(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118715213 A
(43)申请公布日 2024.09.27

(21)申请号 202380022266.3

(22)申请日 2023.02.17

(30)优先权数据
63/311,276 2022.02.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/013266 2023.02.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/158769 EN 2023.08.24

(71)申请人 FMC公司
地址 美国宾夕法尼亚

(72)发明人 A·埃尔-阿瓦 L·何
R·M·卡拉特卡尔 毛涧桦
J·米斯特里 M·帕蒂尔
C·S·斯托弗 P·韦卡利亚
J·A·赖特 T·沃格勒
D·A·克拉克

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 王世娜

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)

权利要求书8页 说明书71页 附图2页

(54)发明名称

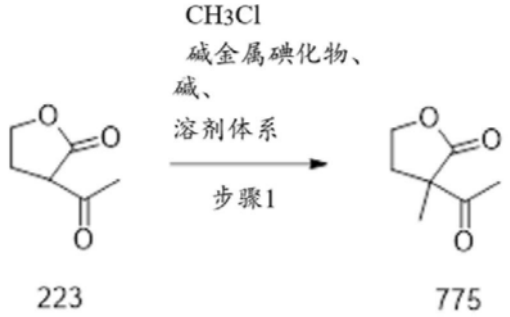
用于制备N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺及其中间体的方法

(57)摘要

披露了用于制备杀有害生物剂N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺的方法。还披露了用于制备其中间体N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺的方法。

CN 118715213 A

1.一种用于根据以下方案制备化合物775的方法,该方法包括形成包含化合物223、CH_3Cl、碱金属碘化物、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物775的反应产物混合物



。

2.如权利要求1所述的方法,其中:

(1)该碱金属碘化物是KI;

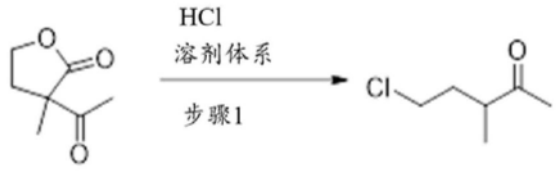
(2)(a)该碱是无机碱,(b)该碱是碳酸盐,(c)该碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾,或(d)该碱是碳酸氢钾;和/或

(3)(a)该溶剂体系包含非质子溶剂体系,(b)该溶剂体系包含乙腈,或(c)该溶剂体系包含丙酮。

3.一种用于根据第一方案、第二方案或第三方案制备化合物200的方法,其中:

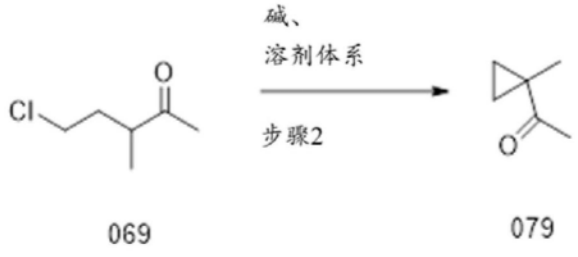
(1)用于制备化合物200的该第一方案包括:

(i)步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物775、HCl和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物069的反应产物混合物



,

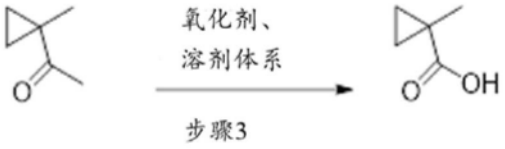
(ii)步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物069、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物079的反应产物混合物



和

,

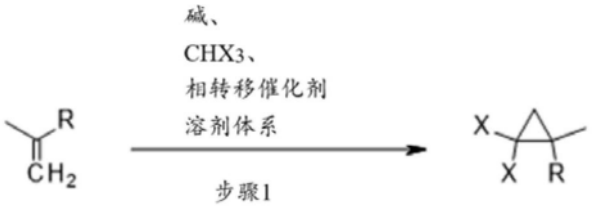
(iii)步骤3,其包括根据以下反应方案形成包含化合物079、氧化剂、任选地碱和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物



079 200 ;

(2)用于制备化合物200的该第二方案包括:

(i)步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物900、$CHCX_3$、碱、溶剂体系和相转移催化剂的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物905的反应产物混合物

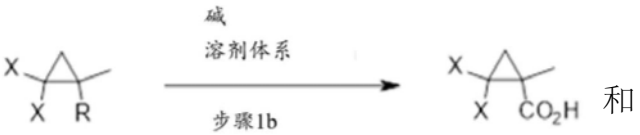


900 905

其中R选自由$COOCH_3$、$COOCH_2CH_3$、COOH和CN组成的组,并且

其中每个X独立地选自由Cl、Br和I组成的组,前提是当

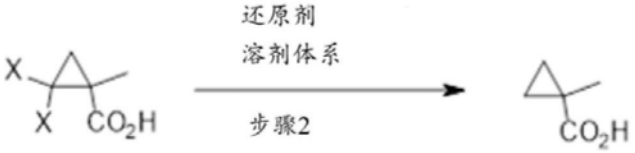
(ii)当R为COOCH3、COOCH2CH3或CN时,该方法进一步包括步骤1b,该步骤包括根据以下反应方案形成包含化合物905、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物906的反应产物混合物



905 906 和

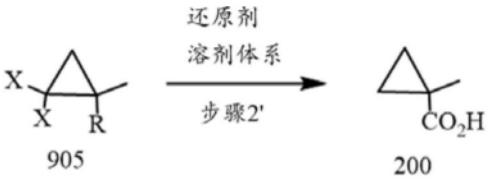
,

(iii)步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物906、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物



906 200 ;

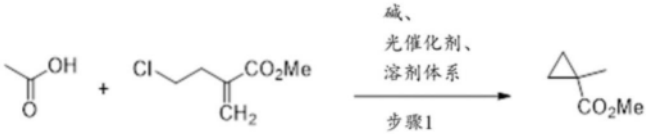
前提是当R为COOH时,该方法包括步骤2',该步骤包括根据以下方案形成包含化合物905、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物



905 200 ;

(3)用于制备化合物200的该第三方案包括:

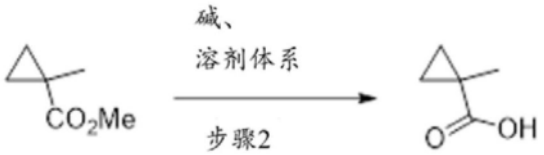
(i)步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含乙酸、化合物100溶剂体系、碱、光催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及通过暴露于从至少一个发光源发射的光使该反应混合物反应以形成包含化合物110的反应产物混合物



100　　110　　和

,

(ii)步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物110、溶剂体系和碱的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物



110　　200

。

4.如权利要求3所述的方法,其中,化合物775是通过如权利要求1或权利要求2所述的方法制备的。

5.如权利要求3或权利要求4所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第一方案的步骤1:

(1)该HCl是浓HCl或氯化氢气体;以及

(2)该溶剂体系包含(a)极性质子溶剂或(b)水、或(c)前述的组合。

6.如权利要求3至5中任一项所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第一方案的步骤2:

(1)(a)该碱是强无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;以及

(2)该溶剂体系包含(a)极性质子溶剂体系或(b)水、或(c)前述的组合。

7.如权利要求3至6中任一项所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第一方案的步骤3:

(1)该氧化剂选自次氯酸钠、次溴酸钠、溴或氯;

(2)该任选的碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;以及

(3)该溶剂体系包含水。

8.如权利要求3所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第二方案的步骤1:

(1)(a)该碱是强无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;

(2)该相转移催化剂选自(a)卤化铵盐、冠醚和PEG,(b)三乙基苄基氯化铵、三乙基苄基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基溴化铵和乙基三甲基碘化铵,或(c)三乙基苄基氯化铵;以及

(3)该溶剂是(a)质子溶剂、非质子溶剂或其组合,或(b)该溶剂选自水、己烷、戊烷、庚烷、苯、甲苯、氯苯、二氯甲烷以及前述的任何组合。

9.如权利要求3或8所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第二方案的步骤1b:

(1)(a)该碱是强无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;以及

(2)(a)该溶剂体系包含极性质子溶剂,(b)该溶剂体系包含C_{1-4}醇,或(c)该溶剂体系包含甲醇。

10.如权利要求3、8或权利要求9所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第二方案的步骤2:

(1)(a)该还原剂是强还原剂,(b)该还原剂是选自Na、K、Ca、Mg和Zn的金属,或(c)该还原剂选自Na和Zn;以及

(2)(a)该溶剂体系包含极性非质子溶剂、极性质子溶剂或任何前述的组合,(b)该溶剂体系包含C_{1-4}醇、乙酸、水、四氢呋喃、乙二醇、四甲基乙二胺、N,N-二甲基苯胺、二甲基甲酰胺、二乙醇胺、乙二胺、三乙胺、氢氧化铵或任何前述的组合,或(c)该溶剂体系包含四氢呋喃、C_{1-4}醇、水或任何前述的组合。

11.如权利要求3所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第三方案的步骤1:

(1)(a)该碱是强无机碱或(b)该碱是Cs_2CO_3;

(2)该光催化剂选自4CzIPN和$Ir(ppy)_2(dtbbpy)PF_6$;

(3)该光源是蓝色发光二极管,以及

(4)(a)该溶剂体系包含极性非质子溶剂或(b)该溶剂体系包含二甲基甲酰胺。

12.如权利要求3所述的方法,其中,对于用于制备化合物200的该第三方案的步骤2:

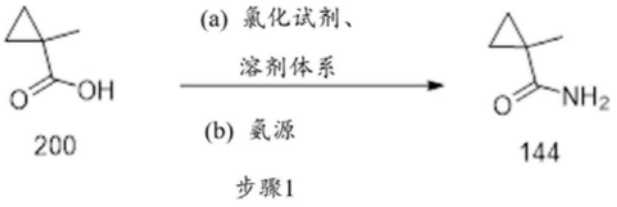
(1)(a)该碱是无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;以及

(2)(a)该溶剂体系包含极性溶剂,(b)该溶剂体系包含C_{1-4}醇、水或任何前述的组合。

13.一种用于制备化合物070的方法,该方法包括第一方案和第二方案;

该第一方案包括:

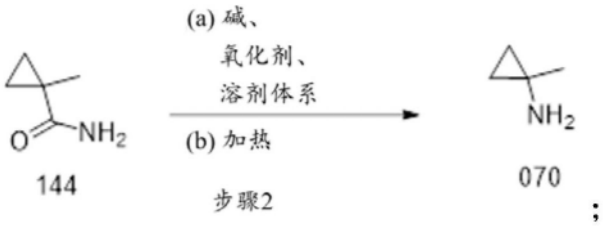
(1)步骤1,根据以下反应方案,其包括子步骤(a),其包括形成包含化合物200、氯化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含酰氯中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括通过将来自子步骤(a)的反应产物混合物与氨源合并来形成反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物144的反应产物混合物



以及

;

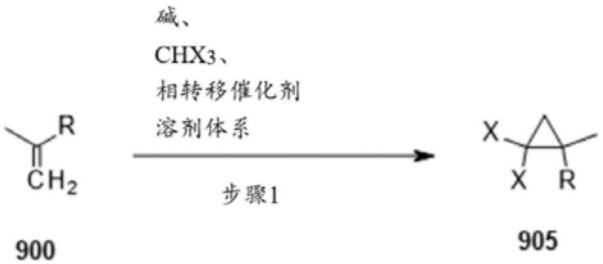
(2)步骤2,根据以下反应方案,其包括子步骤(a),其包括形成包含化合物144、碱、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括加热包含该N-卤代甲酰胺中间体的该反应产物混合物以形成包含化合物070的反应产物混合物



;

该第二方案包括:

(1)步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物900、$CHCX_3$、碱、溶剂体系和相转移催化剂的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物905的反应产物混合物

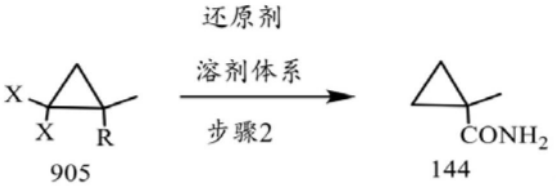


其中

R是$CONH_2$;并且

其中每个X独立地选自Cl、Br和I;以及

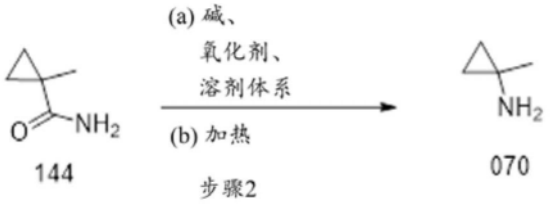
(2)步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物905、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物144的反应产物混合物



以及

;

(3)步骤3,根据以下反应方案,其包括形成包含化合物144、碱、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物,随后包括加热包含该N-卤代甲酰胺中间体的该反应产物混合物以形成包含化合物070的反应产物混合物



。

14.如权利要求13所述的方法,其中,对于该第一方案的步骤1:

(1)(a)该氯化试剂选自亚硫酰氯、三光气或光气,或(b)该氯化试剂是亚硫酰氯;

(2)(a)该催化剂选自DMF、DMAP、三乙胺、NMP、N-甲基甲酰苯胺、N-甲酰基吡啶和吡啶;

(3)(a)该子步骤(a)溶剂体系包含至少一种非质子溶剂或(b)该溶剂体系包含二氯甲烷、甲苯、乙腈或其组合;

(4)该氨源选自氨和氢氧化铵;以及

(5)该子步骤(b)溶剂体系包含来自子步骤(a)的溶剂体系,或包含来自子步骤(a)的溶

剂体系与极性质子溶剂的组合,或包含极性质子溶剂,或该极性质子溶剂选自水、C_{1-4}醇或其组合。

15.如权利要求13所述的方法,其中,对于该第二方案的步骤2

(1)(a)该还原剂是强还原剂,(b)该还原剂是选自Na、K、Ca、Mg和Zn的金属,或(c)该还原剂选自Na和Zn;以及

(2)(a)该溶剂体系包含极性非质子溶剂、极性质子溶剂或其组合,(b)该溶剂体系包含C_{1-4}醇、乙酸、水、四氢呋喃、乙二醇、四甲基乙二胺、N,N-二甲基苯胺、二甲基甲酰胺、二乙醇胺、乙二胺、三乙胺、氢氧化铵或其组合,或(c)该溶剂体系包含四氢呋喃、C_{1-4}醇、水,或者该溶剂体系是任何前述的组合。

16.如权利要求13-15中任一项所述的方法,其中,对于该第一方案的步骤2或对于该第二方案的步骤3

(1)(a)该碱是强无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;

(2)(a)该氧化剂选自Cl_2、Br_2、NaOCl和NaOBr,或(b)该氧化剂是Br_2,或者该氧化剂是NaOCl;

(3)(a)该溶剂体系包含极性质子溶剂,或(b)该溶剂体系包含水,或(c)该溶剂体系包含前述的组合;并且其中

(4)将包含该N-卤代甲酰胺中间体的该反应产物混合物加热到大于25℃的温度。

17.一种可用于制备化合物070的化合物,该化合物具有以下结构



905a

。

18.如权利要求13、15或16中任一项所述的方法,其中,对于该第二方案的步骤1:

(1)(a)该碱是强无机碱,(b)该碱是碱金属氢氧化物,或(c)该碱选自氢氧化钠和氢氧化钾;

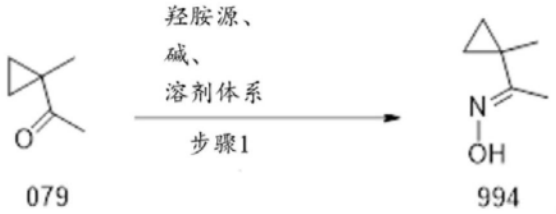
(2)该相转移催化剂选自(a)卤化铵盐、冠醚和PEG,(b)三乙基苄基氯化铵、三乙基苄基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基溴化铵和乙基三甲基碘化铵,或(c)三乙基苄基氯化铵;以及

(3)该溶剂是(a)质子溶剂、非质子溶剂或其组合,或(b)该溶剂选自水、己烷、戊烷、庚烷、苯、甲苯、氯苯、二氯甲烷以及前述的任何组合。

19.如权利要求18至20中任一项所述的方法,其中,化合物200是根据权利要求3至13中任一项所述的方法制备的。

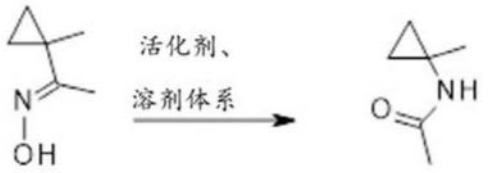
20.一种用于制备化合物070的方法,该方法包括:

(1)步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物079、羟胺源、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物994的反应产物混合物



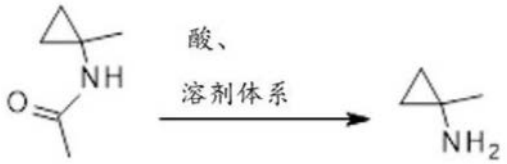
079 994 ;

(2)步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物994、活化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物403的反应产物混合物



994 403 ; 以及

(3)步骤3,其包括根据以下反应方案形成包含化合物403、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使该反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物



403 070 。

21.如权利要求20所述的方法,其中,对于用于制备化合物070的步骤1:

(1)(a)该胺源选自羟胺和羟胺盐或(b)该胺源是羟胺盐酸盐;

(2)(a)该碱是无机碱或(b)该碱是乙酸钠;和/或

(3)(a)该溶剂体系包含极性质子溶剂,(b)该溶剂体系包含C_{1-4}醇,或(c)该溶剂体系包含乙醇。

22.如权利要求20或权利要求21所述的方法,其中,对于用于制备化合物070的步骤2:

(1)该活化剂选自对甲苯磺酰氯、氰尿酸盐酸盐、亚硫酰氯和氨基磺酸;和/或

(2)该溶剂体系包含(a)极性质子溶剂或(b)包含乙腈。

23.如权利要求20至22中任一项所述的方法,其中,对于用于制备化合物070的步骤3:

(1)该酸(a)是强无机酸,(b)是无机酸,或(c)是H_2SO_4;和/或

(2)(a)该溶剂体系包含极性质子溶剂体系或(b)该溶剂体系包含水。

24.如权利要求20至23中任一项所述的方法,其中,化合物994、403和070中的任一种任选地从该反应产物混合物中分离。

25.如权利要求20至23中任一项所述的方法,其中,从化合物079到化合物070的连续反应中的两个连续反应或全部不经分离而继续进行到下一步骤。

26.如权利要求20至25中任一项所述的方法,其中,化合物079是通过如权利要求3至13中任一项所述的方法制备的。

27.一种用于制备化合物070的方法,该方法包括根据以下方案形成包含乙腈、乙基卤

化镁、钛试剂和溶剂的反应混合物，使该反应混合物反应，向该反应混合物中添加酸，以及使该反应混合物进一步反应以形成包含化合物070的反应产物混合物



。

28.如权利要求27所述的方法，其中：

(1)该乙基卤化镁试剂选自(a)乙基溴化镁或(b)乙基氯化镁

(2)该钛试剂选自(a)钛(IV)醇盐，(b)选自甲醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、丙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)、丁醇钛(IV)、叔丁醇钛(IV)、2-乙基己醇钛(IV)和三异丙醇甲基钛(IV)，或(c)异丙醇钛(IV)

(3)该溶剂选自(a)乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、叔戊基甲基醚和环戊基甲基醚，或(b)四氢呋喃

(4)该酸选自(a)布朗斯台德酸或路易斯酸，(b)该酸是布朗斯台德酸并且选自硫酸、磷酸和乙酸，(c)该酸是路易斯酸并且选自三氟化硼、三氟化硼二乙基乙醚合物、三氟化硼四氢呋喃络合物、三氟化硼二丁基乙醚合物、三氟化硼叔丁基甲基乙醚合物、三氯化硼、氯化钛(IV)、三氯化铝、三氯化铈(III)七水合物、氯化锌、溴化镍(II)三水合物，或(d)该路易斯酸是三氟化硼二乙基乙醚合物。

29.如权利要求27和28所述的方法，其中：

(1)将化学加工助剂添加到该反应产物混合物中

(2)该化学加工助剂选自(a)酒石酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、乙二胺四乙酸盐和柠檬酸盐，(b)该化学加工助剂是酒石酸盐，或(c)该化学加工助剂是酒石酸钾钠四水合物

(3)该化学加工助剂是絮凝剂

(4)该絮凝剂选自硫酸铝、氯化铁、硫酸亚铁、硫酸铁、硅酸钠、硅酸盐、和硅酸盐/高岭土或其水合物。

用于制备N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺及其中间体的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年2月17日提交的美国临时申请号63/311,276的权益。

技术领域

[0003] 本披露的领域总体上涉及用于制备N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺及其中间体的方法。

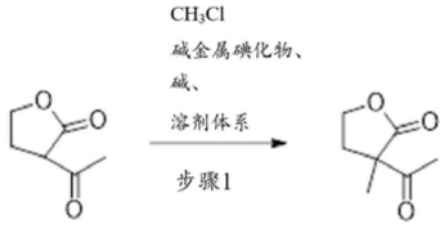
背景技术

[0004] 国际公开号WO 2015/038503披露了有用的杀有害生物吲唑化合物及其制备方法。对应于CAS登记号1689545-27-4的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺属于所披露的吲唑化合物。

[0005] 需要用于制备N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺和相关中间体化合物的改进方法。

发明内容

[0006] 本披露的一个方面涉及一种用于制备化合物775的方法。该方法包括根据以下方案形成包含化合物223、CH_3Cl、碱金属碘化物、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物775的反应产物混合物。

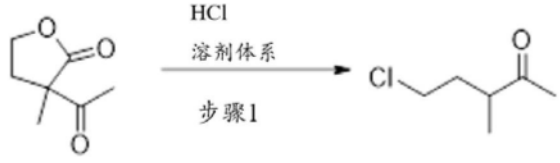
[0007] 

223 775

[0008] 本披露的另一个方面涉及根据第一方案、第二方案或第三方案制备化合物200的方法。

[0009] 用于制备化合物200的第一个这样的方案包括步骤1至3。

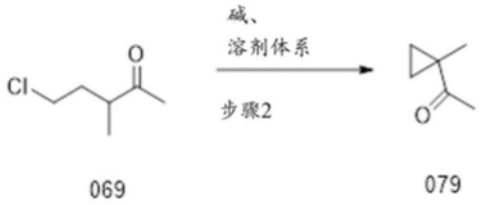
[0010] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物775、HCl和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物069的反应产物混合物。

[0011] 

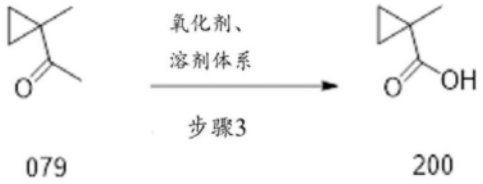
775 069

[0012] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物069、碱和溶剂体系的反应混合物,

以及使反应混合物反应以形成包含化合物079的反应产物混合物。

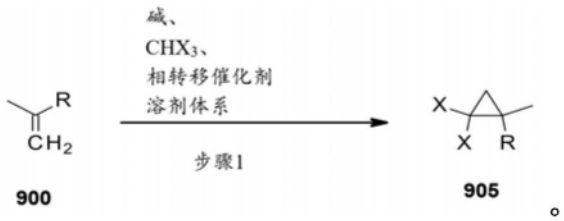
[0013] 

[0014] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物079、氧化剂、任选地碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物。

[0015] 

[0016] 用于制备化合物200的第二个这样的方案包括步骤1至2。

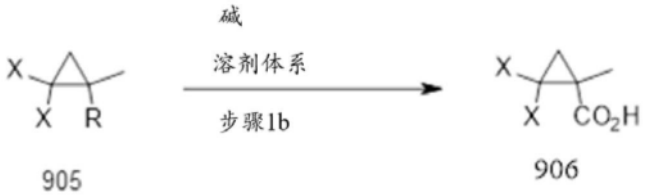
[0017] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物900、CHX_3、碱、溶剂体系和相转移催化剂的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物905的反应产物混合物

[0018] 

。

[0019] 其中R选自$COOCH_3$、$COOCH_2CH_3$、COOH和CN,并且其中每个X独立地选自Cl、Br和I。

[0020] 当R为$COOCH_3$、$COOCH_2CH_3$或CN时,该方法进一步包括步骤1b,即,根据以下反应方案形成包含化合物905、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物906的反应产物混合物

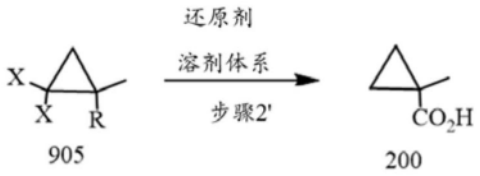
[0021] 

[0022] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物906、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0023] 

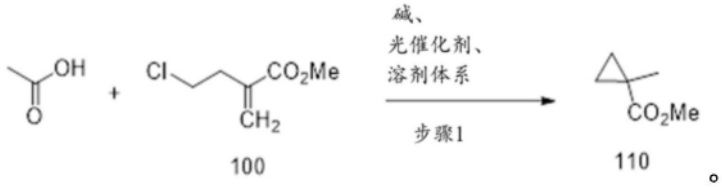
;

[0024] 当R为COOH时,该方法包括步骤2',步骤2'包括根据以下方案形成包含化合物905、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

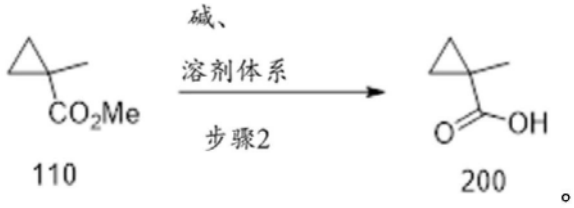
[0025] 

[0026] 用于制备化合物200的第三个这样的方案包括步骤1和2。

[0027] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含乙酸、化合物100、碱、光催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及通过暴露于从至少一个光源发射的光使反应混合物反应以形成包含化合物110的反应产物混合物

[0028] 

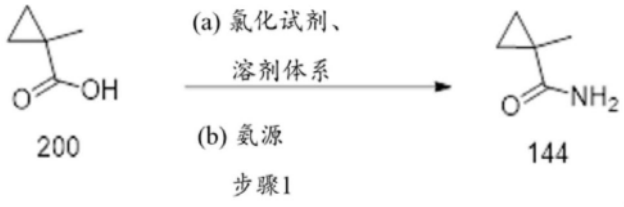
[0029] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物110、溶剂体系和碱的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物。

[0030] 

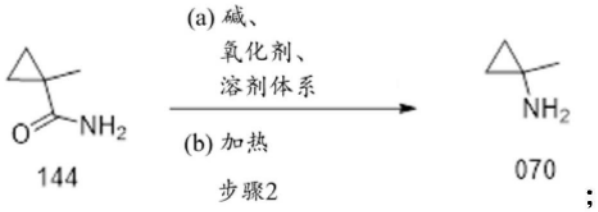
[0031] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物070的方法,该方法包括第一方案和第二方案。

[0032] 第一方案包括两个步骤:

[0033] 步骤1,根据以下反应方案,其包括子步骤(a),其包括形成包含化合物200、氯化试剂、任选地催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含酰氯中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括通过将来自子步骤(a)的反应产物混合物与氨源合并来形成反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物144的反应产物混合物

[0034] 

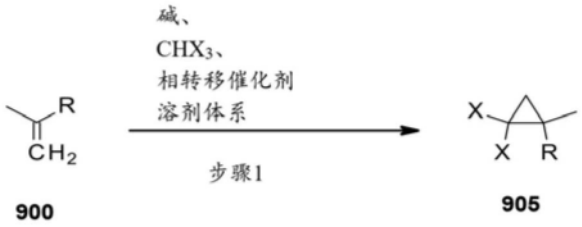
[0035] 步骤2,根据以下反应方案,其包括子步骤(a),其包括形成包含化合物144、碱、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括加热包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0036] 

;

[0037] 第二方案包括三个步骤:

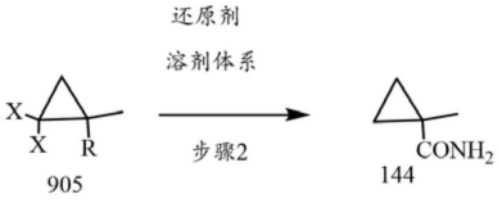
[0038] 步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物900、CHX_3、碱、溶剂体系和相转移催化剂的反应混合物,以及使混合物反应以形成包含化合物905的反应产物混合物

[0039] 

[0040] 其中R是CONH2;并且

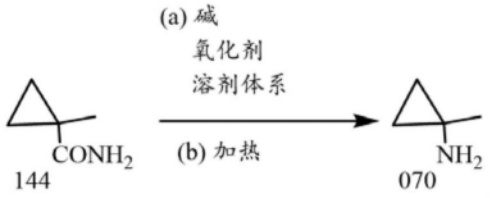
[0041] 其中每个X独立地选自Cl、Br和I;以及

[0042] 步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物905、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物144的反应产物混合物

