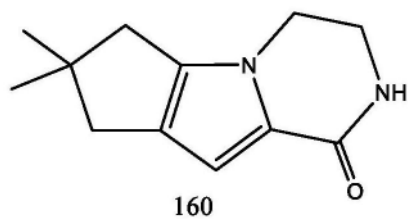
[0151] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。 R^5 选自H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、取代的芳基、苄基、取代的苄基、杂芳基、取代的杂芳基。在一些方面, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^5 是H,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 是 $-CH_3$ 。

[0152] 卤素如本文其它地方所述。在一些方面,卤素是Cl或Br。在一些其它方面,卤素是Cl。

[0153] p是1、2、3或4。在一些方面,p是1或2。q是1、2、3或4。在一些方面,q是1或2。在一些其它方面,p是1并且q是2。

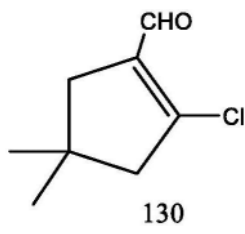
[0154] 在一些方面,化合物400的三环内酰胺是具有以下结构的化合物160种类:

[0155]



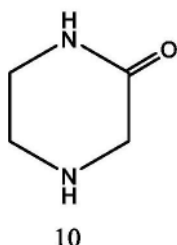
[0156] 化合物300是具有以下结构的化合物130种类：

[0157]



[0158] 并且化合物310是化合物10的哌嗪-2-酮：

[0159]



[0160] 有机碱如本文其它地方所述。在一些方面，有机碱是三- C_{1-6} 烷基胺。在一些特别的方面，有机碱选自4-甲基吗啉和N-乙基二异丙胺。

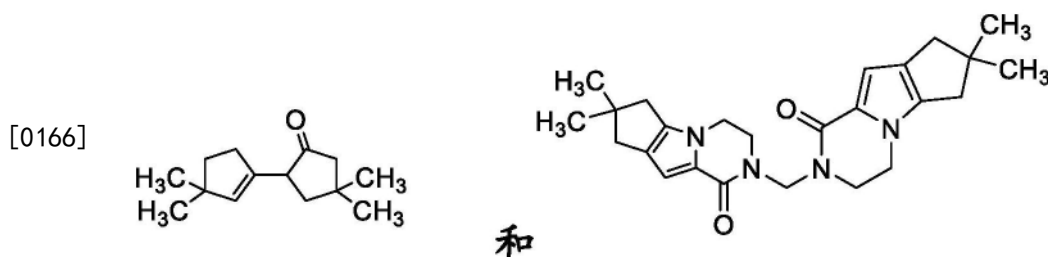
[0161] 在一些方面，有机溶剂是如本文其它地方所述的极性非质子溶剂。在一些特别的方面，溶剂选自NMP和DMF。

[0162] 在一些方面，在反应混合物中化合物300的浓度是约0.25至约2摩尔/L、约0.5至约1.5摩尔/L或约0.5至约1摩尔/L。在一些方面，溶剂的体积与化合物300的重量的比为约1.5:1L/kg、约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4L/kg、约5:1L/kg、约6:1L/kg、约7:1L/kg、约8:1L/kg、约9:1L/kg或约10:1L/kg，及其比，例如约1.5:1至约10:1L/kg，约2:1至约6:1L/kg或约2:1至约4:1L/kg。有机碱与化合物300的当量比为1:1至2:1、约1.05:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1、约1.7:1、约1.8:1、约1.9:1，及其范围，例如约1.05:1至约1.9:1，或约1.1:1至约1.5:1。在一些方面，化合物300以比化合物300化学计量过量存在。在一些方面，化合物310与化合物300的当量比为0.7:1至1:1。在一些其它方面，化合物310与化合物300的当量比为约0.7:1、约0.75:1、约0.8:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1或约0.99:1，及其范围，例如约0.7:1至约0.99:1，或约0.75:1至约0.95:1。

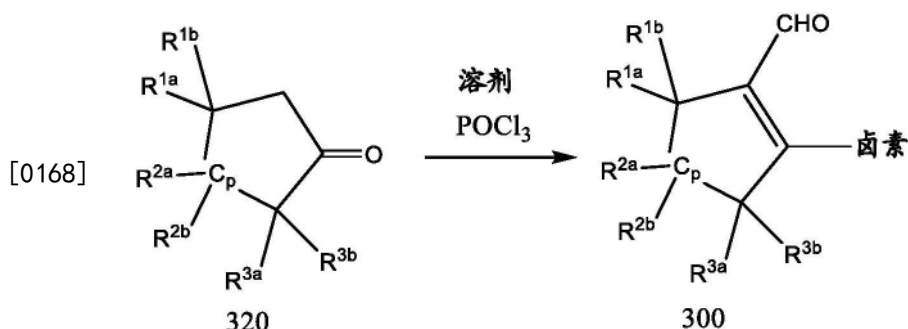
[0163] 用于形成包含化合物400的反应产物混合物的反应可以用 N_2 吹扫和/或用 N_2 覆盖进行。在一些方面，将有机溶剂、有机碱和化合物310在搅拌器中在约95至约125℃或约100至约120℃的温度合并。然后在搅拌下将化合物300加入反应器中，同时保持温度。在一些方面，化合物300在有机溶剂（例如甲苯或NMP）中在溶液中，如本文其它地方所述。在一些方面，反应完成的时间可以是约0.25小时、约0.5小时、约1小时、约2小时、约3小时或更长。经HPLC检测，当化合物300的面积%浓度小于5、小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时，可以认为反应完成。

[0164] 可以从反应产物混合物中分离化合物400。在一些分离方面,可以冷却反应产物混合物,例如冷却至约80至约95℃。然后可以将水与反应产物混合物合并以形成混合物,其中水的体积与化合物300原料的重量的比为约3:1L/kg、约5:1L/kg、约7:1L/kg、约9:1L/kg、约11:1L/kg、约13:1L/kg或约15:1L/kg,及其范围,例如约3:1至约15:1L/kg或约5:1至约10:1L/kg。将混合物冷却至约5至约30℃,并且在该温度搅拌至少0.5小时、至少1小时、至少2小时或至少3小时,以形成包含固体化合物400的浆液。可以例如通过过滤或离心收集固体化合物400。固体可以任选进行第二次水浆化和收集步骤。然后可以将丙酮与固体化合物400合并以形成浆液,例如在约10至约30℃的温度,其中丙酮的体积与化合物300原料的重量的比为约1.5:1L/kg、约2:1L/kg、约3:1L/kg、约4:1L/kg、约5:1L/kg或约6:1L/kg,及其范围,例如约1.5:1至约6:1L/kg或约2:1至约4:1L/kg。可以将浆液搅拌至少1小时、至少2小时或至少3小时。可以例如通过过滤或离心分离固体化合物400。收集的固体可以任选用丙酮洗涤。可以干燥固体化合物400。在一些干燥方面,干燥可以在真空下在约25至约50℃的温度进行。

[0165] 化合物400的产率为至少50%、至少60%或至少70%。经HPLC检测,化合物400的纯度为至少98面积%、至少99面积%或至少99.5面积%。在针对由化合物130和10制备的三环内酰胺类化合物160的方面中,认为杂质包括以下结构:



[0167] 在一些方面,化合物300可以按照以下反应方案从化合物320制备:



[0169] 制备化合物300的方法包括形成包含极性非质子溶剂、非极性溶剂、三氯氧磷和化合物320的反应混合物。反应混合物可以反应形成包含化合物300的反应产物混合物。

[0170] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。在一些方面, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 是H,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 是-CH₃。p是1、2、3或4。在一些方面,p是1或2。在其它方面,p是1。

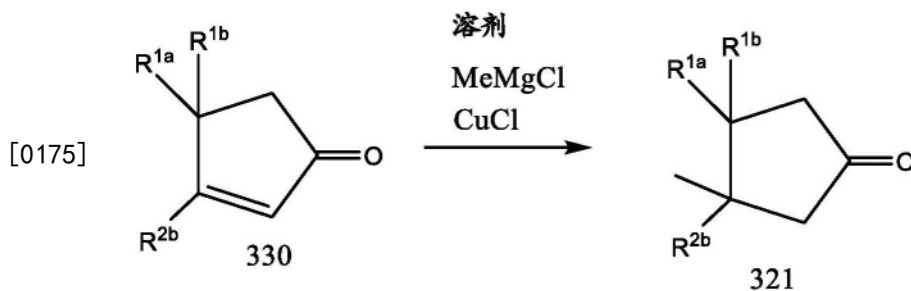
[0171] 极性非质子溶剂如本文其它地方所述。在一些方面,极性非质子溶剂是DMF。非极性溶剂如本文其它地方所述。在一些方面,非极性溶剂是DCM。

[0172] 反应混合物可以如下形成,并且反应可以在N₂覆盖下和/或用N₂吹扫进行。向反应器中加入非极性溶剂(例如DCM),非极性溶剂的体积与化合物320起始材料的重量的比为约3L/kg、约5L/kg、约7L/kg、约9L/kg、约11L/kg、约13L/kg或约15L/kg,及其范围,例如约3至

约15L/kg或约5至约11L/kg,并且极性非质子溶剂(例如DMF)与化合物320起始材料的当量比为约1.5:1、约2:1、约2.5:1、约3:1、约4:1或约5:1,及其范围,例如约1.5:1至约5:1或约2:1至约3:1。将溶剂组合的温度调节至约5至约25℃,并且将POCl₃加入反应器中,其中POCl₃与化合物320的当量比为约1.5:1、约2:1、约2.25:1、约2.5:1或约3:1,及其范围,例如约1.5:1至约3:1或约2:1至约2.25:1。可以任选将混合物在该温度搅拌至少0.5小时或至少1小时。然后将化合物320在例如约5至约25℃的温度加入反应器中,以形成反应混合物。然后将反应混合物加热,例如加热至约35至约55℃,以形成包含化合物300的反应产物混合物。在一些方面,反应完成的时间可以是至少6小时、至少12小时、至少18小时、至少24小时或更长。经HPLC检测,当化合物152的面积%浓度小于5、小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。

[0173] 化合物300可以任选纯化。在一些这样的方面,反应产物混合物可以与水混合,其中水的体积与化合物320起始材料的重量的比为约3L/kg、约5L/kg、约10L/kg、约15L/kg或约20L/kg,及其范围,例如约3至约20L/kg或约5至约15L/kg。温度可以合适地为约30至约50℃,并且可以将混合物搅拌至少0.25小时、至少0.5小时或至少1小时。可以将该混合物冷却,例如冷却至约15至约35℃,并且经过滤介质例如硅藻土过滤。可以将滤液分离成水相和有机相,并且可以收集有机相并且任选用水和盐水洗涤。然后可以浓缩有机相,例如体积与化合物320起始材料的重量的比为约2L/kg、约3L/kg、约4L/kg或约5L/kg,及其范围,例如约2至约5L/kg或约2至约4L/kg。有机溶剂(例如甲苯或NMP)可以与浓缩的有机相合并,有机溶剂与化合物320起始材料的重量的比为约1至约2L/kg。体积可以例如在真空和低于40℃的温度减少,以产生化合物300的溶液。在一些方面,有机溶剂是DCM,并且化合物300在DCM的溶液中。

[0174] 在一些方面,化合物321可以按照以下反应方案从化合物330制备,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自H和C₁₋₆烷基,R^{2b}选自H和C₁₋₆烷基,



[0176] 制备化合物321的方法包括形成包含极性非质子溶剂、甲基氯化镁、氯化亚铜(I)和化合物330的反应混合物。将反应混合物反应以形成包含化合物321的反应产物混合物。

[0177] 极性非质子溶剂如本文其它地方所述。在一些方面,极性非质子溶剂是THF。

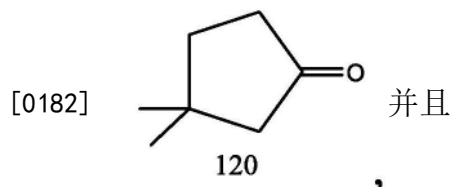
[0178] 可以在N₂覆盖下和/或用N₂吹扫形成反应混合物。在一些方面,可以将极性非质子溶剂加入反应器中,并且与CuCl和MeMgCl混合。极性非质子溶剂的体积与化合物330起始材料的重量的比为约3L/kg、约5L/kg、约10L/kg、约15L/kg或约20L/kg,及其范围,例如约3至约20L/kg或从约5至约15L/kg。CuCl与化合物330起始材料的当量比为约0.1:1、约0.2:1、约0.3:1、约0.4:1或约0.5:1,及其范围,例如约0.1:1至约0.5:1或约0.1:1至约0.3:1。MeMgCl与化合物330起始材料的当量比为约0.05:1、约0.1:1、约0.015:1、约0.2:1或约0.3:1,及其范围,例如约0.05:1至约0.3:1或约0.05:1至约0.15:1。将混合物在约-30至约-10℃的温度

搅拌,然后在保持温度的同时将化合物330加入反应器中。在约-30至约-10℃的温度将另外的MeMgCl加入反应器中,其中另外的MeMgCl与化合物330的当量比为约0.9:1、约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1或约1.5:1,及其范围,例如约0.9:1至约1.5:1或约1:1至约1.2:1。形成溶液中包含化合物321的反应产物混合物。在一些方面,反应完成的时间可以是至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时或更长。经HPLC检测,当化合物330的面积%浓度小于5、小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。

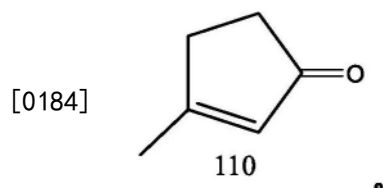
[0179] 可以从反应产物混合物中分离化合物321。在一些这样的方面,可以用无机酸水溶液例如3至10w/w%HCl将反应产物混合物的pH调节至约3至约4。可以分离溶液中的所得的水相和包含溶液中的化合物321的有机相(例如THF)。水相可以用非极性溶剂(例如MTBE)萃取,溶剂的体积与化合物330起始材料的重量的比为约2L/kg至约10L/kg或约3L/kg至约7L/kg。可以将有机相合并,并且用无机碱水溶液(例如NaHCO₃)洗涤,然后用盐水洗涤。随后可以用干燥试剂干燥经洗涤的有机相,例如经Na₂SO₄干燥。可以例如通过过滤或离心除去干燥试剂。将有机相浓缩至体积与化合物330起始材料的重量的比为约3至约15L/kg,例如约5L/kg或约10L/kg。浓缩可以适当地在大气压下在约50至约70℃进行。

[0180] 在一些方面,化合物321可以通过如下的分级蒸馏来纯化。可以首先在低于约60℃的温度蒸馏合并的有机相或浓缩的有机相,以除去主要包含溶剂的第一(前)级分。蒸馏可以继续以产生在60℃至90℃的温度(P≤-0.09MPa)收集的化合物321产物级分。在这些方面,化合物321的产率为至少40%或至少50%,并且经HPLC检测,化合物321的HPLC纯度至少95面积%、至少98面积%或至少99面积%。可以任选继续蒸馏以除去一种或多种另外的级分。

[0181] 在一些特别的方面,R^{1a}和R^{1b}是H,R^{2b}是-CH₃,并且化合物321是化合物120的种类:



[0183] 化合物330是化合物110的种类:

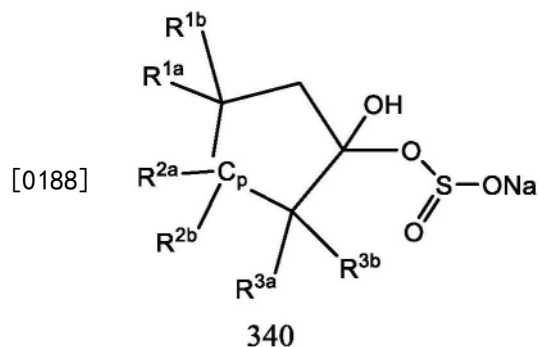


[0185] 在一些特别的方面,溶剂是THF,反应混合物中甲基氯化镁与化合物110的摩尔比为1:1至2:1或约1.1:1至约1.4:1,并且反应混合物中氯化亚铜(I)与化合物110的摩尔比为约0.1:1至约0.5:1或约0.15:1至约0.25:1。

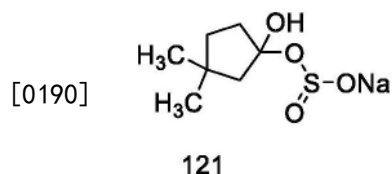
[0186] 在一些特别的方面,化合物130和160可以根据上文描述的如图8中所描述的方法制备。

[0187] 在本发明的一些方面,化合物320可以通过固体酮亚硫酸氢盐加合物途径纯化。纯化方法包括形成第一反应混合物,其包含粗化合物320、不与水混溶的有机溶剂(例如庚烷)和亚硫酸氢钠水溶液,并且使第一反应混合物反应以形成第一反应产物混合物,其包含化

合物340的固体酮亚硫酸氢盐加合物:



[0189] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文其它地方所定义。在一些方面,化合物340是化合物121种类:



[0191] 从第一反应产物混合物中分离化合物340。形成第二反应混合物,其包含分离的化合物340、水、不与水混溶的低沸点溶剂和碳酸氢钠。在一些方面,溶剂是DCM。将第二反应混合物反应以形成第二反应产物混合物,其包含含有溶剂的第一相和包含水的第二相,并且主要量的纯化的化合物320在第一相中的溶液中。将包含纯化的化合物320的第一相与水相分离。

[0192] 在这些方面,包含粗化合物320的反应产物混合物的pH可以用无机酸水溶液(例如,HCl水溶液)调节至小于5,例如提供每当量化合物320约1.2至约1.4当量的HCl水溶液。

[0193] 在第一反应混合物中,pH调节的反应产物混合物可以与不与水混溶的溶剂(例如己烷)合并,其中粗化合物320可溶于所述溶剂中。在一些方面,溶剂的体积与化合物320的重量的比为约5L/kg至约25L/kg、约10L/kg至约20L/kg或约10L/kg至约15L/kg。第一反应混合物中水的体积与粗化合物320的重量的比为约1:1L/kg至约10:1L/kg、约1.5:1L/kg至约4:1L/kg或约2:1L/kg至约3:1L/kg。第一反应混合物中亚硫酸氢钠与化合物320的当量比为约2:1至约5:1或3:1至约5:1。

[0194] 通过将pH调节的反应产物混合物与不与水混溶的溶剂在约10至约30℃的温度搅拌,形成第一反应混合物。将所得混合物与助滤剂(例如硅藻土)合并,并且例如通过离心或过滤除去固体。分离滤液,形成包含化合物320和水相的有机相。将有机相在约75℃的温度浓缩,将体积减小至总体积与化合物320的重量的比为约1.5L/kg至约4L/kg或约1.5L/kg至约2.5L/kg。将体积减小的有机相冷却至例如约10至约30℃,任选过滤,并且与NaHSO₃水溶液合并,提供每当量化合物320约2至约5当量的NaHSO₃或每当量化合物320约3至约4.5当量的NaHSO₃,以形成包含固体化合物340的浆液。分离固体化合物340,例如通过过滤或离心,并且将收集的固体在不与水混溶的溶剂(例如己烷)中浆化。溶剂的体积与化合物340的重量的比合适地为约3L/kg至约13L/kg或约5L/kg至约9L/kg。分离固体化合物340,例如通过过滤或离心。分离的化合物340固体任选用不与水混溶的低沸点溶剂体积(例如DCM)洗涤。

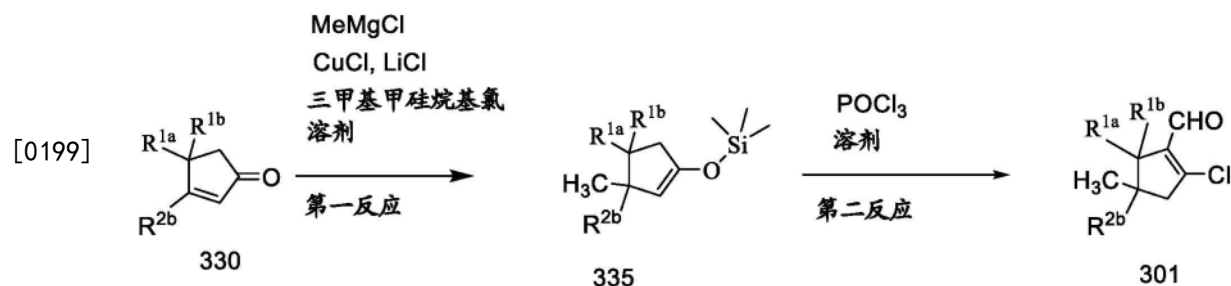
[0195] 第二反应混合物包含水的体积与分离的固体340的重量的比为约5:1L/kg至约15:

1L/kg或约7.5:1L/kg至约10.5:1L/kg。在第二反应混合物中水的体积与不与水混溶的低沸点溶剂(例如DCM)的体积的比为约1:1至约3:1或约1.5:1至约2.5:1。不与水混溶的溶剂的体积与化合物340的重量的比为约2L/kg至约9L/kg、约3L/kg至约7L/kg或约4L/kg至约6L/kg。第二反应混合物中碳酸氢钠与化合物340的当量比为1:1至2:1或约1.25:1至约1.75:1。在一些方面,碳酸氢钠是碳酸氢钠水溶液。

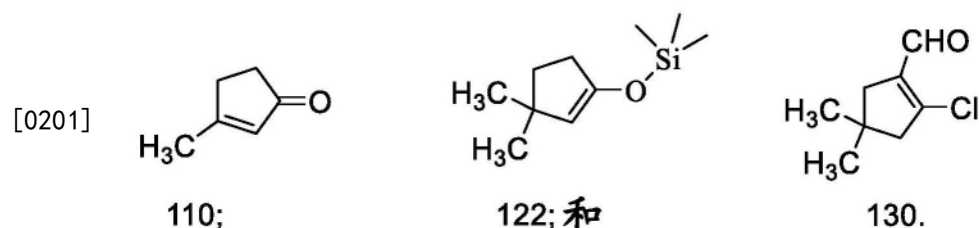
[0196] 通过将化合物340固体与水合并并且搅拌形成第二反应混合物。加入与水不混溶的低沸点溶剂,然后加入碳酸氢钠溶液,形成含有化合物320的第二反应产物混合物。可以将所得混合物与助滤剂(例如硅藻土)合并,并且从混合物中例如通过过滤或离心除去固体。将滤液或离心物分离成有机相和水相,并且分离各相并且收集。水相可以任选用不与水混溶的低沸点溶剂萃取,并且将有机相合并。可以用盐水洗涤合并的有机相。洗涤的合并的有机相可以在低于约70°C的温度浓缩至总体积与化合物320的重量的比为约1.5L/kg至约4L/kg或约1.5L/kg至约2.5L/kg,并且在溶液中包含化合物320。溶液的含量测定合适地为约30%至约50%、约35%至约45%或约40%。化合物320的产率为至少50%、至少60%或至少70%。

