



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107108472 B

(45)授权公告日 2020.03.13

(21)申请号 201580070869.6

CN 103180295 A, 2013.06.26, 全文.

(22)申请日 2015.10.23

US 3239499 A, 1966.03.08, 全文.

(65)同一申请的已公布的文献号

WO 2010126607 A2, 2010.11.04, 全文.

申请公布号 CN 107108472 A

WO 2012047907 A1, 2012.04.12, 全文.

(43)申请公布日 2017.08.29

Joseph J. Hlavka等. The 6-Deoxytetracyclines. IV. A Photochemical Displacement of a Diazonium Group.《The Journal of Organic Chemistry》.1962, 第27卷(第10期), 第3674–3675页.

(30)优先权数据

Mark L. Nelson等. Versatile and Facile Synthesis of Diverse Semisynthetic

62/067,697 2014.10.23 US

Tetracycline Derivatives via Pd-Catalyzed Reactions.《J. Org. Chem.》.2003, 第68卷第5838–5851页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

Tobias Ritter等. carbon-fluorine bond formation for the synthesis of aryl fluorides.《synthesis》.2010,(第11期), 第1804–1821页.

2017.06.23

Kenneth K. Laali等

(86)PCT国际申请的申请数据

. Fluorodediazoniation in ionic liquid solvents: new life for the Balz-Schiemann reaction.《Journal of Fluorine Chemistry》.2001, 第107卷第31–34页.

PCT/US2015/057167 2015.10.23

Kenneth L. Kirk等. Photochemical Schiemann reaction in ionic liquids.《Journal of Fluorine Chemistry》.2007, 第128卷第674–678页.

(87)PCT国际申请的公布数据

审查员 吴俊威

W02016/065290 EN 2016.04.28

权利要求书8页 说明书51页

(73)专利权人 四相制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 张武炎 D·拉弗兰斯

M·P·罗恩

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 马慧

(51)Int.Cl.

C07C 237/26(2006.01)

C07C 231/12(2006.01)

(续)

(56)对比文件

CN 102177134 A, 2011.09.07, 全文.

CN 102596898 A, 2012.07.18, 全文.

(54)发明名称

盐、六氟砷酸盐或六氟硅酸盐或其盐、溶剂合物或组合的悬浮液加热,以提供C7-氟取代的四环素,或其盐,溶剂合物或组合。在另一个实施方案中,提供了一种光解氟化,其中照射包含离子液体和C7-重氮取代的四环素四氟硼酸盐、六氟磷酸盐、六氟砷酸盐或六氟硅酸盐或其盐、溶剂合物或组合的溶液,以提供C7-氟取代的四环素或其盐,溶剂合物或组合。

半合成方法

(57)摘要

B 本文提供了将C7-氨基取代的四环素转化为C7-氟取代的四环素的改进方法,以及由这些方法生产或用于这些方法的中间体。在一个实施方案中,提供了一种热氟化方法,其中将包含非极性有机溶剂和C7-重氮取代的四环素六氟磷酸

[转续页]

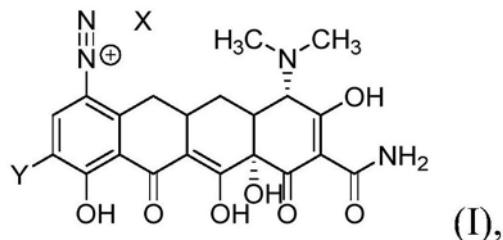
[接上页]

(51)Int.Cl.

C07D 295/15(2006.01)

C07C 245/20(2006.01)

1. 结构式I表示的化合物：



或其盐，其中：

X为PF₆⁻；

Y选自由以下组成的组：氢、卤素、硝基、-(C₁-C₇)烷基、碳环基、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m- (C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m- (C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m- (C₁-C₄)亚烷基-芳基，其中：

每个R^A和R^B独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇)烷基、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₀-C₆)亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆)亚烷基-芳基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂芳基、-S(O)_m-(C₁-C₆)烷基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-碳环基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-芳基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂环基和-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂芳基；或

R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₆)烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基，或者

R^D和R^E与它们所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基，其中由R^D和R^E形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

R^F选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇)烷基、碳环基、芳基和杂芳基；并且

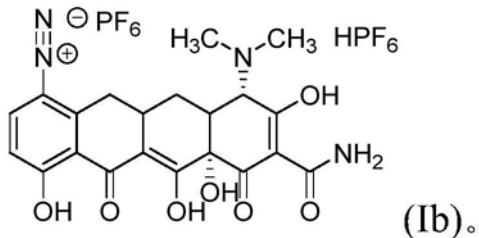
m为0、1或2，其中：

每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、=O、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(氟-取代的-(C₁-C₄)烷基)、-S(O)_m-(C₁-C₄)烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN；

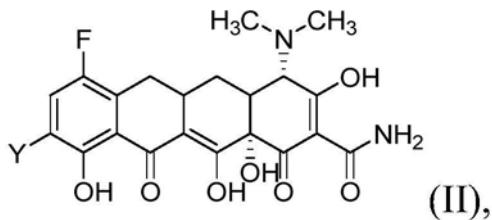
由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、氟取代的-(C₁-C₄)烷基、-S(O)_m-(C₁-C₄)烷基、和-N(R^G)(R^G)，其中

每个R^G为氢或(C₁-C₄)烷基，其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、和(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)烷基。

2. 权利要求1的化合物,其由结构式Ib表示:



3. 一种制备由结构式II表示的化合物:



或其盐,其中:

Y选自由以下组成的组:氢、卤素、硝基、-(C₁-C₇)烷基、碳环基、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-OR^A、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基其中:

每个R^A和R^B独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₀-C₆)亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆)亚烷基-芳基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂芳基、-S(0)_m-(C₁-C₆)烷基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(0)_m-碳环基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(0)_m-芳基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(0)_m-杂环基和-(C₀-C₄)亚烷基-S(0)_m-杂芳基;或

R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;

每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₆)烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基,或

R^D和R^E与它们所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基,其中由R^D和R^E形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;

R^F选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、碳环基、芳基和杂芳基;并且

m为0、1或2,其中:

每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、=O、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-O-(C₁-C₄)烷基、-C(0)-(C₁-C₄)烷基、-C(0)-(氟-取代的-(C₁-C₄)烷基)、-S(0)_m-(C₁-C₄)烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN;

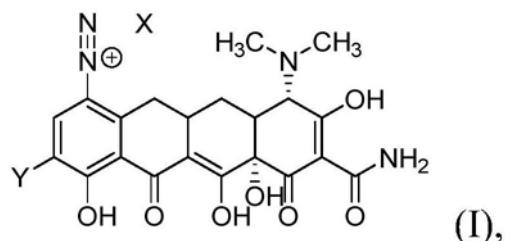
由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-

(C₁-C₄) 烷基、氟-取代的-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)_m-(C₁-C₄) 烷基、和-N(R^G)(R^G)，其中

每个R^G为氢或(C₁-C₄)烷基,其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:- (C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、和(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)烷基,

该方法包括：

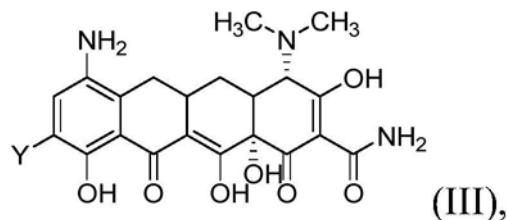
在95°C至200°C的温度下,加热包含非极性有机溶剂和结构式I化合物:



或其盐的悬浮液，其中X为 PF_6^- ；并且Y如针对结构式II化合物所定义，其中所述非极性有机溶剂是全氟化溶剂，

以提供结构式II的化合物或其盐。

4. 根据权利要求3所述的方法，还包括重氮化结构式III的化合物：

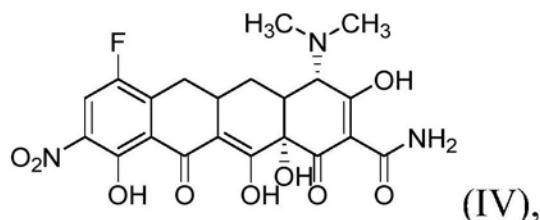


或其盐，其中Y如针对结构式II化合物所定义，其中当Y为-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、或-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)时，R^A和R^B中的至少一者不为氢，

以提供结构式I化合物，或其盐。

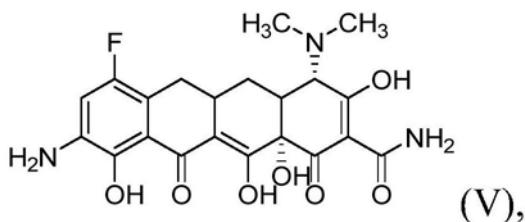
5. 权利要求3的方法，其中Y为氢。

6. 权利要求5所述的方法,还包括硝化结构式II的化合物或其盐以提供具有硝基的结构式IV化合物:



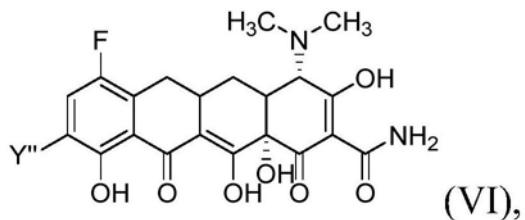
或其端。

7. 权利要求6的方法,还包括还原结构式IV化合物或其盐的硝基,以提供结构式V的化合物:



或其盐。

8. 权利要求7所述的方法，还包括官能化结构式V的化合物或其盐的伯氨基，以提供式(VI)的化合物：



或其盐，其中：

Y"选自由以下组成的组:

-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基，其中：

当Y''为-N(R^A)(R^B)时,R^A和R^B中的至少一者不为氢;

R^A 和 R^B 各自独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₀-C₆)亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆)亚烷基-芳基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂芳基、-S(O)_m-(C₁-C₆)烷基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-碳环基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-芳基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂环基和-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂芳基;或者

R^A 和 R^B 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₆)烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基;或

R^D 和 R^E 与它们所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基,其中由 R^D 和 R^E 形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;

R^F 选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇) 烷基、碳环基、芳基和杂芳基；并且

m 为0、1或2，其中：

每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $O-(C_1-C_4)$ 烷基、卤素-取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、卤素-取代的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(F-$ 取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基)、 $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(R^G)(R^G)$ 、和CN：

由 R^A 、 R^B 、 R^D 和 R^E 表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自

由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、氟取代的-(C₁-C₄)烷基、-S(O)_m-(C₁-C₄)烷基、和-N(R^G)(R^G)，其中

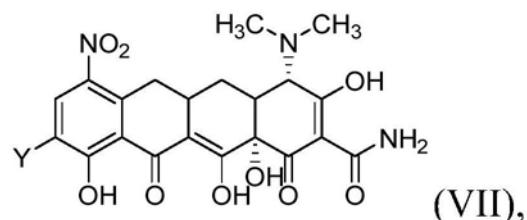
每个R^G为氢或(C₁-C₄)烷基，其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、和(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)烷基。

9. 权利要求4所述的方法，其中Y选自由以下组成的组：

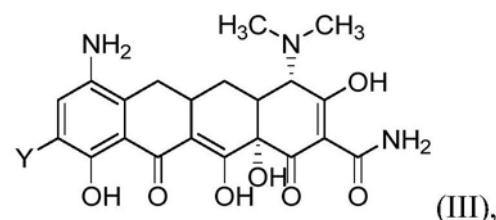
-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基，其中当Y为-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)或-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)时，R^A和R^B中的至少一者不为氢。

10. 权利要求9的方法，其中Y为-N(H)-C(O)-CH₂-吡咯烷-1-基。

11. 权利要求9或10的方法，还包括还原结构式VII化合物：

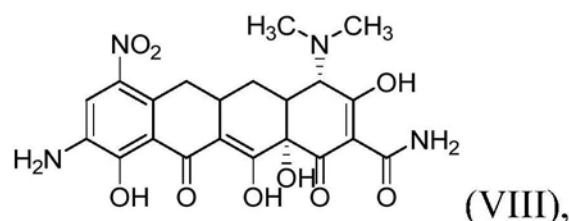


或其盐的硝基，以形成结构式III的化合物：



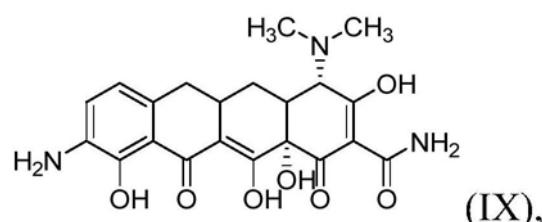
或其盐。

12. 权利要求11的方法，还包括官能化结构式VIII化合物：



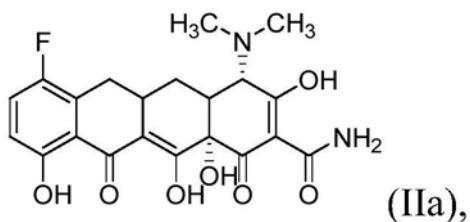
或其盐，以形成结构式VII的化合物，或其盐。

13. 权利要求12的方法，还包括硝化结构式IX化合物：



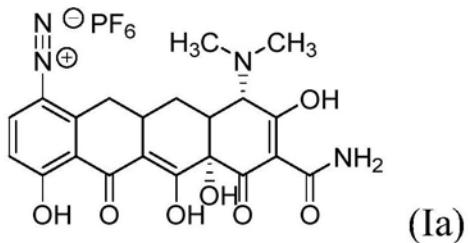
或其盐,以形成结构式VIII的化合物,或其盐。

14. 权利要求3所述的方法,其中所述方法包括制备由结构式IIa表示的化合物:



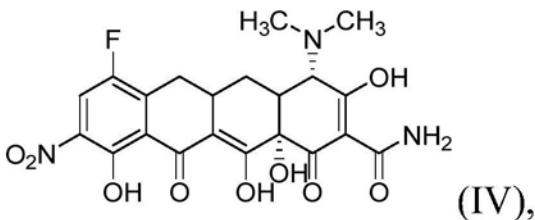
或其盐的方法,所述方法包括:

在120℃至160℃的温度下,加热包含所述全氟化有机溶剂和结构式Ia化合物:



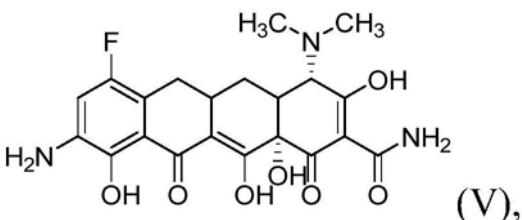
或其盐的悬浮液,以提供结构式IIa的化合物或其盐。

15. 根据权利要求14所述的方法,还包括硝化结构式IIa的化合物或其盐,以提供结构式IV的化合物:



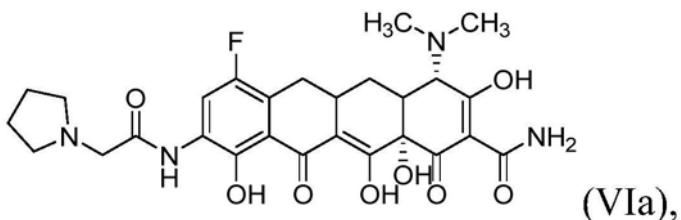
或其盐。

16. 权利要求15的方法,还包括还原结构式IV化合物或其盐的硝基,以提供结构式V的化合物:



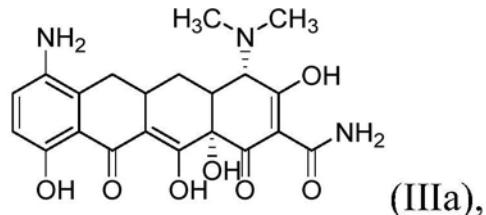
或其盐。

17. 权利要求16的方法,还包括官能化结构式V化合物或其盐的伯氨基,以提供式(VIa)化合物:



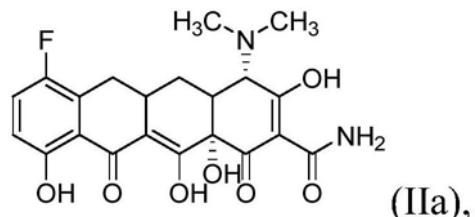
或其盐。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的方法,还包括重氮化结构式IIIa的化合物:



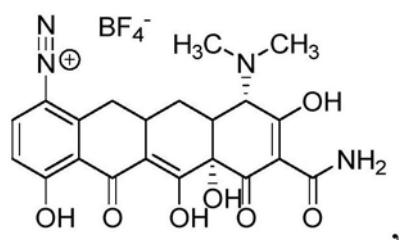
或其盐,以提供结构式Ia的化合物或其盐。

19. 一种制备由结构式IIa表示的化合物:



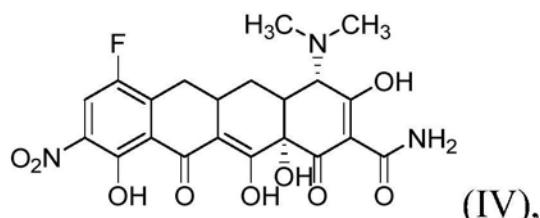
或其盐的方法,所述方法包括:

照射包含包括1,3-二烷基咪唑鎓的离子液体和如下结构式的化合物:



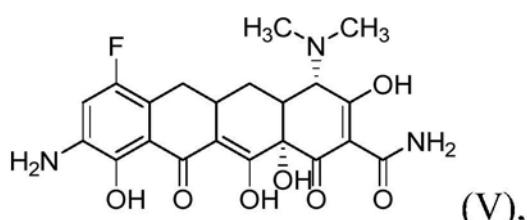
或其盐的溶液,以提供结构式IIa的化合物或其盐。

20. 根据权利要求19所述的方法,还包括硝化结构式IIa化合物或其盐,以提供结构式IV的化合物:



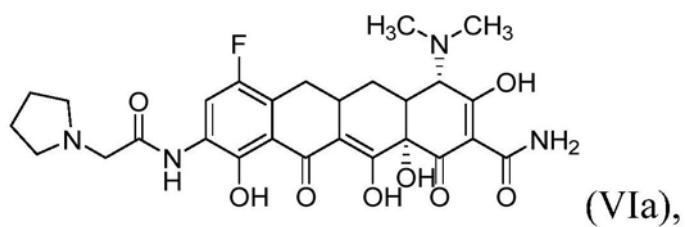
或其盐。

21. 权利要求20的方法,还包括还原结构式IV化合物或其盐的硝基,以提供结构式V的化合物:



或其盐。

22. 如权利要求21所述的方法,还包括官能化结构式V化合物或其盐的伯氨基,以得到式(VIa)化合物:



或其盐。

23. 如权利要求19所述的方法,其中所述离子液体选自1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐(BMIM.BF₄)、1-丁基-2,3-二甲基咪唑鎓四氟硼酸盐和1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐。

半合成方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年10月23日提交的美国临时申请No. 62/067,697的权益。上述申请的全部教导通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 埃拉伐林(Eravacyline)是一种四环素抗生素,已在人体中证明其对极多种的多药物抗性的革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌和厌氧细菌具有广谱活性。在I期和II期临床试验中,埃拉伐林也显示出良好的安全性和耐受性。鉴于其有吸引力的药理学特征,埃拉伐林的合成路线,特别是导致适量埃拉伐林用于药物开发和制备的合成路线,正变得越来越重要。

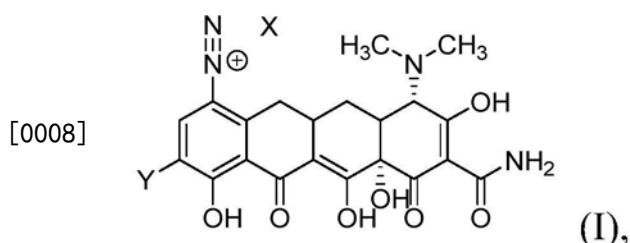
[0004] 如国际公开号WO 2010/017470中所述,由7-氟山环素——另一种四环素——便利地合成了埃拉伐林。进而,7-氟山环素可以由市售的7-氨基山环素或其受保护的衍生物合成。然而,已经报道很少将C7-氨基取代的四环素如7-氨基山环素转化为C7-氟取代的四环素如7-氟山环素的方法,并且这些方法不适合以生产规模使用。

[0005] 因此,需要改进的方法,特别是改进的生产规模方法,用于将C7-氨基取代的四环素转化为C7-氟取代的四环素。

发明内容

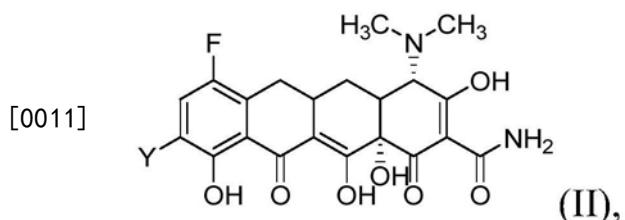
[0006] 本文提供了经改进的将C7-氨基取代的四环素转化为C7-氟取代的四环素的方法,以及由这些方法生产的或用于其中的中间体。

[0007] 一个实施方案是由结构式I表示的化合物:

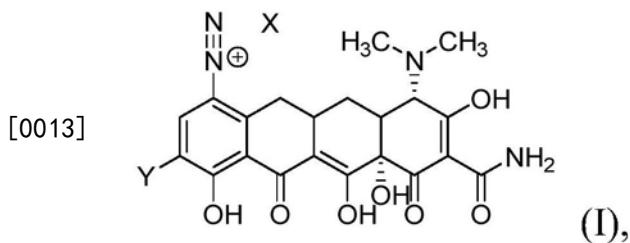


[0009] 或其盐、溶剂合物或组合,其中变量的值如本文所述和定义。

[0010] 另一个实施方案是通过热氟化制备由结构式II表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法:

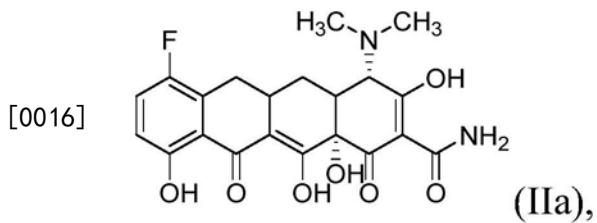


[0012] 该方法包括在约95°C至约200°C的温度下加热包含非极性有机溶剂和结构式I化合物或其盐、溶剂合物或组合的悬浮液:

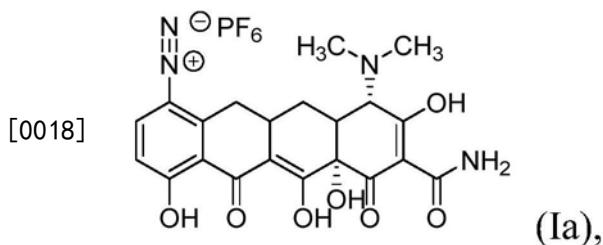


[0014] 以提供结构式II化合物或其盐、溶剂合物或组合。变量的值如本文所述和定义。

[0015] 另一个实施方案是制备由结构式IIa表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法：

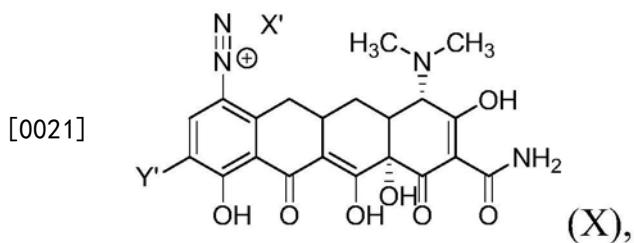


[0017] 所述方法包括在约120℃至约160℃的温度下加热包含全氟化有机溶剂和结构式Ia化合物或其盐、溶剂合物或组合的悬浮液：



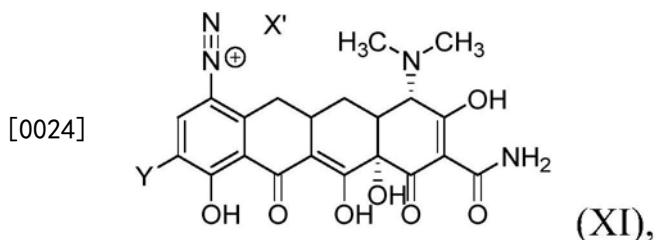
[0019] 以提供结构式IIa的化合物或其盐、溶剂合物或组合。

[0020] 另一个实施方案是由结构式X表示的化合物：



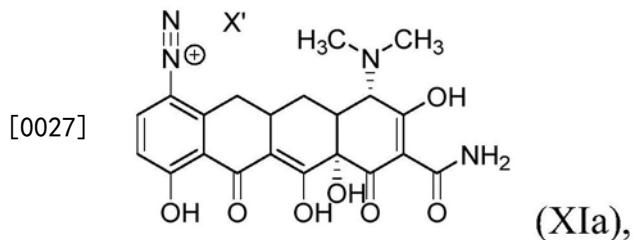
[0022] 或其盐、溶剂合物或组合，其中变量的值如本文所定义和描述。

[0023] 另一个实施方案是通过光解氟化制备由结构式II表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法。该方法包括照射包含离子液体和结构式XI化合物或其盐、溶剂合物或组合的溶液：



[0025] 以提供结构式II的化合物或其盐、溶剂合物或组合。变量的值如本文所述和定义。

[0026] 另一个实施方案是制备由结构式IIa表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法，该方法包括照射包含离子液体和结构式XIa化合物或其盐、溶剂合物或组合的溶液：



[0028] 以提供结构式IIa的化合物或其盐、溶剂合物或组合。变量的值如本文所述和定义。

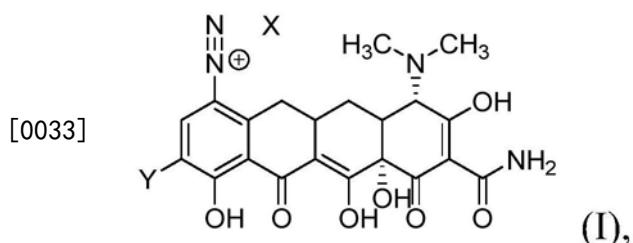
[0029] 本文所述的氟化方法使得能够以工厂规模从7-氨基取代的四环素如7-氨基山环素生产7-氟取代的四环素如7-氟山环素，并且相对于将C7-氨基取代的四环素例如7-氨基山环素转化为C7-氟取代的四环素如7-氟山环素的已知方法有着极大改进。特别地，本文所述的方法显著提高了氟化反应的产率和纯度，并且使得可以持续获得含有少于约5%的不期望的7-H四环素副产物的C7-氟取代的四环素。氟化反应的提高的纯度使得例如无需对高纯度7-氟山环素进行色谱分离，这进而在随后的硝化步骤中会产生高产率的7-氟-9-硝基山环素。

具体实施方式

[0030] 以下描述本发明的示例性实施方案。

[0031] 化合物、盐和溶剂合物

[0032] 第一实施方案是由结构式I表示的化合物：



[0034] 或其盐、溶剂合物或组合，其中：

[0035] X是 PF_6^- 、 AsF_6^- 或 HSiF_6^- ；

亚烷基-碳环基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基), 其中:

[0037] 每个R^A和R^B独立地选自由以下组成的组: 氢、(C₁-C₇) 烷基、-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₀-C₆) 亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-芳基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂芳基、-S(O)_m-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-碳环基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-芳基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-杂环基和-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-杂芳基; 或者

[0038] R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基, 其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;

[0039] 每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组: 氢、(C₁-C₆) 烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基, 或者

[0040] R^D和R^E与它们所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基, 其中由R^D和R^E形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;

[0041] R^F选自由以下组成的组: 氢、(C₁-C₇) 烷基、碳环基、芳基和杂芳基; 并且

[0042] m为0、1或2, 其中:

[0043] 每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、-(C₁-C₄) 烷基、-OH、=O、-O-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 亚烷基-O-(C₁-C₄) 烷基、卤素-取代的-(C₁-C₄) 烷基、卤素-取代的-O-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)-(氟取代的-(C₁-C₄) 烷基)、-S(O)_m-(C₁-C₄) 烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN;

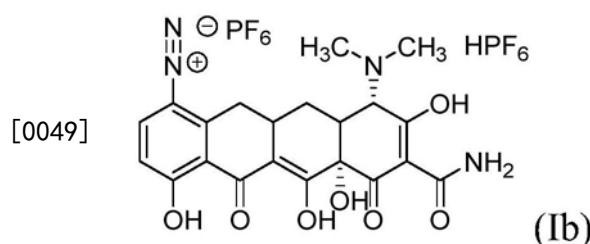
[0044] 由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、-(C₁-C₄) 烷基、-OH、-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₄) 亚烷基-O-(C₁-C₄) 烷基、氟取代的-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)_m-(C₁-C₄) 烷基、和-N(R^G)(R^G), 其中

[0045] 每个R^G是氢或(C₁-C₄) 烷基, 其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: -(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄) 烷基、和(C₁-C₄) 烷基-O-(C₁-C₄) 烷基。

[0046] 在第一实施方案的第一方面, X是PF₆⁻。剩余变量的值和替代值如第一实施例中所定义。

[0047] 在第一实施方案的第二方面, Y是氢。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其第一方面所限定。

[0048] 在第一实施方案的第三方面, 结构式I的化合物由结构式Ib:



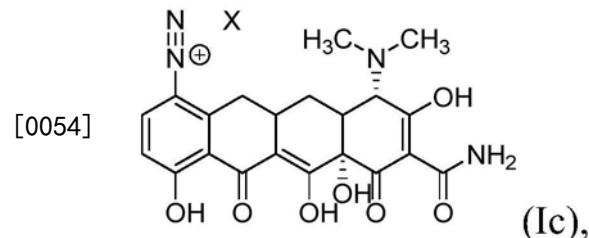
[0050] 或其溶剂合物表示。

[0051] 在第一实施方案的第四方面, Y选自由以下组成的组: -N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-

C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(0) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(0) _n-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其第一方面至第三方面所定义。

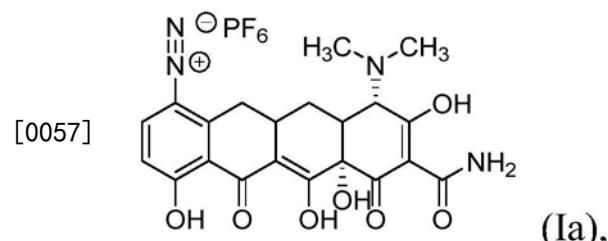
[0052] 在第一实施方案的第五方面,Y是-N(H)-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其第一方面至第四方面中所定义。

[0053] 在第一实施方案的第六方面,化合物由结构式Ic:



[0055] 或其盐、溶剂合物或组合表示。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其第一至第五方面中所定义。

[0056] 在第一实施方案的第七方面,化合物由结构式Ia:



[0058] 或其盐、溶剂合物或组合表示。

[0059] 第二实施方案是由结构式I表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合,其中Y是-N(R^F)-C(0)-CH₂-N(R¹)(R²),其中:

[0060] R¹和R²各自独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₇)烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、芳基(C₁-C₄)烷基、芳基氧基(C₁-C₄)烷基、芳基硫基(C₁-C₄)烷基、芳基亚磺酰基(C₁-C₄)烷基、芳基磺酰基(C₁-C₄)烷基、和-O-(C₁-C₇)烷基;或者

[0061] R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成单环杂芳基或双环杂芳基,或单环杂环、稠合双环杂环、桥连双环杂环或螺二环杂环,其中所述杂芳基或杂环任选地含有一个或两个独立地选自N、O和S的另外的杂原子,其中

[0062] 由R¹和R²表示的基团中的每个烷基、环烷基、烷氧基和环烷氧基部分和由NR¹R²一起表示的每个杂环任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组:(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、和-N(R³)(R⁴);和

[0063] 由R¹和R²表示的基团中的每个芳基、芳氧基、芳基硫基、芳基亚磺酰基和芳基磺酰基部分和由NR¹R²表示的每个杂芳基一起任选被一个或多个独立地选自以下的组的取代基取代:(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、-S-(C₁-C₄)烷基、-S(0)(C₁-C₄)烷基、-S(0)₂(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-N(R³)(R⁴);-CN、卤代(C₁-C₄)烷基、和卤代(C₁-C₄)烷氧基;并且

[0064] R³和R⁴各自独立地选自由-H和(C₁-C₄)烷基组成的组,其中由R³和R⁴表示的(C₁-C₄)

烷基任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、-OH、(C₁—C₄) 烷氧基、和(C₁—C₄) 烷基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面所定义。

[0065] 在第二实施方案的第一方面，R¹是氢或(C₁—C₄) 烷基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案所定义。

[0066] 在第二实施方案的第二方面，R¹选自由以下组成的组：氢、甲基和乙基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一方面所定义。

[0067] 在第二实施方案的第三个方面，R²选自由以下组成的组：(C₁—C₇) 烷基、(C₃—C₆) 环烷基(C₁—C₄) 烷基、(C₁—C₇) 烷氧基(C₁—C₄) 烷基、苯基、苯基(C₁—C₄) 烷基、(C₃—C₆) 环烷基和卤代(C₁—C₄) 烷基，其中由R²表示的基团中的每个烷基、烷氧基和环烷基部分任选地被一个或多个独立地选自由(C₁—C₄) 烷基和卤素组成的组的取代基取代；并且由R²表示的基团中的每个苯基部分任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、(C₁—C₄) 烷氧基、(C₁—C₄) 烷氧基(C₁—C₄) 烷基、-CN、卤代(C₁—C₄) 烷基、和卤代(C₁—C₄) 烷氧基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一或第二方面所定义。

[0068] 在第二实施方案的第四个方面，R²选自由以下组成的组：环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、苯基、苄基、-(CH₂)₂-O-CH₃、-(CH₂)₃-OCH₃、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂-CF₃、-(CH₂)₂-CH₂F、和-(CH₂)_nCH₃；n为0、1、2、3、4、5或6；其中由R²表示的苯基或苄基任选被一个或两个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、(C₁—C₄) 烷氧基、(C₁—C₄) 烷氧基(C₁—C₄) 烷基、-CN、卤代(C₁—C₄) 烷基、和卤代(C₁—C₄) 烷氧基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第三方面中所定义。

[0069] 在第二实施方案的第五方面，R²选自由以下组成的组：环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH₂)₂-O-CH₃、-C(CH₃)₃、

[0070] -CH(CH₃)₂、-CH₂-CF₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₃和-CH₂CH₃。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第四方面中所定义。

[0071] 在第二实施方案的第六方面，R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成单环杂芳基或双环杂芳基、或单环杂环、稠合双环杂环、桥连双环杂环或螺二环杂环，其中所述杂芳基或杂环任选地含有一个选自N、O和S的另外的杂原子；所述杂环任选地由一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、-OH、(C₁—C₄) 烷氧基、(C₁—C₄) 烷硫基、(C₁—C₄) 烷基亚磺酰基、(C₁—C₄) 烷基磺酰基、(C₁—C₄) 烷氧基(C₁—C₄) 烷基、和-N(R³)(R⁴)；并且所述杂芳基任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、-OH、(C₁—C₄) 烷氧基、-S-(C₁—C₄) 烷基、-S(O)(C₁—C₄) 烷基、-S(O)₂(C₁—C₄) 烷基、(C₁—C₄) 烷氧基(C₁—C₄) 烷基、-N(R³)(R⁴)、-CN、卤代(C₁—C₄) 烷基、和卤代(C₁—C₄) 烷氧基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第五方面所定义。

[0072] 在第二实施方案的第七方面中，R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成选自由以下组成的组的杂环：氮杂环丁烷、吡咯烷、吗啉、哌啶、八氢环戊二烯并[c]吡咯、异吗啉、和氮杂双环[3.1.0]己烷，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁—C₄) 烷基、卤素、-OH、(C₁—C₄) 烷氧基、-S-(C₁—C₄) 烷基、-S(O)(C₁—C₄) 烷

基、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、和 $-N(R^3)(R^4)$ 。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第六方面中所定义。

[0073] 在第二个实施方案的第八方面中,由 R^1 和 R^2 与它们所键合的氮原子一起形成的杂环任选被卤素、甲氧基、羟基、甲氧基甲基或二甲氨基取代。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第七方面中所定义。

[0074] 在第二实施方案的第九方面中:

- [0075] a) R^1 为甲基, R^2 为环丙基;
- [0076] b) R^1 为氢, R^2 为环丙基;
- [0077] c) R^1 为氢, R^2 为环丁基;
- [0078] d) R^1 为甲基, R^2 为环丁基;
- [0079] e) R^1 为氢, R^2 为环丙基甲基;
- [0080] f) R^1 为氢, R^2 为环丁基甲基;
- [0081] g) R^1 为氢, R^2 为苄基;
- [0082] h) R^1 为氢, R^2 为甲氧基丙基;
- [0083] i) R^1 为氢, R^2 为甲氧基乙基;
- [0084] j) R^1 为氢, R^2 为苯基;
- [0085] k) R^1 为甲基, R^2 为叔丁基;
- [0086] l) R^1 为氢, R^2 为叔丁基;
- [0087] m) R^1 为氢, R^2 为甲基;
- [0088] n) R^1 为氢, R^2 为乙基;
- [0089] o) R^1 为氢, R^2 为丙基;
- [0090] p) R^1 为氢, R^2 为丁基;
- [0091] q) R^1 为氢, R^2 为戊基;
- [0092] r) R^1 为氢, R^2 为己基;
- [0093] s) R^1 为氢, R^2 为庚基;
- [0094] t) R^1 为甲基, R^2 为甲基;
- [0095] u) R^1 为氢, R^2 为异丙基;
- [0096] v) R^1 为氢, R^2 为2,2-二甲基丙基;
- [0097] w) R^1 为氢, R^2 为三氟乙基;
- [0098] x) R^1 为氢, R^2 为2-甲基丙基;
- [0099] y) R^1 为氢, R^2 为3-氟丙基;
- [0100] z) R^1 为乙基, R^2 为乙基;
- [0101] a1) R^1 为甲基, R^2 为甲基;
- [0102] b1) R^1 为氢, R^2 为氢;
- [0103] c1) R^1 为氢, R^2 为环戊基;
- [0104] d1) R^1 为甲基, R^2 为环戊基;或
- [0105] e1) R^1 为甲基, R^2 为丙基。

[0106] 剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第八方面中所定义。

[0107] 在第二实施方案的第十方面中, R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成选自由以下组成的组的基团:

- [0108] a) 氮杂环丁烷-1-基;
- [0109] b) 3-氟氮杂环丁烷-1-基;
- [0110] c) 3-甲基氮杂环丁烷-1-基;
- [0111] d) 3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基;
- [0112] e) 吡咯烷-1-基;
- [0113] f) 吲哚-4-基;
- [0114] g) 3-氟吡咯烷-1-基;
- [0115] h) 3-羟基吡咯烷-1-基;
- [0116] i) 3-N,N-二甲基氨基吡咯烷-1-基;
- [0117] j) 2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基;
- [0118] k) 味啶-1-基;
- [0119] l) 八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基;
- [0120] m) 异吲哚啉-2-基; 和
- [0121] n) 3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基。

[0122] 剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第九方面中所定义。

[0123] 在第二实施方案的第十一方面中:

[0124] R¹为氢或(C₁-C₄)烷基; 并且

[0125] R²选自由以下组成的组: (C₁-C₇)烷基、(C₃-C₆)环烷基 (C₁-C₄)烷基、(C₁-C₇)烷氧基 (C₁-C₄)烷基、苯基、苯基 (C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基和卤代 (C₁-C₄)烷基, 其中由R²表示的基团中的每个烷基、烷氧基和环烷基部分任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: (C₁-C₄)烷基和卤素, 并且由R²表示的基团中的每个苯基部分任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: (C₁-C₄)烷基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基 (C₁-C₄)烷基、-CN、卤代 (C₁-C₄)烷基、和卤代 (C₁-C₄)烷氧基; 或者

[0126] R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成单环杂芳基或双环杂芳基, 或单环杂环、稠合双环杂环、桥连双环杂环或螺二环杂环, 其中所述杂芳基或杂环任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子; 并且所述杂环任选地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: (C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基 (C₁-C₄)烷基、和-N(R³)(R⁴); 并且所述杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: (C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、-S-(C₁-C₄)烷基、-S(O)(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基 (C₁-C₄)烷基、-N(R³)(R⁴)、-CN、卤代 (C₁-C₄)烷基、和卤代 (C₁-C₄)烷氧基。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第十方面所定义。

[0127] 在第二实施方案的第十二方面中:

[0128] R¹为氢、甲基、乙基、甲氧基或叔丁氧基;

[0129] R²选自由以下组成的组: (C₁-C₇)烷基、(C₃-C₆)环烷基 (C₁-C₄)烷基、(C₁-C₇)烷氧基 (C₁-C₄)烷基、苯基、(C₃-C₆)环烷基、和氟 (C₁-C₄)烷基; 或

[0130] R^1 和 R^2 与它们所键合的氮原子一起形成选自由以下组成的组的环:吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、哌啶基、八氢环戊二烯并[c]吡咯基、异吲哚啉基、吲唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、和四唑基,其中由 R^1 和 R^2 与它们所键合的氮原子一起形成的环任选被氟、-OH、-OCH₃或N(CH₃)₂取代。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第十一方面所限定。

[0131] 在第二实施方案的第十三方面中:

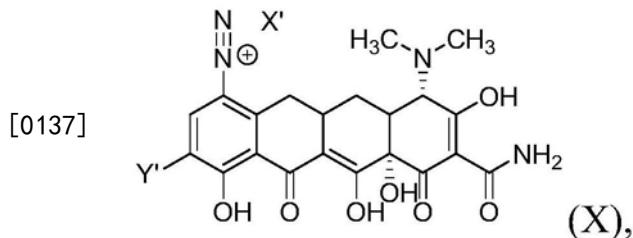
[0132] R^1 为氢、甲基或乙基;并且

[0133] R^2 选自由以下组成的组:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2,2-二甲基丙基、叔丁基、异丁基、正戊基、(C₄-C₆)环烷基、(C₃-C₅)环烷基甲基、甲氨基乙基、和2-氟乙基;或

[0134] R^1 和 R^2 与它们所键合的氮原子一起形成选自由以下组成的组的环:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、四唑基或八氢环戊二烯并[c]吡咯基,并且其中由 R^1 和 R^2 形成的环与它们所键合的氮原子任选被氟取代。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第十二方面所限定。

[0135] 在第二实施方案的第十四方面中, R^F 是氢。剩余变量的值和替代值如第一实施方案或其任何方面或第二实施方案或其第一至第十三方面中所定义。

[0136] 第三实施方案是由结构式X表示的化合物:



[0138] 或其盐,溶剂合物或组合,其中:

[0139] X' 为BF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻或HSiF₆⁻;

[0140] Y' 选自由以下组成的组:卤素、硝基、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基(如-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基);

[0141] 每个R^A和R^B独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₀-C₆)亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆)亚烷基-芳基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆)亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-杂芳基、-S(O)_m-(C₁-C₆)烷基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-碳环基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-芳基、-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂环基和-(C₀-C₄)亚烷基-S(O)_m-杂芳基;或

[0142] R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个另外的独立地选自N、S和O的杂原子;

[0143] R^D 和 R^E 各自独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₆)烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基;或者

[0144] R^D 和 R^E 与它们所连接的碳原子一起形成3,7-元碳环基或4-7元杂环基,其中由 R^D 和 R^E 形成的杂环基任选地包含一个或两个另外的独立地选自N、S和O的杂原子;

[0145] R^F 选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、碳环基、芳基和杂芳基;和

[0146] m为0、1或2,其中:

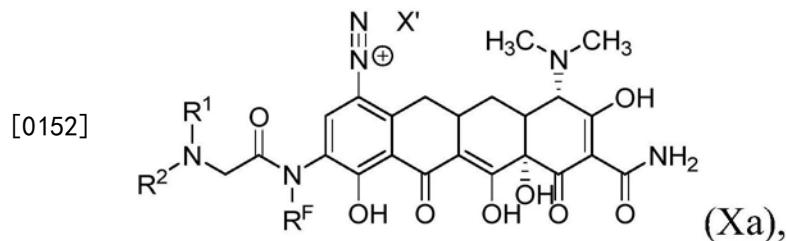
[0147] 每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、=O、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-0-(C₁-C₄)烷基、卤素取代-(C₁-C₄)烷基、卤素取代的-O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(氟取代的-(C₁-C₄)烷基)、-S(O)_m-(C₁-C₄)烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN;

[0148] 由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-0-(C₁-C₄)烷基、氟-取代的-(C₁-C₄)烷基、-S(O)_m-(C₁-C₄)烷基、和-N(R^G)(R^G),其中

[0149] 每个R^G是氢或(C₁-C₄)烷基,其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、和(C₁-C₄)烷基-0-(C₁-C₄)烷基。

[0150] 在第三实施方案的第一方面,X'是BF₄⁻。剩余变量的值和替代值如第三实施方案中所定义。

[0151] 在第三实施方案的第二方面,化合物由结构式(Xa)表示:



[0153] 或其盐,溶剂合物或组合,其中:

[0154] X'为BF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻或HSiF₆⁻;

[0155] R¹和R²各自独立地选自由以下组成的组:氢、(C₁-C₇)烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₇)烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、芳基(C₁-C₄)烷基、芳基氧基(C₁-C₄)烷基、芳基硫基(C₁-C₄)烷基、芳基亚磺酰基(C₁-C₄)烷基、芳基磺酰基(C₁-C₄)烷基、和-O-(C₁-C₇)烷基;或者

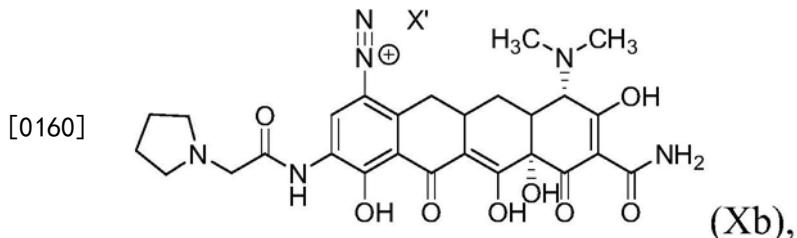
[0156] R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成单环杂芳基或双环杂芳基、或单环杂环、稠合双环杂环、桥连双环杂环或螺二环杂环,其中所述杂芳基或杂环任选地含有一个或两个独立地选自N、O和S的另外的杂原子,其中