[0043] 

以及
;

[0044] 步骤3,其包括根据以下反应方案形成包含化合物144、碱、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物,随后加热包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0045] 

。

[0046] 在一个方面,化合物905a是可用于制备化合物070的中间体化合物,并且具有以下结构:

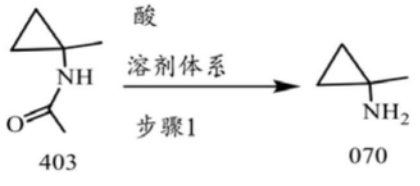
[0047] 

905a

[0048] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物070的方法,该方法包括第一方案、第二方案和第三方案,第一方案包括:

[0049] 步骤1,其包括根据以下方案形成包含化合物403、酸和溶剂体系的反应混合物,以

及使反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0050] 

;

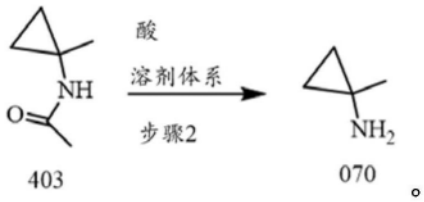
[0051] 第二方案包括两个步骤,即包括:

[0052] 步骤1,其包括根据以下方案形成包含化合物994、活化剂和溶剂体系的反应混合物,使反应混合物反应以形成包含化合物403的反应产物混合物

[0053] 

。

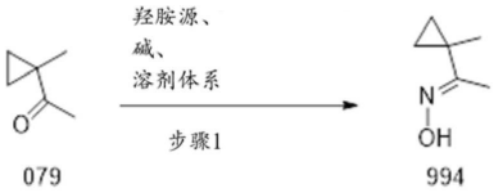
[0054] 步骤2,其包括根据以下方案形成包含化合物403和酸以及溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0055] 

。

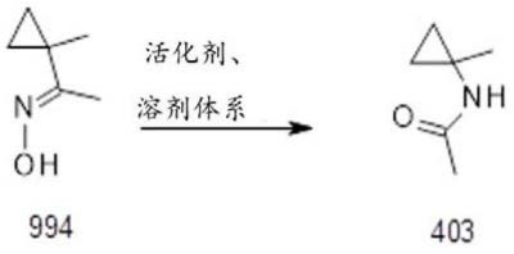
[0056] 第三方案包括三个步骤,即包括:

[0057] 步骤1,其包括根据以下反应方案形成包含化合物079、羟胺源、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物994的反应产物混合物

[0058] 

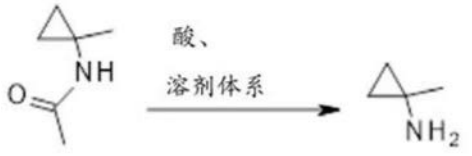
。

[0059] 步骤2,其包括根据以下反应方案形成包含化合物994、活化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物403的反应产物混合物

[0060] 

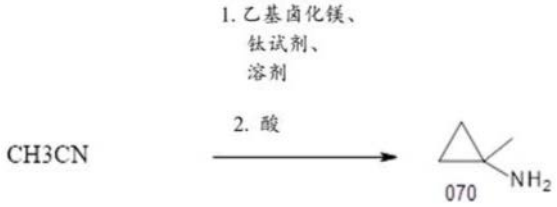
。

[0061] 步骤3,其包括根据以下反应方案形成包含化合物403、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0062] 

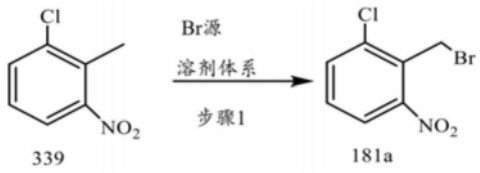
403 070 。

[0063] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物070的方法。该方法包括根据以下方案形成包含乙腈、乙基卤化镁、钛试剂和溶剂的反应混合物,使反应混合物反应,向反应混合物中添加酸,以及进一步使反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0064] 

[0065] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物093a的方法,该方法包括步骤1至4。

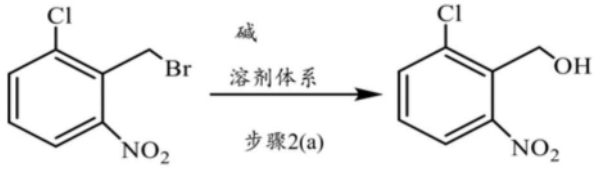
[0066] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物339、Br源、任选地光敏或热敏自由基引发剂和溶剂体系的反应混合物,以及在光化学条件下使反应混合物反应以形成包含化合物181a的反应产物混合物

[0067] 

339 181a 。

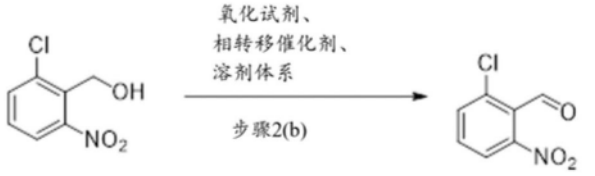
[0068] 步骤2包括通过(i)步骤2(a)与步骤2(b)的组合或通过(ii)步骤2形成化合物378。

[0069] 步骤2(a)包括根据以下反应方案形成包含化合物181a、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物050的反应产物混合物

[0070] 

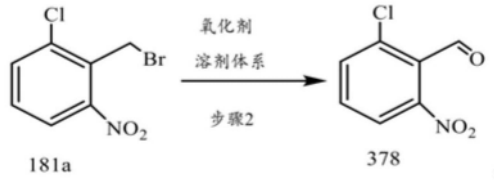
181a 050 。

[0071] 步骤2(b)包括根据以下反应方案形成包含化合物050、氧化试剂、相转移催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物378的反应产物混合物

[0072] 

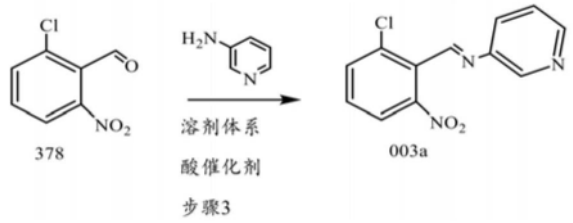
050 378 。

[0073] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物181a、氧化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物378的反应产物混合物

[0074] 

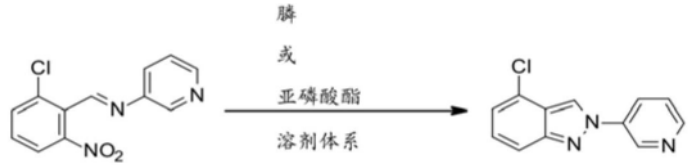
181a 378 。

[0075] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物378、3-氨基吡啶、酸催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物003a的反应产物混合物

[0076] 

378 003a 。

[0077] 步骤4包括根据以下反应方案形成包含化合物003a、膦或亚磷酸酯和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

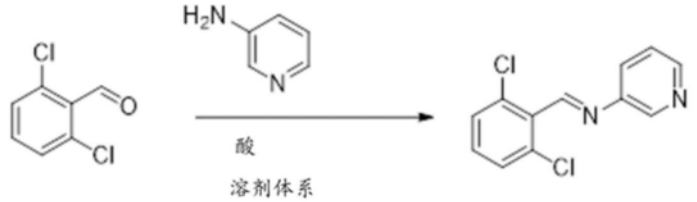
[0078] 

003a 093a 。

[0079] 其中膦选自三(C_{1-4})烷基膦和三芳基膦,并且亚磷酸酯选自亚磷酸三(C_{1-4})烷基酯和亚磷酸三芳基酯。

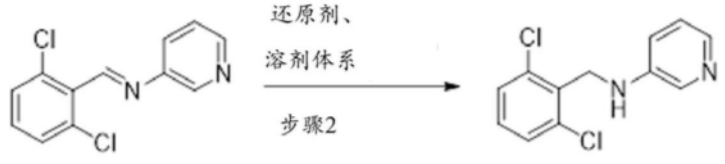
[0080] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物093a的方法,该方法包括步骤1至7。

[0081] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物150、酸、3-氨基吡啶和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物086的反应产物混合物

[0082] 

150 086 。

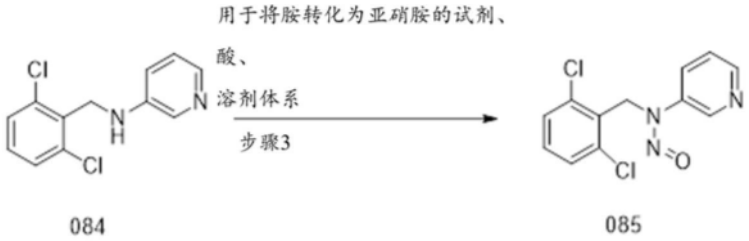
[0083] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物086、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物084的反应产物混合物

[0084] 

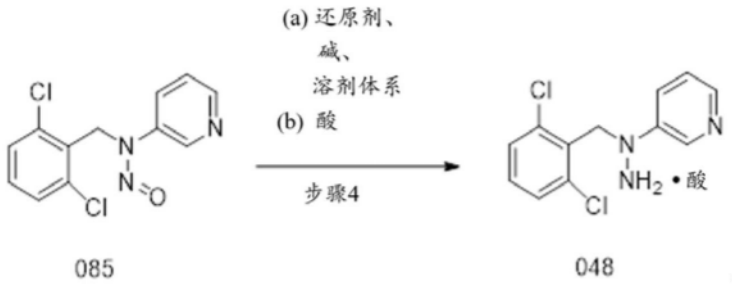
086 084 。

[0085] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物084、用于将胺部分转化成亚硝胺部分的试剂、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物085的反

应产物混合物

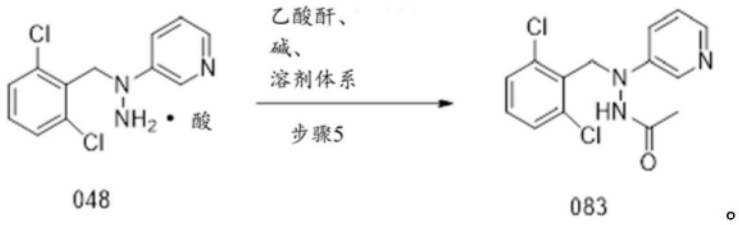
[0086] 

[0087] 根据以下反应方案,步骤4包括(a)形成包含化合物085、还原剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应,随后(a)酸化以形成包含化合物048的反应产物混合物

[0088] 

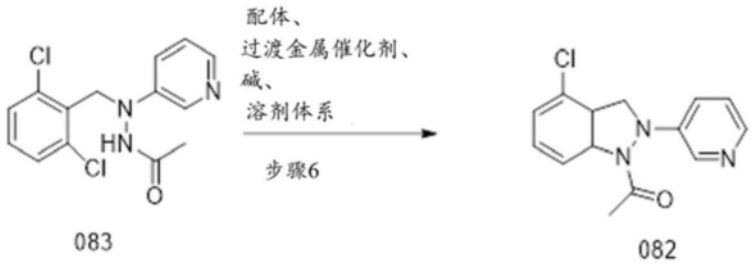
。

[0089] 步骤5包括根据以下反应方案形成包含化合物048、乙酸酐、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物083的反应产物混合物

[0090] 

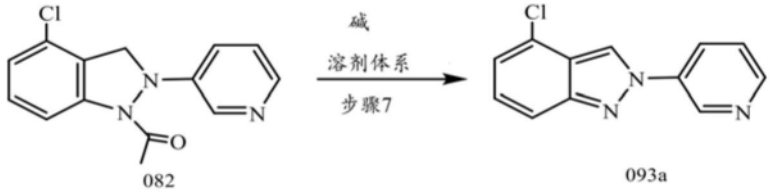
。

[0091] 步骤6包括根据以下反应方案形成包含化合物083、配体、过渡金属催化剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物082的反应产物混合物

[0092] 

。

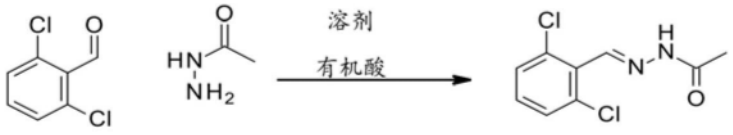
[0093] 步骤7包括根据以下反应方案形成包含化合物082、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

[0094] 

。

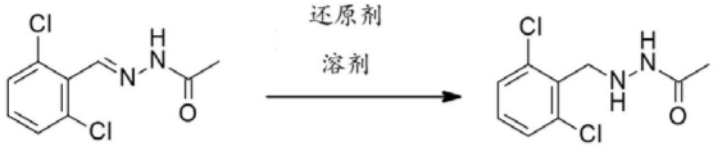
[0095] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物093a的方法,该方法包括步骤1-3。

[0096] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物150、乙酰肼、溶剂体系和有机酸的反应混合物溶液,以及使反应混合物反应以形成包含化合物197的反应产物混合物

[0097] 

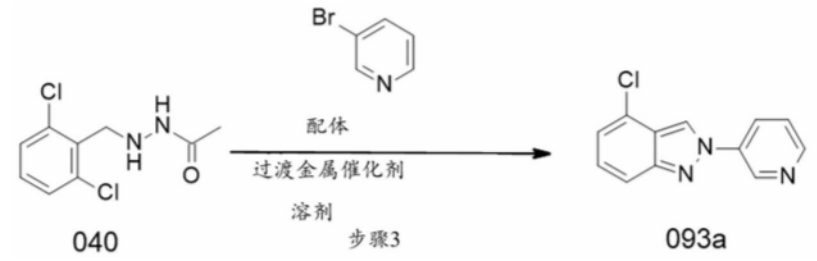
150 步骤1 197 。

[0098] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物197、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物040的反应产物混合物

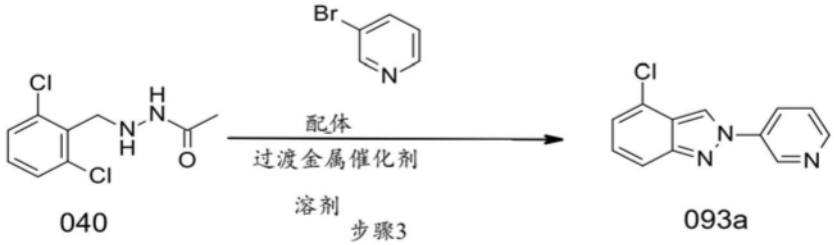
[0099] 

197 步骤2 040 。

[0100] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物040、3-溴吡啶、配体、过渡金属催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

[0101] 

040 步骤3 093a



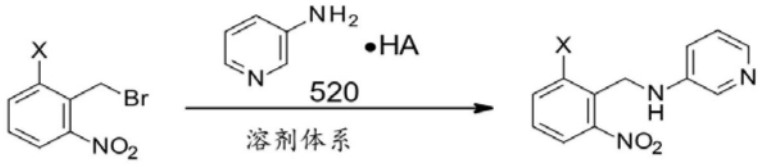
040 步骤3 093a

[0102] 本披露的另一个方面涉及一种用于根据第一方案或第二方案制备化合物093a或093b的方法。

[0103] 本披露的另一个方面涉及一种用于根据第一方案或第二方案制备化合物093的替代性程序。

[0104] 用于制备化合物093a或093b的第一方案包括步骤1至2。

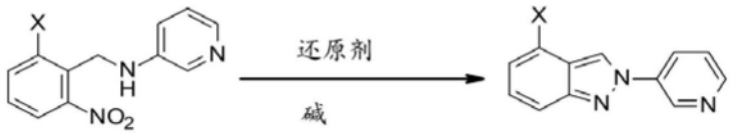
[0105] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物181a或181b、化合物520和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以分别形成包含化合物182a或182b的反应产物混合物。

[0106] 

181a X = Cl
181b X = Br

182a X = Cl
182b X = Br

[0107] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物182a或182b、还原剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以分别形成包含化合物093a或093b的反应产物混合物

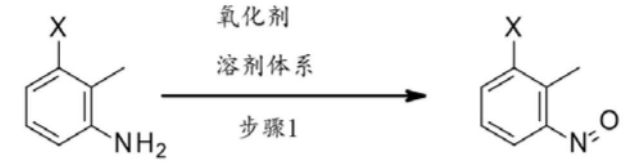
[0108] 

182a X = Cl
182b X = Br

093a X = Cl
093b X = Br

[0109] 用于制备化合物093a或093b的第二个这样的方案包括步骤1至3。

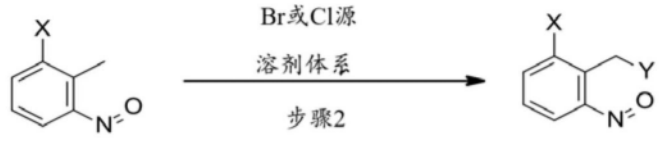
[0110] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物114a或114b、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以分别形成包含化合物115a或115b的反应产物混合物。

[0111] 

114a X = Cl
114b X = Br

115a X = Cl
115b X = Br

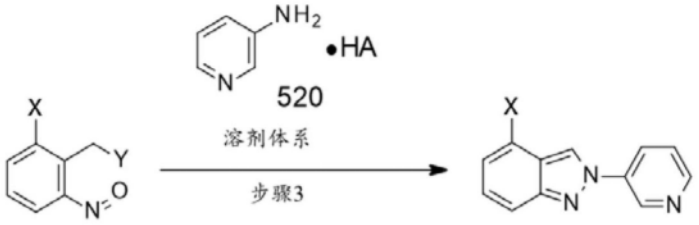
[0112] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物115a或115b、溴源或氯源和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物在光化学条件下反应以形成包含化合物116a、116b、116c或116d的反应产物混合物。

[0113] 

115a X = Cl
115b X = Br

116a X = Cl, Y = Cl
116b X = Cl, Y = Br
116c X = Br, Y = Cl
116d X = Br, Y = Br

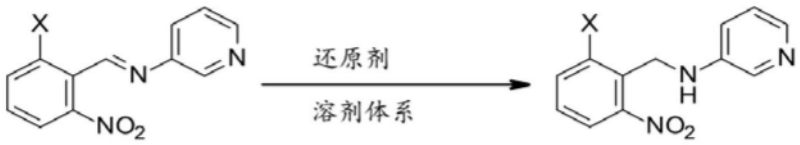
[0114] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物116a、116b、116c或116d、化合物520和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以分别形成包含化合物093a或93b的反应产物混合物。

[0115] 

116a X = Cl, Y = Cl
116b X = Cl, Y = Br
116c X = Br, Y = Cl
116d X = Br, Y = Br

093a X = Cl
093b X = Br

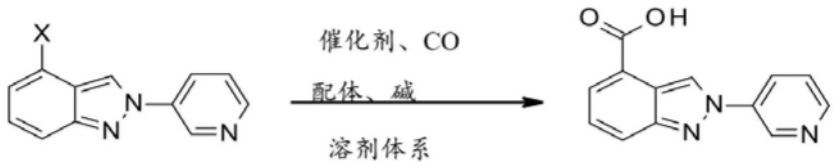
[0116] 本披露的另一个方面涉及一种制备化合物182a或182b的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物003a或003b、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以分别形成包含化合物182a或182b的反应产物混合物。

[0117] 

003a X = Cl
003b X = Br

182a X = Cl
182b X = Br

[0118] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物061的方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或093b、CO、催化剂、配体、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物061的反应产物混合物

[0119] 

093a X = Cl
093b X = Br

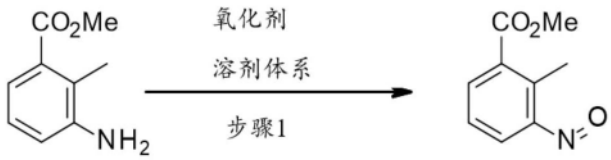
061

。

[0120] 本披露的另一个方面涉及一种用于根据第一方案、第二方案或第三方案制备化合物038的方法。

[0121] 用于制备化合物038的第一个这样的方案包括步骤1至3。

[0122] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物400、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物500的反应产物混合物

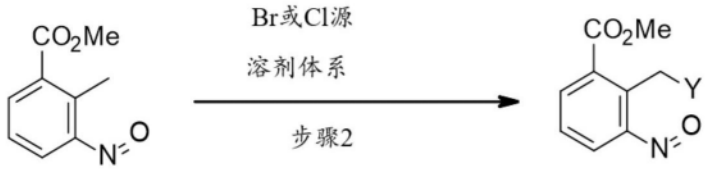
[0123] 

400

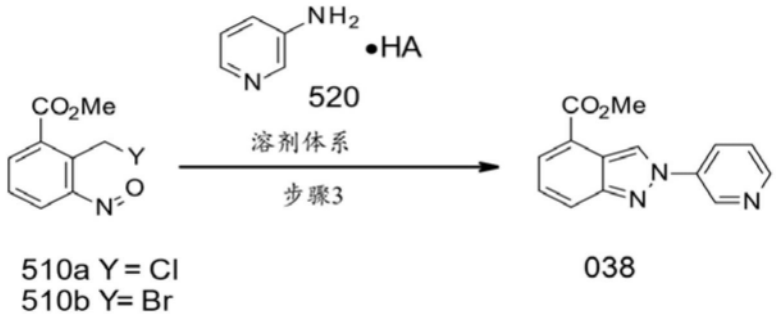
500

。

[0124] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物500、溴源或氯源和溶剂体系的反应混合物,以及在光化学条件下使反应混合物反应以形成包含化合物510a或510b的反应产物混合物

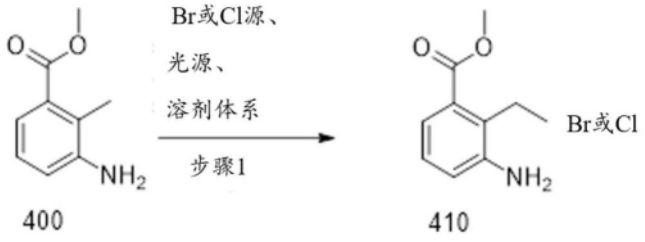
[0125] 

[0126] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物510a或510b、化合物520和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

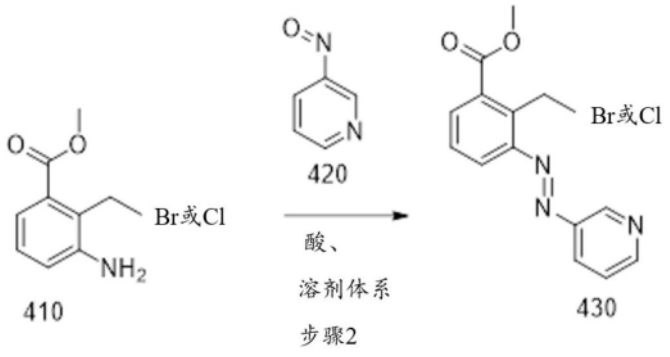
[0127] 

[0128] 用于制备化合物038的第二个这样的方案包括步骤1至3。

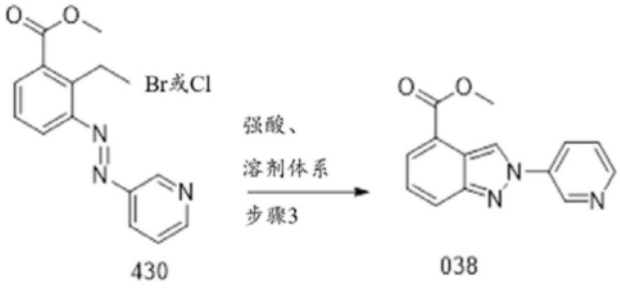
[0129] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物400、溴源或氯源和溶剂体系的反应混合物,以及通过暴露于光源使反应混合物反应以形成包含化合物410的反应产物混合物

[0130] 

[0131] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物410、化合物420、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物430的反应产物混合物

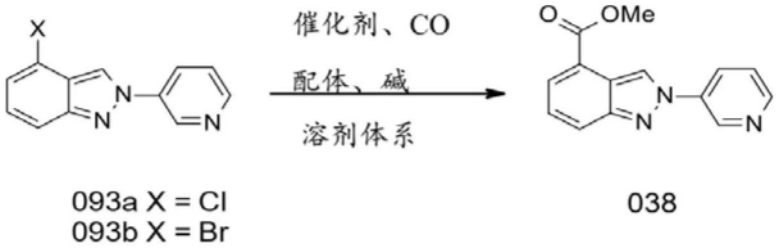
[0132] 

[0133] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物430、强酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

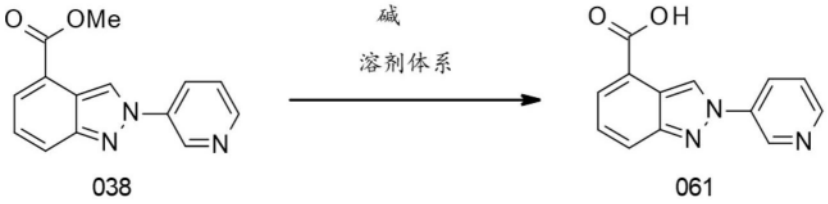
[0134] 

。

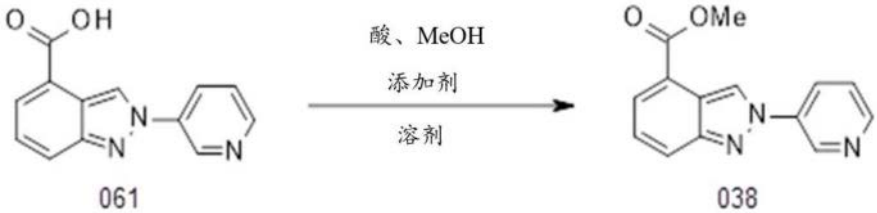
[0135] 用于制备化合物038的第三种这样的方案包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或093b、催化剂、配体、CO、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

[0136] 

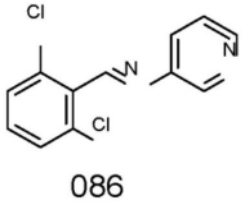
[0137] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物061的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物038、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物061的反应产物混合物

[0138] 

[0139] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物038的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物061、酸、任选地添加剂和含有甲醇的溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

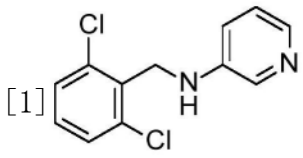
[0140] 

[0141] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构:

[0142] 

[0143] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构:

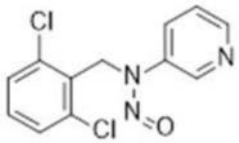
[0144] [1]



084

[0145] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构。

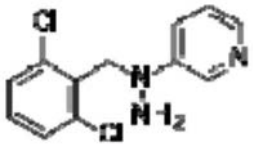
[0146]



085

[0147] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构和盐酸盐:

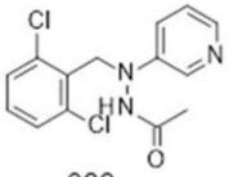
[0148] [1]



048

[0149] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构:

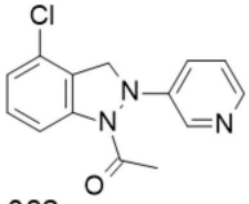
[0150]



083

[0151] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构:

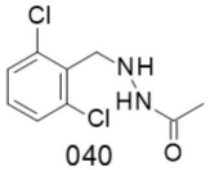
[0152]



082

[0153] 在一个方面,中间体化合物可用于制备化合物093a且具有以下结构

[0154]

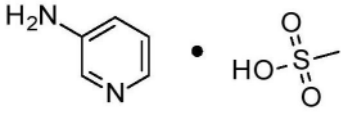


040

。

[0155] 在一个方面,化合物具有化合物520a的结构:

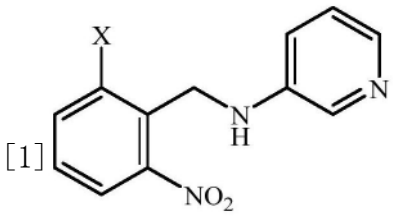
[0156]



520a

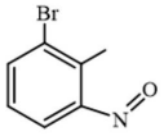
。

[0157] 在一个方面,化合物具有化合物182a或182b的结构:

[0158] [1]  在一个方面,化合物具有化合物115b的结构:

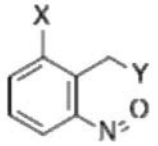
182 a X=Cl
182b X=Br

。

[0159] 

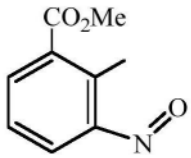
115b

[0160] 在一个方面,化合物具有化合物116a-d的结构:

[0161] 

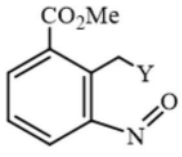
116a X = Cl, Y = Cl
116b X = Cl, Y = Br
116c X = Br, Y = Cl
116d X = Br, Y = Br

[0162] 在一个方面,化合物具有化合物500的结构:

[0163] 

