



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112839654 A

(43) 申请公布日 2021.05.25

(21) 申请号 201980037491.8

M·K·帕勒拉 G·R·帕穆拉帕蒂

(22) 申请日 2019.04.11

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(30) 优先权数据

62/656,605 2018.04.12 US

62/700,048 2018.07.18 US

代理人 颜芳

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.04

(51) Int.Cl.

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 213/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/027004 2019.04.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/200109 EN 2019.10.17

(71) 申请人 爱彼特生物制药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 陈帅 B·D·多尔西

D·B·哥彻夫 D·阮

权利要求书7页 说明书41页

(54) 发明名称

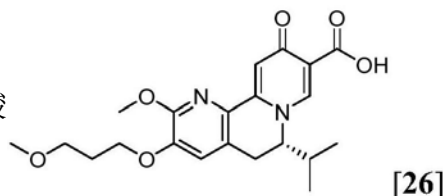
制备取代的含吡啶酮的三环化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备可用于治疗和/或预防对象的HBV和/或HBV-HDV感染和相关状况的取代三环化合物的新型可缩放的方法。

1. 制备 (S) -6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶

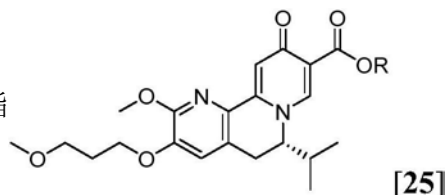
并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸



或其盐或溶剂化物的方法,所

述方法包括水解 (S) -6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-

吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯



或其盐或溶剂化物,其

中R是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中R是叔丁基或乙基。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中通过使[25]与酸或碱接触来水解[25]。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中:

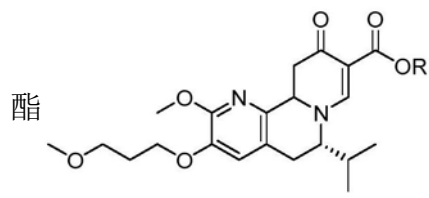
所述酸包含盐酸、硫酸、三氟乙酸和磷酸中的至少一种,和

所述碱包含LiOH、NaOH和KOH中的至少一种。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述酸或碱与[25]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

6. 根据权利要求3所述的方法,进一步包括用酸或碱处理[25]水解产物至pH为约5至约6以分离游离酸[26],和从包含至少一种醇的溶剂重结晶[26]。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中通过包括使脱氢试剂与 (6S) -6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸



或其盐或溶剂化物接触的方法来制备[25],其中R是C₁-

C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述脱氢试剂包含2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)、对氯醌、N-溴琥珀酰亚胺、碘和二氧化锰中的至少一种。

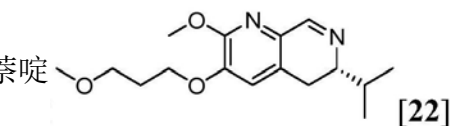
9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述脱氢试剂与[24]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中所述脱氢试剂与[24]在约20°C至约80°C的温度下接触。

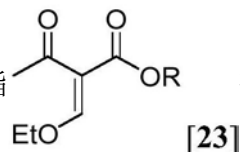
11. 根据权利要求7所述的方法,其中在所述脱氢试剂与[24]接触之后,使所述反应混合物进一步与酸接触约10小时至约30小时。

12. 根据权利要求7所述的方法,其中通过包括使 (S) -6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基

基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺或其盐或溶剂化物与2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸烷酯接触的方法来制备[24],其中R是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。



基亚甲基)-3-氧代丁酸烷酯接触的方法来制备[24],其中R是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。



C₃-C₈环烷基或苄基。

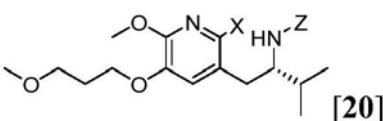
13. 根据权利要求12所述的方法,其中[22]与[23]以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中[22]与[23]在约20℃至约100℃的温度下接触。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中[22]通过包括下列的方法制备:

使格氏试剂或烷基锂试剂与受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺或其盐或溶剂化物接触,其中X选自

Cl、Br和I,并且Z为胺保护基团,从而生成活化的中间体;和使所述活化的中间体与羰基源接触。



Cl、Br和I,并且Z为胺保护基团,从而生成活化的中间体;和

使所述活化的中间体与羰基源接触。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中Z是包含叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述格氏试剂或烷基锂试剂包含MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

18. 根据权利要求15所述的方法,其中所述羰基源包含二甲基甲酰胺、甲酰基-吗啉和甲酰基-哌啶中的至少一种。

19. 根据权利要求15所述的方法,其中所述格氏试剂或烷基锂试剂与[20]以约3:2至约5:1的摩尔比接触。

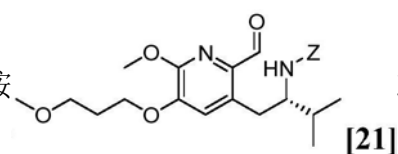
20. 根据权利要求15所述的方法,其中所述活化的中间体与所述羰基源以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

21. 根据权利要求15所述的方法,其中所述格氏试剂或烷基锂试剂与[20]在约-80℃至约0℃的温度下接触。

22. 根据权利要求15所述的方法,其中所述活化的中间体与所述羰基源在约-80℃至约0℃的温度下接触。

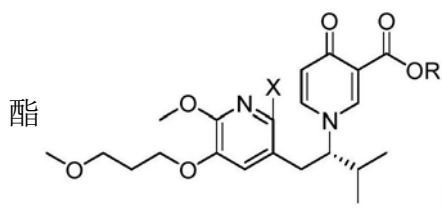
23. 根据权利要求15所述的方法,其中所述活化的中间体与所述羰基源接触形成二级中间体,受保护的叔丁基(S)-1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺或其盐或溶剂化物,其中Z是胺保护基团。

3-甲基丁-2-基)胺或其盐或溶剂化物,其中Z是胺保护基团。



24. 根据权利要求23所述的方法,其中[21]在升温至高于约20℃的温度后自发转化为[22]。

25. 根据权利要求1所述的方法, 其中通过包括使碱、偶联催化剂和(S)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸



或其盐或溶剂化物接触的方法来制备[25], 其中X选自

[29]

C1、Br、和I, 并且R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基, 从而生成反应混合物。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中[29]与所述碱和所述偶联催化剂在包含二甲基乙酰胺的溶液中接触。

27. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述偶联催化剂包含钯。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述偶联催化剂进一步包含至少一种钯配位配体。

29. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述偶联催化剂包含溴化钯。

30. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述偶联催化剂与[29]以约1:10至约1:200的摩尔比接触。

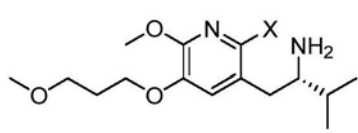
31. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述碱是乙酸钠。

32. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述碱与[29]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

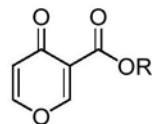
33. 根据权利要求25所述的方法, 其中[29]与所述碱和所述偶联催化剂在约80℃至约100℃的温度下接触。

34. 根据权利要求25所述的方法, 其中[29]、所述碱和所述偶联催化剂在惰性气氛下接触。

35. 根据权利要求25所述的方法, 其中通过包括使(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]或其盐或溶剂化物与4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸酯[28]或其盐或溶剂化物接触的方法来制备[29],



[27]



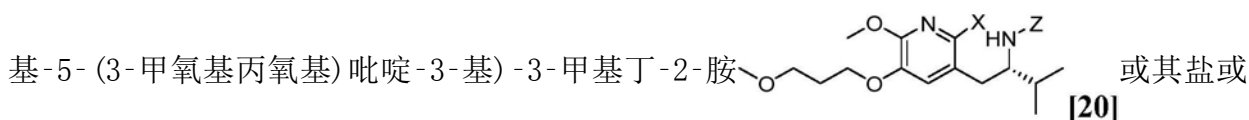
[28],

其中X选自C1、Br和I, 并且R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中[27]与[28]在包含摩尔比为约3:1的乙醇和乙酸的溶剂中接触。

37. 根据权利要求35所述的方法, 其中[27]与[28]在约20℃至约100℃的温度下接触。

38. 根据权利要求35所述的方法, 其中通过包括使酸与受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



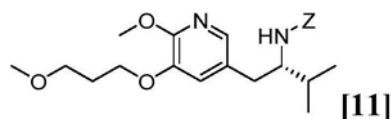
[20]

或其盐或溶剂化物接触的方法来制备[27], 其中X选自C1、Br和I, 并且Z为胺保护基团, 从而形成包含[27]的盐的反应混合物。

39. 根据权利要求38所述的方法, 进一步包括使所述反应混合物与碱接触以生成游离

碱[27]。

40. 根据权利要求15或权利要求38所述的方法, 其中通过包括使卤化剂与受保护的(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



或其盐或溶剂化物接触的方法来制备[20], 其中Z是胺保护基

团。

41. 根据权利要求40所述的方法, 其中Z是包含叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

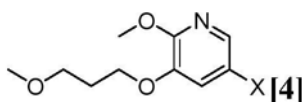
42. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述卤化剂包含N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴化吡啶[9]/DMF、N-碘琥珀酰亚胺(NIS)和N-氯琥珀酰亚胺(NCS)中的至少一种。

43. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述卤化剂与[11]在包含二氯甲烷、氯仿、环戊基甲基醚和二甲基甲酰胺中的至少一种的溶液中接触。

44. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述卤化剂与[11]在约20℃至约40℃的温度下接触。

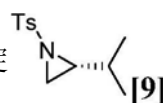
45. 根据权利要求40所述的方法, 其中[11]通过包括以下的方法制备:

使5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶或其盐或溶剂化物与

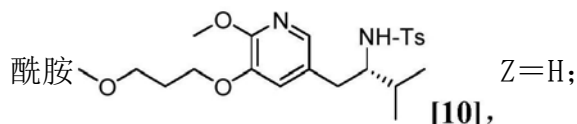


格氏或烷基锂试剂接触, 其中X选自Cl、Br和I, 从而形成反应性中间体;

使所述反应性中间体、(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡啶[9]和铜盐接触, 从而

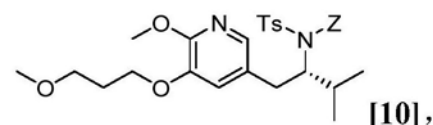


形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺



Z=H;

使[10], Z=H和胺保护基团前体接触, 从而形成受保护的(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺:



其中Z是胺保护基团; 和

从[10]除去甲苯磺酸基(Ts), 以产生[11]。

46. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述格氏或烷基锂试剂包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl·LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

47. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述铜盐包含CuI、CuBr、CuBr·Me₂S和CuCN中的至少一种。

48. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述胺保护基团前体包含叔丁氧基羰基(BOC)酐、苄氧基(Cbz)酐和任选地取代的苄基氯中的至少一种。

49. 根据权利要求45所述的方法, 其中Z是包含叔丁氧基羰基 (BOC)、碳苄氧基 (Cbz) 和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

50. 根据权利要求45所述的方法, 其中[4]与所述格氏或烷基锂试剂以约1:1.1至约1:2的摩尔比接触。

51. 根据权利要求45所述的方法, 其中[4]与所述格氏或烷基锂试剂在约0℃至约50℃的温度下接触。

52. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述反应性中间体与[9]以约1:0.50至约1:1的摩尔比接触。

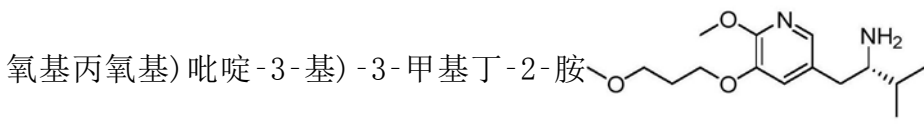
53. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述反应性中间体和所述铜盐以约20:1至约10:1的摩尔比接触。

54. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述反应性中间体、[9]和所述铜盐在约20℃至约50℃的温度下接触。

55. 根据权利要求45所述的方法, 其中[10], Z=H与所述胺保护基团前体以约1:1至约1:4的摩尔比接触。

56. 根据权利要求45所述的方法, 其中通过使[10]与碘和镁金属接触来除去[10]中的甲苯磺酸基。

57. 根据权利要求40所述的方法, 其中通过包括使未保护的(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺或其盐或溶剂化物

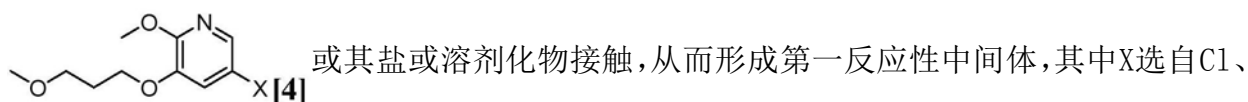


与胺保护基团前体接触的方法来制备[11]。

58. 根据权利要求57所述的方法, 其中所述胺保护基团前体包含叔丁氧基羰基 (BOC) 酐、碳苄氧基 (Cbz) 酐和任选地取代的苄基氯中的至少一种。

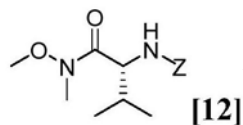
59. 根据权利要求57所述的方法, 其中[14]通过包括以下的方法制备:

使第一格氏或烷基锂试剂与5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



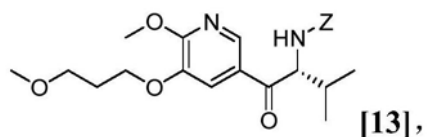
Br和I;

使第二格氏或烷基锂试剂与受保护的(R)-2-氨基-N-甲氧基-N,3-二甲基丁酰胺



接触, 其中Z是胺保护基团, 从而形成第二反应性中间体;

使所述第一反应性中间体与所述第二反应性中间体接触, 从而形成受保护的N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]胺



其中Z是胺保护基团; 和

使[13]与还原剂接触以产生[14]。

60. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述第一格氏或烷基锂试剂和所述第二格氏或烷基锂试剂独立地包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl·LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

61. 根据权利要求59所述的方法, 其中[4]与所述第一格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

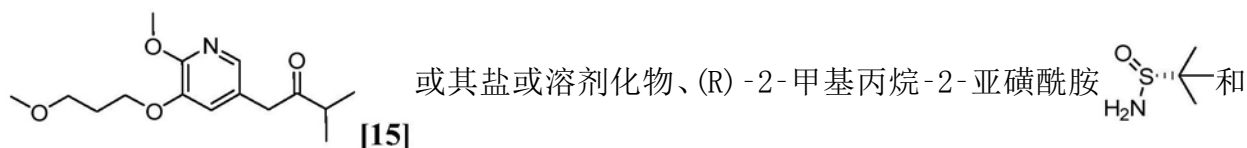
62. 根据权利要求59所述的方法, 其中[12]与所述第二格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

63. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述还原剂包含镓盐和甲硅烷基氢化物、铈源和铂源中的至少一种。

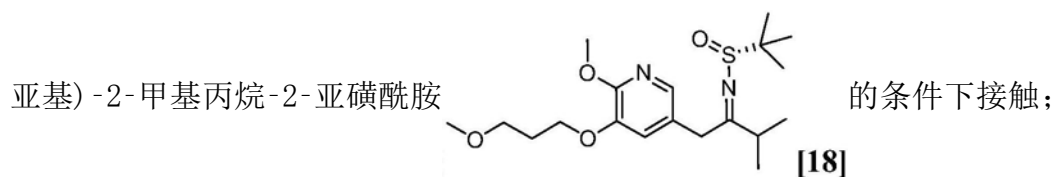
64. 根据权利要求59所述的方法, 其中[13]与还原剂的接触在约20℃至约100℃的温度下发生。

65. 根据权利要求57所述的方法, 其中[14]通过包括以下的方法制备:

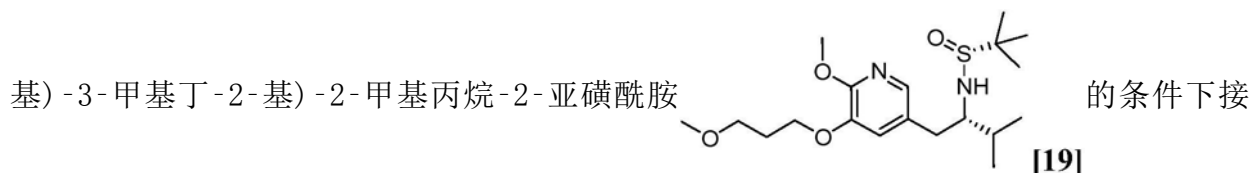
(a) 使1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮



路易斯酸在允许形成(R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-



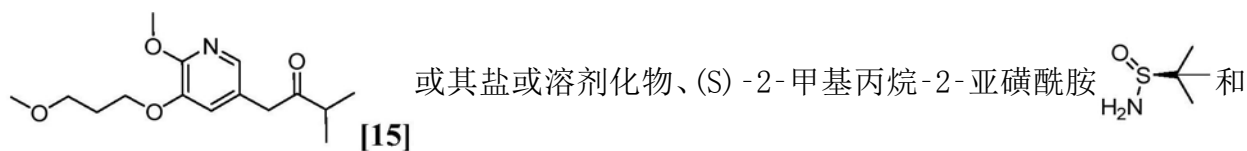
使[18]与还原剂在允许形成(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-



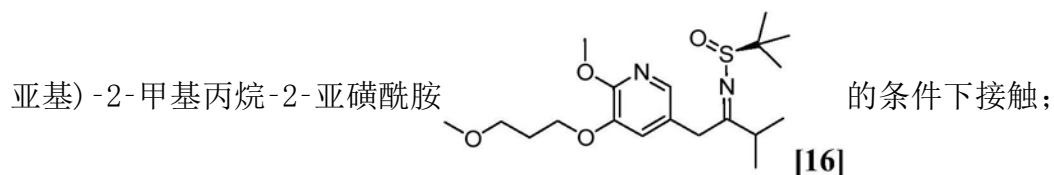
触;

使[19]与酸接触, 因此形成[14]或其盐或溶剂化物; 或

(b) 使1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮

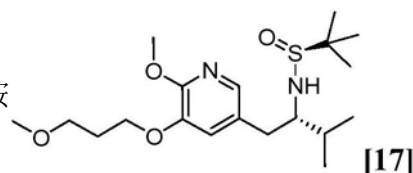


路易斯酸在允许形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-



使[16]与还原剂在允许形成(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



的条件下接

触；

使[17]与酸接触，因此形成[14]或其盐或溶剂化物。

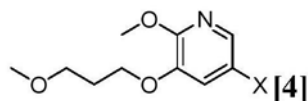
66. 根据权利要求65所述的方法，其中所述还原剂包含二异丁基氢化铝 (DIBAL-H)。

67. 根据权利要求65所述的方法，其中所述酸是包含HCl的溶液。

68. 根据权利要求65所述的方法，其中[16]或[18]与所述还原剂以约1:2至约1:4的摩尔比接触。

69. 根据权利要求65所述的方法，其中[16]或[18]与所述还原剂在约-20℃以下的温度下接触。

70. 根据权利要求65所述的方法，其中通过使5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



或其盐或溶剂化物与3-甲基丁-2-酮和碱接触来制备[15]或其盐或

溶剂化物，其中X选自Cl、Br和I。

71. 根据权利要求70所述的方法，其中所述碱包含醇盐。

72. 根据权利要求70所述的方法，其中使[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和所述碱进一步与偶联催化剂接触。

73. 根据权利要求72所述的方法，其中所述偶联催化剂包含钯络合物和钯配位配体。

74. 根据权利要求73所述的方法，其中所述偶联催化剂包含Pd₂(dba)₃和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xantphos)。

75. 根据权利要求73所述的方法，其中所述钯络合物相对于[4]的摩尔比为约1:10至约1:200。

76. 根据权利要求70所述的方法，其中[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和所述碱在约20℃至约40℃的温度下接触。

