



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104487430 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 24

(21) 申请号 201380037994. 8

(22) 申请日 2013. 05. 17

(30) 优先权数据

61/648, 421 2012. 05. 17 US

61/785, 281 2013. 03. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 01. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/041624 2013. 05. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/173736 EN 2013. 11. 21

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

专利权人 基因泰克公司

(72) 发明人 J·W·莱恩 T·雷马查克

S·谢克亚 K·L·斯潘瑟

P·J·斯腾格尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 403/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101918373 A, 2010. 12. 15,

US 2008051399 A1, 2008. 02. 28,

EP 1188754 A1, 2002. 03. 20,

CN 101932564 A, 2010. 12. 29,

WO 2008006040 A1, 2008. 01. 10,

审查员 李占成

权利要求书6页 说明书24页

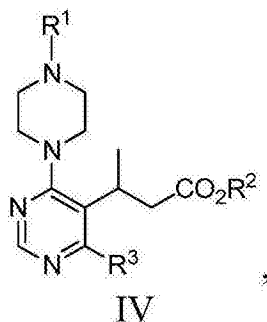
(54) 发明名称

用于制造羟基化的环戊基嘧啶化合物的方法

(57) 摘要

本发明提供用于制造和纯化羟基化的环戊[d]嘧啶化合物的新方法, 所述化合物适用于作为 AKT 蛋白激酶抑制剂治疗如癌症的疾病, 包括化合物(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮。

1. 一种用于制备AKT抑制剂中间体的方法,其包括将式IV的化合物或其盐:



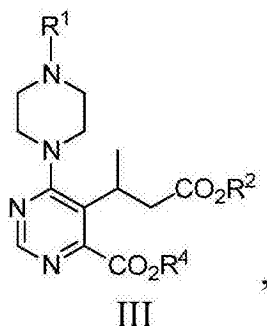
其中

R¹是氢或氨基保护基;

R²是氢或任选取代的C₁-C₁₂烷基;并且

R³是卤素,

与一氧化碳、羰基化催化剂以及式R⁴OH的醇接触以形成式III的化合物或其盐:



其中

R⁴是C₁-C₆烷基。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述羰基化催化剂包括Pd(OAc)₂。

3. 如权利要求1所述的方法,其中R¹是Boc基团。

4. 如权利要求2所述的方法,其中R¹是Boc基团。

5. 如权利要求1所述的方法,其中R²是甲基或苯甲基。

6. 如权利要求2所述的方法,其中R²是甲基或苯甲基。

7. 如权利要求3所述的方法,其中R²是甲基或苯甲基。

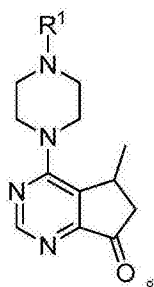
8. 如权利要求4所述的方法,其中R²是甲基或苯甲基。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中R³是Cl。

10. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中R⁴是异丙基。

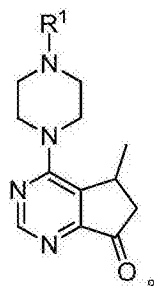
11. 如权利要求9所述的方法,其中R⁴是异丙基。

12. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,进一步包括(i)使所述式III的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐:



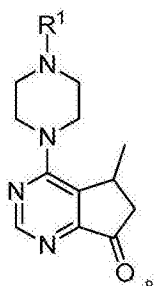
II

13. 如权利要求9所述的方法,进一步包括(i)使所述式III的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐:



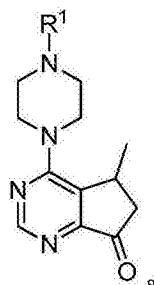
II

14. 如权利要求10所述的方法,进一步包括(i)使所述式III的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐:



II

15. 如权利要求11所述的方法,进一步包括(i)使所述式III的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐:



II

16. 如权利要求12所述的方法,其中所述碱包括叔丁醇钾。

17. 如权利要求13-15中任一项所述的方法,其中所述碱包括叔丁醇钾。

18. 如权利要求12所述的方法,其中所述脱羧基化进一步包括催化剂,所述催化剂包括

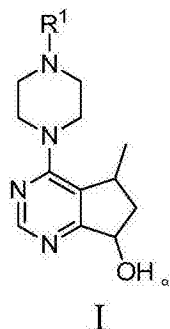
Pd。

19. 如权利要求13-15中任一项所述的方法, 其中所述脱羧基化进一步包括催化剂, 所述催化剂包括Pd。

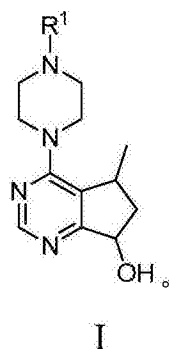
20. 如权利要求16所述的方法, 其中所述脱羧基化进一步包括催化剂, 所述催化剂包括Pd。

21. 如权利要求17所述的方法, 其中所述脱羧基化进一步包括催化剂, 所述催化剂包括Pd。

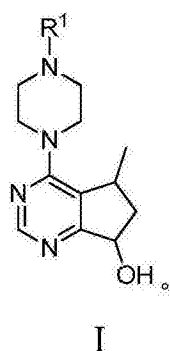
22. 如权利要求12所述的方法, 进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



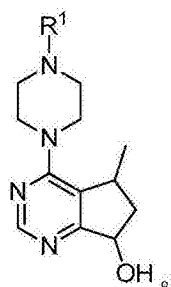
23. 如权利要求13-15中任一项所述的方法, 进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



24. 如权利要求16所述的方法, 进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:

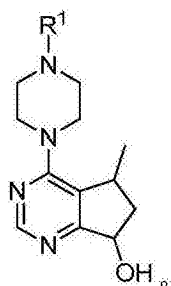


25. 如权利要求17所述的方法, 进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



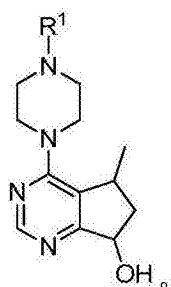
I

26. 如权利要求18所述的方法,进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



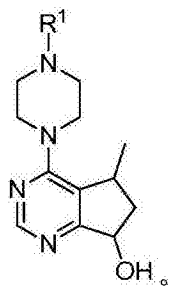
I

27. 如权利要求19所述的方法,进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



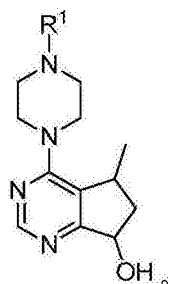
I

28. 如权利要求20所述的方法,进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



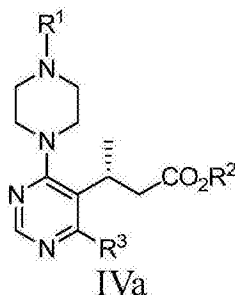
I

29. 如权利要求21所述的方法,进一步包括将所述式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



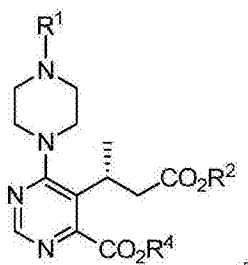
I

30. 如权利要求22所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
31. 如权利要求23所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
32. 如权利要求24所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
33. 如权利要求25所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
34. 如权利要求26所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
35. 如权利要求27所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
36. 如权利要求28所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
37. 如权利要求29所述的方法,其中所述还原包括催化剂,所述催化剂包括钨。
38. 如权利要求1所述的方法,其中所述式IV的化合物或其盐是如下所述的式IVa的化合物或其盐:



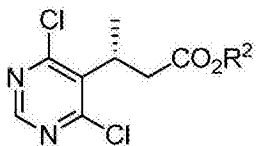
IVa

而且式III的化合物或其盐是如下所述的式IIIa的化合物或其盐:



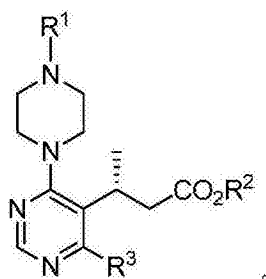
IIIa

39. 如权利要求38所述的方法,进一步包括将式XIII的化合物或其盐



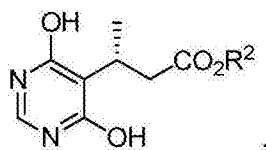
XIII

与化合物 $\text{H}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{R}^1$ 接触, 以形成式IVa的化合物或其盐:



IVa

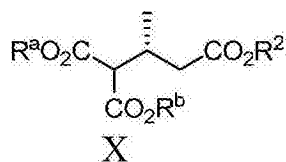
40. 如权利要求39所述的方法, 进一步包括将式XII的化合物或其盐氯化



XII

以形成式XIII的化合物或其盐。

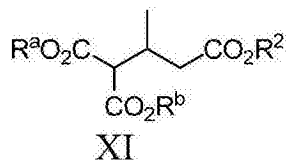
41. 如权利要求40所述的方法, 进一步包括使式X的化合物或其盐



X

与甲脎反应以形成式XII的化合物或其盐, 其中Ra和Rb独立地是C1-12烷基。

42. 如权利要求41所述的方法, 进一步包括将式XI的化合物



XI

与脂肪酶接触以形成式X的化合物或其盐。

用于制造羟基化的环戊基嘧啶化合物的方法

[0001] 本发明的优先权

[0002] 本申请要求2012年5月17日申请的美国临时申请号61/648421和2013年3月14日申请的美国临时申请号61/785281的优先权。这些临时申请的全部内容以引用的方式特此并入本文。

发明领域

[0003] 本文公开了用于制造和纯化环戊基嘧啶化合物的方法,所述化合物作为AKT激酶活性抑制剂具有针对如癌症的疾病的治疗活性。

[0004] 发明背景

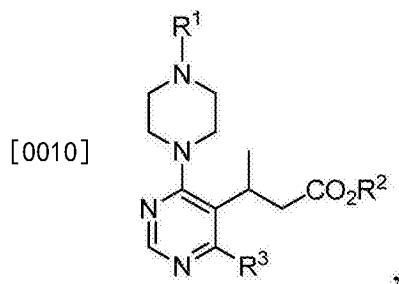
[0005] 蛋白激酶B/Akt酶是在某些人肿瘤中过表达的一组丝氨酸/苏氨酸激酶。国际专利申请公布号WO 2008/006040和美国专利号8,063,050论述多种AKT抑制剂,包括化合物(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮(GDC-0068)。