500

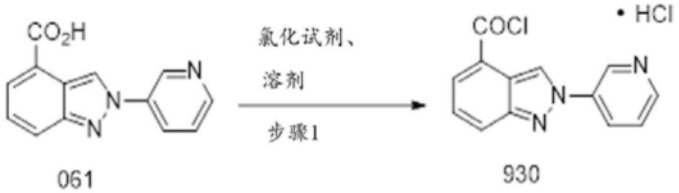
[0164] 在一个方面,化合物具有化合物510a或510b的结构:

[0165] 

510a Y=Cl
510b Y=Br

[0166] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物092的方法,该方法包括步骤1和2。

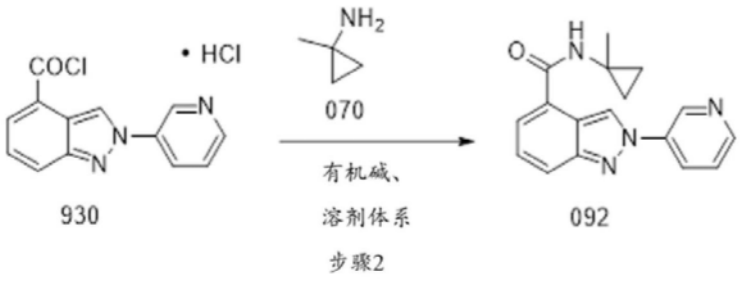
[0167] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物061、氯化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物930的反应产物混合物

[0168] 

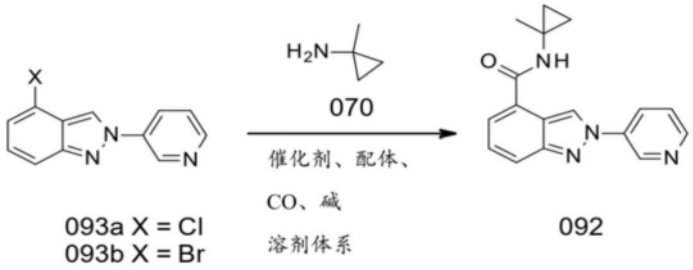
061 930

。

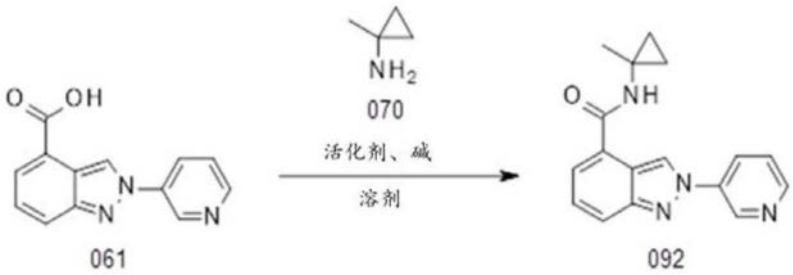
[0169] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物930、化合物070、有机碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0170] 

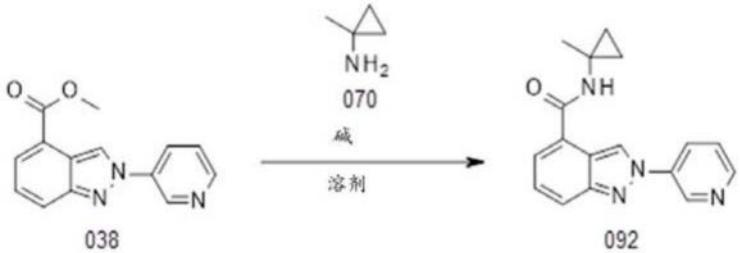
[0171] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物092的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或93b、化合物070、催化剂、配体、CO、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物。

[0172] 

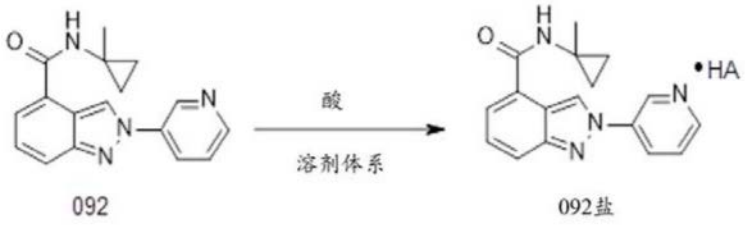
[0173] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物092的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物061、化合物070、活化剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0174] 

[0175] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物092的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物038、化合物070、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0176] 

[0177] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物092盐的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物092、溶剂体系、酸的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092盐的反应产物混合物

[0178] 

092 092盐 。

[0179] 本披露的另一个方面涉及一种命名为形式A的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺的多晶型物,其特征在于根据图1的X-射线粉末衍射图。

[0180] 本披露的另一个方面涉及一种命名为形式B的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺的多晶型物,其特征在于根据图2的X-射线粉末衍射图。

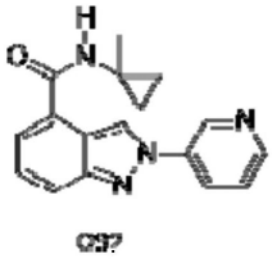
附图说明

[0181] 图1示出了根据本披露的实例制备的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺形式A的XRPD图。

[0182] 图2示出了根据本披露的实例制备的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺形式B的XRPD图。

具体实施方式

[0183] 本披露总体上涉及用于制备N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺及其中间体的改进方法,该化合物在本文中命名为化合物092且具有以下结构:

[0184] 
092 。

[0185] 如本文所用,术语“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,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,如乙酸钾、乙酸钠和乙酸铵;甲酸盐,如甲酸钾和甲酸钠;碳酸盐,如碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠;氢氧化铵;和碱金属氢氧化物,如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。无机碱可以单独使用或以其两种或更多种的组合使用。

[0186] 如本文所用,术语“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,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、海巴明、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。有机碱可以单独使用或与其一种或多种组合使用。

[0187] 如本文所用,术语“有机金属碱”通常包括有机锂、有机镁、有机铝或有机锌化合物。非限制性实例包括有机锂,如甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂;有机镁,如甲基氯化镁、甲基溴化镁、甲基碘化镁、乙基氯化镁、乙基溴化镁、异丙基氯化镁、异丙基溴化镁;有

机铝,如三甲基铝、三乙基铝、三异丁基铝。二异丁基氢化铝;有机锌,如二甲基锌或二乙基锌。有机金属碱可以单独使用或与任何前述碱组合使用。

[0188] 如本文所用,术语“无机酸”是指包含无机组分的酸。无机酸的实例包括无机酸,包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸和硼酸。无机酸可以单独使用或以其两种或更多种的组合使用。

[0189] 如本文所用,术语“有机酸”是指充当酸的有机化合物。有机酸的实例包括但不限于羧酸。有机酸的实例包括但不限于甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、丁二酸、己二酸、酒石酸和柠檬酸。有机酸可以单独使用或以其两种或更多种的组合使用。

[0190] 如本文所用,术语“非极性溶剂”是指在任何原子上都没有显著部分电荷的溶剂或者其中极性键以其部分电荷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、二甲苯、1,4-二噁烷、二氯甲烷(“DCM”)、甲基叔丁基醚(“MTBE”)、氯仿、四氯化碳、乙醚及其组合。

[0191] 如本文所用,术语“非质子溶剂”是指不供给氢的溶剂。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子运动并且缺乏酸性氢的溶剂。极性非质子溶剂的非限制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”)、二甲基乙酰胺(“DMAc”)、乙腈(“ACN”)、环戊基甲基醚(“CPME”)、石油醚、N-甲基-2-吡咯烷酮(“NMP”)、三氟甲苯、氯苯、苯甲醚和二甲基亚砜(“DMSO”)。在一些方面,非质子溶剂是低分子量酯。非质子低分子量酯溶剂的非限制性实例包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、丙二醇甲醚乙酸酯、单乙醚乙酸酯及其组合。

[0192] 如本文所用,术语“极性质子溶剂”是指具有键合到氧原子或氮原子的不稳定氢的溶剂。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、水及其组合。

[0193] 如本文所用,术语“溶剂”是指非极性溶剂、非质子溶剂、极性质子溶剂及其组合。

[0194] 如本文所用,术语“溶剂体系”是指溶剂或溶剂的混合物。溶剂体系可以包含或主要包含所指示的溶剂或溶剂的组合。溶剂体系可以进一步包含来自一个或多个先前工艺步骤的残留溶剂。

[0195] 如本文所用,术语“还原剂”是指直接或通过氢化物(“H-”)供给电子的化合物。还原剂的非限制性实例包括钠、钾、锌、铁、镁、硼氢化钠、硼氢化钾、对甲苯磺酸、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、乙硼烷、二乙氧基甲基硅烷、氢化二异丁基铝、二异丙基氨基硼烷、氢化铝锂和三乙基硼氢化锂。

[0196] 如本文所用,术语“氧化剂”是指接受电子的化合物。氧化剂的非限制性实例包括:次氯酸盐、氯酸盐和高氯酸盐;过氧化物,如H_2O_2;O_2;O_3;N_2O;卤素,如F_2、Cl_2、Br_2和I_2;HNO_3;KNO_3;H_2SO_4;$H_2S_2O_8$;和H_2SO_5。

[0197] 如本文所用,术语“卤素”、“卤代”和“卤化物”可互换使用,并且是指F、Cl、Br和I中的任一种。

[0198] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和直链或支链单价烃基团。烷基合适地是一至六个碳原子(C_{1-6})、一至四个碳原子(C_{1-4})或一至三个碳原子(C_{1-3})。烷基的非限制性实例包括

甲基(Me,-CH_3)、乙基(Et,-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr,-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr,-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu,-$(CH_2)_3CH_3$)和1,1-二甲基乙基(t-丁基,$(CH_3)_3C$-)。

[0199] 如本文所用,术语"光源"是指可见光如由日光提供的可见光,或光源如氙灯、卤素灯、荧光灯、二极管或汞灯。截止除必要波长之外的波长的滤波器在本披露的范围内。

[0200] 如本文所用,术语"光催化剂"是指通过暴露于具有高于预定带隙的能量的光而展现出光催化活性的物质。在一些方面,光催化剂可以是可见光催化剂,其非限制性实例包括4CzIP、CZS1、CzS2、2Cz-DPS、2TCz-DPSN、fac-Ir(ppy)$_3$、[Ir(ppy)2(dtbbpy)]PF_6、[Ir(dF(CF_3)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ir(dF(CF_3)ppy)$_2$(dtbbpy)]PF_6、[Ir(dF(Me)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ir(F(Me)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ru(bpy)$_3$](PF_6)$_2$、[Acr-Mes]ClO_4、曙红Y和玫瑰红。在一些方面,光催化剂可以是金属氧化物半导体中的一种或组合,例如像但不限于氧化钛、氧化钨、氧化锌、氧化锡、氧化铁、氧化铋、钒酸铋和钛酸锶。

[0201] 如本文所用,术语"光化学条件"是指使用光源或近可见电磁辐射源来促进反应。

[0202] 本文披露的化合物的盐在本披露的范围内。盐包括酸加成盐和碱加成盐两者。"酸加成盐"是指与无机酸和有机酸形成的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸,所述有机酸选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、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、扑酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。"碱加成盐"是指与有机碱或无机碱形成的盐。

[0203] 如本文所用,术语"主要"意指基于总体%、w/w%、w/v%或v/v%大于50%、至少75%、至少90%或至少95%。

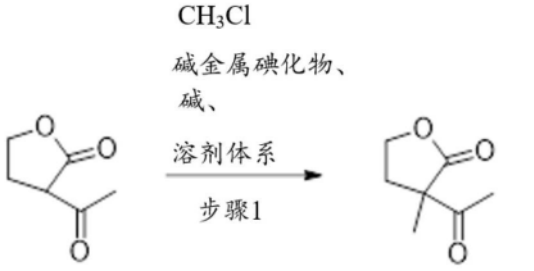
[0204] 如本文所用,术语"化学加工助剂"意指这样的化学品,将其直接添加到反应混合物中或其存在于混合物中并用于帮助加工并且其功能使其不保留在产物中。

[0205] 如本文所用,术语"过渡金属催化剂"是指含有至少一种来自元素周期表的第III族至第XI族的元素的物质,其展现出催化活性。非限制性实例包括铁催化剂、镍催化剂、钯催化剂、铂催化剂或铜催化剂。铁催化剂的非限制性实例包括Fe、FeX_2、FeX_3、Fe(acac)$_3$、Fe(NO_3)$_3$或Fe(OTf)$_3$,其中X代表卤素。镍催化剂的非限制性实例包括阮内镍、Ni/C、Ni/Si Ni、NiX_2、NiX_2·nH_2O、NiX_2(DME)、NiX_2(二甘醇二甲醚)、(bpy)NiX2、Ni(OTf)$_3$、Ni(acac)$_2$、Ni(COD)$_2$、Ni(CO)$_4$、(dppe)NiX_2、(dppp)NiX_2、(dppb)NiX_2、(dppf)NiX_2、(dcype)NiX_2、(dcypp)NiX_2、(dcypb)NiX_2、(binap)NiX_2、(bpy)NiX_2或其溶剂化物。钯催化剂的非限制性实例包括Pd、Pd/C、Pd/Si、Pd/$BaSO_4$、Pd(dba)$_2$、Pd_2(dba)$_3$、Pd(PPh_3)$_4$、PdX_2、Pd(OAc)$_2$、Pd(OBz)$_2$、[Pd(烯丙基)X]$_2$、Pd(MeCN)$_2X_2$、(COD)PdX_2、(2-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、Pd(OTf)$_2$、(PPh_3)$_2PdX_2$、(PCy_3)PdX_2、($PtBu_3$)$_2$Pd、Pd[(o-tol)$_3$P]$_2$、反式-二(μ-乙酸基)双[邻-(二-邻甲苯基-膦基)苄基]二钯(II)、Pd(amphos)X_2、(dppe)PdX_2、(dppp)PdX_2、(dppb)PdX_2、(dppf)PdX_2、(dppf)PdX_2·DCM、(dcype)PdX_2、(dcypp)PdX_2、(dcypb)PdX_2、(binap)PdX_2、(xantphos)PdX_2、(dpephos)PdX_2或其溶剂化物,其中X代表卤素。铜催化剂的非限制性实例包括CuX、CuX_2、CuCN、Cu(OTf)$_2$、CuO、Cu_2O、CuBr·DMS或其溶剂化物,其中X代表卤素。在一些方面,过渡金属催化剂可以充当活性催化剂物质的前体,其任选地可以预先形成并加入反应中或原位产生。在一些方面,过渡金属催化剂任选地与配体一起使用。在一些这样的方面,配体可以任

选地在添加到反应中之前与过渡金属预络合,或者配体与过渡金属催化剂原位络合。在一些方面,过渡金属催化剂可以单独使用或与任何前述过渡金属催化剂组合使用。

[0206] 如本文所用,术语“二膦配体”是指含有两个通过主链连接的膦基的物质。二膦配体能够以双齿方式螯合到过渡金属催化剂上。非限制性实例包括1,1-双(二苯基膦基)甲烷、1,2-双(二苯基膦基)乙烷、1,3-双(二苯基膦基)丙烷、1,4-双(二苯基膦基)丁烷、0-异亚丙基-2,3-二羟基-1,4-双(二苯基膦基)丁烷、2,3-双(二苯基膦基)丁烷、2,2’-双(二苯基膦基)-1,1’-联萘、1,2-双(二苯基膦基)苯、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨、双[(2-二苯基膦基)苯基]醚、4,4’-二-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5,5’-二基双(二苯基膦烷)、5,5’-双[二(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4’-二-1,3-苯并间二氧杂环戊烯、(R,R)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹喔啉、(S,S)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹喔啉、(R)-1-[(S_P)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二叔丁基膦、(+)-1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]乙烷、1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁、1,2-双(2,5-二甲基磷杂环戊烷基)苯、1,2-双(二环己基膦基)乙烷、1,3-双(二环己基膦基)丙烷、1,4-双(二环己基膦基)丁烷、1,2-双(二环戊基膦基)乙烷、1,3-双(二环戊基膦基)丙烷或1,4-双(二环戊基膦基)丁烷、1,3-双(二叔丁基膦基)丙烷、1,1-双(二甲基膦基)甲烷、1,2-双(二甲基膦基)乙烷、1,3-双(二甲基膦基)丙烷、1,4-双(二甲基膦基)丁烷、1,2-双(二乙基膦基)乙烷、1,3-双(二乙基膦基)丙烷、1,4-双(二乙基膦基)丁烷、1,2-双(二戊基膦基)乙烷、1,3-双(二戊基膦基)丙烷、1,4-双(二戊基膦基)丁烷。在一些方面,二膦配体作为双鏻盐使用,然后可以将其原位转化为游离碱二膦。在一些这样的方面,二鏻盐是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、四氟硼酸盐或其一些组合。在一些方面,二膦配体可以任选地与过渡金属催化剂单独添加或与过渡金属催化剂预络合添加。在一些方面,二膦可以任选地被原位氧化成单膦氧化物,其充当活性催化剂物质的配体。在一些方面,二膦配体可以单独使用或与任何前述二膦配体组合使用。

[0207] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物775的方法,该方法包括以下方案:

[0208] 

223 775 。

[0209] 该方法包括形成包含化合物223(3-乙酰基二氢呋喃-2(3H)-酮)、CH_3Cl、碱金属碘化物、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物775(3-乙酰基-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮)的反应产物混合物。

[0210] 在一些方面,CH_3Cl相对于化合物223以化学计量过量存在。

[0211] 在一些方面,碱金属碘化物选自NaI、KI和LiI。在一些这样的方面,碱金属碘化物是KI。碱金属以催化量存在。

[0212] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是弱无机碱。在一些这样的方面,碱是碳酸盐。在一些这样的方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾。在一些方

面,碱可以相对于化合物223以化学计量过量存在。

[0213] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非质子溶剂。在一些这样的方面,合适的溶剂可以选自丙酮、甲基叔丁基醚、乙腈、1,4-二噁烷、四氢呋喃和乙酸异丙酯。在一些这样的方面,溶剂体系包含乙腈,或者溶剂体系包含丙酮。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含丙酮。

[0214] 在一些方面,反应在回流下进行。反应的完成可以通过本领域已知的方法如^{1}H NMR($CDCl_3$)、高效液相色谱("HPLC")或超高效液相色谱("UPLC")来监测。

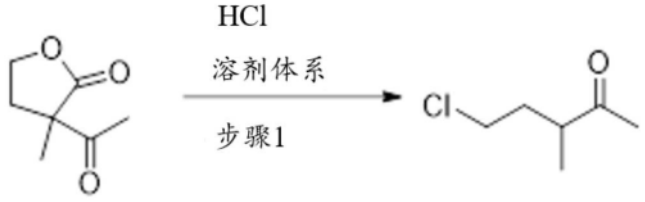
[0215] 用于制备化合物775的方法提供了对化合物775的良好选择性和产率。用于制备化合物775的方法消除了本领域已知的某些昂贵和危险的试剂,如MeI、有机碱如叔戊醇钠或甲醇钠、和金属钠。

[0216] 本披露的一些方面涉及一种用于根据第一方案、第二方案或第三方案制备化合物200(1-甲基环丙烷-1-甲酸)的方法。

[0217] 用于环丙烷化的各种方法在现有技术中是已知的。参见Ebner等,"Cyclopropanation Strategies in Recent Total Synthesis[近期总合成中的环丙烷化策略]",Chem.Rev.[化学综述]2017,117,18,11651-11679;de Meijere等,"Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI[有机合成VI中的小环化合物]",Topics in Current Chemistry[当代化学专题],2000年1月,DOI:10.1007/3-540-48255-5;以及Rappaport,Ed,"The Chemistry of the Cyclopropyl Group[环丙基中的化学]",第1卷,Patai's Chemistry of Functional Groups[官能团的帕泰化学],1987。这些参考文献中的每一个都通过引用并入本文。

[0218] 用于制备化合物200的第一方案包括三个步骤。

[0219] 用于制备化合物200的第一方案的步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物775(3-乙酰基-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮)、HCl和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物069(5-氯-3-甲基戊-2-酮)的反应产物混合物:

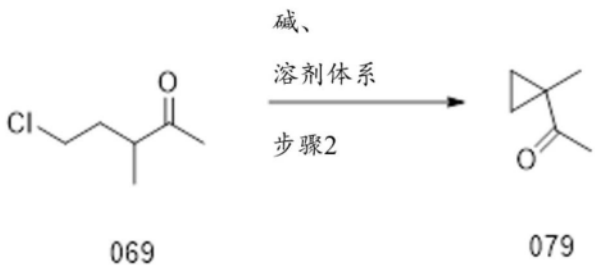
[0220] 

775 069

。

[0221] 在一些方面,HCl是浓HCl。在一些方面,HCl是氯化氢气体。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非质子溶剂、水或其组合。在一些方面,非质子溶剂是DCM。在一些方面,溶剂体系包含小于70w/w%的水。在一些方面,浓HCl合适地具有从约30w/w%至约38w/w%的HCl浓度。

[0222] 用于制备化合物200的第一方案的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物069、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物079(甲基-(1-甲基环丙基)-酮)的反应产物混合物

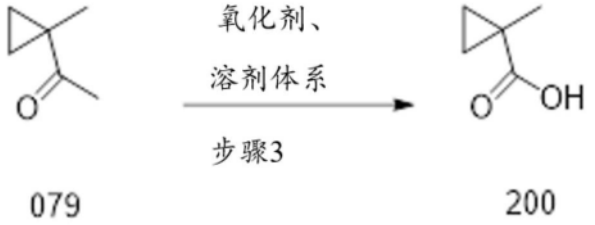
[0223] 

069 079 。

[0224] 在一些方面,碱是强无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。

[0225] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂、水或其组合。

[0226] 用于制备化合物200的第一方案的步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物079、氧化剂、任选地碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0227] 

079 200 。

[0228] 在一些方面,氧化剂选自次氯酸钠、次溴酸钠、溴或氯。在一些这样的方面,氧化剂是次氯酸钠。在一些方面,次氯酸钠的浓度是如在可商购的溶液中获得的。

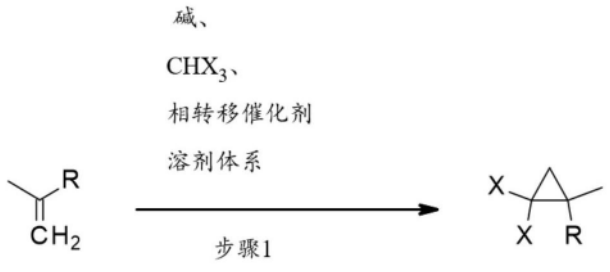
[0229] 在一些方面,任选地存在碱。在一些方面,碱选自氢氧化钠或氢氧化钾。

[0230] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含水。

[0231] 在一些方面,化合物775、069、079和200中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物223到化合物775、从化合物775到化合物069、从化合物069到化合物079以及从化合物079到化合物200的连续反应中的任何两个或全部不经分离或纯化而继续进行到下一步骤。

[0232] 用于制备化合物200的第二方案包括两个步骤。

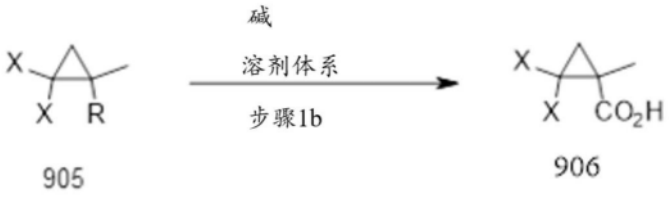
[0233] 用于制备化合物200的第二方案的步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物900、CHX_3、碱、溶剂体系和相转移催化剂(PTC)的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物905的反应产物混合物

[0234] 

900 905 。

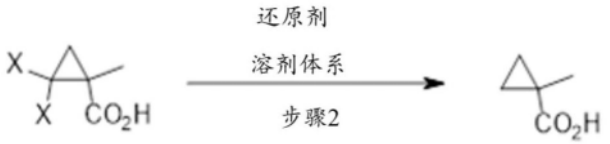
[0235] R选自CO_2CH_3、$CO_2CH_2CH_3$、COOH和CN。在一些这样的方面,R可以是CO_2CH_3或$CO_2CH_2CH_3$。每个X独立地选自Cl、Br和I。在一些这样的方面,每个X是Cl;

[0236] 当R为CO_2CH_3、$CO_2CH_2CH_3$或CN时,该方法进一步包括步骤1b,该步骤根据以下反应方案形成包含化合物905、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物906的反应产物混合物

[0237] 

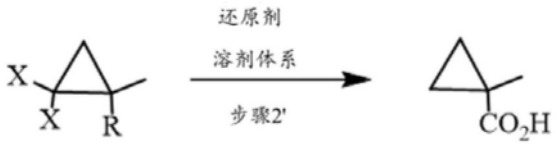
905 906 ;

[0238] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物906、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0239] 

906 200 ;

[0240] 当R为COOH时,该方法包括步骤2',步骤2'包括根据以下方案形成包含化合物905、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0241] 

905 200

[0242] 在步骤1的一些方面,碱是强无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。在一些方面,碱相对于化合物900以摩尔过量存在。

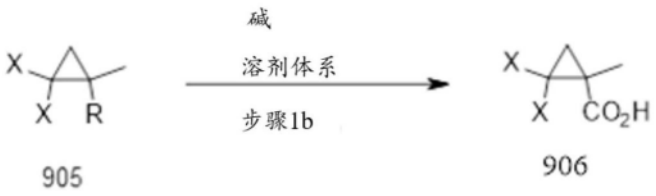
[0243] 在步骤1的一些方面,CHX_3试剂是氯仿、溴仿或碘仿。在一个方面,CHX_3试剂是氯仿。在一些方面,氯仿相对于化合物900以摩尔过量存在。

[0244] 相转移催化剂("PTC")在本领域中是已知的。在步骤1的一些方面,PTC选自卤化铵盐、冠醚和PEG。合适的PTC的非限制性实例包括三乙基苄基氯化铵、三乙基苄基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基溴化铵和乙基三甲基碘化铵。在一个方面,PTC是三乙基苄基氯化铵。PTC通常以催化量存在。

[0245] 在步骤1的一些方面,合适的溶剂包括质子溶剂、非质子溶剂及其组合。溶剂的非限制性实例包括水、己烷、戊烷、庚烷、苯、甲苯、氯苯、二氯甲烷及其组合。

[0246] 可以合适地选择反应温度以在商业上可接受的时间内达到期望的纯度和产率。反应完成可以合适地通过如本文别处所述的过程中测试来测量。

[0247] 当R为$COOCH_3$、$COOCH_2CH_3$或腈时,该方法进一步包括步骤1b,该步骤根据以下反应方案形成包含化合物905、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物906的反应产物混合物。

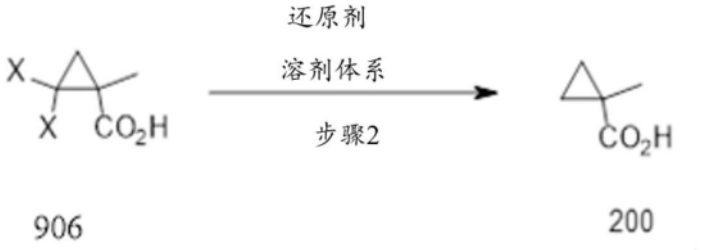
[0248] 

[0249] 在步骤1b的一些方面,碱是强无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。

[0250] 在步骤1b的一些方面,溶剂体系合适地包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含C_{1-4}醇,如甲醇或乙醇。在一些方面,溶剂体系包含甲醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含水。在一些这样的方面,溶剂体系包含水和C_{1-4}醇混合物。

[0251] 在一些方面,可以任选地对反应产物混合物进行后处理。例如,可以添加水,并且用强酸如HCl将pH调节至小于3,如约1-2。可以将所得混合物用溶剂如非极性溶剂(例如,甲苯)萃取以萃取化合物906。然后可以任选地蒸发(例如,在真空下)萃取混合物以分离化合物906。

[0252] 用于制备化合物200的第二方案的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物906、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0253] 

[0254] 在一些步骤2方面,化合物906到化合物200的转化在加氢脱卤条件下进行,包括形成包含化合物906、H_2、金属催化剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物。可以适当地选择反应温度和压力以达到商业上可接受的产率、纯度和生产量。

[0255] 在一些方面,合适的溶剂选自甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、叔丁醇、异丁醇、仲丁醇、1-己醇、2-乙基-1-己醇、2-辛醇、苯甲醇、正辛烷、环己烷、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、水、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、乙二醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基亚砜、三乙胺、吡啶及其组合。在一些方面,溶剂体系包含极性质子溶剂。在一些方面,极性质子溶剂包括C_{1-4}醇。在一个方面,溶剂是叔丁醇。

[0256] 在一些方面,反应混合物包含碱。合适的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、吡啶、乙二胺及其组合。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。在一些方面,碱是碱金属醇盐。在一些方面,碱选自叔丁醇钠和叔丁醇钾。在一些方面,碱是叔丁醇钾。在一些方面,碱相对于化合物906摩尔过量。