[0197] 固体酮亚硫酸氢盐加合物的纯化方案也可以用于纯化化合物120和321。在一些特别的方面,化合物130和160可以根据上文所述的和如图9中所述的方法制备。

[0198] 在本发明的一些方面,化合物300的亚属,在下面的反应方案中称为化合物301,可以由化合物320的三甲基甲硅烷基中间体制备,在下面的反应方案中称为化合物335。反应方案如下:



[0200] 制备化合物301的方法包括形成第一反应混合物,其包含第一极性非质子溶剂、甲基氯化镁、氯化亚铜(I)、氯化锂、氯三甲基硅烷(TMSCl)和化合物330。化合物301是化合物300的亚属,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自H和C₁₋₆烷基,R^{2b}选自H和C₁₋₆烷基,R^{3a}和R^{3b}各自是H,并且p是1。在一些方面,R^{1a}和R^{1b}各自是H,并且R^{2b}是-CH₃。在一些方面,化合物330、335和305分别是110、122和130种类:



[0202] 将第一反应混合物反应以形成包含化合物335的第一反应产物混合物。第一反应产物混合物用第一猝灭试剂在水溶液中猝灭,并且将非极性水不混溶的溶剂加入至猝灭的反应产物混合物中。或者,第一反应混合物用甲醇作为第一猝灭试剂猝灭,然后在水溶液用第二猝灭试剂猝灭,并且将非极性水不混溶溶剂加入至猝灭的反应产物混合物中。分离

各相,并且收集包含主要量化合物335的有机相并且浓缩,得到溶液中的化合物335。形成包含第二极性非质子溶剂、三氯氧磷和化合物335溶液的第二反应混合物。将第二反应混合物反应,形成包含化合物301的第二反应产物混合物。第二反应产物混合物用第三猝灭试剂在水溶液中猝灭。分离各相,并且收集包含溶液中主要量的化合物301的有机相。

[0203] 第一和第二极性非质子溶剂如本文其它地方所述。在一些方面,第一极性非质子溶剂是THF。在一些方面,第二极性非质子溶剂是DMF。在一些方面,第一猝灭试剂是氯化铵。在一些方面,第一猝灭试剂是甲醇。在一些方面,第一猝灭试剂是甲醇,并且第二猝灭试剂是氯化铵。在一些方面,第三猝灭试剂是磷酸钾。

[0204] 在一些方面,第一反应混合物包含每升约0.25至约2摩尔化合物330,或每升约0.5至约1.1摩尔化合物330。在一些其它方面,第一极性非质子溶剂的体积与化合物330的重量的比为约3L/kg、约5L/kg、约5L/kg、约7L/kg、约9L/kg或约11L/kg,及其范围,例如约3至约11L/kg或约5L/kg至约9L/kg。与化合物330相比,MeMgCl以化学计量过量存在。在一些方面,MeMgCl是在THF的溶液中,例如3M溶液。在一些方面,MeMgCl与化合物330的摩尔比为1:1至1.5:1,或者约1.1:1至约1.3:1。与化合物330相比,TMSCl以化学计量过量存在。在一些方面,TMSCl与化合物330的摩尔比为1:1至1.2:1,或约1.01:1至约1.1:1。CuCl与化合物330的摩尔比为约0.05:1至约0.2:1,或约0.05:1至约0.15:1。LiCl与化合物330的摩尔比为约0.05:1至约0.2:1,或约0.07:1至约0.15:1。

[0205] 在一些方面,第二反应产物混合物包含每升约0.5至约2摩尔或每升约0.7至约1.3摩尔化合物335。三氯氧磷与化合物335的摩尔比为约1.5:1至约3.1:1,或约2.1:1至约2.6:1。

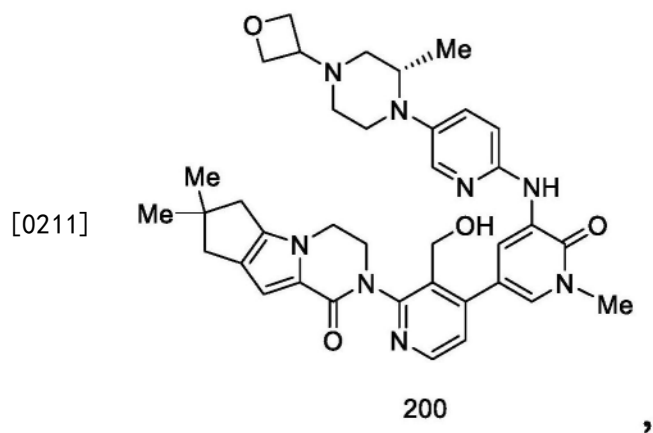
[0206] 在第一反应中,在一些方面,CuCl、LiCl和第一极性非质子溶剂可以在反应器中在N₂气氛中在约10至约35℃的温度合并,并且冷却至约-10至约10℃。将化合物330和TMSCl在约-10至约10℃加入至反应器中。将MeMgCl在约-10至约10℃加入到反应器中。形成包含化合物335的第一反应产物混合物。在一些方面,反应完成的时间可以是至少0.5小时、至少1小时、至少2小时、至少4或更长。经HPLC检测,当化合物330的面积%浓度小于5、小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。猝灭反应,例如用氯化铵水溶液,其中氯化铵与化合物330的当量比大于1:1、约1.1:1、约1.2:1或约1.3:1。氯化铵溶液体积与化合物330的比为约2:1至约10:1L/kg,或约3:1至约7:1L/kg。或者,首先用甲醇猝灭反应,其中甲醇与化合物330的当量比为约0.25:1、约0.5:1或约1:1。在用甲醇第一次猝灭后,用氯化铵水溶液再次猝灭反应,其中氯化铵与化合物330的当量比大于1:1、约1.1:1、约1.2:1或约1.3:1。氯化铵溶液的体积与化合物330的比为约2:1至约10:1L/kg,或约3:1至约7:1L/kg。

[0207] 在上述一个或多个猝灭步骤之后,分离并且收集有机相和水相。有机层包含溶液中的化合物335,并且可以任选用盐水洗涤。可以将任选洗涤的有机层浓缩,直到收集的馏出物的体积与化合物330的重量的比为约8L/kg至约10L/kg。浓缩的第一反应产物混合物可以用非极性溶剂(例如甲苯)稀释,其中加入的非极性溶剂的体积与化合物330的重量的比为约1L/kg至约3L/kg。在这些方面,稀释的混合物可以浓缩以除去添加的非极性溶剂的大约体积以产生化合物335的溶液。溶液中的化合物335含量测定为约40w/w%至约60w/w%或约45w/w%至约55w/w%。基于化合物330的化合物335的产率为至少60%、至少70%或至少80%,并且经HPLC检测化合物335的HPLC纯度为至少85面积%或至少90面积%。

[0208] 在第二反应中,用非极性溶剂稀释来自第一反应的溶液,以实现约25至约45w/w%或约30至约40w/w%或约35w/w%的化合物335含量测定。在一些方面,非极性溶剂是甲苯。相对于化合物330,加入的水的当量重量比为约0.4:1。相对于化合物330,加入的水的当量重量比为约0.4:1。可以进行第一次POCl₃添加,其中POCl₃与化合物330重量的当量比为约0.2:1至约0.4:1或约0.3:1,并且其中温度为约5至约35℃。在POCl₃后加入DMF,其与化合物330的当量比为约1.5:1至约3:1或约1.5:1至约2.5:1。进行第二次POCl₃添加,其中POCl₃与化合物330重量的当量比为约1.5:1至约2.5:1或约2:1,并且将混合物加热至约50至约70℃以形成包含化合物301的第二反应产物混合物。在一些方面,反应完成的时间可以是至少2小时、至少4小时、至少8小时、至少12小时或更长。经HPLC检测,当化合物330的面积%浓度小于5、小于2、小于1、小于0.5或小于0.1时,可以认为反应完成。将反应产物混合物与磷酸钾水溶液合并,提供磷酸钾与化合物330的当量比为约1.2:1至约2:1或约1.4:1至约1.8:1。磷酸钾溶液的体积与化合物330的重量的比为约3至约12L/kg或约6至约9L/kg。分离并收集形成的有机相和水相。用磷酸钾溶液和水洗涤有机层,得到洗涤的有机相(例如甲苯),其在溶液中含有化合物301,并且具有超过7的pH值。过滤有机相,得到在溶液(例如,甲苯)中的化合物301。基于化合物330的化合物301的产率为至少70%或至少75%,并且经HPLC检测化合物301的纯度为至少85%或至少88%。

[0209] 三甲基甲硅烷基中间体的纯化方案可以用于纯化化合物120和321。在一些特别的方面,化合物130和160可以根据本文之前描述和图10中描述的方法制备。

[0210] 本文还提供了制备化合物200、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体以及其盐的方法,



[0212] 该方法包括:

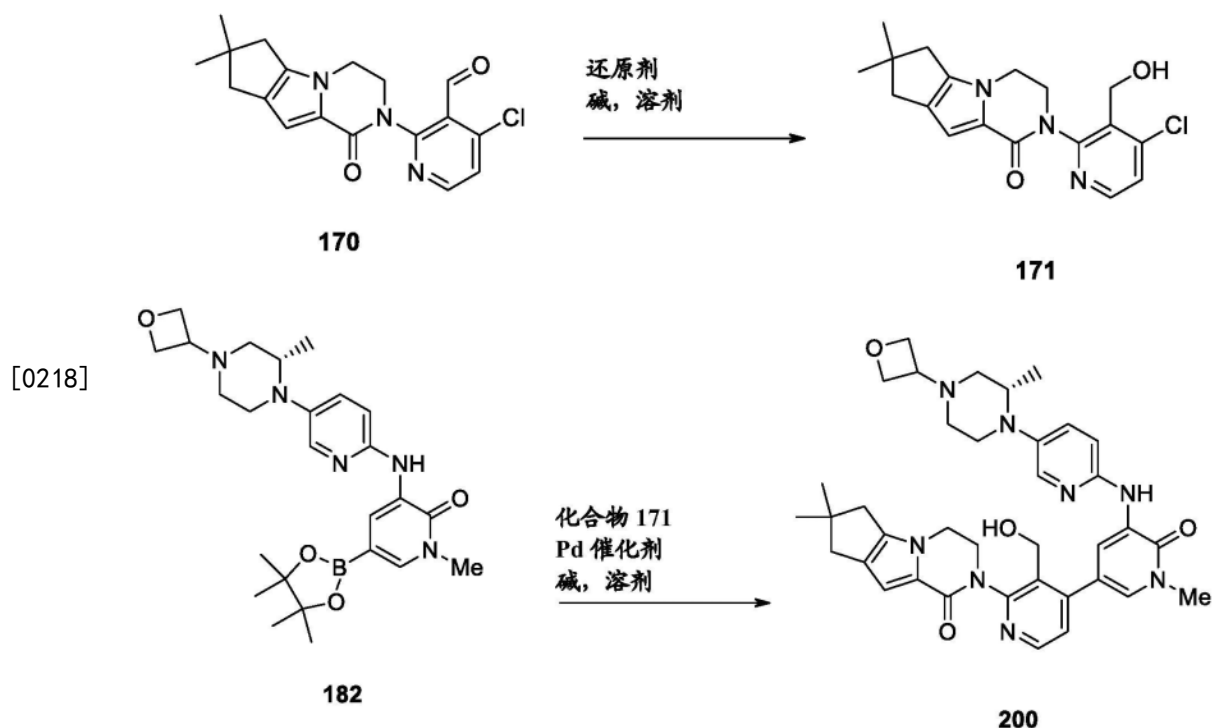
[0213] (i) (1) 形成包含化合物170、还原剂、碱和溶剂的第一反应混合物,以还原化合物170的醛部分,形成化合物171,和

[0214] (2) 从第一产物混合物中分离化合物171,

[0215] (ii) (1) 形成包含化合物171、化合物182、钯催化剂、包含水的溶剂体系和碱的第二反应混合物,以形成化合物200,和

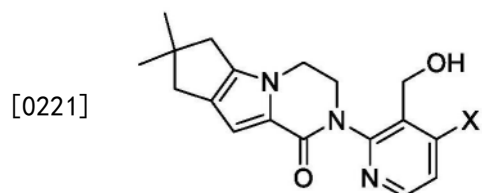
[0216] (2) 从第二产物混合物中分离化合物200,

[0217] 按照以下方案:



[0219] 在一些方面,步骤(i)中的还原剂是 NaBH_4 。在一些方面,步骤(i)中的碱是 K_2HPO_4 。在一些方面,步骤(i)中的溶剂是THF。在一些方面,步骤(ii)中的Pd催化剂是 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ 。在一些方面,步骤(ii)中的碱是 K_3PO_4 、 Et_3N 或二异丙基乙基胺。在一些方面,Pd催化剂与化合物171的当量比小于0.05:1。在一些方面,化合物182与化合物171的比大于1:1。

[0220] 本文还提供了具有以下结构的化合物:



[0222] 其中X选自Cl、Br和I。在一些实施方案中,X是Cl。在一些实施方案中,X是Br。

实施例

[0223] 附图和实施例提供了制备所公开化合物的示例性方法;本领域技术人员应当理解,可以使用其它合成途径来合成化合物。尽管在附图和实施例中描述和讨论了特别的起始材料和试剂,但是可以用其它起始材料和试剂代替以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,可以使用本领域技术人员公知的常规化学方法根据本公开进一步修改许多所述和示例性方法。

[0224] 在实施例中,当量和当量比是基于每个反应的参考起始材料。每重量值的体积,例如L/kg和mL/g,是指基于每个反应的参考起始材料的重量的液体组分的体积。

[0225] 分析方法

[0226] 可以按照如下所述进行高压液相色谱(HPLC)。

[0227] 实施例1、2、10B和10E(最终化合物)。HPLC柱:Waters XSelect CHS C18(150mm*3.0mm*3.5 μm)。流动相A:10mM甲酸铵pH 3.7。流动相B: CH_3CN 。流速:1.0mL/分钟。注射体积:

5.0uL-10.0uL。柱温:45℃。UV检测波长:245nm。稀释剂:30:70 (v/v) CH₃CN/H₂O。

[0228] 实施例5至8。柱:Waters Atlantis T3 (4.6*150mm 3μm)。流动相A:10mM甲酸铵pH 3.7。流动相B:CH₃CN。流速:1.0mL/分钟。注射体积:2.0uL。柱温:45℃。UV检测波长:315nm。稀释剂:CAN。

[0229] 实施例10C。柱:(1) Agilent PLRP-S 100A, 150mm×4.6mm, 3μm或(2) Agilent PLRP-S 100A, 250mm×4.6mm, 5μm。流动相A:10mM NaOH水溶液。流动相B:乙腈。流速:1.0mL/分钟。注射体积:1.0uL。柱温:(1) 20℃; (2) 15℃。

[0230] 实施例1 (10D在过程中检测)、实施例10E (化合物190在过程中检测) 和硼烷加合物在过程中检测。柱:ACE Excel C18 HL (50×3mm, 3μm)。流动相A:含0.05%TFA的水。流动相B:含0.05%TFA的CH₃CN。流速:1.0mL/分钟。注射体积:2.0uL。柱温:35℃。UV检测波长:220nm。稀释剂:甲醇。

[0231] 实施例10D最终化合物190。柱:Agilent Poroshell EC-C18 (150×3mm, 2.7μm)。流动相A:在水中的10mM甲酸铵。流动相B:CH₃CN。流速:0.5mL/分钟。注射体积:5.0uL。柱温:30℃。UV检测波长:245nm。

[0232] 液相色谱质谱(LCMS)可以按照如下进行。柱:XDB-C18 4.6mm×50mm, 1.8μm。流动相A:水/0.05%TFA。流动相B:CH₃CN/0.05%TFA。流速:1.2mL/分钟。注射体积:10.0uL。柱温:40℃。稀释剂:30:70 (v/v) CH₃CN/H₂O。接口类型:ES-API+。干燥气体温度:250℃。雾化器压力:35psig。干燥气流:13L/分钟。毛细管电压:3000V。扫描范围:150-600m/z。

[0233] 可以按照如下进行气相色谱(GC)。Agilent 7890A系列GC系统, 装有Agilent HP-5 (30m*0.32mm*0.25μm) 柱。流速:2.0mL/分钟。注射体积:10.0uL。载体气体:N₂。稀释剂:甲醇。

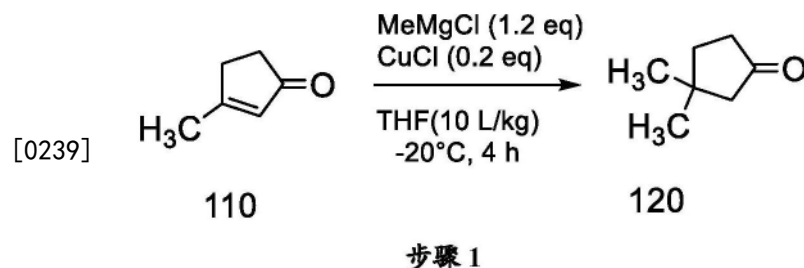
[0234] 质谱(MS)可以使用(1) Sciex 15质谱仪以ES+模式, 或(2) Shimadzu LCMS 2020质谱仪以ESI+模式进行。除非另有说明, 否则质谱数据通常仅表示母离子。提供所述的特别中间体或化合物的MS或HRMS数据。

[0235] 核磁共振光谱(NMR)可以使用任何合适的仪器进行, 包括但不限于(1) Bruker AV III 300NMR谱仪, (2) Bruker AV III 400NMR谱仪, 或(3) Bruker AV III 500NMR谱仪, 并且参照四甲基硅烷。提供所述特别中间体或化合物的NMR数据。

[0236] 实施例1

[0237] 7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(6H)-酮(化合物160)根据图8中的反应方案制备。

[0238] 在第一个步骤中, 化合物120是按照如下从化合物110制备:

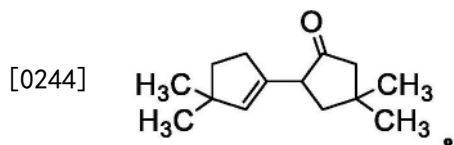


[0240] 分别制备三批化合物120, 每批基于53.3kg (554.6mol, 1.0当量) 化合物110 (3-甲基环戊-2-烯-1-酮) 为起始材料。

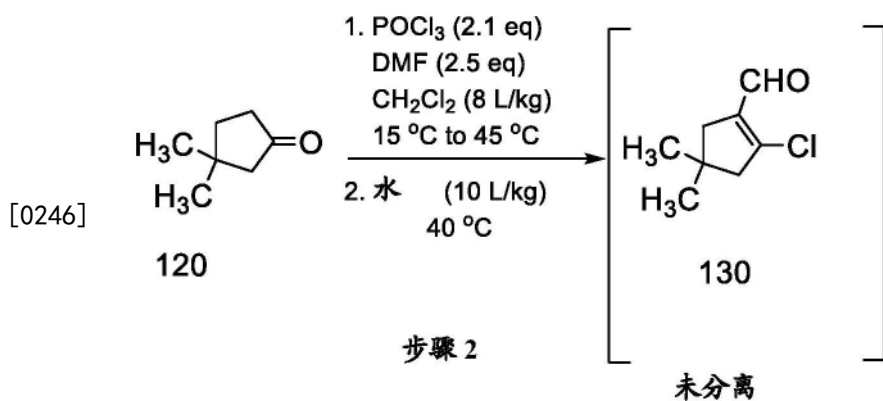
[0241] 对于每批,在 N_2 气氛下向装有搅拌器、温度探针和氮气入口的干燥1000L夹套反应器中加入THF (458.6kg)。在搅拌中历经10分钟将CuCl (11.2kg, 113.1mol, 0.2当量)加入反应器中。将反应器冷却至 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$,并且向反应器中加入在THF中的MeMgCl (3M, 18.7kg, 0.1当量),同时保持温度在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将混合物搅拌15分钟,然后将3-甲基环戊-2-烯酮 (53.3kg, 554.6mol, 1.0当量)加入至反应混合物中,同时保持温度在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。加入剩余的MeMgCl (3M, 203.2kg, 1.1当量),再次保持温度在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。在2.5小时内加完。将反应混合物在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。经GC检测起始材料浓度低于4%,确认反应完成。

[0242] 按照以下从反应产物中分离化合物120 (3,3-二甲基环戊烷-1-酮)。将HCl水溶液 (6% w/w, 485.3kg) 历经1.5小时缓慢加入反应产物混合物中,将pH调节至3-4。将混合物再搅拌30分钟。分离THF相,并且转移至另外的瓶中。将水相用MTBE (202.7kg) 萃取。分离MTBE相,并且与THF相合并。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液 (26.7kg, 水293.3kg) 洗涤,然后用盐水 (NaCl 117.3kg, 水522.6kg) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 (144.0kg) 干燥4小时,然后通过离心除去 Na_2SO_4 。将溶液在50-70 $^\circ\text{C}$ 浓缩 (在1atm下) 至最终55-65L的浓缩体积。

[0243] 将各批次的浓缩溶液合并,并且转移至装有利于蒸馏的冷凝管的20L反应烧瓶中。经3-级分级蒸馏: (1) 首先除去溶剂 (前级分); (2) 第二步在主要蒸馏级分 (内部温度低于110 $^\circ\text{C}$) 中除去化合物120; 和 (3) 最后蒸馏级分。除去最后的蒸馏级分后保留残留物。在60-90 $^\circ\text{C}$ ($P \leq -0.09\text{MPa}$) 收集主要蒸馏级分,得到产物化合物120,为无色油状物。分离的产物含有81.5kg化合物120,分离产率为43.6%,并且HPLC纯度为98.6%。前级分的化合物120含量测定产率为0.2%,最后蒸馏级分的化合物120含量测定产率为2.0%,并且残留物含有0.9%化合物120。残留物中鉴定的主要组分具有以下结构,其中经HPLC检测的浓度为11.5A%:



[0245] 在第二步中,化合物130按照如下分四个独立批次从化合物120制备:

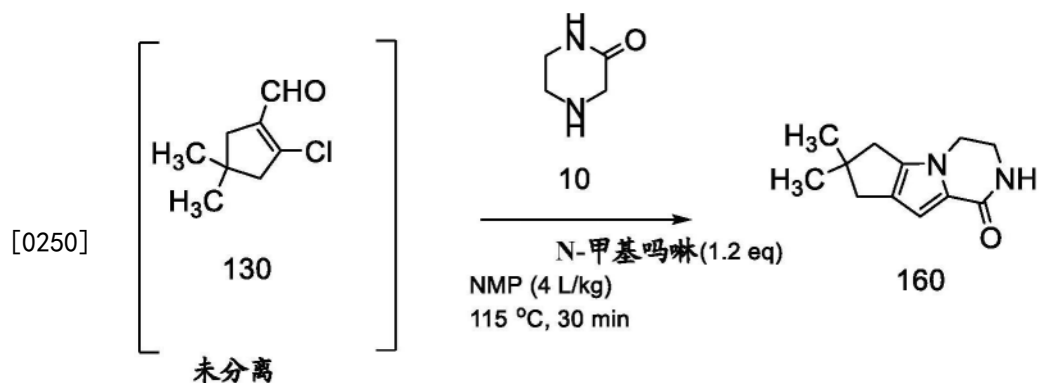


[0247] 对于每批,在 N_2 气氛中在500L反应器中装入DCM (287.3kg, 8L/kg) 和N,N-二甲基甲酰胺 (44.0kg, 602.1mol, 2.5当量)。将反应混合物冷却至 $13 \pm 5^\circ\text{C}$,并且逐滴加入 POCl_3 (77.5kg, 505.4mol, 2.10当量),保持温度在 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 。加完后,将混合物在 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。将化合物120 (3,3-二甲基环戊烷-1-酮) (27.0kg, 240.6mol) 逐滴加入反应混合物中,保持温度在 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 。加完后,将混合物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。然后将反应加热至 $45 \pm 5^\circ\text{C}$,并

且搅拌18-24小时。经GC检测化合物120浓度低于5%确定反应完成。将反应混合物冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0248] 对于每批,从如下反应产物混合物中产生化合物130 (2-氯-4,4-二甲基环戊-1-烯-1-甲醛)的溶液。在1000L反应器中装入水 (270.0kg, 10L/kg), 并且加热至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将反应产物混合物逐滴加入, 同时保持温度在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 。加完后, 将混合物在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。将反应混合物冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$, 并且经**Celite®**垫过滤。分离有机相, 并且用水 (108.0L $\times$ 2) 洗涤。然后将有机相用盐水 (108.0L) 洗涤, 并且将有机层在真空下在低于 40°C 浓缩至3L/kg的总体积。加入NMP (27.8kg, 1L/kg), 并且将混合物在真空下在低于 40°C 浓缩至54L。将残留物冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$, 得到在NMP中的粗化合物130。

[0249] 在第三步, 化合物160按照如下分四个独立批次从化合物130和10制备:

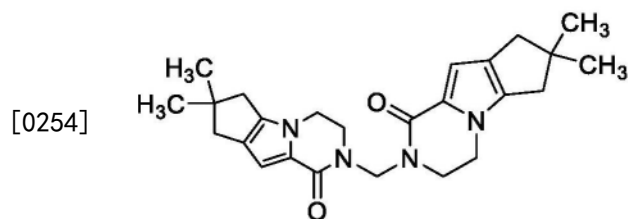


步骤3

[0251] 对于每批, 在 N_2 气氛下在300L反应器中加入NMP (83.2kg, 3L/kg)、4-甲基吗啉 (29.2kg, 288.8mol, 1.2当量) 和化合物10 (哌嗪-2-酮) (21.1kg, 211.8mol, 0.88当量)。将反应混合物加热至 $115 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将粗化合物130在NMP中的溶液逐滴加入, 保持温度在 $115 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将反应混合物在 $110 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。经GC检测化合物160浓度不超过5%, 确定反应完成。

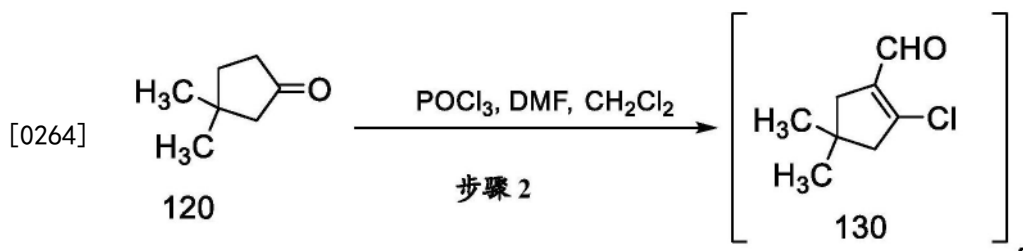
[0252] 对于每批, 按照如下获得固体化合物160 (7,7-二甲基-3,4,7,8-四氢-2H-环戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(6H)-酮)。将反应产物混合物冷却至 $90 \pm 5^\circ\text{C}$, 并且随后加入水 (135.0kg, 5L/kg)。然后将混合物进一步冷却至 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ 。向单独的500L反应器中加入水 (135.0kg, 5L/kg), 然后加入反应产物混合物。将混合物冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$, 并且在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至少3小时。经离心过滤收集固体化合物160。将收集的固体在丙酮 (64.8kg, 3L/kg) 中在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 浆化至少3小时。经离心过滤收集固体, 得到湿的粗化合物160 (30.1kg)。

[0253] 将四批固体粗化合物160合并, 并且在庚烷中浆化, 分离并且干燥。化合物160的结构通过LCMS鉴定, 并且分子量为206.32。步骤2和3的总化合物160产率为75.8kg, 步骤2和3的分离产率为51.1%, 并且HPLC纯度为98.5A%。通过LCMS鉴定主要杂质为以下二聚体, 其分子量为420.55, 浓度为1面积%:



获得包含化合物120的313.5kg DCM溶液。将浓缩的有机相冷却至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将包含41.1%化合物120的浓缩溶液经GC分析,总产率为64.6%。经HPLC检测,化合物120纯度为99.2-99.7面积%。

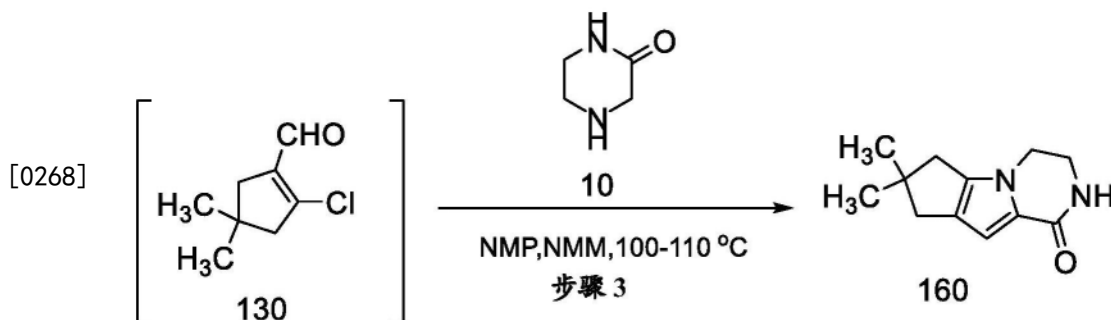
[0263] 在第二步,按照如下从化合物120制备化合物130:



[0265] 通过将压力降至 $\leq 0.08\text{MPa}$,然后用氮气至空气吹扫来制备反应器。将该制备重复三次。在搅拌中向反应器中加入399kg DCM (4.0V) 和163kg DMF (2.5当量),并且冷却至 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 。在 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 向反应器中逐滴加入287kg POCl_3 (2.1当量),并且在该温度搅拌1小时。然后在 $13 \pm 5^\circ\text{C}$ 向反应器中逐滴加入100kg化合物120溶液 (1.0当量),并且在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌1小时,然后加热至 $42 \pm 3^\circ\text{C}$ 。在 $42 \pm 3^\circ\text{C}$ 20小时后,通过GC测定的反应产物混合物中化合物120的含量不大于2.0%。将反应产物混合物冷却至低于 30°C 。向反应器中加入285kg DMF (3.0V) 并且搅拌10分钟。

[0266] 向单独的反应器中加入1000kg纯水 (10V) 并且加热至 $40 \pm 3^\circ\text{C}$ 。将反应产物混合物和DMF的混合物在 $40 \pm 3^\circ\text{C}$ 逐滴加入含有水的反应器中,并且在猝灭溶液后将内容物搅拌至少30分钟。将猝灭的反应产物混合物冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$,加入40kg Celite (0.4w/w),再加入399kg DCM (3.0V),并且搅拌至少30分钟。将混合物离心,并且用133kg DCM (1.0V) 洗涤收集的固体。将离心物搅拌至少30分钟并且使其沉降至少30分钟。分离各相,并且收集有机相。将水相用532kg DCM (4.0V) 萃取,将DCM萃取物与收集的有机相合并,并且将合并的有机相用400kg H_2O (4.0V) 洗涤。分离各相,并且将有机相用400kg H_2O (4.0V) 洗涤。将洗涤的有机相进一步用400L盐水 (4.0V) 洗涤。分离各相,并且将有机相浓缩至 $3 \pm 0.5\text{V}$ 。将130kg石油醚 (2.0V) 加入至浓缩的有机相中,然后浓缩至 $3 \pm 0.5\text{V}$ 。将其再重复两次。向浓缩的有机相中加入103kg NMP (1.0V),然后浓缩至 $2.5 \pm 0.5\text{V}$,得到化合物130的溶液。

[0267] 在第三步,按照如下从化合物130制备化合物160:



[0269] 通过将压力降至 $\leq 0.08\text{MPa}$ 然后用氮气至空气吹扫来制备反应器。将该制备重复三次。在搅拌下向反应器中加入309kg NMP (3.0V) 和108kg N-甲基吗啉 (1.2当量)。然后向反应器中加入79kg 哌嗪-2-酮 (0.88当量) 并且加热至 $105 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将来自第二步的化合物130的溶液在 $105 \pm 5^\circ\text{C}$ 加入至反应器中。在 $105 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应30分钟后,通过GC检测,反应产物混合

物中化合物130的含量不超过5%。将反应产物混合物冷却至约 $90 \pm 5^\circ\text{C}$ ，并且将1000kg水(10V)加入至反应器中。将反应器内容物冷却至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ，并且在 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至少3小时。将反应器内容物离心，并且将收集的固体在1000kg水(10V)中在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 浆化至少3小时。将浆液离心，并且将收集的固体用240kg丙酮(3V)在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 浆化至少3小时。将浆液离心，并且用80kg丙酮(1V)洗涤收集的固体。将洗涤的固体在 $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 在真空烘箱中干燥。

[0270] 步骤2和3的分离产率是57.3%，并且经HPLC检测，步骤2和3的纯度是99.9面积%。

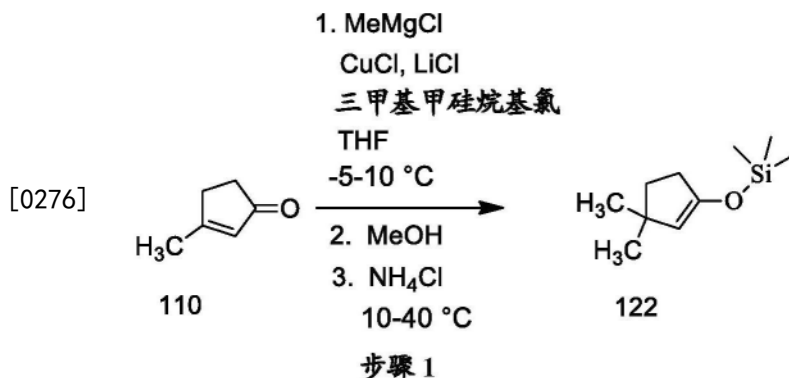
[0271] 与实施例A相比，应当相信通过溶剂转换除去DCM减少了二聚体杂质的形成。

[0272] 化合物121的酮二硫化物加合物的形成使得可以通过过滤分离作为固体的加合物，从而在母液中留下深色杂质，并且通过GC检测提供约99%的化合物120的纯度。此外，形成化合物120的步骤中的产率增加至64.6%。

[0273] 实施例3

[0274] 根据图10中反应方案制备化合物160。

[0275] 在第一步中，按照如下从化合物110制备化合物122。

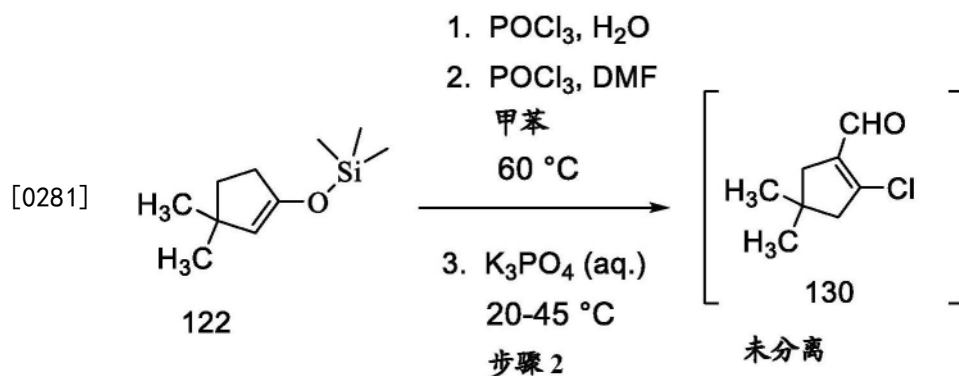


[0277] 将氯化亚铜(I) (2.58g, 0.05当量) 和氯化锂 (2.21g, 0.1当量) 在惰性气体中在 $15-30^\circ\text{C}$ 的温度在反应器中溶于THF (325mL, 6.5相对体积)，然后冷却至 -5 至 5°C 。将化合物110 (50.0g, 1.0当量) 和氯甲基硅烷 (59.33g, 1.05当量) 经滴液漏斗在 -5 至 10°C 加入至反应器中。在 -5 至 10°C 经滴液漏斗将甲基氯化镁 (210.76g, 1.2当量) 加入至反应器中，然后经漏斗用THF (25mL, 0.5相对体积) 冲洗至反应器。将形成的悬浮液在 -5 至 10°C 搅拌0.5-1小时。经HPLC检测，化合物110的浓度不超过2.0面积%。

[0278] 将悬浮液温至 $15-20^\circ\text{C}$ 并且搅拌15至30分钟。随后，在 15 至 20°C 在至少20分钟内加入甲醇 (4.16g, 0.25当量) 并且搅拌至少另外15分钟。将悬浮液转移至猝灭反应器中，并且在 $10-40^\circ\text{C}$ 在12w/w%氯化铵溶液 (250mL, 5相对体积, 1.1当量) 上猝灭。将反应器用甲苯 (100mL, 2.0相对体积) 冲洗至猝灭反应器中以形成乳液，将其搅拌30分钟，然后将温度调节至 $20-30^\circ\text{C}$ 。

[0279] 分离各相，得到有机层1 (612.2g, 695mL) 和水层1 (325.1g, 275mL)。将有机层1用20w/w%盐水 (100mL, 2相对体积) 洗涤，并且分离各相，以形成有机层2 (608.6g, 690mL) 和水层2 (114.1g, 102mL)。将有机层2在 $65-90^\circ\text{C}$ 和800-300毫巴下浓缩至约500mL馏出物 (10相对体积)。将残留物用甲苯 (100mL, 2.0相对体积) 稀释，并且在 $65-90^\circ\text{C}$ 和700-200毫巴下浓缩直至收集约100mL馏出液 (2相对体积)。化合物122存在于甲苯溶液中。溶液含量测定为53w/w%化合物122，化合物122的产率为80%，并且经HPLC检测，化合物122的纯度为89面积%。

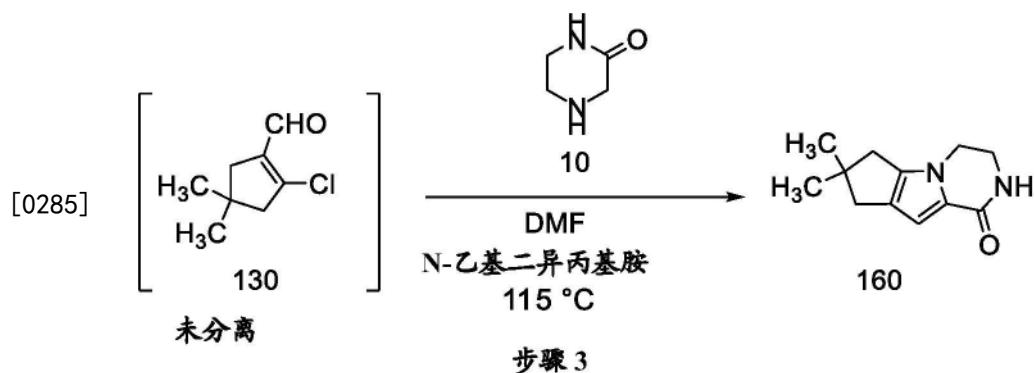
[0280] 在第二步中，按照如下从化合物122制备化合物130：



[0282] 将化合物122 (115.4g, 136mL, 2.7相对体积, 1当量) 的溶液在惰性气体气氛下加入至反应器中, 并且用甲苯 (27.5g, 0.6相对体积) 稀释至调节的化合物122的含量测定为35w/w%。在10-30℃的温度向反应器中加入水 (1.95g, 0.4当量), 然后加入三氯氧磷 (13.7g, 0.33当量)。形成的乳液在该温度搅拌至少30分钟, 此时无法检测到水滴。在10至30℃加入DMF (39.7g, 2.0当量), 然后在10至60℃加入三氯氧磷 (87.3g, 2.1当量), 然后加热至55至65℃达6至8小时。形成的乳液冷却至30至40℃。将乳液转移至猝灭反应器中, 并且在20至45℃在20w/w%磷酸钾溶液 (375mL, 453.8g, 7.5相对体积, 1.6当量) 中猝灭。将反应器用甲苯 (10mL, 0.2相对体积) 冲洗至猝灭反应器中, 并且将乳液搅拌30-60分钟并且调节至20-30℃。

[0283] 分离各相, 得到有机层1 (144.3g, 162mL) 和水层1 (575.6g, 473mL)。用20w/w%磷酸钾溶液 (50mL, 60.5g, 1.0相对体积, 0.2当量) 和水 (50mL, 1.0相对体积) 的混合物洗涤有机层1。过滤有机层, 得到化合物130的甲苯溶液 (155mL, 3.1相对体积), 经HPLC检测, 具有化合物130的溶液的纯度为58面积%。

[0284] 在第三步中, 按照如下从化合物130制备化合物160:



[0286] 在反应器中, 在惰性气体气氛下, 将N-乙基二异丙基胺 (42.2g, 1.2当量) 和哌嗪-2-酮 (化合物10) (21.7g, 0.8当量) 悬浮在DMF (150mL, 3.0相对体积) 中, 然后加热至110至115℃。在110至115℃加入来自步骤2的甲苯中的化合物130 (155mL, 3.1相对体积), 并且在该温度搅拌90-120分钟。将得到的反应产物混合物溶液冷却至60至90℃。经HPLC检测, 未反应的化合物130不超过1面积%。在85至95℃将水 (50mL, 1.0相对体积) 加入到反应产物混合物中, 然后冷却至75至85℃, 以形成化合物160的悬浮液。将悬浮液冷却至20至30℃, 加入水 (200mL, 4.0相对体积), 并且将悬浮液搅拌至少1小时。过滤悬浮液, 得到湿的粗化合物160 (DMF/甲苯/水)。将粗化合物160在丙酮 (150mL, 3.0相对体积) 中在20至30℃浆化至少30分

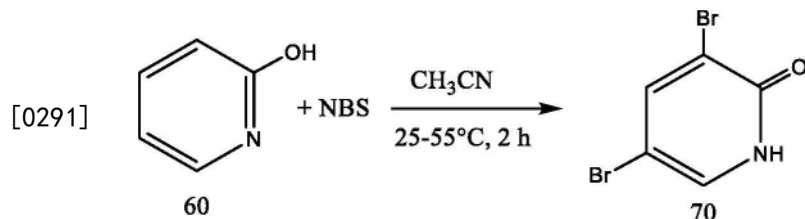
钟。收集湿化合物160并且用丙酮($2 \times 50\text{mL}$, 2×1.0 相对体积)洗涤,得到纯化的湿化合物160(26g),然后在 70°C 和 ≤ 50 毫巴干燥。

[0287] 化合物160的产率为:基于步骤1(化合物122)的理论值的42%;基于哌嗪-2-酮的理论值的53%;以及基于化合物110(3-甲基环戊-2-烯-1-酮)的理论值的34%。经HPLC检测,化合物160的纯度为99.8面积%,并且经HPLC检测,化合物160的含量测定为98.0面积%。

[0288] 实施例4

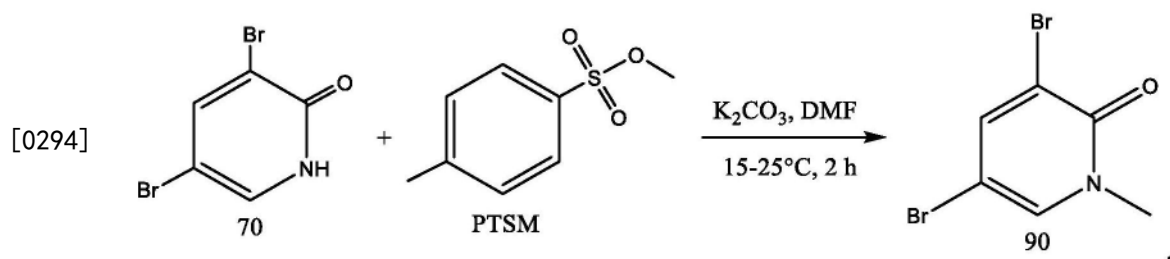
[0289] 按照图3和4中的反应方案制备化合物90。

[0290] 在第一步中,按照如下从化合物60制备化合物70:



[0292] 在搅拌下将化合物60(425.0kg, 1当量)和 CH_3CN (4713kg)加入至反应器中,并且将温度调节至5至 20°C 。在搅拌下历经30小时将N-溴代琥珀酰亚胺(1631.0kg, 2.05当量)加入至反应器中,同时保持温度低于 20°C 。将温度调节至5至 15°C ,并且在该温度搅拌4小时。对反应产物混合物取样,并且经HPLC检测不到化合物60。将混合物历经3小时冷却至-5至 5°C ,并且在该温度搅拌6小时。将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (77kg在425kg水中的溶液)在90分钟内加入该混合物中,同时保持温度在-5至 5°C 。将混合物过滤,并且通过过滤分离化合物70为湿的滤饼。将湿的滤饼用 CH_3CN (850kg)冲洗。将固体化合物70和水(6800kg)加入反应器,并且将混合物在45- 55°C 搅拌2小时。将混合物过滤以分离化合物70。将固体化合物70和水(6800kg)加入反应器中,并且将混合物在45- 55°C 搅拌2小时。将混合物过滤,并且得到912kg化合物70(3,5-二溴吡啶-2(1H)-酮),产率为81%。经HPLC检测的纯度为99.2面积%,并且经HPLC检测99.9%重量含量测定。