77. 根据权利要求72所述的方法，其中[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和所述碱与所述偶联催化剂在约60℃至约100℃的温度下接触。

制备取代的含吡啶酮的三环化合物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2018年4月12日提交的美国临时申请号62/656,605和2018年7月18日提交的美国临时申请号62/700,048的优先权,其整体特此通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 乙型肝炎是世界上最流行的疾病之一。尽管多数个体在急性症状后解除感染,但约30%的病例变成了慢性的。估计全世界有3.5-4亿人患有慢性乙型肝炎,导致每年50-100万人死亡——主要由于肝细胞癌、肝硬化和/或其它并发症的发展。乙型肝炎由乙型肝炎病毒(HBV)引起,一种属于嗜肝DNA病毒科(Hepadnaviridae family)的非细胞病变性的、嗜肝性的(liver tropic)DNA病毒。

[0004] 目前有限数量的药物被批准用于管控慢性乙型肝炎,包括 α -干扰素的两种制剂(标准的和聚乙二醇化的)和抑制HBV DNA聚合酶的五种核苷/核苷酸类似物(拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adefovir)、恩替卡韦(entecavir)、替比夫定(telbivudine)和替诺福韦(tenofovir))。目前,一线治疗选择是恩替卡韦、替诺福韦或聚乙二醇干扰素 α -2a(peg-interferon alfa-2a)。然而,聚乙二醇干扰素 α -2a仅在三分之一的被治疗患者中达到期望的血清学里程碑,并且经常伴有严重的副作用。恩替卡韦和替诺福韦需要长期或可能终生的给药,以持续抑制HBV复制,并且可最终由于耐药性病毒出现而失败。

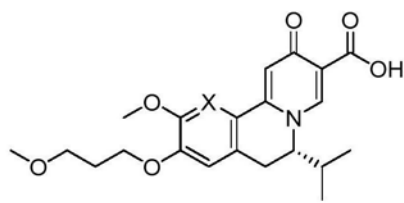
[0005] 丁型肝炎病毒(HDV)是小的环状包膜RNA病毒,其仅在HBV存在时才可繁殖。具体地,HDV需要HBV表面抗原蛋白以自我繁殖。与感染单独HBV相比,感染HBV和HDV导致更严重的并发症。这些并发症包括在急性感染中发生肝衰竭的可能性更大和迅速发展为肝硬化,并且在慢性感染中发展肝癌的机会增加。与乙型肝炎结合时,丁型肝炎在所有肝炎感染中死亡率最高。HDV的传播途径与HBV相似。感染主要限于HBV感染的高风险人群,尤其是注射药物使用者和接受凝血因子浓缩物的人群。

[0006] 目前,没有有效的可用于治疗急性或慢性丁型肝炎的抗病毒疗法。每周给予干扰素 α 以12至18个月是丁型肝炎的唯一许可治疗。此疗法的响应是有限的,因为仅约四分之一的患者在治疗后6个月检测不到血清HDV RNA。

[0007] 很多研究已致力于鉴定可用于有效治疗和/或预防对象的HBV和/或HDV感染的新型药剂。这种药剂应容易地和可再现地大规模制备,使得其可用于治疗大量感染HBV和/或HDV或有感染HBV和/或HDV风险的患者。因此,需要确定那些抗HBV和/或抗HDV的抗病毒试剂(以及可用于制备其的某些中间体)的可缩放合成路径。本发明解决了这个需求。

发明内容

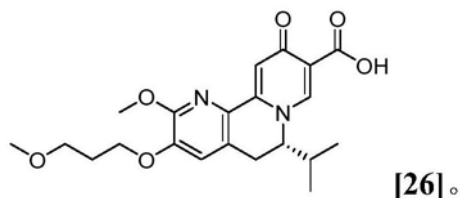
[0008] 本发明部分涉及制备化合物[I]或其盐或溶剂化物的方法,其中X是CH或N:



本发明进一步部分涉及制备 (S) -6-异丙基-2-甲氧基-3-

(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]或其盐

或溶剂化物的方法：



本发明进一步部分涉及制备在制备

[I]、[26]或其任何盐或溶剂化物的中间体时可能有用的某些化合物的方法。

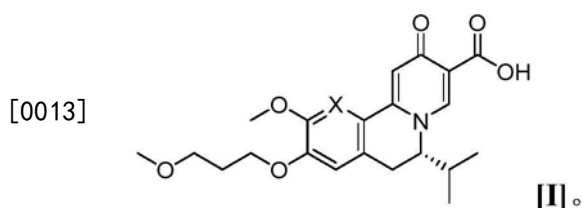
具体实施方式

[0009] 在某些方面，本发明涉及允许可再现地制备某些取代的三环化合物的合成路径。在某些实施方式中，本发明中考虑的某些化合物可用于治疗和/或预防对象的HBV和/或HBV-HDV感染和相关状况。在其它实施方式中，本发明的方法允许[I]、[IA]、[IB]和相关化合物的大规模(即，多克数和/或多千克数)合成。在再其它实施方式中，本发明的方法允许[I]、[IA]、[IB]和相关化合物的对映体特异性合成。在其它实施方式中，本发明的方法允许以高纯度(即， $\geq 90\%$ 、 $\geq 91\%$ 、 $\geq 92\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 94\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 97.5\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 98.5\%$ 、 $\geq 99\%$ 、 $\geq 99.5\%$ 、 $\geq 99.75\%$ 、 $\geq 99.9\%$ 或 $\geq 99.5\%$ 纯度，如通过分析方法(如高效液相色谱法(HPLC)或任何其它色谱方法、IR、UV、NMR等)确定)分离[I]、[IA]、[IB]和相关化合物。

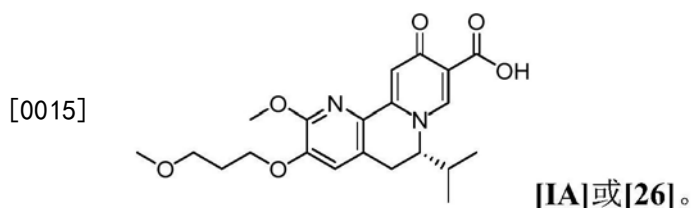
[0010] 某些目标化合物原被描述于PCT专利申请号W0 2018/085619(对应于PCT申请号PCT/US2017/059854)中，其整体通过引用并入本文。

[0011] 合成方法

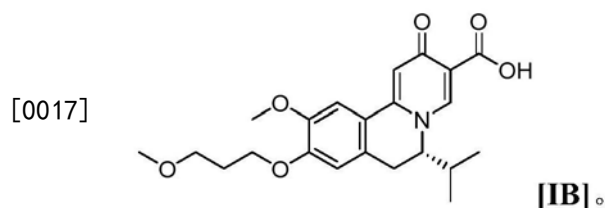
[0012] 在某些实施方式中，本发明提供了制备化合物[I]或其盐或其溶剂化物的方法，其中X是CH或N：



[0014] 在某些实施方式中，化合物是[(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸][IA]或[26]或其盐或溶剂化物(X=N)：



[0016] 在某些实施方式中,化合物是(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸[IB]或其盐或溶剂化物(X=CH):

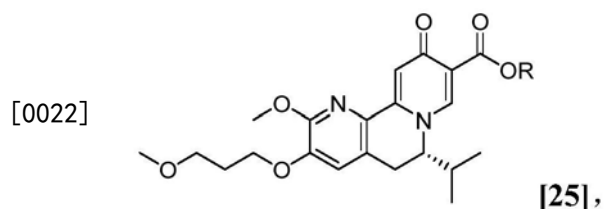


[0018] 以下描述示例了X=N的情况下的本发明的方面,但是本文所述的程序和步骤同样适用于在X=CH的情况下的相应中间体和最终产物。

[0019] 在某些实施方式中,本文所述的烷基、环烷基、苯基和/或苄基中的任一种独立地任选地被取代。

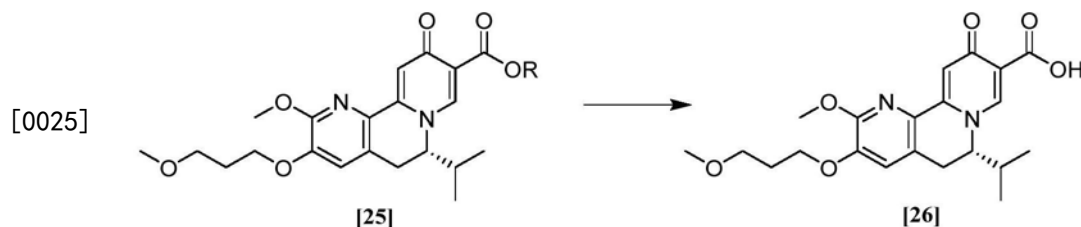
[0020] a. 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]:

[0021] 在一个方面,本发明提供了由(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯[25]或其盐或其溶剂化物制备[26]的方法:



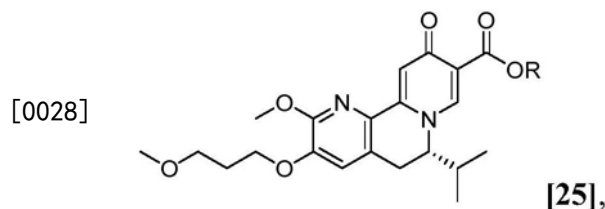
[0023] 其中R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0024] 在某些实施方式中,可以根据方案1中概述的示例性合成方法制备[26]:



[0026] 方案1。

[0027] 在某些实施方式中,本发明提供了制备[26]的方法,该方法包括水解(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯[25]或其盐或其溶剂化物的过程:



[0029] 其中在非限制性实例中,R可以是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0030] 在某些实施方式中,[25]通过以下水解:使此化合物与至少一种酸或至少一种碱接触。在其它实施方式中,所述至少一种酸包括盐酸、硫酸、三氟乙酸和磷酸中的至少一种。

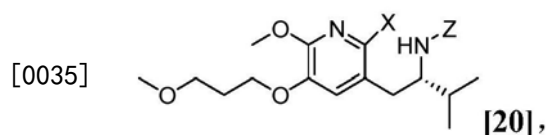
在其它实施方式中,所述至少一种碱包括LiOH、NaOH和KOH中的至少一种。在再其它实施方式中,[25]通过以下水解:使此化合物与至少一种酸或至少一种碱以约1:1至约1:3的摩尔比接触。

[0031] 在某些实施方式中,在包含至少一种溶剂的溶液中水解[25]。在其它实施方式中,溶剂包括甲醇、水、乙醇、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)和2-甲基-四氢呋喃(2-Me THF)中的至少一种。

[0032] 在某些实施方式中,[26]通过以下分离:将此化合物萃取到有机溶剂中以形成有机溶液,用水性溶剂洗涤该有机溶液,将该溶液的pH调节至约pH 5-6,除去至少一部分有机溶剂,和在包含至少一种醇的溶液中重结晶[26]。在其它实施方式中,将[26]萃取到乙酸乙酯中,并在乙醇中重结晶。

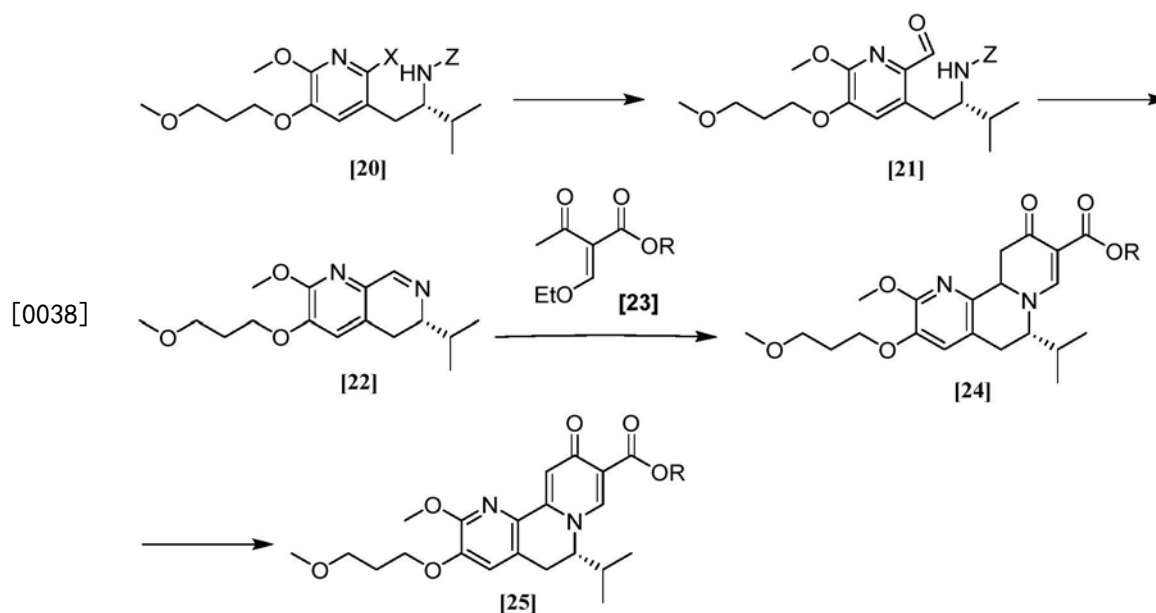
[0033] b.合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯[25]:

[0034] 在一个方面,本发明提供了由受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[20]或其盐或其溶剂化物制备[25]的方法:



[0036] 其中X选自Cl、Br和I,并且Z是胺保护基团。

[0037] 在某些实施方式中,根据方案2中概述的合成方法制备[25]:

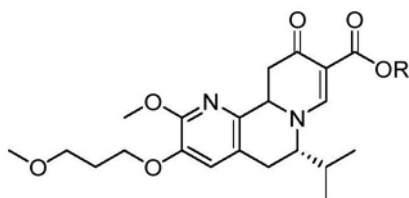


[0039] 方案2。

[0040] 根据方案2,合成[25]:

[0041] 在某些实施方式中,通过包括使(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯[24]或其盐或溶剂化物氧化和/或脱氢的方法制备[25]:

[0042]



[24],

[0043] 其中在非限制性实例中,R可以是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。在某些实施方式中,R是乙基。在其它实施方式中,R是叔丁基。

[0044] 在某些实施方式中,使[24]与脱氢试剂接触。在其它实施方式中,使通过使脱氢试剂和[24]接触而形成的反应混合物进一步与酸接触。

[0045] 在某些实施方式中,使脱氢试剂与[24]在包含至少一种溶剂的溶液中接触,该溶剂包含2-甲基四氢呋喃和四氢呋喃中的至少一种。

[0046] 在某些实施方式中,脱氢试剂是氧化试剂。在其它实施方式中,脱氢试剂包含2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)、对氯醌、N-溴琥珀酰亚胺、碘和二氧化锰中的至少一种。

[0047] 在某些实施方式中,脱氢试剂与[24]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

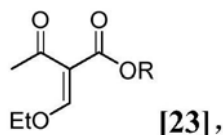
[0048] 在某些实施方式中,脱氢试剂与[24]在室温下接触。在其它实施方式中,脱氢试剂与[24]在约20℃至约80℃的温度下接触。

[0049] 在某些实施方式中,在脱氢试剂与[24]接触后,使反应混合物与酸接触约10小时至约30小时。

[0050] 根据方案2,合成(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯[24]:

[0051] 在某些实施方式中,通过包括偶联(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啉[22]或其盐或溶剂化物与2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸烷酯[23]的方法制备[24]:

[0052]



[23],

[0053] 其中在非限制性实例中,R可以是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。在某些实施方式中,R为乙基。在其它实施方式中,R为叔丁基。

[0054] 在某些实施方式中,通过使[22]与[23]接触来制备[24]。

[0055] 在某些实施方式中,[22]与[23]在包含至少一种溶剂的溶液中接触,该溶剂包含水、乙醇、异丙醇、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃和水/乙醇混合物(在1:20至20:1范围内)中的至少一种。在其它实施方式中,[22]与[23]在选自100%水、100%乙醇和50%水/50%乙醇的溶液中接触。

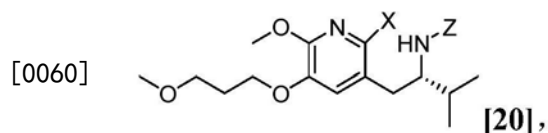
[0056] 在某些实施方式中,[22]与[23]以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

[0057] 在某些实施方式中,[22]与[23]在约20℃至约100℃的温度下接触。

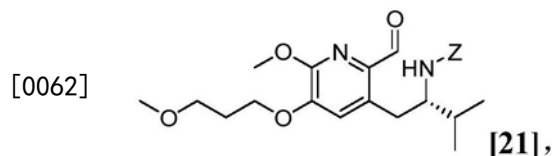
[0058] 根据方案2,合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啉[22]:

[0059] 在某些实施方式中,通过包括使格氏试剂或烷基锂试剂和羰基源与受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[20]或其盐或溶剂化

物反应的方法制备[22]:



[0061] 其中X选自Cl、Br和I,并且Z为胺保护基团。在某些实施方式中,格氏试剂或烷基锂试剂、羰基源和[20]的反应形成受保护的叔丁基(S)-(1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[21]或其盐或溶剂化物:



[0063] 其中Z为胺保护基团。

[0064] 在某些实施方式中,[21]自发环化为[22]。

[0065] 在某些实施方式中,通过包括以下的方法制备[22]:使至少一种格氏试剂或烷基锂试剂与[20]接触从而生成活化的中间体,和使活化的中间体与羰基源接触。

[0066] 在某些实施方式中,羰基源包含二甲基甲酰胺、甲酰基-吗啉、甲酰基-哌啶等中的至少一种。

[0067] 在某些实施方式中,Z为包含叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基(如对甲氧基苄基)中的至少一种的保护基团。

[0068] 在某些实施方式中,所述至少一种格氏试剂或烷基锂试剂包含MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物(约1:1至1:3的比例,例如1:2的比例)、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

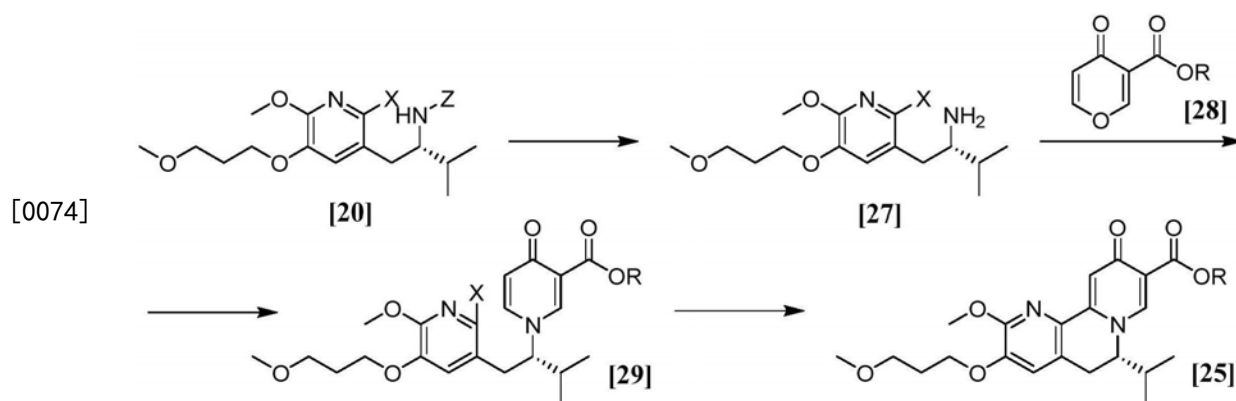
[0069] 在某些实施方式中,所述至少一种格氏试剂或烷基锂试剂与[20]在包含至少一种无水、非质子溶剂的溶液中接触,该溶剂包含二乙醚、2-甲基四氢呋喃和四氢呋喃中的至少一种。