[0157] 由R¹和R²表示的基团中的每个烷基、环烷基、烷氧基和环烷氧基部分以及由NR¹R²一起表示的每个杂环任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、和-N(R³)(R⁴);并且由R¹和R²表示的基团中的每个芳基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基和芳基磺酰基部分和由NR¹R²表示的每个杂芳基一起任选被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、-S-

(C₁-C₄) 烷基、-S(0) (C₁-C₄) 烷基、-S(0)₂ (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、-N(R³)(R⁴)；-CN、卤代 (C₁-C₄) 烷基、和卤代 (C₁-C₄) 烷氧基；和

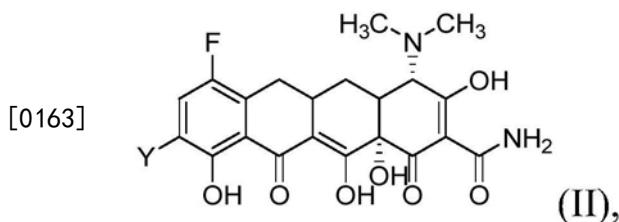
[0158] R³和R⁴各自独立地选自H和(C₁-C₄) 烷基，其中由R³和R⁴表示的 (C₁-C₄) 烷基任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁-C₄) 烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄) 烷氧基、和(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基。变量的值和替代值如第二实施方案或其任何方面或第三实施方案或其第一方面所限定。

[0159] 在第三实施方案的第三方面，化合物由结构式Xb表示：



[0161] 或其盐，溶剂合物或组合。变量的值和替代值如第三实施方案或其第一方面所限定。

[0162] 第四个实施方案提供由结构式II表示的化合物：



[0164] 或其盐，溶剂合物或组合，其中：

[0165] Y选自由以下组成的组：氢、卤素、硝基、-(C₁-C₇) 烷基、碳环基、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基(如氢、-(C₁-C₇) 烷基、碳环基、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基) 其中：

[0166] R^A和R^B独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇) 烷基、-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₀-C₆) 亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-芳基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂芳基、-S(O)_m-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-芳基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-杂环基和-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O)_m-杂芳基；或

[0167] R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环或杂芳基

任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

[0168] 每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁–C₆) 烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基，或者

[0169] R^D和R^E与它们所连接的碳原子一起形成3–7元碳环基或4–7元杂环基，其中由R^D和R^E形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

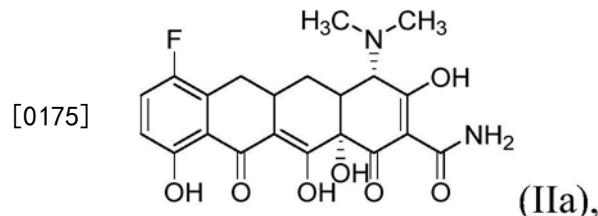
[0170] R^F选自由以下组成的组：氢、(C₁–C₇) 烷基、碳环基、芳基和杂芳基；和

[0171] m为0、1或2，其中：

[0172] 每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁–C₄) 烷基、-OH、=O、-O-(C₁–C₄) 烷基、-(C₁–C₄) 亚烷基-O-(C₁–C₄) 烷基、卤素-取代的-(C₁–C₄) 烷基、卤素-取代的-O-(C₁–C₄) 烷基、-C(O)-(C₁–C₄) 烷基、-C(O)-(氟-取代的-(C₁–C₄) 烷基)、-S(O)_m-(C₁–C₄) 烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN；由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁–C₄) 烷基、-OH、-O-(C₁–C₇) 烷基、-(C₁–C₄) 亚烷基-O-(C₁–C₄) 烷基、氟-取代的-(C₁–C₄) 烷基、-S(O)_m-(C₁–C₄) 烷基、和-N(R^G)(R^G)，其中

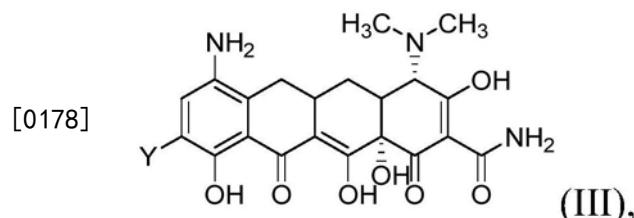
[0173] 每个R^G是氢或(C₁–C₄) 烷基，其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选和独立地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-(C₁–C₄) 烷基、(C₃–C₆) 环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁–C₄) 烷基、和(C₁–C₄) 烷基-O-(C₁–C₄) 烷基。结构式II中的变量的替代值如第一或第二实施方案或前述的任何方面所述。

[0174] 在第四实施方案的第一方面，化合物由结构式IIa表示：



[0176] 或其盐，溶剂合物或组合。

[0177] 第五实施方案提供结构式III的化合物：

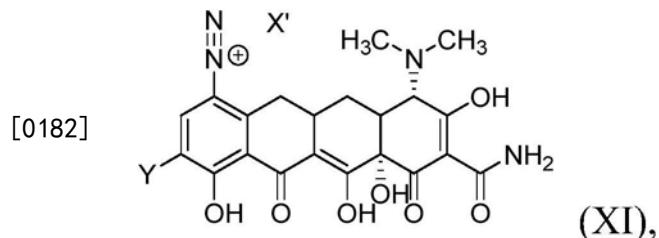


[0179] 或其盐，溶剂合物或组合，其中Y的值和替代值如第一、第二或第四实施方案或前述任何方面所述。

[0180] 在第五实施方案的第一方面，Y选自由以下组成的组：氢、卤素、硝基、-(C₁–C₇) 烷基、碳环基、-(C₁–C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁–C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0–4}-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1–4}-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁–C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁–C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁–C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁–C₄) 亚烷基-芳基，优选氢、-(C₁–C₇) 烷基或-(C₁–C₄) 亚烷基。

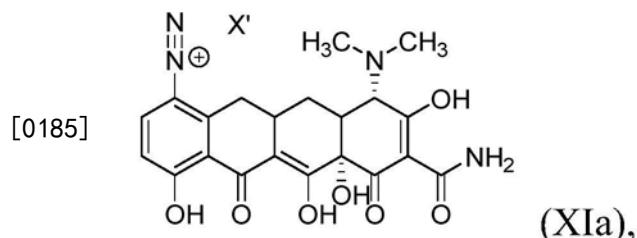
C₇) 烷基、碳环基、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(0)-OR^A、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基, 其中当Y为-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、或-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)时, R^A和R^B中的至少一个不为氢。剩余变量的值如第一、第二或第四实施方案或上述的任何方面或第五实施方案中所述。

[0181] 第六实施方案提供结构式XI的化合物:



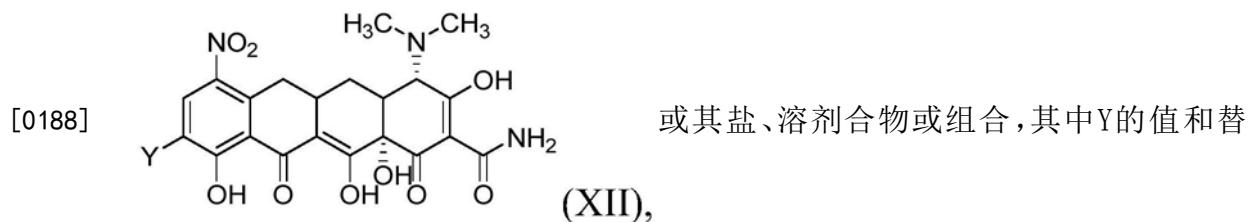
[0183] 或其盐, 溶剂合物或组合, 其中X'为BF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻或HSiF₆⁻; 并且Y的值和替代值如第一、第二或第四实施方案或前述的任何方面所述。X'的替代值如第三实施方案或其任何方面所述。

[0184] 在第六实施方案的第一方面, 化合物由结构式XIa表示:



[0186] 或其盐, 溶剂合物或组合。X'的值和替代值如第三实施方案或其任何方面或第六实施方案中所述。

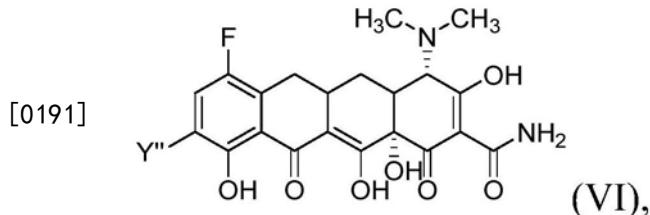
[0187] 第七实施方案提供结构式XII的化合物:



[0189] 在第七实施方案的第一方面, Y选自由以下组成的组: 氢、卤素、-(C₁-C₇) 烷基、碳环基、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(0)-OR^A、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S

(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基(如氢、-(C₁-C₇) 烷基、碳环基、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B)、-CH=N-OR^A、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-OR^A、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基))，其中Y不为硝基，并且当Y为-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、或-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)时，R^A和R^B中的至少一个不是氢。剩余变量的值如第一、第二或第四实施方案或上述的任何方面或第七实施方案中所述。

[0190] 第八个实施方案提供结构式VI的化合物：



[0192] 或其盐，溶剂合物或组合，其中：

[0193] Y''选自由以下组成的

[0194] 组：-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、-N(R^F)-C(O)-杂环基、-N(R^F)-C(O)-杂芳基、-N(R^F)-C(O)-碳环基、-N(R^F)-C(O)-芳基、-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、-N(R^F)-S(O) _m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基、其中：

[0195] 当Y''为-N(R^A)(R^B)时，R^A和R^B中的至少一个不是氢；

[0196] 每个R^A和R^B独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇) 烷基、-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₀-C₆) 亚烷基-碳环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-芳基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂环基、-(C₀-C₆) 亚烷基-杂芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-碳环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-芳基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂环基、-(C₁-C₆) 亚烷基-O-杂芳基、-S(O) _m-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O) _m-碳环基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O) _m-芳基、-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O) _m-杂环基和-(C₀-C₄) 亚烷基-S(O) _m-杂芳基；或者

[0197] R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环或杂芳基任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

[0198] 每个R^D和每个R^E独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₆) 烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基，或

[0199] R^D和R^E与它们所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基，其中由R^D和R^E形成的杂环基任选地包含一至两个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；

[0200] R^F选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇) 烷基、碳环基、芳基和杂芳基；和

[0201] m为0、1或2，其中：

[0202] 每个碳环基、芳基、杂环基或杂芳基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁-C₄) 烷基、-OH、=O、-O-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 亚

烷基-0-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-(C₁-C₄)烷基、卤素-取代的-0-(C₁-C₄)烷基、-C(0)-(C₁-C₄)烷基、-C(0)-(氟-取代的-(C₁-C₄)烷基)、-S(0)_m-(C₁-C₄)烷基、-N(R^G)(R^G)、和CN；

[0203] 由R^A、R^B、R^D和R^E表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-(C₁-C₄)烷基、-OH、-O-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-0-(C₁-C₄)烷基、氟-取代的-(C₁-C₄)烷基、-S(0)_m-(C₁-C₄)烷基、和-N(R^G)(R^G)，其中

[0204] 每个R^G是氢或(C₁-C₄)烷基，其中由R^G表示的基团中的每个烷基任选地和独立地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、和(C₁-C₄)烷基-0-(C₁-C₄)烷基。变量的替代值如第一实施方案或其任何方面所定义。

[0205] 在第八实施方案的第一方面：

[0206] Y"为-N(R^F)-C(0)-CH₂-N(R¹)(R²)，其中：

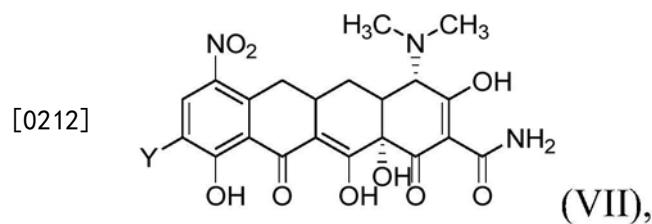
[0207] R¹和R²各自独立地选自由以下组成的组：氢、(C₁-C₇)烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₇)烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷氧基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、芳基(C₁-C₄)烷基、芳氧基(C₁-C₄)烷基、芳硫基(C₁-C₄)烷基、芳基亚磺酰基(C₁-C₄)烷基、芳基磺酰基(C₁-C₄)烷基、和-O-(C₁-C₇)烷基；或者

[0208] R¹和R²与它们所键合的氮原子一起形成单环杂芳基或双环杂芳基、或单环杂环，稠合双环杂环，桥连双环杂环或螺二环杂环，其中所述杂芳基或杂环任选地含有一个或两个独立地选自N、O和S的另外的杂原子，其中

[0209] 由R¹和R²表示的基团中的每个烷基、环烷基、烷氧基和环烷氧基部分和由NR¹R²一起表示的每个杂环任选地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、和-N(R³)(R⁴)；并且由R¹和R²表示的基团中的每个芳基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基和芳基磺酰基部分和由NR¹R²表示的每个杂芳基一起任选地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、-S-(C₁-C₄)烷基、-S(0)(C₁-C₄)烷基、-S(0)₂(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-N(R³)(R⁴)；-CN、卤代(C₁-C₄)烷基、和卤代(C₁-C₄)烷氧基；并且

[0210] R³和R⁴各自独立地选自由以下组成的组：-H和(C₁-C₄)烷基，其中由R³和R⁴表示的(C₁-C₄)烷基任选地被一个或者多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、和(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基。变量的替代值如第二实施方案或其任何方面所定义。

[0211] 第九实施方案提供结构式VII的化合物：



[0213] 或其盐，溶剂合物或组合，其中Y的值和替代值如第一、第二或第四实施方案或前述任何方面所述。

[0214] 在第九实施方案的第一方面，Y选自由以下组成的组：-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C

(R^D) (R^E)]₁₋₄-N (R^A) (R^B)、-N (R^F) -C (O) -N (R^A) (R^B)、-N (R^F) -C (O) -(C₁-C₆) 烷基、-N (R^F) -C (O) -杂环基、-N (R^F) -C (O) -杂芳基、-N (R^F) -C (O) -碳环基、-N (R^F) -C (O) -芳基、-N (R^F) -S (O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N (R^A) (R^B)、-N (R^F) -S (O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-碳环基、和-N (R^F) -S (O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基，其中当Y为-N (R^A) (R^B)、-N (R^F) -C (O) -[C (R^D) (R^E)]₁₋₄-N (R^A) (R^B) 或-N (R^F) -S (O)_m-(C₁-C₄) 亚烷基-N (R^A) (R^B) 时，R^A和R^B中的至少一个不是氢。剩余变量的值如在第一、第二或第四实施方案或上述的任何方面或第九实施方案中所限定。

[0215] “烷基”是指具有指定碳原子数的饱和脂族支链或直链单价烃基。因此，“(C₁-C₇) 烷基”是指直链或支链排列的具有1-7个碳原子的基团。“(C₁-C₇) 烷基”包括甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基和庚基。对于“取代的烷基”，合适的取代基包括但不限于：-卤素、-OH、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₁-C₄) 烷氧基(C₁-C₄) 烷基、和-N (R³) (R⁴)，其中R³和R⁴如上所述。

[0216] “亚烷基”是指具有指定碳原子数的饱和脂族支链或直链二价烃基。因此，“(C₁-C₄) 亚烷基”是指直链或支链排列的具有1-4个碳原子的双基。“(C₁-C₄) 亚烷基”包括亚甲基，亚乙基，亚丙基和亚丁基。