[0006] 虽然在WO 2008/006040和美国专利号8,063,050中描述的方法适用于提供作为AKT蛋白激酶抑制剂的羟基化环戊[d]嘧啶化合物,但是需要替代或改进的方法,包括用于大规模制造这些化合物。

[0007] 发明概述

[0008] 公开制备、分离并纯化在本文中详述的化合物的方法。本文提供的化合物包括AKT蛋白激酶抑制剂、其盐和适用于制备这类化合物的中间体。

[0009] 一方面包括一种方法,所述方法包括将式IV的化合物或其盐:



[0011] IV

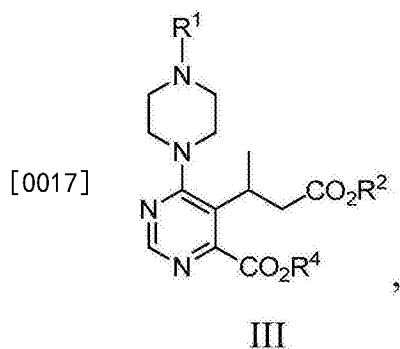
[0012] 其中:

[0013] R¹是氢或氨基保护基;

[0014] R²是氢或任选取代的C₁-C₁₂烷基;并且

[0015] R³是卤素,

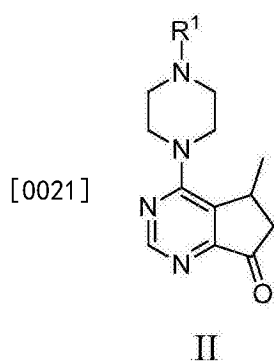
[0016] 与一氧化碳、羰基化催化剂以及式R⁴OH的醇接触以形成式III的化合物或其盐:



[0018] 其中

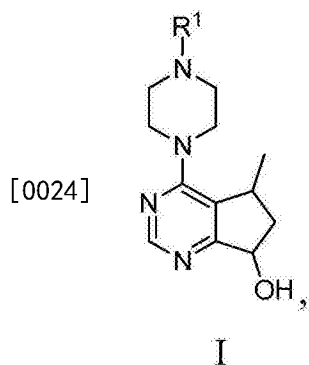
[0019] R⁴是C₁-C₆烷基。

[0020] 另一方面包括一种方法,所述方法包括(i)使式III的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐。



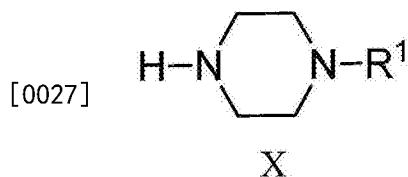
[0022] 其中R¹如对于式IV所定义。

[0023] 另一方面包括一种方法,所述方法包括将式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐

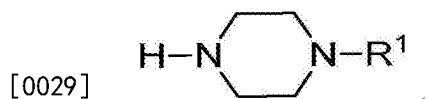


[0025] 其中R¹如对于式IV所定义。

[0026] 另一方面包括一种制备式X的化合物或其盐的方法

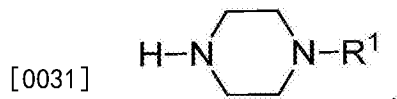


[0028] 其中Rᵃ和Rᵇ独立地是C₁-₁₂烷基;并且R²是氢或任选取代的C₁-C₁₂烷基,所述方法包括将式XI的化合物与脂肪酶接触以形成式X的化合物



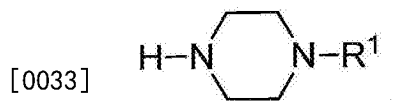
XI

[0030] 另一方面包括一种方法,所述方法包括使式X的化合物或其盐与甲脒反应以形成式XII的化合物或其盐,



XII

[0032] 另一方面包括一种方法,所述方法包括将式XII的化合物或其盐氯化以形成式XIII的化合物。



XIII

[0034] 另一方面包括一种方法,所述方法包括将式XIII的化合物或其盐与化合物 接触以形成式IVa的化合物或其盐。

[0035] 发明详述

[0036] 现将详细地参考本发明的某些实施方案,其实施例在所附的结构和式中说明。虽然将会结合所列举的实施方案来描述本发明,但应理解的是,不希望将本发明局限于那些实施方案。相反地,本发明意欲涵盖所有替代方案、修改方案和等价方案,它们均可包括在如由权利要求书所界定的本发明的范畴之内。在一篇或多篇并入的文献和类似材料与本申请(包括但不限于定义的术语、术语用法、描述的技术等)不同或矛盾的情况下,以本申请为准。

[0037] “酰基”意指含有由式-C(O)-R表示的取代基的羰基,其中R是氢、烷基、环烷基、杂环基、环烷基取代的烷基或杂环基取代的烷基,其中烷基、烷氧基、环烷基以及杂环基是独立任选取代的并且如本文中所定义。酰基包括烷酰基(例如,乙酰基)、芳酰基(例如,苯甲酰基)和杂芳酰基(例如吡啶酰基)。

[0038] 如本文使用的术语“烷基”是指一个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中一个至六个碳原子的饱和直链或支链一价烃基团,其中烷基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。烷基的实例包括但不限于甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr, n-丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu, n-丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH₃)₃)、1-戊基(n-戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊

基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-庚基、1-辛基等。

[0039] 如本文使用的术语“烯烴”是指一个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中一个至六个碳原子的直链或支链饱和二价烴基团,其中亚烴基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。实例包括但不限于亚甲基、乙烯、丙烯、2-甲基丙烯、戊烯等。

[0040] 如本文使用的术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp^2 双键)的两个至十二个碳原子并且在另一个实施方案中两个至六个碳原子的直链或支链一价烴基,其中所述烯基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代,并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于亚乙基或乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基等。

[0041] 如本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp 三键)的两个至十二个碳原子并且在另一个实施方案中两个至六个碳原子的直链或支链一价烴基,其中所述炔基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。实例包括但不限于:乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)和丙炔基(炔丙基, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0042] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链一价基团,式中R是烷基、烯基、炔基或环烷基,其可如本文所定义被进一步任选取代。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、一、二和三氟甲氧基和环丙氧基。

[0043] “氨基”意指任选地取代的伯(即, $-\text{NH}_2$)、仲(即, $-\text{NRH}$)、叔(即, $-\text{NRR}$)和季(即, $-\text{N}^+\text{RRR}$)胺,其中R独立地为烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基取代的烷基或杂环基取代的烷基,其中烷基、烷氧基、环烷基和杂环基如本文定义。特定仲和叔胺是烷基胺、二烷基胺、芳基胺、二芳基胺、芳烷基胺和二芳烷基胺,其中烷基和芳基如在本文中定义并且独立地任选地取代。特定仲和叔胺是甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、苯胺、苄胺二甲胺、二乙胺、二丙胺和二异丙胺。

[0044] 如本文使用的术语“环烷基”、“碳环(carbocycle)”、“碳环基”和“碳环(carbocyclic ring)”可互换使用并且是指具有三个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中三个至八个碳原子的饱和或部分不饱和环状烴基团。术语“环烷基”包括单环和多环(例如,双环和三环)环烷基结构,其中多环结构任选地包括稠合至饱和、部分不饱和或芳族环烷基或杂环的饱和或部分不饱和环烷基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基等。双环碳环包括具有布置例如为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或为桥接系统如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的7至12个环原子的碳环。环烷基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0045] 如本文使用的术语“芳基”是指通过从母体芳族环系统的单一碳原子上去除一个氢原子得到的6-20个碳原子的一价芳族烴基。芳基包括双环基团,所述双环基团包括稠合至饱和、部分不饱和环或芳族碳环或杂环的芳族环。示例性芳基包括但不限于从苯、萘、蒽、联苯、茚、茚满、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘等衍生的基团。芳基可任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0046] 如本文使用的术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用并且是指3至12个环原子的饱和或部分不饱和碳环基团,其中至少一个

环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,其余环原子是C,其中一个或多个环原子可任选地独立地以一个或多个以下所描述的取代基取代。一个实施方案包括3至7员环原子的杂环,其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,其余环原子是C,其中一个或多个环原子可任选地独立地以一个或多个以下所描述的取代基取代。基团可为碳基团或杂原子基团。术语“杂环”包括杂环烷氧基。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和、部分不饱和或芳族碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶代、吗啉代、硫吗啉代、噻烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基喹啉基以及N-吡啶基脒。螺部分也包括在此定义的范围内。杂环可为C连接型或N连接型,只要这种连接型是可能的。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N连接型)或吡咯-3-基(C连接型)。进一步地,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N连接型)或咪唑-3-基(C连接型)。其中2个环碳原子以氧代(=O)部分取代的杂环基团的实例是异吲哚啉-1,3-二酮基和1,1-二氧代-硫吗啉基。在本文中的杂环基团任选地独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0047] 如本文所用的术语“杂芳基”是指具有5-、6-或7-元环的一价芳族基团并且包括具有5-10个原子的稠环系统(其中至少一个是芳族的),所述原子含有至少一个独立地选自氮、氧及硫的杂原子。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基。螺部分也包括在此定义的范围内。杂芳基可任选独立地以一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0048] 如本文使用的“氨基保护基”是指通常用于在对于其它官能团执行的反应期间保持氨基避免反应的基团。这类保护基团的实例包括氨基甲酸盐、酰胺、烷基和芳基、亚胺,以及可去除以再生所需胺基的许多N杂原子衍生物。具体的氨基保护基是Ac(乙酰基)、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、Bn(苯甲基)、Tr(三苯基甲基或三苯甲基)、亚苄基、对甲苯磺酰基、Pmb(对甲氧苯甲基)、Boc(叔丁氧基羰基)、Fmoc(9-芴基甲氧基羰基)以及Cbz(苄氧羰基)。这些基团的其它实例发现于:Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. (2006) Frontmatter, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第四版, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 术语“受保护的氨基”是指以上述氨基保护基之一来取代的氨基。

[0049] 如本文使用的术语“取代”意指其中至少一个氢原子以取代基置换的任何上述基团(例如,烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基)。在氧代取代基(“-O-”)的情况下,两个氢原子被置换。在本发明上下文中,“取代基”包括但不限于卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、取代烷基、