[0070] 在某些实施方式中,所述至少一种格氏试剂或烷基锂试剂与[20]以约5:1至约2:1的摩尔比接触。在其它实施方式中,活化的中间体与羰基源以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

[0071] 在某些实施方式中,所述至少一种格氏试剂或烷基锂试剂与[20]在约-80℃至约0℃的温度下接触。在其它实施方式中,活化的中间体与羰基源(如二甲基甲酰胺)在约-80℃至约0℃的温度下接触。

[0072] 在某些实施方式中,在升温至高于约20℃的温度后,[21]自发转化为[22]。

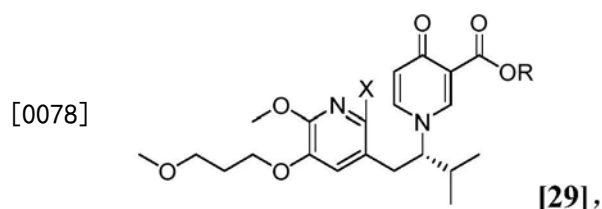
[0073] 在某些实施方式中,根据方案3中概述的合成方法制备[25]:



[0075] 方案3。

[0076] 根据方案3,合成[25]:

[0077] 在某些实施方式中,通过包括促进(S)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯[29]或其盐或溶剂化物中的分子内成环的方法制备[25]:



[0079] 使得吡啶基卤化物与吡啶酮的6位偶联,其中X选自Cl、Br和I,并且其中在非限制性实例中,R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。在某些实施方式中,R为叔丁基。在某些实施方式中,R为乙基。在再其它实施方式中,X为溴化物。

[0080] 在某些实施方式中,通过包括使[29]与偶联催化剂和至少一种碱接触的方法制备[25]。在某些实施方式中,偶联催化剂包含钯络合物。在其它实施方式中,偶联催化剂包含钯络合物和至少一种钯配位配体。在再其它实施方式中,钯络合物是溴化钯(PdBr₂)。在再其它实施方式中,偶联催化剂与[29]以约1:10至约1:200、或约1:20的摩尔比接触。在再其它实施方式中,所述至少一种碱是乙酸盐。在再其它实施方式中,乙酸盐是乙酸钠。在再其它实施方式中,所述至少一种碱与[29]以约1:1至约3:1、或约2:1的摩尔比接触。

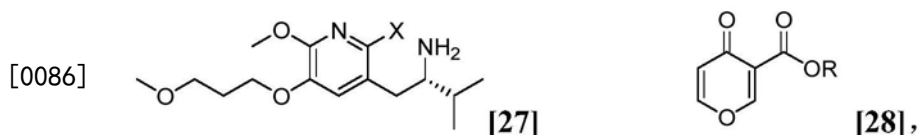
[0081] 在某些实施方式中,[29]与偶联催化剂和碱在约60℃至约100℃的温度下接触。在其它实施方式中,反应混合物与偶联催化剂在约95℃的温度下接触。

[0082] 在某些实施方式中,[29]与偶联催化剂和碱在溶剂中接触。在其它实施方式中,该溶剂包含二甲基乙酰胺(DMAc)和/或甲苯。

[0083] 在某些实施方式中,[29]与偶联催化剂和碱在惰性气氛下接触。在其它实施方式中,该惰性气氛包含选自氮气和氩气的至少一种气体。

[0084] 根据方案3,合成(S)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯[29]:

[0085] 在某些实施方式中,通过包括使(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]或其盐或溶剂化物与4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸酯[28]或其盐或溶剂化物在反应混合物中接触的方法制备[29]:



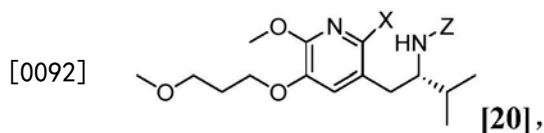
[0087] 其中X选自Cl、Br和I,并且其中在非限制性实例中,R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。在某些实施方式中,R为叔丁基。在其它实施方式中,R为乙基。在再其它实施方式中,X为溴化物。

[0088] 在某些实施方式中,反应混合物进一步包含溶剂。在其它实施方式中,该溶剂包含摩尔比为约3:1的乙醇和乙酸。

[0089] 在某些实施方式中,反应混合物与[28]在约20℃至约100℃的温度下接触。在其它实施方式中,将反应混合物加热至约80℃,然后允许其冷却至室温。

[0090] 根据方案3,合成(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]:

[0091] 在某些实施方式中,通过包括从受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[20]或其盐或溶剂化物除去保护基团Z的方法制备[27]:

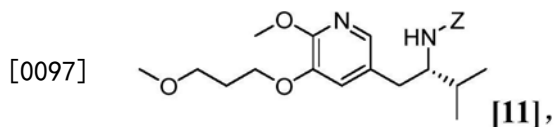


[0093] 其中X选自Cl、Br和I,并且Z为胺保护基团。在某些实施方式中,Z为包含叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基(如对甲氧基苄基)中的至少一种的保护基团。

[0094] 在某些实施方式中,[20]与至少一种酸接触以形成反应混合物。在其它实施方式中,[20]与HCl、HBr、HI、三氟乙酸(TFA)或硫酸接触。在再其它实施方式中,[20]与酸(如HCl)以约1:1至约1:3的摩尔比接触。在再其它实施方式中,方法进一步包括在使反应混合物反应之后,使反应混合物与至少一种碱接触。在再其它实施方式中,所述至少一种碱是碳酸氢钠。

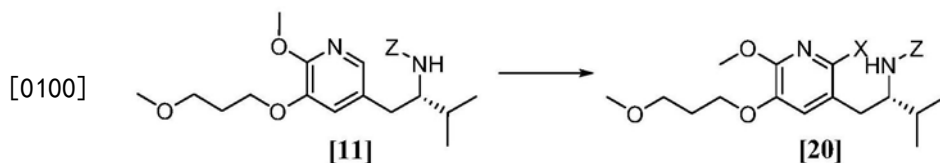
[0095] c. 合成受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[20]:

[0096] 在一个方面,本发明提供了由受保护的(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[11]或其盐或溶剂化物制备[20]的方法:



[0098] 其中Z是胺保护基团。

[0099] 在某些实施方式中,根据方案4中概述的合成方法制备[20]:



[0101] 方案4。

[0102] 在某些实施方式中,通过包括使卤化剂与[11]接触的方法来制备[20],其中X选自Cl、Br和I。

[0103] 在某些实施方式中,Z为包含叔丁氧基羰基(BOC)、碳苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

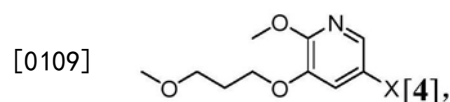
[0104] 在某些实施方式中,卤化剂包含N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴吡啶/DMF、N-碘琥珀酰亚胺(NIS)和N-氯琥珀酰亚胺(NCS)中的至少一种。

[0105] 在某些实施方式中,卤化剂与[11]在包含至少一种溶剂的溶液中接触,该溶剂包含二氯甲烷、氯仿、环戊基甲基醚和二甲基甲酰胺中的至少一种。在某些实施方式中,卤化剂与[11]在约20℃至约40℃的温度下接触。

[0106] 在某些实施方式中,卤化剂与[11]以约1:1至约3:2的摩尔比接触。

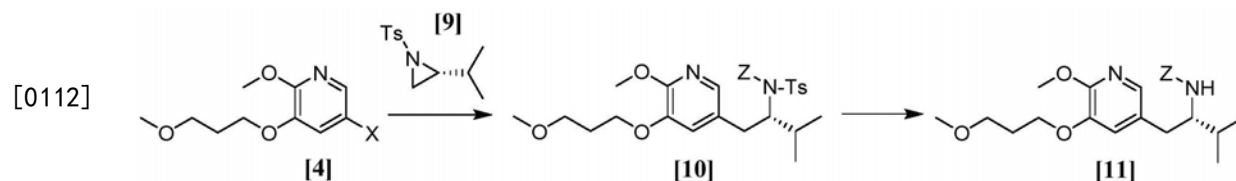
[0107] d.合成受保护的(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]:

[0108] 在某些实施方式中,本发明提供了由5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]或其盐或溶剂化物制备受保护的(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]的方法:



[0110] 其中X选自Cl、Br或I。

[0111] 在某些实施方式中,根据方案5中概述的合成方法制备[11]:

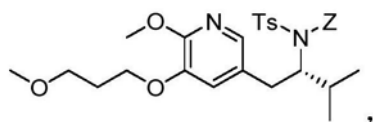


[0113] 方案5。

[0114] 根据方案5,合成受保护的(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]:

[0115] 在某些实施方式中,通过包括使[4]与格氏试剂反应以形成卤化镁中间体,然后使该卤化镁中间体与具有亲电碳的反应物反应的方法制备[11]。可选地,通包括使[4]与烷基锂试剂反应以形成反应性锂化中间体,然后使该锂化中间体与具有亲电碳的反应物反应的方法制备[11]。

[0116] 在某些实施方式中,[4]与格氏试剂接触,从而形成反应性卤化镁中间体。在其它实施方式中,[4]与烷基锂试剂接触,从而形成反应性锂化中间体。在再其它实施方式中,使反应性中间体与(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡啶和至少一种铜盐接触,从而形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺[10],Z=H。在再其它实施方式中,使(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺与胺保护基团前体接触,从而形成受保护的(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺[10]:



其中Z是胺保护基团。在再其它实施方式中,将甲苯磺酸基(Ts)

除去。

[0117] 在某些实施方式中,格氏试剂或烷基锂试剂包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和叔丁基锂的混合物(1:1至1:3的比例,例如1:2的比例)、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

[0118] 在某些实施方式中,所述至少一种铜盐包含CuI、CuBr、CuBr.Me₂S和CuCN中的至少一种。

[0119] 在某些实施方式中,胺保护基团前体包含叔丁氧基羰基(BOC)酐、碳苄氧基(Cbz)酐和任选地取代的苄基氯中的至少一种。在其它实施方式中,Z为包含叔丁氧基羰基(BOC)、碳苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

[0120] 在某些实施方式中,[4]与格氏/烷基锂试剂以约1:1.1至约1:2的摩尔比接触。

[0121] 在某些实施方式中,[4]与格氏/烷基锂试剂在约-10℃至约60℃的温度下接触。

[0122] 在某些实施方式中,反应性中间体和(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡丙啉[9]以约1:0.50至约1:1的摩尔比接触。

[0123] 在某些实施方式中,反应性中间体和所述至少一种铜盐以约20:1至约10:1的摩尔比接触。

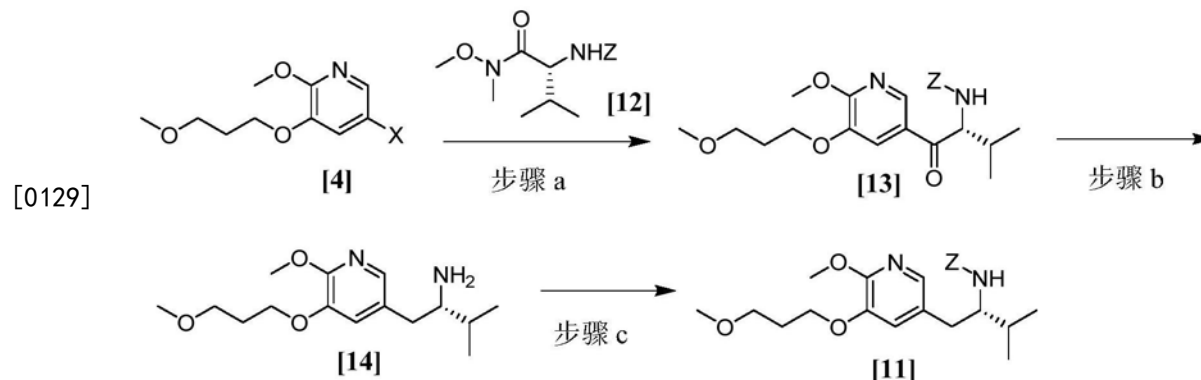
[0124] 在某些实施方式中,反应性中间体、(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡丙啉和所述至少一种铜盐在约10℃至约50℃的温度下接触。

[0125] 在某些实施方式中,(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺[10],Z=H与胺保护基团前体以约1:1至约1:4的摩尔比接触。在其它实施方式中,(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺[10],Z=H与胺保护基团前体在约20℃至约40℃的温度下接触。

[0126] 在某些实施方式中,方案5中的任何步骤可以在溶液中进行,该溶液独立地包含至少一种溶剂,该溶剂包含二乙醚、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃和任何其它非质子有机溶剂中的至少一种。

[0127] 在某些实施方式中,通过使受保护的(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺[10]与碘和镁金属接触来除去[10]中的甲苯磺酸基。

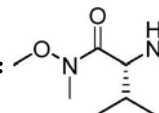
[0128] 在某些实施方式中,根据方案6中概述的合成方法制备[11]:



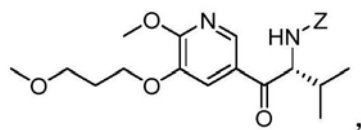
[0130] 方案6。

[0131] 根据方案6,合成受保护的(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]:

[0132] 在某些实施方式中,在方案6的步骤(a)中,使[4]与第一格氏或烷基锂试剂接触,从而形成第一反应性中间体。在其它实施方式中,在方案的步骤(a)中,使第二格氏或烷基

锂试剂与受保护的(R)-2-氨基-N-甲氧基-N,3-二甲基丁酰胺[12]:  接触,其中

Z为胺保护基团,从而形成第二反应性中间体。在再其它实施方式中,在方案的步骤(a)中,使第一反应性中间体和第二反应性中间体接触,从而形成受保护的N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]胺[13]:



其中Z是胺保护基团。在再其它实施方式中,在步骤(d)中,使至少一种还原剂与[13]接触。

[0133] 在某些实施方式中,第一格氏或烷基锂试剂包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物(1:1至1:3的比例,例如1:2的比例)、MeMgCl、MeMgBr、和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。在其它实施方式中,第二格氏或烷基锂试剂包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物(1:1至1:3的比例,例如1:2的比例)、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

[0134] 在某些实施方式中,步骤(a)中的任何子步骤独立地在包含二乙醚、2-甲基四氢呋喃和四氢呋喃中的至少一种的非质子无水溶液中进行。

[0135] 在某些实施方式中,[4]与第一格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

[0136] 在某些实施方式中,[12]与第二格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

[0137] 在某些实施方式中,所述至少一种还原剂包括镓(III)盐和甲硅烷基氢化物、任何钯源或任何铂源。

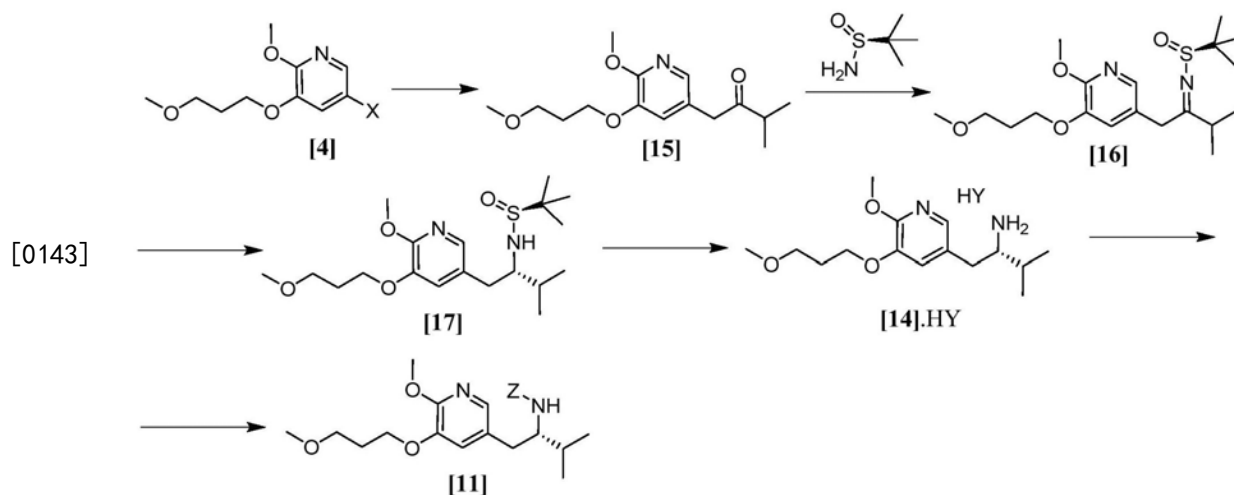
[0138] 在某些实施方式中,步骤(b)在包含二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿中的至少一种的溶液中进行。

[0139] 在某些实施方式中,步骤(b)在约20℃至约100℃的温度下进行。

[0140] 在某些实施方式中,步骤(b)产生(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[14]。在其它实施方式中,在步骤(c)中,使胺保护基团前体与[14]接触。

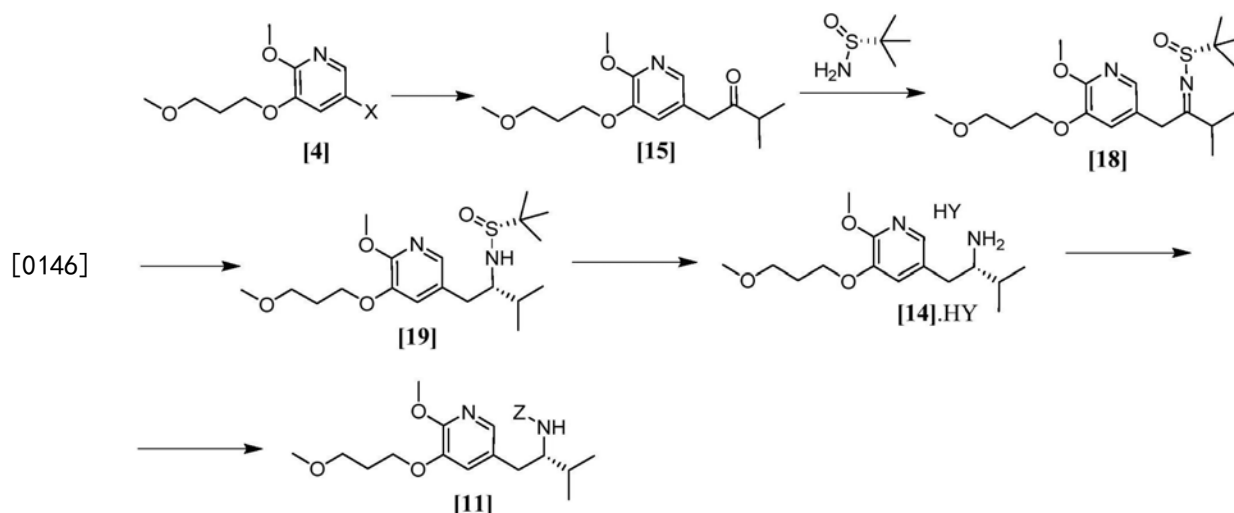
[0141] 在某些实施方式中,胺保护基团前体是选自叔丁氧基羰基(BOC)酐和苄氧基羰基(Cbz)酐的保护基团前体。

[0142] 在某些实施方式中,根据方案7中概述的合成方法制备[11]:



[0144] 方案7。

[0145] 在某些实施方式中,根据方案8中概述的合成方法制备[11]:



[0147] 方案8。

[0148] 根据方案7-8,合成1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮[15]:

[0149] 在某些实施方式中,通过包括使[4]与3-甲基丁-2-酮和强碱接触以形成反应混合物的方法来制备[15]。在其它实施方式中,使该反应混合物与偶联催化剂接触。

[0150] 在某些实施方式中,强碱是至少一种醇盐,如但不限于叔丁醇盐。

[0151] 在某些实施方式中,偶联催化剂包含钯络合物。在其它实施方式中,偶联催化剂包含钯络合物和至少一种钯配位配体。在再其它实施方式中,偶联催化剂包含 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和至少一种螯合膦配体,如但不限于4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)。在再其它实施方式中,钯络合物与反应混合物以约1:10至约1:200的摩尔比(相对于[4])接触。