[0217] “环烷基”是指具有指定数目碳原子的饱和脂族环状烃基。(C₃-C₆) 环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基和环己基。对于“取代的环烷基”，合适的取代基包括：卤素、-OH、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₁-C₄) 烷氧基(C₁-C₄) 烷基、和-N (R³) (R⁴)，其中R³和R⁴如上所述。

[0218] “杂环”或“杂环基”是指含有1、2或3个独立地选自N、O或S的杂原子的部分不饱和或饱和的4-12元杂环。当一个杂原子是S时，它可以任选是单氧化的或二氧化的(即-S (O)-或-S (O)₂-)。杂环可以是单环的，稠合双环的，桥连双环的或螺二环的。

[0219] 单环杂环的实例包括但不限于氮杂环丁烷，吡咯烷，哌啶，哌嗪，六氢嘧啶，四氢呋喃，四氢吡喃，吗啉，硫代吗啉，硫代吗啉1,1-二氧化物，四氢-2H-1,2-噻嗪，四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物，异噻唑烷，异噻唑烷1,1-二氧化物。

[0220] 稠合双环杂环具有两个环，这两个环共用两个相邻环原子。第一个环是单环杂环，第二个环是环烷基，部分不饱和的碳环，苯基，杂芳基或单环杂环。例如，第二个环是(C₃-C₆) 环烷基，例如环丙基，环丁基，环戊基和环己基。或者，第二个环是苯基。稠合双环杂环的实例包括但不限于二氢吲哚，异二氢吲哚，2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑，2,3-二氢苯并[d]噁唑，2,3-二氢苯并[d]噻唑，八氢苯并[d]噁唑，八氢-1H-苯并[d]咪唑，八氢苯并[d]噻唑，八氢环戊二烯并[c]吡咯，3-氮杂双环[3.1.0]己烷和3-氮杂双环[3.2.0]庚烷。

[0221] 螺二环杂环具有两个环，这两个环仅共用一个环原子。第一个环是单环杂环，第二个环是环烷基，部分不饱和的碳环或单环杂环。例如，第二个环是(C₃-C₆) 环烷基。螺二环杂环的实例包括但不限于氮杂螺[4.4]壬烷，7-氮杂螺[4.4]壬烷，氮杂螺[4.5]癸烷，8-氮杂螺[4.5]癸烷，氮杂螺[5.5]十一烷，3-氮杂螺[5.5]十一烷和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷。

[0222] 桥连双环杂环具有两个环，这两个共用三个或更多个相邻环原子。第一个环是单环杂环，另一个环是环烷基(例如(C₃-C₆) 环烷基)，部分不饱和的碳环或单环杂环。桥连双环杂环的实例包括但不限于氮杂双环[3.3.1]壬烷，3-氮杂双环[3.3.1]壬烷，氮杂双环[3.2.1]辛烷，3-氮杂双环[3.2.1]辛烷，6-氮杂双环[3.2.1]辛烷和氮杂双环[2.2.2]辛烷，2-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

[0223] 当杂环含有除R¹和R²键合的氮原子以外的N原子时,N原子可以被H、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基取代,它们中的每个可以任选被卤素、羟基、烷氧基、卤代烷基、烷基等取代。杂环可任选被氧化基(C=O)取代,氧化基取代的杂环包括但不限于硫代吗啉1-氧化物、硫代吗啉1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻唑1,1-二氧化物、和异噻唑烷1,1-二氧化物、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮、哌嗪-2-酮、和吗啉-2-酮。杂环的其它任选取代基包括:(C₁-C₄)烷基、卤素、-OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-N(R³)(R⁴)、-CN、卤代(C₁-C₄)烷基、和卤代(C₁-C₄)烷氧基。

[0224] “杂芳基”是指5-12元的单价杂芳族单环或双环环基。杂芳基含有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子。杂芳基包括但不限于:吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-噁二唑、1,2,5-噻二唑、1,2,5-噻二唑1-氧化物、1,2,5-噻二唑1,1-二氧化物、1,3,4-噁二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、和四唑。双环杂芳基环包括但不限于二环[4.4.0]和二环[4.3.0]稠合的环体系,如中氮茚、吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并噁唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。

[0225] “碳环”或“碳环基”是指4-12元的饱和或不饱和脂族环状烃环。

[0226] “烷氧基”是指通过氧连接原子连接的烷基。“烷氧基”也可以描述为-O-烷基。例如,(C₁-C₄)-烷氧基也可以表示为-O-(C₁-C₄)烷基。“(C₁-C₄)-烷氧基”包括甲氧基,乙氧基,丙氧基和丁氧基。

[0227] “烷硫基”是指通过硫连接原子连接的烷基。“烷硫基”也可以描述为-S-烷基。例如,“(C₁-C₄)烷硫基”可以被描述为-S-(C₁-C₄)烷基。“(C₁-C₄)烷硫基”包括甲硫基,乙硫基,丙硫基和丁硫基。

[0228] “烷基亚磺酰基”是指通过-S(0)-连接基团连接的烷基。“烷基亚磺酰基”可以描述为-S(0)-烷基。例如,“(C₁-C₄)烷基亚磺酰基”可以被描述为-S(0)-(C₁-C₄)烷基。“(C₁-C₄)烷基亚磺酰基”包括甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,丙亚磺酰基和丁亚磺酰基。

[0229] “烷基磺酰基”是指通过-S(0)₂-连接基团连接的烷基。“烷基磺酰基”可以描述为-S(0)₂-烷基。例如,“(C₁-C₄)烷基亚磺酰基”可以被描述为-S(0)₂-(C₁-C₄)烷基。“(C₁-C₄)烷基磺酰基”包括甲磺酰基,乙磺酰基,丙磺酰基和丁磺酰基。

[0230] “卤代烷基”包括单卤代、多卤代和全卤代烷基,其中每个卤素独立地选自氟、氯和溴。卤代烷基也可以被称为卤素取代的烷基。

[0231] “环烷氧基”是指通过氧连接原子连接的环烷基。“环烷氧基”也可以描述为-O-环烷基。例如,“(C₃-C₆)环烷氧基”可以被描述为-O-(C₃-C₆)环烷基。“(C₃-C₆)环烷氧基”包括环丙氧基,环丁氧基,环戊氧基和环己氧基。

[0232] “芳基”是指芳族单环或多环(例如双环或三环)碳环系统。在一个实施方案中,“芳基”是6-12元的单环或双环系统。芳基系统包括但不限于苯基,萘基,芴基,茚基,薁基和蒽基。

[0233] “芳氧基”是指通过氧连接原子连接的芳基部分。“芳氧基”也可以描述为-O-芳基。芳氧基包括但不限于苯氧基。

[0234] “芳硫基”是指通过硫连接原子连接的芳基部分。“芳硫基”也可以描述为-S-芳基。

芳硫基包括但不限于苯硫基。

[0235] “芳基亚磺酰基”是指通过-S(0)-连接基团连接的芳基部分。“芳基亚磺酰基”也可以描述为-S(0)-芳基。芳基亚磺酰基包括但不限于苯亚磺酰基。

[0236] “芳基磺酰基”是指通过-S(0)2-连接基团连接的芳基部分。“芳基磺酰基”也可以描述为-S(0)2-芳基。芳基磺酰基包括但不限于苯磺酰基。

[0237] “重氮”是指N⁺≡N。

[0238] “杂”是指用至少一个选自N、S和O的杂原子替代环系中的至少一个碳原子。“杂”还指替代无环系统中的至少一个碳原子成员。杂环系统或杂无环系统可以具有被杂原子替代的1、2或3个碳原子。

[0239] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0240] 如本文所用，环烷基烷基可以被描述为-亚烷基-环烷基。例如，(C₃-C₆) 环烷基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-(C₃-C₆) 环烷基。

[0241] 如本文所用，烷氧基烷基可以被描述为-亚烷基-O-烷基。例如，(C₁-C₇) 烷氧基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-O-(C₁-C₇) 烷基。

[0242] 如本文所用，环烷氧基烷基可以被描述为-亚烷基-O-环烷基。例如，(C₃-C₆) 环烷氧基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-O-(C₃-C₆) 烷基。

[0243] 如本文所用，芳基烷基可以被描述为-亚烷基-芳基。例如，芳基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-芳基。

[0244] 如本文所用，芳氧基烷基可以被描述为-亚烷基-O-芳基。例如，芳氧基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-O-芳基。

[0245] 如本文所用，芳硫基烷基可以被描述为-亚烷基-S-芳基。例如，芳硫基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-S-芳基。

[0246] 如本文所用，芳基亚磺酰基烷基可以被描述为-亚烷基-S(0)-芳基。例如，芳基亚磺酰基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-S(0)-芳基。

[0247] 如本文所用，芳基磺酰基烷基可以被描述为-亚烷基-S(0)2-芳基。例如，芳基磺酰基(C₁-C₄) 烷基可以被描述为-(C₁-C₄) 亚烷基-S(0)2-芳基。

[0248] 本文所述的化合物可以盐形式存在。例如，含有胺或其它碱性基团的酸性盐可以通过使化合物与合适的有机酸或无机酸反应得到阴离子盐形式来获得。阴离子盐的实例包括乙酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，碳酸氢盐，酒石酸氢盐，溴化物，依地酸钙，樟脑磺酸盐，碳酸盐，氯化物，柠檬酸盐，二盐酸盐，依地酸盐，乙二磺酸盐，丙酸酯十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，富马酸盐，葡萄糖酸盐(glyceptate)，葡糖酸盐，谷氨酸盐，乙醇酰阿散酸盐，己基间苯二酸盐，氢溴酸盐，盐酸盐，羟基萘甲酸盐，碘化物，羟乙基磺酸盐，乳酸盐，乳糖酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，扁桃酸盐，甲磺酸盐，甲基硫酸盐，粘酸盐，萘磺酸盐，硝酸盐，双羟萘酸盐，泛酸盐，磷酸盐/二磷酸盐，聚半乳糖醛酸盐，水杨酸盐，硬脂酸盐，碱式乙酸盐，琥珀酸盐，硫酸盐，鞣酸盐，酒石酸盐，teoclate，甲苯磺酸盐和三乙基碘化盐。阴离子盐的其它实例包括四氟硼酸盐，六氟磷酸盐，六氟砷酸盐和六氟硅酸盐(或一氢六氟硅酸盐) 盐。

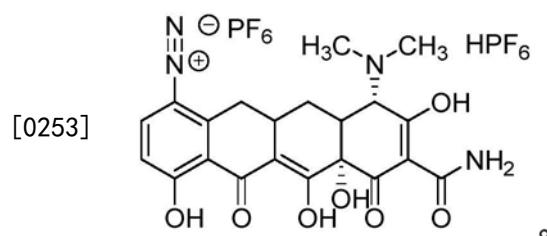
[0249] 含羧酸或其它酸性官能团的碱盐可以通过与合适的碱反应来制备。这样的药学上可接受的盐可以例如由以下制备：碱金属盐(特别是钠盐和钾盐)，碱土金属盐(特别是钙盐和镁盐)，铝盐或铵盐，以及由有机碱形成的盐，所述有机碱例如三甲胺，三乙胺，吗啉，吡

啶,哌啶,甲基吡啶,二环己胺,N,N'二苄基乙二胺,2-羟乙胺,双-(2-羟乙基)胺,三-(2-羟乙基)胺,普鲁卡因,二苄基哌啶,脱氢枞胺,N,N'-双脱氢枞胺,葡萄糖胺,N-甲基葡萄糖胺,可力丁,奎宁,喹啉和碱性氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。

[0250] 本文所述的化合物(例如结构式I的化合物)可以作为溶剂合物存在。如本文所用,“溶剂合物”是指通过溶质(例如本文所述的化合物或盐)与一种或多种溶剂的相互作用形成的化合物。因此,“溶剂合物”包括含有多种类型的溶剂分子(混合溶剂合物)的溶剂合物,例如甲苯-乙酸乙酯溶剂合物或(三氟甲基)苯-乙醚-四氢呋喃溶剂合物。通常,本文所述的溶剂合物中的一种或多种溶剂是有机溶剂或有机溶剂的组合,尽管水也可以形成被称为水合物的溶剂合物。示例性溶剂合物包括(三氟甲基)苯,乙酸乙酯,甲苯,乙醚和四氢呋喃溶剂合物,或其任何组合。

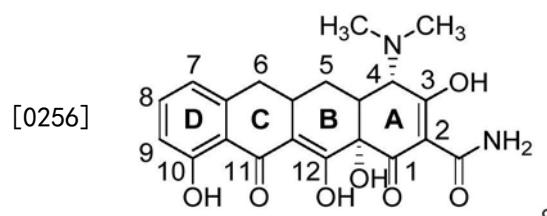
[0251] 在一些实施方案中,化合物或盐(例如结构式I的化合物)是(三氟甲基)苯溶剂合物。在溶剂合物(例如结构式I的化合物的溶剂合物)的一些实施方案中,溶剂合物包含(三氟甲基)苯。

[0252] 本文所述的化合物(例如结构式I的化合物)也可以以盐和溶剂合物的组合存在。盐和溶剂合物的组合也可以称为溶剂化盐。溶剂化盐的实例是由以下结构式表示的盐的(三氟甲基)苯溶剂合物:



[0254] 在一些实施方案中,溶剂合物(例如,结构式I化合物的混合溶剂合物、溶剂化盐、溶剂合物)包含约0.1至约2.5、约0.1至约1、约0.5至约1、约0.75至约1或约0.8摩尔当量的溶质/摩尔当量的化合物或盐。

[0255] 本文所述的四环素化合物中的每个碳原子可以使用下述四环素化合物中描述的编号系统来参考:



[0257] 例如,C7-或7-取代四环素化合物是指在上述结构中用“7”标记的碳原子处被指定的取代基(例如氟、重氮)取代的四环素化合物。C9-或9-取代四环素化合物是指在上述结构中用“9”标记的碳原子处被指定的取代基(例如氟、重氮)取代的四环素化合物。7,9-二取代的四环素化合物是指在上述结构中用“7”标记的碳原子处被指定的取代基取代的且在上述结构中用“9”标记的碳原子处指定的取代基取代的四环素化合物。

[0258] 本文所述的四环素化合物中的每个环可以使用上述四环素化合物中描述的编码方案来参考。例如,具有D环取代基的四环素化合物是指在上述结构的7-、8-或9-位被取代的四环素化合物。

[0259] 本文所述的化合物还可以包括各种异构体及其混合物。某些化合物可以各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。对映异构体是其镜像不重叠的立体异构体对，最通常是因为它们含有作为手性中心的不对称取代的碳原子。“对映异构体”是指彼此的镜像不重叠的一对分子之一。非对映体是与镜像无关的立体异构体，最通常是因为它们含有两个或多个不对称取代的碳原子。“R”和“S”表示一个或多个手性碳原子周围的取代基的构型。当手性中心不被定义为R或S时，存在纯对映异构体或两种构型的混合物。

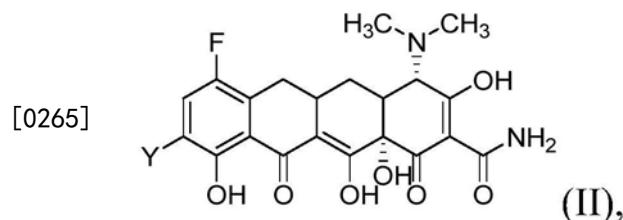
[0260] “外消旋物”或“外消旋混合物”是指等摩尔量的两种对映异构体的化合物，其中这样的混合物不表现出光学活性；即它们不围绕偏振光平面旋转。