[0257] 在一些方面,金属催化剂是Pt、Pd、Rh或Ru催化剂。在一些方面,金属催化剂是Pd/

C、Rh/Al_2CO_3、Pd/$CaCO_3$、Pd/Pb/$CaCO_3$或Pt/Al_2O_3。在一个方面,金属催化剂是Pd/C。

[0258] 可以任选地对反应产物混合物进行后处理。例如,并且不限于,可以过滤反应产物混合物,并且可以蒸发滤液以除去溶剂。可以将所得混合物用水稀释,并且用强酸(例如,HCl)酸化至pH小于3,如从约1至约2。可以将所得混合物用溶剂(例如,DCM)萃取以萃取化合物200。在一些方面,可以通过蒸发溶剂分离化合物200以得到化合物200。

[0259] 在一些步骤2'方面,化合物905到化合物200的转化在还原金属条件下进行,包括形成包含化合物905、还原金属和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物。

[0260] 在一些方面,溶剂体系包含极性非质子溶剂、极性质子溶剂或其组合。在一些这样的方面,合适的溶剂选自叔丁醇、乙酸、水、异丙醇、THF、乙二醇、四甲基乙二胺、N,N-二甲基苯胺、DMF、二乙醇胺、乙二胺、三乙胺、氢氧化铵及其组合。在一些方面,溶剂体系可以合适地包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些方面,溶剂是四氢呋喃(THF)。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂(例如,THF)和极性质子溶剂(如C_{1-4}醇(例如,甲醇或乙醇))、水及其组合。

[0261] 在一些方面,还原金属是Na、K、Ca、Mg或锌。在一些这样的方面,还原剂选自Na和Zn。在一些这样的方面,还原剂是金属钠。在一些方面,还原剂相对于化合物905摩尔过量。

[0262] 在一些方面,当还原金属是锌时,溶剂是乙酸。在一些方面,当还原金属是锌时,任选地存在碱。在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。在一些方面,碱也可以用作溶剂,例如三乙胺。在一些方面,碱相对于来自步骤1的化合物905摩尔过量。

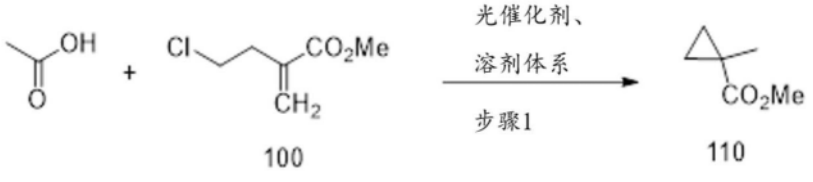
[0263] 在一些方面,还原剂可以在反应过程期间分批添加。在一些方面,还原剂可以在反应过程期间连续或半连续地添加。

[0264] 化合物200可以通过本领域已知的方法分离,如溶剂去除。在一些方面,可以任选地对反应产物混合物进行后处理。例如,可以将含有化合物200的溶液酸化,用溶剂萃取,并且通过本领域已知的方法分离。

[0265] 在一些方面,化合物905、化合物906和200中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物900到化合物905、从化合物905到化合物906以及从化合物906到化合物200的连续反应中的任何两个或全部不经分离或纯化而继续进行到下一步骤。

[0266] 用于制备化合物200的第三方案包括两个步骤。

[0267] 用于制备化合物200的第三方案的步骤1包括根据以下反应方案形成包含乙酸、化合物100(4-氯-2-亚甲基丁酸甲酯)、碱、光催化剂和溶剂体系的反应混合物,以及通过暴露于从至少一个发光源发射的光使反应混合物反应以形成包含化合物110(1-甲基环丙烷-1-甲酸甲酯)的反应产物混合物

[0268] 

100 110 。

[0269] 溶剂体系可以合适地包含或主要包含极性或非极性溶剂。在一些这样的方面,溶

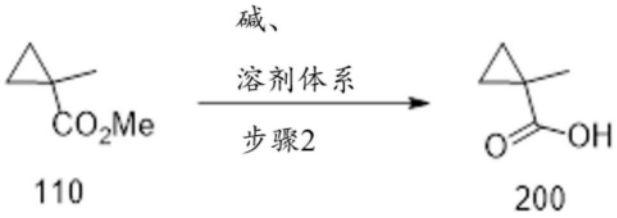
剂体系包含极性非质子溶剂或者溶剂体系包含二甲基甲酰胺(DMF)。在一些方面,极性溶剂包含或主要包含DMF。

[0270] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碳酸盐。在一些这样的方面,碱是Cs_2CO_3。在一些方面,碱是有机碱。

[0271] 在一些方面,光催化剂是可见光光催化剂。在本披露范围内的光催化剂的非限制性实例包括4CzIP、CZS1、CzS2、2Cz-DPS、2TCz-DPSN、fac-Ir(ppy)$_3$、[Ir(ppy)2(dtbbpy)]PF_6、[Ir(dF(CF$_3$)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ir(dF(CF$_3$)ppy)$_2$(dtbbpy)]PF_6、[Ir(dF(Me)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ir(F(Me)ppy)$_2$(bpy)]PF_6、[Ru(bpy)$_3$]$(PF_6)_2$、[Acr-Mes]ClO_4、曙红Y和玫瑰红。在一些方面,光催化剂是4CzIP或Ir(ppy)$_2$(dtbbpy)PF_6。

[0272] 在一些方面,光源是蓝色发光二极管。

[0273] 用于制备化合物200的第三方案的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物110、溶剂体系和碱的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物200的反应产物混合物

[0274] 

110 200 。

[0275] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。

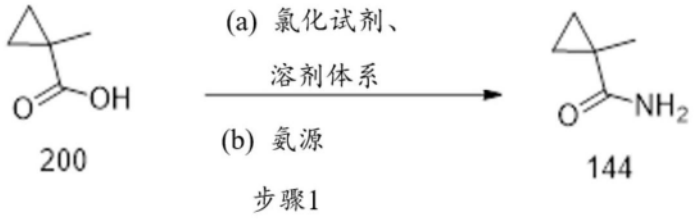
[0276] 在一些方面,溶剂体系合适地包含或主要包含极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含C_{1-4}醇,如甲醇或乙醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含水。在一些这样的方面,溶剂体系包含水和C_{1-4}醇混合物。

[0277] 可以任选地对反应产物混合物进行后处理。例如,可以添加水,并且用强酸如HCl将pH调节至小于3,如约1-2。可以将所得混合物用溶剂如非极性溶剂(例如,甲苯)萃取以萃取化合物200。然后可以任选地蒸发(例如,在真空下)萃取混合物以得到化合物200。

[0278] 在一些方面,化合物110和200任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物100到化合物110以及从化合物110到化合物200的连续反应不经分离而继续进行到下一步骤。

[0279] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物070的方法,该方法包括两个步骤。

[0280] 根据以下反应方案,步骤1包括子步骤(a),其包括形成包含化合物200(1-甲基环丙烷甲酸)、氯化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含酰氯中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括通过将来自子步骤(a)的反应产物混合物与氨源合并来形成反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物144(1-甲基环丙烷甲酰胺)的反应产物混合物

[0281] 

。

[0282] 在一些子步骤(a)方面,溶剂体系包含或主要包含非质子溶剂。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈或其组合。

[0283] 在一些方面,子步骤(a)反应混合物可以进一步包含选自DMF、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、三乙胺、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、N-甲基甲酰苯胺、N-甲酰基吡啶或吡啶的催化剂。

[0284] 在一些方面,氯化试剂可以选自亚硫酰氯、三光气或光气。在一些这样的方面,氯化试剂是亚硫酰氯。氯化试剂优选地与化合物200相比化学计量过量。

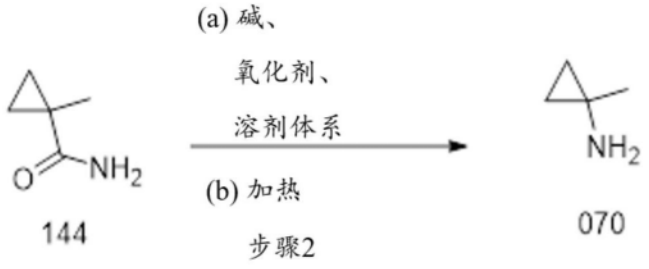
[0285] 在一些方面,子步骤1b溶剂体系主要包含来自步骤1a的溶剂体系。在一些方面,子步骤1b溶剂体系主要包含来自步骤1a的溶剂体系与极性质子溶剂的组合。在一些方面,子步骤1b溶剂体系主要包含极性质子溶剂。在任一个这样的方面,极性质子溶剂可以合适地是水、C_{1-4}醇或其组合,如水、甲醇、乙醇或其组合。

[0286] 在一些子步骤1(b)方面,氨源选自氨、氢氧化铵和溶解在本领域已知的合适有机溶剂(如甲醇、乙醇、DCM或甲苯)中的氨。在一些这样的方面,氨源选自氨和氢氧化铵。在一些方面,氨相对于化合物200摩尔过量。

[0287] 在一些子步骤(b)方面,将化合物144的酸溶液添加到氨源中。在一些方面,可以将氨源添加到反应混合物中。

[0288] 化合物144可以任选地通过本领域已知的方法(如溶剂去除或过滤)从反应混合物中分离。

[0289] 根据以下反应方案,步骤2包括子步骤(a),其包括形成包含化合物144、碱、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物,随后是子步骤(b),其包括加热包含N-卤代甲酰胺中间体的反应产物混合物以形成包含化合物070(1-甲基环丙胺)的反应产物混合物

[0290] 

。

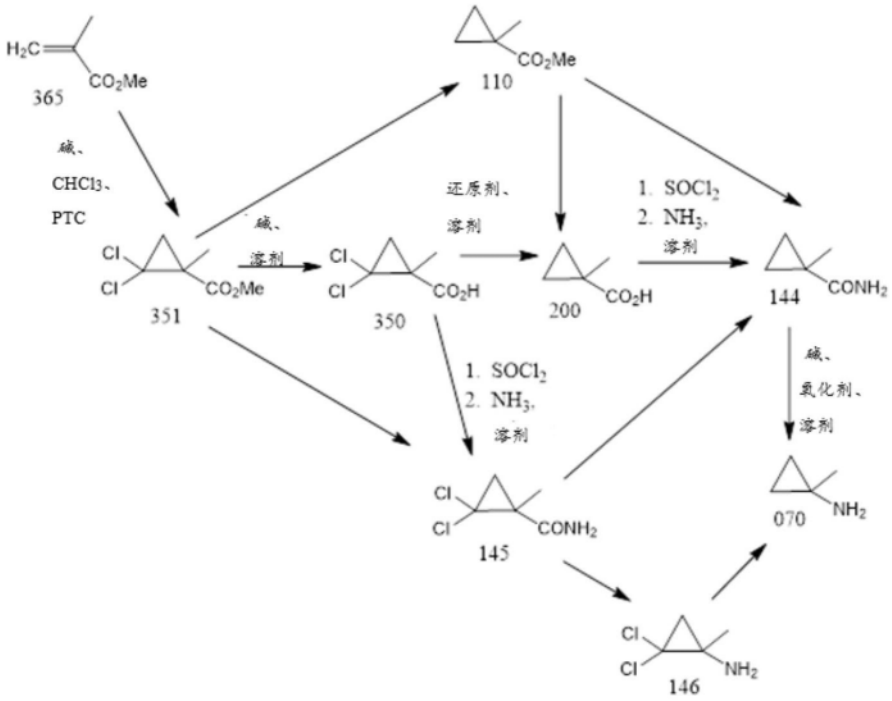
[0291] 在一些方面,氧化剂选自Cl_2、NaOCl、Br_2和NaOBr。在一些具体方面,氧化剂是NaOCl。在一些其他具体方面,氧化剂是Br_2。

[0292] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠和氢氧化钾。在一些方面,碱相对于化合物144以摩尔过量存在。

[0293] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含水。在一些这样的方面,化合物144在溶剂体系中浆化。

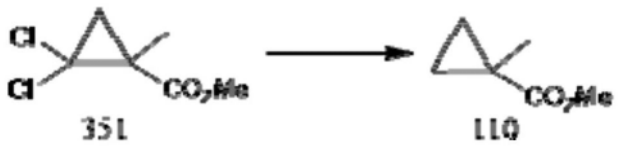
[0294] 在一些方面,可以将淬灭试剂添加到反应产物混合物中以淬灭过量的氧化剂。在一些方面,淬灭剂是$Na_2S_2O_3$。

[0295] 在本披露的一些方面,某些丙烯酸酯衍生的环丙基化合物的一些反应步骤的顺序的代表性实例可以如以下所描绘的那样排序

[0296] 

[0297] 在这样的方面,除了下面描述的那些以外,先前已经描述了上述方案中的反应的一般条件。

[0298] 化合物351形成化合物110的反应可以根据以下反应方案进行

[0299] 

[0300] 化合物351形成化合物110的反应可以根据文献中已知的烷烃脱卤的条件进行。

[0301] 化合物110形成化合物200的反应可以根据以下反应方案进行

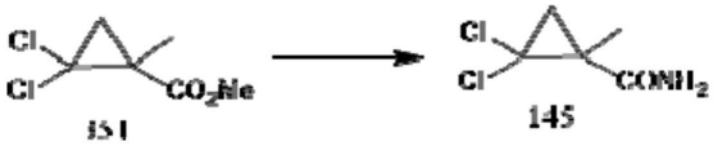
[0302] 

[0303] 化合物110形成化合物144的反应可以根据以下反应方案进行

[0304] 

[0305] 化合物110形成化合物144的反应可以根据文献中已知的将有机酯氨解成酰胺的条件进行。

[0306] 化合物351形成化合物145的反应可以根据以下反应方案进行

[0307] 

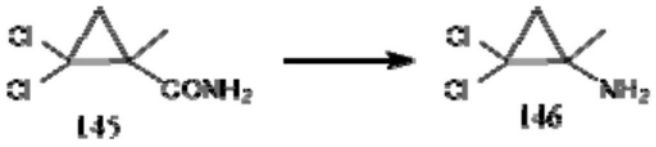
[0308] 化合物351形成化合物145的反应可以根据文献中已知的将酯氨解成酰胺的条件进行。

[0309] 化合物350形成化合物145的反应可以根据以下反应方案进行

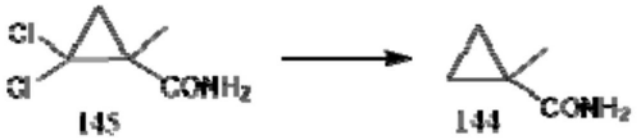
[0310] 

[0311] 化合物350形成化合物145的反应可以根据文献中已知的将羧基氨解成酰胺的条件进行。

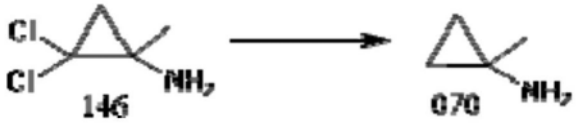
[0312] 化合物145形成化合物146的反应可以根据以下反应方案进行

[0313] 

[0314] 化合物145形成化合物144的反应可以根据以下反应方案进行

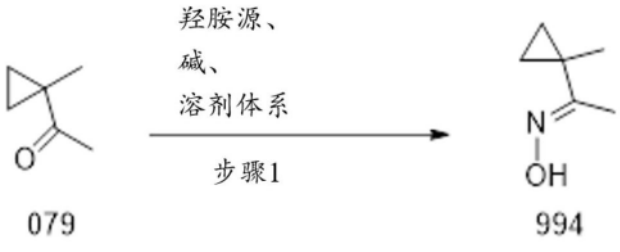
[0315] 

[0316] 化合物146形成化合物070的反应可以根据以下反应方案进行

[0317] 

[0318] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物070的方法,该方法包括三个步骤。

[0319] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物079、羟胺源、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物994(1-(1-甲基环丙基)乙-1-酮肟)的反应产物混合物

[0320] 

[0321] 在一些方面,胺源选自羟胺和羟胺盐。在一个方面,羟胺盐是HCl盐。

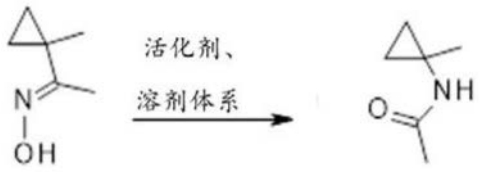
[0322] 在一些方面,碱选自无机碱或有机碱。在一些这样的方面,碱是乙酸钠或乙酸钾。

[0323] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体

系包含或主要包含C_{1-4}醇。在一个方面,溶剂体系包含或主要包含甲醇或乙醇。

[0324] 在一些方面,反应产物混合物包含(E,Z)-1-(1-甲基环丙基)乙-1-酮肟。在一些方面,反应产物混合物包含(E)-1-(1-甲基环丙基)乙-1-酮肟。在一些方面,反应产物混合物包含(Z)-1-(1-甲基环丙基)乙-1-酮肟。

[0325] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物994、活化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物403(N-(1-甲基环丙基)乙酰胺)的反应产物混合物

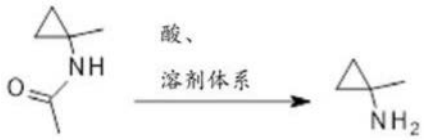
[0326] 

994 403 。

[0327] 在一些方面,活化剂选自甲苯磺酰氯、氰尿酸盐酸盐、亚硫酰氯、氨基磺酸、五氯化磷、五氧化二磷、三乙胺、无机碱、无机酸、有机酸、三甲基甲硅烷基碘化物、过渡金属催化剂(如氯化锌)、硫胺素盐酸盐、烷基吡啶鎓盐、氯醛及其组合。在一些方面,活化剂选自甲苯磺酰氯、氰尿酸盐酸盐、亚硫酰氯和氨基磺酸。在一些这样的方面,活化剂是甲苯磺酰氯

[0328] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性或非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈。

[0329] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物403、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物070的反应产物混合物

[0330] 

403 070 。

[0331] 在一些方面,酸选自无机酸或有机酸。在一些这样的方面,酸选自盐酸、硫酸、磷酸、乙酸和TsOH。在一些这样的方面,酸是无机酸。在一个方面,酸是H_2SO_4。

[0332] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含水。

[0333] 在一些方面,化合物994、403和070中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物079到化合物070的连续反应中的两个或全部不经分离或纯化而继续进行到下一步骤。

[0334] 在本披露的一些方面,化合物070可以根据以下反应方案由乙腈制备

[0335] 

070 。

[0336] 在一些方面,乙基卤化镁试剂可以合适地选自乙基溴化镁和乙基氯化镁。

[0337] 在一些方面,溶剂可以合适地选自乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、叔戊基甲基醚和环戊基甲基醚。

[0338] 在一些方面,钛试剂选自甲醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、丙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)、丁醇钛(IV)、叔丁醇钛(IV)、2-乙基己醇钛(IV)和三异丙醇甲基钛(IV)。

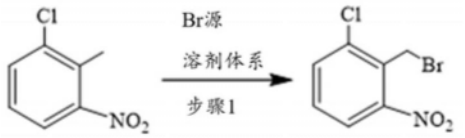
[0339] 在一些方面,酸是路易斯酸或布朗斯台德酸。在一些方面,路易斯酸选自三氟化硼、三氟化硼二乙基乙醚合物、三氟化硼四氢呋喃络合物、三氟化硼二丁基乙醚合物、三氟化硼叔丁基甲基乙醚合物、三氯化硼、氯化钛(IV)、三氯化铝、三氯化铈(III)七水合物、氯化锌、溴化镍(II)三水合物。在一些方面,布朗斯台德酸选自硫酸、磷酸和乙酸。

[0340] 使用此化学方法形成环丙胺的挑战是反应物质中存在大量的金属盐,这导致反应后处理和产物分离步骤非常困难。例如,极性环丙胺产物是水溶性的,并且用于除去无机盐的典型萃取后处理将导致水层中产品的大量损失。另一个挑战是在反应后处理期间形成的不溶性二氧化钛,其覆盖反应器容器壁并且需要严格的反应器清洗方案来除去。(Org.Process Res.Dev.[有机过程研究与发展]2021,25,2351;Org.Process Res.Dev.[有机过程研究与发展]2020,24,1735-1742;Org.Process Res.Dev.[有机过程研究与发展]2012,16,836)。

[0341] 在一些方面,在反应之后添加化学加工助剂以促进产物分离。在一些方面,化学加工助剂选自酒石酸盐如酒石酸钾钠、乳酸盐、乙醇酸盐、乙二胺四乙酸盐、三乙醇胺和柠檬酸盐。在一些方面,盐是在用碱处理后由对应的酸产生的。在一些方面,加工助剂是絮凝剂。在一些方面,絮凝剂选自硫酸铝、氯化铁、硫酸亚铁、硫酸铁、硅酸钠、硅酸盐、和硅酸盐/高岭土或其水合物。

[0342] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物093a(4-氯-2-(吡啶-3-基)-2H-吲唑)的方法,该方法包括四个步骤。

[0343] 步骤1包括通过根据以下反应方案形成包含化合物339(1-氯-2-甲基-3-硝基苯)、Br源、任选地光敏自由基引发剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物在光化学条件下反应以形成包含化合物181a的反应产物混合物,从而形成化合物181a(2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯)

[0344] 

339 181a 。

[0345] 在一些方面,Br源选自N-溴代琥珀酰亚胺、Br_2、或HBr与H_2O_2的组合。在一些方面,Br源是N-溴代琥珀酰亚胺。

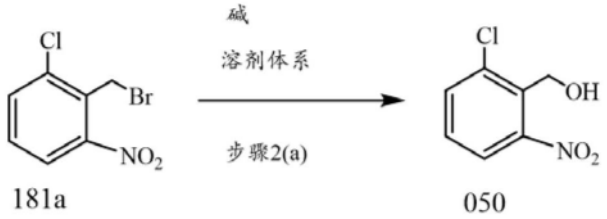
[0346] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷(DCM)或DCM与水的组合。

[0347] 在一些方面,通过光源促进反应。在一些方面,光化学条件涉及使用可见光源促进反应。在一些这样的方面,可见光由约400W的光源提供。

[0348] 在一些方面,使用光敏或热活化的自由基引发剂。在一些这样的方面,自由基引发剂是偶氮二异丁腈。

[0349] 步骤2包括通过(i)步骤2(a)与步骤2(b)的组合或通过(ii)步骤2形成化合物378。

[0350] (i).步骤2(a)包括根据以下反应方案形成包含化合物181a、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物050((2-氯-6-硝基苯基)甲醇)的反应产物混合物

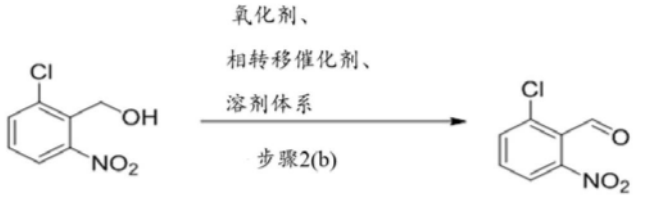
[0351] 

181a 050

[0352] 在一些方面,碱是弱碱。在一些方面,碱是无机碱。在一些方面,碱是碳酸盐或碳酸氢盐。在一些这样的方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾和碳酸镁。

[0353] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性溶剂体系。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含水。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈。在一些这样的方面,溶剂体系包含乙腈和水。

[0354] 步骤2(b)包括根据以下反应方案形成包含化合物050、氧化试剂、PTC和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物378(2-氯-6-硝基苯甲醛)的反应产物混合物

[0355] 

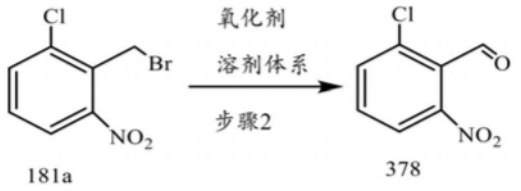
050 378 。

[0356] 在一些方面,氧化试剂是NaOCl。

[0357] 在一些方面,相转移催化剂(PTC)是季铵盐。在一些方面,PTC是四丁基溴化铵。

[0358] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯。

[0359] (ii)步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物181a((2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯)、氧化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物378的反应产物混合物

[0360] 

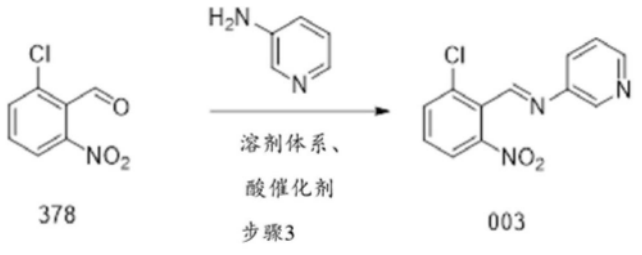
181a 378 。

[0361] 在一些方面,氧化试剂是N-氧化物试剂。在一些这样的方面,试剂是三甲胺-N-氧化物或N-甲基吗啉N-氧化物。

[0362] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含DMSO或DMF。

[0363] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物378、3-氨基吡啶、酸催化剂和溶剂

体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物003a(1-(2-氯-6-硝基苯基)-N-(吡啶-3-基)甲亚胺)的反应产物混合物

[0364] 

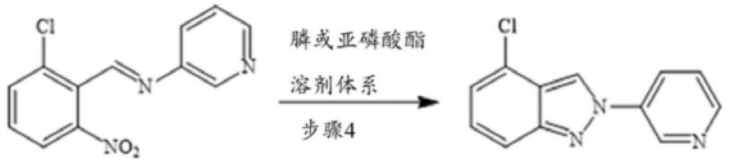
378 003

[0365] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯。

[0366] 在一些方面,酸是有机酸。在一些这样的方面,酸是对甲苯磺酸。

[0367] 在一些方面,反应在回流下进行,伴随着水的共沸蒸馏。

[0368] 步骤4包括根据以下反应方案形成包含化合物003a、膦或亚磷酸酯和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

[0369] 

003a 093a

[0370] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂或非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含C_{1-4}醇。在一个这样的方面,溶剂体系包含或主要包含异丙醇。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯。

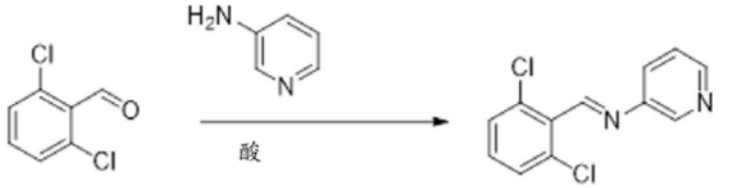
[0371] 在一些方面,膦或亚磷酸酯是亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三异丙酯、亚磷酸三苯酯、三甲基膦、三乙基膦、三丁基膦或三苯基膦。

[0372] 在一些方面,反应在回流下进行。

[0373] 在一些方面,化合物181a、050、378、003a和093a中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物339到化合物093a的连续反应中的任何两个连续反应或全部以伸缩罐方案进行。

[0374] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物093a的方法,该方法包括七个步骤。

[0375] 步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物150(2,6-二氯苯甲醛)、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物086(1-(2,6-二氯苯基)-N-(吡啶-3-基)甲亚胺)的反应产物混合物

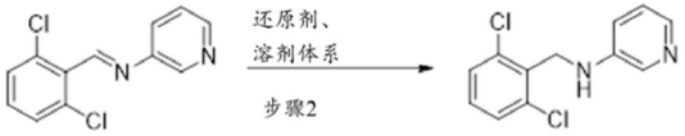
[0376] 

150 086

[0377] 在一些方面,酸是对甲苯磺酸。

[0378] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种非极性溶剂。在一些这样的方面,

溶剂体系包含或主要包含甲苯。步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物086、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物084(N-(2,6-二氯苄基)吡啶-3-胺)的反应产物混合物

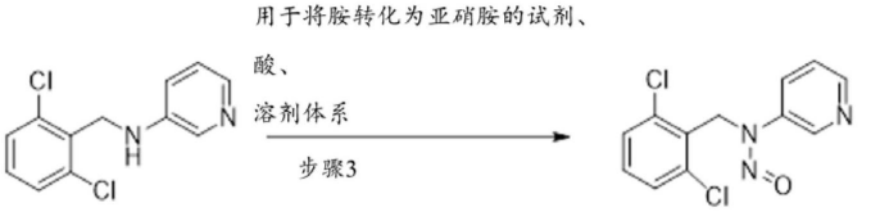
[0379] 

086 084 。

[0380] 在一些方面,还原剂选自硼氢化钠和氰基硼氢化钠。

[0381] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂,溶剂体系包含或主要包含C_{1-4}醇,或者溶剂体系包含或主要包含甲醇。

[0382] 步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物084、用于将胺部分转化为亚硝胺部分的试剂、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物085(N-(2,6-二氯苄基)-N-(吡啶-3-基)亚硝酰胺)的反应产物混合物

[0383] 