[0152] 在某些实施方式中,[4]和3-甲基丁-2-酮以约1:1至约1:4的摩尔比接触。在其它实施方式中,[4]和强碱以约1:2至约1:5的摩尔比接触。

[0153] 在某些实施方式中,[4]与3-甲基丁-2-酮和强碱在约20℃至约40℃的温度下接触。在其它实施方式中,反应混合物与偶联催化剂在约60℃至约100℃的温度下接触。

[0154] 根据方案7-8,合成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲

基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[16]和(R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[18]:

[0155] 在某些实施方式中,通过类似方法由[15]制备(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[16]和(R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[18]。

[0156] 在某些实施方式中,通过包括以下的方法制备[16]或[18]:使[15]与至少一种路易斯酸和选自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的一种2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺接触。

[0157] 在某些实施方式中,所述至少一种路易斯酸是 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 、 TiCl_4 、 $\text{TiCl}_2(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 和 $\text{TiCl}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_3$ 中的至少一种。

[0158] 在某些实施方式中,[15]、所述至少一种路易斯酸和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在约60°C至约100°C的温度下接触。

[0159] 在某些实施方式中,[15]与所述至少一种路易斯酸以约1:2至约1:4的摩尔比接触。在某些实施方式中,[15]与2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

[0160] 根据方案7,合成(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17]:

[0161] 在某些实施方式中,通过包括使[16]与至少一种还原剂接触的方法制备(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17]。

[0162] 在某些实施方式中,所述至少一种还原剂是二异丁基氢化铝(DIBAL-H)。

[0163] 在某些实施方式中,[16]与所述至少一种还原剂在包含二乙醚、2-甲基四氢呋喃和四氢呋喃中的至少一种的溶液中接触。

[0164] 在某些实施方式中,[16]与所述至少一种还原剂以约1:2至约1:4的摩尔比接触。在某些实施方式中,[16]与所述至少一种还原剂在约-20°C以下的温度下接触。

[0165] 根据方案8,合成(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[19]:

[0166] 此合成可以利用与本文其它部分关于[16]至[17]的转化所示例的程序相似的程序进行。

[0167] 由(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17]或(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[19]合成受保护的(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]:

[0168] 在某些实施方式中,通过包括以下的方法制备[11]:使[17]或[19]与至少一种酸接触,从而形成(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺酸加成盐[14].HY。在某些实施方式中,所述接触在包含二乙醚、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷和氯仿中的至少一种的溶液中进行。在其它实施方式中,使[14].HY与至少一种碱接触,从而形成[14]。在再其它实施方式中,使[14]与胺保护基团前体接触。

[0169] 在某些实施方式中,所述至少一种酸是酸性卤化物,其选自HCl、HBr和HI。在其它实施方式中,[14].HY是酸加成盐,其中Y选自Cl、Br和I。

适当保护基团的选择可以容易被本领域技术人员确定。保护基团的化学可以在例如 Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley&Sons, 1991) 中找到, 其全部公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

[0182] 本文所述的反应或过程可以在合适的溶剂中进行, 该溶剂可容易被有机合成领域技术人员选择。合适的溶剂通常在反应进行的温度(即可以处于溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度)下与反应物、中间体和/或产物基本上不具有反应性。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据具体反应步骤, 可以选择适于具体反应步骤的溶剂。

[0183] 盐

[0184] 本文所述的化合物可以与酸或碱形成盐, 并且这种盐被包括在本发明中。术语“盐”涵盖在本发明的方法中有用的游离酸或碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”指代在药物应用中赋予功用的范围内具有毒性特征的盐。在某些实施方式中, 盐是药学上可接受的盐。然而, 药学上不可接受的盐可以具有诸如高结晶度的性质, 其在本发明的实践中具有功用, 如例如在本发明的方法中有用的化合物的合成、纯化或配制过程中的功用。

[0185] 合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。合适的有机酸可以选自脂族类、脂环族类、芳族类、芳脂族类、杂环类、羧酸类和磺酸类有机酸, 其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、氨基甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(或双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、磺胺酸、2-羟基乙磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖、半乳糖醛酸、甘油磷酸和糖精(例如, 糖精酸盐、糖质酸盐)。盐可以包括, 相对于本发明的任何化合物, 一摩尔当量、一或多于一摩尔当量的酸或碱的部分。

[0186] 本发明化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如铵盐和金属盐, 包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐, 如例如, 钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺, 如例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(或N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因, 制成的有机盐。这些盐全部可以由相应的化合物通过例如使合适的酸或碱与该化合物反应而制备。

[0187] 定义

[0188] 如本文所用, 以下各术语具有本章节中其相关的含义。

[0189] 除非另有定义, 本文所用的所有技术和科学术语总体上具有与本发明所属领域普通技术人员的普遍理解相同的含义。总体上, 本文所用的命名法以及制药科学、分离科学和有机化学实验室程序是本领域公知的和通常采用的。应理解, 步骤顺序或某些动作的执行顺序是不重要的, 只要本教导仍可操作。此外, 两个或更多个步骤或动作可以同时或不同时进行。

[0190] 如本文所用, 冠词“一”和“一个/种”指代一个或多于一个(即, 至少一个)该冠词的语法对象。举例来说, “一个元件”意为一个元件或多于一个元件。

[0191] 如本文所用, 除非另有说明, 单独或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”意为通过氧原子连接至分子其余部分的如本文其它部分所定义的具有指定碳原子数的烷基, 如例

如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或异丙氧基)和更高级同系物和异构体。具体实例是(C₁-C₃)烷氧基,如但不限于乙氧基和甲氧基。

[0192] 如本文所用,除非另有说明,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意为具有指定碳原子数的直链或支链烃(即,C₁-C₁₀意为一至十个碳原子),并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。具体的实施方式是(C₁-C₆)烷基,如但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0193] 如本文所用,“羰基源”指代包含衔接至离去基团(leaving group)(如例如,酚离子(phenoxide)、噻吩离子(thiophenoxide)、醇离子(alkoxide)、硫代醇离子(thioalkoxide)或胺阴离子)的甲酰基[-C(=O)H]的试剂,借此亲核试剂对羰基源的亲核攻击导致亲核试剂的甲酰化(羰基化)和离去基团的离开。羰基源的非限制性实例包括但不限于二甲基甲酰胺、甲酰基-吗啉和甲酰基-哌啶。

[0194] 如本文所用,除非另有说明,术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分指代具有指定碳原子数的环状链烃(即,C₃-C₆指代包含由三至六个碳原子组成的环基团的环状基团),并且包括直链、支链或环状取代基。(C₃-C₆)环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基环可以任选地被取代。环烷基的非限制性实例包括:环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、萘烷基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢戊烯基、八氢-1H-茛基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茛-4-基、十氢萘基;双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-茛基。术语“环烷基”还包括双环烷环,其非限制性实例包括双环-[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.2]辛基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0195] 如本文所用,术语“卤离子”指代带有负电荷的卤素原子。卤阴离子为氟离子(F⁻)、氯离子(Cl⁻)、溴离子(Br⁻)和碘离子(I⁻)。

[0196] 如本文所用,除非另有说明,单独或作为另一取代基的一部分的术语“卤”或“卤素”指代氟、氯、溴或碘原子。

[0197] 如本文所用,表述“药学上可接受的盐”指代由药学上可接受的无毒酸和/或碱制备的给予化合物的盐,该酸和/或碱包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、其溶剂化物(包括水合物)和包合物。

[0198] 如本文所用,术语“取代”指代原子或原子团已取代氢作为衔接至另一基团的取代基。

[0199] 如本文所用,术语“取代的烷基”或“取代的环烷基”指代被一个、两个或三个取代基取代的如本文其它部分所定义的烷基或环烷基,该取代基独立地选自卤素、-OH、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(=O)N((C₁-C₆烷基)₂)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂和-NO₂,在某些实施方式中其含有独立地选自卤素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂和-C(=O)OH的一个或两个取代基,在某些实施方式中该取代基独立地选自卤素、烷氧基和-OH。取代的烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和3-

氯丙基。

[0200] 关于苺基和芳基,术语“取代”在应用于这些基团的环时指代在允许这种取代处的任何水平的取代,即单取代、二取代、三取代、四取代或五取代。取代基是独立选择的,并且取代可以处于任何化学上可及的位置。在某些实施方式中,取代基的数目在1至4之间变化。在其它实施方式中,取代基的数目在1至3之间变化。在再其他实施方式中,取代基的数目在1至2之间变化。在再其它实施方式中,取代基独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所用,当取代基是烷基或烷氧基的情况下,碳链可以是支链、直链或环状的。

[0201] 无论何时术语或其任一前缀词根以取代基名称出现,该名称将被解释为包括本文提供的那些限定。例如,无论何时术语“烷基”或“芳基”或其任一前缀词根以取代基名称(例如,芳基烷基、烷基氨基)出现,该名称将被解释为包括本文其它部分关于“烷基”和“芳基”分别给出的那些限定。

[0202] 在某些实施方式中,化合物的取代基以群组或范围公开。具体地意图该描述包括这种群组和范围的成员的每一个单独子组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”具体地意图单独地公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_5 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_3 、 C_1 - C_2 、 C_2 - C_6 、 C_2 - C_5 、 C_2 - C_4 、 C_2 - C_3 、 C_3 - C_6 、 C_3 - C_5 、 C_3 - C_4 、 C_4 - C_6 、 C_4 - C_5 和 C_5 - C_6 烷基。

[0203] 范围:贯穿本公开,本发明的各个方面可以以范围形式来展示。应理解,范围形式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵硬限制。因此,范围的描述应被认为已具体公开了所有可能的子范围以及此范围内的个体数值。例如,诸如1至6的范围的描述应被认为已具体公开了诸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等的子范围,以及此范围内的个体和部分数值,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。这无论范围宽度如何都适用。

[0204] 本文使用以下非限制性缩写:AcOH,乙酸;Boc,叔丁氧基羰基;CPME,环戊基甲基醚;Dba,二苺基丙酮;DCM,二氯甲烷;DMAC或DMAc,二甲基乙酰胺;DMAP,4-二甲氨基吡啶;DMF,二甲基甲酰胺;EtOAc,乙酸乙酯;EtOH,乙醇;Et₃N,三甲胺;HBV,乙型肝炎病毒;HDV,丁型肝炎病毒;HPLC,高效液相色谱;LC-MS,液相色谱-质谱;MTBE,甲基叔丁基醚;THF,四氢呋喃;2-MeTHF,2-甲基四氢呋喃;RBF,圆底烧瓶;UPLC,超高效液相色谱;Xantphos,4,5-双(二苺基膦基)-9,9-二甲基咕吨。

[0205] 本领域技术人员将利用不超过常规的实验认识到或能够确定本文所述的具体程序、实施方式、权利要求和实施例的多种等同形式。这种等同形式被认为处在本发明的范围内,并且被所附权利要求覆盖。例如,应理解,反应条件(包括但不限于反应时间、反应尺寸/体积、和实验试剂,如溶剂、催化剂、压力、气氛条件(例如,氮气气氛)和还原剂/氧化剂)通过本领域公知的替代方式和利用不超过常规的实验作出的变动处在本申请的范围内。

[0206] 应理解,无论何处本文提供数值和范围,范围形式的描述仅仅为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵硬限制。因此,这些数值和范围所涵盖的所有数值和范围意为被涵盖在本发明的范围内。此外,本申请还考虑落入这些范围的所有数值以及数值范围的上限或下限。范围的描述应被认为已具体公开了该范围内的所有可能的子范围以及个体数值和在适当时范围内的数值的部分整数。例如,诸如1至6的范围的描述应被视为已具体公开了诸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等的子范围以及该范围内的个体数值,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。这无论范围宽度如何都适用。

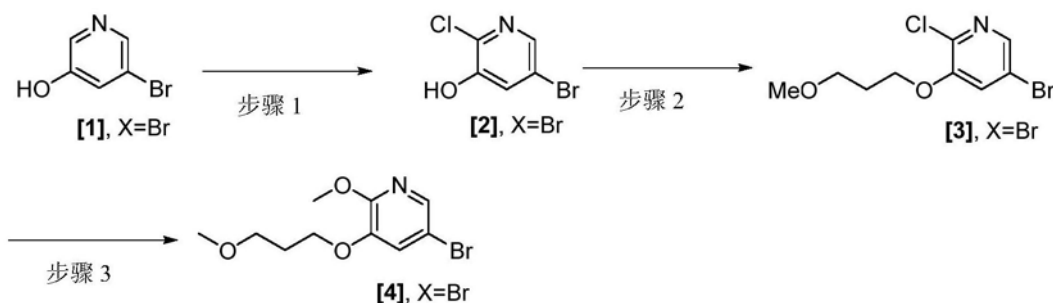
[0207] 以下实施例进一步示例了本发明的方面。然而,其不以任何方式限制本文提出的本发明的教导或公开内容。

[0208] 实施例

[0209] 现参考以下实施例描述本发明。提供这些实施例仅出于示例的目的,并且本发明不限于这些实施例,而是涵盖由于本文提供的教导而显而易见的所有变型。

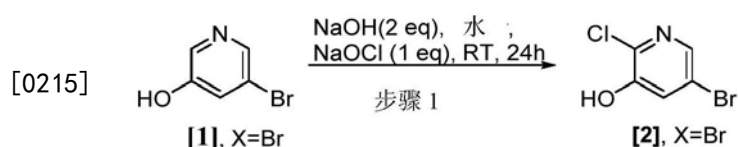
[0210] 应注意,在某些方案中,术语/单位“Vol”或“体积(volume)或(volumes)用于表示所用溶剂体积的相对量,并且不以任何方式限制本发明的范围。

[0211] 实施例1:根据方案9-10,合成5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]。



[0213] 方案11 (还参见方案9)

[0214] 步骤1:合成5-溴-2-氯吡啶-3-醇[2], X=Br。



[0216] 在室温下向[1], X=Br (1wt, 1mol eq.)的水(1.2体积)搅拌溶液中逐部分添加NaOH(0.468wt, 2mol eq.)。过一会儿后,在室温下将11-13wt%的NaOCl水溶液(4.276vol., 1.0mol eq.)滴加至反应混合物,并将所得反应混合物在相同温度下搅拌24h。反应通过TLC监测并通过LC-MS分析。用水(2vol.)稀释所得反应混合物,然后将冷却的反应粗混合物用AcOH(~1.4vol.)逐渐酸化以产生固体,将该固体过滤并收集。用水(2x0.25vol.)洗涤固体饼(solid cake)两次,以获得1.12wt的粗固体产物。为了将纯产物分离,将粗固体在MeOH:H₂O溶剂混合物[60:40](3.0vol.)中重结晶,以产生期望的5-溴-2-氯吡啶-3-醇[2], X=Br(浅黄色固体)。¹H NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ8.05(d, 1H, J=2.1Hz), 7.49(d, 1H, J=1.8Hz)。

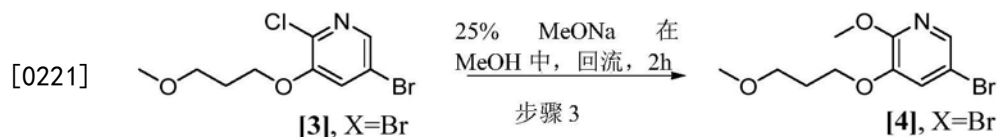
[0217] 步骤2:合成5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3], X=Br。



[0219] 在室温下向[2], X=Br (1wt, 1mol eq.)的DMF(5vol.)搅拌溶液逐部分添加Cs₂CO₃(2.34wt, 1.5mol eq.),然后将反应混合物继续搅拌10min。然后,在室温下将1-溴-3-甲氧基丙烷(0.65wt, 1.2mol eq.)滴加至反应混合物,并在相同温度下搅拌16h。通过TLC监测反应。反应完成后,将所得反应混合物用水(3.2vol.)稀释,并继续搅拌30min,以产生固体,将该固体过滤、用水洗涤并在减压下干燥,以获得产物5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3], X=Br,为灰白色固体。¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ8.10(d, 1H, J=1.5Hz), 7.87(d, 1H, J

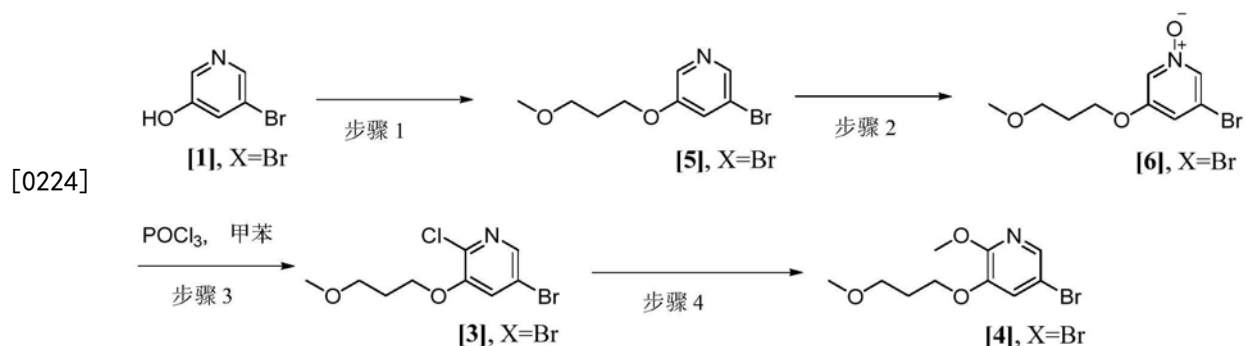
=1.5Hz), 4.15 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.45 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.22 (s, 3H), 1.95 (五重峰, 2H, J=6.4, 12.4Hz)。

[0220] 步骤3:合成5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4], X=Br。



[0222] 程序I:在惰性气氛下,在室温下,将化合物[3],X=Br (1.0wt, 1mol eq.)添加至25w/v%甲醇钠的甲醇(7.68vol., 10mol eq.)溶液中。将所得反应混合物加热至回流状态并保持2h。通过LC-MS监测反应。反应完成后,用水(4.0vol.)使反应淬灭。将所得反应混合物在减压下浓缩以产生反应粗制物,将其用EtOAc (3x10vol.)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到粗残余物,将该粗残余物通过硅胶[60-120目]柱层析[己烷中1-2%EtOAc作为洗脱剂]纯化粗残余物,提供目标产物5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4],X=Br,为浅黄色液体,其经长期静置固化。¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 7.79 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.49 (d, 1H, J=1.8Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.85 (s, 3H), 3.44 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.24 (s, 3H), 1.94 (五重峰, 2H, J=6.3, 12.6Hz)。

[0223] 程序II:在25-30℃下,向[3],X=Br (10kg, 1.0eq.)的甲苯(55L, 5.5vol.)搅拌溶液中添加25%甲醇钠的MeOH溶液(25L, 3.25eq.)。添加后,将反应混合物在68-73℃下搅拌16-20h。通过LC-MS监测反应。反应完成后,将反应混合物冷却至30-35℃,并将反应物料在35-40℃下缓慢倒入水(10L)中并搅拌30min。分离有机层,并用甲苯(10L)萃取水层。在<60℃下,在减压下蒸发甲苯,以得到粗残余物,将该粗残余物与乙酸乙酯(5L)共同蒸馏,以除去任何痕量的甲苯。进一步,将残余物用乙酸乙酯(20L)稀释并冷却至40-45℃,并添加木炭(1kg)和在40-45℃下搅拌1h。将反应物料通过CELITE®床过滤,并用乙酸乙酯(5L)洗涤。在<45℃下,在减压下蒸发有机层。将反应物料干燥直至除去痕量溶剂(通过GC/¹H NMR监测)。将所得化合物进一步在10-20℃下在托盘中放置4-8h,得到薄片型固体。将薄片粉碎并风干4-5h,以得到5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4],X=Br (7.3kg, 75.0%),为白色晶体固体。