[0293] 在第二步,按照如下从化合物70制备化合物90:



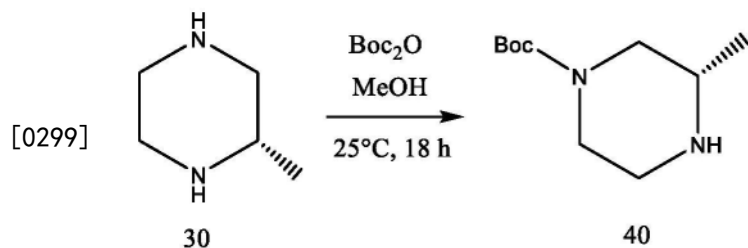
[0295] 将化合物70(752kg, 99.9%含量测定,经HPLC检测,1当量)和二甲基甲酰胺装入反应器中。在搅拌中在 $20-30^\circ\text{C}$ 将 K_2CO_3 (728kg, 1.77当量)和水(5654kg)加入反应器中,并且将混合物冷却至 $5-10^\circ\text{C}$ 。将PTSM(843kg, 1.52当量)逐滴加入,同时保持温度在 $10-15^\circ\text{C}$ 。将混合物在 $15-25^\circ\text{C}$ 搅拌20小时。将反应产物混合物取样,并且经HPLC检测出1%的化合物70。将反应混合物冷却至 $0-5^\circ\text{C}$,并且在该温度搅拌3小时。将混合物过滤,并且分离化合物90(3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮),为湿的滤饼,然后将其用水(2923L)洗涤。将无水乙醇(4496L)加入反应器中,并且与化合物90的湿的滤饼搅拌混合。将混合物在 $20-25^\circ\text{C}$ 搅拌3小

时,然后冷却至0-5℃,并且搅拌3小时。将混合物过滤,以分离化合物90,将其在低于40℃的温度减压干燥20小时,得到679.3kg产量的化合物90。化合物70向化合物90的转化为99%,纯度为93面积%,包含2.8%副产物。

[0296] 实施例5

[0297] 化合物154是按照图3和4中的反应方案制备。

[0298] 在第一步骤中,化合物40按照如下从化合物30制备:



[0300] 将水(500g, 5w/w%)加入反应瓶中。在搅拌中将化合物30(2-甲基哌嗪)(100g, 998.4mmol, 1当量)加入反应瓶中。在搅拌中将HCl(36%水溶液, 102.1g, 1008mmol, 1.01当量)和甲醇(200g)加入反应瓶中。在15-25℃将Boc₂O(222g, 1008mmol, 1.01当量)在甲醇(200g)中的溶液逐滴加入反应瓶中,然后在20-30℃搅拌18小时。将烧瓶内容物在40-50℃真空蒸发至干,形成残留物。将水(500g)加入残留物中,并且将混合物搅拌1小时。将混合物过滤,并且将收集的固体用水(50g)洗涤。将水性滤液用乙酸乙酯(500mL)萃取。将萃取的水相用30%NaOH调节至pH超过12,然后用乙酸乙酯(500mL)萃取三次。将有机相用盐水(500g)洗涤两次,然后用无水Na₂SO₄干燥。将干燥的混合物过滤,并且将收集的固体用乙酸乙酯(100mL)冲洗。将滤液在50-60℃真空浓缩至干,并且进一步在65-75℃在高真空(5mm Hg)浓缩3小时,得到化合物40(3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯)。化合物40的纯度为97.7面积%,含量测定为95.9%,并且产率为76.4%。

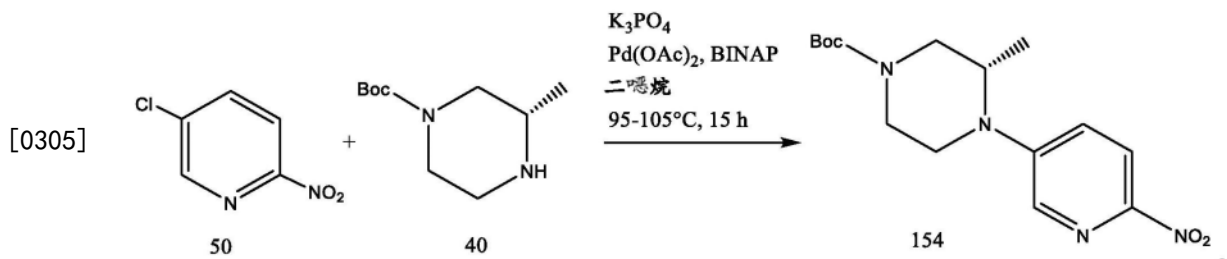
[0301] 根据上述方法,在多种温度、催化剂负载、严格无空气条件和暴露于痕量空气的条件下制备化合物40。结果报告在实施例5表1中,其中“Exp.”是指试验,并且“Cmpd.”是指化合物。

[0302] 实施例5表1

[0303]

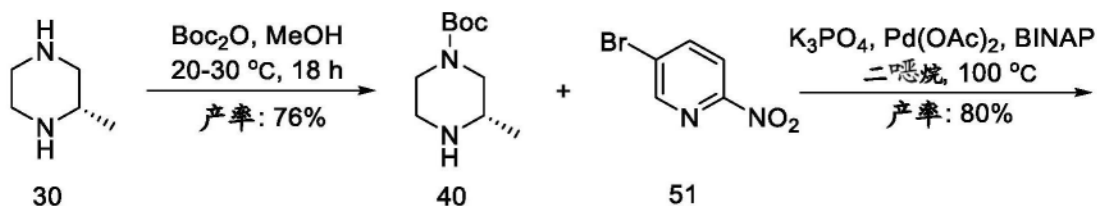
试验	空气	化合物 50	化合物 40	条件			纯度	
				Pd(OAc) ₂	BINAP	T (°C)	化合物 50	化合物 154
1	痕量	5 mmol	5 mmol	0.02 当量	0.02 当量	70-75	65.8 A%	25.1 A%
2	痕量	20 mmol	20 mmol	0.01 当量	0.01 当量	90-95	31.3 A%	63.2 A%
3	痕量	10 mmol	10 mmol	0.02 当量	0.02 当量	90-95	0.48 A%	93.1 A%
4	无	6.3 mmol	6.3 mmol	0.01 当量	0.01 当量	90-95	1.3 A%	94 A%

[0304] 在第二步骤中,按照如下从化合物40和50制备化合物154:



[0306] 将二噁烷 (1.5L, 10v/w%) 装入反应瓶中, 并且开始搅拌。将反应瓶抽真空, 并且用 N_2 回充三次。将化合物50 (118.7g, 733.7mmol, 1.02当量)、化合物40 (150g, 718mmol, 1.0当量) 和 K_3PO_4 (318g, 1468mmol, 2.09当量) 在恒定的 N_2 流下加入反应瓶中。将反应瓶抽真空, 并且用 N_2 回充三次。将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.4g, 15.1mmol, 0.021当量) 催化剂和BINAP配体 (9.3g, 14.9mmol, 0.021当量) 在恒定的 N_2 流下加入反应瓶中。将反应瓶抽真空, 并且用 N_2 回充三次, 并且 N_2 流持续1小时。将混合物加热至95-105 $^\circ\text{C}$, 并且在该温度在 N_2 流中搅拌15小时。将反应混合物冷却至50-60 $^\circ\text{C}$, 并且在该温度过滤。将收集的固体用热的二噁烷洗涤。将液体滤液在50-60 $^\circ\text{C}$ 真空浓缩至干, 以形成残留物。将异丙醇 (300g) 与残留物合并, 并且将混合物在-5-5 $^\circ\text{C}$ 浆化1小时, 然后过滤。将收集的固体用冷却的异丙醇洗涤。将湿的固体在60-70 $^\circ\text{C}$ 真空干燥, 得到化合物154 ((S)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)。经HPLC检测化合物154的纯度为99.5面积%, 含量测定为94.4%, 并且产率为80.5%。

[0307] 化合物153以第二种方法按照下列反应方案制备, 其中化合物50的卤素是溴:



[0309] 将化合物30 (299.98g) 加入反应器中, 然后在 N_2 覆盖下加入水 (1.5L)。将混合物在20-30 $^\circ\text{C}$ 搅拌直至澄清。将37% HCl (299.41g) 历经约1小时在 N_2 覆盖下加入反应器中, 获得最终约7.1的pH。将混合物在20-30 $^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。将 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (654.05g, 在1.5L甲醇中) 在 N_2 覆盖下历经约2.5小时加入反应器中。将混合物在20-30 $^\circ\text{C}$ 搅拌18小时。将混合物取样, 并且经HPLC检测, 显示6.2面积%化合物30和90.4%化合物40。将 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (26.2g) 加入反应器中, 并且将混合物在20-30 $^\circ\text{C}$ 搅拌2.5小时。将混合物取样, 并且经HPLC检测, 显示3.2面积%化合物30和92.8%化合物40。将反应器夹套温度调节至40-45 $^\circ\text{C}$, 并且浓缩混合物以除去甲醇至最终甲醇浓度为0.06%。

[0310] 将水 (1200mL) 加入反应器的混合物中, 然后加入乙酸乙酯 (600mL), 并且将所得混合物在20-25 $^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。停止搅拌, 并且将混合物放置, 并且分离为乙酸乙酯层和水层。将乙酸乙酯 (600mL) 加入至水层, 并且将所得混合物在20-25 $^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。停止搅拌, 并且

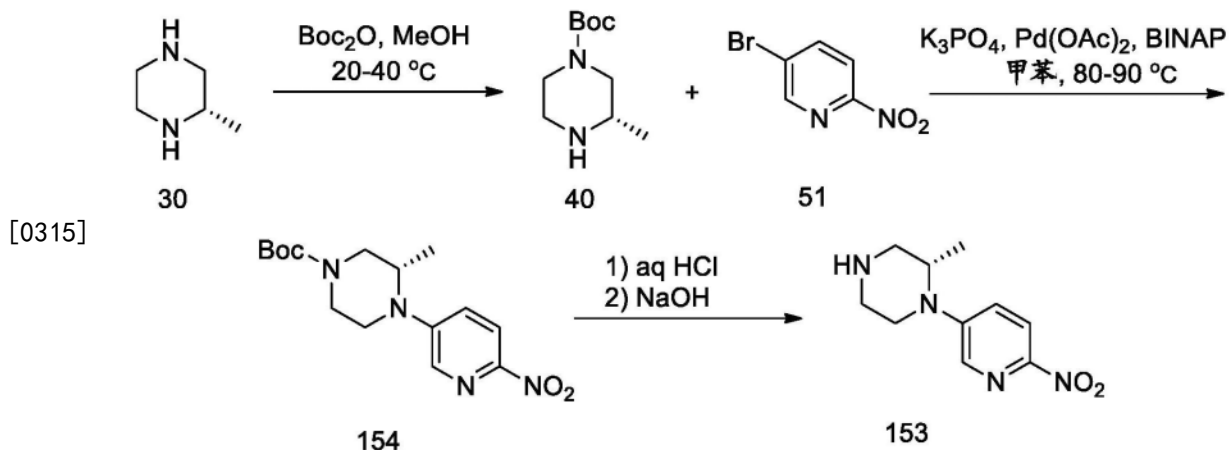
将该混合物放置,并且分离为乙酸乙酯层和水层。将30%NaOH溶液(900g)加入至水层以将pH调节至约11。将pH 11的水层用乙酸乙酯(600mL)萃取三次。在水层中残留的化合物40为0.02%,并且化合物40损失为0.12%。将乙酸乙酯层合并,并且将合并的各层用5%Na₂SO₄水溶液(900mL)洗涤两次。在Na₂SO₄层中的化合物40残留为0.83%,并且化合物40损失为2.9%。将乙酸乙酯相在40-50℃减压浓缩至900mL。加入1,4-二噁烷(900mL),并且浓缩混合物,并且在40-50℃减压减少至900mL。得到化合物40在二噁烷(923.63g)中的溶液,其含有残留的乙酸乙酯含量为0.31%和水含量KF为2.31%。将化合物A/二噁烷溶液(30.8g)部分在40-50℃高真空浓缩至干。得到化合物A(16.44g),并且经qNMR检测化合物40的纯度为93.1%,并且化合物40的产率为76.6%。

[0311] 将化合物40(200g,998mmol)和化合物51(206.76g,1019mmol)加入反应器中,然后加入二噁烷(1000mL,5体积)。在20-30℃将K₃PO₄(436.7g)分批加入反应器中。将反应器内容物在20-30℃搅拌1小时,同时用N₂喷洒。将Pd(OAc)₂催化剂(4.65g)和BINAP配体(12.84g)在N₂覆盖下加入至反应器,将温度调节至20-30℃,并且将反应器中的混合物在该温度在N₂覆盖下搅拌16小时,形成化合物154。将温度调节至55-65℃,并且将水(600mL)历经15分钟加入至反应器,并且将混合物在55-65℃搅拌20分钟。分离并且收集各相,并且将水相用二噁烷(400mL)在55-65℃萃取。合并有机层,并且将温度调节至20-30℃。将化合物154晶种(0.894g)加入至合并的有机层中,并且将混合物在20-30℃搅拌30分钟。将水(1200mL)缓慢加入至混合物中,然后在20-30℃搅拌10小时,以产生化合物154晶体。然后,将温度降至0-10℃,并且将混合物在该温度搅拌1.5小时。将混合物过滤,收集化合物154晶体,然后将其用0-10℃的水(400mL)洗涤,以产生741.8g湿的固体化合物154。将固体化合物154在40-50℃真空干燥24小时,得到287.4g干燥的化合物154。

[0312] 将2M HCl(278g)加入至反应器中,并且加热至50-60℃。将化合物154(46g)在50-60℃历经1小时分批加入至HCl中,然后在该温度搅拌4小时以产生化合物153。将反应器的内容物过滤,并且将收集的固体用水(96g)洗涤两次。将水性滤液(母液)用二氯甲烷(122g)萃取。将萃取的滤液的pH用30%NaOH(110g)调节至11,然后用二氯甲烷(每次萃取304g)萃取两次。合并有机相,并且用5%Na₂SO₄(230g)洗涤。将有机相经硅藻土过滤脱色,随后浓缩3倍。将浓缩的有机相用乙酸异丙酯(每次交换46gIPAC)交换四次。将包含化合物153的IPAC溶液的混合物历经1小时冷却至0-5℃,并且在该温度搅拌2小时。在0-5℃历经1小时加入正庚烷(230g),并且将混合物在该温度搅拌1小时。将混合物浓缩7倍,然后用正庚烷(每次交换46g正庚烷)交换四次。将包含在庚烷中的固体化合物153与痕量IPCA的混合物历经1小时冷却至0-5℃,并且在该温度搅拌2小时。过滤该混合物,收集作为湿的滤饼的化合物153,然后在45-55℃减压干燥,得到化合物153,为黄色固体(28.5g,HPLC检测为99.9面积%,88%分离产率)。

[0313] 实施例5A

[0314] 在上述实施例5的可选择的方法中,化合物154按照如下制备:



[0316] 将化合物30 (9.6kg, 1.0当量) 溶于工业用水 (process water) (50kg, 5.0×)。将反应混合物在IT=20~40℃搅拌1.5小时。将反应混合物调节至IT=10~20℃。在IT<30℃加入35% HCl (10.0kg, 1.0×) 至pH=7.0~7.2。加入工业用水 (5kg, 0.5×)。将反应混合物在IT=10~20℃搅拌0.5小时。在IT<20℃加入 (Boc)₂O/MeOH溶液 (58.4kg, 5.84×) 和MeOH (5.0kg, 0.5×)。将反应混合物在IT=15~20℃搅拌16小时。经HPLC检测转化情况 (SM1/A% ≤3%; SM1/A%=4%)。在IT<20℃加入 (Boc)₂O/MeOH溶液 (2.2kg, 0.22×) 和MeOH (5.0kg, 0.5×)。将反应混合物在IT=15~20℃搅拌3小时。经HPLC检测转化情况 (SM1/A% ≤3%; SM1/A%=3%)。在IT≤40℃将混合物减压浓缩至5-7×。经HPLC检测转化情况 (MeOH%-w/w% ≤10%; MeOH%-w/w%=2%)。加入工业用水 (52kg, 5.2×) 和甲苯 (18.0kg, 1.8×)。将混合物在IT=20~30℃搅拌1小时, 并且放置1.5小时。分离两层。将水层用甲苯 (20.0kg, 2.0×) 在IT=20~30℃萃取。将合并的有机层用HPLC检测 (残留的A:FIO)。将水层用液态钠 (19.6kg, 1.96×) 在IT<30℃碱化至pH=10.5~11.5。将碱化的水溶液用甲苯 (19.8+20+19.6kg, 5.94×) 在IT=20~30℃萃取三次。将合并的水层经HPLC检测 (残留的A:FIO)。将合并的有机层用10% Na₂SO₄溶液 (30×2kg, 6.0×) 在IT=20~30℃洗涤两次。将合并的水层经HPLC检测 (残留的A:FIO)。将混合物在低于70℃减压浓缩3-5倍。检测KF (KF≤3.0%; KF=0.01%)。用HPLC检测甲苯溶液。

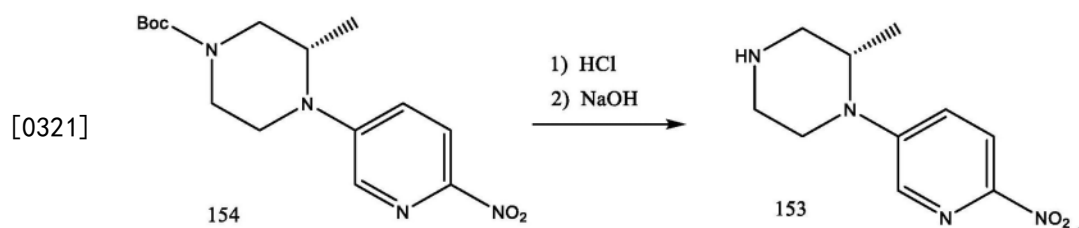
[0317] 将化合物40 (24.0kg, 活性A: 11.0kg, 1.0×) 的甲苯溶液溶于甲苯 (45kg, 4.1×) 中。加入化合物51 (8.85kg, 0.80×) 和无水磷酸钾 (24.0kg, 2.2×)。将反应混合物在IT=20~30℃鼓入N₂达4.5小时。加入乙酸钼 (0.21kg, 0.019×) 和BINAP (0.55kg, 0.05×)。将反应混合物在IT=20~30℃鼓入N₂达1.5小时。然后将反应混合物在IT=80~90℃搅拌20.5小时, 然后调节至IT=40~50℃。经HPLC检测转化情况 (SM2/B% ≤1.0%; SM2/B%: N.D.)。然后调节至IT=35~45℃。在IT<55℃加入13.5% HCl溶液 (110.55kg, 10.05×) 和工业用水 (3kg, 0.27×)。将反应混合物在IT=50~55℃搅拌15小时, 并且放置40分钟。将有机相经HPLC检测 (B%-w/w% ≤0.3%; B%-w/w%=0.02%)。将反应混合物在IT=35~45℃放置1小时。分离两层。将水层用三苯膦 (0.27kg, 0.025×) 和2-MeTHF (60kg, 5.45×) 在IT=35~45℃萃取。将水层用2-MeTHF (30kg, 2.73×) 在IT=35~45℃萃取。将有机层经HPLC检测 (C%-w/w%: 报告; C%-w/w%=0.008%)。将水层用2-MeTHF (61kg, 5.55×) 萃取, 并且在IT=25-35℃用液态钠 (66kg, 6.0×) 碱化至pH=11~12。将碱化的水溶液在IT=35~45℃用2-MeTHF (33+33kg, 6.0×) 萃取两次。将水层经HPLC检测。将合并的有机层用25% NaCl溶液 (30kg, 2.73

×) 在IT=20~30℃洗涤。将水层经HPLC检测。将所得有机溶液在IT=20~30℃经CUNO循环16小时脱色。经CUNO加入2-MeTHF (16kg, 1.45×)。将溶液在IT≤45℃减压浓缩至3.0-4.5×, 并且转换成IPAc溶液 (17+17+17+17kg, 6.18×) 四次。经HPLC检测残留的2-MeTHF (残留2-MeTHF: 报告; 剩余2-MeTHF=0.6%)。将混合物在IT=0~10℃搅拌3小时。在IT=0~10℃加入正庚烷 (80kg, 7.3×)。将混合物在IT=0~10℃搅拌1小时。将溶液在IT≤45℃减压浓缩至6-7×, 并且转换为正庚烷溶液 (17+17+17kg, 4.64×) 三次。将上清液经HPLC检测 (残留IPAc≤10.0, 残留2-MeTHF≤1.0%; 残留IPAc=3.6%, 残留2-MeTHF=0.3%)。将混合物在IT=0~10℃搅拌2.5小时。将湿的滤饼经HPLC检测。经过滤器收集固体, 并且用2-MeTHF (10kg, 0.91×) 洗涤。经离心收集最后的固体, 并且用正庚烷 (7kg, 0.64×) 洗涤。将纯的湿产物在IT=40~50℃减压干燥13.5小时, 直至达到IPC。取出产物, 得到9.08kg化合物153。

[0318] 实施例6

[0319] 化合物153按照图3和4中的反应方案制备。

[0320] 化合物153按照如下从化合物154制备:



[0322] 将水 (800g) 加入至2000mL反应瓶中。在搅拌中将36% HCl (236g, 2.33mmol, 4.08当量) 加入至反应瓶, 并且将混合物加热至50-60℃。将化合物154 (195g, 94.4% 含量测定, 571mmol, 1当量) 在50-60℃分批加入, 并且将混合物在50-60℃搅拌3小时。将混合物冷却至15-25℃, 并且用二氯甲烷 (1L) 萃取。将水相的pH用30% NaOH水溶液调节至高于11, 然后用二氯甲烷 (1.5L) 萃取两次。将二氯甲烷相合并, 并且用水 (1L) 洗涤两次。将二氯甲烷相用无水MgSO₄干燥。将混合物过滤, 并且将收集的固体用二氯甲烷洗涤。将滤液和洗涤液合并, 得到在二氯甲烷溶液中的2814.2克化合物153 (4.18% 化合物153含量测定; 92.7% 产率; 0.13% KF水溶液)。