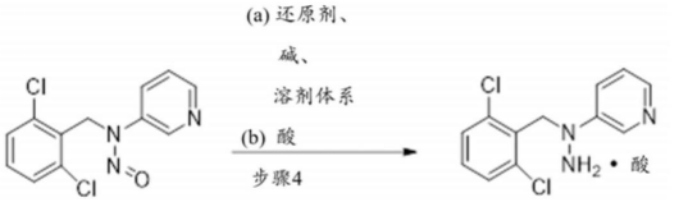
084 085 。

[0384] 在一些方面,用于将胺转化为亚硝胺的试剂是亚硝酸盐。在一些这样的方面,用于将胺转化为亚硝胺的试剂是亚硝酸钠。

[0385] 在一些方面,酸是有机酸。在一些这样的方面,酸是对甲苯磺酸。

[0386] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含DCM。

[0387] 根据以下反应方案,步骤4包括:(a)形成包含化合物085、还原剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应,以及(b)酸化以形成包含化合物048(1-[(2,6-二氯苯基)甲基]-1-(3-吡啶基)肼盐)的反应产物混合物

[0388] 

085 048 。

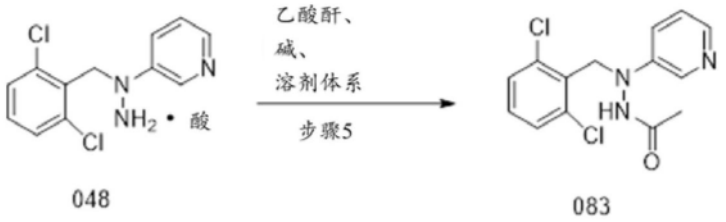
[0389] 在一些方面,还原剂是二氧化硫脲。

[0390] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱是NaOH或KOH。

[0391] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含水。

[0392] 在一些方面,酸是无机酸。在一些方面,酸是HCl。在一些方面,酸是异丙醇中的HCl,并且化合物048是(3-(1-(2,6-二氯苄基)肼基)吡啶·HCl)。

[0393] 步骤5包括根据以下反应方案形成包含化合物048、乙酸酐、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物083(N'-(2,6-二氯苄基)-N'-(吡啶-3-基)乙酰肼)的反应产物混合物。

[0394] 

[0395] 在一些方面,碱是有机碱。在一些这样的方面,碱是三乙胺。

[0396] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷。

[0397] 步骤6包括根据以下反应方案形成包含化合物083、配体、过渡金属催化剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物082(1-[4-氯-2-(3-吡啶基)-3H-吲唑-1-基]乙酮)的反应产物混合物。

[0398] 

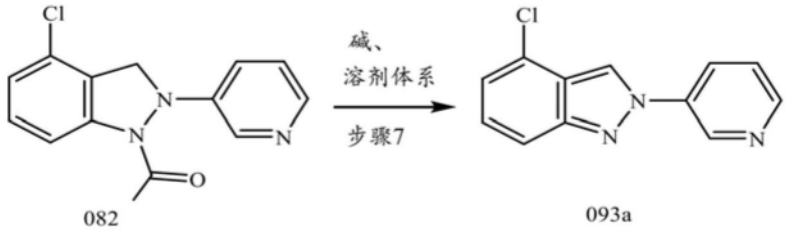
[0399] 在一些方面,配体是乙二胺或反式-二甲基环己基-1,2-二胺。

[0400] 在一些方面,过渡金属催化剂选自第VIII族、第IX族、第X族或第XI族金属。在一些方面,过渡金属催化剂选自Pd催化剂和Cu催化剂。在一些方面,过渡金属催化剂是CuI。

[0401] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是K_3PO_4。

[0402] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种非极性溶剂。在一个方面,溶剂体系主要包含二噁烷。在另一个方面,溶剂体系主要包含甲苯。

[0403] 步骤7包括根据以下反应方案形成包含化合物082、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

[0404] 

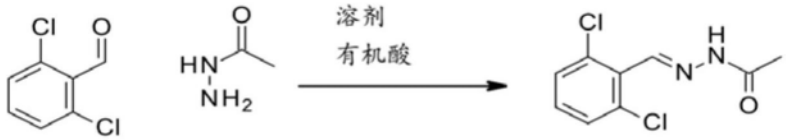
[0405] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是弱无机碱。在一些方面,碱是碳酸盐。在一些方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾。

[0406] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含C_{1-4}醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲醇。

[0407] 在一些方面,反应步骤6和7在单个容器中顺序进行。

[0408] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物093a的方法,该方法包括三个步骤。

[0409] 在第一步骤中,根据以下反应方案,形成包含化合物150(2,6-二氯苯甲醛)、乙酰肼、溶剂体系和有机酸的反应混合物溶液,并且使反应混合物反应以形成包含化合物197(N-[(2,6-二氯苯基)亚甲基氨基]乙酰胺)的反应产物混合物

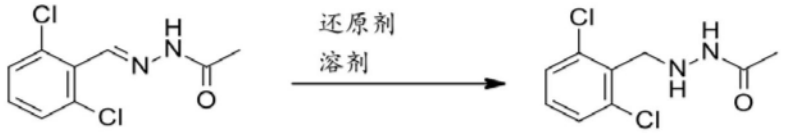
[0410] 

150 步骤1 197 。

[0411] 在一些方面,有机酸是对甲苯磺酸。在一些方面,溶剂体系包含至少一种非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含甲苯。

[0412] 在一些方面,反应在回流下进行,同时共沸蒸馏水以驱动缩合过程。

[0413] 在第二步骤中,根据以下反应方案,形成包含化合物197、还原剂和溶剂体系的反应混合物,并且使反应混合物反应以形成包含化合物040(N'-[(2,6-二氯苯基)甲基]乙酰肼)的反应产物混合物

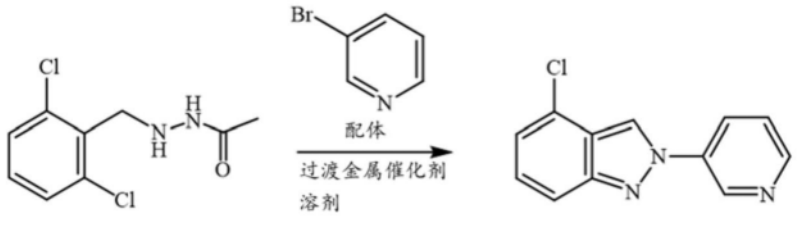
[0414] 

197 步骤2 040 。

[0415] 在一些方面,还原剂是镁或硼氢化物。在一些这样的方面,还原剂选自硼氢化钠、氰基硼氢化钠和镁。

[0416] 在一些方面,溶剂体系包含至少一种醇、至少一种羧酸或其组合。在一些这样的方面,溶剂体系包含甲醇、乙醇、乙酸或其组合。

[0417] 在第三步骤中,根据以下反应方案,形成包含化合物040、3-溴吡啶、配体、过渡金属催化剂和溶剂体系的反应混合物,并且使反应混合物反应以形成包含化合物093a的反应产物混合物

[0418] 

040 步骤3 093a 。

[0419] 在一些方面,配体是二胺配体。在一些这样的方面,配体选自反式-N,N'-二甲基环己基二胺和N,N'-二甲基乙二胺。

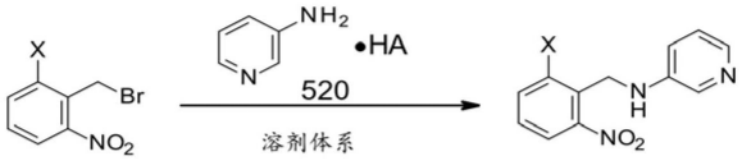
[0420] 在一些方面,过渡金属催化剂是铜催化剂。在一些这样的方面,过渡金属催化剂是CuI。

[0421] 在一些方面,溶剂体系包含非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含甲苯。

[0422] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物093a或093b(4-氯-2-(3-吡啶基)吲

唑或4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)的方法,该方法包括两个步骤。

[0423] 在第一步骤中,根据以下反应方案,形成包含化合物181a或181b(2-(氯甲基)-1-氯-3-硝基-苯或2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基-苯)、化合物520(3-氨基吡啶鎓盐)和溶剂体系的反应混合物溶液,并且使反应混合物反应以形成包含化合物182a或182b(N-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]吡啶-3-胺或N-[(2-溴-6-硝基-苯基)甲基]吡啶-3-胺)的反应产物混合物。

[0424] 

181a X = Cl
181b X = Br

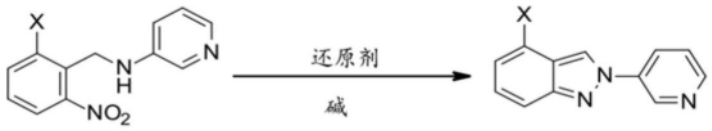
182a X = Cl
182b X = Br

[0425] 在一些方面,化合物520是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。在一些这样的方面,化合物520任选地原位制备或在使用前制备和分离。

[0426] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含乙腈、苯甲腈、环丁砜或其组合。在一些方面,溶剂体系包含非极性溶剂和极性质子溶剂的混合物。在一些这样的方面,溶剂体系是甲苯和水或二甲苯和水。任选地,还包含相转移催化剂(PTC)。在一些这样的步骤3方面,PTC是季铵盐。在一些这样的方面,PTC是四丁基溴化铵。在一些这样的方面,PTC以催化量使用。

[0427] 在一些方面,182a或182b产物以溴化苯胺盐、二溴化物盐、或HBr和甲磺酸或对甲苯磺酸的盐混合物的形式分离。如果在反应后用碱处理182a或182b,则其以游离碱的形式分离。

[0428] 在第二步骤中,根据以下反应方案,形成包含182a或182b、还原剂、碱和溶剂体系的反应混合物溶液,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a或093b的反应产物混合物

[0429] 

182a X = Cl
182b X = Br

093a X = Cl
093b X = Br

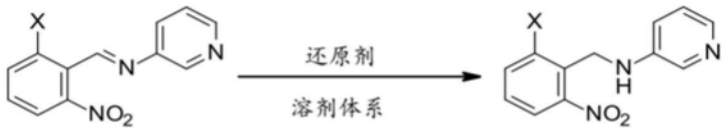
[0430] 在一些方面,还原剂(reductant)是还原剂(reducing agent)。在一些方面,还原剂选自四氯化锌、四氯化铁或四氯化钛,

[0431] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是氢氧化物碱。在一些这样的方面,碱选自氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯。当四氯化钛为还原剂时,碱是三乙胺

[0432] 在一些方面,溶剂体系由非极性或极性溶剂和极性质子溶剂的混合物构成。在一些方面,溶剂体系选自水和1,4-二噁烷、水和异丙醇、水和四氢呋喃、水和甲苯、水和二甲苯、水和N-甲基吡咯烷酮、水和环丁砜、或水和二甲基乙酰胺。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系是水。

[0433] 在一些方面,化合物182a、182b、093a或093b中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物181a或181b到093a或093b的连续反应中的任何两个连续反应或全部以伸缩罐方案进行。

[0434] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物182a或182b(N-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]吡啶-3-胺或N-[(2-溴-6-硝基-苯基)甲基]吡啶-3-胺)的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物003a或003b(1-(2-氯-6-硝基-苯基)-N-(3-吡啶基)甲亚胺或1-(2-溴-6-硝基-苯基)-N-(3-吡啶基)甲亚胺)、还原剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物182a或182b的反应产物混合物。

[0435] 

003a X = Cl
003b X = Br

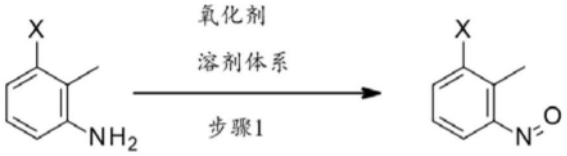
182a X = Cl
182b X = Br

[0436] 在一些方面,还原剂是镁。在一些这样的方面,还原剂是硼氢化物。在一些这样的方面,还原剂选自硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

[0437] 在一些方面,溶剂体系包含至少一种C_{1-4}醇、羧酸或其组合。在一些这样的方面,溶剂体系包含甲醇、乙醇、乙酸或其组合。

[0438] 本披露的一些方面涉及一种用于根据包括三个步骤的方案制备化合物093a或093b(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑或4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)的方法。

[0439] 用于制备化合物093a或093b的步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物114a或114b(3-氯-2-甲基-苯胺或3-溴-2-甲基-苯胺)、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物115a或115b(3-氯-2-甲基-亚硝基苯或3-溴-2-甲基-3-亚硝基苯)的反应产物混合物。

[0440] 

114a X = Cl
114b X = Br

115a X = Cl
115b X = Br

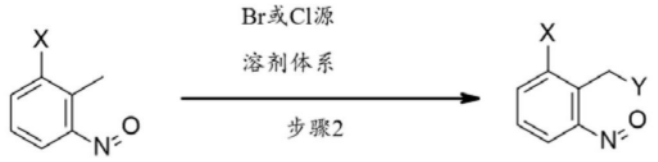
[0441] 在一些步骤1方面,氧化剂是过氧单硫酸钾、过硼酸钠、过碳酸钠、过氧化氢、过乙酸或3-氯过苯甲酸。

[0442] 在一些步骤1方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水或二氯乙烷和水。

[0443] 在一些步骤1方面,化合物115a或115b可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0444] 用于制备化合物093a或093b的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物115a或115b、溴源或氯源、任选地自由基引发剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物在光化学条件下反应以形成包含化合物116a-d(1-氯-2-(氯甲基)-3-亚硝基-苯、1-氯-2-(溴甲基)-3-亚硝基-苯、1-溴-2-(氯甲基)-3-亚硝基-苯或1-溴-2-(溴甲基)-3-亚硝基-苯)的反应产物混合物。

[0445]



115a X = Cl
115b X = Br

116a X = Cl, Y = Cl
116b X = Cl, Y = Br
116c X = Br, Y = Cl
116d X = Br, Y = Br

[0446] 在一些步骤2方面,Br源是N-溴代琥珀酰亚胺、Br_2或HBr和过氧化氢。在一些步骤2方面,Cl源是N-氯代琥珀酰亚胺、三氯异氰尿酸、Cl_2或HCl和过氧化氢。

[0447] 在一些步骤2方面,光化学条件涉及使用光源促进反应。在一些这样的步骤2方面,光化学条件使用可见光促进反应。

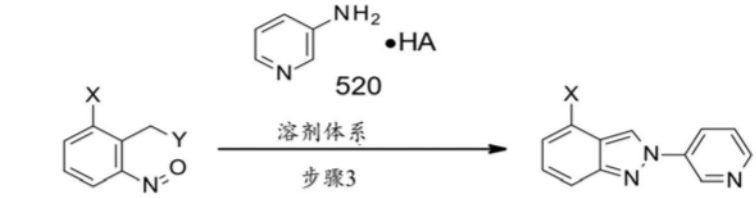
[0448] 在一些步骤2方面,使用光敏或热活化的自由基引发剂。在一些这样的方面,自由基引发剂是偶氮二异丁腈。

[0449] 在一些步骤2方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水或二氯乙烷和水。

[0450] 在一些步骤2方面,化合物116a-d可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0451] 用于制备化合物093a或093b的第一方案的步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物116a-d、化合物520(3-氨基吡啶鎓盐)和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物093a 093b的反应产物混合物。

[0452]



116a X = Cl, Y = Cl
116b X = Cl, Y = Br
116c X = Br, Y = Cl
116d X = Br, Y = Br

093a X = Cl
093b X = Br

[0453] 在一些步骤3方面,化合物520是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、甲酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。在一些这样的步骤3方面,化合物520任选地原位制备或在使用前制备和分离。

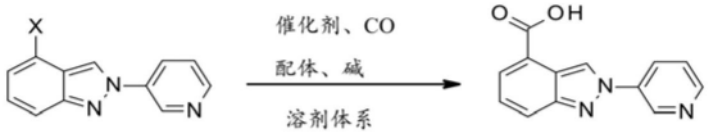
[0454] 在一些步骤3方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷、二氯乙烷或乙腈。在一些步骤3方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水、二氯乙烷和水、乙腈和水、甲苯和水、或其组合。

[0455] 在一些步骤3方面,使用相转移催化剂。在一些这样的步骤3方面,相转移催化剂是季铵盐。在一些这样的步骤3方面,相转移催化剂是四丁基氯化铵、四丁基溴化铵或四丁基碘化铵。

[0456] 在一些步骤3方面,化合物093a或093b可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0457] 在一些方面,化合物115a或115b、116a-d、或093a或093b中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物114a或114b到093a或093b的连续反应中的任何两个连续反应或全部以伸缩罐方案进行。

[0458] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物061(2-(吡啶-3-基)-2H-吲唑-4-甲酸)的第一方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或93b(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑或4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)、CO、催化剂、配体、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物061的反应产物混合物

[0459] 

093a X = Cl
093b X = Br

061

。

[0460] 在一些方面,催化剂选自过渡金属催化剂,在一些方面,催化剂选自钯催化剂、镍催化剂、铂催化剂和铜催化剂。在一些方面,催化剂选自钯催化剂。在一些这样的方面,催化剂选自钯碳或乙酸钯。

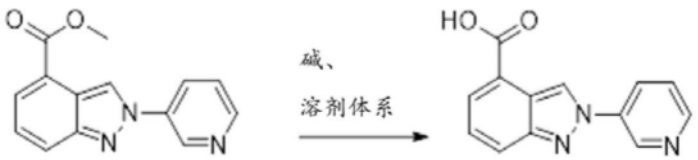
[0461] 在一些方面,配体是二膦配体。在一些这样的方面,配体是1,3-双(二环己基鏻)丙烷双(四氟硼酸盐)、1,3-双(二环己基膦基)丙烷、1,3-双(二苯基膦基)丙烷或1,3-双(二苯基鏻)双(四氟硼酸盐)。在一个这样的方面,配体是1,3-双(二环己基膦基)丙烷双(四氟硼酸盐)。

[0462] 在一些方面,碱是无机碱。在一些这样的方面,碱是碳酸盐。在一些这样的方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾。在一些这样的方面,碱是碳酸钾。

[0463] 在一些方面,反应气氛包含或主要包含CO和N_2的混合物。在一些方面,反应气氛包含或主要包含CO。在一些方面,反应温度为至少100℃。

[0464] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含二甲基亚砜。在一些方面,溶剂体系进一步包含水。在一个这样的方面,溶剂体系包含二甲基亚砜和水。

[0465] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)的第二方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物038(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯)、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物061的反应产物混合物

[0466] 

038

061

。

[0467] 在一些方面,碱是碱金属氢氧化物。在一些这样的方面,碱是氢氧化钾或氢氧化钠。在一些这样的方面,碱是氢氧化钠。

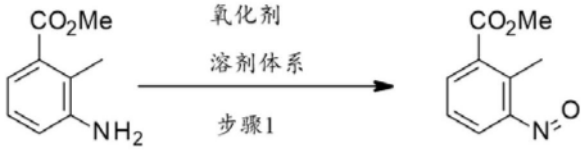
[0468] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含水和极性有机溶剂。在一个方面,溶剂体系

包含或主要包含水和至少一种选自丙酮、乙腈、异丙醇、甲醇、乙醇、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮及其组合的溶剂。

[0469] 本披露的一些方面涉及一种用于根据第一方案、第二方案或第三方案制备化合物038(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯)的方法

[0470] 用于制备化合物038的第一方案包括三个步骤。

[0471] 用于制备化合物038的第一方案的步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物400(3-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯)、氧化剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物500(2-甲基-3-亚硝基苯甲酸甲酯)的反应产物混合物

[0472] 

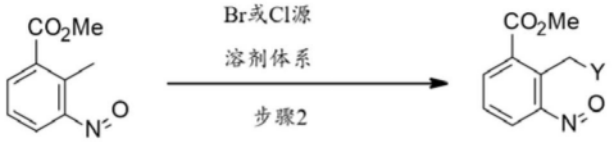
400 500 。

[0473] 在一些步骤1方面,氧化剂是过氧单硫酸钾、过硼酸钠、过碳酸钠、过氧化氢、过乙酸或3-氯过苯甲酸。

[0474] 在一些步骤1方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水或二氯乙烷和水。

[0475] 在一些步骤1方面,化合物500可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0476] 用于制备化合物038的第一方案的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物500、溴源或氯源、任选地自由基引发剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物在光化学条件下反应以形成包含化合物510a或510b(2-(溴甲基)-3-亚硝基苯甲酸甲酯或2-(氯甲基)-3-亚硝基苯甲酸甲酯)的反应产物混合物

[0477] 

500 510a Y = Cl
510b Y= Br 。

[0478] 在一些步骤2方面,Br源是N-溴代琥珀酰亚胺、Br_2或HBr和过氧化氢。在一些步骤2方面,Cl源是N-氯代琥珀酰亚胺、三氯异氰尿酸、Cl_2或HCl和过氧化氢。

[0479] 在一些步骤2方面,光化学条件涉及通过光源促进反应。

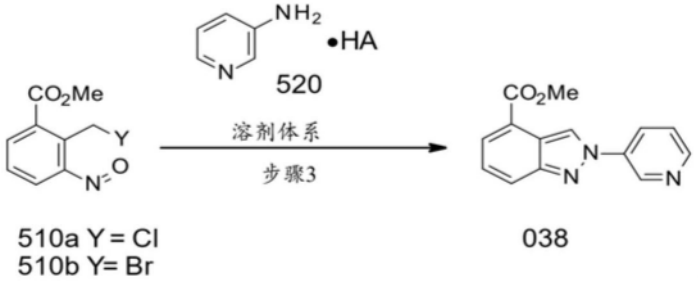
[0480] 在一些步骤2方面,可以任选地使用光敏或热活化的自由基引发剂。在一些这样的方面,自由基引发剂是偶氮二异丁腈。

[0481] 在一些步骤2方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水或二氯乙烷和水。

[0482] 在一些步骤2方面,化合物510a或510b可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0483] 用于制备化合物038的第一方案的步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物

510a或510b、化合物520(3-氨基吡啶鎓盐)和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物。

[0484] 

[0485] 在一些步骤3方面,化合物520是盐酸盐或氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。在一些方面,化合物520是盐酸盐。在一些这样的步骤3方面,化合物520任选地原位制备或在使用前制备和分离。

[0486] 在一些步骤3方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷、二氯乙烷或乙腈。在一些步骤3方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水、二氯乙烷和水、乙腈和水、或甲苯和水。

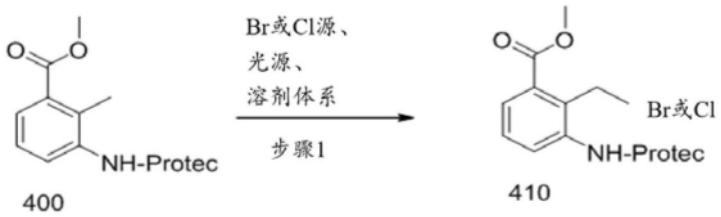
[0487] 在一些步骤3方面,使用相转移催化剂。在一些这样的步骤3方面,相转移催化剂是季铵盐。在一些这样的步骤3方面,相转移催化剂是四丁基氯化铵或四丁基溴化铵。

[0488] 在一些步骤3方面,化合物038可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0489] 在一些方面,化合物500、510a或510b、或038中的任一种任选地从反应产物混合物中分离。在一些方面,从化合物400到038的连续反应中的任何两个连续反应或全部以伸缩罐方案进行。

[0490] 用于制备化合物038的第二方案包括三个步骤。

[0491] 用于制备化合物038的第二方案的步骤1包括根据以下反应方案形成包含化合物400(其中"Protec"是指胺保护基团)、溴源或氯源和溶剂体系的反应混合物,以及通过暴露于光源使反应混合物反应以形成包含化合物410(3-氨基-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯或3-氨基-2-(氯甲基)苯甲酸甲酯)的反应产物混合物

[0492] 

[0493] 在一些步骤1方面,Br源是Br_2和过氧化氢。在一些步骤1方面,Cl源是Cl_2。在一些步骤1方面,Cl源是Cl_2和过氧化氢。

[0494] 在一些方面,受保护的胺是具有结构-NHC(O)CH_3的乙酰胺。

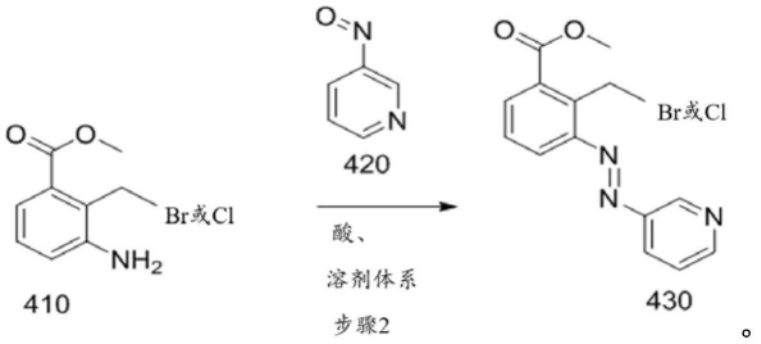
[0495] 在一些步骤1方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性非质子溶剂和至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二氯甲烷和水。

[0496] 在一些步骤1方面,化合物410可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0497] 在步骤2中形成化合物430之前,从化合物400中除去保护基。当受保护的胺是乙酰

胺时,通过仲胺二酰化进行的去保护可以合适地通过使410与弱无机碱或有机碱在水、极性质子溶剂或极性非质子溶剂中反应来进行。

[0498] 用于制备化合物038的第二方案的步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物410、化合物420、酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物430(乙酸(E)-2-溴-6-(吡啶-3-基偶氮)苄酯或乙酸(E)-2-氯-6-(吡啶-3-基偶氮)苄酯)的反应产物混合物

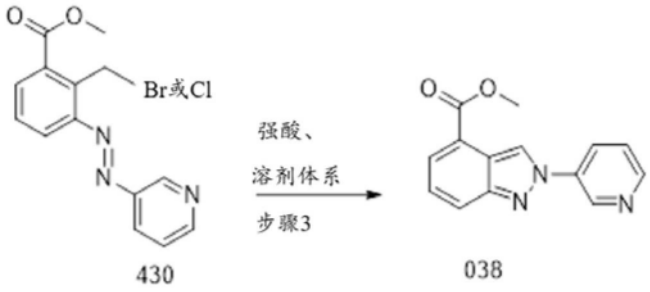
[0499] 

[0500] 在一些步骤2方面,酸是有机酸。在一些这样的方面,酸是乙酸。

[0501] 在一些步骤2方面,溶剂体系包含或主要包含乙酸。

[0502] 在一些步骤2方面,化合物430可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0503] 用于制备化合物038的第二方案的步骤3包括根据以下反应方案形成包含化合物430、强酸和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

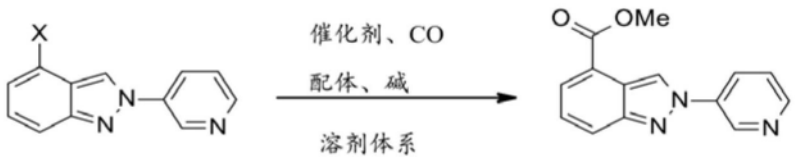
[0504] 

[0505] 在一些步骤3方面,强酸是无机酸。在一些这样的方面,酸是无机酸。在一些这样的方面,酸是HCl。

[0506] 在一些步骤3方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种极性质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸或其组合。

[0507] 在一些步骤3方面,化合物038可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0508] 用于制备038(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯)的第三方案包括一个步骤。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或093b(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑或4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)、催化剂、配体、CO、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物。

[0509] 

093a X = Cl
093b X = Br

038

[0510] 在一些方面,催化剂是过渡金属催化剂。在一些这样的方面,催化剂选自钯催化剂、镍催化剂或铜催化剂。在一些这样的方面,催化剂是钯碳或乙酸钯(II)。

[0511] 在一些方面,配体是二膦配体。在一些这样的方面,配体选自1,3-双(二环已基膦基)丙烷、1,3-双(二环已基鏻)丙烷双(四氟硼酸盐)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷或4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨。

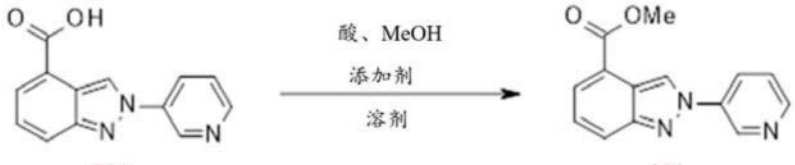
[0512] 在一些方面,碱是一种或多种弱无机碱。在一些这样的方面,碱是碳酸盐或磷酸盐。在一些这样的方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸三钠和磷酸三钾或其组合。在一些方面,碱是有机碱。在一些这样的方面,碱是三乙胺。

[0513] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂和甲醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二甲苯和甲醇、邻二甲苯和甲醇、或甲苯和甲醇。在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂和甲醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含DMSO和甲醇、DMF和甲醇、NMP和甲醇。

[0514] 在一些方面,反应气氛由CO和N_2的混合物构成。在一些方面,反应气氛主要由CO构成。在一些方面,反应温度为至少100℃。

[0515] 在一些方面,可以使用在碱性或酸性条件下的水解将所产生的化合物038原位转化成化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)。在一些这样的方面,使用碱金属氢氧化物碱进行水解。在一些这样的方面,使用氢氧化钠或氢氧化钾进行水解。

[0516] 本披露的另一个方面涉及一种用于制备化合物038(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯)的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)、酸、任选地添加剂和含有甲醇的溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物038的反应产物混合物