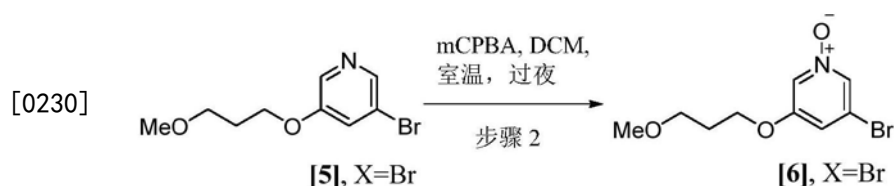
[0225] 方案12(还参见方案10)。

[0226] 步骤1:合成3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[5],X=Br。



[0228] 向5-溴吡啶-3-醇[1], X=Br (40g, 230mmol) 的DMF (400mL) 溶液添加1-溴-3-甲氧基丙烷 (30.8mL, 276mmol)、Cs₂CO₃ (112g, 345mmol) 和KI (3.8g, 23mmol)。然后将反应混合物加热至100℃以6.5小时。在用EtOAc (400mL) 稀释之前, 将反应混合物冷却至室温。有机层用水 (3X 250mL), 盐水 (200mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[5], X=Br (39.9g, 71%产率), 为棕色油。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.24 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.92 (p, 2H)。

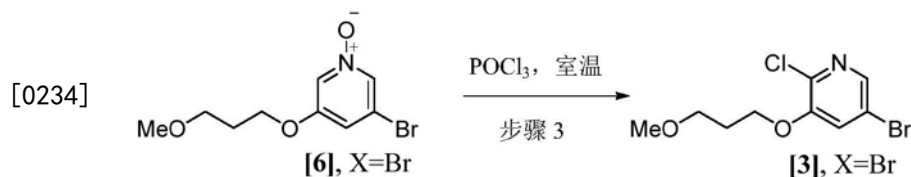
[0229] 步骤2: 合成3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶1-氧化物[6], X=Br。



[0231] 向3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[5], X=Br (39.9g, 162.1mmol) 的CH₂Cl₂ (400mL) 溶液添加3-氯过氧苯甲酸50-55%cont.、约10%3-氯苯甲酸、余量水 (101.7g, 324.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在CH₂Cl₂与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。然后将有机物用H₂O和盐水洗涤, 并在减压下浓缩, 以得到3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶1-氧化物[6], X=Br (41.9g, 99%产率), 为黄色油, 其在静置后固化。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.02 (p, 2H)。

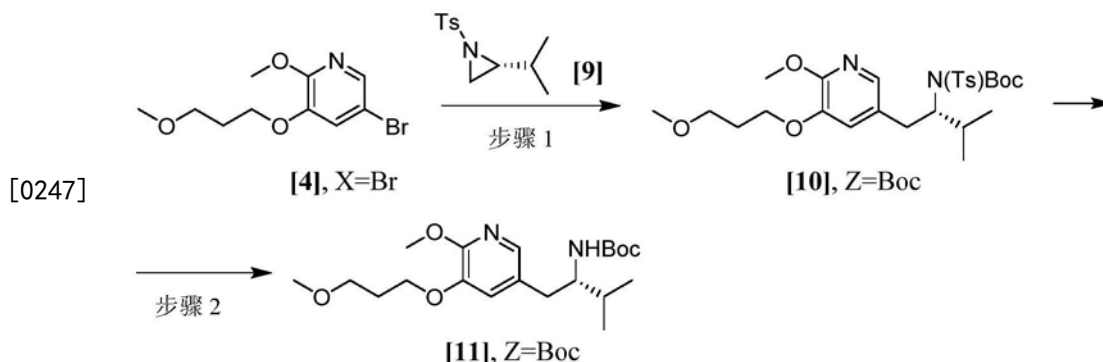
[0232] [5]至[6]的交替氧化可以用过氧化氢/乙酸进行。

[0233] 步骤3: 合成5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3], X=Br。



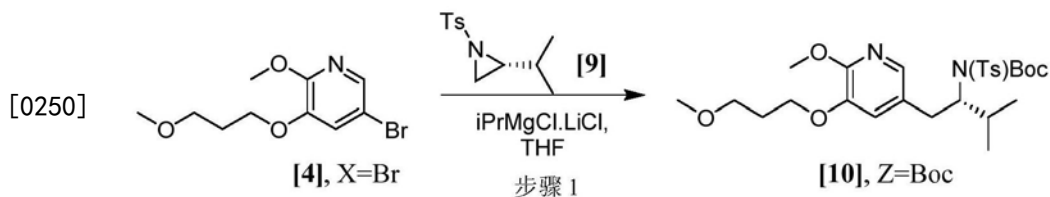
[0235] 向3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶1-氧化物[6], X=Br (38g, 145mmol) 添加POCl₃ (270mL, 2.90mol)。然后将反应混合物在室温下搅拌16h。在60℃下, 在减压下除去多余的POCl₃。在用饱和碳酸氢钠溶液 (200mL) 淬灭之前, 将留下的残余物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 同时保持温度处于~10℃。将层分离, 并用CH₂Cl₂ (3x100mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3], X=Br (36.6g), 为粗橙色固体。将残余物从热异丙醇 (70mL) 重结晶, 以得到5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3] (22.2g, 55% [MH]⁺=281.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.04 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.11 (p, 2H)。

[0236] 实施例2: 合成(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡丙啉[9]。

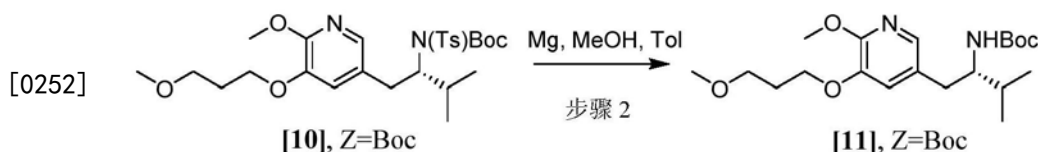


[0248] 方案15 (还参见方案5)。

[0249] 根据方案15, 合成 (S) - (1 - (6 - 甲氧基 - 5 - (3 - 甲氧基丙氧基) 吡啶 - 3 - 基) - 3 - 甲基丁 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 [11]:

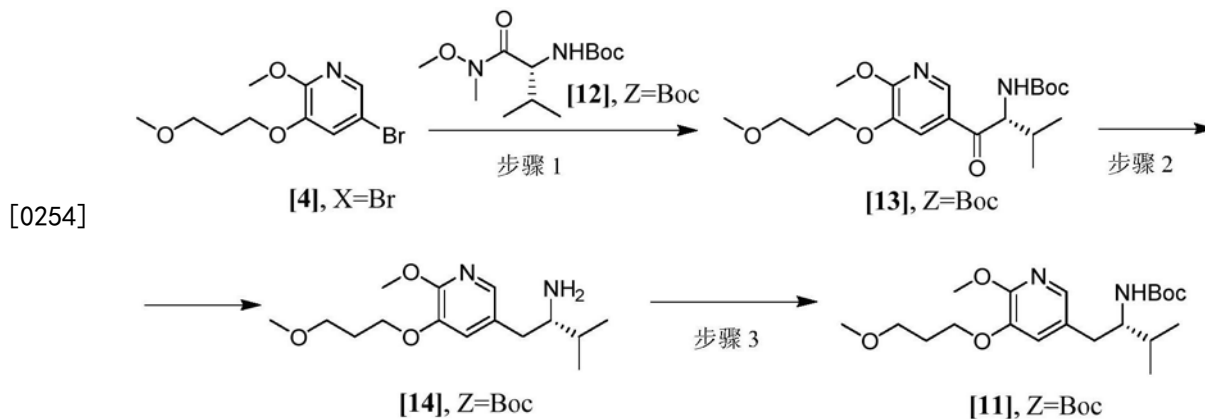


[0251] 步骤1: 向5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4], X=Br (20.0g, 72.43mmol) 的THF (200mL) 搅拌溶液添加*i*-PrMgCl.LiCl (67.0mL, 1.2eq, 1.3M, 在THF中)。使内容物在33℃下搅拌8h。将反应混合物冷却至30℃。然后在氮气气氛下依次添加9 (13.0g, 54.32mmol) 和CuI (1.38g, 7.24mmol)。可选地, 可以将9和CuI作为溶液或浆液的一部分添加。将混合物在30℃下搅拌直至在约10h内通过UPLC测定完成。将反应混合物冷却至20℃, 加入Boc酐 (Boc₂O) (23.71, 108.64mmol), 并在25℃下搅拌直至在约2h内通过UPLC测定完成。添加甲苯 (100mL), 并通过添加10% NH₄Cl (200mL) 淬灭反应, 同时保持内部温度在25℃以下。将内容物搅拌30min, 然后使层分离。然后将有机层用10% NH₄Cl (100mL) 然后用水 (100mL) 洗涤。将有机层通过Celite过滤。将有机层在减压下浓缩至约2-3体积的[10], Z=Boc溶液, 并且不经进一步纯化用于下一步。可选地, 可以使用CuBr.Me₂S或CuCN代替CuI作为催化剂。



[0253] 步骤2: 将甲苯 (120mL) 添加至来自步骤1的[10], Z=Boc和MeOH (80mL) 的溶液中。将碘 (92mg, 362.48mmol) 添加至混合物, 然后添加Mg屑 (1.76g, 72.43mmol)。将内容物加热至40℃, 直至镁屑溶解, 然后添加另外的Mg屑 (3.5g, 144.86mmol)。将内容物加热至40℃, 直至通过UPLC认为反应完全 (>95%转化率, 5至6h)。如果反应未完全, 可以添加另外的Mg。将反应混合物冷却至20℃, 并将其缓慢转移至剧烈搅拌下的含有50%柠檬酸水溶液 (300mL) 的另一烧瓶中。可以添加另外的50%柠檬酸水溶液以调节pH 5-6。可选地, 可以使用10% NH₄Cl/CELITE®混合物代替柠檬酸来淬灭反应。将内容物搅拌30min并过滤以除去固体。将层分离, 并将水层用EtOAc (100mL) 反萃取。将合并的有机层用水 (100mL) 洗涤, 并在减压下浓缩至2体积。添加正庚烷 (100mL), 并浓缩至2体积。将混合物冷却至室温, 在该温度下形成

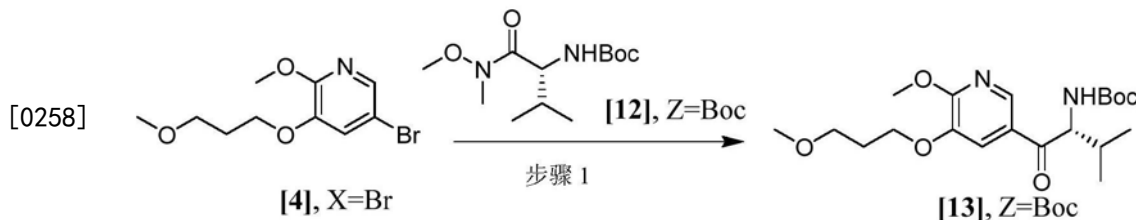
浆液。然后将浆液冷却至0℃,并老化4h。然后将浆液过滤并用正庚烷(40mL)冲洗至烧瓶中。将湿饼(damp cake)在40℃下,在真空下干燥,以得到产物[11],Z=Boc,为灰白色固体(11.1g,55.5%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.49(s,1H),6.97(s,1H),4.32(d,J=9.8Hz,1H),4.09(t,J=6.5Hz,2H),3.97(s,3H),3.68(m,1H),3.56(t,J=6.1Hz,2H),3.35(s,3H),2.70(dd,J=14.2,6.1Hz,1H),2.56(dd,J=14.2,8.3Hz,1H),2.11(p,J=6.3Hz,2H),1.79-1.66(m,1H),1.36(s,9H),0.96(d,J=6.8Hz,3H),0.91(d,J=6.8Hz,3H)。



[0255] 方案16(还参见方案6)。

[0256] 根据方案16,合成(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[11]:

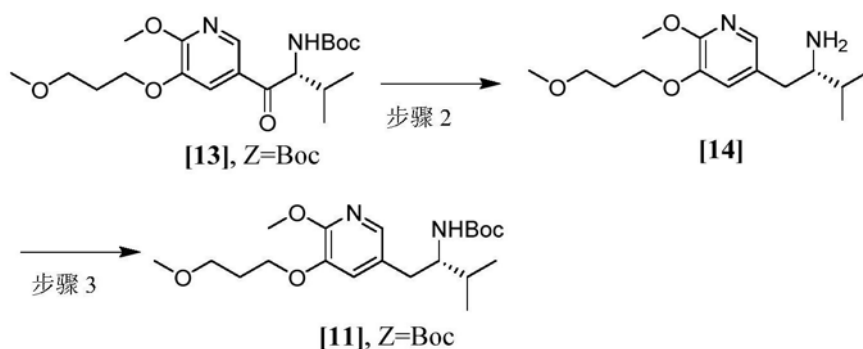
[0257] N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸叔丁酯[13],Z=Boc。



[0259] 步骤1:经10min向含有5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4],X=Br(20.70g,74.95mmol)的THF(80mL)溶液的第一烧瓶添加i-PrMgCl·LiCl(66.53mL,12.56g,86.49mmol),并将混合物搅拌8h。在第二烧瓶中,经60min向N-[(1R)-1-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-2-甲基丙基]氨基甲酸叔丁酯[12],Z=Boc(15.01g,57.66mmol)的THF(60mL)溶液添加i-PrMgCl(28.83mL,5.93g,57.66mmol),伴以间歇性外部冷却,并将混合物搅拌15min。将第二烧瓶中的溶液转移至第一烧瓶中的溶液,并将混合物在20℃下搅拌18h。LCMS指示>80%期望产物,带有一些留下的起始材料。将反应混合物冷却至0℃,并缓慢添加3N HCl(~50mL),保持内部温度<3℃,直至混合物达到~pH 4-5。然后添加30mL水和60mL正庚烷。经~20min在搅拌下将混合物升温至环境温度。然后分离水层和有机层。用80mL水洗涤有机层。然后将有机层蒸发至减小的体积,直至期望的物质从溶液中沉淀出来。然后通过添加40mL庚烷、120mL MTBE和在50℃下加热来重新溶解该物质。使溶液冷却至40℃,缓慢蒸发,然后在冰浴中冷却,同时用搅拌棒搅拌。然后将产物从溶液中结晶出来。将产物过滤,用正庚烷100mL洗涤并干燥,以得到产物[13],Z=Boc,为白色固体(17.2g,73.5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.42(s,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),5.39(d,J=8.9Hz,1H),5.12(dd,J=9.0,

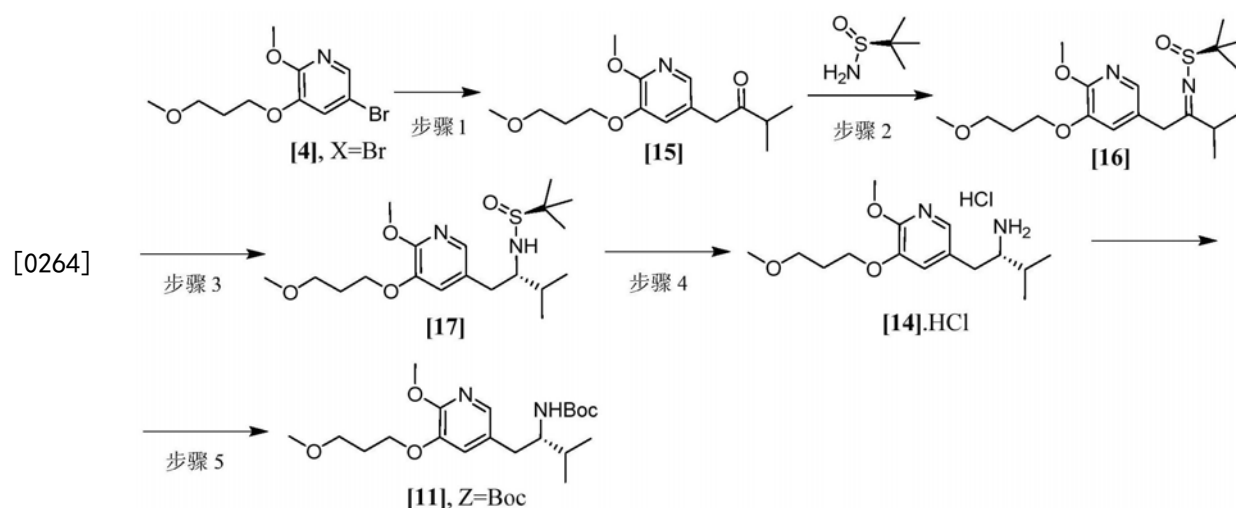
4.2Hz, 1H), 4.16 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.56 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0260] (S) - (1 - (6 - 甲氧基 - 5 - (3 - 甲氧基丙氧基) 吡啶 - 3 - 基) - 3 - 甲基丁 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯[11], Z=Boc。

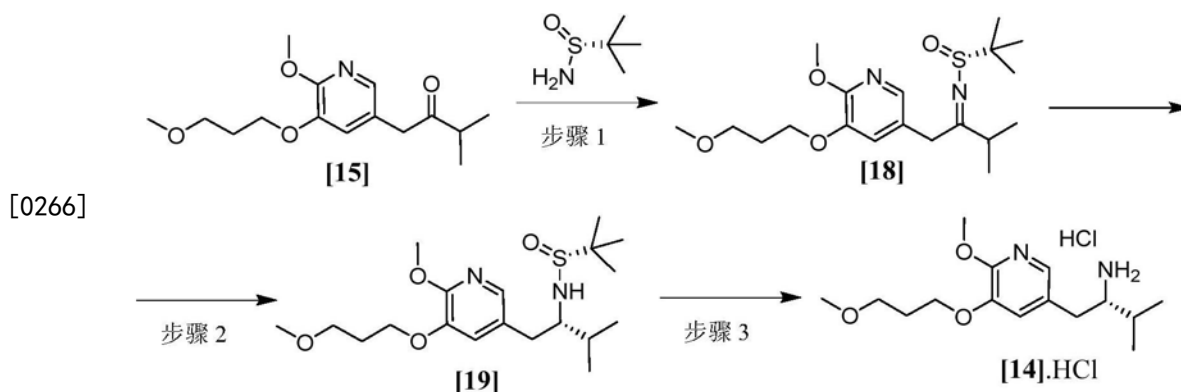


[0262] 步骤2: 将(R) - (1 - (6 - 甲氧基 - 5 - (3 - 甲氧基丙氧基) 吡啶 - 3 - 基) - 3 - 甲基 - 1 - 氧代丁 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯[13], Z=Boc (800mg, 2.02mmol) 和Ga(OTf)₃ (1033mg, 2.02mmol) 溶解于DCE (10ml) 中, 然后添加氯二甲基硅烷 (576mg, 6mmol)。将反应密封, 并在80℃下搅拌6小时。通过添加饱和NaHCO₃水溶液 (直至pH=8-9) 淬灭反应。用DCM (3x10mL) 萃取水层。合并有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 以得到粗制物(S) - (1 - (6 - 甲氧基 - 5 - (3 - 甲氧基丙氧基) 吡啶 - 3 - 基) - 3 - 甲基丁 - 2 - 基) 胺[14], 将其原样用于步骤3。