硫代烷基、卤代烷基(包括全卤代烷基)、羟烷基、氨基烷基、取代烯基、取代炔基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{SOR}^e$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^e$, 其中 R^e 和 R^f 相同或不同并且独立地为氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环。

[0050] 如本文使用的术语“卤代”或“卤素”意指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0051] 如本文使用的术语“一个”意指一个或多个。

[0052] 在本文中“约”值或参数的参考包括(并且描述)指示那个值或参数本身的实施方案, 并且在一个实施方案中加上或减去20%的给定值。例如, 对“约X”的描述包括对“X”的描述。

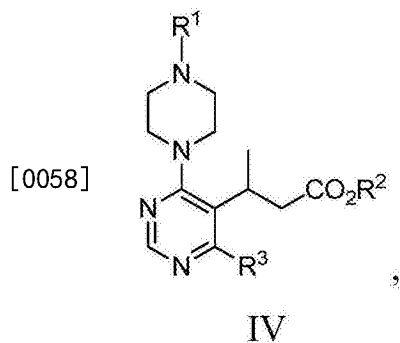
[0053] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。其它示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、以及双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。药学上可接受的盐可涉及夹杂另一分子, 如乙酸盐离子、琥珀酸盐离子或其它抗衡离子。抗衡离子可以是使母体化合物上的电荷稳定的任何有机或无机部分。

[0054] “药学上可接受的酸加成盐”是指那些保持游离碱的生物有效性和特性并且不是生物学或其它方面不合需要的盐, 这些盐是与以下形成的: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等; 以及可以选自以下的有机酸: 脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、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、亚甲基双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0055] “药学上可接受的碱加成盐”包括从无机碱衍生的盐包括(例如)钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。具体来说, 碱加成盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。从药学上可接受的有机无毒碱衍生的盐包括以下盐: 伯、仲和叔胺、取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂, 如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、缓血酸胺、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤、多胺树脂等。具体来说, 有机无毒碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、缓血酸胺、二环己基胺、胆碱和咖啡碱。

[0056] 本发明化合物, 除非另外指示, 包括只在存在一种或多种同位素富集原子上不同的化合物。举例来说, 其中一个或多个氢原子置换为氘或氚, 或一个或多个碳原子置换为 ^{13}C 或 ^{14}C 碳原子, 或一个或多个氮原子置换为 ^{15}N 氮原子, 或一个或多个硫原子置换为 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S 硫原子, 或一个或多个氧原子置换为 ^{17}O 或 ^{18}O 氧原子的本发明化合物在本发明范围内。

[0057] 一方面包括一种方法, 所述方法包括将式IV的化合物或其盐:



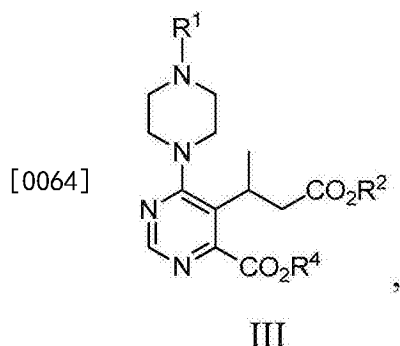
[0059] 其中

[0060] R¹是氢或氨基保护基；

[0061] R²是氢或任选取代的C₁-C₁₂烷基；并且

[0062] R³是卤素，

[0063] 与一氧化碳、羰基化催化剂以及式R⁴OH的醇接触以形成式III的化合物或其盐：



[0065] 其中

[0066] R⁴是C₁-C₆烷基。

[0067] 在某些实施方案中，用于形成式III的化合物的羰基化催化剂是过渡金属催化剂，例如钯催化剂（例如Pd(OAc)₂加dppp）。在另一实施例中，羰基化催化剂是配体金属氯化物（[LnM]Cl）（其中配体是例如(S)-或(R)-α,α-双[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2-吡咯烷甲醇三甲基甲硅烷基醚，并且金属是例如Al或Cr）与NaCo(CO)₄的混合物。在一个实施例中，羰基化反应是在极性非质子溶剂如THF或二甲氧基乙烷（“DME”或“甘醇二甲醚”）中进行的。在一个实施例中，羰基化反应是在CO气体的增加的压力下（例如约100psi至约1000psi）进行的。

[0068] 在某些实施方案中，R¹是氢。

[0069] 在某些实施方案中，R¹是氨基保护基。在某些实施方案中，R¹是Ac、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、Bn、Tr、亚苄基、对甲苯磺酰基、Pmb、Boc、Fmoc或Cbz。在某些实施方案中，R¹是Boc基团。

[0070] 在某些实施方案中，R²是氢。

[0071] 在某些实施方案中，R²是乙基。

[0072] 在某些实施方案中，R²是被卤素或苯基任选取代的C₁-C₁₂烷基。在某些实施方案中，R²是C₁-C₁₂烷基。在某些实施方案中，R²是甲基、苯甲基、乙基、丙基或丁基。在某些实施方案中，R²是甲基或苯甲基。在某些实施方案中，R²是氢、苯甲基、乙基、丙基或丁基。

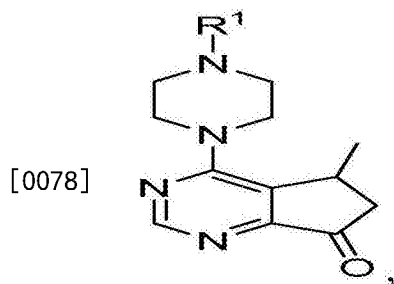
[0073] 在某些实施方案中，R³是Cl、Br或I。在某些实施方案中，R³是Cl。

[0074] 在某些实施方案中，R⁴是C₁-C₁₂烷基。在某些实施方案中，R⁴是异丙基。

[0075] 在某些实施方案中, R^1 是氨基保护基, R^2 是被苯基任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基, R^3 是卤素并且 R^4 是 C_1 - C_{12} 烷基。

[0076] 在某些实施方案中, R^1 是 Boc 保护基, R^2 是甲基或苯甲基, R^3 是 Cl 并且 R^4 是异丙基。

[0077] 在某些实施方案中, 式 IV 的化合物包括式 IVa 的化合物:



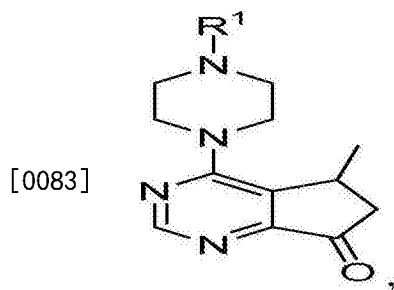
IVa

[0079] 其中 R^1 、 R^2 以及 R^3 如在式 IV 中所定义。

[0080] 在某些实施方案中, 在式 IVa 的化合物中, R^1 是 Boc 保护基, R^2 是甲基或苯甲基并且 R^3 是 Cl。

[0081] 在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 不是甲基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是氢。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是被卤素或苯基任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是甲基、苯甲基、乙基、丙基或丁基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是甲基或苯甲基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是苯甲基、乙基、丙基或丁基。在式 IVa 的某些实施方案中, R^2 是乙基。

[0082] 在某些实施方案中, 式 III 的化合物包括式 IIIa 的化合物:



IIIa

[0084] 其中 R^1 、 R^2 以及 R^4 如在式 III 中所定义。

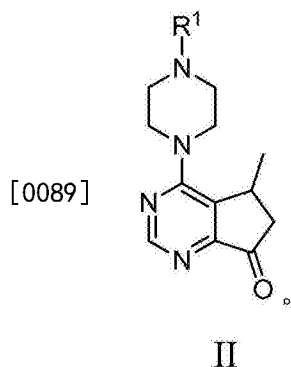
[0085] 在某些实施方案中, 在式 IIIa 的化合物中, R^1 是 Boc 保护基, R^2 是甲基或苯甲基并且 R^4 是异丙基。

[0086] 在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 不是甲基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是氢。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是被卤素或苯基任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是甲基、苯甲基、乙基、丙基或丁基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是甲基或苯甲基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是苯甲基、乙基、丙基或丁基。在式 IIIa 的某些实施方案中, R^2 是乙基。

[0087] 另一方面包括根据将式 IV 或 IVa 的化合物或其盐与一氧化碳、羰基化催化剂以及式 R^4OH 的醇接触的方法所制备的式 III 或 IIIa 的化合物或其盐。

[0088] 另一方面包括一种方法, 所述方法包括 (i) 使式 III 的化合物或其盐与碱反应以形

成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化以产生式II的化合物或其盐。

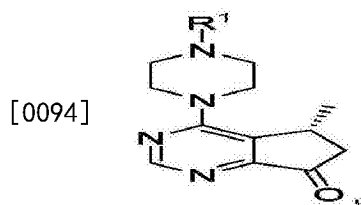


[0090] 其中R¹如在式IV中所定义。

[0091] 在某些实施方案中,与式III反应的碱包括非亲核碱。在某些实施方案中,碱包括氢氧化物、醇化物、烷基锂碱或酰胺锂碱。在某些实施方案中,碱包括二异丙基氨基锂、叔丁基锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇铵、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铵。在某些实施方案中,碱包括叔丁醇钾。在某些实施方案中,所述碱性条件进一步包括溶剂如极性溶剂,其选自乙醚或其它合适的溶剂或其组合。在一个实施例中,所述溶剂是THF。

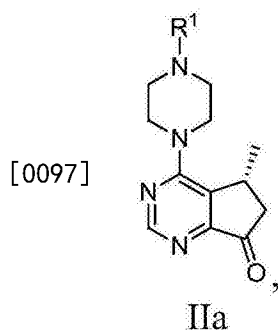
[0092] 在某些实施方案中,脱羧基化进一步包括催化剂,例如氢化催化剂,如钯催化剂(例如碳或氧化铝上的Pd)。在一个实施例中,脱羧基化进一步包括氢或氢化物来源。

[0093] 氢来源包括氢气,以及用于转移氢化反应的其它来源,包括水(任选地与甲酸或乙酸盐如甲酸钠)、二酰亚胺、肼(或水合肼)、醇如甲醇、乙醇和异丙醇、环烯烃如环己烯、环己二烯、二氢化萘和二氢化蒽、有机酸(任选地与胺如三甲胺或三乙胺)如甲酸、乙酸或磷酸,硅烷如HSiR₃(其中R独立地为烷基、如HSiMe₃和HSiEt₃)、NADH、NADPH、FADH₂、铵盐如甲酸铵和氯化铵,和Hantzsch酯如下式的那些酯:



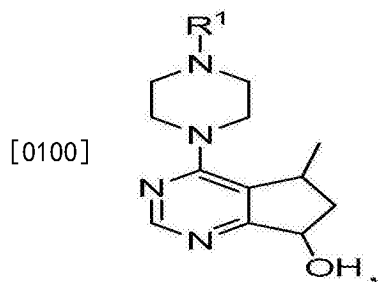
[0095] 其中R⁹¹、R⁹²、R⁹³以及R⁹⁴独立地是烷基(在某些实施例中:R⁹¹和R⁹²是甲基并且R⁹³和R⁹⁴是乙基;R⁹¹和R⁹²是甲基并且R⁹³和R⁹⁴是丁基;R⁹¹是甲基,R⁹²是异丙基并且R⁹³和R⁹⁴是甲基;R⁹¹和R⁹²是甲基,R⁹³是甲基并且R⁹⁴是叔丁基;R⁹¹、R⁹²、R⁹³以及R⁹⁴是甲基;R⁹¹和R⁹²是甲基并且R⁹³和R⁹⁴是异丁基;R⁹¹和R⁹²是甲基并且R⁹³和R⁹⁴是烯丙基)。

[0096] 在某些实施方案中,式II的化合物包括式IIa的化合物:



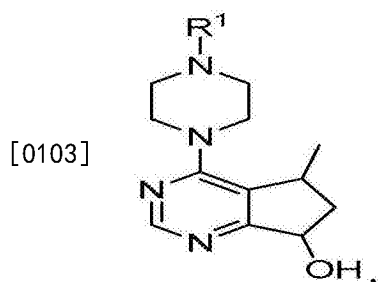
[0098] 其中R¹如在式II中所定义。

[0099] 在某些实施方案中,中间体包括下式的化合物:



[0101] 其中R¹和R²如其对于式IV化合物所定义。

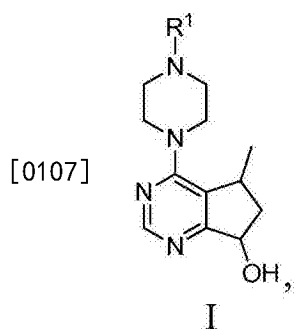
[0102] 在某些实施方案中,中间体包括下式的化合物:



[0104] 其中R¹和R²如其对于式IV化合物所定义。

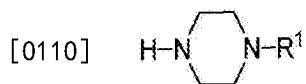
[0105] 另一方面包括根据(i)将式III或IIIa的化合物或其盐与碱反应以形成中间体;以及(ii)将所述中间体脱羧基化的方法所制备的式II或IIa的化合物或其盐。

[0106] 另一方面包括一种方法,所述方法包括将式II的化合物或其盐还原以形成式I的化合物或其盐:



[0108] 其中R¹如对于式IV所定义。

[0109] 在某些实施方案中,还原反应包括将式IIa的化合物或其盐还原以形成式Ia的化合物或其盐:



[0111] Ia

[0112] 其中R¹如对于式IV所定义。

[0113] 用于通过将式II的化合物或其盐还原来制备式I的化合物或其盐的方法可以在例如包括合适的碱(例如惰性胺碱,如三烷基胺碱,如三乙胺)的反应条件下并且在合适的溶剂(例如极性非质子溶剂,如甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、THF或二氯甲烷)中进行。

[0114] 在一些实施方案中,式II或IIa的还原包括能够将酮还原为醇的还原剂,如金属氢化物(例如硼、铝或锂/铝氢化物)还原剂。一方面,还原剂促进不对称还原。还原剂可含有一种或多种化合物或组分,如在能够氢或氢化物转移的试剂结合促进或引导氢或氢化物转移反应的立体选择性的剂,例如,立体选择性催化剂或酶来使用时。因此,一方面,还原剂是立体选择性的还原剂,包括能够进行氢或氢负离子转移的试剂以及促进或指导氢或氢负离子转移反应的立体选择性的试剂。一方面,促进或指导氢或氢负离子转移反应的立体选择性的试剂是催化剂,如金属催化剂(例如过渡金属催化剂)。一方面,促进或指导氢或氢负离子转移反应的立体选择性的试剂是酶。

[0115] 在某些实施方案中,式II或IIa的化合物或其盐与还原剂反应以提供式I或Ia的化合物或其盐是通过催化还原反应进行的,其中催化剂包括金属催化剂如钌催化剂、铑催化剂或钯催化剂以产生一个或多个手性中心。金属催化剂的实例包括但不限于 RuL_3X (其中X是卤素,例如,Cl)或 RhL_3Cl ,其中L是膦配体,如 PR_3 ,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂环基,并且其中R独立地任选地取代,如 $[RhCl(PPh_3)_3]$ 。

[0116] 用于金属催化剂的配体的实例包括但不限于DIOP、DIPAMP、BINAP、To1BINAP、XylBINAP、BPPFOH、BPPM、BICHEP、BPPFOH、BICHEP、BIPHEP、BIPHEMP、MeO-BIPHEP、MOD-DIOP、CyDIOP、BCPM、MCCPM、NORPHOS、PYRPHOS(DEGUPHOS)、BDPP(SKEWPHOS)、Me-DuPhos、Et-DuPhos、iPr-DuPhos、Me-BPE、Et-BPE、iPr-BPE、o-Ph-HexaMeO-BIPHEP、RoPHOS、KetalPhos、BASPPhos、Me-PennPhos、BINAPHANE、BICP、DIOP、BDPMI、T-Phos、SK-Phos、EtTRAP、PrTRAP、PrTRAP、BuTRAP、PhTRAP、Josiphos、PPF-tBu₂、Xyliphos、FerroPHOS、FERRIPHOS、TaniaPhos、f-KetalPhos、Et-FerroTANE、t-Bu-BISP、Ad-BisP、Cy-BisP、t-Bu-MiniPhos、Cy-MiniPhos、iPr-MiniPhos、TangPhos、BIPNOR、Binapine、不对称的BisP、[2,2]PHANEPHOS、Ph-o-NAPHOS、spirOP、BINAPO、Ph-o-BINAPO、DIMOP以及在Chi,Y等,Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions,Evans,P.A.编,Wiley,2005,第1章中描述的其它配体。

[0117] 金属催化剂的实例包括但不限于[(S)-BINAPRuCl(苯)]Cl、[(R,R)TsDACH Ru(对异丙基甲苯)Cl]和[(R,R)Teth-TsDPEN RuCl]或(R,R)Me₂NSO₂DPEN与 $[RhCp^*Cl_2]_2$ 。在另一个实例中,催化剂是异质氢化催化剂例如碳载钯或氧化铝载钯。在一个实例中,催化剂是5%Pd/C型A405038或5%Pd/Al₂O₃型A302011以产生顺式异构体。其它合适催化剂可例如基于所需立体选择性、反应速率和转换来筛选而得到识别。还原剂可包括任何合适氢来源或氢化物来源,如甲酸或硼还原剂或氢气体。

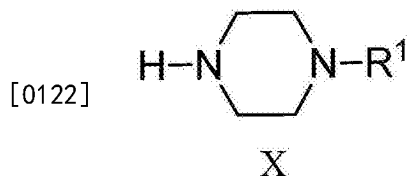
[0118] 在一些实施例中,氢来源与包括以下的金属催化剂组合使用:镁、钠、钇(II)、铈(III)、铈(III)、镍、铂、钯或其组合。

[0119] 在一些实施方案中,式II或IIa的化合物或其盐与还原剂反应以提供式I或Ia的化合物或其盐是通过催化还原反应进行的,其中催化剂是金属催化剂如钌催化剂或铑催化剂以产生反式异构体,例如[(R,R)TsDACH Ru(对异丙基甲苯)Cl]以及[(R,R)Teth-TsDPEN RuCl]或含有 $[RhCp^*Cl_2]_2$ 的(R,R)Me₂NSO₂DPEN。在另一个实例中,催化剂是异质氢化催化剂例如碳载钯或氧化铝载钯。在还原式II化合物的一个实施例中,催化剂是5%Pd/C型A405038或5%Pd/Al₂O₃型A302011以产生顺式异构体。其它合适催化剂可例如基于所需立体选择性、反应速率和转换来筛选而得到识别。还原剂可包括任何合适氢来源或氢化物来源,

如甲酸或硼还原剂或氢气。

[0120] 另一方面包括根据将式II或IIa的化合物或其盐还原的方法所制备的式I或Ia的化合物或其盐。

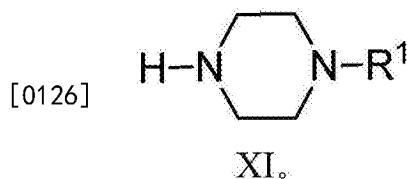
[0121] 另一方面包括一种制备式X的化合物或其盐的方法



[0123] 其中R^a和R^b独立地是C₁₋₁₂烷基；并且

[0124] R²是氢或任选取代的C₁-C₁₂烷基，

[0125] 所述方法包括将式XI的化合物与脂肪酶接触以形成式X的化合物：



[0127] 在式X和XI的某些实施方案中，R^a、R^b以及R²是甲基。在式X和XI的某些实施方案中，R^a和R^b是甲基并且R²是氢、甲基、乙基、丙基或丁基。在式X和XI的某些实施方案中，R^a和R^b是甲基并且R²是氢。在式X和XI的某些实施方案中，R^a和R^b是甲基并且R²是丙基。在式X和XI的某些实施方案中，R^a和R^b是甲基并且R²是甲基或乙基。脂肪酶的实例包括来源于以下的酶：念珠菌属如柱状念珠菌和皱落念珠菌的微生物、巧克力色杆菌(*Chromobacterium chocolateum*)的微生物、猪肝以及嗜热微生物。