[0517] 

061

038

[0518] 在一些方面,酸是无机酸。在一些这样的方面,酸选自硫酸或盐酸。在一些方面,酸是有机酸。在一些这样的方面,酸是对甲苯磺酸。

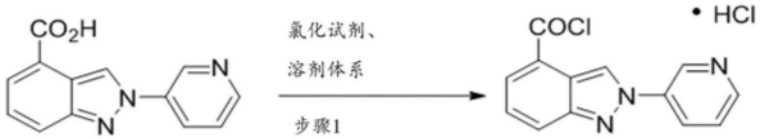
[0519] 在一些方面,添加剂是脱水剂,如分子筛。

[0520] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂和甲醇。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲醇、甲苯、己烷或其组合。

[0521] 本披露的一些方面涉及一种通过两步法制备化合物092(N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑-4-甲酰胺)的方法。

[0522] 用于制备化合物092(N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酰胺)的步骤1

包括根据以下反应方案形成包含化合物061(2-(吡啶-3-基)-2H-吲唑-4-甲酸)、氯化试剂和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物930(2-(3-吡啶基)吲唑-4-碳酰氯)HCl盐的反应产物混合物

[0523] 

061 930 。

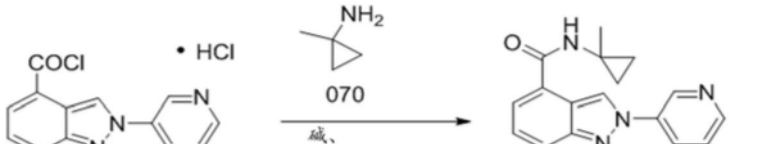
[0524] 在一些步骤1方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂、极性非质子溶剂或其组合。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯和N,N-二甲基甲酰胺。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈和N,N-二甲基甲酰胺。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈。

[0525] 在一些步骤1方面,反应混合物任选地进一步包含催化剂。合适的催化剂可以选自N,N-二甲基甲酰胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-甲基甲酰苯胺、N-甲酰基吡啶和吡啶。在一些这样的方面,催化剂是N,N-二甲基甲酰胺。在一些这样的方面,催化剂是吡啶。

[0526] 在一些方面,氯化试剂可以选自亚硫酰氯、草酰氯、三氯氧磷、氰尿酰氯、双光气、三光气和光气。氯化试剂优选地与化合物930相比化学计量过量。

[0527] 在一些步骤1方面,化合物930可以任选地从反应产物混合物中分离。

[0528] 步骤2包括根据以下反应方案形成包含化合物930、化合物070(1-甲基环丙胺)、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0529] 

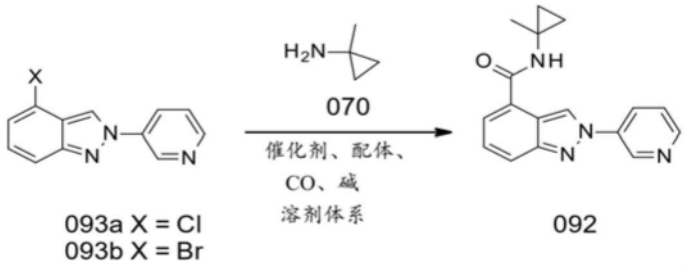
930 092 。

[0530] 在一些步骤2方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂、极性非质子溶剂或其组合。在一些步骤2方面,溶剂体系可以选自甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、二甲基乙酰胺、乙酸异丙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、吡啶和环丁砜。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含一种或多种极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈。在一些这样的方面,溶剂体系包含乙腈和N-甲基-2-吡咯烷酮。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含甲苯。在一些这样的方面,溶剂体系包含甲苯和N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0531] 在一些步骤2方面,碱是无机碱或有机碱。在一些方面,有机碱可以选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、3-甲基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基咪唑、N-甲基吗啉、DABCO和DBU。在一些步骤2方面,有机碱是三乙胺。在一些步骤2方面,有机碱是N,N-二异丙基乙胺。在一些方面,无机碱可以选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾。

[0532] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物092(N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶

基)吲唑-4-甲酰胺)的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物093a或093b(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑或4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)、化合物070(1-甲基环丙胺)、催化剂、配体、CO、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0533] 

。

[0534] 即使在该领域中进行了几十年的工作,氨基羰基化反应仍然是具有挑战性的。特别地,使用非反应性亲电体如芳基氯化物获得良好的产率和选择性通常需要使用更多强制条件如高钯负载量(通常至少2mol%),这可能使得方法不经济。此外,支化的伯胺如叔丁胺也常常是有问题的,因为它们对位阻的要求很高,导致在一些情况下低至46%的低产率。已经报道了利用形成反应性活化酯类物质,然后经由酰基转移将其转化为所希望的酰胺的策略,但是仍然非常需要有效的直接氨基羰基化化学。(Org.Chem.Front.[有机化学前沿],2022,9,2491;Org.Process Res.Dev.[有机过程研究与发展]2008,12,4,566;Angew.Chem.Int.Ed.[德国应用化学]2007,46,8460;ACS Catal.[ACS催化]2018,8,6,5350)

[0535] 在一些方面,催化剂是过渡金属催化剂。在一些方面,催化剂选自钯催化剂、镍催化剂或铂催化剂。在一些这样的方面,钯催化剂选自钯碳或乙酸钯(II)。

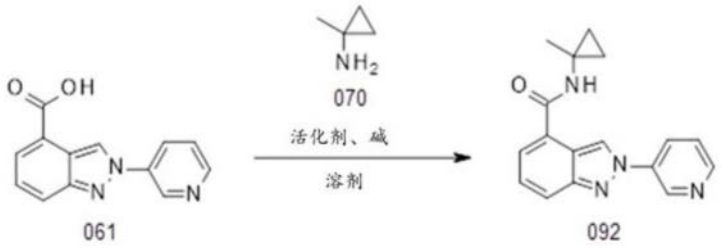
[0536] 在一些方面,配体是二膦配体。在一些这样的方面,配体选自1,3-双(二环已基膦基)丙烷和1,3-双(二环已基鏻)丙烷双(四氟硼酸盐)。

[0537] 在一些方面,碱是至少一种弱无机碱。在一些这样的方面,碱是碳酸盐或磷酸盐。在一些这样的方面,碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、磷酸氢二钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾和磷酸三钾或其组合。在一些方面,碱是氢氧化铝。在一些方面,碱是乙酸盐碱。在一些这样的方面,碱是乙酸钾。在一些方面,碱是醇盐碱。在一些这样的方面,碱是叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾或其组合。在一些方面,碱是有机碱。在一些这样的方面,碱是胺碱。在一些这样的方面,碱选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、DBU、DABCO和N,N-二异丙基乙胺。

[0538] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含极性非质子溶剂。在一些方面,溶剂体系选自二甘醇二甲醚、二噁烷、乙腈、DMF、DMAc、环丁砜、DMSO或它们的一些组合。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含二甲基亚砜。

[0539] 在一些方面,反应气氛包含或主要包含CO和N_2的混合物。在一些方面,反应气氛包含或主要包含CO。在一些方面,反应温度为至少100℃。

[0540] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物092(N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酰胺)的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)、化合物070(1-甲基环丙胺)、活化剂、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

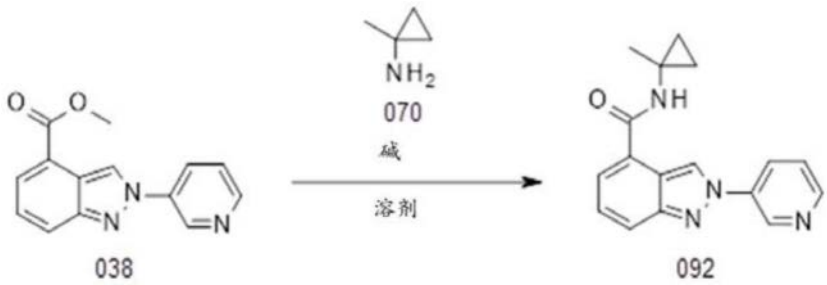
[0541] 

[0542] 在一些方面,活化剂是酰氯、酸酐、氯甲酸烷基酯、磺酰氯、酰基咪唑或三嗪氯化物。在一些这样的方面,酰氯选自乙酰氯、新戊酰氯、苯甲酰氯或光气。在一些这样的方面,酸酐选自乙酸酐、新戊酸酐或二碳酸二叔丁酯。在一些这样的方面,氯甲酸烷基酯选自氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或异丁酰氯。在一些这样的方面,磺酰氯选自苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯或甲烷磺酰氯。在一些这样的方面,酰基咪唑选自1,1'-羰基二咪唑。在一些这样的方面,三嗪氯化物选自氰尿酰氯或2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪。

[0543] 在一些方面,碱是有机碱。在一些这样的方面,碱是叔胺碱,如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、三丁胺或N,N-二甲基苄胺。在一些方面,碱是杂环胺碱,如吡啶、2,6-二甲基吡啶、3-甲基吡啶、咪唑或N-甲基咪唑。

[0544] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含至少一种非极性溶剂或极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含乙腈、N-甲基吡咯烷、甲苯或其组合。在一些方面,溶剂体系主要包含乙腈。

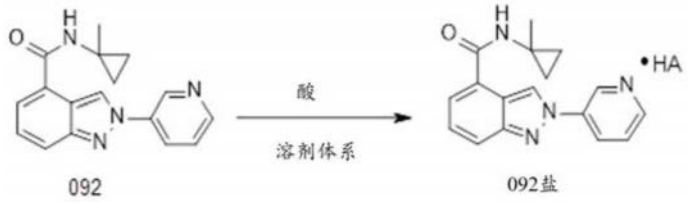
[0545] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物092(N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酰胺)的替代性方法。该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物038(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯)、化合物070(1-甲基环丙胺)、碱和溶剂体系的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092的反应产物混合物

[0546] 

[0547] 在一些方面,碱是有机金属碱。在一些方面,碱选自有机镁碱或有机铝碱。在一些这样的方面,碱是有机镁碱,如但不限于异丙基氯化镁、异丙基溴化镁、乙基氯化镁、乙基溴化镁、甲基氯化镁或甲基溴化镁。在一些方面,碱是有机铝碱。在一些这样的方面,有机铝碱是三烷基铝碱。在一些这样的方面,碱选自三甲基铝、三乙基铝或三异丁基铝。在一些方面,碱是氢化铝锂。

[0548] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂或极性非质子溶剂。在一些这样的方面,溶剂体系包含或主要包含四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、二乙二醇二甲醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二异丙醚、甲基-叔丁基醚或环戊基甲基醚。

[0549] 本披露的一些方面涉及一种用于制备化合物092盐的方法,该方法包括根据以下反应方案形成包含化合物092、溶剂体系、酸的反应混合物,以及使反应混合物反应以形成包含化合物092盐的反应产物混合物

[0550] [1] 

092 092盐

[0551] 在一些方面,溶剂体系包含或主要包含非极性溶剂、极性溶剂或其组合。

[0552] 在一些方面,酸是无机酸或有机酸。在一些方面,无机酸可以选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。在一些方面,有机酸可以选自乙酸、葡糖醛酸、草酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和三氟乙酸。

[0553] 在一些方面,可以分离化合物092。在一些方面,通过将化合物092晶种添加到化合物092的溶液中,随后在一段时间内装入水并冷却,可以使化合物092从其在有机溶剂中的溶液结晶。然后,结晶化合物092可以通过本领域已知的方法(如过滤或离心)分离,并且任选地用水洗涤。然后可以任选地干燥分离的结晶化合物092。在这样的方面,步骤2可以进一步包括以下顺序的步骤:(i)将溶剂体系更换为适于结晶的有机溶剂体系,并且形成化合物092在有机溶剂体系中的溶液;(ii)向其中添加水和任选的化合物092晶种以形成浆液;(iii)冷却浆液;以及(iv)分离结晶化合物092。

[0554] 在一些方面,有机溶剂是极性溶剂。在一些方面,极性溶剂选自水、酮、腈、酰胺和C_{1-4}醇、及其组合。在一些方面,极性溶剂选自水、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、环丁砜、甲基乙基酮、乙醇、甲醇、丙醇、丁醇和异丙醇、及其组合。

[0555] 在一些方面,其中的化合物092的溶液是浓溶液,但在溶剂的高温下低于饱和点。一些合适温度的非限制性实例包括从约75℃至约95℃或从约85℃至约95℃。然而,本领域技术人员将认识到,根据溶剂的沸点,更高或更低的温度范围可能是合适的。在一些方面,添加从约1%至约5%的化合物092晶种,随后在一段时间内添加水以形成结晶化合物092的浆液。在一些方面,水添加步骤可以在与化合物092在有机溶剂中的溶液大致相同的温度下进行。水与有机溶剂的体积比合适地为约0.5:1、约0.75:1、约1:1、约1.25:1、约1.5:1、约2:1、约2.5:1或约3:1,以及由其构成的任何范围,如从约0.5:1至约3:1或从约1:1至约1.5:1。水的添加可以合适地在从约1小时至约10小时内,如约1小时、约2小时、约3小时、约4小时或约5小时内进行。然后可以将化合物092的浆液冷却一段时间以完成化合物092结晶。冷却时间合适地为从约1小时至约24小时,或从约2小时至约12小时,如约3小时、约5小时或约8小时。最终温度合适地为约5℃、约10℃、约15℃、约20℃或约25℃。然后可以将结晶化合物092分离、用水洗涤并干燥。在一些这样的方面,极性溶剂是C_{1-4}醇,或者是乙醇,并且结晶化合物092主要是形式A。在一些方面,极性溶剂是ACN,并且结晶化合物092主要是形式B。

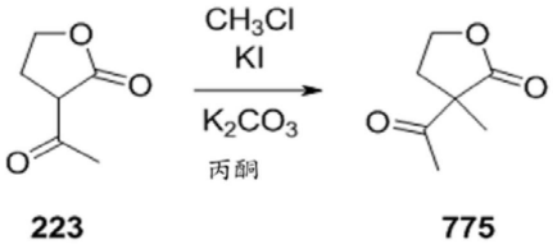
[0556] 在一些方面,结晶化合物092形式A的特征在于X射线粉末衍射图通常与图1一致。

[0557] 在一些方面,结晶化合物092形式B的特征在于X射线粉末衍射图通常与图2一致。

[0558] 实例

[0559] 实例1

[0560] 如下,用氯甲烷使化合物223甲基化以产生化合物775:

[0561] 

。

[0562] 在25℃-30℃下,向25L高压釜中装入K_2CO_3粉末(325目,1.55kg,1.2当量)、碘化钾(155.4g,0.1当量)和丙酮(7.2L,6V),随后添加α-乙酰基丁内酯(化合物223)(1.2kg,1当量)。关闭高压釜容器,并且向高压釜中装入氯甲烷(2当量)直至压力达到约25psi。加热反应混合物,并且将温度保持在40℃-45℃,直至如通过HPLC监测,剩余<2A%化合物223。反应完成之后,将反应产物混合物冷却至室温,过滤并用丙酮洗涤。将含有粗化合物775的滤液在40℃-45℃下在真空下浓缩,得到棕色液体(1.3kg)。分离的粗物质的HPLC:化合物223(未检测到)、化合物775(94.13A%)、O-甲基化副产物(1.01A%)。化合物775的产率为91.2%(93.2wt%)。

[0563] 实例2

[0564] 用氯甲烷使化合物223甲基化,而不添加KI:向高压釜中装入K_2CO_3(1.4当量)和丙酮(6V),然后添加α-乙酰基丁内酯(化合物223,2g)。将氯甲烷(在-30℃下冷凝,3当量)装入高压釜中,并且关闭高压釜。将反应物料加热至55℃-60℃并保持18h。通过HPLC监测反应的进展。反应完成之后,将反应物料冷却至室温,过滤并用丙酮洗涤。将含有化合物775的滤液在40℃-45℃下在真空下浓缩。将MTBE装入粗产物中并搅拌,然后过滤物料并用MTBE洗涤。将滤液在40℃下在真空下浓缩,得到呈淡棕色液体的粗化合物775。分离的粗物质的HPLC:化合物223(28.32A%)、化合物775(38.31A%)、O-甲基化副产物(23.9A%)。

[0565] 实例3

[0566] 用硫酸二甲酯使化合物223甲基化以产生化合物775:将化合物223(1当量)、溶剂、硫酸二甲酯(1.2当量)、碱(1.4当量)和PTC装入多颈圆底烧瓶中,并且在25℃-30℃(反应6和7)或50℃-55℃(反应1-5和8-12)下搅拌1h。通过HPLC监测反应的完成。结果报告于表1中,其中"ND"是指未检测到,并且"NR"是指未报告。

[0567] 表1

[0568]

反应	碱	PTC(当量)	溶剂(V)	时间(h)	223(A%)	775(A%)	O-甲基化副产物(A%)
1	NaOH	TBAI(0.02)	甲苯:水(5:1,6V)	18	2.04	12.89	65.06

[0569]

2	NaOH	TBAI (0.02)	甲苯：水 (3:3，6 V)	18	ND	10.77	62.13
3	NaOH	TBAI (0.02)	THF (5 V)	2	0.41	8.35	68.76
4	K_2CO_3	TBAB (0.02)	ACN (5 V)	2	ND	10.4	83.61
5		TBAB (0.02)	ACN (5 V)	16	2.32	12.65	48.99
6	K_2CO_3	无	甲苯：水 (3:3，6 V)	2	ND	ND	73.69
7	NaOH	TBAB (0.02)	甲苯：水 (3:3，6 V)	3	4.55	9.42	57.88
8	NaOH	TBAB (0.1)	甲苯：水 (3:3，6 V)	1	4.2	8.02	59.89
9	NaOH	无	THF (5 V)	5	ND	9.81	41.59
10	K_2CO_3	无	丙酮 (6 V)	5	0.55	7.35	84.41
11	NaOH	TBAB (0.02)	THF：水 (3:3，6 V)	5	5.12	13.8	63.8
12	NaOH	TBAB (0.02)	THF (5 V)	NR	13.15	8.66	71.2

[0570] 实例4

[0571] 化合物069的制备:向圆底烧瓶中装入浓HCl(37％,3V)并加热至55℃-60℃。将化合物775(1.3kg,92.1wt％)缓慢添加到热HCl中,同时放出CO_2气体。将反应物在此温度下保持1小时,然后冷却至室温。将DCM装入反应物料中并搅拌。分离两层,并且在40℃下在真空下除去DCM,得到粗品069(1.14kg,产率91.2％,通过GC测定,92.2wt％)。

[0572] 实例5

[0573] 化合物079的制备:在室温下向圆底烧瓶中装入KOH粉末(1.05当量)和水(2V),并且将溶液加热至50℃-55℃。在1小时内将化合物069(1.14kg,92.2wt％)装入加热的反应物料中,并保持在此相同温度下,直至通过GC测定化合物069<2A％。反应完成之后,将反应物料冷却至15℃-20℃,并且用25％H_2SO_4水溶液将pH调节至约pH＝2。分离两层,并且在45℃-90℃下在真空(10-20毫巴)下蒸馏粗油状物(751g,产率87.2％,通过GC测定,89wt％)以分离化合物079(591g,经3个步骤,产率60.4％,通过GC测定,94wt％)。

[0574] 实例6

[0575] 化合物200的制备:向多颈圆底烧瓶中装入9.6％ NaOCl(3.5当量),并且将溶液冷却至10℃-15℃。将化合物079(500g)缓慢装入冷却的溶液中。将反应物保持在室温下,直至通过HPLC测定化合物079<2A％。将反应物料冷却至10℃-15℃,并且用亚硫酸氢钠水溶液(约0.5当量)淬灭。分离$CHCl_3$层和水层,并且将水层用MTBE(5V)洗涤一次。然后将水层冷却回10℃-15℃,并且用浓H_2SO_4(约630mL)酸化至pH＝2,同时保持温度<25℃。将水层用DCM(2x

5V)萃取,并且通过蒸馏将合并的DCM层缩减至5V。将化合物200在DCM中的溶液继续进行下一步骤。

[0576] 化合物144的制备:向多颈圆底烧瓶中装入化合物200在5V DCM和DMF(0.03当量)中的溶液。缓慢添加亚硫酰氯(1.05当量)。添加完成之后,将反应物保持在室温下,直至通过HPLC测定化合物200<2.0A%。在单独的多颈圆底烧瓶中,装入NH_3水溶液(在水中30%,2.5当量)并冷却至0℃-5℃。将酰氯溶液缓慢装入冷却的氨溶液中并将反应保持1小时。向反应物料中装入水(2V)并在40℃下蒸馏掉DCM。将反应物料冷却至10℃-15℃,过滤,并且用水(1V)洗涤滤饼。将固体在40℃-45℃下干燥,得到化合物144(420g,经3个步骤,产率82%,通过HPLC测定,98.6wt%)。

[0577] 实例7

[0578] 1-甲基环丙胺(化合物070)的制备

[0579] 化合物070的制备:向圆底烧瓶中装入50% NaOH水溶液(4.0当量)和水(5V)并冷却至0℃-5℃。装入化合物144(400g),并且向此浆液中缓慢添加NaOCl(10.1%,1.5当量),保持温度<10℃。将反应物料在0℃-5℃下保持2小时。然后允许反应物料达到20℃-25℃,保持2小时,加热至40℃-45℃并保持2小时。从反应物料中蒸馏出化合物070,并且与水一起收集(290g,通过GC测定,79.5wt%,产率80.4%)。用1英尺填充柱对化合物070进一步进行分馏,得到化合物070,通过GC测定,纯度为95.6wt%(产率70.6%)。

[0580] 实例8

[0581] 2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸的制备:在15℃-20℃下,向500mL 4颈圆底烧瓶中,将KOH(56.1g,1mol)分批添加到氯仿(81mL,1mol)、甲基丙烯酸甲酯(26.7mL,0.25mol)和苄基三乙基氯化铵(2.85g,0.012mol)的混合物中。将反应物保持在15℃-20℃下,直至确认起始材料被完全消耗。

[0582] 反应完成后,添加甲醇(22mL,0.52mol)和KOH(21.04g,0.38mol),并且将混合物加热至65℃持续6-7小时。然后添加水(300mL),并且将反应物料用浓HCl酸化至pH=1-2。将水层用甲苯(250mL)萃取,分离各层,将有机层经硫酸钠干燥,并且在真空下除去溶剂,得到呈棕色结晶固体的2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸(41g),产率88%(通过GC测定,85wt%)。

[0583] 实例9

[0584] 用甲基丙烯酸乙酯重复实例8。2,2-二氯-1-甲基环丙基甲酸的产率为90%。

[0585] 实例10

[0586] 在干燥高压釜反应器中,在130℃下在氢气(45巴)下搅拌叔丁醇(100mL,1.04mol)、2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸(5g,0.029mol)、KOH(11.76g,0.17mol)和5% Pd/C(1.04g,0.0002mol)的混合物。将反应保持12-14小时。将反应物料在硅藻土床上过滤并用叔丁醇洗涤。蒸馏滤液以除去大部分叔丁醇。然后向滤液中装入水(50mL),并且用浓HCl酸化至pH=1-2,随后用二氯甲烷萃取,得到包含1-甲基环丙基甲酸的稠棕色液体(2.1g),产率42.5%(通过HPLC测定,59.3wt%)。

[0587] 实例11

[0588] 重复实例10,但使用2,2-二溴-1-甲基-环丙烷甲酸。得到产率为48%的1-甲基环丙基甲酸。

[0589] 实例12

[0590] 在氮气气氛下,向3L 4颈圆底烧瓶中装入THF(120mL,1.44mol),随后装入2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸(20g,0.12mol)。在约4-5小时的时间段内同时分批添加15%甲醇水溶液(790mL)和钠(109.88g,4.72mol),然后保持另外6-7小时。除去大部分有机溶剂,将剩余的残余物用水稀释,并且用浓HCl酸化至pH=1-2。将反应物料用二氯甲烷萃取,并且在真空下除去溶剂,得到呈棕色液体的1-甲基环丙基甲酸(11.4g,产率93%,92.9A%GC)。

[0591] 实例13

[0592] 将2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸(25g,0.14mol)、锌粉(384.6g,5.91mol)和KOH粒料(33.2g,0.59mol)一起在300mL叔丁醇中回流46-48小时。将反应物料冷却至30℃,在真空下过滤,并且将滤饼用叔丁醇洗涤。将合并的滤液在真空下蒸馏,直至除去大部分溶剂。然后将水装入残余物中,随后用浓HCl酸化至pH=1-2。将水层用二氯甲烷萃取,并且蒸发溶剂,得到呈淡黄色液体的1-甲基环丙基甲酸(13.9g,产率92.8%,通过HPLC测定,98.7wt%)。

[0593] 实例14

[0594] 在氮气气氛下,在2L 4颈圆底烧瓶中,将1-甲基环丙烷甲酸(48g,0.48mol)和二甲基甲酰胺(1.12mL,0.01mol)装入二氯甲烷(460mL,8.48mol)中。将反应物料冷却至0℃-5℃,并且缓慢添加亚硫酰氯(40mL,0.55mol),保持反应物料温度<5℃。添加完成之后,使温度升至23℃-25℃,并且保持,直至确认起始材料被消耗。在单独的2L 4颈圆底烧瓶中装入甲醇氨(268mL,1.44mol)并冷却至0℃-5℃。将酰氯溶液缓慢添加到甲醇氨中,保持温度在5℃-10℃之间。添加完成之后,使温度达到20℃-25℃并保持1小时。反应完成后,蒸馏掉大部分溶剂。向残余物中添加二氯甲烷(800mL,7.0mol),过滤溶液,并且在真空下蒸发溶剂,得到呈白色固体的1-甲基环丙烷甲酰胺(44.3g)(产率88%,通过HPLC测定,95wt%)。

[0595] 实例15

[0596] 1-(1-甲基环丙基)乙酮肟的制备:在22℃下在搅拌下向反应烧瓶中装入化合物079(20g,94.3wt%)、EtOH(100mL,5V)和$NH_2OH \cdot HCl$(19.7g,1.45当量)。一次性装入NaOAc(24.6g,1.55当量)。将反应物料在室温下搅拌并且通过HPLC监测。当转化完成时,将反应物料用饱和$NaHCO_3$水溶液(400mL,20V)缓慢淬灭。将反应物料用EtOAc(3x 10V)萃取。将合并的有机层经$NaSO_4$干燥并在减压下浓缩。得到呈白色固体的1-(1-甲基环丙基)乙酮肟(21.1g,95.3wt%,产率92%)。

[0597] 实例16

[0598] N-(1-甲基环丙基)乙酰胺的制备:将1-(1-甲基环丙基)乙酮肟(20.0g)、TsCl(1.6g,0.05当量)和MeCN(120mL,6V)装入反应烧瓶中并搅拌。将反应物料加热至80℃,并且通过HPLC监测反应进程。完全转化后,将反应物料冷却至环境温度并装入活性炭(1.5g,7.5%wt/wt)并搅拌3小时。将浆液通过硅藻土床过滤,并且用MeCN(100mL,5V)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到呈橙色固体的粗化合物N-(1-甲基环丙基)乙酰胺(21.1g,80.2wt%,产率89%)。

[0599] 实例17

[0600] 1-甲基环丙胺(070)的制备:在搅拌下,将化合物N-(1-甲基环丙基)乙酰胺(6g)和水(42mL,7V)装入反应烧瓶中。将反应物加热至80℃。在6小时内以15分钟的间隔将浓硫酸(5.38mL)以215μL份装入加热的溶液中。将反应物保持在80℃下并且通过GC监测。转化完成

(约42小时)后,将反应物料冷却至0℃-5℃。用50％ NaOH水溶液(约15g)将pH调节至pH＝10-11,同时保持温度<15℃。分析反应物料中的1-甲基环丙胺(1.86g,产率60％)。

[0601] 实例18

[0602] 1-甲基环丙胺(070)的制备:在25℃-30℃下,将乙腈(2kg)、四氢呋喃(14.1kg)和异丙醇钛(IV)(16.2kg)装入夹套反应器中并搅拌。将反应物料冷却至5℃-10℃,并且装入乙基氯化镁(49kg,在四氢呋喃中2M),保持内部温度<20℃。添加完成之后,允许反应物升温至25℃-30℃并搅拌2小时。通过GC监测乙腈的转化。一旦反应完成,就将反应物料冷却至5℃-10℃,并且装入三氟化硼二乙基乙醚合物(14.1kg),保持内部温度<20℃。一旦添加完成,就允许反应物料升温至25℃-30℃并且搅拌1小时。然后将反应冷却至5℃-10℃,并且将酒石酸钾钠四水合物的溶液(8.4kg溶解在32kg水中)装入反应物料中,保持内部温度<20℃。一旦添加完成,就允许反应物料升温至25℃-30℃,搅拌1小时,然后过滤以除去固体。收集滤液并单独储存。将滤饼重新装回反应器中,并且用四氢呋喃/水溶液(10kg/12kg)再浆化。搅拌30分钟之后,过滤浆液。收集滤液并单独储存,并且对滤饼进行一次再浆化。过滤之后,将滤饼用四氢呋喃/水溶液洗涤两次(4.4kg/5kg)。将合并的滤液装入夹套反应器中,并且蒸馏掉有机溶剂。蒸馏完成之后,将反应物料冷却至5℃-10℃,并且用氢氧化钠水溶液(5.6kg,在18kg水中)将反应物料的pH调节至pH约12。搅拌反应物料一段时间之后,通过蒸馏分离化合物070以及水(7kg,30.1wt％,产率60.9％)。