[0263] 步骤3: 将粗制物[14] (来自步骤2的粗产物)、Boc₂O (654mg, 3mmol) 和Et₃N (303mg, 3mmol)、DMAP (25mg) 溶解在DCM (10mL) 中。将反应在室温下搅拌过夜。通过添加水 (5mL) 淬灭反应。将反应物用水 (5mL), 盐水 (5mL) 洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。在真空下浓缩有机相, 以得到粗产物, 将该粗产物通过硅胶层析 (0-5% MeOH/DCM) 纯化, 以得到(S) - (1 - (6 - 甲氧基 - 5 - (3 - 甲氧基丙氧基) 吡啶 - 3 - 基) - 3 - 甲基丁 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯[11], Z=Boc (195mg, 25%, 两个步骤)。



[0265] 方案17 (还参见方案7)。



[0267] 方案18(还参见方案8)。

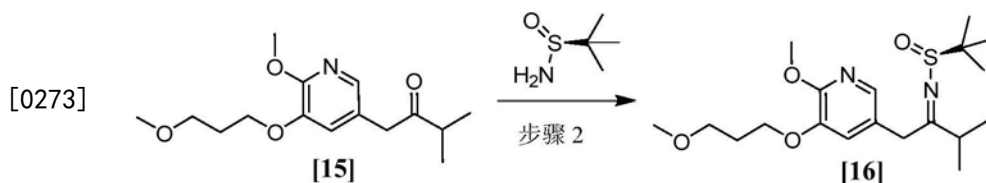
[0268] 根据方案17-18,合成(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[11]:

[0269] 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮[15]。



[0271] 在室温下向配有顶置式搅拌器、热电偶、真空和氮气入口和冷凝器的1-L夹套式反应器(jacketed reactor)中填充2-甲基四氢呋喃(MeTHF)(680mL)、5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4],X=Br(68.0g;246mmol)和3-甲基丁-2-酮(80.2mL;750mmol),然后叔丁醇钠(78.2g;814mmol)。叔丁醇钠在室温下不完全溶解。在室温下,将反应混合物交替在真空和氮气之间脱气3次(在真空过程中观察到起泡)。在室温下将Xantphos(3.06g;5.29mmol)添加至反应,然后添加Pd₂(dba)₃(2.24g;2.45mmol)。将反应物在氮气下加热至80℃以2小时(加热时观察到颜色改变)。通过LCMS监测反应。将反应混合物冷却至室温,并缓慢添加DI水(350mL),观察到放热,并将反应冷却以将温度保持在20-30℃。将反应物搅拌15min,停止搅动,并将相分离(观察到厚碎屑层(thick rag layer))。将水层用2-甲基四氢呋喃(MeTHF)(350mL)反萃取。将有机层合并,用活性炭处理,并通过硅胶和Celite塞过滤,以除去固体。将滤液在30-40℃下在真空下浓缩,以得到[15]的深棕色油(67.4g;97.3%,粗产物产率)。

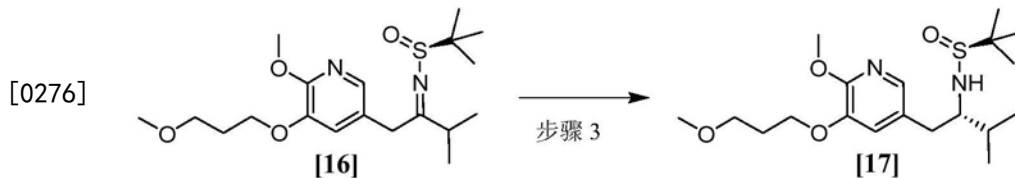
[0272] (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[16]。



[0274] 将1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-酮[15](1.00g,3.55mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.65g,5.33mmol)溶解在100ml密封管中的无水THF(20mL)中。添加四乙氧基钛(2.03g,8.89mmol),并将容器用氮气冲扫,然后密封并加热至80℃以18h。冷却至室温后,将反应混合物添加至水中,并将所得溶液通过CELTITE®过滤。滤液用EtOAc(3x50ml)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓

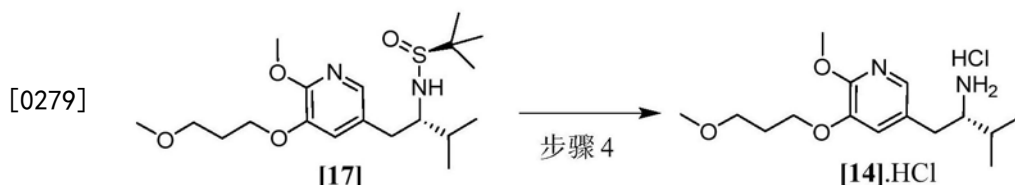
缩。将粗产物通过硅胶柱纯化,用5-50%EtOAc梯度的己烷洗脱,以得到(S)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-亚基}-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[16] (1.07g,78.3%),为黄色油。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:385.4

[0275] (S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17]。



[0277] 将(S)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-亚基}-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[16] (200.00mg,0.52mmol) 溶解在3ml无水THF中,并将混合物在氮气气氛下冷却至-78℃。经3分钟滴加DIBAL-H (1560.31μL,1.56mmol) (1.0M的THF溶液),并将所得溶液在-78℃下搅拌3小时。随后,通过添加盐水溶液(3ml)在-78℃下将反应淬灭。使溶液升温至室温后,将溶液用10ml水进一步稀释,并用EtOAc (2x20ml) 萃取。将合并的有机相用盐水(2x20ml) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱纯化,用15-100%EtOAc梯度的己烷洗脱,以得到(S)-N-[(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17] (143.00mg,71.1%),为澄清油,其在静置后固化。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.50 (d,J=1.9Hz,1H),6.94 (d,J=2.0Hz,1H),4.12-4.03 (m,2H),3.97 (d,J=0.4Hz,3H),3.56 (t,J=6.0Hz,2H),3.36 (d,J=0.4Hz,4H),3.14 (d,J=7.0Hz,1H),2.73 (dd,J=14.2,5.5Hz,1H),2.59 (dd,J=14.2,8.8Hz,1H),2.11 (p,J=6.3Hz,2H),1.98 (qd,J=6.9,4.0Hz,1H),1.07 (d,J=0.5Hz,9H),1.01 (dd,J=11.8,6.9Hz,6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:387.4

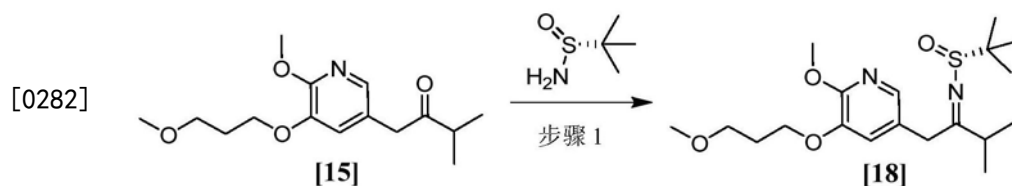
[0278] (2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺盐酸盐[14.HCl]。



[0280] 将(S)-N-[(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[17] (2.04g,5.28mmol) 溶解在30ml无水DCM中,并添加盐酸溶液 (5277.45μL,0.77g,21.11mmol) (4M,在二噁烷中)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后蒸发溶剂。将粗固体悬浮在30ml EtOAc中,并将所得浆液过滤,用2x20ml EtOAc洗涤,然后干燥,以得到(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺盐酸盐[14].HCl (1.60g,95.1%),为白色固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.89 (s,2H),7.57 (d,J=1.9Hz,1H),7.28 (d,J=1.9Hz,1H),4.01 (t,J=6.5Hz,2H),3.82 (s,3H),3.45 (t,J=6.2Hz,2H),3.23 (s,4H),2.78 (dd,J=14.4,5.5Hz,1H),2.68 (dd,J=14.3,8.4Hz,1H),2.00-1.80 (m,3H),0.96 (dd,J=10.2,6.9Hz,6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:283.4

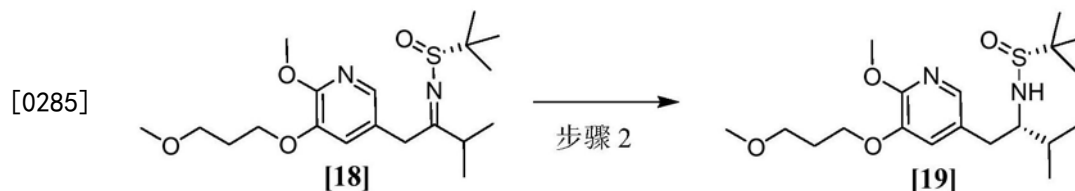
[0281] (R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲

基丙烷-2-亚磺酰胺[18]。



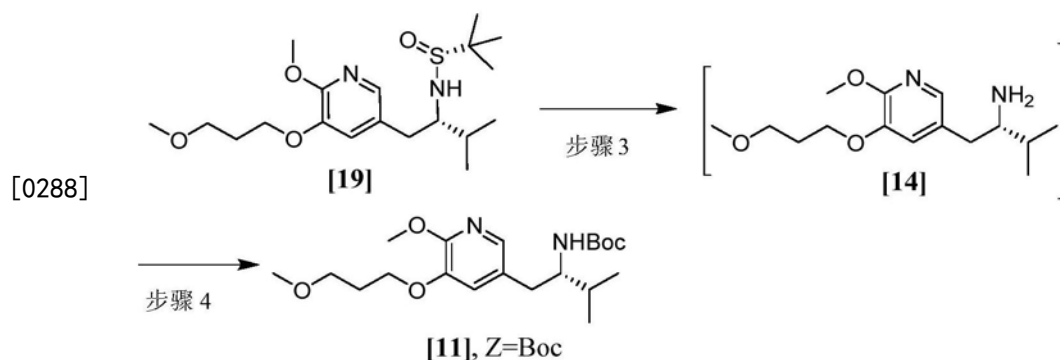
[0283] 将1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-酮[15] (1.00g, 3.55mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.65g, 5.33mmol) 溶解在100ml密封管中的无水THF (20mL) 中。添加四乙氧基钛(2.03g, 8.89mmol), 并用氮气冲扫容器, 然后密封并加热至80℃以18h。冷却至室温后, 将反应添加至水中, 并通过CELITE®过滤所得溶液。将滤液用EtOAc (3x50ml) 萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤并浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物, 用5-50%EtOAc梯度的己烷洗脱, 以得到(R)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-亚基}-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[18] (0.93g, 68.3%), 为黄色油。MS obsd. (ESI⁺) [M+H]⁺: 385.4

[0284] (R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺[19]。



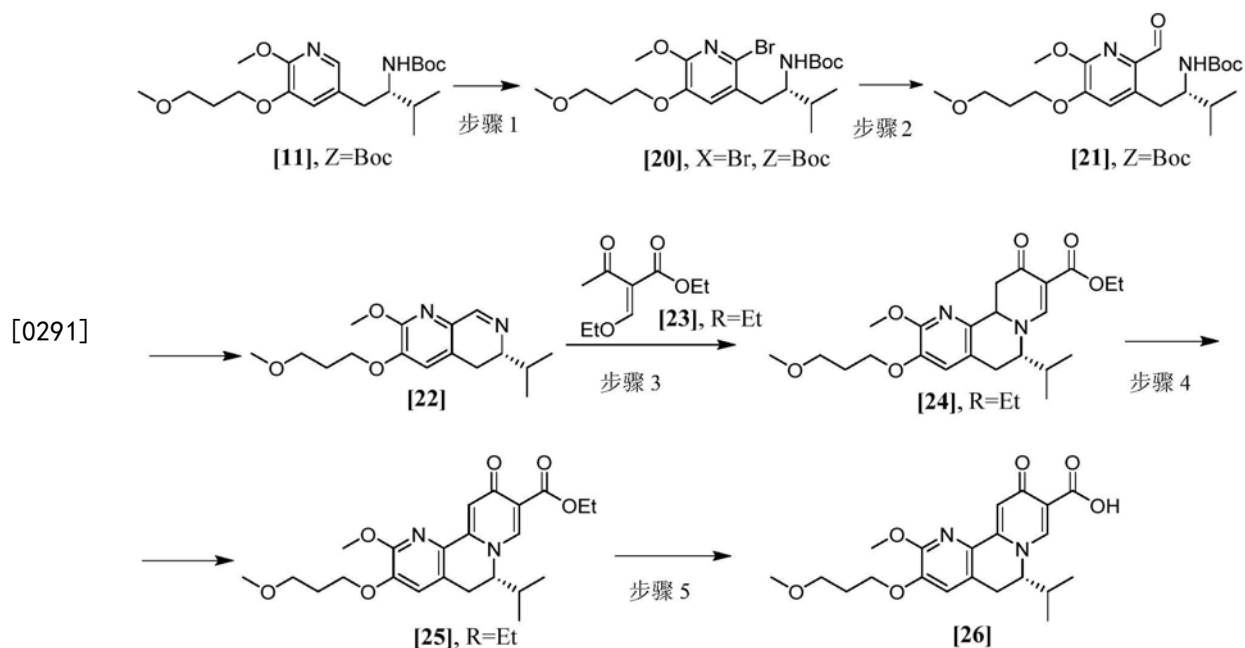
[0286] [18]至[19]的转化利用关于[16]至[17]的转化所概述的相同总体程序进行, 但使用三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)。

[0287] 合成(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[11]



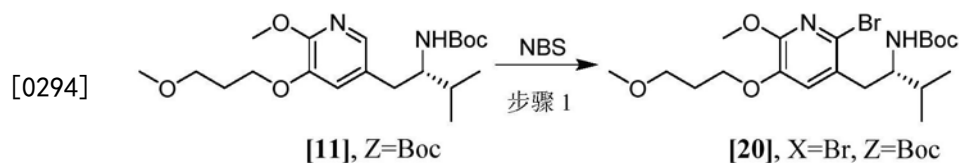
[0289] 此转化可以通过本文其它部分所述的程序来完成。

[0290] 实施例4: 根据方案2和4, 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸[26]。



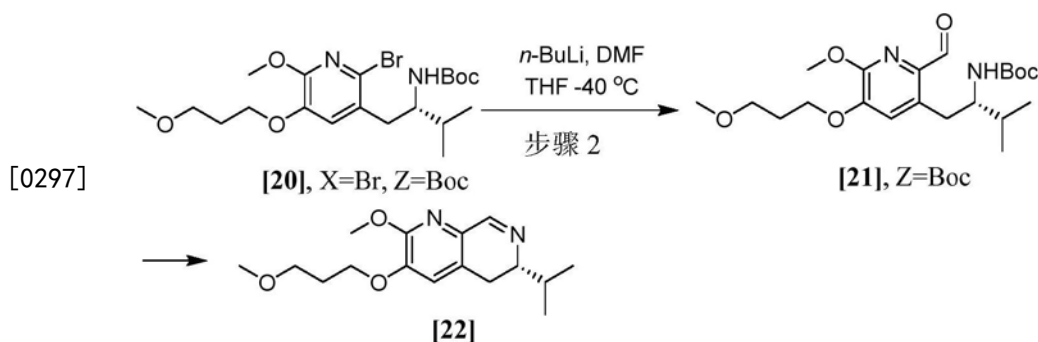
[0292] 方案19。

[0293] 合成(S)-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[20], X=Br, Z=Boc。



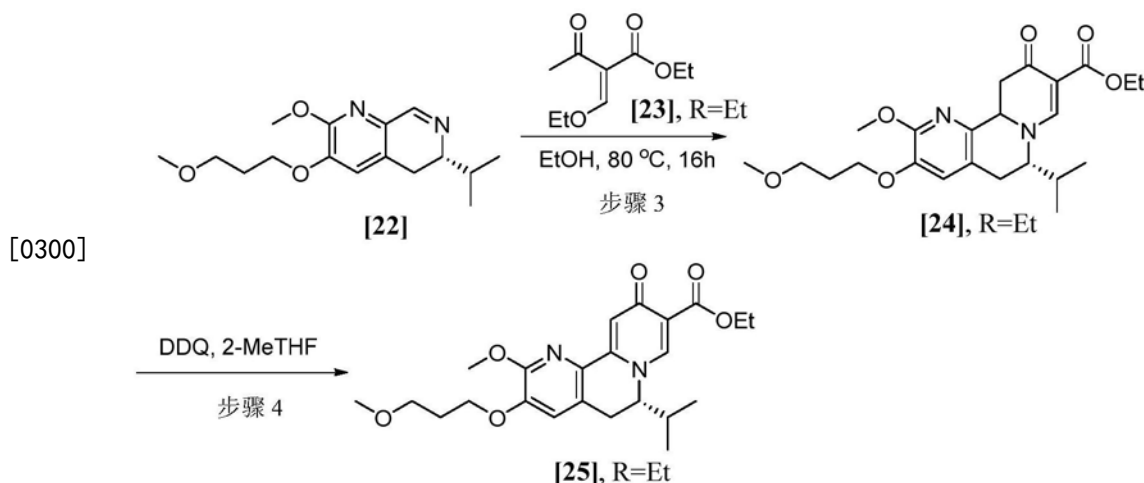
[0295] 步骤1:向烧瓶中填充[11], Z=Boc (5.67g, 14.8mmol) 和N-溴琥珀酰亚胺(NBS) (2.9g, 16.2mmol)。然后将二氯甲烷(180mL)添加至混合物,并将混合物在25℃下搅拌直至通过UPLC测定反应完成(2至3h)。将反应混合物用9.3%NaHCO₃水溶液洗涤两次(每次40mL)。用水(40mL)洗涤有机层。将有机层浓缩至~2体积,然后添加环戊基甲基醚(CPME) (60mL)。将混合物在减压下浓缩至~5体积,并形成浆液。将浆液在20℃下搅拌1h并过滤。用CPME (2x15mL)冲洗烧瓶。将固体真空干燥,以得到产物[20], X=Br, Z=Boc (5.5g, 91%产率),为白色固体。可选地,可以在适当的条件下利用Br₂/AcOH或三溴吡啶¹/DMF进行[11]的溴化,以生成[20]。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.02 (s, 1H), 4.43 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.08 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (td, J=6.2, 1.4Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (dd, J=14.6, 4.5Hz, 1H), 2.63 (dd, J=14.5, 10.5Hz, 1H), 2.09 (p, J=6.3Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.98 (dd, J=6.8, 5.1Hz, 6H)。

[0296] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啉[22]。



[0298] 步骤2: 在干燥的圆底烧瓶中, 在氮气下添加[20], X=Br, Z=Boc (2.50g, 5.42mmol), 然后添加无水THF (65mL)。将内容物加热 (40至50℃), 以得到澄清溶液。将溶液冷却至-40℃ (内部)。然后添加1.6M的n-BuLi的正己烷溶液 (7.45mL, 11.92mmol, 1.6M溶液), 同时保持内部温度在-35℃以下, 由于放热反应要谨慎。将混合物在-40℃下搅拌30min, 然后添加DMF (0.50mL, 0.48g, 6.50mmol) 的THF (15mL) 溶液, 同时保持内部温度在-35℃以下。将混合物在-40℃的温度下搅拌30min。LCMS指示形成[21], Z=Boc。使混合物升温至25℃并搅拌18h。LCMS指示形成[22]。然后添加EtOAc (2.5mL), 并将混合物蒸发至约10mL。添加另外的EtOAc (25mL), 并将混合物用1N HCl水溶液 (3x15mL) 洗涤。通过在搅拌下缓慢添加NaHCO₃固体直至pH为7至8来中和合并的水层。将水相用DCM (3x15mL) 萃取。将合并的DCM层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到[22], 为澄清黄色油 (830mg, 52.0%产率)。可选地, 可以利用其它烷基锂和/或格氏试剂 (如但不限于n-BuLi/i-PrMgCl的混合物) 进行[20]至[22]的转化。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.13 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.7Hz, 3H)。