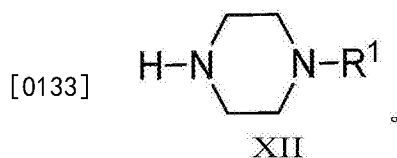
[0128] 脂肪酶的另外实例包括来源于色杆菌菌株SC-YM-1(FERM BP-6703)的酶以及可商购获得的酶CHIRAZYME E-3(来源于嗜热微生物)、脂肪酶CHIRAZYME L-3(来源于皱落念珠菌)、胆固醇酯酶(来源于柱状念珠菌)(Roche Diagnostics)、脂肪酶ChiroCLEC-CR(Altus Biologics)、脂肪酶Lipase-MY(柱状念珠菌)(Meito Sangyo Co., Ltd.)、以及脂肪酶Lipase OF(Meito Sangyo Co., Ltd.)和PLEA(Amano Enzyme Inc.)。

[0129] 脂肪酶的另外实例包括来源于以下的酶：杆菌如地衣芽孢杆菌和枯草杆菌的微生物、球形节杆菌的微生物、南极念珠菌的微生物、牛胰腺以及嗜热微生物。

[0130] 脂肪酶的另外实例包括来源于节杆菌菌株SC-6-98-28(FERM BP-3658)的酶以及可商购获得的酶，如酯酶CHIRAZYME E-4(来源于嗜热微生物)、蛋白酶CHIRAZYME P-1(来源于地衣芽孢杆菌)(Roche Diagnostics)、蛋白酶Purafect 4000E(GENENCOR)、蛋白酶α-糜蛋白酶(SIGMA)、以及脂肪酶SP-525(Novozymes Japan)。

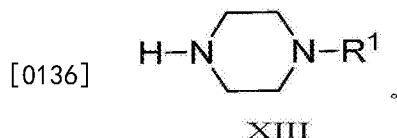
[0131] 另一方面包括根据将式XI的化合物与脂肪酶接触的方法所制备的式X的化合物或其盐。

[0132] 另一方面包括一种方法，所述方法包括使式X的化合物或其盐与甲脎反应以形成式XII的化合物或其盐，



[0134] 另一方面包括根据使式X的化合物或其盐与甲脒反应的方法所制备的式XII的化合物或其盐。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是氢、甲基、乙基、丙基或丁基。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是氢、乙基、丙基或丁基。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是甲基。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是氢。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是丙基。在式XII和XIII的某些实施方案中, R²是甲基或乙基。

[0135] 另一方面包括一种方法, 所述方法包括将式XII的化合物或其盐氯化以形成式XIII的化合物或其盐。

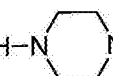


[0137] 另一方面包括根据将式XII的化合物或其盐氯化的方法所制备的式XIII的化合物或其盐。

[0138] 另一方面包括一种方法, 所述方法包括将式XIII的化合物或其盐与化合物  接触以形成式IV的化合物或其盐。

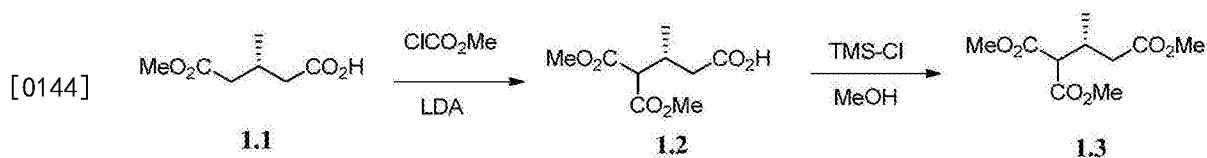
[0139] 氯化剂包括例如PCl₃、PCl₅、O=PCl₃、P(OH)Cl₃、Cl₂(在一个实施例中, 含有磷, 如PR₃, 其中R是烷基、环烷基、芳基或杂环基)、HCl、O=SCl₂、其它氯化物盐如NaCl、KCl及CuCl₂(在一个实施例中, 含有氟化剂, 如1-氯甲基-4-氟-1, 4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸)或Selectfluor®)。

[0140] 另一方面包括一种用于产生式I或Ia的化合物或其盐的方法, 所述方法包括(1)将式IV或IVa的化合物或其盐与一氧化碳、羰基化催化剂及醇接触以形成式III或IIIa的化合物或其盐; (2)将式III或IIIa的化合物或其盐与碱接触以形成中间化合物; (3)将所述中间化合物脱羧基化以形成式II或IIa的化合物或其盐; 以及(4)将式II或IIa的化合物或其盐还原以形成式I或Ia的化合物。

[0141] 另一方面包括根据将式XIII的化合物或其盐与化合物  接触的方法所产生的式IV或IVa的化合物或其盐。

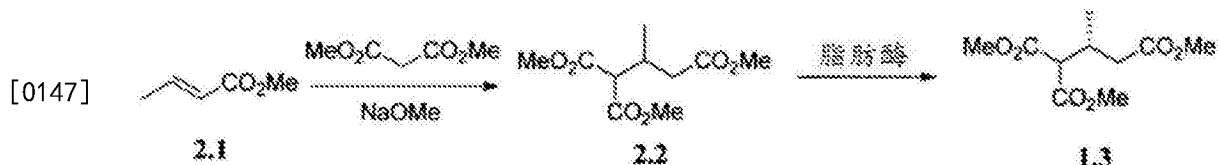
[0142] 此外, 在本文中详述的化合物可含有一个或多个手性中心。因此, 如果需要, 可将所述化合物制备或分离为纯的立体异构体(例如单独的对映体或非对映体, 或立体异构体富集的混合物)。所有这类立体异构体(和富集混合物)包含在本发明范围内, 除非另外指示。纯立体异构体(或富集混合物)可使用例如在本领域中熟知的光学活性起始材料或立体选择性试剂来制备。或者, 这类化合物的外消旋或立体异构体富集混合物可使用例如手性柱色谱、手性拆分剂等来分离。

[0143] 方案1



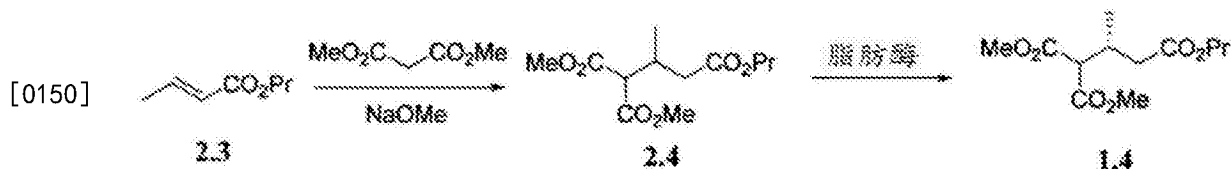
[0145] 方案1说明用于制造式1.3的化合物的一种示例性方法。从(R)-5-甲氧基-3-甲基-5-氧代戊酸开始,与氯甲酸甲酯反应,得到(R)-5-甲氧基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-5-氧代戊酸,其可以用例如氯化三甲基甲硅烷和甲醇来酯化以得到化合物1.3,(R)-2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯。

[0146] 方案2



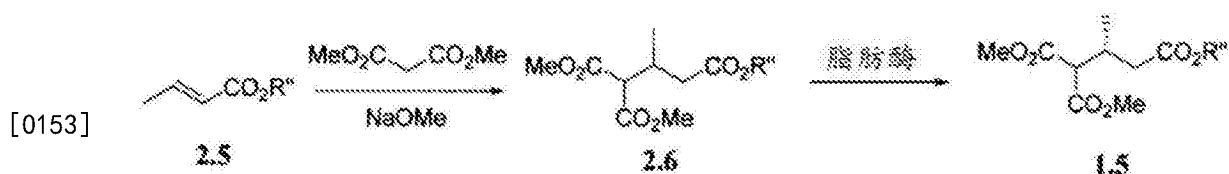
[0148] 方案2说明用于制造式1.3的化合物的一种替代的示例性方法。从(E)-丁-2-烯酸甲酯开始,与丙二酸二甲酯和甲醇钠反应,得到2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯,其可以通过例如脂肪酶来拆分以得到化合物1.3。

[0149] 方案2a



[0151] 方案2a说明用于制造式1.4的化合物的一种替代的示例性方法。从(E)-丁-2-烯酸甲酯开始,与丙二酸二甲酯和甲醇钠反应,得到式2.4的化合物,其可以通过例如脂肪酶来拆分以得到式1.4的化合物。