[0261] 本文所述的化合物可以通过异构体特异性合成或通过异构体混合物的拆分制备为单独的异构体。常规拆分技术包括：使用光学活性酸形成异构体对的每种异构体的游离碱的盐（随后是游离碱的分级结晶和再生），使用光学活性胺形成异构体对的每种异构体的酸形式的盐（随后是游离酸的分级结晶和再生），使用光学纯的酸、胺或醇形成异构体对的每种异构体的酯或酰胺（随后色谱分离和除去手性助剂），或使用各种众所周知的色谱方法拆分原料或最终产物的异构体混合物。

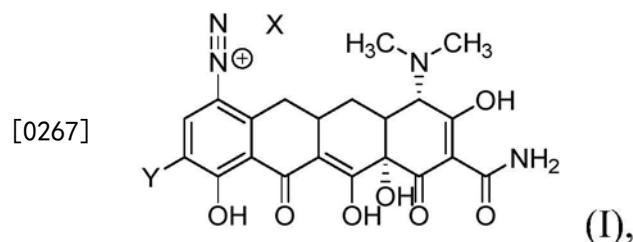
[0262] 当所公开的化合物的立体化学被命名或由结构描述时，所命名或描绘的立体异构体相对于其它立体异构体为至少60重量%，70重量%，80重量%，90重量%，99重量%或99.9重量%。当单一对映异构体被命名或用结构描述时，所描绘或命名的对映异构体是至少60%，70%，80%，90%，99%或99.9%重量光学纯。光学纯度的重量百分比是存在的对映异构体的重量除以存在的对映异构体和其旋光异构体的重量所得到的比率。

[0263] 包括热氟化的方法

[0264] 一个实施方案是通过热氟化制备由结构式II表示的化合物：



[0266] 或其盐、溶剂合物或组合的方法。变量Y的值和替代值如第一、第二或第四实施方案或前述的任何方面所限定。该方法包括在约95°C至约200°C的温度下加热包含非极性有机溶剂和结构式I化合物：



[0268] 或其盐、溶剂合物或组合的悬浮液，其中X为PF6-、AsF6-或HSiF6-；并且Y如结构式II的化合物所定义，以提供结构式II的化合物或其盐，溶剂合物或组合。

[0269] 如本文所用，“悬浮液”是指在介质中包含固体颗粒的非均相混合物。通常，本文所述的悬浮液通过将结构式I的化合物悬浮在其中结构式I的化合物难溶或不溶的非极性有

机溶剂中而形成。

[0270] 对可用于本发明的热氟化的非极性有机溶剂没有特别限制,只要它们不溶解或仅微微溶解结构式I的化合物。通常,非极性有机溶剂具有的介电常数低于或约15,更具体地小于或约10,还更具体地小于或约5,或小于或约2。可用于本发明的热氟化的示例性非极性有机溶剂包括饱和烃或芳烃(例如矿物油,二甲苯,甲苯,均三甲苯),卤代烃(例如氯苯,三氟甲苯,全氟甲基萘烷,全氟-1,2-二甲基己烷,全氟萘烷,全氟甲苯,全氟辛烷,全氟壬烷),醚类(如二苯基醚,挥发油)和氟化有机溶剂(例如,部分氟化的有机溶剂,全氟化有机溶剂)。

[0271] “全氟化有机溶剂”是指其中每个C-H键已被C-F键取代的有机化合物。“全氟化有机溶剂”不含任何C-H键。除了碳和氟之外,“全氟化有机溶剂”可以含有杂原子,例如氮,氧和硫。示例性全氟化有机溶剂包括全氟甲基萘烷,全氟-1,2-二甲基己烷,全氟萘烷,全氟甲苯,全氟辛烷,全氟壬烷,全氟烷胺(Fluorinert®FC-40),全氟三丁胺(Fluorinert®FC43),全氟三戊胺(FC-70)和全氟三丙胺(Fluorinert®FC-3283)。在优选的实施方案中,非极性有机溶剂是全氟化有机溶剂,特别是以商品名Fluorinert®(例如全氟三丁胺(Fluorinert®FC-43))销售的全氟化有机溶剂。

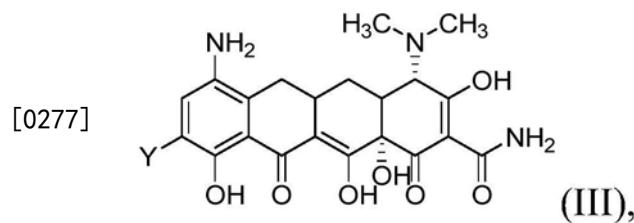
[0272] 在一些实施方案中,非极性有机溶剂的沸点为至少或约100°C,优选至少或约125°C,更优选至少或约150°C。

[0273] 在一些实施方案中,该方法包括在约100°C至约160°C、约120°C至约160°C、约125°C至约140°C、或约130°C至约135°C的温度下加热悬浮液。

[0274] 当非极性有机溶剂的沸点低于悬浮液被加热的温度时,会通过蒸发发生不希望的溶剂损失。因此,在优选的实施方案中,非极性有机溶剂的沸点大于或约等于悬浮液被加热的温度。当溶剂的沸点低于通过在密封的压力容器中进行热氟化而加热悬浮液的温度时,也可以减轻不期望的溶剂损失。

[0275] 热氟化可以在惰性容器中进行。如本文所用,“惰性容器”是指在与其正在使用的反应中的化学物质或化学物质的组合不发生化学反应或不引起化学物质或化学物质的组合发生化学反应的任何容器。特别优选的惰性容器包括由全氟化聚合物如聚四氟乙烯或全氟化烷氧基烷烃(PFA)构成或涂覆的容器。其他惰性容器包括钢基(例如不锈钢)容器或Hastelloy®容器,其可以是惰性的,例如在涉及结构式I的化合物在非极性有机溶剂中的悬浮液的热氟化下,其中结构式I的化合物在该非极性有机溶剂中具有接近零的溶解度。

[0276] 在某些实施方案中,通过热氟化制备结构式II化合物的方法还包括重氮化结构式III化合物:



[0278] 或其盐,溶剂合物或组合,其中Y如结构式II化合物所定义,其中当Y为-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N

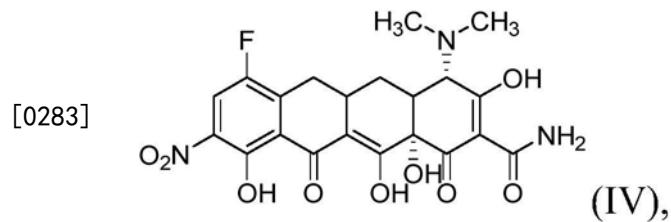
$(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 或 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $N(R^A)(R^B)$ 时, R^A 和 R^B 中的至少一者并为氢, 以提供结构式 I 的化合物或其盐, 溶剂合物或组合。针对结构式 (III) 中 Y 的前提条件的目的是消除下述的可能性: 在重氮化反应中在分子中同时存在两个伯氨基。

[0279] 如本文所用, “重氮化”是指其中伯氨基被重氮基团取代的化学反应。用于重氮形成的典型条件是本领域技术人员已知的, 包括用亚硝酸处理包含伯氨基的化合物(例如, 结构式 III 的化合物), 所述亚硝酸通常原位产生, 例如在无机酸的存在下自亚硝酸钠原味产生。重氮化还可以通过在无机酸的存在下, 将包含伯氨基的化合物(例如, 结构式 III 的化合物、盐、溶剂合物或组合)用亚硝酸烷基酯如亚硝酸丁酯处理来实现。在一些实施方案中, 重氮化反应在无机酸水溶液的存在下进行。

[0280] 如本文所用, “无机酸”是指衍生自一种或多种无机化合物的酸。当溶解在水中时, “无机酸”形成氢离子和共轭碱离子。示例性的无机酸包括盐酸, 硝酸, 磷酸, 硫酸, 呋喃酸, 氢溴酸, 高氯酸, 六氟磷酸, 氟硼酸, 六氟砷酸和六氟硅酸。优选的无机酸(用于本文所述的重氮化反应)包括六氟磷酸, 氟硼酸, 六氟砷酸和六氟硅酸。

[0281] 通常, 重氮化合物以重氮化反应中使用的无机酸的重氮盐形式被分离。

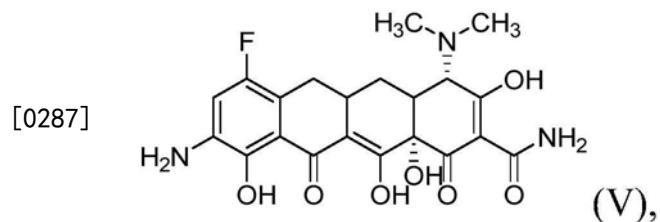
[0282] 在通过热氟化制备结构式 II 化合物的方法的一些实施方案中, Y 是氢。在这些实施方案的一个方面, 该方法还包括硝化结构式 II 的化合物或其盐, 溶剂合物或组合, 以提供具有硝基的结构式 IV 的化合物:



[0284] 或其盐, 溶剂合物或组合。

[0285] 如本文所用, “硝化”是指其中氢原子被硝基 ($-NO_2$) 基团取代的化学反应。芳香族硝化是其中氢原子和硝基是芳环取代基的化学反应。例如, 结构式 II 的化合物的硝化涉及芳族硝化, 因此可以使用亲电芳族取代来完成。化合物的硝化特别是芳族硝化的条件是本领域技术人员已知的, 包括在无机酸如硫酸的存在下, 将化合物(例如, 其中 Y 是氢的结构式 II 的化合物, 结构式 IX 的化合物)用硝酸烷基酯如硝酸异丙酯处理。硝化的替代条件包括, 在无机酸例如硫酸的存在下, 用碱金属硝酸盐如硝酸钠或硝酸钾处理化合物(例如, 其中 Y 是氢的结构式 II 的化合物, 结构式 IX 的化合物), 或直接用硝酸处理化合物。

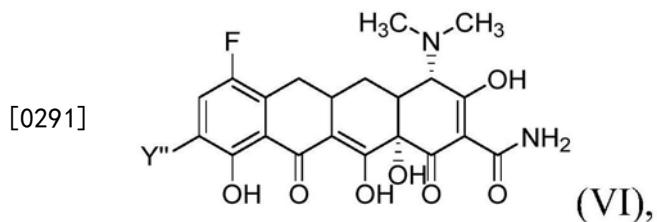
[0286] 在通过热氟化制备其中 Y 是氢的结构式 II 化合物的方法的另一方面, 所述方法还包括还原结构式 IV 化合物或其盐、溶剂合物或组合的的硝基, 以提供结构式 V 的化合物:



[0288] 或其盐, 溶剂合物或组合。

[0289] 将芳族硝基还原成伯氨基的条件是本领域技术人员已知的,包括催化氢化,铁/酸性介质,亚硫酸氢钠,硫化钠或硫化氢和碱,氯化锡(II),氯化钛(III),锌和钐。在一些实施方案中,结构式IV的化合物或结构式VII的化合物的硝基通过催化氢化被还原为伯氨基,例如在氢气存在下使用钯/碳或铂/碳。

[0290] 在通过热氟化制备其中Y为氢的结构式II化合物的方法的另一方面,所述方法还包括官能化结构式V的化合物或其盐、溶剂合物或组合的伯氨基,以提供式(VI)的化合物:



[0292] 或其盐,溶剂合物或组合,其中Y''的值和替代值以及形成Y''的变量如第一、第二或第八实施方案或前述任何方面所述。

[0293] 如本文所用,“官能化”是指其中伯氨基的一个或多个氢原子独立地被所述取代基取代的化学反应。例如,为了形成其中Y''为-N(H)-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基的结构式VI化合物,结构式V化合物的D环上的伯氨基的一个氢原子用-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基官能化。

[0294] 伯氨基的官能化可以通过本领域技术人员已知的多种方法来实现。例如,结构式V或结构式VIII的化合物可以用设计成分别与结构式V或结构式VIII的化合物的D环上的伯氨基反应的加成试剂处理,以形成结构式VI或结构式VII的化合物,由此通过将加成试剂的全部或一个组分添加至氨基来使氨基官能化。可以使用各种加成试剂来官能化伯氨基。例如,可以使用加成试剂来官能化伯氨基,所述加成试剂如R-C(0)-LG,其中R-C(0)-是待添加到氨基上的取代基,LG是离去基团(例如氯化物)。加成试剂也可以是例如异氰酸酯(R-N=C=O),活化酯(例如N-羟基琥珀酰亚胺酯),酰氯(R-C(0)-C1),磺酰氯(R-S(0)₂C1),活化磺酰胺,活化杂环,活化杂芳基,氯甲酸酯(R-O-C(0)-C1)和氰基甲酸酯(R-O-C(0)-CN)。加成试剂也可以是在还原条件下与胺反应形成烷基化胺的醛或酮。可用于官能化伯氨基或形成加成试剂以官能化伯氨基的其它试剂包括肽偶联试剂,如PyBOP®(苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷-六氟磷酸鎓)、HBtU(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、HBtU/HOBt(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐/N-羟基苯并三唑)和DCC(二环己基碳二亚胺)。

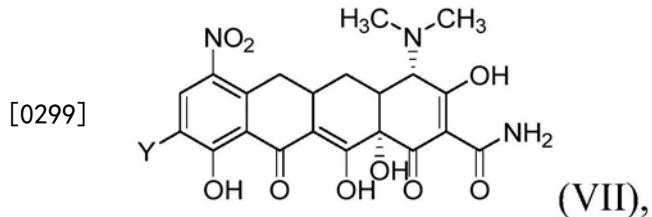
[0295] 在通过热氟化制备结构式II化合物的方法的一些实施方案中,Y选自由以下组成的组:

[0296] -N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-碳环基、和-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基,例如Y为-N(H)-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基。在通过热氟化制备结构式II化合物的方法的一些实施方案中Y选自由以下组成的组:

[0297] -N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-(C₁-C₆)烷基、-N(R^F)-C(0)-杂环基、-N(R^F)-C(0)-杂芳基、-N(R^F)-C(0)-碳环基、-N(R^F)-C(0)-芳基、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷

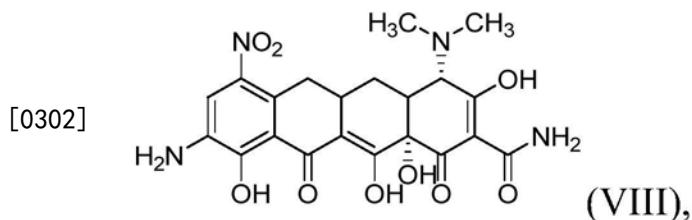
基-碳环基、和-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-芳基，其中当Y为-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(0)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)或-N(R^F)-S(0)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)(Y为-N(H)-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基)时，R^A和R^B中的至少一个不是氢。

[0298] 在这些实施方案的一个方面，该方法还包括还原结构式VII化合物：



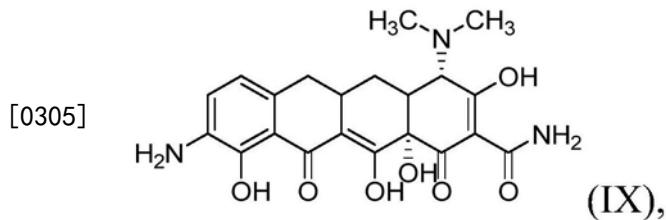
[0300] 或其盐、溶剂合物或组合的硝基，以形成结构式III的化合物或其盐，溶剂合物或组合。将硝基还原成伯氨基的具体条件如上所述。