[0603] 实例19

[0604] 1-甲基环丙胺(070)的制备:在25℃-30℃下,将乙腈(15kg)、四氢呋喃(105.6kg)和异丙醇钛(IV)(119.4kg)装入夹套反应器中并搅拌。将反应物料冷却至5℃-10℃,并且装入乙基氯化镁(383.6kg,在四氢呋喃中2M),保持内部温度<20℃。添加完成之后,允许反应物升温至25℃-30℃并搅拌2小时。通过GC监测乙腈的转化。一旦反应完成,就将反应物料冷却至5℃-10℃,并且装入三氟化硼二乙基乙醚合物(103.7kg),保持内部温度<20℃。一旦添加完成,就允许反应物料升温至25℃-30℃并且搅拌1小时。然后将反应物冷却至5℃-10℃,并且将酒石酸钾钠四水合物的溶液(63kg溶解在240kg水中)装入反应物料中,保持内部温度<20℃。一旦添加完成,就允许反应物料升温至25℃-30℃,搅拌1小时,然后通过蒸馏除去有机溶剂。在蒸馏的中途,将300kg水装入反应物料中。蒸馏结束之后,将反应物料冷却到5℃-10℃,并且用50％氢氧化钠水溶液(138.6kg)将反应物料的pH调节至pH约12。将反应物料搅拌一段时间之后,通过蒸馏分离化合物070以及水(级分1-40.6kg,34.6wt％;级分2-88.6kg,1.3wt％;产率58.7％)。

[0605] 实例20A

[0606] 2-氯-6-硝基苯甲醛(化合物378)的制备

[0607] 向反应器中装入2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯(化合物181a)(通过HPLC测定,92.6A％)在二氯甲烷中的溶液,并且将溶液浓缩至1V。向反应器中装入DMF(1.0V),并且将溶液浓缩至1V。向反应器中装入DMF(2.0V)。将三甲胺-N-氧化物(2.2当量,在水中50wt％)装入反应器中,并且将混合物加热到50℃。将反应物料保持在50℃下,直至HPLC表明反应完成,得到化合物378。通过HPLC分析,反应物料为83.7A％化合物378。

[0608] 实例20B

[0609] 4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)的制备

[0610] 在氮气流下将2-氯-6-硝基甲苯(化合物339)(200.0g)添加到反应器中,并且在搅拌下使其溶解在5V二氯甲烷(DCM)中。添加水(1V)、N-溴代琥珀酰亚胺(1.25当量)和偶氮二异丁腈(0.05当量),并且打开400W Hg灯以在40℃-45℃的反应温度下引发光化学溴化。定期对反应物取样,通过HPLC进行IPC分析,直至按面积计化合物339<1%。将反应物冷却至室温,并且用4V的亚硫酸钠在水中的10%溶液淬灭。分离水层,并且用另外4V水洗涤DCM层。将水层分离,与第一水层合并,并且用2V DCM萃取。将所有有机层合并,并且用4V 5%亚硫酸钠溶液洗涤。将有机层再次分离,并且用4V饱和氯化钠溶液洗涤。将有机层分离并蒸馏至1V。添加乙腈(2V),并且将合并的溶剂在室温下蒸馏至1V ACN。将此溶液用于下一步骤。

[0611] 将来自步骤1的2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯(化合物181a)的溶液(约270g化合物181a)装入反应器中,并且添加乙腈(970mL)。在氮气下,向反应器中装入碳酸钠(181g)和水(1269mL),并且将反应物料在室温下搅拌10分钟。然后将反应物加热至80℃-85℃持续14-16小时或直至根据通过HPLC进行的分析按面积计化合物181a不超过1%。将反应混合物冷却至50℃,并且蒸馏乙腈,直至根据通过气相色谱进行的分析按面积计其含量<5%。将反应物料冷却至25℃-30℃,并且添加500mL甲苯。在此温度下搅拌混合物20分钟,然后允许各层分离。将甲苯层静置,并且将水层装回到反应器中,在那里将其用另外250mL甲苯萃取。将两个甲苯层合并,并且用212mL水洗涤。将含有(2-氯-6-硝基苯基)甲醇(化合物050)的甲苯溶液用于下一步骤。

[0612] 在25℃-30℃下将化合物050的甲苯溶液装到反应器中,并且用氮气使反应器惰性化。在氮气下添加四丁基溴化铵(TBAB,1.04g)和碳酸氢钠(108.7g),随后在2小时内缓慢添加NaOCl溶液(1121.6g),保持反应温度低于30℃。溶液的pH值在9与10之间;如果高于10,则用6N HCl调节pH,直至其处于所希望的范围内。将反应物料在25℃-30℃下搅拌2小时或直至化合物050根据HPLC分析按面积计不超过1%。停止搅拌,并且允许各层分离。通过将10.55g$Na_2S_2O_3$溶解在212mL水中制备硫代硫酸钠的5%水溶液。将此溶液添加到反应物料中,在室温下搅拌另外25-30分钟,此时分离各层。将甲苯层用水(2x 212mL)洗涤,并且将含有2-氯-6-硝基苯甲醛(化合物378)的甲苯溶液用于下一步骤。

[0613] 在氮气下,将含有化合物378的甲苯层与3-氨基吡啶(98.8g)和对甲苯磺酸(0.095g)一起装入反应器中。将反应物料加热至105℃-110℃;随着温度升高,浆液变成深色均匀溶液。将反应物在此温度下搅拌12-16小时,同时共沸蒸馏水,直至化合物378根据HPLC分析按面积计不超过2%。将反应混合物冷却至室温,并且将1-(2-氯-6-硝基苯基)-N-(吡啶-3-基)甲亚胺(化合物003a)的甲苯溶液用于下一步骤。

[0614] 在25℃-30℃下在氮气下,将亚磷酸三乙酯(670.9g)添加到化合物003a的甲苯溶液中。将反应混合物加热至105℃-110℃持续20-25小时或直至根据HPLC分析按面积计化合物003a不超过2%。此时,将温度降至45℃-50℃,并且在50毫巴真空下蒸馏甲苯,直至根据GC分析按面积百分比计其<5%。将反应物料冷却至25℃-30℃,并且添加92.7mL异丙醇。在添加1110mL水之前将浆液搅拌30分钟。然后将反应物料冷却至10℃-15℃并搅拌2h。将所得固体经由过滤分离并且用277.5mL水洗涤。然后将固体用92.7mL异丙醇和370mL水浆化,过滤,并且用370mL水洗涤。将固体在真空下在50℃下干燥,直至根据通过KFT进行的分析水含量小于1%。步骤1-5的分析校正产率为45%-47%,对应于98.0重量百分比-100重量百分比的4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)。

[0615] 在氮气吹扫下,将化合物093a(56kg)、DMSO(4V)和水(1V)添加到反应器中。然后在氮气吹扫下添加Pd/C(50wt%水,0.0015当量)、1,3-双(二环己基膦基)丙烷双(四氟硼酸盐)(0.0030当量)和碳酸钾(1.5当量)。用氮气对反应物料进行脱气,释放压力,并且将反应器用130-135psi的一氧化碳加压,并且加热至100℃-110℃持续26h,或者直至通过HPLC面积百分比分析,093a(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑)不超过3%。将反应物料冷却至室温,并且用5V水稀释,随后搅拌25-30分钟。然后添加1V 10% NaOH水溶液,搅拌另外15分钟,然后通过硅藻土床过滤。将水性反应物料用甲苯(2x 2.25V)萃取,并且将分离的水层用3N HCl酸化,直至获得3-4的pH。将所得浆液在室温下搅拌1小时,此时经由过滤分离出化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)的晶体,用水洗涤,并且干燥至恒重(54.4kg,93.5%)。

[0616] 实例21

[0617] 使用化合物093b(4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑重复上述程序。通过UHPLC进行的分析表明反应混合物的以下面积百分比:化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)(93.5%),化合物093b(0.3%)。

[0618] 实例22

[0619] 4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)的制备

[0620] 在配备有塔和冷凝器(或迪安-斯达克分水器)的适当大小的反应器中,将2,6-二氯苯甲醛(化合物150)(450g)和对甲苯磺酸(0.0005当量)溶解在5V甲苯中。将溶液加热至105℃-110℃,同时连续蒸馏水直至反应完成(约16小时)。蒸馏出甲苯,并且将所得粗固体悬浮在0.5V异丙醇和2V已烷中。将浆液在室温下搅拌1小时,并且经由过滤分离固体,并在45℃或以下在真空下干燥。1-(2,6-二氯苯基)-N-(吡啶-3-基)甲亚胺(化合物086)的产率是560g(86.7%)。

[0621] 在2L圆底烧瓶中,在室温下将化合物086(100g)溶解在10V甲醇中。将溶液冷却至0℃-5℃,并且在一小时内分四份添加硼氢化钠(0.8当量)。反应在2小时内完成,此后将反应物用20V水淬灭,搅拌,并且允许在一小时内达到室温。过滤所得浆液,并且将固体用3V水洗涤,且在50℃下在真空下干燥,得到88.0g(87%)N-(2,6-二氯苄基)吡啶-3-胺(化合物084)。

[0622] 在室温下,在反应器中将化合物084(300g)溶解在6V DCM中。在搅拌下将溶液冷却到0℃,并且然后将$NaNO_2$(1.2当量)和对甲苯磺酸(1.2当量)各自分四次添加,同时将温度保持在0℃下。然后允许反应物料升温至室温并搅拌6小时。然后将反应物通过硅藻土床过滤,并且将DCM溶液蒸馏至干,得到棕色固体化合物085(300g,90%)。

[0623] 在玻璃反应烧瓶中,将化合物085(35.0g)溶解在13.5V甲醇中。在室温下搅拌溶液,同时添加二氧化硫脲(3.5当量)。将反应物料搅拌5分钟,然后冷却至-10℃。添加氢氧化钠(3当量的在水中的1N溶液),并且将反应物料升温至50℃并搅拌5小时。然后将反应物冷却至25℃-30℃,并且用15V乙酸乙酯稀释。将有机层分离且用盐水洗涤。将有机层合并,并且经硫酸钠干燥,然后过滤,并且蒸馏乙酸乙酯,得到30g化合物3-(1-(2,6-二氯苄基)肼基)吡啶(化合物048)游离碱的粗样品。

[0624] 将粗化合物048游离碱(18.0g)溶解在4V乙酸乙酯中。将溶液冷却至15℃-20℃,并且缓慢添加5当量在异丙醇中的HCl,同时保持此温度。添加HCl后形成固体。搅拌反应物料1小时,并且经由过滤分离固体,并且用2V乙酸乙酯洗涤。将其在50℃下在真空下干燥,得到

14g 048(68%)。根据UHPLC分析,样品是约95.7面积百分比的化合物048HCl盐,其被3.0A%的胺副产物污染。

[0625] 柱和方法信息:Acquity BEH C18(2.1mm x 50mm,1.7um),流动相A:在水中的0.05%甲酸,B:在乙腈中的0.05%甲酸。时间(min)/%B:0/10;0.4/10;4/100;6/100;6.1/10;7/10。柱温35℃。流速0.5mL/min。

[0626] 将化合物048HCl盐(15.0g)悬浮于10V二氯甲烷中,并且将所得浆液冷却至5℃-10℃。添加三乙胺(5当量),并且将溶液搅拌15分钟,然后添加乙酸酐(3当量)。将反应物升温至室温并搅拌8小时。将溶剂蒸馏至2V,并且将物料冷却至25℃-30℃,并且保持在此温度下,在30分钟内添加5V水。过滤所得浆液,并且将固体用3V水洗涤,然后在50℃下在真空下干燥。分离出12.2gN'-(2,6-二氯苄基)-N'-(吡啶-3-基)乙酰肼(化合物083),产率80.2%。

[0627] 将化合物083(5.0g)装入反应器中并溶解在6V甲苯中。添加K_3PO_4(2.5当量),并且将浆液在室温下搅拌10分钟。然后添加反式-N,N-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.5当量)和碘化铜(0.1当量),并且将反应物料加热至95℃-100℃。在此温度下搅拌反应物20小时,然后蒸馏甲苯。添加5V甲醇,并且允许反应温度升至60℃-65℃。在此温度下搅拌反应物2小时。将甲醇蒸馏至1V,并且然后添加6V水以使固体沉淀。将固体过滤,并且用2V水洗涤,得到2.7g(71.6%)化合物093a。

[0628] 实例23

[0629] 4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)的制备

[0630] 将2,6-二氯苯甲醛(100g)和乙酰肼(1.05当量)添加到配备有柱和迪安斯达克分水器的反应烧瓶中,并且溶解在甲苯(10V)中。向溶液中添加p-TSA(0.0005当量),并且将反应物加热至90℃-95℃持续8小时,同时共沸蒸馏水。将反应物料冷却至40℃-45℃,并且经由真空蒸馏除去甲苯至约1V。添加庚烷(3V)以使固体沉淀,并且将浆液在25℃-30℃下搅拌1小时。将固体N-[(E)-(2,6-二氯苯基)亚甲基氨基]乙酰胺(化合物197)过滤,并且用1V庚烷洗涤并分离,产率为87.5%,根据HPLC分析,纯度为99.36面积%。

[0631] 将化合物197(5g)添加到反应烧瓶中并溶解于甲醇(10V)中。添加氰基硼氢化钠(2当量)和乙酸(3V),并且将反应物在室温下搅拌10h。反应完成之后,添加水(20V)和甲苯(10V)。将有机层分离,并且将水层用甲苯(10V)洗涤。合并有机层,并且在真空下除去甲苯至约1V。添加己烷(3V)使固体N'-[(2,6-二氯苯基)甲基]乙酰肼(化合物040)沉淀,将其过滤并用己烷(1V)洗涤。产率:2.5g(50%),根据HPLC分析,纯度为98.07面积%。通过用饱和Na_2CO_3将反应物料碱化至pH 8-9而不是进行中性萃取,可以分离出高达70%的物质。

[0632] 在氮气下,将化合物040(0.5g)、3-溴吡啶(1.0当量)、反式-N,N'-二甲基环己基二胺(0.5当量)或N,N'-二甲基乙二胺(0.5当量)、碘化铜(0.3当量)和甲苯添加到反应烧瓶中。将反应混合物加热至105℃-110℃持续24h。此时的过程中检查表明约60面积%的1-[4-氯-2-(3-吡啶基)-3H-吲唑-1-基]乙酮(化合物082)和约10%的化合物093a

[0633] 实例24

[0634] 化合物4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)的制备

[0635] 将3-氨基吡啶(20.0g,0.213mol)溶解在30mL乙腈中。在5分钟的时间段内滴加甲磺酸(21.4g,0.223mol)。允许搅拌反应物2小时,此时形成粘稠的米色浆液。将固体经由过滤分离,用乙腈(2x 5mL)洗涤,并且在室温下在真空下干燥,得到39.24g 3-氨基吡啶的甲

磺酸(化合物520a)。在氮气下,将化合物520a(11.4g,0.060mol)悬浮于环丁砜(115mL)中。将浆液加热至60℃。装入2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯(化合物181a)(10.0g,0.040mol),并且将溶液加热,直至达到110℃的温度。在此温度下搅拌反应物总共约20小时。在220nm波长下的HPLC面积百分比分析表明以下反应物和产物分布:21.5%化合物520a,14.6%2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基苯(化合物182a),47.2%所希望的产物N-[(2-氯-6-硝基苯基)甲基]吡啶-3-胺的质子化盐,11.1%2-氯-6-硝基苯基)甲醇(化合物050),和3.7%化合物181a。

[0636] 将化合物182a(0.1g,0.38mmol)和锌粉(0.100g,1.52mmol)称重到配备有磁力搅拌棒的20mL闪烁小瓶中。添加四氢呋喃(2mL),并且在室温下搅拌灰色悬浮液。在开始搅拌后不久,滴加在2mL水中的NaOH(0.152g,3.80mmol),并且允许在室温下搅拌反应物4h。对有机层取样并通过HPLC分析,表明形成了71面积%的化合物093a以及29%的N-[(2-氯-6-氨基苯基)甲基]吡啶-3-胺。

[0637] 实例25

[0638] 用于合成化合物182的3-氨基吡啶盐(化合物520)的筛选

[0639] 将化合物181a(1.0当量)、适当的3-氨基吡啶•HA盐(化合物520)(1.5当量)和溶剂装入圆底烧瓶中。然后将反应物料加热至所列温度,并且通过HPLC分析监测转化率。结果报告于表2中,其中"ND"是指未检测到,并且"NR"是指未报告

[0640] 表2

[0641]

条目	溶剂	HA	温度(°C)	时间(h)	182a A%	吡啶鎓副产物 A%	050 A%	181a A%
1	ACN	HCl	82.5	22	ND	ND	ND	NR
2	环丁砜	HCl	90-110	36	48.4	7.4	7.3	13.5+3.3
3	ACN	H_2SO_4	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	环丁砜	H_2SO_4	90	22	2.8	68.1	2.8	0.3
5	ACN	HCOOH	82.5	2	ND	70.9	0.9	ND
6	环丁砜	HCOOH	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7	ACN	MsOH	82.5	12	60.3	6.4	8.9	9.8
8	环丁砜	MsOH	110	12.5	47.2	14.5	11.1	3.6
9	ACN	TsOH	82.5	46	19.8	8.4	2.0	15.4
10	环丁砜	TsOH	110	23	30.5	27.3	5.3	4.3

[0642] 实例26

[0643] N-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]吡啶-3-胺(化合物182a)的制备

[0644] 将1-(2-氯-6-硝基苯基)-N-(吡啶-3-基)甲亚胺(化合物003a)(1g,3.82mmol)溶解于10mL甲醇中。分批添加以固体形式的硼氢化钠(0.145g,3.82mmol),直至停止鼓泡。然后将溶液在回流下加热至65℃持续20分钟,并且冷却至室温。添加水(10mL)以使橙色固体沉淀,该固体通过真空过滤收集,用水(10mL)洗涤,并且在室温下在真空下干燥,得到0.99g化合物182a(99%)。

[0645] 实例27

[0646] 4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)的制备

[0647] 在氮气下,将3-氯-2-甲基-苯胺(化合物114a)(1.0当量)和二氯乙烷(20V)装入烧瓶中。一次性装入过氧单硫酸钾(4.0当量)在水(80V)中的溶液,并且将反应物保持在25℃下,直至HPLC表明反应完成,得到3-氯-2-甲基-亚硝基苯(化合物115a)。分离各层,并且将化合物116(通过HPLC测定,91.6A%)的二氯乙烷溶液用于下一步骤。

[0648] 在容器中,向化合物115a的二氯乙烷溶液中装入水(40V)和溴(1.7当量),然后密封容器。将容器加热至70℃并且使用4W白色LED灯照射。将反应物保持在70℃下,直至HPLC表明反应完成,得到3-氯-2-(溴甲基)-亚硝基苯(化合物116b)。分离各层,并且进一步使用化合物116b(通过HPLC测定,72.2A%)的二氯乙烷溶液。

[0649] 向化合物116b的二氯乙烷溶液中装入水(10V)和3-氨基吡啶鎓氯化物(化合物520b)(2.5当量)。然后将反应物加热至70℃并保持过夜。装入另外的水(10V)和化合物520b(0.5当量),然后将反应物保持在70℃下,直至HPLC表明反应完成,得到4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑(化合物093a)。分离各层,并且通过HPLC测定,展现出32.0A%的化合物093a的二氯乙烷溶液。

[0650] 实例28

[0651] 2-(吡啶-3-基)-2H-吲唑-4-甲酸甲酯(化合物038)的制备

[0652] 从化合物400(3-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯)开始重复实例27的程序以制备化合物038,得到化合物038(通过HPLC测定,20.0A%)的二氯乙烷溶液。

[0653] 实例29

[0654] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酰胺(化合物092)的制备

[0655] 在室温下向100mL HEL Hastelloy压力反应器中装入化合物093a(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑)(4.98g,21.6mmol)、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(0.1336g,0.44mmol)、碳酸钾(7.64g,55.9mmol)和Pd/C湿物质(0.1278g,0.25mol%)。然后经由加压至三巴并释放三次用氮气吹扫反应器。随后注入DMSO(50mL)、化合物070(1-甲基环丙胺)(7.8mL,86.4mmol)和戊烷(48mL)。将反应器加热到60℃,并且打开排气管线以试图吹扫戊烷/水共沸物。将反应器系统关闭,并且再次用氮气吹扫三次,随后进行一氧化碳吹扫。然后用一氧化碳将反应器加压至约100-120psi,并且在200rpm搅拌下加热至110℃。在这些条件下继续搅拌20h,然后将反应器冷却至室温,并且用氮气吹扫以进行IPC取样。通过UHPLC进行的分析表明以下面积%:化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)(4.04RRT,7.8%),化合物092(4.99RRT,85.6%),化合物093a(9.00RRT,0.56%)。RRT=相对保留时间。

[0656] 实例30

[0657] 使用化合物093b(4-溴-2-(3-吡啶基)吲唑)使用Pd/C(0.15mol%)重复上述程序。通过UHPLC进行的分析表明反应混合物的以下面积百分比:化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)(4.04RRT,8.3%),化合物092(4.99RRT,87.9%)。RRT=相对保留时间。

[0658] 实例31

[0659] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酰胺(化合物092)的制备

[0660] 在室温下向600mL Parr压力反应器中装入化合物093a(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑)(41.35g,180.0mmol)、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(0.661g,1.08mmol)、磷酸三钾(43.96g,207.05mmol)和Pd/C干物质(0.575g,0.30mol%)。然后经由加压至三巴并释放三次用氮气吹扫反应器。随后注入DMSO(300mL)和化合物070(13.44g,189.04mmol)。然后用一

氧化碳将反应器加压至75psi,并且在200rpm搅拌下加热至110℃。在这些条件下继续搅拌8h,然后将反应器冷却至室温,并且用氮气吹扫以进行IPC取样。通过UHPLC进行的分析表明以下面积百分比:化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)(4.04RRT,5.4%),化合物092(4.99RRT,91.8%),化合物093a(9.00RRT,0.30%)。RRT=相对保留时间。过滤催化剂残余物并且用水作为反溶剂从DMSO中重结晶之后,典型的反应产率为约78%。

[0661] 实例32

[0662] 部分A.

[0663] 将化合物093a(4.6g,1.0当量)、10wt%Pd/C、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(Pd:配体2:1)、一种或多种碱、化合物070(4当量)和DMSO(10-11V)装入用氮气吹扫然后用CO加压的反应器(100psi)中。然后将反应物料加热至110℃并搅拌20小时。然后使用HPLC面积%分析来分析反应物料,并且将结果报告在表3中。

[0664] 表3

[0665]

碱	碱当量	Pd mol%	配体摩尔%	转化率,面积%	061 面积%	092 面积%	其他面积%
Bu3N	1.5	0.21%	0.52%	19.5%	18.50%	37.1%	41.3%
Et3N	3	0.41%	0.82%	33.4%	7.80%	45.6%	43.9%
t-BuOK	1.5	0.21%	0.52%	100.0%	4.40%	0.0%	96.0%
KOAc	1.5	0.21%	0.52%	58.7%	45.10%	26.6%	25.6%
Al(OH)3	1.5	0.21%	0.52%	59.6%	8.00%	32.6%	55.0%
Cs2CO3	1.5	0.21%	0.52%	95.0%	86.40%	11.9%	1.4%
Na3PO4	1.5	0.21%	0.52%	43.7%	15.60%	59.3%	19.1%
Na2HPO4	1.5	0.21%	0.52%	44.2%	6.50%	41.5%	48.0%
Na3PO4 和 Na2HPO4 (3:1)	2	0.40%	0.80%	99.0%	26.90%	72.9%	0.3%
K3PO4	1.5	0.40%	0.82%	99.6%	16.00%	77.5%	2.7%
K3PO4 和 K2HPO4 (3:1)	2	0.40%	0.80%	99.7%	13.40%	74.9%	11.4%
K3PO4 和 K2HPO4 (3:1)	2	0.20%	0.40%	89.7%	15.90%	75.1%	8.5%

[0666] 部分B

[0667] 将化合物093a(4.6g,1.0当量)、10wt%Pd/C(0.41mol%)、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(Pd:配体2:1),K_3PO_4:K_2HPO_4(3:1,2当量)、化合物070(4当量)和溶剂(10V)装

入用氮气吹扫然后用CO加压的反应器(100psi)中。然后将反应物料加热至110℃并搅拌20小时。然后使用HPLC面积%分析来分析反应物料,并且将结果报告在表4中。

[0668] 表4

[0669]

溶剂	转化率 面积%	061 面积%	092 面积%	其他 面积%
二甘醇二甲醚	19.7%	58.5%	8.6%	32.9%
二噁烷	16.9%	58.3%	23.2%	20.0%
乙腈	83.6%	24.4%	54.2%	22.3%
DMF	72.6%	14.1%	63.8%	23.1%
DMAc	32.4%	37.3%	8.6%	55.2%
环丁砜	99.8%	7.9%	55.3%	50.8%
DMSO	99.7%	6.9%	85.3%	7.3%

[0670] 实例33:在形成化合物092的氨基羰基化反应中,CO分压对化合物093的消耗速率的影响

[0671] 将化合物093(5.74g,1.0当量)、作为在碳上10wt%Pd负载的Pd(0.3mol%)、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(配体:Pd 2:1)、H_3PO_4碱(1.2当量)、化合物070(1.5当量)和DMSO(7.3V)装入用氮气吹扫、用CO吹扫、然后用CO加压至所希望的压力的反应器中。然后将反应物料加热至110℃并搅拌20小时。测量CO气体吸收以确定作为时间的函数的每个反应的速率和转化率。表5中示出了在5.1小时每个反应消耗的CO量和反应转化率。然后使用HPLC面积%分析来分析在20小时的最终反应物料,并且将结果报告在表6中。数据显示,无论CO压力或速率如何,反应选择性在完全转化时大致相同。

[0672] 表5.在5.1小时消耗的CO和反应转化率

[0673]

CO 压力, psig	消耗的 CO, mmol	反应转化率, %
25	24.6	98.4%

[0674]

50	17.7	70.8%
100	14.8	59.2%
180	7.0	28.0%

[0675] 表6.在20小时的转化率和选择性

[0676]

CO 压力，psig	转化率，面积%	061 面积%	092 面积%	其他面积%
25	99.7%	9.2%	88.9%	1.9%
50	99.7%	7.3%	90.9%	1.8%
100	99.4%	8.4%	89.7%	1.9%
180	90.0%	12.2%	85.1%	2.7%

[0677] 实例34

[0678] 2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯(化合物038)的制备

[0679] 在室温下向100mL HEL Hastelloy压力反应器中装入化合物093a(4-氯-2-93-吡啶基)吲唑)(4.00g,0.015mol)、1,3-双(环己基膦基)丙烷四氟硼酸盐(0.106g,0.17mmol)、磷酸钠(4.28g,0.026mol)和乙酸钯(0.0195g,0.087mmol)。然后经由加压至三巴并释放三次用氮气吹扫反应器。随后注入二甲苯(36.4mL)和甲醇(8.5mL)。将反应器系统关闭,并且再次用氮气吹扫三次,随后进行一氧化碳吹扫。然后用一氧化碳将反应器加压至约60psi,并且在800rpm搅拌下加热至140℃。表压为约75psi。在这些条件下继续搅拌20h,然后将反应器冷却至室温,并且用氮气吹扫以进行IPC取样。通过UHPLC进行的分析表明以下面积百分比:化合物061(2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸)(4.04RRT,5.6%),化合物038(7.06RRT,91.3%),化合物093a(4-氯-2-(3-吡啶基)吲唑)(9.00RRT,0.3%)。RRT=相对保留时间。

[0680] 实例35

[0681] 2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸甲酯(化合物038)的制备和原位转化为2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(化合物061)

[0682] 在氮气下向干燥的反应器中装入4-溴-2-(3-吡啶基)-吲唑(化合物93b)(25.59kg,1.0当量)、邻二甲苯(6V)、甲醇(1.5V)和三乙胺(1.01V),然后用氮气对反应物料进行脱气。然后装入乙酸钯(2.0mol%)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(4mol%),并且将反应物进一步用氮气脱气。然后将反应器用CO加压(60-70psi)并加热至75℃,直至根据HPLC分析,反应完成,得到化合物038。通过HPLC进行的分析表明以下A%:化合物93(0.22A%)、化合物38(95.55A%)和化合物061(0.64A%)。然后将反应物料恢复到大气压力并用氮气吹扫。添加NaOH水溶液(3N,9V),然后将反应物料加热至80℃,直至通过HPLC分析证实反应完成,得到化合物061。通过HPLC进行的分析表明以下A%:化合物061(95.04A%)。向反应物料中装入活性炭(2.95kg),通过硅藻土床(14.79kg)过滤反应物,并且用水(5.0V)洗涤硅藻土床。分离有机层和水层,并且将水层用乙酸乙酯(5V)和甲苯(10V)的混合物洗涤。将水层使用浓盐酸酸化至pH 3,然后进一步装入水(5V)。然后过滤水层,并且干燥固体,得到化合物61(14.0kg)。从有机层和硅藻土床中回收另外的化合物061,得到总计20.5kg化合物061。

[0683] 实例36

[0684] 2-(吡啶基)-吲唑-4-甲酸甲酯(化合物038)的制备

[0685] 在氮气下,将2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(化合物061)(7g)和甲醇(14.3V)装入烧

瓶中。在2分钟内逐滴装入硫酸(3.0当量)。然后将反应物加热至60℃并保持在该温度下,直至HPLC表明活化完成。然后将反应物冷却至0℃。然后在20分钟内滴加碳酸氢钠水溶液(194mL,5wt%)。然后过滤浆液,并且用滤液洗涤滤饼。将固体在90℃下在真空下干燥,得到呈棕褐色固体的粗化合物038(10g,95.6A%)。

[0686] 实例37

[0687] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)的制备

[0688] 在氮气下在搅拌下,将2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(5.0g)(化合物061)、甲苯磺酰氯(1.2当量)和乙腈(15V)装入夹套反应器中。将反应物料加热至80℃。然后在5分钟内将N-甲基咪唑(2.0当量)缓慢装入反应物料中。将反应物保持在80℃下,直至HPLC表明活化完成。然后,在5分钟内将1-甲基环丙胺(化合物070)(1.2当量)缓慢装入反应物料中。将反应物保持在80℃下,直至HPLC表明反应完成,得到化合物092。然后在10分钟内缓慢添加水(10V),并且加热反应物料直至其回到80℃。然后将浆液过滤,用滤液洗涤,并且用水(2x 10V)洗涤。将固体在60℃下在真空下干燥,得到呈灰白色固体的化合物092(4.52g,95.1wt%,产率70.3%)

[0689] 实例38

[0690] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)的制备

[0691] 在氮气下在搅拌下,将2-(吡啶-3-基)-2H-吲唑-4-甲酸甲酯(化合物038)(200mg)、THF(10V)和1-甲基环丙胺(化合物070)(2.5当量)装入干燥烧瓶中。将反应物料冷却至0℃。然后在5分钟内缓慢装入异丙基氯化镁(2.0当量),保持反应温度低于10℃。然后将反应物在0℃下保持4小时。然后在5分钟内缓慢添加水(5V),然后添加另外的水(15V),并且将反应物料在23℃下搅拌10分钟。将浆液过滤并且用水(3x 15V)洗涤。将固体在80℃下在真空下干燥,得到呈淡黄色固体的化合物092(200mg,98A%,产率86.6%)

[0692] 实例39

[0693] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)的制备

[0694] 部分A.在氮气下在搅拌下,将2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(25g)(化合物061)、甲苯(5V)和催化剂(0.05当量)装入夹套反应器中。将亚硫酰氯(1.25当量)逐滴装入反应物料中。添加完成之后,将反应物料加热至85℃-90℃并保持,直至通过HPLC测定反应完成。在85℃-90℃下在真空(约300托)下蒸馏掉甲苯(2V)。将反应物料冷却至40℃,并且向反应物料中装入新鲜甲苯(3V)。在一些情况下,装入N-甲基-2-吡咯烷酮(1V)替代1V甲苯。

[0695] 部分B.将1-甲基环丙胺(1.2当量)(化合物070)在甲苯(2V)中的溶液逐滴装入来自部分A的反应物料中,并且搅拌20分钟。然后将碱逐滴装入反应物料中,随后将反应物料加热至60℃-65℃。将反应物保持在此温度下,直至通过HPLC分析表明反应完成。通过HPLC wt%分析确定N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)的产率,并将其示于表7中。

[0696] 表7.