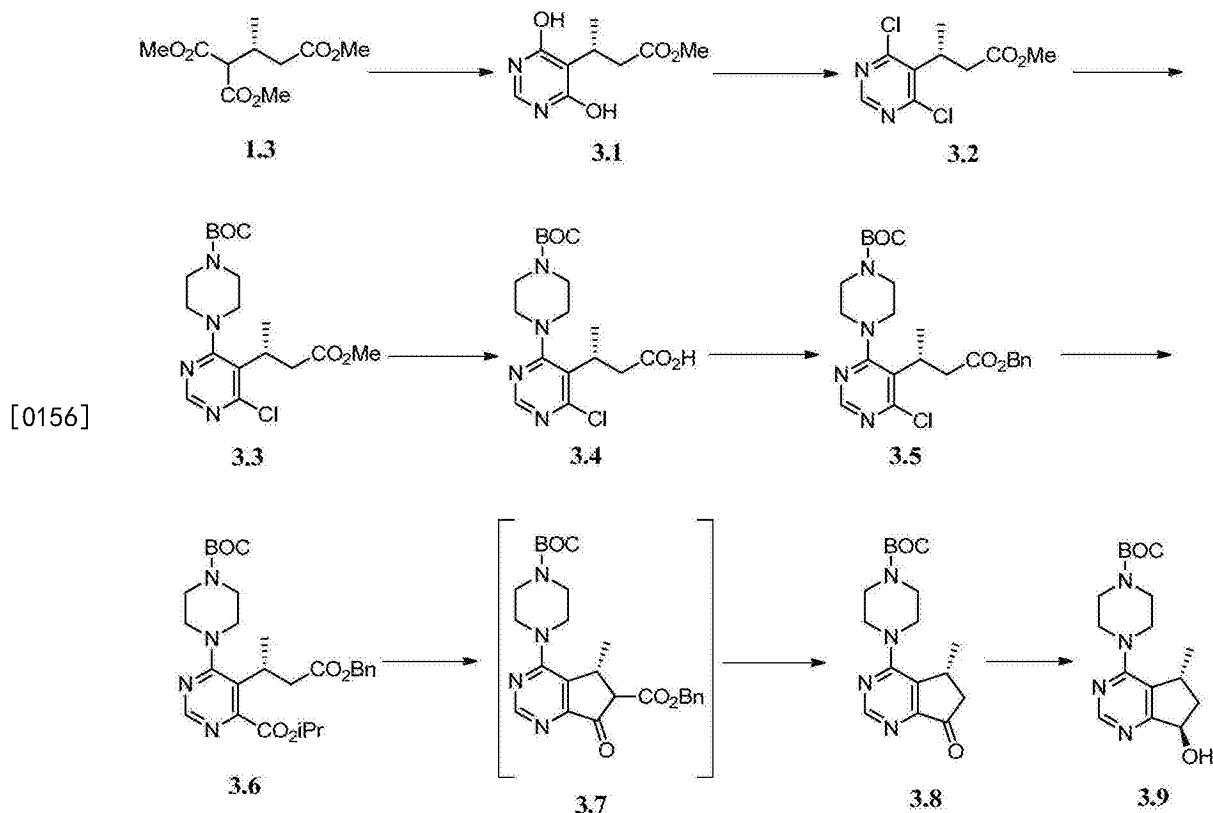
[0152] 方案2b



其中R'是甲基或乙基

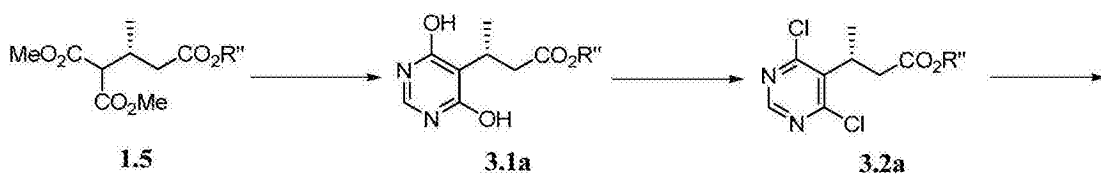
[0154] 方案2b说明用于制造式1.5的化合物的一种替代的示例性方法。从(E)-丁-2-烯酸甲酯开始,与丙二酸二甲酯和甲醇钠反应,得到式2.6的化合物,其可以通过例如脂肪酶来拆分以得到式1.5的化合物。

[0155] 方案3

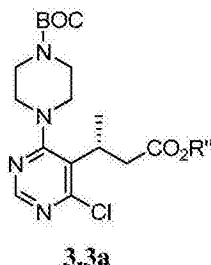


[0157] 方案3说明用于制造式I的化合物(其中 R^1 是 $-C(O)O-t-Bu$)的一种示例性方法。从化合物1.3开始,与甲脒在碱(例如NaOMe)存在下反应以形成二羟基嘧啶3.1,其通过与氯化剂(例如 $POCl_3$)反应经历氯化以得到二氯嘧啶3.2。哌嗪部分通过使单保护的哌嗪(例如Boc-哌嗪)反应而引入,所生成的哌嗪衍生物3.3被例如碱(例如LiOH)水解,以得到羧酸3.4,其被转化成相应的苄基酯3.5。3.5的羰基化通过在钯催化剂(例如 $Pd(OAc)_2$ 和dppp)和异丙醇(IPA)存在下与一氧化碳反应以得到异丙酯3.6来进行,所述异丙酯3.6经历Dieckmann缩合以形成环戊基环。具有苄基酯基的环戊基中间体然后被脱保护(除去苄基)和脱羧基化以形成酮3.8。酮3.8在适当的酮还原条件(例如本文所述的催化还原)下还原,产生醇3.9。合乎需要的立体异构体可以通过酮的立体选择性还原和/或立体异构体的分离(例如通过手性色谱法)而获得。这个反应方案可以用三甲酯1.3的外消旋混合物来进行,这将得到外消旋酮3.8。

[0158] 方案3a

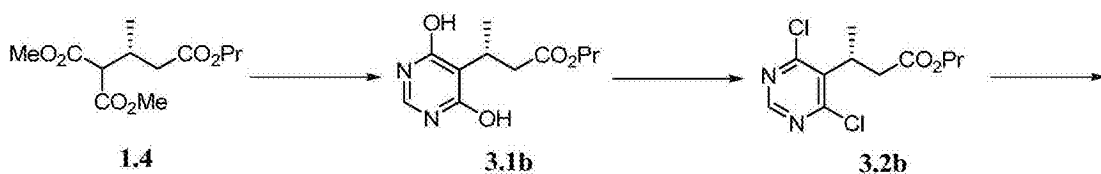


[0159]

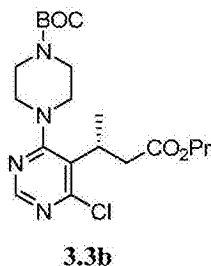


[0160] 方案3a说明用于制造式3.3a的化合物的方法。从化合物1.5开始,与甲脒在碱(例如NaOMe)存在下反应以形成二羟基嘧啶3.1a,其通过与氯化剂(例如POCl₃)反应经历氯化以得到二氯嘧啶3.2a。哌嗪部分通过使单保护的哌嗪(例如Boc-哌嗪)反应而引入以得到所生成的哌嗪衍生物3.3a。根据方案3,式3.3a的化合物可用于制造式3.9的化合物。

[0161] 方案3b



[0162]

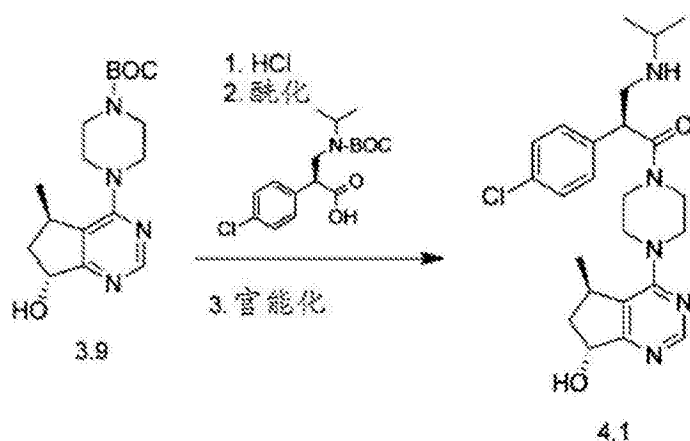


[0163] 方案3b说明用于制造式3.3b.的化合物的方法。从化合物1.4开始,与甲脒在碱(例如NaOMe)存在下反应以形成二羟基嘧啶3.1b,其通过与氯化剂(例如POCl₃)反应经历氯化以得到二氯嘧啶3.2b。哌嗪部分通过使单保护的哌嗪(例如Boc-哌嗪)反应而引入以得到所生成的哌嗪衍生物3.3b。根据方案3,式3.3a的化合物可用于制造式3.9的化合物。

[0164] 另一方面提供式I的化合物作为用于制备药学活性化合物(如2011年11月22日授予Mitchell的美国专利号8,063,050中所述的AKT抑制剂)的中间体的用途。举例来说,如以下方案4中展示,式I化合物可用于制备(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮,如2011年11月22日发布的美国专利号8,063,050中描述,如例如实施例14中描述,其以引用方式并入本文。

[0165] 方案4

[0166]



[0167] 方案4说明用于制造式4.1的化合物的方法。使用酸将化合物3.9脱保护,然后酰化/与氨基酸或其盐偶合,并且最终用酸将剩余的Boc基团脱保护,得到化合物4.1。

实施例

[0168] 本发明可通过参考以下实施例来进一步理解,提供所述实施例是为了说明并且不意欲具有限制性。

[0169] 本文使用的缩略语如下:

[0170] Aq.:水溶液

[0171] DIPA:二异丙胺

[0172] DIPEA:二异丙基乙胺

[0173] MTBE:甲基叔丁基醚

[0174] TMSCl:三甲基氯硅烷

[0175] MsDPEN:N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺

[0176] TsDACH:N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二氨基环己烷

[0177] Dppp:1,3-双(二苯基膦基)丙烷

[0178] NMM:4-甲基吗啉

[0179] T3P:1-丙烷磷酸酐

[0180] HBTU:2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐

[0181] PhME:甲苯

[0182] CPME:环戊基甲醚

[0183] DBU:1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯

[0184] CDI:1,1'-羰基二咪唑

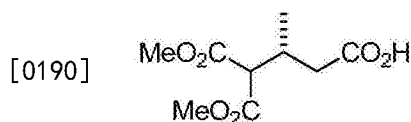
[0185] THF:四氢呋喃

[0186] min:分钟

[0187] h:小时

[0188] TLC:薄层色谱法

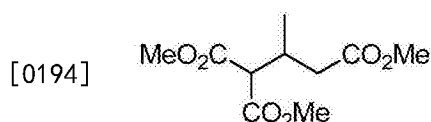
[0189] 实施例1



[0191] (R)-5-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-3-甲基-5-氧代戊酸

[0192] 向配备有搅拌棒和用氮吹扫的250mL圆底烧瓶中添加30mL无水THF,之后添加DIPA (2.21g,3.5eq,21.85mmol)。将混合物在搅拌下冷却至-78℃,然后逐滴添加n-BuLi (2.5M, 3.3eq,Aldrich),并且搅拌反应10min。经约2min向烧瓶中缓慢添加(R)-5-甲氧基-3-甲基-5-氧代戊酸(1g,6.25mmol,在10.0mL THF中,Sumitomo)。在-78℃下搅拌30min之后,将氯甲酸甲酯(2.1eq,13.13mmol)在THF(10mL)中的溶液缓慢添加至混合物中。添加完成之后,允许反应混合物温至室温过夜。使用2N HCl水溶液将反应混合物调节至约pH 5至6(使用pH试纸),同时冷却以维持约周围温度。在减压下浓缩反应混合物,用75mL EtOAc和25mL 1N HCl水溶液稀释。分离各层并且萃取水相(2×15mL EtOAc)。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(1×15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并且在减压下浓缩以得到产物(1.36g),所述产物在不纯化的情况下用于随后的步骤。