[0323] 根据上述方法使用多种溶剂体系制备化合物153。结果报告在以下实施例6表1中, 其中: “Exp.” 指试验; “C 153” 指化合物153; “C 154” 指化合物154; “A%” 指HPLC的面积%; “粗” 指以在反应产物混合物中和在后处理之前的参考化合物的面积%表示的含量测定; 并且化合物153的纯度和产率是后处理后的。试验1产生约6A%的杂质, 反应2至5获得干净的反应物。

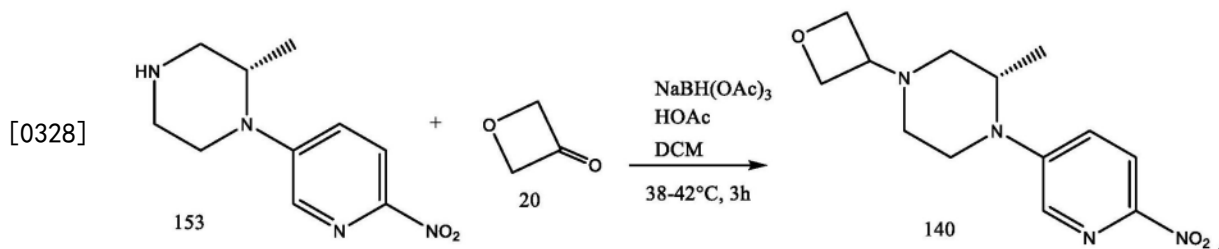
[0324]

试验	C 154 mmol	条件			粗		C 153		
		溶剂	T (°C)	时间	C 154	C 153	量	纯度	产率
1	100	二噁烷/ DCM	15-25	10 小时	0.92 A%	87.3 A%	26 g	90.4 A%	88%
2	100	IPA/ MeOH	15-25	10 小时	0.03 A%	99.4 A%	25.6 g	99.8 A%	86.8%
3	10	MeOH	15-25	20 小时	NA	94.8 A%	----	----	----
4	20	EtOH	15-25	40 小时	0.76 A%	98.9 A%	----	----	----
5	50	H ₂ O	50-60	4 小时	NA	97.6 A%	10 g	99.8 A%	90%

[0325] 实施例7

[0326] 化合物140按照图3和4中的反应方案制备。

[0327] 化合物140按照如下从化合物153和20制备：



[0329] 将来自实施例6的二氯甲烷溶液(2814.2g, 4.18A%化合物153, 529.3mmol化合物153, 1当量化合物153)加入反应器中, 并且开始搅拌。将乙酸(47.7g, 99%, 787mmol, 1.5当量)和无水MgSO₄(28g, 1.0w/w%)加入反应器中, 然后加入氧杂环丁烷-3-酮(化合物20)(61.1g, 848mmol, 1.6当量)。将混合物加热至30-40℃, 并且在30-40℃分批加入NaBH(OAc)₃(338g, 97%, 1547mmol, 2.9当量)。将混合物在38-45℃搅拌2小时。将混合物冷却至低于20℃, 并且将水(1070g)加入反应器中。将混合物形成的各层分离为有机层和水层。将水层用二氯甲烷(1000g)萃取。将有机层合并, 并且用水(800g)洗涤两次。将有机层用无水MgSO₄干燥, 并且将所得混合物过滤。将收集的固体用二氯甲烷洗涤。将干燥的有机层和二氯甲烷洗涤液合并, 然后在低于50℃真空浓缩几乎至干, 形成残留物化合物140((S)-2-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪)。将石油醚(350mL)加入至残留物中, 并且将混合物在15-25℃搅拌1小时。将混合物过滤, 并且将收集的化合物140固体在50-60℃真空干燥5小时。化合物140的纯度为98.7面积%, 含量测定为98.9%, 并且产率为91.3%。

[0330] 根据上述方法, 化合物140由多种当量比的化合物20和化合物153制备。结果报告在以下实施例7表1中, 其中“Exp.”指试验编号; “C 153”指化合物153的HCl盐或游离碱, 并且其中每个实施例反应中化合物153的量为1当量; “C140”指化合物140; “eq.”指当量; “C20”指化合物20; “A%”指经HPLC检测的面积百分数; “粗”指以通过HPLC检测反应产物混合物中并且在后处理之前的参考化合物的面积%表示的含量测定; 并且化合物140的纯度和产率是后处理后的。

[0331] 实施例7表1

试验	C 153	C 20	粗		C 140		
			C 140	C153	量	纯度	产率
1	76 mmol (HCl 盐)	1.8 当量	98.1 A%	NA	12 g	99.4 A%	84.0%
2	7 mmol (HCl 盐)	1.5 当量	94.9 A%	0.51 A%	NA	NA	NA
3	7 mmol (HCl 盐)	1.2 当量	80.1 A%	7.8 A%	NA	NA	NA
4	8.6 mmol (游离碱)	1.5 当量	97.2 A%	1.2 A%	2.03 g	99.7 A%	86.0%
5	43 mmol (游离碱)	1.6 当量	95.9 A%	0.82 A%	10.2 g	98.2 A%	85.7%

[0333] 根据上述方法, 化合物140从在二氯甲烷溶液中约4w/w%至约5w/w%的浓度的化合物153制备。结果报告在实施例7表2中, 其中“Exp.”指试验编号; “C153”指化合物153; “C140”指化合物140; “eq.”指当量; “C20”指化合物20; “A%”指HPLC检测的面积百分数; “粗”指以通过HPLC检测反应产物混合物中并且在后处理之前的参考化合物的面积%表示

的含量测定;并且化合物140的纯度和产率是后处理后的。

[0334] 实施例7表2

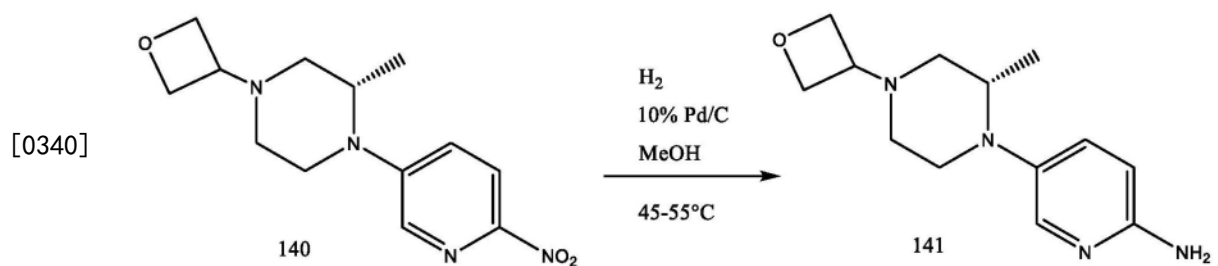
试验	C 153	C 20	粗		C 140		
			C140	C 153	量	纯度	产率
1	15.5 mmol	1.5 当量	97.7 A%	0.49 A%	3.55 g	NA	82.3%
2	125 mmol	1.6 当量	96.2 A%	0.44 A%	28.8 g	98.6 A%	82.8%

[0336] 结果表明,化合物140可以由化合物153在二氯甲烷中的溶液中以高产率和纯度制备。

[0337] 实施例8

[0338] 化合物141按照图3和4中的反应方案制备。

[0339] 化合物141按照如下从化合物140制备:



[0341] 将甲醇(675mL)加入反应瓶中。在搅拌中将化合物140(135g, 98.9A%, 537.7mmol, 1当量)加入反应瓶中,然后加入10%钯碳催化剂(27g, 20w/w%, 59%湿)。将反应瓶抽真空,并且充入N₂三次,然后抽真空,并且充入H₂三次。将混合物加热至45-55℃达15小时。将混合物冷却至20-25℃,然后过滤。将滤液在低于60℃的温度真空浓缩几乎至干,形成残留物。将残留物与二噁烷(675mL)合并,并且将所得混合物在低于60℃的温度真空浓缩几乎至干,形成残留物。将残留物用二噁烷(1200mL)稀释,形成化合物141在二噁烷(1295.5g)中的溶液。化合物140的产率为90.3%,含量测定为8.3%,并且经GC检测甲醇残留为0.13%。

[0342] 评价用于根据上述方法从化合物140制备化合物141的多种溶剂。结果总结在下面的实施例8表1中,其中“Exp.”指试验;“C140”指化合物140;“C141”指化合物141;“Pd/C”指钯碳催化剂,并且10%Pd/C催化剂是59%湿;并且“粗”指以在反应产物混合物中并且在后处理(过滤)之前的参考化合物的面积%HPLC纯度表示的含量测定。

[0343] 实施例8表1

试验 编号	C 140	条件			粗	
		10%Pd/C	溶剂	Rx 时间	C 140	C 141
1	3.6 mmol	2 w/w%	乙醇	16 小时	56.8 A%	31.9 A%
2	3.6 mmol	2 w/w%	二噁烷	16 小时	73.2 A%	21.1 A%
3	3.6 mmol	5 w/w%	二噁烷	16 小时	25.5 A%	72 A%
4	54 mmol	2 w/w%	甲醇	10 小时	0.13 A%	90.1 A%

[0345] 评价用于根据上述方法从化合物140制备化合物141的钯碳催化剂负载量。结果总

结在下面的实施例8表2中,其中“Exp.”指试验;“C140”指化合物140,其中化合物140的纯度为98.4A%;“C141”指化合物141;“粗”指以通过HPLC检测反应产物混合物中并且在后处理(过滤)之前的参考化合物的面积%。

[0346] 实施例8表2

试验	C 140	Pc/C 负载量	粗		
			C 141	杂质 1	杂质 2
1	15 g	2 w/w%	90.1 A%	2 A%	4.1 A%
2	5 g	5 w/w%	95.8 A%	0.6 A%	2 A%
3	166 g	10 w/w%	97.5 A%	0.43 A%	0.77 A%
4	5 g	20 w/w%	98.2 A%	0.18 A%	0.27 A%

[0348] 评价根据上述方法从化合物140制备化合物141的钯碳催化剂的回收和再利用,其中下面试验1至4中的化合物140的起始量为35.9mmol。结果总结在下面的实施例8表3中,其中“Exp.”指试验;“C140”指化合物140,其中化合物140的纯度为98.4A%;“Pd/C”指钯碳催化剂;“粗”指以通过HPLC检测的在反应产物混合物中并且在后处理(过滤)之前的参考化合物的面积%表示的化合物140的含量测定;并且“RT”是指以分钟表示的反应时间。

[0349] 实施例8表3

试验	10%Pd/C	IPC				
		RT: 4.93	RT: 5.21	RT: 5.32	RT: 6.89	RT: 7.39
1	2.0 g, 20 w/w%	98.3 A%	0.69 A%	0.13 A%	0.48 A%	0.1 A%
2	从 Exp.1 回收+0.2 g 新鲜 催化剂	98.2 A%	0.35 A%	0.12 A%	0.71 A%	0.03 A%
3	从 Exp.2 回收+0.2 g 新鲜 催化剂	98 A%	0.47 A%	0.14 A%	0.78 A%	0.08 A%
4	从 Exp.2 回收+0.2 g 新鲜 催化剂	97.9 A%	0.52 A%	0.14 A%	0.91 A%	0.06 A%

[0351] 评价化合物141在多种溶剂中的溶解度。在评价中,将化合物141样品置于1.5mL小瓶中,加入1mL溶剂,并且将混合物在25℃超声处理5分钟。然后将混合物离心,通过微过滤器过滤上层上清液,取出滤液等分试样,用乙腈稀释,过滤,并且注入HPLC柱。结果总结在下面的实施例8表4中,其中化合物141的纯度通过HPLC检测大于98面积%。

[0352] 实施例8表4

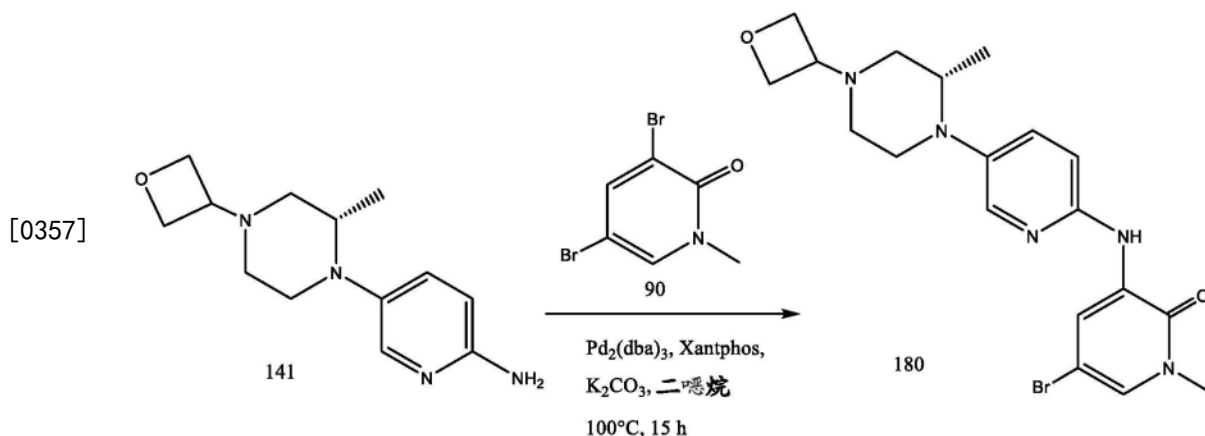
试验	溶剂	溶解度 (mg/mL, 25℃)
1	甲醇	221.4
2	乙醇	153.5
3	水	30.7
4	异丙醇	222.2
5	乙酸乙酯	82.3

6	二氯甲烷	268.7
7	甲苯	20.6
8	叔丁基甲基醚	7.39
9	乙腈	97.7
10	四氢呋喃	175.1
11	甲基四氢呋喃	83
12	石油醚	0.26
13	庚烷	0.32
14	丙酮	153.8
15	二甲基甲酰胺	199.5

[0354] 实施例9

[0355] 化合物180按照图3和4中的反应方案制备。

[0356] 化合物180按照如下从化合物140和化合物90制备：



[0358] 将来自实施例8的化合物141在二噁烷中的溶液(1295.5g, 8.3%含量测定, 433mmol, 1当量)加入反应瓶中。在搅拌下将化合物90(119.5g, 96.7%含量测定, 433mmol, 1当量)和 K_2CO_3 (121g, 99%含量测定, 17.3mmol, 2当量)加入反应瓶中。将反应瓶抽真空, 并且重新充入 N_2 三次。在搅拌下将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 催化剂(9.05g, 99%含量测定, 8.66mmol, 0.02当量)和Xantphos配体(10.2g, 98%含量测定, 17.3mmol, 0.04当量)加入反应瓶中。将反应瓶抽真空, 并且重新充入 N_2 三次, 并且将混合物加热至105-115 $^\circ\text{C}$, 并且将混合物在 N_2 下搅拌24小时。将混合物冷却至65-75 $^\circ\text{C}$, 并且过滤。将收集的固体用热的二噁烷冲洗。将滤液和二噁烷洗涤液合并, 并且在55-65 $^\circ\text{C}$ 浓缩几乎至干, 形成残留物。

[0359] 将甲醇(550mL)与残留物合并, 将该混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌2小时, 将混合物过滤, 收集粗的化合物180, 为固体, 并且将收集的粗的化合物180用冷却的甲醇洗涤。将粗化合物180在55-65 $^\circ\text{C}$ 真空干燥1小时。将粗产物称重并且通过HPLC进行含量测定, 得到151g化合物180, 其纯度为97.6面积%。将粗物质与二噁烷(211g)合并, 并且将混合物加热至回流并且在回流下搅拌15分钟。在保持回流的同时, 将异丙醇(500mL)逐滴加入至混合物中。将混合物冷却至15-25 $^\circ\text{C}$, 并且在该温度搅拌1小时。过滤混合物, 并且用异丙醇冲洗收集的化合物180固体, 并且在60-70 $^\circ\text{C}$ 真空干燥5小时。收集化合物180(188g), 通过HPLC检测纯度为99.1面积%, 含量测定为97.6%, 并且含量测定产率为74.1%。

[0360] 评价用于按照上述方法从化合物141和90制备化合物180的 K_3PO_4 。结果列于以下实施例9表1中,其中“Exp.”指试验;“C141”指化合物141;“C180”指化合物180;“C90”指化合物90;“催化剂”指 $Pd_2(dba)_3$ 催化剂;并且“粗”指以在14.3分钟的反应时间之后和后处理之前的反应产物混合物中的参考化合物的面积%表示的含量测定。

[0361] 实施例9表1

试验	C 141	C 90	碱	IPC		
				C 141	C 90	C 180
1	8 mmol	8 mmol	K_2CO_3 , 2 当量	0.78 A%	3.3 A%	74.9 A%
2	8 mmol	8 mmol	K_3PO_4 , 2 当量	0.74 A%	3 A%	74.6 A%

[0363] 对溶剂二噁烷和甲苯作为用于按照上述方法从化合物141和90制备化合物180的钯催化的偶联反应的溶剂进行评价,其中反应时间为15小时。结果列于以下实施例9表2中,其中对于每个试验,化合物90和141的量为24.2mmol,并且其中催化剂和配体的当量是基于化合物141和90的当量。在表中,“Exp”指试验编号。

[0364] 实施例9表2

试验	溶剂	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	化合物 180		
				量	纯度	产率
1	二噁烷	0.02 当量	0.04 当量	7.4 g	98.9 A%	70.5%
2	甲苯	0.02 当量	0.04 当量	4.7 g	94.8 A%	44.8%

[0366] 评价甲醇对于用于根据上述方法从化合物141和90制备化合物180的钯催化的偶联反应的作用。结果列于以下实施例9表3中,其中对于试验1至3,化合物90和141的量为34.6mmol,并且对于试验4为2mmol。在表中,“Exp”指试验编号;并且“RT”指反应时间。

[0367] 实施例9表3

试验	MeOH 残留	IPC		
		化合物 141	化合物 180	化合物 90
		RT = 4.95 分钟	RT = 9.58 分钟	RT = 9.37 分钟
1	0.1 w/w%	1.13 A%	76 A%	4.48 A%
2	0.5 w/w%	2.22 A%	72.6 A%	10.8 A%
3	1 w/w%	2.38 A%	75.7 A%	3.22 A%
4	5 w/w%	10 A%	74.2 A%	10.2 A%

[0370] 通过控制反应体系中的甲醇水平,可以从化合物141的溶液制备化合物180,并且不用分离作为残留物的化合物141。

[0371] 在多种溶剂中评价化合物180的溶解度。在评价中,将化合物180样品置于1.5mL小瓶中,加入1mL溶剂,并且将该混合物在25℃超声处理5分钟。然后将混合物离心,通过微过滤器过滤上层上清液,取出滤液等分试样,用乙腈稀释,过滤,并且注入HPLC柱。结果总结在下面的实施例9表4中,其中化合物180的纯度通过HPLC检测大于98面积%。

[0372] 实施例9表4

[0373]

试验	溶剂	溶解度(mg/mL, 25°C)
1	甲醇	1.35
2	乙醇	1.52
3	水	0.52
4	异丙醇	2.65
5	乙酸乙酯	4.53
6	二氯甲烷	50.6
7	甲苯	9.81
8	叔丁基甲基醚	1.25
9	乙腈	2.3
10	四氢呋喃	24
11	甲基四氢呋喃	7.19
12	石油醚	0.03
13	庚烷	0.03
14	丙酮	3.73
15	二甲基甲酰胺	20.8
16	二噁烷	44.7

[0374] 在多个试验中,化合物180 (5g, 94.3A%) 从多种溶剂体系中结晶。结果总结在下面的实施例9表5中。

[0375] 实施例9表5

[0376]

试验	溶剂(mL)	溶剂(mL)	结晶的化合物 180		
			重量	含量测定	产率
1	DCM (10 mL)	MeOH (50 mL)	4.3 g	96.4 A%	87.9%
2	DCM (6.25 mL)	MeOH (37.5 mL)	4.38 g	95.8 A%	89%
3	二噁烷(9 mL)	EtOH (22 mL)	4.27 g	94.9 A%	85.9%
4	二噁烷(7 mL)	i-PrOH (21 mL)	4.61 g	94.9 A%	92.8%

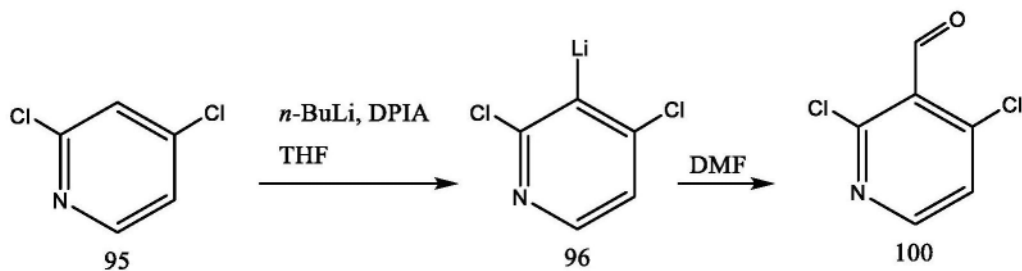
[0377] 实施例10

[0378] 在实施例10中,化合物200按照图1和2中所述方法制备。

[0379] 实施例10A

[0380] 化合物100按照如下从化合物95制备:

[0381]



[0382] 在制备化合物100的第一种方法中, $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.5M $n\text{-BuLi}$,在己烷中,50.9kg, 1.1当量,加入速率为44.3g/分钟) 和DIPA溶液 (二异丙胺26.7kg,在70.6kg THF中,1.58当

量,加入速率为84.7g/分钟)通过Y-混合器(不锈钢,混合器I)泵入管式反应器中,在-30℃停留时间为20-30秒。将得到的BuLi/DIPA混合物和化合物95的溶液(2,4-二氯吡啶24.7kg,在45.9kg THF中,1.0当量,加入速率61.4g/分钟)通过Y-混合器(不锈钢,混合器II)泵入第二管式反应器中,在-30℃停留时间为20-30秒,形成锂化的2,4-二氯吡啶化合物96的溶液。将化合物96溶液和DMF溶液(二甲基甲酰胺34.2kg,2.8当量,加入速率29.1g/分钟)通过Y-混合器(不锈钢,混合器III)泵入第三管式反应器中,在-30℃停留时间为20-30秒。将反应混合物流过出口并且收集在0-5℃的猝灭反应器中,其中预先填充猝灭溶液(200.9kg的17% HCl溶液,5.5当量)。