[0697]

实例	催化剂	甲苯(V)	NMP(V)	碱	碱(当量)	化合物092产率(%)
1	DMF	7	1	TEA	1.7	89

[0698]

2	DMF	7	1	吡啶	3.2	89
3	DMF	7	1	DIPEA	2.2	93
4	DMF	8	0	DIPEA	2.2	93
5	吡啶	8	0	DIPEA	2.2	93

[0699] 实例40

[0700] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)形式A的制备

[0701] 部分A.在氮气下在搅拌下,将2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(100g)(化合物061)、甲苯(5V)和N,N-二甲基甲酰胺(0.05当量)装入夹套反应器中。将亚硫酰氯(2当量)逐滴装入反应物料中。添加完成之后,将反应物料加热至70℃-75℃并保持,直至通过HPLC测定反应完成。将反应物料冷却至40℃-50℃,并且在真空下蒸馏掉甲苯,直至剩余1V。装入另外的甲苯(2V)并蒸馏至1V以除去任何残留的亚硫酰氯。装入庚烷(2V)并蒸馏直至剩余1V。将反应物料冷却至室温,并且装入另外的庚烷(5V)。在N_2覆盖层下过滤浆液,并且将酰氯反应产物(化合物930)湿滤饼直接用于下一步骤。

[0702] 部分B.在氮气下在搅拌下,将来自部分A的酰氯、乙腈(14V)和N-甲基吡咯烷酮(1V)装入夹套反应器中。然后将1-甲基环丙胺(1.2当量)(化合物070)缓慢装入反应物料中。最后,将三乙胺(2.1当量)缓慢装入反应物料中,保持温度<40℃。将反应物料加热至60℃-65℃并保持,直至HPLC表明反应完成,得到化合物092。在真空下在<50℃下蒸馏掉乙腈至约3V。将反应物料冷却至室温,并且装入N-甲基吡咯烷酮(2V)。将反应物料加热至95℃-100℃并保持10分钟,冷却至90℃并保持15分钟,然后装入3wt%N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)晶种。在90℃下在3小时内添加水(2.5V)。将浆液在5小时内冷却至20℃,搅拌20分钟,过滤,并用水(4.5V)洗涤。将固体在60℃下干燥,得到呈灰白色固体的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)(106.5g,97.4wt%,产率84.9%)。该固体被鉴定为多晶型物形式A。

[0703] 实例41

[0704] N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)形式B的制备

[0705] 部分A.在氮气下在搅拌下,将2-(3-吡啶基)吲唑-4-甲酸(15g)(化合物061)、甲苯(15V)和N,N-二甲基甲酰胺(0.1V)装入250mL多颈圆底烧瓶中。将亚硫酰氯(2当量)缓慢装入反应物料中。添加完成之后,将反应物料加热至70℃-75℃并保持,直至通过HPLC测定反应完成。将反应物料冷却至40℃-50℃,并且在真空下蒸馏掉甲苯。装入新鲜的甲苯(3V)并再次蒸馏。添加第三次装入的新鲜甲苯(3V)并蒸馏掉。将反应物料冷却至40℃-45℃,并且装入N-甲基吡咯烷酮(1V)。蒸馏反应物料以除去大部分剩余的甲苯。然后将反应物料冷却至25℃-30℃,并且装入乙腈(14V),随后将1-甲基环丙胺(1.2当量)(化合物070)缓慢添加到反应物料中。最后,将三乙胺(2当量)缓慢装入反应物料中。将反应物料加热至60℃-65℃并保持,直至HPLC表明反应完成,得到化合物092。在真空下在<50℃下蒸馏掉乙腈至约3V。将反应物料冷却至25℃-30℃。将1% NaOH水溶液(10V)装入反应物料中并搅拌1小时。将反应物料过滤以收集固体,并且用水(5V)洗涤。将固体在真空下在45℃-50℃下干燥,得到呈灰白色固体的N-(1-甲基环丙基)-2-(3-吡啶基)-2H-吲唑4-甲酰胺(化合物092)(14.5g,98.8wt%,产率78.3%)。该固体被鉴定为多晶型物形式B。

[0706] 实例42

[0707] 制备结晶化合物092形式A并通过单晶X射线衍射分析

[0708] 在约72℃下在搅拌下,将化合物092的固体(109.1mg)与EtOH(4mL)合并,并且将得到的浆液在约72℃-73℃下搅拌。约1天之后,通过正压过滤分离样品中的大部分固体。过滤之后,一些固体保留在原始小瓶中,并且从这些固体中挑选出单晶并进行分析。将尺寸为大约0.55×0.04×0.03mm^3的无色针状物以随机取向安装在聚合物环上。在Rigaku SuperNova衍射仪上进行初步检查和数据收集,该衍射仪配备有铜阳极微焦点密封的X射线管(Cu $K\alpha$ $\lambda = 1.54184$ Å)和Dectris Pilatus3 R 200K混合像素阵列检测器。形式A是化合物092的无水/非溶剂化物形式。化合物092形式A的晶体数据和数据收集参数示于表8中。

[0709] 表8.

[0710]

经验式	$C_{17}H_{16}N_4O$
式量（g mol^{-1}）	292.34
温度（K）	299.8(4)
波长（Å）	1.54184
晶系	单斜晶系
空间群	$P2_1$
晶胞参数 a = 11.2344(3) Å b = 4.98046(11) Å c = 13.0556(3) Å	 α = 90° β = 91.803(2)° γ = 90°
晶胞体积（$Å^3$）	730.13(3)
晶胞式单位，Z	2
计算的密度（g cm^{-3}）	1.330
吸收系数（mm^{-1}）	0.694
F(000)	308
晶体尺寸（mm^3）	0.55 × 0.04 × 0.03
用于晶胞测量的反射	1774
用于晶胞测量的 θ 范围	3.9240°–77.2770°
收集的全反射	3167
指数范围	$-14 \le h \le 14$；$-4 \le k \le 6$；$-16 \le l \le 15$
用于数据收集的 θ 范围	θ_{min} = 3.387°，θ_{max} = 77.736°
完整性至 θ_{max}	94.5%
完整性至 $\theta_{完全}$ = 67.684°	99.7%
吸收校正	多扫描
传输系数范围	0.829-1.000
传输系数范围	0.829-1.000
精修方法	对 F^2 的全矩阵最小二乘法
独立反射	2044 [R_{int} = 0.0296，R_σ = 0.0499]
反射[$I > 2\sigma(I)$]	1809
反射/约束/参数	2044 / 1 / 263
对 F^2 的拟合优度	S = 1.01
最终残差[$I > 2\sigma$（I）]	R = 0.0381，R_w = 0.0971
最终残差 [所有反射]	R = 0.0442，R_w = 0.1012
最大差异峰和孔（e $Å^{-3}$）	0.137，-0.178
最大/均值偏移/标准不确定度	0.000 / 0.000

[0711] 实例43

[0712] 制备结晶化合物092形式B并通过单晶X射线衍射分析

[0713] 在约72℃-73℃下在搅拌下,将化合物092的固体(102.6mg)与ACN(4mL)合并,并且将所得浆液在约72℃-73℃下搅拌。1天之后,通过正压过滤分离样品中的固体,并且将温热的滤液直接置于实验台上以冷却至RT。在RT下静置6天之后,观察到澄清液体和由细针状球

晶组成的白色固体。选出针状物并进行分析。将尺寸为大约0.31×0.03×0.02mm^{3}的无色针状物以随机取向安装在聚合物环上。在Rigaku SuperNova衍射仪上进行初步检查和数据收集，该衍射仪装备有铜阳极微焦点密封的X射线管(Cu *K*a l = 1.54184 Å)和Dectris Pilatus3R 200K混合像素阵列检测器。形式B是化合物092的无水/非溶剂化物形式。化合物092形式B的晶体数据和数据收集参数示于表9中。

[0714] 表9.

[0715]

经验式	$C_{17}H_{16}N_4O$
式量（g mol^{-1}）	292.34
温度（K）	299.6(4)
波长（Å）	1.54184
晶系	斜方晶
空间群	$P2_12_12_1$
晶胞参数 a = 5.05866(12) Å b = 11.2486(3) Å c = 25.5418(8)	 α = 90° β = 90° γ = 90°
晶胞体积（Å^3）	1453.40(7)
晶胞式单位，Z	4
计算的密度（g cm^{-3}）	1.336
吸收系数（mm^{-1}）	0.698
F(000)	616
晶体尺寸（mm^3）	0.31 × 0.03 × 0.02
用于晶胞测量的反射	2011
用于晶胞测量的θ范围	4.2980°-74.9370°
收集的全反射	4550
指数范围	$-6 \le h \le 6$；$-14 \le k \le 14$；$-31 \le l \le 15$
用于数据收集的θ范围	θ_{min} = 4.295°，θ_{max} = 77.364°
完整性至θ_{max}	96.8%
完整性至$\theta_{完全}$ = 67.684°	99.8%
吸收校正	多扫描
传输系数范围	0.780-1.000
精修方法	对F^2的全矩阵最小二乘法
独立反射	2683 [R_{int} = 0.0280，R_σ = 0.0450]
反射[$I > 2\sigma(I)$]	2171

[0716]

反射/约束/参数	2683 / 0 / 263
对 F^2 的拟合优度	$S = 1.04$
最终残差[$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0373$, $R_w = 0.0845$
最终残差 [所有反射]	$R = 0.0514$, $R_w = 0.0916$
最大差异峰和孔 (e Å^{-3})	0.150, -0.186
最大/均值偏移/标准不确定度	0.000 / 0.000

[0717] 实例44

[0718] 用于多晶型物形式鉴定的化合物092的X射线粉末衍射表征

[0719] 使用粉末X射线衍射来鉴定化合物092的各种样品的结晶相。用PANalytical X'Pert PRO MPD或PANalytical Empyrean衍射仪,使用Cu辐射的入射光束收集X射线衍射图,所述Cu辐射是使用Optix长细聚焦源产生的。使用椭圆分级多层反射镜将Cu KαX射线聚焦通过样品并到达检测器上。在分析前,分析硅样本(NIST SRM 640e)以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST认证的位置一致。将样品的样本夹在3μm厚的膜之间,并且在透射几何学上对其进行分析。使用光束阻挡、短防散射延伸和防散射刀口来最小化由空气产生的背景。使用入射光束和衍射光束的索勒狭缝来最小化轴向发散引起的加宽。使用位于距样品240mm处的扫描位置敏感检测器(X'Celerator)和数据收集器软件v.5.5收集衍射图案。

[0720] 从软件产生的X射线衍射图中鉴定衍射最大值。化合物092的多晶型物A的2θ衍射最大值的特征子集在表1中给出。化合物092的多晶型物B的2θ衍射最大值的特征子集在表2中给出。由于化合物092的多晶型物A和多晶型物B的X射线衍射图彼此明显不同,未知多晶型物形式的样品的多晶型物形式可以通过将其特征性2θX射线最大值与表1和表2中分别显示的特征性2θ最大值比较而容易地确定。

[0721] 化合物092形式A的X射线粉末衍射(XRPD)图示于图1中。化合物092形式B的XRPD图示于图2中。

[0722] 表10

[0723] 化合物092的多晶型物形式A的特征性2θX射线最大值(以度计)

[0724]

2θ
7.9

[0725]

2θ
13.6
15.5
17.4
20.4
21.7
22.4
27.2
28.2
34.0

[0726] 表11化合物092的多晶型物形式B的特征性2θX射线最大值(以度计)

[0727]

2θ
8.6
13.1
13.9
16.0
17.2
20.5
20.9
22.4
26.0
29.1

[0728] 实例45

[0729] 化合物092的稳定多晶型物形式筛选

[0730] 进行浆液实验以鉴定在各种条件下的稳定形式。在这些实验中,将在各种溶剂中的含有过量未溶解固体(从形式A+少量形式B开始)的饱和溶液搅拌延长的持续时间。典型地在室温(RT)和2℃-8℃下对浆液搅拌大约2周,而在72℃-73℃下对浆液搅拌较短的持续时间(1天)以使分解的可能性最小化。形式B组分在几乎所有浆液中都转化成形式A,表明在2℃与73℃之间形式A比形式B更稳定。结果示于表12中,其中时间和温度是近似的。

[0731] 表12.

[0732]

溶剂	条件	观察结果	最终形式(XRPD结果)
丙酮	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
ACN	72°C-73°C，1 天	不透明的灰白色悬浮液,在溶液上方的壁上有少量浅棕色和灰白色固体；细粒和附聚物，B/E	形式 A + 少量形式 B
DCM	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
DMF	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
EtOH	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
	72°C-73°C，1 天	澄清溶液,在溶液上方的壁上有灰白色和浅棕色固体;细针状物和附聚物	形式 A
IPA	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
	72°C-73°C，1 天	略混浊的溶液,在溶液上方的壁上有浅棕色固体；小针状物、附聚物和细粒	形式 A + 非常少量的形式 B
MEK	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
	72°C-73°C，1 天	不透明的灰白色悬浮液;微小针状物	形式 A
MeOH	RT，13 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A（分析的潮湿物）
	2°C-8°C，14 天	不透明的灰白色悬浮液;细粒	形式 A

[0733] 实例46

[0734] 化合物092形式A和形式B相互转化研究

[0735] 在2℃-8℃、室温(RT)和71℃-72℃下经由相互转化(竞争性)浆液研究无水/非溶剂化物形式A和形式B的相对热力学稳定性。在这些浆液中,在所述温度下用化合物092(形

式A+少量形式B)预饱和给定的溶剂体系,并且将一部分的液相过滤到含有相对等量的形式A和形式B的固体混合物中。在2℃-8℃和RT下将相互转化浆液搅拌22天,而在71℃-72℃下将浆液搅拌较短的持续时间(2-4天)。几乎所有竞争性浆液都展现出转化成形式A,表明形式A在2℃与72℃之间是热力学稳定的形式。结果报告于下表13中,其中:使用原样形式A+少量形式B将各浆液的液相预饱和;溶剂比为v/v;水活度值使用UNIFAC计算器在RT下计算;并且时间和温度是近似的。

[0736] 表13.

[0737]

起始材料/形式	溶剂	条件	观察结果	最终形式(XRPD结果)
形式A + 形式B	THF	2°C-8°C, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A + 形式B
		RT, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A + 非常少量的形式B
	EtOH	RT, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A
		71°C-72°C, 2天	不透明的棕褐色悬浮液; 细粒和针状物	形式A
	NMP/水 80 : 20 (a_w 0.39)	2°C-8°C, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A
		RT, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A
		71°C-72°C, 2天	不透明的棕褐色悬浮液; 细粒和针状物(作为潮湿的糊状物分离)	形式A (分析的潮湿物)
	NMP/水 3 : 97 (a_w 0.99)	RT, 22天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A + 形式B
		71°C-72°C, 4天	不透明的灰白色悬浮液; 细粒	形式A + 少量形式B

[0738] 本书面说明使用实例来披露本发明,包括其最佳模式,并且还用于使得本领域任何技术人员都能够实践本发明,包括制造和使用任何装置或系统并且执行所结合的任何方法。本发明的专利权范围是由权利要求限定的、并且可以包括本领域技术人员能想到的其他实例。这样的其他实例如果具有不背离权利要求书的文字语言的结构要素、或者如果它们包括与权利要求书的文字语言区别不显著的等效结构要素,则这些实例旨在处于权利要求书的范围之内。

[0739] 应当注意,术语"一个/种(a)"或"一个/种(an)"实体是指一个/种或多个/种该实体;例如,"一种溶剂体系"应理解为表示一种或多种溶剂体系。因此,术语"一个/一种(a)"、"一个/一种(an)"、"一个或多个/一种或多种(one or more)"以及"至少一个/至少一种(at least one)"在本文中可互换使用。

[0740] 已经努力确保关于所使用的数字(如但不限于温度、浓度等)的准确性,但是可以考虑到一些实验误差和偏差。

[0741] 在整个说明书和权利要求书中,词语“包含(comprise)”、“包含(comprises)”和“包含(comprising)”以非排他性的意义使用,除非上下文另外要求。应理解,本文所述的实施例和方面包括“主要包含实施例和方面”、“由实施例和方面组成”和“基本上由实施例和方面组成”。

[0742] 如本文所用,词语“主要”意指基于相关基础,例如像但不限于群体%、w/w%、w/v%、v/v%和面积%,大于50%、至少75%、至少90%、至少95%或至少99%。

[0743] 在提供了一系列值时,应当理解,每个中间值,到下限单位的十分之一(除非上下文另外明确指出),在该范围的上限与下限之间以及在该陈述范围中的任何其他陈述值或中间值均被涵盖在本文中。这些小范围的上限和下限(可以独立地包括在更小的范围内)也涵盖在本文中,服从该陈述范围内任何明确排除在外的极限值。在该陈述范围包括一个或两个极限值的情况下,排除那些被包括的极限值中的任一个或两个的范围也被包括在本文中。

[0744] 受益于前述说明中呈现的教导,本发明所属领域的技术人员可以想到本文阐述的本发明的许多修改和其他实施例和方面。因此,应当理解,本发明不限于所披露的具体实施例和方面,并且这些修改和其他实施例和方面旨在落入权利要求的范围内。尽管本文中可以采用具体的术语,但是它们仅是在一般和描述性意义上使用,而不是出于限制的目的。

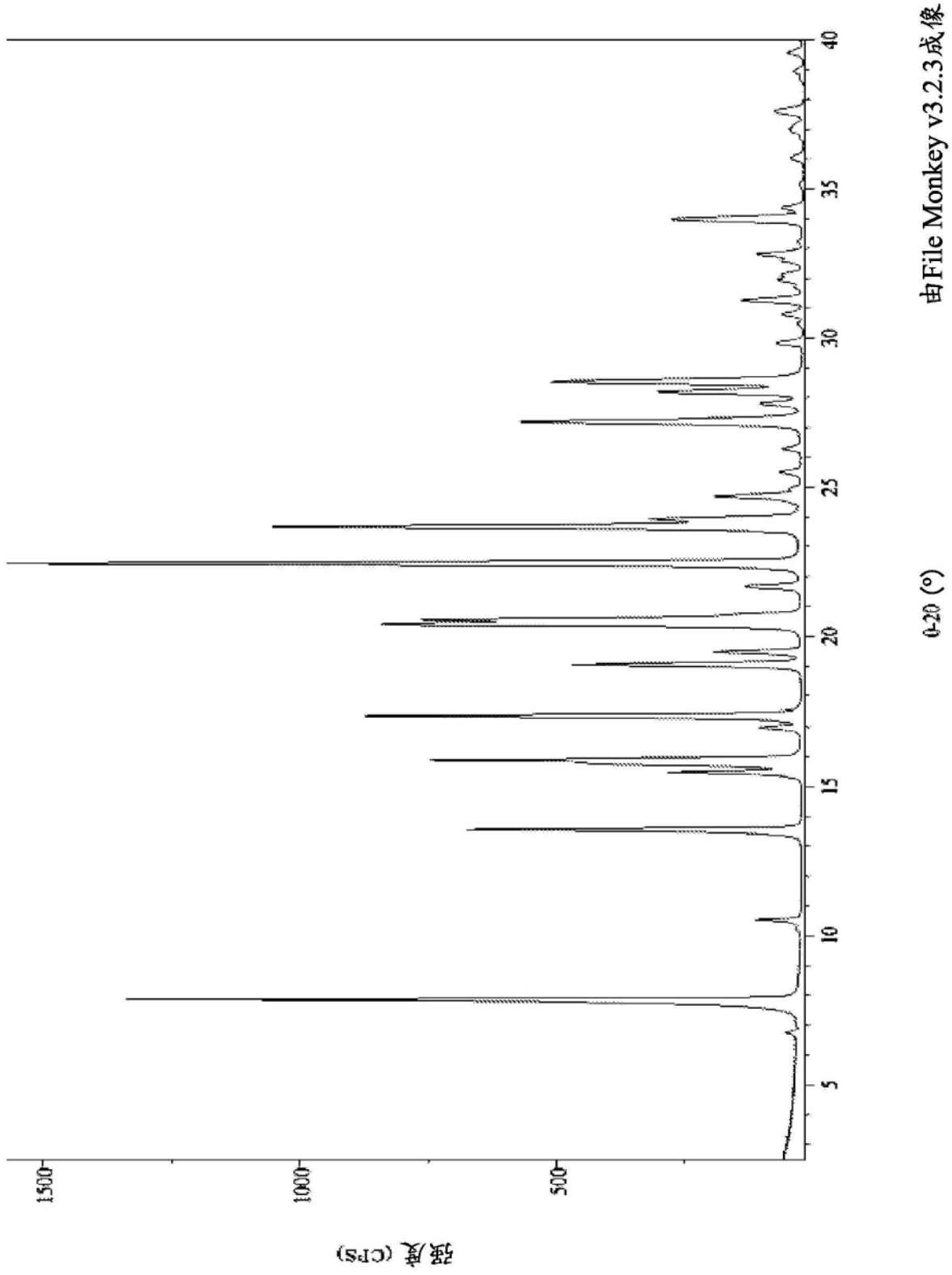

由File Monkey v3.2.3成像
0-2θ (°)
强度 (CPS)
1500
1000
500
5
10
15
20
25
30
35
40

图1

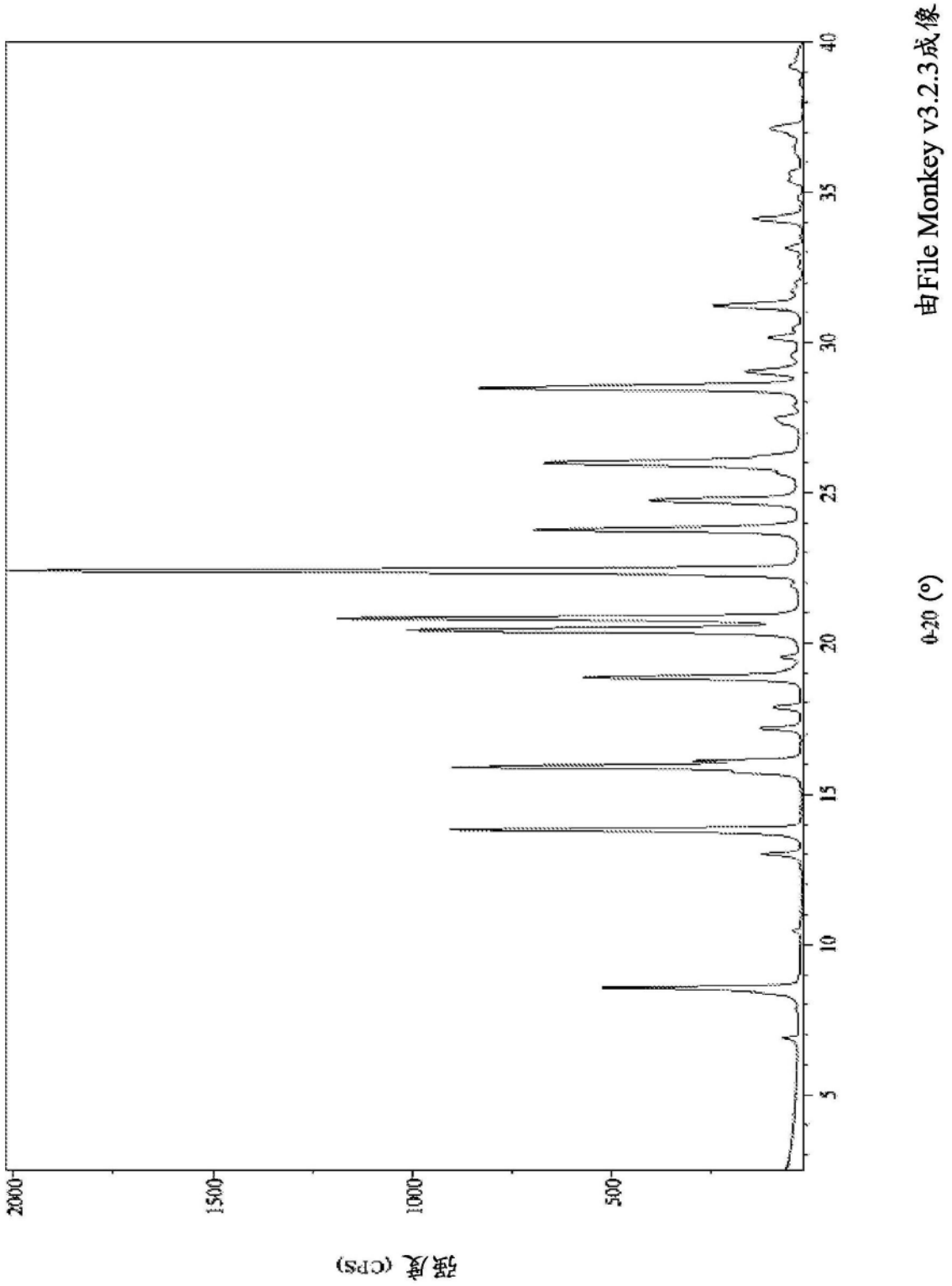

强度 (CPS)
2000
1500
1000
500
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (°)
由File Monkey v3.2.3成像

图2