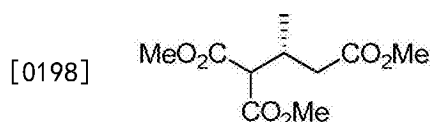
[0193] 实施例2



[0195] 2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯

[0196] 在70℃下向28%NaOMe/甲醇(0.25eq)和丙二酸二甲酯(1.0eq)在甲醇(1.6体积)中的混合物中添加巴豆酸甲酯。在相同温度下搅拌反应混合物2小时。在25℃下用乙酸(0.25eq)/水(50/50)中和之后,在减压下浓缩混合物。向混合物中添加5%NaCl水溶液(3.82体积)并且用MTBE(2体积X 2)萃取,用10%NaCl(2体积)洗涤两次并且浓缩以得到呈油状的产物(89.1%产率,95%纯的,如通过GC-MS所测量)。

[0197] 实施例3



[0199] (R)-2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯

[0200] 实施例3.1方法1

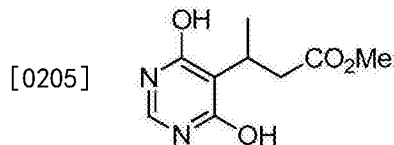
[0201] 向配备有搅拌棒的100mL圆底烧瓶中添加(R)-5-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-3-甲基-5-氧代戊酸(1.36g,6.24mmol),并且用氮吹扫。向反应混合物中装入MeOH(30mL)并且经由注射器逐滴添加(纯)TMSCl(2.0eq,1.58mL)。允许搅拌混合物18小时。在减压下浓缩反应以得到油状物。然后将残余物溶于10mL无水甲苯中并且在减压下浓缩以共沸除去在反应期间产生的水。将粗产物溶于10mL无水MeOH中并且在减压下浓缩以除去甲苯。将产物在不进一步纯化的情况下用于(假设定量产率)随后的步骤。

[0202] 实施例3.2方法2

[0203] 向pH在约7.0至7.1之间的磷酸盐缓冲液(10体积)中添加2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(1000g)和脂肪酶(30g,Lipase AY Amano 30G,Anamo Enzyme,Inc.)。在约40至45

℃的温度下搅拌混合物,同时将pH调节在约7.0至7.1之间直到反应通过HPLC被认为是完成的(约6天)。用2M HCl将反应混合物调节至pH约3至4,添加Celite®和MTBE(5体积),并且将混合物过滤且用MTBE(3体积)萃取两次。将合并的有机相用5% NaHCO₃洗涤并且在减压下浓缩以得到呈油状的最最终产物(273g, 27%产率, 98% ee)。

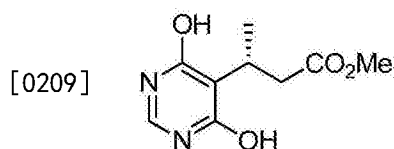
[0204] 实施例4



[0206] 3-(4,6-二羟基嘧啶-5-基)丁酸甲酯

[0207] 向配备有机械搅拌器的12-L四颈反应器中装入2.80L甲醇并且用氮喷射。将溶剂用NaOMe(1969mL, 8612mmol)处理并且用250mL甲醇转移洗涤。将混合物搅拌1.5小时,之后将溶液用甲脒乙酸盐(246.6g, 2368mmol)一次性(粒状-均化)处理。允许混合物搅拌20分钟(添加之后固体在约10分钟内溶解)以得到均匀溶液。经由滴液漏斗经五分钟时间添加2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(500g, 2153mmol)作为在500mL甲醇中的溶液,之后再添加200mL甲醇以完成转移。允许在周围温度下搅拌反应(澄清的,亮黄色)过夜以如NMR分析(经由移液管除去250uL的等分试样并且用五滴3N HCl水溶液处理,在真空下还原至干燥,溶于d₆-DMSO中,然后过滤)所测量在16小时之后完成。将反应置于冰浴中并且经1小时时间冷却至约3.1℃。经1小时10分钟时间将一瓶三磅的HCl(g)用于猝灭反应(经由聚四氟乙烯管将气体鼓泡至溶液中),达到约pH=2.5的终点(经由试纸)。在整个添加过程中温度维持在低于约9.6℃,并且黄色溶液变化成灰白色悬浮液。使用在真空中甲醇(除去3.34L)的真空蒸馏(35-37℃,在200托下)浓缩悬浮液以得到白色/棕褐色糊状物。将混合物悬浮在3.75L的甲苯(7.5X体积)中并且搅拌30分钟。滤出悬浮液(桌面过滤器/聚丙烯布,垫用2X500mL份的甲苯洗涤)。允许产物垫在过滤器上在抽吸下风干过夜,然后用刮刀破碎以得到396.8克, 86.9%产率。

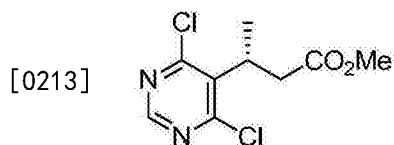
[0208] 实施例5



[0210] (R)-3-(4,6-二羟基嘧啶-5-基)丁酸甲酯

[0211] 在0℃下向甲脒乙酸盐(1.05eq)在甲醇(5体积)中的溶液中添加29.2%NaOMe/甲醇(3eq)持续0.25h并且搅拌混合物0.5h。向其中添加(R)-2-甲基丙烷-1,1,3-三甲酸三甲酯(1.1kg, 20L)与甲醇(50%w/w)的混合物持续0.5h。温至20℃之后,搅拌反应混合物14h。在0℃下用5% HCl水溶液中和反应混合物。当pH是约7时,浓缩混合物。向混合物中添加甲醇(0.7体积),将混合物用MTBE(5体积)洗涤,在2℃下用HCl酸化至pH约2,并且在60℃下搅拌1h。冷却至0℃之后,过滤混合物并且将滤饼用水(1体积)洗涤并且在50℃下在真空中干燥以得到呈固体状的产物(0.8kg, 66%产率, 96%纯度)。

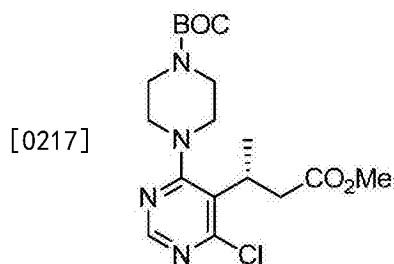
[0212] 实施例6



[0214] (R)-3-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丁酸甲酯

[0215] 在室温下将22L圆底烧瓶(配备有顶置式机械搅拌、冷凝器以及热电偶)装入(R)-3-(4,6-二羟基嘧啶-5-基)丁酸甲酯(1.00kg, 4.70mol)(可从Sumitomo获得)、甲苯(4.00L)以及2,6-二甲基吡啶(0.550L, 4.70mol)。搅拌混合物并且温至50℃。经由加料漏斗(以约30.0mL/min的速率)缓慢添加氧氯化磷(0.960L, 10.6mmol), 产生褐色混合物。一旦添加首个500mL POCl₃, 内部温度(IT)即升至约85℃, 但未观察到进一步放热。允许IT降低至约70℃, 并且将这个温度在搅拌下维持20-24h。通过LC-MS的分析显示24h之后形成纯净的产物。允许溶液冷却至室温, 然后进一步冷却至约0℃。经由加料漏斗向混合物中缓慢并小心地添加20%氢氧化钠水溶液(约40.0mmol, 1.60kg, 在8.00L H₂O中), 同时维持内部温度低于30℃, 以获得在约5与6之间的最终pH值。添加乙酸乙酯(2.50L), 搅拌0.5h, 然后分离各层。用乙酸乙酯(3×1.00L)萃取水相。合并有机相并且用1N盐酸(2×2.50L)和盐水(2.50L)洗涤。将有机层合并并且经硫酸钠干燥且经由玻璃纤维过滤器过滤。使用异丙醇作为内部标准的定量¹H NMR指示大致定量的产率。将溶液浓缩至约3.00mL/g, 并且用乙腈稀释至约7.00mL/g。将这个工序重复两次以除去残余的乙酸乙酯和甲苯(通过¹H NMR分析确认)。将残余的粗溶液在不进一步纯化或分离的情况下直接用于下一步。

[0216] 实施例7

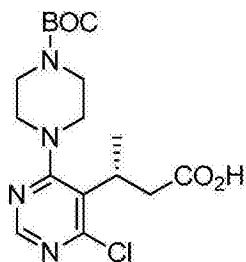


[0218] (R)-4-(6-氯-5-(4-甲氧基-4-氧代丁-2-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0219] 5L三颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、干燥管、氮入口、热电偶并且置于加热罩中。将烧瓶中装入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(185g)并且添加甲醇(0.8L)。在室温下搅拌反应混合物直到所有固体都溶解(约15分钟)。添加在甲醇(0.6L)中的3-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丁酸甲酯(225g)。一次性添加二异丙基乙胺(173mL)。将反应混合物加热至50℃并且在50℃下搅拌4h且通过TLC来监测。将反应混合物冷却至室温并且在35-40℃下在真空中浓缩成淡褐色残余物。将残余物溶于乙酸乙酯(2L)中并且添加饱和氯化铵水溶液(0.5L)。分离各层, 并且将有机层用饱和氯化铵水溶液(2×0.5L)和盐水(0.5L)洗涤, 使用硫酸镁干燥, 经由玻璃纤维过滤器过滤, 并且在30-35℃下在真空中浓缩滤液以得到呈褐色粘性油状的产物。产量=345g(96%), 结构通过¹H-NMR(CDCl₃)确认。

[0220] 实施例8

[0221]