[0383] 将猝灭的溶液在20-25℃加热,并且分离各相。将水层与甲苯(171.3kg)混合,并且分离各相。合并两个有机层,并且用盐水和水洗涤。将有机层在50-60℃浓缩并且冷却至40℃。缓慢加入庚烷(260.9kg),同时保持温度为40℃。在加入庚烷期间形成浓稠浆液。将其冷却并且-20至-15℃老化2小时。将产物在完全真空下干燥($T_j \leq 40^\circ\text{C}$)。得到22.05kg化合物100(从2,4-二氯吡啶计算为75%产率),为褐色固体。

[0384] 在制备化合物100的第二种方法中,在500L不锈钢反应器中在-30至-15℃历经60分钟在搅拌中将n-BuLi(2.5M,在己烷中,90.3kg,332.0mol,1.4当量)逐滴加入至DIPA(37.8kg,373.6mol,1.58当量)在100.0kg THF的溶液中。将反应混合物在-30至-15℃搅拌1-1.5小时,然后冷却至-85至-75℃。历经约60分钟,在低于-70℃的温度,将化合物95(35.0kg,236.5mol,1.0当量)在65.0kg THF中的溶液逐滴加入至该溶液中。将所得溶液在-80至-70℃搅拌1-2小时。然后将反应混合物冷却至-90℃至-85℃,历经约30-60分钟在低于-70℃加入DMF(24.5kg,335.2mol,1.4当量)。将反应溶液加入到HCl水溶液(16.9w%,284.0kg)中,用于在低于20℃猝灭。将猝灭的溶液用乙酸乙酯萃取三次(95.0kg+95.0kg+35.0kg)。将合并的有机层用盐水(100.0kg)洗涤,并且用 Na_2SO_4 (30.0kg)干燥。

[0385] 合并三批有机相,并且在减压下在60-65℃浓缩至100L体积。然后将残留物冷却至35-40℃并且加入石油醚(260.0kg)。将混悬液在低于20℃搅拌1小时,离心并且在40℃真空干燥4小时,得到101.4kg所需产物,为灰白色固体,GC纯度为99.89%,qNMR为96.65w%,产率为69.9%。

[0386] 评价温度和HCl浓度对化合物95、96和100的影响。结果报告在以下实施例10表1中,其中“Exp.”指试验编号,“Temp”指以℃表示的反应温度,“Amt HCl”指HCl体积(以升表示)与化合物95重量(以kg表示)的比,“[HCl]”指HCl浓度(摩尔),“C 95”指以面积%表示的化合物95HPLC纯度,“C96”指以面积%表示的化合物96HPLC纯度,并且“C 100”指以面积%表示的化合物100HPLC纯度。

[0387] 实施例10表1

[0388]

试验	温度(°C)	Amt HCl	[HCl]	C 95	C 96	C 100
1a	-10 至 0	5 V	5 M	1.2 A%	87.2 A%	2.8 A%
1b			8 M	1.3 A%	82.2 A%	4.5 A%
1c			12 M	1.3 A%	72.3 A%	8.8 A%
1d		7 V	5 M	1.2 A%	90.3 A%	1.7 A%
1e			8 M	1.3 A%	79.6 A%	5.2 A%
1f			12 M	0.9 A%	74.3 A%	4.7 A%
1g		10 V	5 M	1.6 A%	88.9 A%	1.7 A%
1h			8 M	0.9 A%	82.5 A%	6.8 A%
1i			12 M	1.4 A%	73.3 A%	7.5 A%
2a	0 至 15	5 V	5 M	1.1 A%	85.3 A%	3.6 A%
2b			8 M	0.9 A%	80.6 A%	4.2 A%
2c			12 M	1.9 A%	72.9 A%	8.7 A%
2d		7 V	5 M	0.9 A%	89.2 A%	1.2 A%
2e			8 M	1.3 A%	86.4 A%	5.6 A%
2f			12 M	1.8 A%	74.3 A%	7.2 A%
2g		10 V	5 M	0.9 A%	88.1 A%	2.5 A%
2h			8 M	1.6 A%	84.4 A%	2.6 A%
2i			12 M	1.3 A%	79.3 A%	6.0 A%
3a	10 至 25	5 V	5 M	1.1 A%	80.9 A%	3.3 A%
3b			8 M	1.3 A%	79.2 A%	7.9 A%
3c			12 M	1.1 A%	74.0 A%	9.2 A%
3d		7 V	5 M	0.9 A%	81.9 A%	2.9 A%
3e			8 M	1.1 A%	74.4 A%	7.2 A%
3f			12 M	1.3 A%	71.0 A%	8.8 A%
3g		10 V	5 M	1.4 A%	82.6 A%	3.1 A%
3h			8 M	0.9 A%	71.2 A%	5.7 A%
3i			12 M	1.3 A%	74.3 A%	7.7 A%

[0389] 实施例10A-1

[0390] 化合物100的可选择的制备方法如下(根据与实施例10A中所示相同的一般反应方案,从化合物95开始):

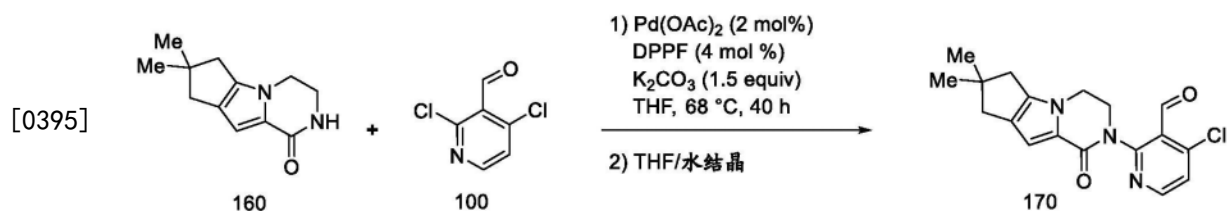
[0391] 将n-BuLi溶液(2.5M n-BuLi,在己烷中,467.9kg,1.1当量)和DIPA溶液(二异丙胺245.2kg,在648.7kg THF中,1.58当量)通过Y-混合器泵入管式反应器中(不锈钢,混合器I),在-20℃至0℃的停留时间为20-30秒。将得到的混合物和化合物95溶液(2,4-二氯吡啶227kg,在421.4kg THF中,1.0当量)通过Y-混合器(不锈钢,混合器II)泵入第二管式反应器中,在-30℃至-20℃的停留时间为20-30秒,形成锂化的2,4-二氯吡啶化合物96的溶液。将化合物96溶液和DMF溶液(二甲基甲酰胺313.9kg,2.8当量)经Y-混合器(不锈钢,混合器III)泵入第三管式反应器,在-30℃至-20℃的停留时间为20-30秒。将反应混合物经接口流

入,并且在0-5℃在猝灭反应器中收集,其中猝灭溶液(1847kg的17% HCl 溶液,5.5当量)预先装入。

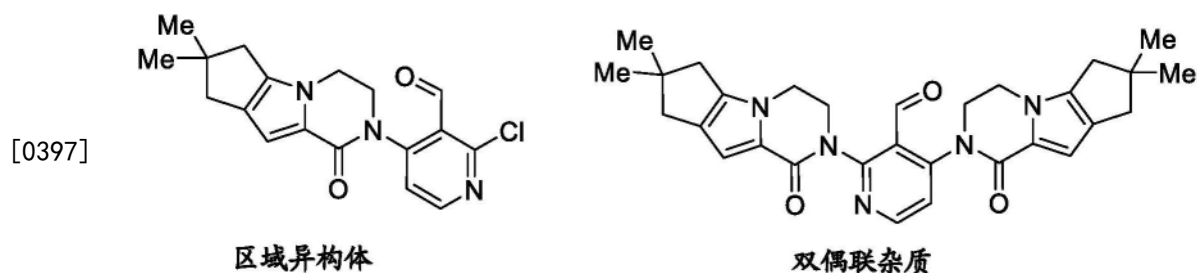
[0392] 将猝灭的溶液在20-25℃加热,并且分离各相。将水层与甲苯(1574kg)混合,并且分离各相。将两个有机层合并,并且用盐水(2.3V)洗涤,用4.8% NaHCO_3 (5V)和水(0.8V)洗涤两次。将有机层在至多60℃浓缩,并且冷却至40℃。缓慢加入庚烷(2398kg),保持40℃的温度。庚烷加入期间形成浓稠浆液,随后将其冷却并且在-20至约-15℃老化2小时。过滤浆液,用甲苯(30.8kg)和庚烷(153.7kg)的混合物洗涤,然后用己烷(171.8kg)洗涤。将产物在全真空($T_j \leq 30^\circ\text{C}$)下干燥12小时。得到234.6kg化合物100(86.9%产率,从2,4-二氯吡啶计算),为浅黄色固体。

[0393] 实施例10B

[0394] 化合物170按照如下从化合物160和100制备:



[0396] 将碳酸钾(20.3g,1.5当量,147mmol)、化合物100(19g,1.1当量,108mmol)、化合物160(20g,1当量,97.9mmol)、DPPF配体(2.2g,0.04当量,3.9mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化剂(0.44g,0.02当量,2mmol)加入反应器中。在搅拌中将THF(200mL,10mL/g)加入至反应器中。将反应器抽真空,并且充入 N_2 三次,然后将内容物在回流下加热至68℃。将反应器在22小时取样,并且化合物160内容物经HPLC检测为0.9面积%。将反应器内容物冷却至65℃,并且历经4小时将水(200mL,10mL/g)加入至反应器,随后将反应器内容物在20℃保持最少3小时。将反应器内容物过滤,并且收集化合物170,为固体。将固体化合物170用THF/水(1:1混合物,200mL,10mL/g)冲洗。将洗涤的固体在真空下在22℃用 N_2 冲扫干燥最少3小时。得到84%产率,具有经HPLC(245nm)检测99面积%、79ppm Pd和0.2%炽灼残渣(“ROI”)。关于杂质,发现0.51A%区域异构体和0.33%双偶联产物:



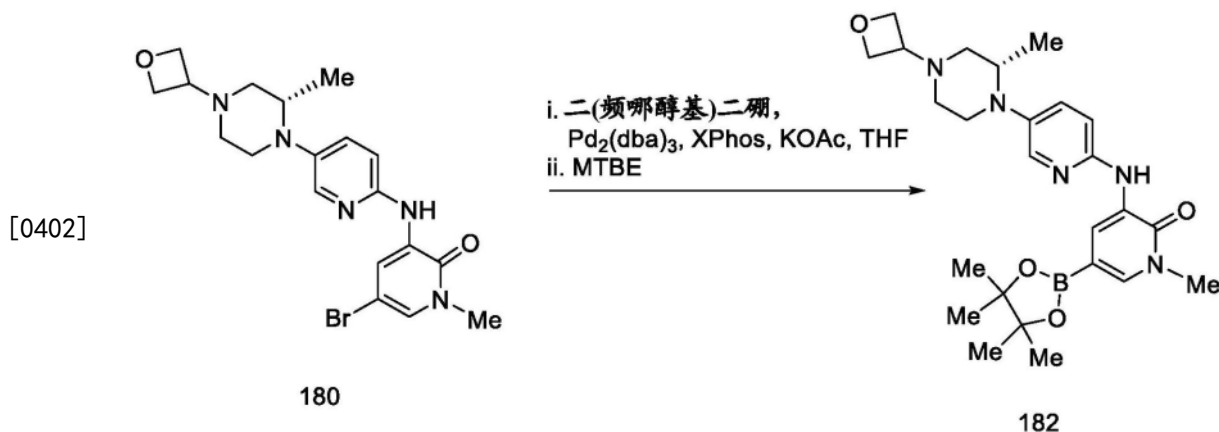
[0398] 以40g规模(基于化合物160)重复该方法。使用化合物100(1.1当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.02当量)、在THF中的dppf(0.04当量,10mL/g)在68℃进行偶联反应28小时以达到98.4%的转化。历经3小时向反应混合物中加入水(350mL)并且在65℃老化10小时,在1.5小时内冷却至20℃并且老化16小时。过滤并且干燥后,得到浅褐色固体化合物170(57.2g,85%,98.6A%,0.55A%区域异构体,0.48A%双偶联杂质,87ppm Pd和0.3%ROI)。

[0399] 以609g规模(基于化合物160)重复该方法。将碳酸钾(0.6114kg,1.5当量,4.34mol)、化合物100(0.7769kg,1.5当量,4.41mol)、化合物160(0.6099kg,1当量,

2.99mol)、DPPF配体(0.0662kg,0.04当量,0.119mmol)。将Pd(OAc)₂催化剂(0.0137kg,0.02当量,0.061mmol)加入隔离器中。将反应器抽真空并且用N₂填充三次并且装入隔离器的内容物。在搅拌下将THF(10.35kg,20L/kg)加入至反应器中。将反应器内容物加热至68℃,回流。在40小时对反应器取样,并且通过HPLC检测化合物160的含量为0.3面积%。将反应器内容物冷却至65℃并且历经3小时将水(6.01kg,10L/kg)加入至反应器中,然后将反应器内容物在20℃保持最少3小时。过滤反应器内容物,并且收集化合物170,为固体。用THF/水(1:1混合物,6L,10mL/g)冲洗固体化合物170。将洗涤过的固体在真空下用N₂吹扫在22℃干燥最少10小时。获得84%产率(0.8576kg),通过HPLC(245nm)检测为99.2A%,24ppm Pd和小于0.1%ROI。

[0400] 实施例10C

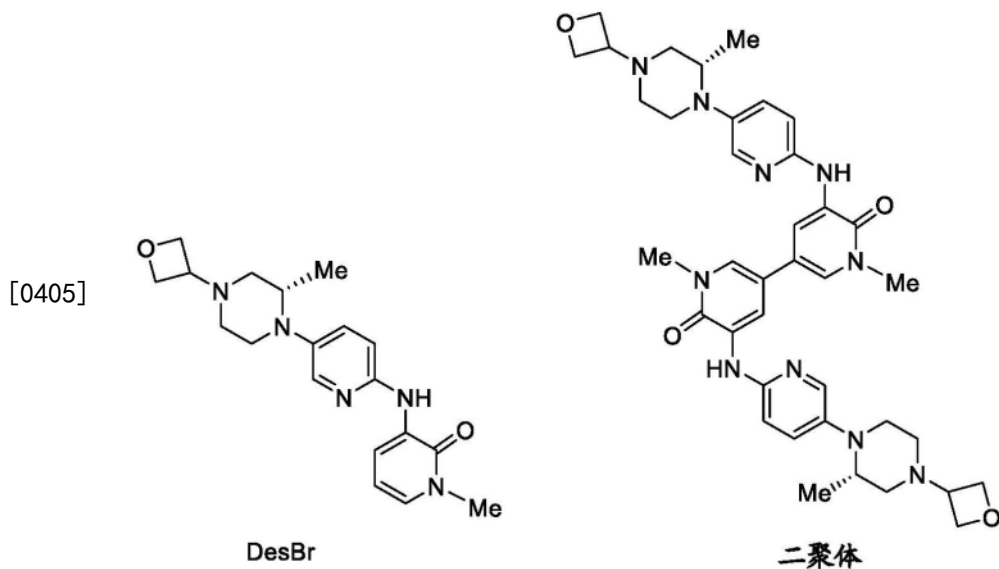
[0401] 化合物182按照如下从化合物180制备:



[0403] 将化合物180 (1.2kg, 2.763mol, 1当量)、双(频哪醇基)二硼 (1.052kg, 4.145mol, 1.5当量)、KOAc (0.542kg, 5.526mol, 2当量) 加入惰性反应器中。将过量的THF (15L) 加入到保持容器中, 并且用N₂在表面吹扫至少1小时以形成脱气的THF。在搅拌下将脱气的THF (9.78kg, 11L) 加入至反应器中。将Pd₂(dba)₃ (6.52g, 6.91mmol, 0.0025当量)、XPhos (8.15g, 16.58mmol, 0.006当量) 和脱气的THF (0.445kg, 0.5L) 在搅拌下合并, 在催化剂制备容器中形成混合物。然后在搅拌下将催化剂混合物加入至反应器中。将反应器的内容物用N₂吹扫表面至少1小时。将反应器的内容物加热至60至70℃并且老化最少12小时。将反应器的内容物取样, 并且通过HPLC评价检测化合物170的含量, 并且反应继续直至通过HPLC检测化合物170的含量为0.9面积%。将反应器内容物冷却至20至30℃以形成包含化合物182的粗反应混合物。将水 (3.6kg, 3L/kg) 加入至反应器中, 并且将反应器内容物搅拌最少10分钟。从反应器中除去水层。保留在反应器中的有机层可以任选用盐水洗涤。将反应器内容物加热至55至65℃并且真空蒸馏至4L (3.3L/kg)。将THF (7.11kg, 8L, 6.7L/kg) 加入反应器中, 并且将反应器内容物加热至55至65℃并且真空蒸馏至4L (3.3L/kg)。重复THF/蒸馏步骤。必要时, 可以进一步重复THF/蒸馏步骤, 以将反应器内容物中的水含量降低至不超过3%。将反应器内容物通过硅藻土 (0.2kg) 过滤, 然后用THF冲洗 (1.1kg, 1.2L, 1L/kg) 以产生包含化合物182的滤液。将滤液加热至55至65℃并且在至少40℃的温度真空蒸馏至2至3L的减少体积。将MTBE (8.9kg, 10L/kg) 加入减少体积中, 并且将所得混合物在至少40℃的温度真空蒸馏至2至3L的减少体积。将MTBE (8.9kg, 10L/kg) 加入减少体积中, 并且将包含化合物182的所得

混合物在50至60℃老化2小时,然后冷却至0至10℃并且老化最少2小时。过滤混合物,并且收集化合物182为滤饼。将滤饼用MTBE (1.86kg, 2L/kg) 洗涤两次。将分离的化合物182固体在减压下在50℃用N₂吹扫干燥最少15小时,以提供化合物182 (1.334kg, 90.3w/w%, 6.2wt% THF, 2wt% MTBE, 1.2% ROI, 90.6% 产率)。

[0404] 主要杂质为如下的DesBr杂质和二聚体杂质:

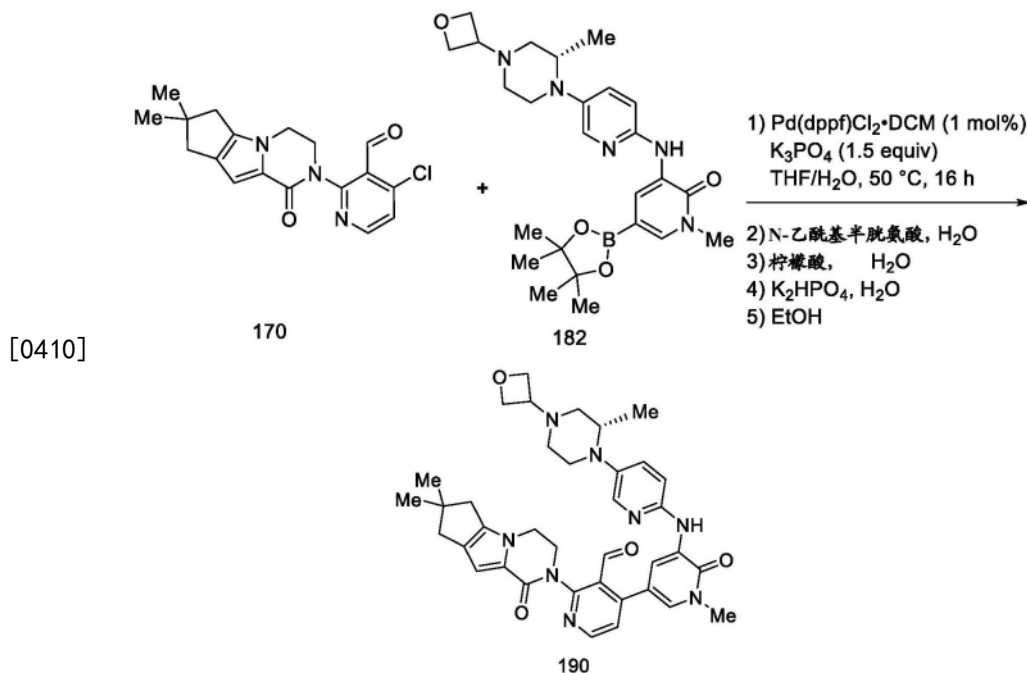


[0406] 粗反应混合物含有0.5%-1%DesBr和0.1%-0.5%二聚体,并且分离的固体含有0.1%-0.4%DesBr和0-0.1%二聚体。

[0407] 在没有加入MTBE和蒸馏步骤的情况下,重复上述从化合物170制备化合物180的方法。化合物180在92.7w/w%下包含2.4wt% THF、6.7wt% MTBE,得到0.6% ROI和90.1%的产率。

[0408] 实施例10D

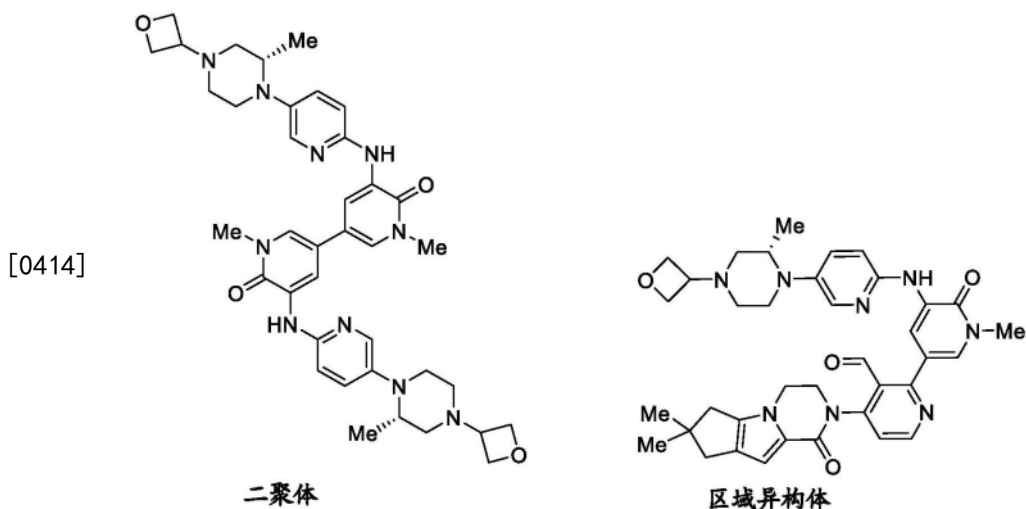
[0409] 化合物190按照如下从化合物170和182制备:



[0411] 在第一次评价中,将化合物170 (50g,144mmol,1当量) 和化合物182 (83.51g,158.4mmol,1.1当量) 加入至反应器中,并且通过从真空至N₂循环三次将反应器惰性化。将磷酸三钾一水合物 (51.79g,216mmol,1.5当量) 和水 (100mL,100g,2mL/g) 加入至容器中以形成溶液,并且通过从真空至N₂循环三次使容器惰性化。在N₂下将磷酸钾溶液加入至反应器中,通过从真空至N₂循环三次使容器惰性化,并且将反应器内容物搅拌最少10分钟。将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物 (1.2g,0.01当量,1.44mmol) 加入至反应器中,并且通过从真空至N₂循环三次使容器惰性化。将反应器内容物加热至45至55℃最少8小时,以形成粗化合物190。16小时后取样,并且显示化合物170少于0.1面积%。

[0412] 将反应器内容物冷却至20至25℃,将6重量%的N-乙酰基-L-半胱氨酸 (100mL,约0.25当量) 加入至反应器中,并且将反应器内容物搅拌至少15分钟。分离水相并且从反应器中取出,在反应器中留下有机相。在搅拌下将有机相与26重量%盐水溶液 (100mL,2mL/g) 合并。分离水相并且从反应器中取出,在反应器中留下有机相。将反应器内容物在45至60℃在真空下蒸馏至250mL (5mL/kg)。

[0413] 将THF (250mL,5mL/g) 加入到反应器中,并且将反应器内容物在45至60℃在真空下蒸馏至250mL (5mL/kg)。重复加入THF和蒸馏步骤,除非最终体积为300mL (6mL/g)。将THF (200mL,4mL/g) 加入至反应器中,并且发现反应器内容物的水含量为1.7%。将反应器内容物冷却至35至45℃,将Ecsorb C-948活性炭 (10g,20%g/g) 加入至反应器中,将反应器内容物在35至45℃搅拌16小时。将反应器内容物冷却至15至25℃并且将反应器内容物通过硅藻土过滤。用THF (50mL,1mL/g) 经过滤器将反应器冲洗三次。合并滤液,在反应器中加热至55至65℃,并且在真空下蒸馏至250mL。将乙醇 (250mL,5mL/g) 加入到反应器中,然后在45至65℃在真空下蒸馏至250mL。重复该步骤。将乙醇 (250mL,5mL/g) 加入至反应器中,然后蒸馏至450mL。观察到沉淀的化合物190固体。此时可以任选加入化合物190晶种。对反应器内容物的THF/乙醇比进行含量测定,并且结果为0.5%。将反应器内容物在55至65℃老化至少2小时,将内容物历经2小时冷却至15至25℃,并且将内容物在15至25℃老化最少6小时以结晶化合物190。通过过滤收集结晶的化合物190。将收集的化合物190固体用乙醇 (100mL,2mL/g) 洗涤三次。将化合物190固体在45至55℃真空干燥至少16小时,得到88.7g化合物190 (93%产率),99.6面积%纯度,98.7w/w%,0.18面积%二聚体杂质和0.08面积%区域异构体杂质。二聚体和区域异构体结构如下:

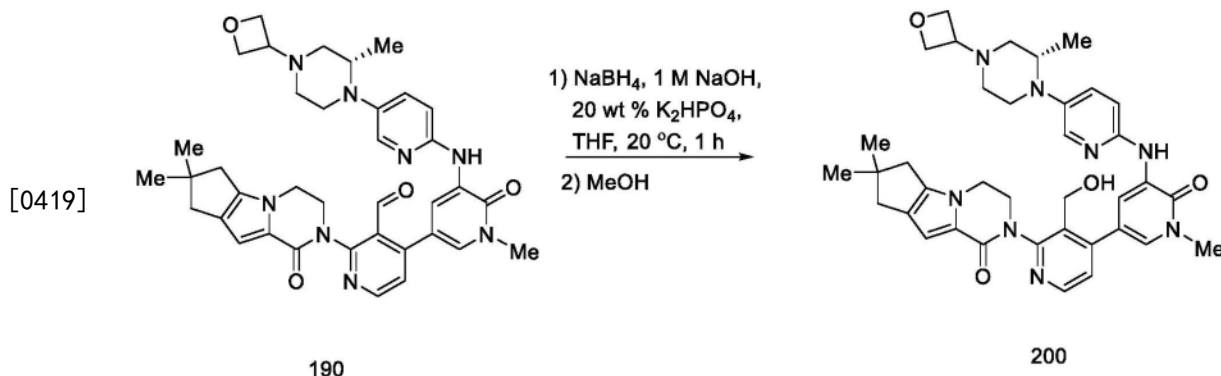


[0415] 在第二次评价中,粗化合物190通常根据上述第一次评价的方法制备,从0.75kg化合物170开始。在16小时之后和后处理之前采集的样品表明小于0.1面积%的化合物170。粗化合物190如下进行后处理。将反应器内容物冷却至20至25℃,将6重量%的N-乙酰基-L-半胱氨酸(1.5L,1.5kg,约0.25当量)加入至反应器中,并且将反应器内容物搅拌至少15分钟。分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。将5wt%柠檬酸水溶液(0.75L,0.75kg,1L/kg)加入至反应器中。在搅拌下将26wt%盐水溶液(0.75L,0.9kg,1L/kg)加入到反应器中。分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。在搅拌下将26wt%盐水溶液(2.25L,2.7kg,3L/kg)加入到反应器中。分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。在搅拌下将26wt%盐水溶液(1.5L,1.8kg,2L/kg)加入到反应器中。分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。将60wt%K₂HPO₄水溶液(0.75L,1L/kg)和26wt%NaCl水溶液(2.25L,2.7kg,3L/kg)加入至反应器中,并且搅拌内容物最少10分钟。分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。

[0416] 将THF(7.5L,10L/kg)加入至反应器中,并且将反应器内容物加热至55至65℃并且在真空下蒸馏至6L。将THF(3.75L,5L/kg)加入至反应器中,并且将反应器内容物在真空下蒸馏至6L。将反应器内容物冷却至30至40℃并且通过硅藻土过滤。用THF(1.5L,1.35kg,2L/kg)将反应器经过滤器冲洗。合并滤液,并且在反应器中加热至55至65℃并且在真空下蒸馏至4L。将乙醇(5.25L,4.14kg,7L/kg)加入至反应器中,然后在45至65℃真空蒸馏至4L。重复该步骤,除非蒸馏至6L。观察到沉淀的化合物190固体。此时可以任选加入化合物190晶种。将乙醇(5.25L,4.14kg,7L/kg)加入至反应器中,然后在45至65℃真空蒸馏至6L。对反应器内容物的THF/乙醇比进行含量测定,并且结果为0.1%。将反应器内容物在55至65℃老化至少1小时,将内容物历经4小时冷却至15℃,并且将内容物在15℃老化最少6小时以使化合物190结晶。通过过滤收集结晶的化合物190。将收集的化合物190固体用乙醇(1.5L,1.18kg,2L/kg)洗涤三次。将化合物190固体在45至55℃真空干燥至少16小时,得到1.26kg化合物190(88%产率),99.4面积%纯度,98.3w/w%,0.15面积%二聚体杂质和0.04面积%区域异构体杂质。

[0417] 实施例10E

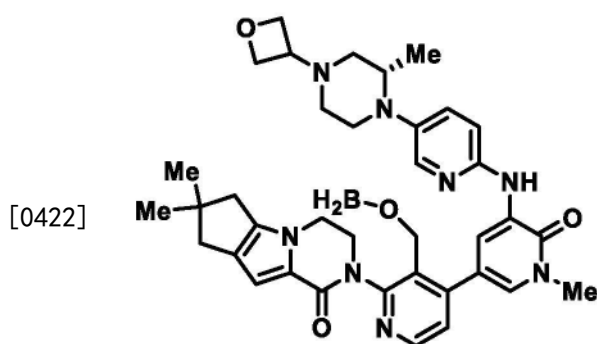
[0418] 化合物200按照如下从化合物190制备:



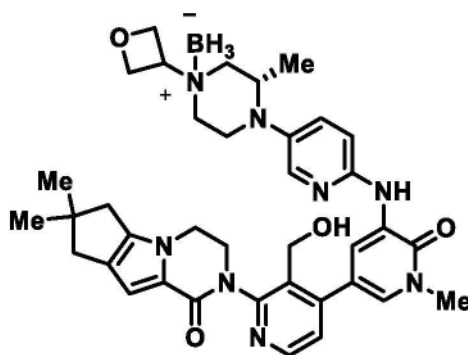
[0420] 将化合物190(1.16kg,1.75mol,100重量%)加入至反应器中。将THF(7.2L,6L/kg)在容器下表面用N₂吹扫至少30分钟以形成脱气的THF。在搅拌下将脱气的THF加入至反应器中。将20重量%K₂HPO₄(0.6L,0.5L/kg)在容器下表面用N₂吹扫最少15分钟,然后加入至反应

器中,然后在20至26℃搅拌至少20分钟。将氢氧化钠1M水溶液(0.6L,0.5kg)在容器下表面用N₂吹扫最少20分钟,然后将硼氢化钠(34.2g,0.5当量,0.91mol)与氢氧化钠合并。然后将氢氧化钠/硼氢化钠混合物加入至反应器中,同时保持反应器内容物为20-30℃。将反应器内容物在N₂覆盖下在20至26℃搅拌至少1小时,以产生包含粗化合物200的混合物。混合物中化合物190的浓度为0.1面积%。

[0421] 将16wt%KH₂PO₄水溶液(1.44L,1.2L/kg)加入至容器中并且用N₂在下表面用N₂吹扫至少15分钟以形成脱气溶液。将包含粗化合物200的混合物在反应器中加热至25至35℃,并且将脱气的KH₂PO₄溶液在25至35℃加入至反应器中,然后加热至35至45℃并且在该温度下搅拌至少1小时。将温度降至20至26℃,并且分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。将15重量%NaCl水溶液(3.6L,3L/kg)加入至反应器中,将内容物加热至45至55℃,并且将内容物搅拌至少1小时。对反应器内容物进行取样并且评价硼烷加合物含量,其被测定为0.1面积%,其中认为硼烷加合物具有以下结构:



硼烷加合物 1



硼烷加合物 2

[0423] 将反应器内容物冷却至20至26℃,并且分离水相并且从反应器中除去,在反应器中留下有机相。将反应器内容物加热至35至45℃并且通过硅藻土过滤。用THF(2.4L,2L/kg)将反应器经过滤器冲洗。将滤液在反应器中合并,并且在35至40℃真空蒸馏至总体积为3L/kg。将甲醇(8.4L,7L/kg)和化合物200晶种(6.1g,0.5wt%,在50mL甲醇的浆液中)加入至反应器中,并且将反应器内容物在30至40℃老化1小时。将反应器内容物在真空下蒸馏至总体积为5L/kg。将反应器内容物加热至55℃并且老化至少1小时,然后历经4小时冷却至15℃。将反应器内容物在15℃保持至少6小时以使化合物200结晶。过滤反应器内容物以收集化合物200固体,并且将反应器在过滤器上过滤洗涤收集的化合物200固体,用甲醇(2.4L,2L/kg)洗涤两次。将化合物200固体在真空下用N₂吹扫干燥12小时,得到粗化合物200(991.2g,85.2%分离产率)。

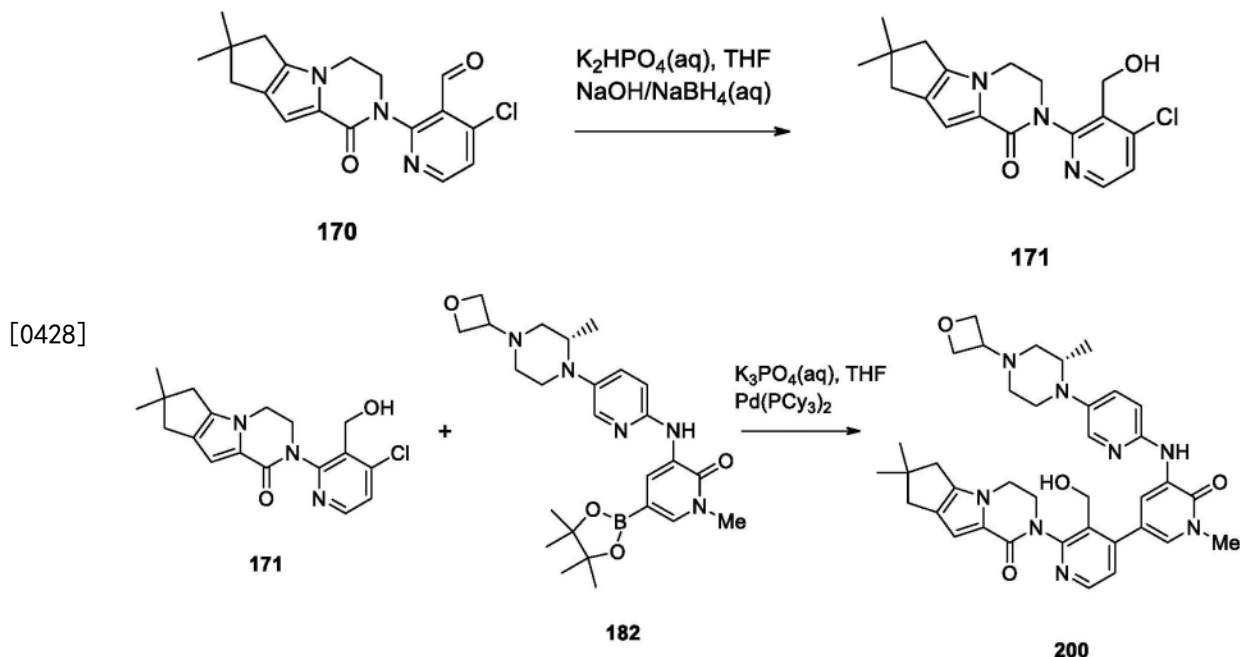
[0424] 实施例10F

[0425] 将粗化合物200(0.778kg,1.17mol)、乙醇(4.14kg,6.75L/kg)和甲苯(1.52kg,2.25L/kg)加入至反应器中并且开始搅拌。粗化合物200的含量测定为98.4w/w%,并且经HPLC检测的纯度为99.6面积%。将反应器内容物加热至65至85℃直至获得澄清溶液。将溶液冷却至60至70℃并且将化合物200晶种(7.4g,1wt%,在200mL乙醇中)加入至反应器中。将反应器内容物老化至少1小时,并且向反应器中加入乙醇(10.24kg,15L/kg)最少2小时。将反应器内容物历经最少4小时冷却至5至15℃并且保持过夜以使化合物200结晶。过滤结

晶的化合物200,并且将收集的化合物200固体在真空下用N₂吹扫在50℃干燥22小时,得到纯化的化合物200 (641.5g, 82.4%产率)。通过HPLC检测,纯化的化合物200的含量测定为97.6w/w%,纯度为99.9面积%。

[0426] 实施例11

[0427] 可选择的是,化合物200可以按照如下从化合物170和化合物182制备:



[0429] 向500mL双夹套反应器中加入化合物170 (100g, 291mmol, 1.00当量) 和THF (8600mL)。向该搅拌的悬浮液中加入磷酸氢二钾 (23.8g, 136mmol, 0.469当量) 和水 (42.5mL)。将混合物加热至58℃, 并且历经40分钟加入12%w/w NaBH₄ (水溶液) / 40%w/w在NaOH中 (水溶液) (27.5g, 20.0mL, 87.3mmol, 0.30当量)。在反应完成后 (通常2-3小时), 通过加入85%的磷酸水溶液 (30.8g, 18.3mL, 267mmol, 0.918当量) 猝灭混合物。将混合物用水 (50mL) 和甲苯 (290mL) 稀释并且搅拌10分钟。分离各相, 将有机层用1M氢氧化钠水溶液 (40mL) 洗涤, 并且分离各层。在大气压下将有机层溶剂交换为甲苯, 并且将所得悬浮液冷却至0℃。滤出晶体, 用每次115mL甲苯洗涤两次并且在减压下干燥。分离出化合物171, 为灰白色晶体, 产率78%。

[0430] 在惰性气氛下向100mL双夹套反应器中加入化合物171 (10.0g, 28.9mmol, 1.00当量)、化合物182 (15.3g, 31.8mmol, 1.10当量)、磷酸三钾 (9.21g, 43.4mmol, 1.10当量)、THF (71mL) 和水 (20mL)。通过重复真空-氮气循环在搅拌下将混合物脱气。加入Pd (PCy₃)₂ (193mg, 0.289mmol, 1.00mol%) 的THF (5mL) 溶液。将混合物加热至50℃并且在该温度下搅拌直至达到所需的转化。将反应混合物冷却至45℃并且加入N-乙酰基半胱氨酸 (1.18g, 7.23mmol, 0.25当量) 的水 (60mL) 溶液。搅拌30分钟后, 分离各层, 并且将有机层用每次16mL NaOH 1M水溶液洗涤两次, 并且用水 (33mL) 洗涤一次。通过THF蒸馏将有机层以恒定体积在300毫巴共沸干燥, 随后在45℃经炭过滤。在溶剂交换为乙醇后, 观察到化合物200的结晶。滤出晶体并且减压干燥, 得到13.4g (70%产率) 化合物200, 为灰白色晶体。

[0431] 尽管为了清楚理解的目的, 已经通过说明和实施例更详细地描述了前述发明, 但是描述和实施例不应被解释为限制本发明的范围。因此, 可以认为所有合适的修改和等价

方式均落入由所附权利要求定义的本发明的范围内。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地通过引用整体并入。