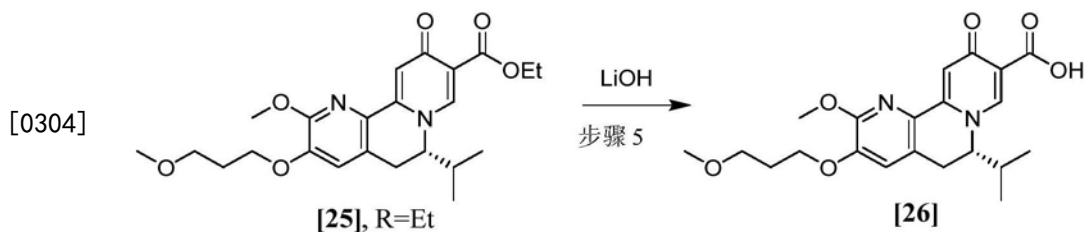
[0299] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸乙酯[25], R=Et



[0301] 步骤3: 将[22] (52.40g, 125.45mmol) 溶解于无水乙醇 (850mL, 16Vol) 中。添加2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯[23] (70.78g, 380.11mmol), 并将混合物在80℃下加热36h。反应变成深棕色。视为反应完成。将溶剂蒸发至~0.5至1Vol, 添加2-MeTHF, 并将溶剂置换两次 (2x100mL)。将该2-Me THF溶液用于下一步。[24]混合物的纯度估计为~35%。可选地, [22]至[24]的转化可以利用水或50%乙醇水溶液代替无水乙醇来进行。

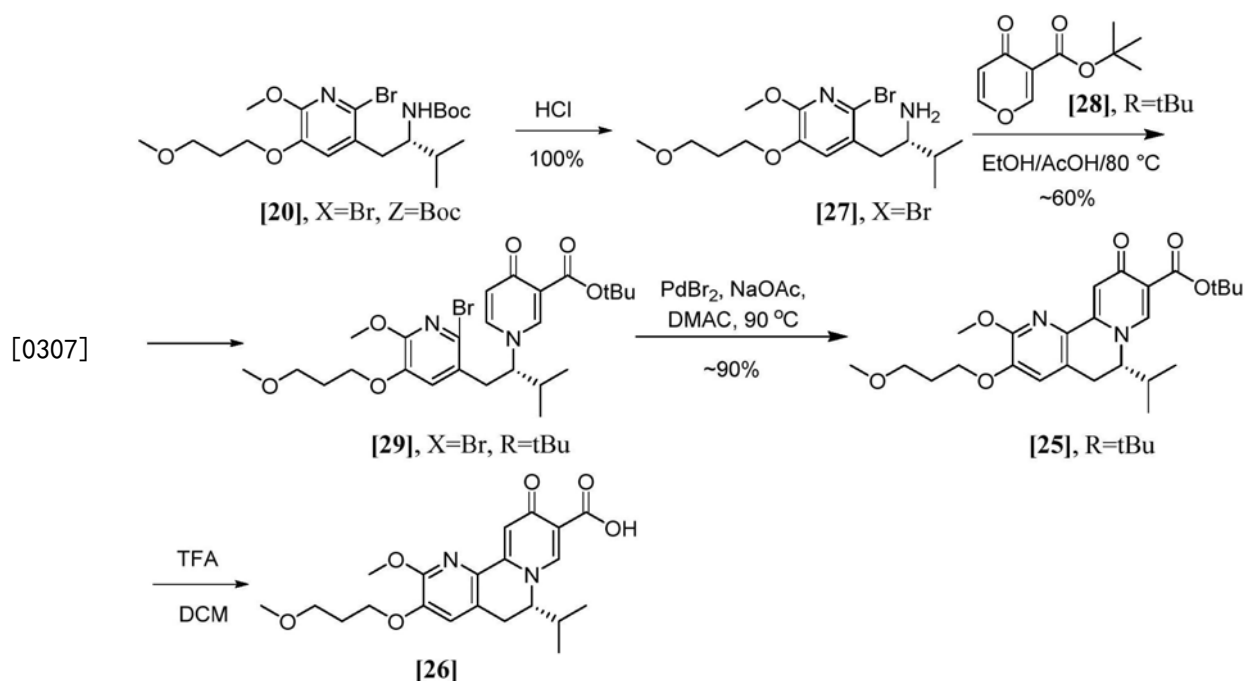
[0302] 步骤4: 用另外的2-MeTHF (400mL, 8Vol) 稀释[24], R=Et的2-MeTHF溶液。添加2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ) (31.7g, 139.6mmol), 并将混合物在环境温度($\sim 22-25^{\circ}\text{C}$)下搅拌20h。将反应混合物用1N HCl (3x200mL) 洗涤。用 NaHCO_3 将酸性水洗液碱化至pH 7-8, 并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将EtOAc层用10%亚硫酸氢钠(200mL) 和饱和 Na_2CO_3 (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至最小体积。将残余物与MTBE一起粉碎, 以得到产物[25], R=Et, 为浅棕色固体(18.25g, 24.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.39 (qd, $J=7.1, 2.1\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=9.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.57 (td, $J=6.1, 1.7\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=16.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.13 (p, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.83 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。可选地, 可以用对氯醌、NBS和空气进行[24]至[25], R=Et的转化。

[0303] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]。



[0305] 步骤5: 将[25], R=Et (15.40g, 35.77mmol) 添加至500mL RBF。添加MeOH (70mL, 4.5Vol), 并将混合物搅拌以获得澄清溶液。经1h将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.00g, 71.54mmol) 的 H_2O (23mL, 1.5Vol) 溶液缓慢添加至甲醇溶液, 保持温度 $25-30^{\circ}\text{C}$ 。在完成添加后, 将反应混合物再搅拌2h, 这时通过LCMS视为反应完成。蒸发甲醇。添加 H_2O (70mL) 和乙酸乙酯(175mL)。在搅拌下添加4N HCl, 以将pH调节至 $\sim 5-6$ 。分离乙酸乙酯层, 并用另外50mL乙酸乙酯洗涤水层。将乙酸乙酯层合并, 用 H_2O (75mL) 洗涤, 并蒸发至 $\sim 2-3\text{Vol}$ 。添加无水乙醇(70mL), 并将混合物蒸发至溶剂置换至 $\sim 2-3\text{Vol}$ 。再次添加乙醇(70mL), 并蒸发至 $\sim 2-3\text{Vol}$ 。再次添加乙醇(70mL), 并蒸发至5-6Vol, 并且转移至250mL夹套式反应器。将该悬浮液在 80°C 下加热约60min, 以获得澄清溶液。将溶液经12h缓慢冷却至 15°C 。将悬浮液在 15°C 下搅拌4h, 然后在 0°C 下搅拌1h。将悬浮液过滤并用 $\sim 20\text{mL}$ 冷乙醇洗涤。将固体在真空烘箱中于 40°C 下干燥20h, 以得到12.5g, 80%的[26], 为米黄色晶体固体($>99\%$ 纯度, $>99\%$ 手性纯度)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.67-4.34 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.36 (dd, $J=16.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 1.98 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.62 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.68 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0306] 实施例5: 根据方案3, 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]。

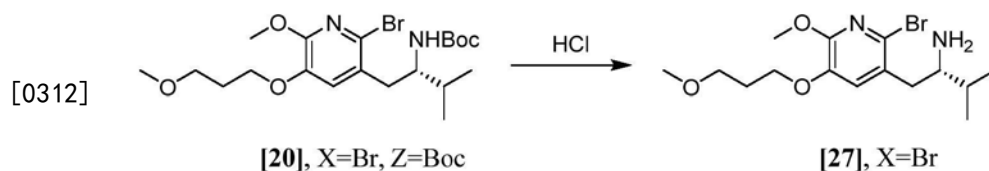


[0308] 方案20。

[0309] 合成(S)-1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[20], X=Br, Z=Boc。

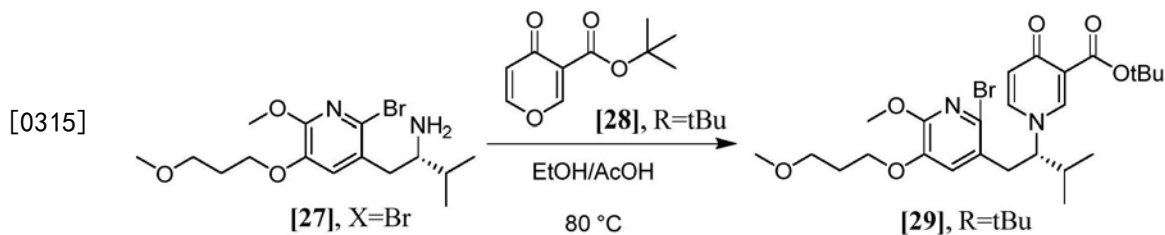
[0310] 可以如本文其它部分所述由[11]合成[20], X=Br, Z=Boc。

[0311] 合成(S)-1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[27], X=Br。



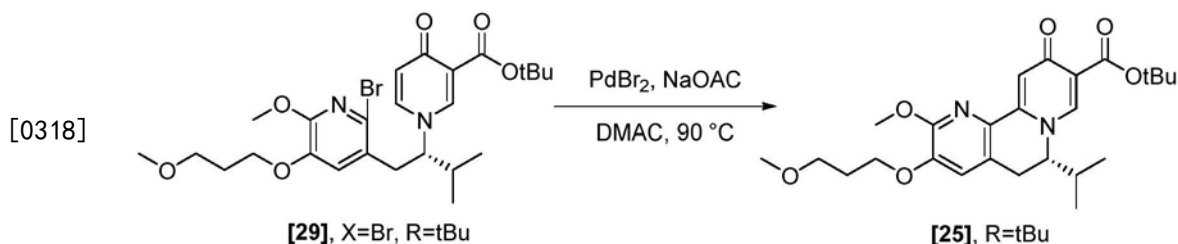
[0313] 向[20], X=Br, Z=Boc的DCM (60mL) 悬浮液添加4N HCl的二噁烷(2.0eq, 6mL), 并将悬浮液在室温下搅拌24h。LCMS指示~85%产物和15%SM。添加另外1.5mL的4N HCl, 并将该体系在室温下搅拌20h。LCMS指示99%产物。添加25mL的饱和NaHCO₃溶液, 以制得游离碱[27], X=Br。将DCM层分离, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并通过溶剂置换成正庚烷(20mL)蒸发。将溶液蒸发至干燥, 以获得[27], X=Br, 为无色油(4.2g, 97.5%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.99 (s, 1H), 4.07 (td, J=6.5, 1.8Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.08 (p, J=6.3Hz, 2H), 1.70 (pd, J=6.8, 4.6Hz, 1H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.99 (dd, J=6.8, 2.5Hz, 6H)。

[0314] 合成(S)-1-(1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯[29], R=tBu。



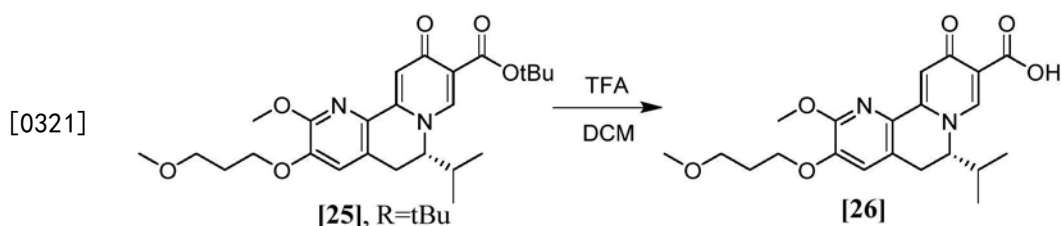
[0316] 将[27], X=Br和4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸叔丁酯[28], R=tBu在EtOH/AcOH 3:1 (v/v, 40mL) 中的溶液在80℃下于带有冷凝器的200mL RBF中加热3h, 然后在室温下18h。LCMS指示相对干净的期望产物。将溶剂蒸发, 然后与20mL EtOH共沸一次。添加MTBE (50mL), 并将混合物用NaHCO₃溶液 (2x30mL) 和水 (30mL) 洗涤, 并蒸发以得到红棕色残余物。将残余物提取在CPME/正庚烷 (100mL, 3:1v/v) 中, 加热至70℃以得到澄清溶液, 缓慢冷却至45℃ (保持3h), 然后缓慢冷却至20℃并搅拌过夜。然后将溶液在冰浴中冷却并过滤。将湿滤饼用CPME/正庚烷 (30mL, 3:1v/v) 洗涤。将物质在35℃下于烘箱中真空干燥18h, 以得到产物[29], R=tBu, 为橙黄色固体 (3.7g, 60.3%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (dd, J=14.6, 11.5Hz, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.98 (p, J=6.4, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0317] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸叔丁酯[25], R=tBu。



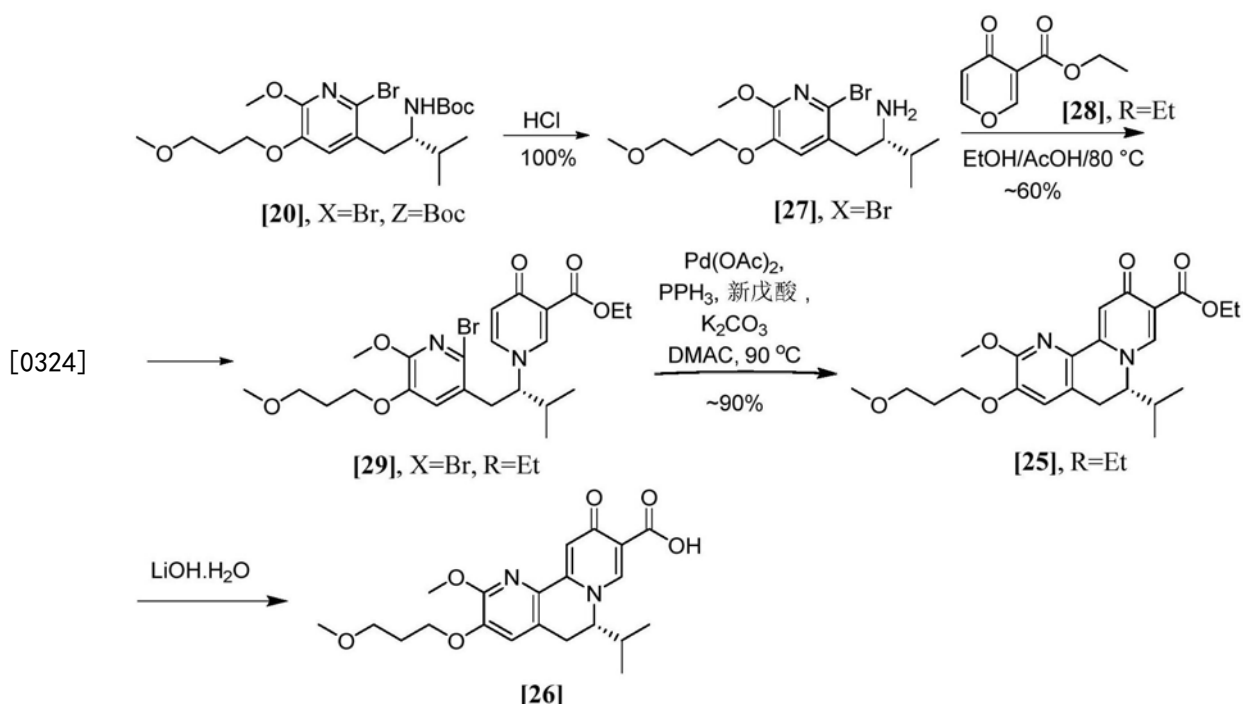
[0319] 将[29], X=Br, R=tBu (500mg, 0.93mmol) 的二甲基乙酰胺 (DMAc) 溶液脱气并用氮气吹扫两次。添加乙酸钠 (152mg, 1.82mmol) 和溴化钯 (13.0mg, 0.05mmol), 脱气并用氮气吹扫。将反应混合物在95℃加热36h, 以获得>95%转化率——通过LCMS。将反应混合物冷却至20℃, 用水 (10mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水洗涤, 并蒸发至干燥, 以得到[25], R=tBu, 为红色油状粗残余物, 将其不经另外纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.57 (td, J=6.0, 1.7Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 5H), 2.15 (p, J=6.4, 2H), 1.57 (m, 10H), 0.95 (m, 3H), 0.83 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0320] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸[26]。



[0322] 向[25], R=tBu (650mg, 1.2mmol) 的二氯甲烷溶液 (7.0mL) 添加三氟乙酸 (2.0mL), 并将混合物在20℃下搅拌20h。LCMS指示>98%产物。浓缩反应混合物, 并将残余物提取在乙酸乙酯 (15mL) 中。添加NaHCO₃水溶液直至达到pH 5-6, 然后分离。将乙酸乙酯层用水 (5mL) 洗涤并蒸发, 并将溶剂置换为乙醇 (2x2mL)。将产物从乙醇结晶, 以得到[26] (100mg, 21%)。

[0323] 实施例6: 根据方案3, 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]。



[0325] 方案21。

[0326] (S)-1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯[29], X=Br, R=Et。

[0327] 将[27], X=Br (16.0g, 44.3mmol) 和4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯[28], R=Et (9.01g, 53.5mmol) 在EtOH/AcOH 7:3 (160mL) 中的溶液在80℃下于带有冷凝器的200mL RBF中加热2小时, 然后冷却至室温。LCMS指示干净的期望产物。将反应混合物蒸发并与25mL EtOH共沸两次。将残余物溶于乙酸乙酯 (120mL), 并将混合物用NaHCO₃溶液 (2x40mL) 和水 (40mL) 洗涤, 并蒸发。将溶剂置换成MTBE (300mL), 加热至70℃以形成澄清溶液, 并缓慢冷却至45℃ (保持3h), 然后缓慢冷却至20℃并搅拌过夜。将该体系在冰浴中冷却并过滤。将滤液用MTBE洗涤, 并在35℃下于烘箱中真空干燥18h, 以得到产物[29], X=Br, R=Et, 为浅橙色固体 (15.0g, 62.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.73 (dd, J=14.7, 11.5Hz, 1H),

2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0328] 合成(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸乙酯[25], R=Et。

[0329] 将[29], R=Et (500mg, 0.93mmol) 的DMAc溶液脱气并用氮气吹扫两次。添加碳酸钾(149mg, 1.08mmol)、乙酸钡(5.0mg, 0.02mmol)、三苯基膦(25mg, 0.1mmol) 和新戊酸(30mg, 0.29mmol), 并将该体系脱气并用氮气吹扫。将反应混合物在65℃下加热40h, 以获得>95%转化率——通过LCMS。添加水(0.5mL) 和N-乙酰基半胱氨酸(100mg), 并将该体系在65℃加热另外2小时。使反应混合物冷却至20℃, 通过CELITE® 过滤, 并用甲苯洗涤。将滤液用10%NaCl溶液(50mL) 稀释, 用甲苯3x8mL萃取, 经无水Na₂SO₄干燥并蒸发。将残余物与MTBE一起粉碎, 过滤并干燥, 以得到[25], R=Et, 为浅橙色固体(0.3g, 69%)。

[0330] (S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸[26]。

[0331] [25], R=Et可以通过用碱(如但不限于LiOH) 和酸(其将所得羧酸盐转化为羧酸) 依次处理而水解成[26], 如本文其它部分所述。

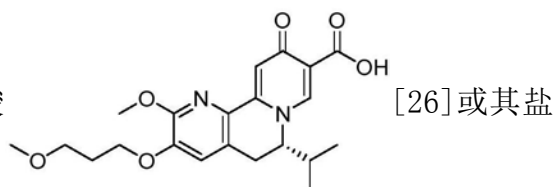
[0332] 本文引用的每一个专利、专利申请和出版物的公开内容特此以其整体通过引用并入本文。尽管已参考具体实施方式公开了本发明, 但虽然, 本领域其他技术人员可以想到本发明的其它实施方式和变型, 而不背离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在被解释为包括所有这种实施方式和等同变型。

[0333] 列举的实施方式:

[0334] 提供以下列举的实施方式, 其编号不应被解释为指定重要性水平。

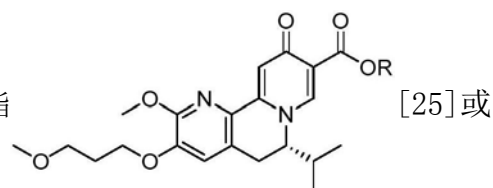
[0335] 实施方式1提供了制备(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-

5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸



或溶剂化物的方法, 该方法包括水解(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧

代-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯



其盐或溶剂化物, 其中R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0336] 实施方式2提供了实施方式1的方法, 其中R是叔丁基或乙基。

[0337] 实施方式3提供了实施方式1-2中任一项的方法, 其中通过使[25] 与酸或碱接触来水解[25]。

[0338] 实施方式4提供了实施方式3的方法, 其中所述酸包括盐酸、硫酸、三氟乙酸和磷酸中的至少一种, 并且所述碱包括LiOH、NaOH和KOH中的至少一种。

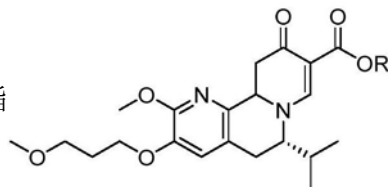
[0339] 实施方式5提供了实施方式3-4中任一项的方法, 其中所述酸或碱与[25] 以约1:1

至约3:1的摩尔比接触。

[0340] 实施方式6提供了实施方式1-5中任一项的方法,进一步包括用酸或碱处理[25]水解产物至pH为约5至约6,以分离游离酸[26],和从包含至少一种醇的溶剂重结晶[26]。

[0341] 实施方式7提供了实施方式1-6中任一项的方法,其中通过包括使脱氢试剂与(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧代-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并

[1,2-h][1,7]萘啉-9-羧酸酯



[24]或其盐或溶剂化物接触的方法

法制备[25],其中R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0342] 实施方式8提供了实施方式7的方法,其中所述脱氢试剂包含2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)、对氯醌、N-溴琥珀酰亚胺、碘和二氧化锰中的至少一种。

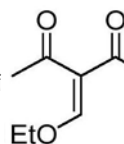
[0343] 实施方式9提供了实施方式7-8中任一项的方法,其中所述脱氢试剂与[24]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

[0344] 实施方式10提供了实施方式7-9中任一项的方法,其中所述脱氢试剂与[24]在约20℃至约80℃的温度下接触。

[0345] 实施方式11提供了实施方式7-10中任一项的方法,其中在脱氢试剂与[24]接触之后,将反应混合物与酸进一步接触约10小时至约30小时。

[0346] 实施方式12提供了实施方式7-11中任一项的方法,其中通过包括使(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啉

[22]或其盐或溶剂化物与2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸烷酯



[23]接触的方法制备

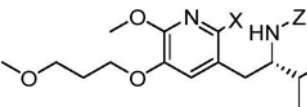
[24],其中R为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0347] 实施方式13提供了实施方式12的方法,其中[22]与[23]以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

[0348] 实施方式14提供了实施方式12-13中任一项的方法,其中[22]与[23]在约20℃至约100℃的温度下接触。

[0349] 实施方式15提供了实施方式12-14中任一项的方法,其中通过包括以下步骤中的至少一个的方法制备[22]:使格氏试剂或烷基锂试剂与受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-

(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



化物接触,其中X选自Cl、Br和I,并且Z是胺保护基团,从而生成活化的中间体;和使活化的中间体与羰基源接触。

[0350] 实施方式16提供了实施方式15的方法,其中Z是包含叔丁氧基羰基(BOC)、碳苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

[0351] 实施方式17提供了实施方式15-16中任一项的方法,其中格氏试剂或烷基锂试剂包含MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl·LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr、和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

[0352] 实施方式18提供了实施方式15-17中任一项的方法,其中羰基源包含二甲基甲酰胺、甲酰基-吗啉和甲酰基-哌啶中的至少一种。

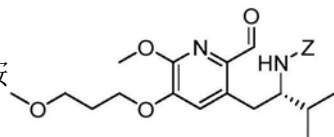
[0353] 实施方式19提供了实施方式15-18中任一项的方法,其中格氏试剂或烷基锂试剂与[20]以约3:2至约5:1的摩尔比接触。

[0354] 实施方式20提供了实施方式15-19中任一项的方法,其中活化的中间体与羰基源以约1:1至约1:5的摩尔比接触。

[0355] 实施方式21提供了实施方式15-20中任一项的方法,其中格氏试剂或烷基锂试剂与[20]在约-80℃至约0℃的温度下接触。

[0356] 实施方式22提供了实施方式15-21中任一项的方法,其中活化的中间体与羰基源在约-80℃至约0℃的温度下接触。

[0357] 实施方式23提供了实施方式15-22中任一项的方法,其中活化的中间体与羰基源接触形成二级中间体,受保护的叔丁基(S)-(1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺

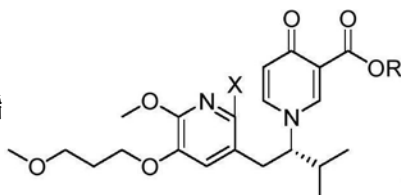


[21]或其盐或溶剂化物,其中Z为

胺保护基团。

[0358] 实施方式24提供了实施方式23的方法,其中[21]在升温至高于约20℃的温度后自发转化为[22]。

[0359] 实施方式25提供了实施方式15-24中任一项的方法,其中通过包括使碱、偶联催化剂和(S)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-氧



代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯

[29]或其盐或溶剂化物接触的方

法制备[25],其中X选自Cl、Br和I,并且R是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基,从而生成反应混合物。

[0360] 实施方式26提供了实施方式25的方法,其中[29]与碱和偶联催化剂在包含二甲基乙酰胺的溶液中接触。

[0361] 实施方式27提供了实施方式25-26中任一项的方法,其中偶联催化剂包含钯。

[0362] 实施方式28提供了实施方式25-27中任一项的方法,其中偶联催化剂进一步包含至少一种钯配位配体。

[0363] 实施方式29提供了实施方式25-28中任一项的方法,其中偶联催化剂包含溴化钯。

[0364] 实施方式30提供了实施方式25-29中任一项的方法,其中偶联催化剂与[29]以约1:10至约1:200的摩尔比接触。

[0365] 实施方式31提供了实施方式25-30中任一项的方法,其中所述碱是乙酸钠。

[0366] 实施方式32提供了实施方式25-31中任一项的方法,其中所述碱与[29]以约1:1至约3:1的摩尔比接触。

[0367] 实施方式33提供了实施方式25-32中任一项的方法,其中[29]与碱和偶联催化剂在约80℃至约100℃的温度下接触。

[0368] 实施方式34提供了实施方式25-33中任一项的方法,其中[29]、碱和偶联催化剂在惰性气氛下接触。

[0369] 实施方式35提供了实施方式25-34中任一项的方法,其中通过包括使(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]或其盐或溶剂化物与4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸酯[28]或其盐或溶剂化物:



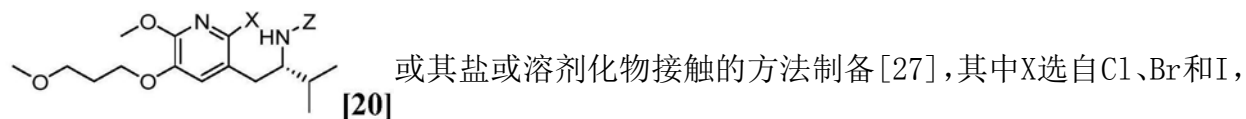
接触的方法制备[29],其中X选自Cl、Br和

I,并且R是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或苄基。

[0370] 实施方式36提供了实施方式35的方法,其中[27]与[28]在包含摩尔比为约3:1的乙醇和乙酸的溶剂中接触。

[0371] 实施方式37提供了实施方式35-36中任一项的方法,其中[27]与[28]在约20℃至约100℃的温度下接触。

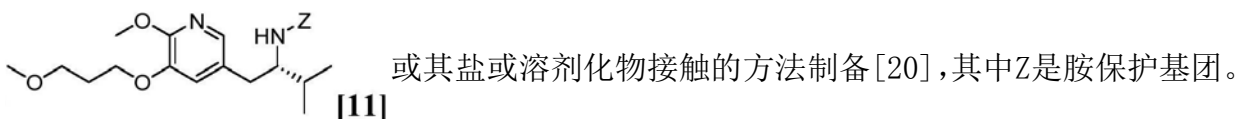
[0372] 实施方式38提供了实施方式35-37中任一项的方法,其中通过包括使酸与受保护的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



并且Z为胺保护基团,从而形成包含[27]的盐的反应混合物。

[0373] 实施方式39提供了实施方式38的方法,进一步包括使反应混合物与碱接触,以生成游离碱[27]。

[0374] 实施方式40提供了实施方式15-39中任一项的方法,其中通过包括使卤化剂与受保护的(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



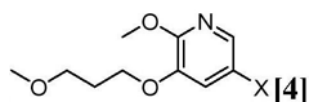
[0375] 实施方式41提供了实施方式40的方法,其中Z是包含叔丁氧基羰基(BOC)、碳苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

[0376] 实施方式42提供了实施方式40-41中任一项的方法,其中卤化剂包含N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴化吡啶~~胺~~/DMF、N-碘琥珀酰亚胺(NIS)和N-氯琥珀酰亚胺(NCS)中的至少一种。

[0377] 实施方式43提供了实施方式40-42中任一项的方法,其中卤化剂与[11]在包含二氯甲烷、氯仿、环戊基甲基醚和二甲基甲酰胺中的至少一种的溶液中接触。

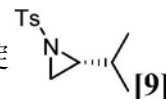
[0378] 实施方式44提供了实施方式40-43中任一项的方法,其中卤化剂与[11]在约20℃至约40℃的温度下接触。

[0379] 实施方式45提供了实施方式40-44中任一项的方法,其中[11]通过包括以下步骤中的至少一个的方法来制备:使5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶

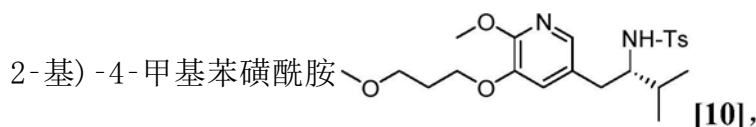


或其盐或溶剂化物和格氏或烷基锂试剂接触,其中X选自Cl、Br和I,

从而形成反应性中间体;使该反应性中间体、(R)-2-异丙基-1-甲苯磺酰吡啶

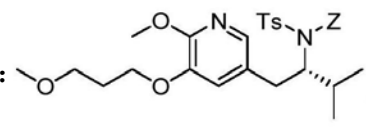


和铜盐接触,从而形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-



Z=H;使[10],Z=H和胺保护基团前

体接触,从而形成受保护的(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基

丁-2-基)-4-甲基苯磺酰胺:  其中Z是胺保护基团;和从[10]

除去甲苯磺酸基(Ts),以产生[11]。

[0380] 实施方式46提供了实施方式45的方法,其中格氏或烷基锂试剂包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl·LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

[0381] 实施方式47提供了实施方式45-46中任一项的方法,其中铜盐包含CuI、CuBr、CuBr·Me₂S和CuCN中的至少一种。

[0382] 实施方式48提供了实施方式45-47中任一项的方法,其中胺保护基团前体包含叔丁氧基羰基(BOC)酐、碳苄氧基(Cbz)酐和任选地取代的苄基氯中的至少一种。

[0383] 实施方式49提供了实施方式45-48中任一项的方法,其中Z是包含叔丁氧基羰基(BOC)、碳苄氧基(Cbz)和任选地取代的苄基中的至少一种的保护基团。

[0384] 实施方式50提供了实施方式45-49中任一项的方法,其中[4]和格氏或烷基锂试剂以约1:1.1至约1:2的摩尔比接触。

[0385] 实施方式51提供了实施方式45-50中任一项的方法,其中[4]和格氏或烷基锂试剂在约0℃至约50℃的温度下接触。

[0386] 实施方式52提供了实施方式45-51中任一项的方法,其中反应性中间体和[9]以约1:0.50至约1:1的摩尔比接触。

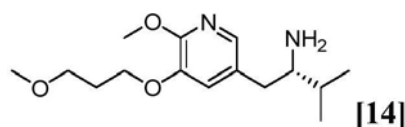
[0387] 实施方式53提供了实施方式45-52中任一项的方法,其中反应性中间体和铜盐以约20:1至约10:1的摩尔比接触。

[0388] 实施方式54提供了实施方式45-53中任一项的方法,其中反应性中间体、[9]和铜盐在约20℃至约50℃的温度下接触。

[0389] 实施方式55提供了实施方式45-54中任一项的方法,其中[10],Z=H与胺保护基团前体以约1:1至约1:4的摩尔比接触。

[0390] 实施方式56提供了实施方式45-55中任一项的方法,其中通过使[10]与碘和镁金属接触而除去[10]中的甲苯磺酸基。

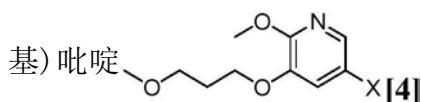
[0391] 实施方式57提供了实施方式45-56中任一项的方法,其中通过包括使未保护的(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



或其盐或溶剂化物与胺保护基团前体接触的方法制备[11]。

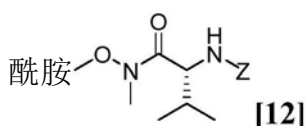
[0392] 实施方式58提供了实施方式57的方法,其中胺保护基团前体包含叔丁氧基羰基(BOC)酐、苄氧基(Cbz)酐和任选地取代的苄基氯中的至少一种。

[0393] 实施方式59提供了实施方式57-58中任一项的方法,其中[14]通过包括以下步骤中的至少一个的方法来制备:使第一格氏或烷基锂试剂与5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



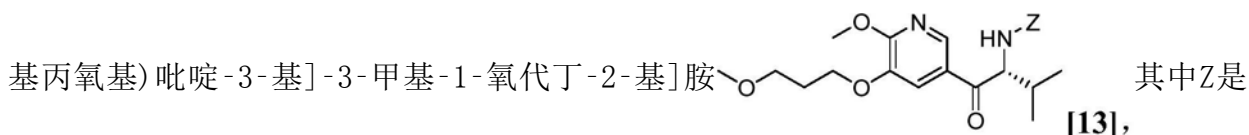
或其盐或溶剂化物接触,从而形成第一反应性中间体,其中X

选自Cl、Br和I;使第二格氏或烷基锂试剂与受保护的(R)-2-氨基-N-甲氧基-N,3-二甲基丁



接触,其中Z是胺保护基团,从而形成第二反应性中间体;使第一反应

性中间体与第二反应性中间体接触,从而形成受保护的N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]胺



其中Z是

胺保护基团;和使[13]与还原剂接触以产生[14]。

[0394] 实施方式60提供了实施方式59的方法,其中第一格氏或烷基锂试剂与第二格氏或烷基锂试剂独立地包含MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl和正丁基锂的混合物、MeMgCl、MeMgBr和环己基氯化镁氯化锂中的至少一种。

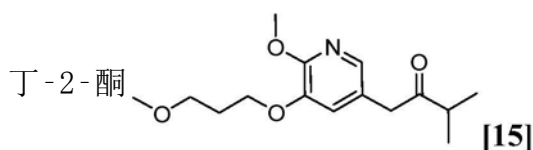
[0395] 实施方式61提供了实施方式59-60中任一项的方法,其中[4]与第一格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

[0396] 实施方式62提供了实施方式59-61中任一项的方法,其中[12]与第二格氏或烷基锂试剂以约1:1至约1:2的摩尔比接触。

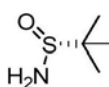
[0397] 实施方式63提供了实施方式59-62中任一项的方法,其中还原剂包含镓盐和甲硅烷基氢化物、钨源和铂源中的至少一种。

[0398] 实施方式64提供了实施方式59-63中任一项的方法,其中[13]与还原剂的接触在约20℃至约100℃的温度下发生。

[0399] 实施方式65提供了实施方式57-58中任一项的方法,其中[14]通过包含以下步骤中的至少一个的方法来制备:(a)使1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基

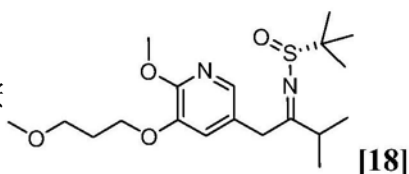


或其盐或溶剂化物、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



和路易斯酸在允许形成(R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基

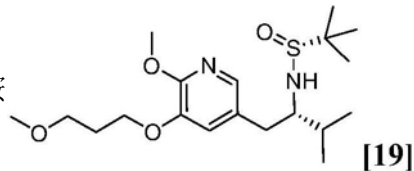
甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



的条件下接触;使

[18]与还原剂在允许形成(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-

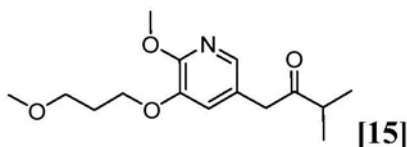
甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



的条件下接触;使

[19]与酸接触,因此形成[14]或其盐或溶剂化物;或(b)使1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧

基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮

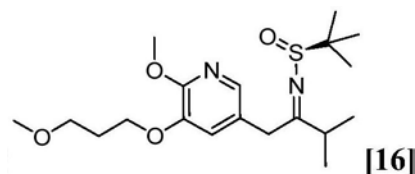


或其盐或溶剂化物、(S)-2-

甲基丙烷-2-亚磺酰胺

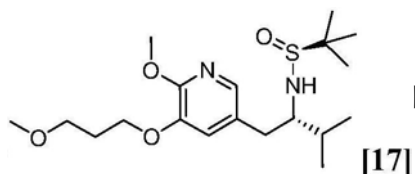


和路易斯酸在允许形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



的条件下接触;使[16]与还原剂在允许形成(S)-N-((S)-1-

(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



的条件下接触;使[17]与酸接触,因此形成[14]或其盐或溶剂

化物。

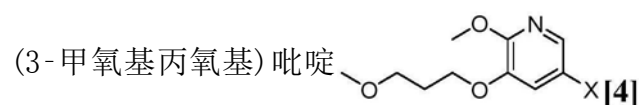
[0400] 实施方式66提供了实施方式65的方法,其中还原剂包含二异丁基氢化铝(DIBAL-H)。

[0401] 实施方式67提供了实施方式65-66中任一项的方法,其中所述酸是包含HCl的溶液。

[0402] 实施方式68提供了实施方式65-67中任一项的方法,其中[16]或[18]与还原剂以约1:2至约1:4的摩尔比接触。

[0403] 实施方式69提供了实施方式65-68中任一项的方法,其中[16]或[18]与还原剂在约-20℃以下的温度下接触。

[0404] 实施方式70提供了实施方式65-69中任一项的方法,其中通过使5-X-2-甲氧基-3-



或其盐或溶剂化物与3-甲基丁-2-酮和碱接

触来制备[15]或其盐或溶剂化物,其中X选自Cl、Br和I。

[0405] 实施方式71提供了实施方式70的方法,其中所述碱包含醇盐。

[0406] 实施方式72提供了实施方式70-71中任一项的方法,其中使[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和碱进一步与偶联催化剂接触。

[0407] 实施方式73提供了实施方式70-72中任一项的方法,其中偶联催化剂包含钯络合物和钯配位配体。

[0408] 实施方式74提供了实施方式70-73中任一项的方法,其中偶联催化剂包含 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)。

[0409] 实施方式75提供了实施方式70-74中任一项的方法,其中钯络合物相对于[4]的摩尔比为约1:10至约1:200。

[0410] 实施方式76提供了实施方式70-75中任一项的方法,其中[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和碱在约20℃至约40℃的温度下接触。

[0411] 实施方式77提供了实施方式70-76中任一项的方法,其中[4]或其盐或溶剂化物、3-甲基丁-2-酮和碱与偶联催化剂在约60℃至约100℃的温度下接触。