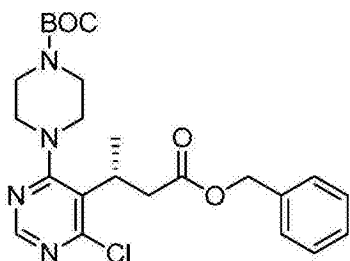


[0222] (R)-3-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯嘧啶-5-基)丁酸

[0223] 5L三颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、干燥管、氮入口、热电偶并且置于冷却浴中。向烧瓶中装入在THF(1.5L)中的(R)-4-(6-氯-5-(4-甲氧基-4-氧代丁-2-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯、实施例7(345g),并且开始搅拌。一次性添加LiOH·H₂O(109g)在水(0.75L)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物15小时并且通过TLC来监测。将反应混合物冷却至0℃并且经20min逐滴缓慢添加6N HCl(460mL)。添加乙酸乙酯(31L)并且在室温下有力地搅拌反应混合物0.5小时。允许分离各层。收集有机层,并且用乙酸乙酯(3×1L)萃取水层。将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(2×1.5L)和盐水(1L)洗涤,使用硫酸镁干燥,经由玻璃纤维过滤器过滤,并且在35-40℃下在真空中浓缩滤液以得到呈淡粉色固体状的产物。添加MTBE(0.5L)并且在室温下有力地搅拌混合物3-4小时。使用聚丙烯滤垫通过过滤收集固体并且用MTBE(2×150mL)洗涤。在30-35℃下在真空中浓缩滤液以得到黄色残余物。在搅拌下添加MTBE(80mL)并且沉淀固体。使用聚丙烯滤垫通过过滤收集固体并且用MTBE(2×25mL)洗涤。在30-35℃下在真空中浓缩滤液以得到黄色残余物。在搅拌下添加MTBE(40mL)并且沉淀固体。使用聚丙烯滤垫通过过滤收集固体并且用MTBE(2×25mL)洗涤。合并固体并且在30℃下在真空中干燥以获得恒重。产量=287g(86%),结构通过¹H-NMR(CDCl₃)确认。

[0224] 实施例9

[0225]

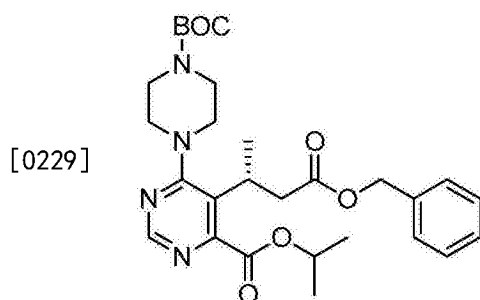


[0226] (R)-4-(5-(4-(苄氧基)-4-氧代丁-2-基)-6-氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0227] 22L三颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、干燥管、氮入口、热电偶以及冷却浴。向烧瓶中装入(R)-3-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯嘧啶-5-基)丁酸(2750g)和二甲基甲酰胺(13.0L)并且搅拌。在室温下一次性添加苄基溴(891mL)。以维持内部温度低于40℃的速率,经30分钟,分三份添加碳酸铯(粉末)(2445g)。在室温下搅拌反应混合物15小时并且通过TLC来监测。将反应混合物使用聚丙烯滤垫经由Celite®垫(1000g)过滤并且用乙酸乙酯(3×2L)洗涤。丢弃固体。将乙酸乙酯(12L)和饱和氯化铵水溶液(8L)添加至滤液中。有力地搅拌混合物15分钟,并且允许分离各层。收集有机层,并且用乙酸乙酯(3×6L)萃取水层。将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(2×8L)和盐水(10L)洗涤,使用硫酸镁干燥,经由玻璃纤维过滤器过滤,并且在40-45℃下在真空中浓缩滤液以得到含有残余的乙酸乙酯和DMF的呈粘性褐色油状的产物。产量=3420g(~100%,含有乙酸乙酯和DMF),结构通过¹H-

NMR(CDCl₃)来确认。

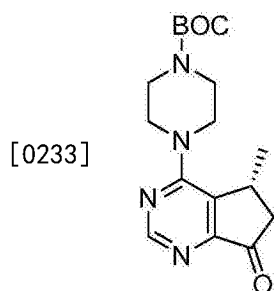
[0228] 实施例10



[0230] (R)-5-(4-(苄氧基)-4-氧代丁-2-基)-6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酸异丙酯

[0231] 将(R)-4-(5-(4-(苄氧基)-4-氧代丁-2-基)-6-氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1710g)溶于THF(4,0L)中并且置于氮吹扫的5加仑高压釜中。添加异丙醇(6.0L)。将反应混合物用氮气喷射5次(25psi),并且将高压釜加热至35-40℃。在40-45℃下添加乙酸钡(81g)和dppp(163g)在异丙醇(2,0L)中的浆料并且搅拌。将反应混合物用氮气喷射3次(25psi)并且在40-45℃下搅拌20分钟以溶解固体。在40-45℃下添加碳酸钾325目(299g)在异丙醇(2.0L)中的浆料,伴随搅拌。将反应混合物用氮气喷射5次(25psi),然后用一氧化碳气体喷射5次(40psi)。高压釜用一氧化碳气体喷射至55psi。在50℃和55psi(一氧化碳气体)下搅拌反应混合物至少50小时并且通过TLC和HPLC来监测。将反应混合物冷却至室温并且转移至过滤瓶中。添加硅胶(400g)和Celite®(400g),并且将反应混合物在暴露于空气中搅拌2小时。在烧结漏斗(D×H,8×14英寸)中使用硅胶垫(1000g)过滤反应混合物并且用乙酸乙酯(4-5L)洗涤并且在真空中浓缩以得到呈粘性暗褐色油状的产物(含有残余的dppp[0]₂)。产量=1900g(~100%,含有残余的dppp[0]₂),结构通过¹H-NMR(CDCl₃)来确认。

[0232] 实施例11



[0234] (R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

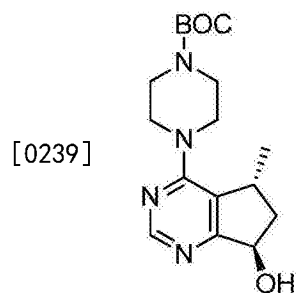
[0235] 3L三颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、干燥管、氮入口、热电偶以及冷却浴。向烧瓶中装入(R)-5-(4-(苄氧基)-4-氧代丁-2-基)-6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酸异丙酯(110g)在2-甲基四氢呋喃(1.1L)中的溶液,伴随搅拌。使用干冰/丙酮浴将反应混合物冷却至0℃,同时用氮气喷射反应混合物下层至少20分钟。在惰性气氛下,以维持内部温度低于5℃的速率在10分钟时间间隔下分两份添加KOtBu(25.8g)。在0至5℃下搅拌反应混合物20-30分钟并且通过TLC来监测。将反应混合物冷却至-5至0℃的内部温度。在惰性气氛下,经由加料漏斗经5分钟以维持内部温度低于5℃的速率添加甲酸(11.8mL,98%)。pH的测量结果为约6至7。所形成的(5R)-4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-氧代-6,

7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-6-甲酸苄酯在不分离的情况下使用。

[0236] 在氮气下向单独的容器中装入在2-甲基四氢呋喃(250mL)中的10重量%Pd/C[50%湿润](16.5g)和5%甲酸。将反应混合物冷却到-5至0℃的内部温度。将Pd/C浆料转移到反应烧瓶中,并且将2-甲基四氢呋喃(250mL)用于冲洗容器以转移所有的Pd/C固体。

[0237] 将反应混合物缓慢温至17-19℃,在18-19℃下搅拌0.5至1小时,并且通过TLC监测。将反应冷却至15℃并且停止搅动且通过TLC来监测。以维持发泡最少的速率缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)以猝灭过量的甲酸。将反应混合物在聚丙烯(50g)上经由Celite®垫过滤并且将反应烧瓶用2-甲基四氢呋喃(600mL)冲洗且作为固体洗涤物而转移。将乙酸乙酯(500mL)添加至这个滤液中并且分离各层。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×600mL)洗涤。将合并的水层用乙酸乙酯(1.0L)洗涤。将合并的有机层用盐水溶液(1.0L)洗涤。将木炭(50g,50重量%)和硫酸镁(75g,75重量%)添加至有机层中并且搅拌5-10分钟。经由过滤除去固体,并且在40-45℃下在真空中浓缩滤液以得到呈淡褐色半固体状的粗产物。产量=50g(粗的),结构通过¹H-NMR(CDCl₃)确认。

[0238] 实施例12



[0240] 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0241] 实施例12.1Ru(MsDPEN)Cl催化工艺

[0242] 50L三颈圆底烧瓶配备有热电偶、机械搅拌器、氮入口以及干燥管。向烧瓶中添加(R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1200g)、Ru(MsDPEN)Cl(MsDPEN是N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)。搅拌混合物并且用氮气为反应表面脱气约1小时。一次性添加三乙胺(600mL)。通过加料漏斗经15分钟缓慢添加甲酸(191mL)。在缓慢的氮气吹扫下搅拌反应约15h。在约40至45℃下在减压下浓缩反应混合物以得到1700g粗产物。

[0243] 实施例12.2RuCl(TsDACH)催化工艺

[0244] 烧瓶配备有热电偶、机械搅拌器、氮入口以及干燥管。向烧瓶中添加(R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(46.0g,139mmol),接着添加二氯甲烷(1.10L)和RuCl(TsDACH)催化剂(1.50g,2.80mmol),用氮气脱气(气体分散管)并且在室温下搅动。向混合物中添加三乙胺(23.0mL,167mmol),伴随脱气。以约1mL/min的速率将甲酸(7.40mL,195mmol)缓慢添加至混合物中。维持良好的搅动和搅拌直到如通过HPLC分析所测定起始材料完全消耗(约8-12小时)。将反应用饱和碳酸氢钠(2.00体积,100mL)猝灭,分离各层并且丢弃水层。用饱和碳酸氢钠、饱和氯化铵以及盐水(2.00体积,各100mL)洗涤有机层。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并且将溶剂更换为甲醇。

[0245] 向粗产物的甲醇溶液(5.00体积)中装入50重量%**SiliaBond**[®] Thiol(Silicycle, Inc.)和20重量%木炭。将混合物加热至约50℃并且维持在这个温度下,伴随充分的搅拌,过夜。将混合物冷却至室温,经**Celite**[®]垫过滤,然后经由0.45微米过滤器精炼过滤。将混合物蒸馏至最小工作体积并且在减压下浓缩以得到作为反式/顺式非对映异构体的96:4混合物的呈固体状的产物(44.0g, 95%产率)。痕量的Ru金属是通过ICP-EOS来测量并且发现产物含有小于约20ppm Ru。产物通过制备型HPLC在以下条件下或从乙酸乙酯/庚烷结晶来纯化以得到产率98.4%的纯产物, 97.7%de和约100%ee。

[0246] 本文引用的所有专利、专利申请、文献以及文章以引用的方式整体并入本文。