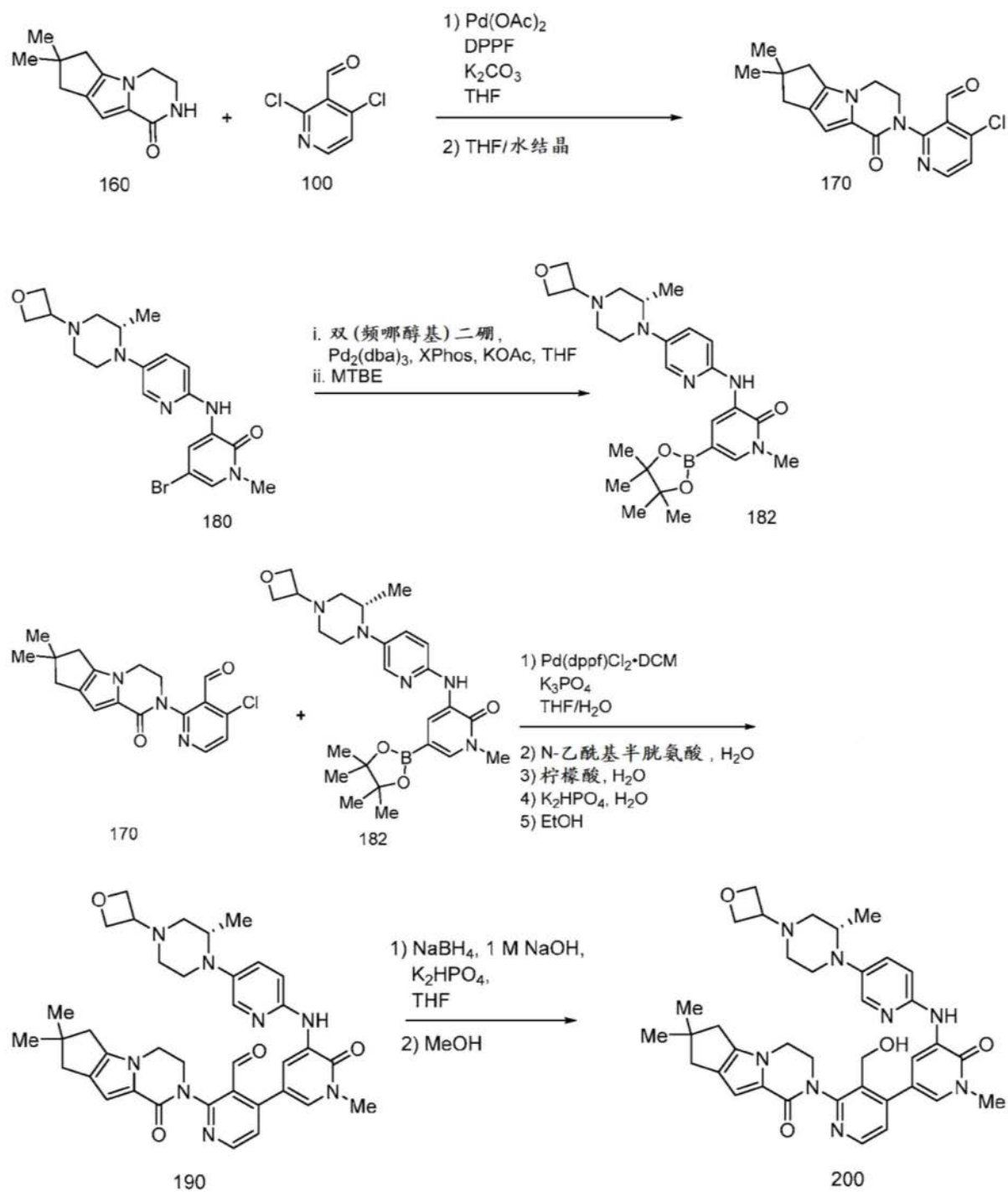


图1

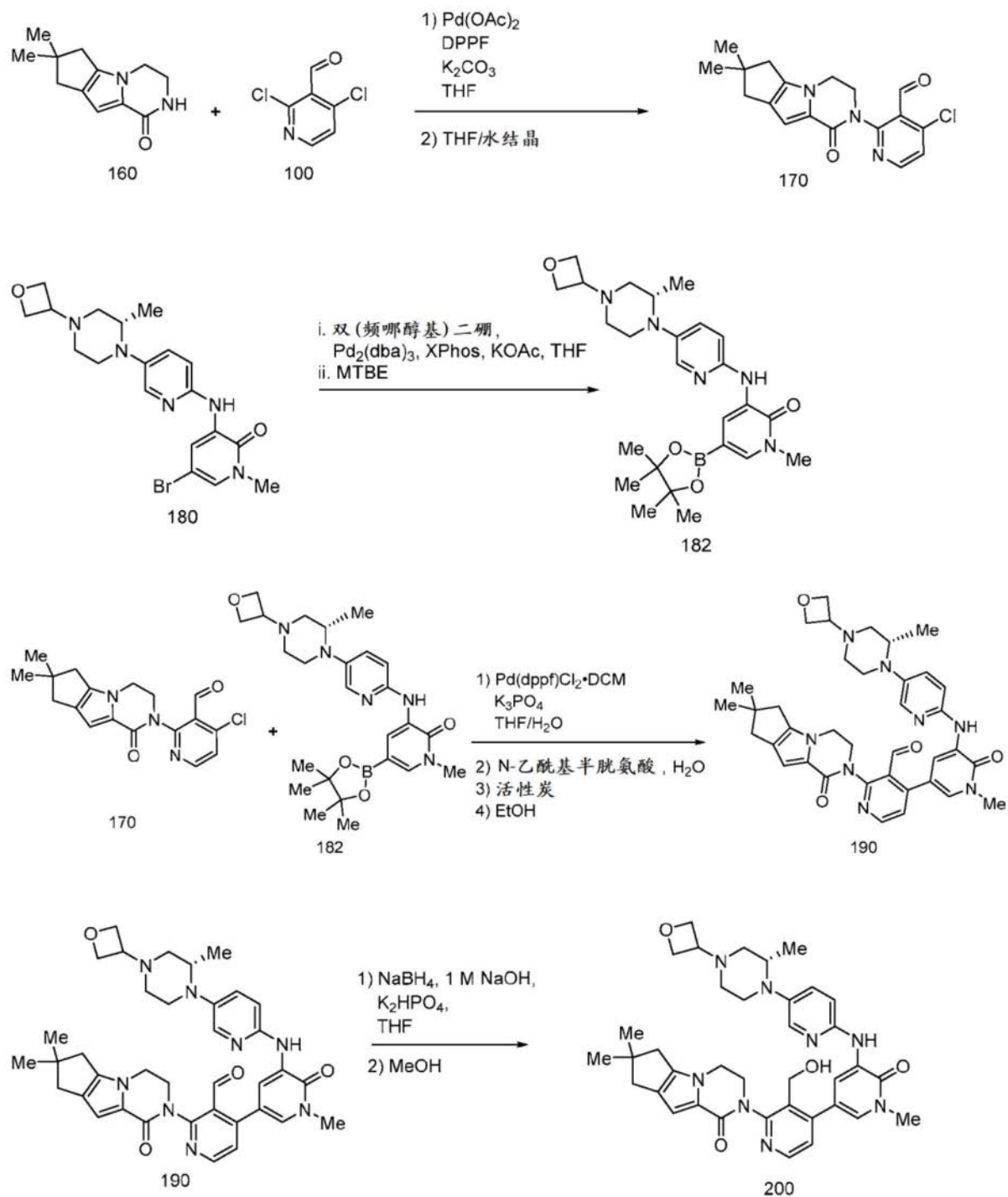


图2

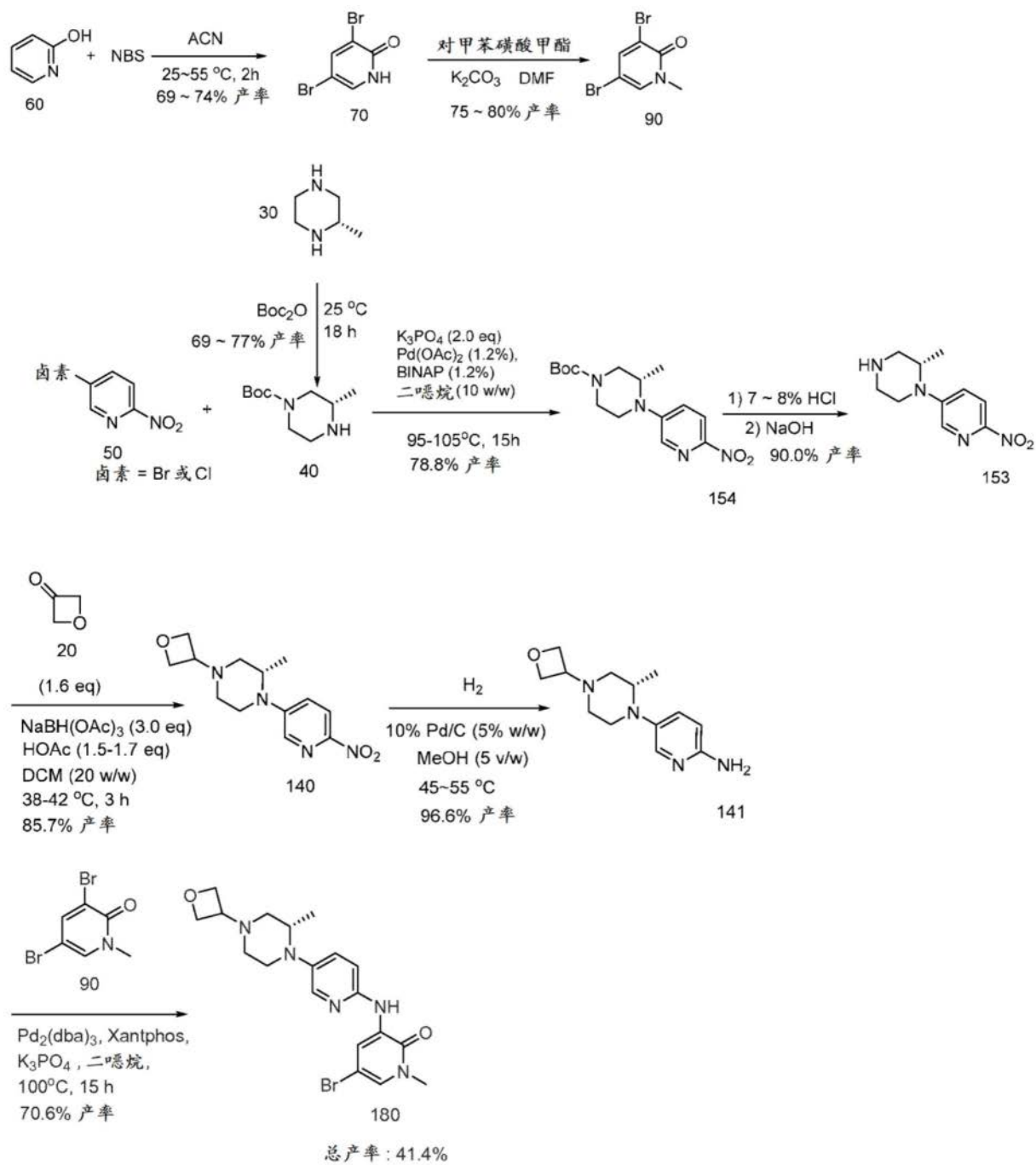


图3



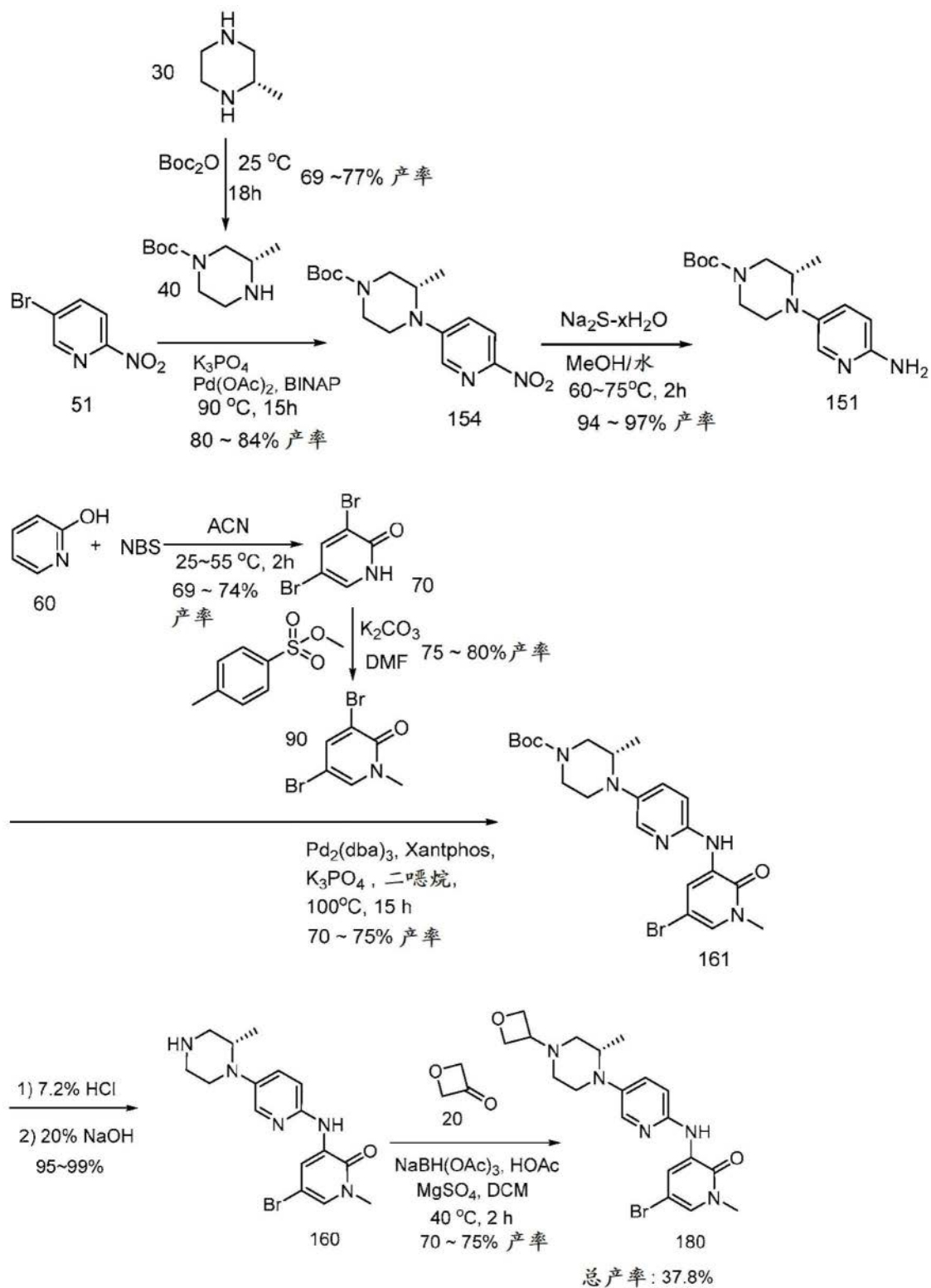


图5

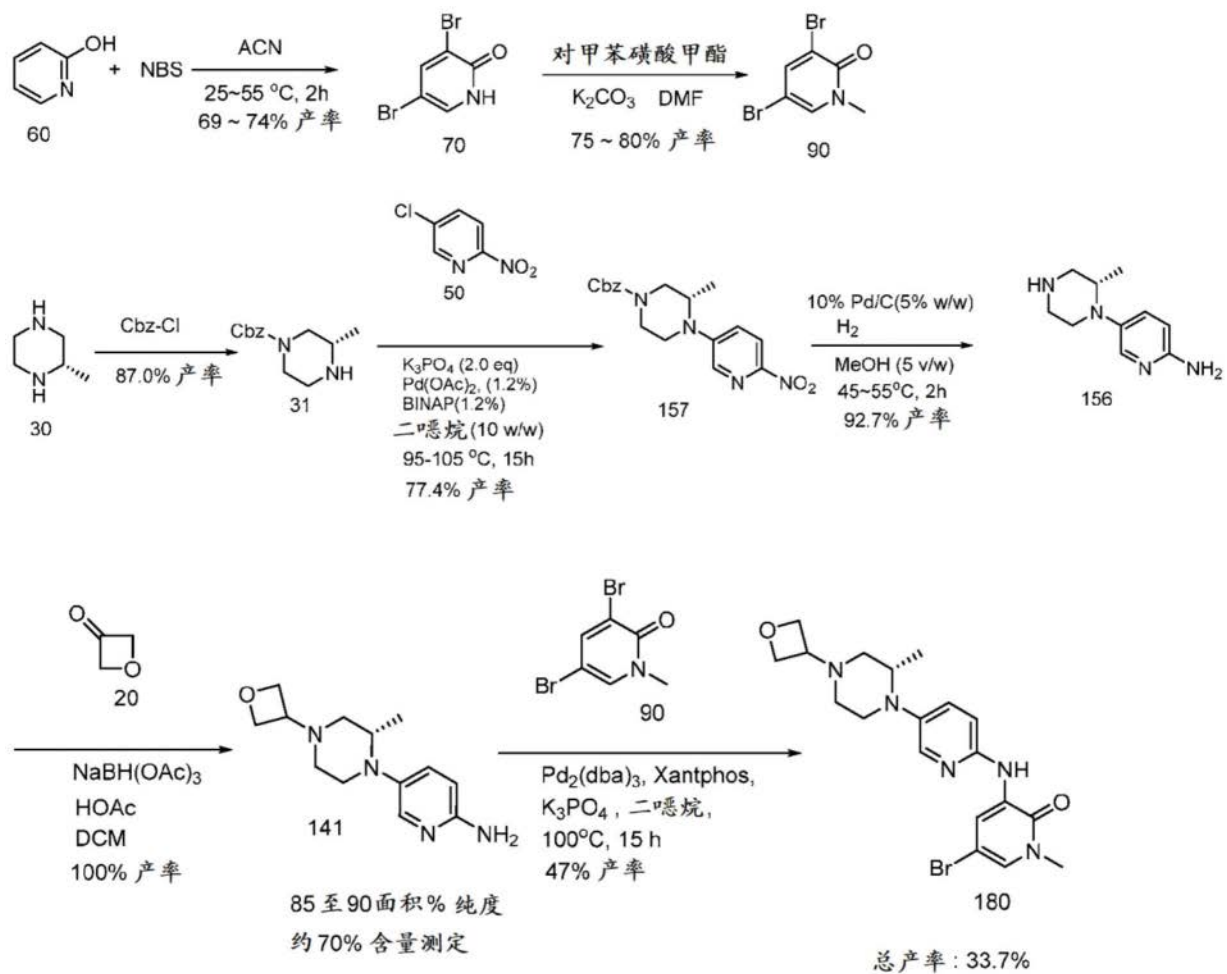


图7

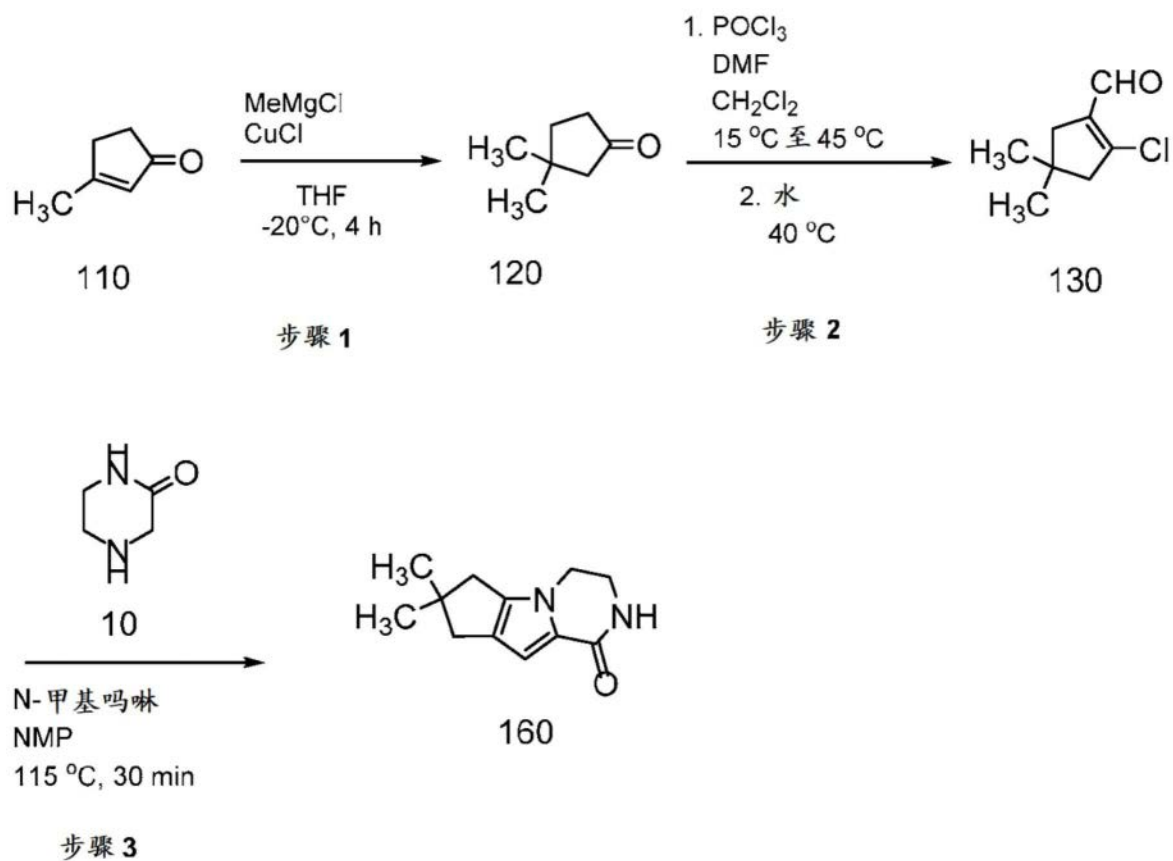


图8

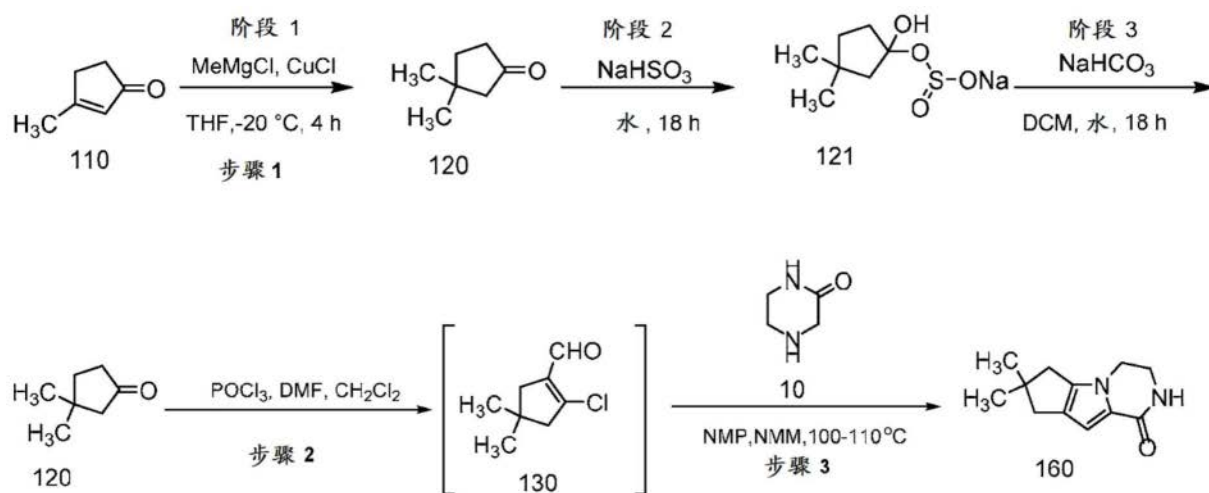


图9

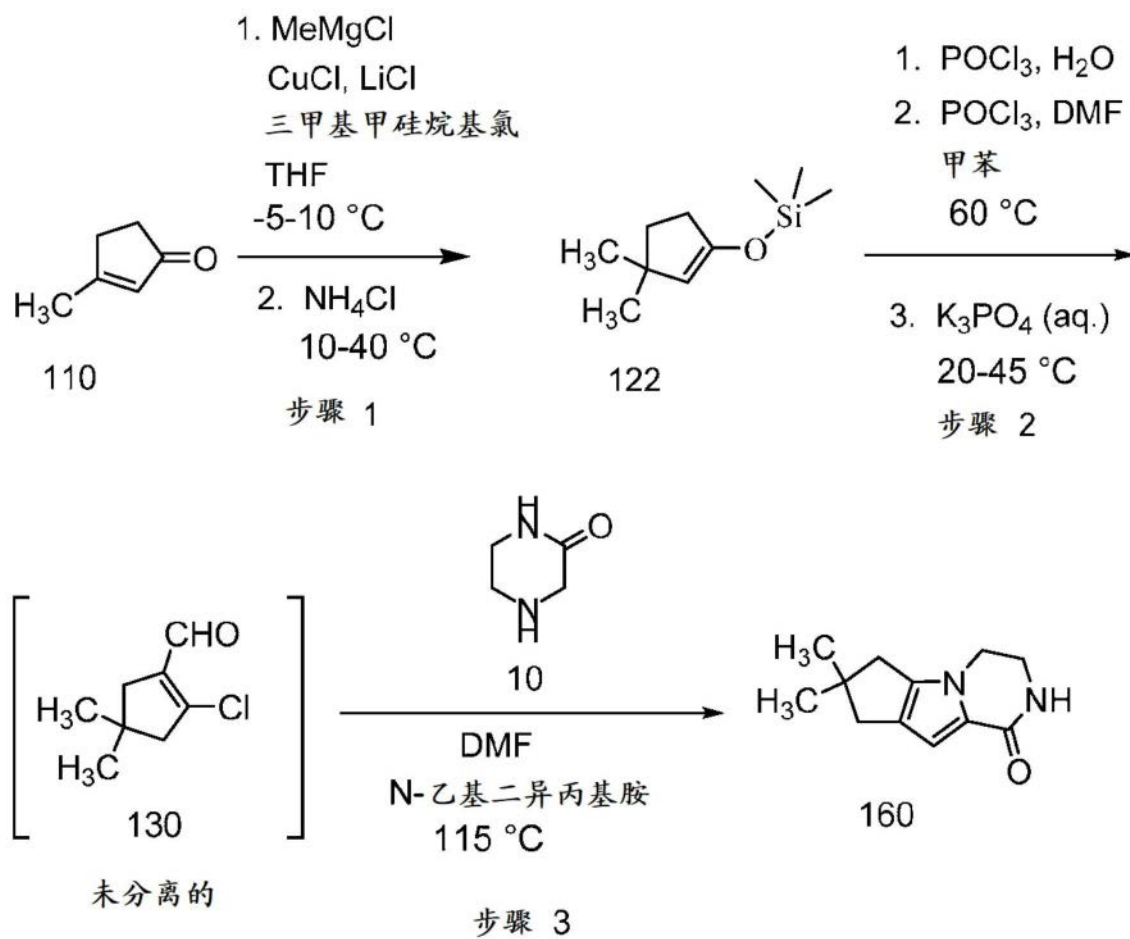


图10