[0301] 在这些实施方案的另一方面，该方法还包括官能化结构式VIII化合物：



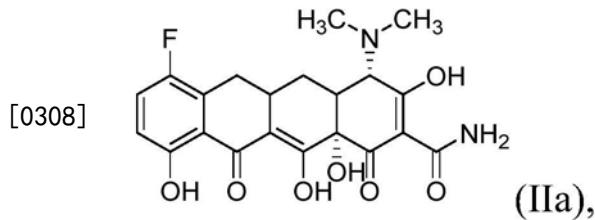
[0303] 或其盐、溶剂合物或组合的伯氨基，以形成结构式VII的化合物，或其盐，溶剂合物或组合。官能化伯氨基的具体条件如上所述。

[0304] 在这些实施方案的另一方面，该方法还包括硝化结构式IX化合物：

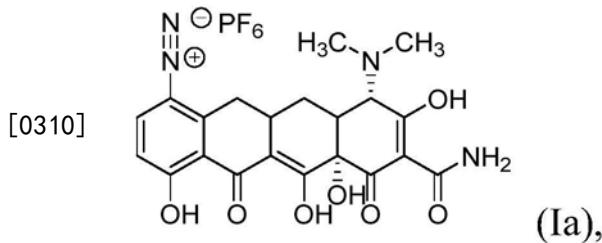


[0306] 或其盐，溶剂合物或组合，以形成结构式VIII的化合物，或其盐，溶剂合物或组合。硝化特别是芳族硝化的具体条件如上所述。

[0307] 包含热氟化的方法的另一个具体实施方案提供了制备由结构式IIa表示的化合物：

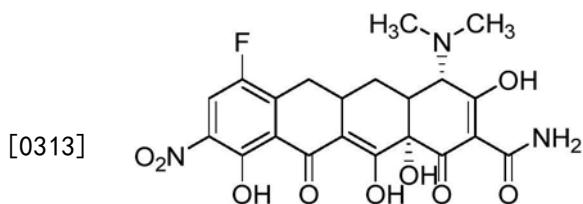


[0309] 或其盐、溶剂合物或组合的方法。该方法包括在约120℃至约160℃的温度下加热包含全氟化有机溶剂和结构式Ia化合物：



[0311] 或其盐、溶剂合物或组合的悬浮液，以提供结构式IIa的化合物或其盐、溶剂合物或组合。热氟化的替代溶剂和条件(例如温度范围)如上所述。

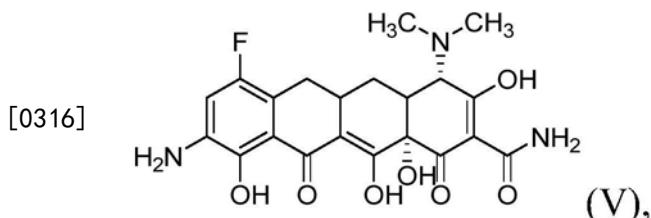
[0312] 在该具体实施方案的一个方面，所述方法还包括硝化结构式IIa的化合物或其盐、溶剂合物或组合，以提供结构式IV的化合物：



(IV),

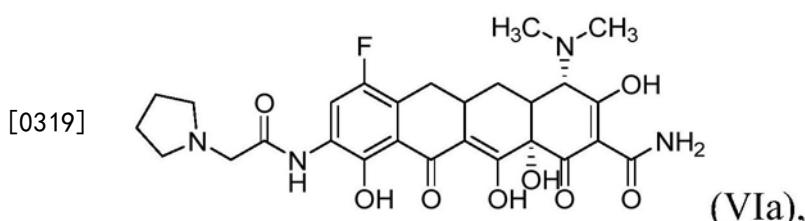
[0314] 或其盐、溶剂合物或组合。硝化特别是芳族硝化 的具体条件如上所述。

[0315] 在该具体实施方案的另一方面，该方法还包括还原结构式IV化合物或其盐、溶剂合物或组合的硝基，以提供结构式V的化合物：



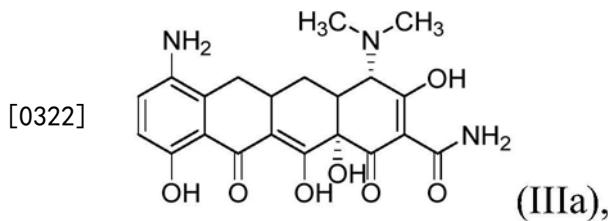
[0317] 或其盐、溶剂合物或组合。将芳族硝基还原成伯氨基的具体条件如上所述。

[0318] 在该具体实施方案的另一方面，该方法还包括官能化结构式V化合物或其盐、溶剂合物或组合的伯氨基，以提供式(VIa)化合物：



[0320] 或其盐、溶剂合物或组合。官能化伯氨基的具体条件如上所述。在该具体实施方案的该特定方面的一个优选方面，结构式V化合物或其盐、溶剂合物或组合用C1-C(0)-CH2-吡咯烷-1-基处理，得到结构式VIa化合物或其盐、溶剂合物或组合。

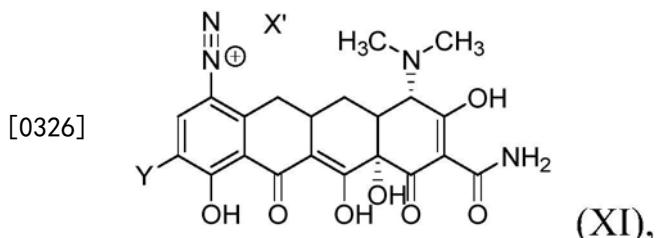
[0321] 在该具体实施方案的另一方面，所述方法还包括重氮化结构式IIIa化合物：



[0323] 或其盐、溶剂合物或组合，以提供结构式Ia的化合物或其盐、溶剂合物或组合。重氮化化合物的具体条件如上所述。

[0324] 包括光解氟化的方法

[0325] 另一个实施方案是通过光解氟化制备由结构式II表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法。结构式II中的变量Y的值和替代值如在第一、第二或第四实施方案或前述的任何方面所定义。该方法包括照射包含离子液体和结构式XI化合物：



[0327] 或其盐、溶剂合物或组合的溶液，其中X'为BF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻或HSiF₆⁻，优选BF₄⁻；并且Y如结构式II化合物所定义，以提供结构式II的化合物或其盐、溶剂合物或组合。

[0328] 如本文所用，“溶液”是指均质的混合物。通常，本文描述的溶液通过将结构式XI的化合物溶解在结构式I的化合物可溶解的离子液体中而形成。

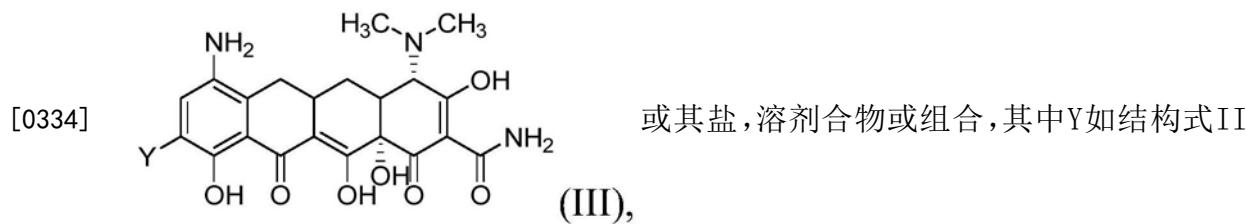
[0329] 如本文所用，“离子液体”是指液态的盐（包含阳离子和阴离子）。通常，离子液体在低于约100°C下为液体。用于离子液体的示例性阳离子包括1,3-二烷基咪唑鎓（例如，如在1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐、1-丁基-2,3-二甲基咪唑鎓四氟硼酸盐中）；1-烷基吡啶鎓（例如，如在1-丁基-3-甲基吡啶鎓四氟硼酸盐中）；1,2-二烷基吡唑鎓（例如，如在1,2,4-三甲基吡唑鎓甲基硫酸盐中）；1,1-二烷基吡咯烷鎓（例如，如在1-丁基-1-甲基吡咯烷鎓氯化物中）；铵（例如，如在苄基三甲铵三溴化铵或三丁基甲基铵甲基硫酸盐中）；𬭸（例如，如在四丁基𬭸甲磺酸盐或三己基十四烷基溴化𬭸中）；和锍（例如，如在环丙基二苯基锍四氟硼酸盐中）。优选的阳离子包括1,3-二烷基咪唑阳离子。

[0330] 用于离子液体的示例性阴离子包括卤化物，乙酸盐，二氰胺，六氟磷酸盐，六氟锑酸盐，四氟硼酸盐，双(三氟甲磺酰基)酰亚胺，三溴化物，三碘化物，氢氧化物，硫酸氢盐，三氟甲磺酸盐，烷基碳酸酯，烷基硫酸酯，磷酸二烷基酯，链烷酸酯，甲苯磺酸盐，甲酸盐，烷基硫酸盐，烷基磷酸盐和乙醇酸盐。优选的阴离子包括六氟磷酸盐和四氟硼酸盐。

[0331] 示例性的离子液体包括上面列出的阳离子和阴离子的任何组合。优选的离子液体包括四氟硼酸1-丁基-3-甲基咪唑鎓，四氟硼酸1-丁基-2,3-二甲基咪唑鎓，四氟硼酸1-丁基-3-甲基吡啶鎓和六氟磷酸1-丁基-3-甲基咪唑鎓。

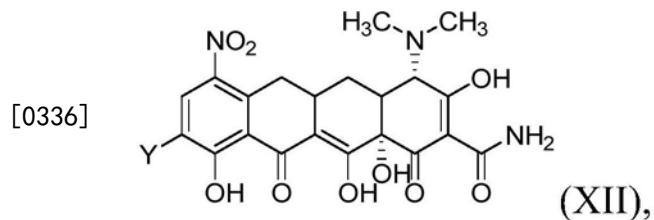
[0332] 如本文所用，“照射”是指暴露于辐射。通常，辐射是紫外线辐射（具有约10nm至约400nm的波长的电磁辐射）。在一些实施方案中，通过光解氟化制备由结构式II表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法包括用紫外光照射该溶液。例如，已经发现254nm波长的光在本文所述的光解氟化反应中是非常有效的。

[0333] 在通过光解氟化制备结构式II化合物的方法的某些实施方案中,所述方法还包括重氮化结构式III化合物:



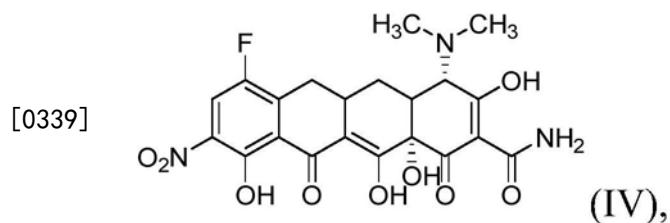
化合物所定义,其中当Y为-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、或-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)时,R^A和R^B中的至少一个不为氢,以提供结构式I的化合物或其盐,溶剂合物或组合。重氮化化合物的具体条件如上述热氟化方法所述。

[0335] 在通过光解氟化制备结构式II化合物的方法的这些某些实施方案的一个方面,所述方法还包括还原结构式XII化合物:



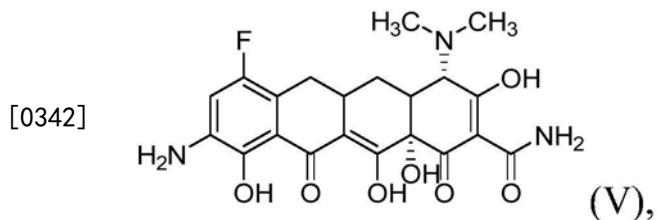
[0337] 或其盐、溶剂合物或组合的硝基,其中Y如结构式II所定义,其中Y不是硝基,并且当Y为-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)、-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B)、或-N(R^F)-S(O)_m-(C₁-C₄)亚烷基-N(R^A)(R^B)时,R^A和R^B中的至少一个不是氢,以形成结构式III的化合物或其盐,溶剂合物或组合。将硝基还原成伯氨基的具体条件如上文关于包含热氟化的方法所述。结构式XII中针对Y的条件的化学原因将为本领域技术人员理解,包括消除在还原期间同时存在于分子中的两个硝基的可能性。

[0338] 在通过光解氟化制备结构式II化合物的一些实施方案中,Y是氢。在这些实施方案的一个方面,该方法还包括硝化结构式II的化合物或其盐,溶剂合物或组合,以提供结构式IV的化合物:



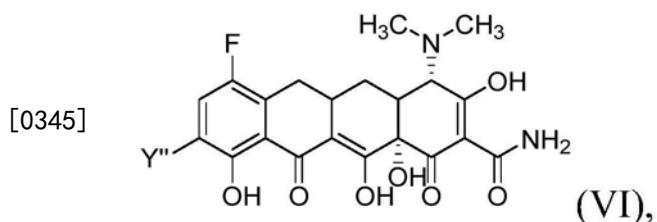
[0340] 或其盐,溶剂合物或组合。对于硝化特别是芳族硝化的具体条件如上面关于包括热氟化的方法所讨论。

[0341] 在通过光解氟化制备其中Y是氢的结构式II化合物的方法的另一方面,所述方法还包括还原结构式IV化合物或其盐、溶剂合物或组合的硝基,以提供结构式V的化合物:



[0343] 或其盐,溶剂合物或组合。将硝基还原成伯氨基的具体条件如上述用于氟化氟化的方法所述。

[0344] 在通过光氟化制备其中Y是氢的结构式II化合物的方法的另一方面,所述方法还包括官能化结构式V的化合物或其盐、溶剂合物或的组合的伯氨基,以提供式(VI)的化合物:

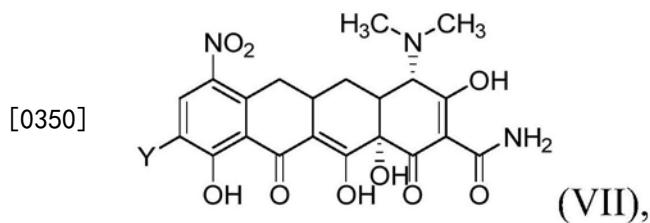


[0346] 或其盐、溶剂合物或组合,其中Y"的值和替代值以及形成Y"的变量如第一、第二或第八实施方案或前述任何方面所述。用于官能化伯氨基的具体条件如上所述用于包括热氟化的方法。

[0347] 在通过光解氟化制备结构式II化合物的方法的一些实施方案中,Y选自由以下组成的组:

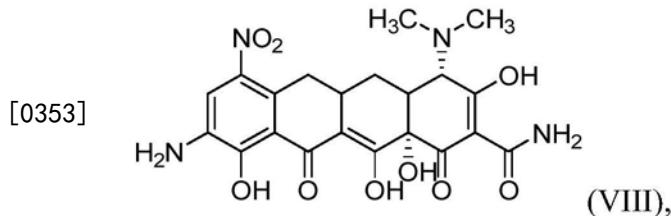
[0348] $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^F)-C(O)$ -杂环基、 $-N(R^F)-C(O)$ -杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)$ -碳环基、 $-N(R^F)-C(O)$ -芳基、 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基-碳环基、和 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基-芳基,例如Y为 $-N(H)-C(O)-CH_2$ -吡咯烷-1-基。在通过热氟化制备结构式II化合物的方法的一些实施方案中,Y选自由以下组成的组: $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^F)-C(O)$ -杂环基、 $-N(R^F)-C(O)$ -杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)$ -碳环基、 $-N(R^F)-C(O)$ -芳基、 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基-碳环基、和 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基-芳基,其中当Y为 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 或 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $N(R^A)(R^B)$ 例如Y为 $-N(H)-C(O)-CH_2$ -吡咯烷-1-基时, R^A 和 R^B 中的至少一者不为氢。

[0349] 在这些实施方案的一个方面,所述方法还包括还原结构式VII化合物:



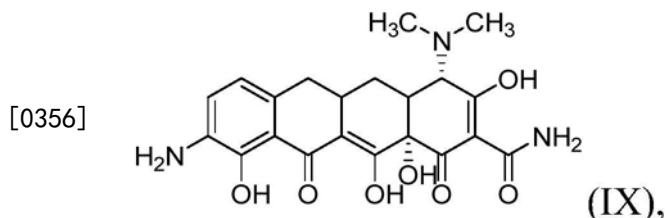
[0351] 或其盐、溶剂合物或组合的硝基,以形成结构式III的化合物或其盐,溶剂合物或组合。将硝基还原成伯氨基的具体条件如上文关于包含热氟化的方法所述。

[0352] 在这些实施方案的另一方面,该方法还包括官能化结构式VIII化合物:



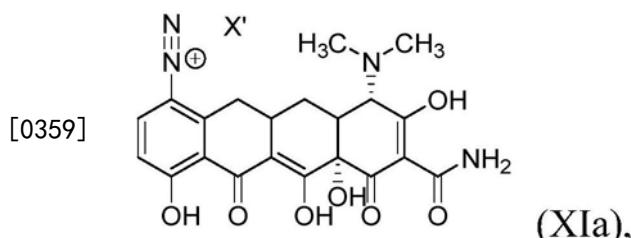
[0354] 或其盐、溶剂合物或组合的伯氨基,以形成结构式VII的化合物,或其盐,溶剂合物或组合。用于官能化伯氨基的具体条件如上所述用于包括热氟化的方法。

[0355] 在这些实施方案的另一方面,该方法还包括硝化结构式IX的化合物:



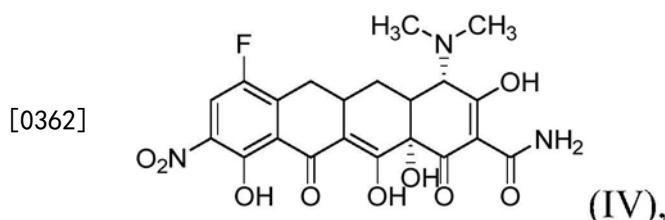
[0357] 或其盐,溶剂合物或组合,以形成结构式VIII的化合物,或其盐,溶剂合物或组合。对于硝化特别是芳族硝化的具体条件如上面关于包括热氟化的方法所讨论。

[0358] 包括光解氟化的方法的另一个具体实施方案提供了制备由结构式IIa表示的化合物或其盐、溶剂合物或组合的方法。该方法包括照射包含离子液体和结构式XIa化合物:



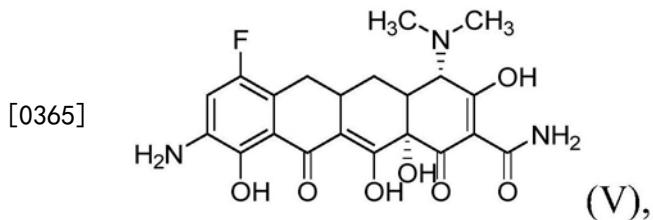
[0360] 或其盐、溶剂合物或组合的溶液,以提供结构式IIa的化合物或其盐,溶剂合物或组合。光解氟化的特定的离子液体和条件(例如,辐射的波长)如上所述。在该具体实施方案的一个优选方面,X'是BF4-。

[0361] 在该具体实施方案的另一方面,该方法还包括硝化结构式IIa化合物或其盐、溶剂合物或组合,以提供结构式IV化合物:



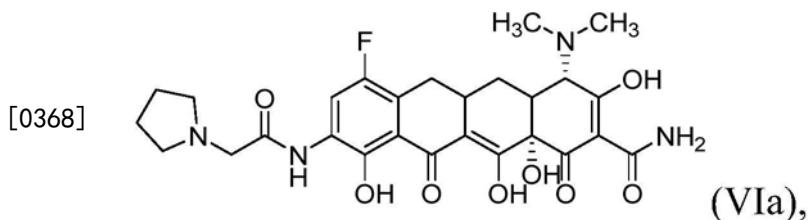
[0363] 或其盐,溶剂合物或组合。用于硝化特别是芳族硝化的具体条件如上文关于包含热氟化的方法所述。

[0364] 在该具体实施方案的另一方面,该方法还包括还原结构式IV化合物或其盐、溶剂合物或组合的硝基,以提供结构式V的化合物:



[0366] 或其盐,溶剂合物或组合。将硝基还原成伯氨基的具体条件如上述用于氟化氟化的方法所述。

[0367] 在该具体实施方案的另一方面,该方法还包括官能化结构式V化合物或其盐、溶剂合物或组合的伯氨基,以提供式(VIa)的化合物:



[0369] 或其盐,溶剂合物或组合。用于官能化伯氨基的具体条件如上用于包括热氟化的方法所述。在该具体实施方案的该特定方面的一个优选方面,结构式V化合物或其盐、溶剂合物或组合用C1-C(0)-CH₂-吡咯烷-1-基处理,以得到结构式VIa化合物或其盐,溶剂合物或组合。

[0370] 示例

[0371] 以下缩写和术语具有指定的含义:

缩写/术语	含义
Ac	乙酰基
AcOH	乙酸
aq	水性
AUC	曲线下面积
BMIM	1-丁基-3-甲基咪唑鎓
Bn	苄基
[0372] 卤水	饱和氯化钠水溶液
Bu	丁基
Cbz	苄氧基羰基
CH ₃ CN 或 MeCN	乙腈
d	密度
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲亚砜
ESI	电子喷射离子化

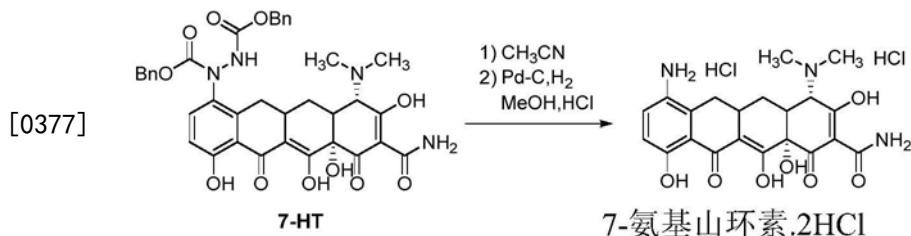
equiv.或 eq.	当量
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
h、 hr	小时
HPLC	高效液相色谱法
i	异
IPA 或 IPAc	异丙醇
L	升
LCMS	液相色谱-质谱法
m	间
Me	甲基
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分钟
mL	毫升
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
MW	分子量
N	正
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
nm	纳米
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振光谱法
o	邻
Ph	苯基

[0373]

Pr	丙基
Py	吡啶
rt 或 r.t.	室温
SM	原料
TBME	叔丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
wt	重量

[0375] 实施例1.由7-氨基山环素制备7-氟山环素

[0376] 7-氨基山环素的制备



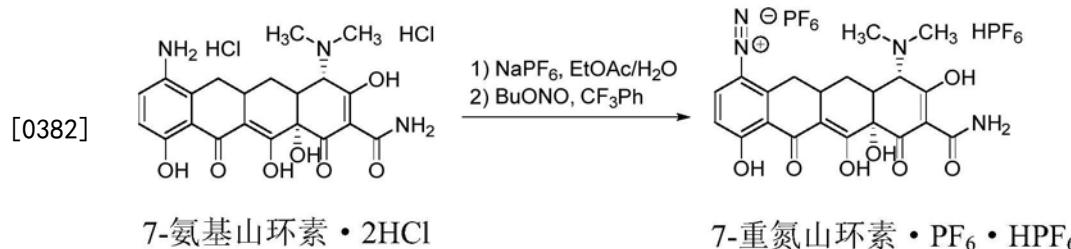
材料	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
7-HT	80 g	712.7	-	0.112	1.0
Pd-C E101 NEW	4 g	-	-	-	5% wt
6 N HCl	84 mL	-	-	0.5	4.5 eq.
MeOH	800 mL	-	-	-	10x
CH ₃ CN	800 mL			-	10x
7-氨基山环素*2HCl	56.3 g	502.35 (429.42)	-	0.112	1.0

[0379] 在装有机械搅拌器的2L圆底烧瓶中,在氮气下加入CH₃CN和7-HT。将混合物在室温下搅拌18小时。将固体过滤,用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤,干燥,得到预处理的7-HT。

[0380] 向装有机械搅拌器的2L圆底烧瓶中加入MeOH、6N HCl水溶液和预处理的7-HT。将混合物搅拌直到7-HT溶解。将溶液短暂抽真空并用N₂吹扫一次。加入Pd-C。将悬浮液短暂抽真空,用N₂吹扫三次,然后用H₂吹扫三次。反应在室温下在氢气气氛下搅拌直到完成(如果使用氢气球,将塔顶空间短暂抽真空,并在30分钟和90分钟后用H₂再填充)。将反应混合物过滤通过Celite®垫。将Celite®垫用MeOH洗涤,将滤液在旋转蒸发器上浓缩至3×体积(240mL)或更低。将异丙醇(320mL)缓慢加入到搅拌的红油剩余物中,然后加入MTBE

(480mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。将固体过滤，用MTBE洗涤，干燥，得到44g (78%产率) 浅棕褐色固体的7-氨基山环素*2HCl (HPLC纯度为90%) : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.25–2.9 (m, 9H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z 430.1 (M+H)。

[0381] 通过热氟化制备7-氟山环素



材料	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
7-氨基山环素*2HCl	44 g	502.35	-	0.088	1.0
6 N HCl	3.7 mL	-	-	0.022	0.25
NaPF ₆	36.9 g	167.95	-	0.22	2.5
H ₂ O	440 mL	-	-	-	10x
EtOAc	660 mL	-	-	-	15x
亚硝酸丁酯	15.4 mL	103.12	0.882	0.132	1.5
EtOAc	352 mL	-	-	-	8x
CF ₃ Ph	528 mL	-	-	-	12x
7-重氮-山环素*PF ₆ *HPF ₆	64.4 g	732.08	-	0.088	1.0

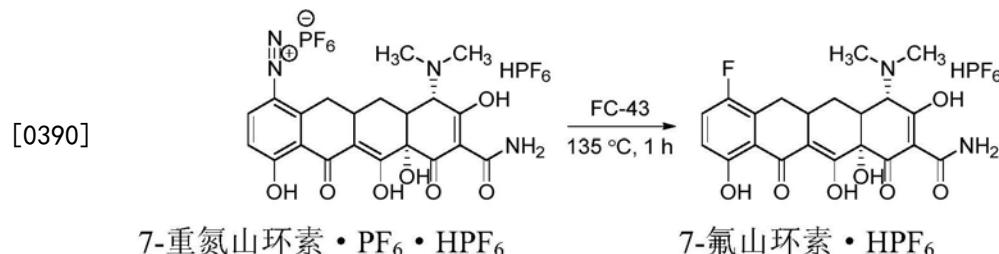
[0385] 向装有搅拌棒的1L圆底烧瓶中加入H₂O、7-氨基山环素*2HCl、6N HCl水溶液和NaPF₆。将深红色溶液在室温下搅拌30分钟，并转移到2L分液漏斗中。将溶液用EtOAc (440mL +220mL) 萃取两次。将有机相合并，用硫酸钠干燥，过滤⁽¹⁾。将滤液浓缩成油状剩余物⁽²⁾。将油状物溶解EtOAc中，至总体积352mL，将溶液冷却至8°C。用注射泵在20分钟内滴加亚硝酸丁酯，同时保持温度在<8°C。将反应在8°C下搅拌1小时。然后将冷(8°C)反应溶液缓慢转移到含有0°C的528mL (12x体积) 搅拌CF₃Ph的具有机械搅拌器的单独的烧瓶中。一旦添加完成，将所得浆液在0°C下搅拌1小时，并在N₂下过滤。将滤饼浆化并用二氯甲烷(DCM)⁽³⁾洗涤，并将固体在真空烘箱中干燥，得到61g所需产物，为浅褐色粉末(95重量%)。产物是CF₃Ph溶剂合物或含有残留CF₃Ph (0.86摩尔当量，通过 $^1\text{H-NMR}$ 分离物，具有7%摩尔残留的乙酸乙酯： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.1–2.8 (m, 8H), 2.35 (m, 1H), 1.7 (m, 1H); MS (ESI) m/z 441.2 (M+H)。

[0386] 注：

[0387] (1) 过滤的目的不仅是除去硫酸钠，还要除去残留的深色固体。

[0388] (2) 将EtOAc溶液浓缩的目的是为去除水(共沸物),这在下一步骤(重氮形成)之前是重要的。

[0389] (3) 将DCM加到滤饼的顶部,并在施加真空至滤液之前将固体浆液化。

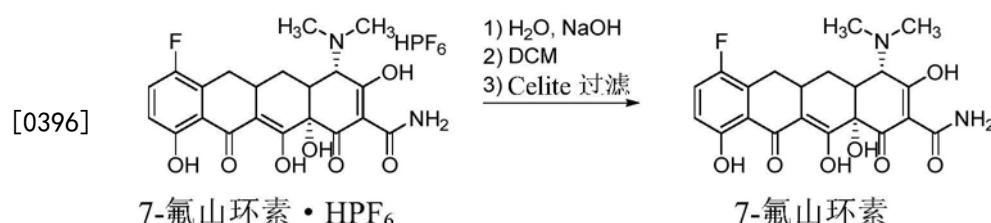


[0391]	材料	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
	7-重氮山环素 *PF6*HPF6	61 g	732.08	-	0.0833	1.0
[0392]	3M™ Fluorinert™ FC-43	732 mL	-	-	-	12x
	7-氟山环素.HPF ₆	48.2 g	578.37	-	0.0833	1.0

[0393] 在装有机械搅拌器、热电偶、N₂入口和连接到洗涤器⁽¹⁾的脱气冷凝器(室温)的2L PTFE(聚四氟乙烯)反应容器中,装入FC-43和重氮山环素*PF₆*HPF₆。将反应在氮气吹扫下在搅拌下缓慢加热到135°C的内部温度。一旦达到目标温度,在氮气冲洗下继续搅拌1小时,同时保持反应温度在135°C至140°C之间。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤饼用MTBE洗涤两次并在高真空下干燥,得到47g棕色固体的所需产物(97重量%) (HPLC:7-氟山环素=72%,山环素=4%,7-OH山环素=2.8%)。7-氟山环素的MS: (ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺。

[0394] 注:

[0395] (1) 洗涤器由含有搅拌的NaOH水溶液+溴百里酚蓝pH值指示剂的烧瓶组成,并装有充满强碱性树脂的开放的“烟囱”。



[0397]	材料	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
	7-氟山环素*HPF ₆	47g	732.08	-	0.04 (1)	1.0
	1N NaOH	95mL	-	-	0.095	n/a
	H ₂ O	705mL	-	-	-	15x
	DCM	940mL	-	-	-	20x
	庚烷	120mL		-	-	2.5x
	7-氟山环素	17.4g	432.4	-	0.04	1.0

[0398] 在装有机械搅拌器、pH探针和热电偶的2L圆底烧瓶中加入水和7-氟山环素* $\text{HPF}_6^{(1)}$ 。缓慢加入NaOH水溶液(1N)直到pH=7.2⁽²⁾。然后将含水悬浮液转移到分液漏斗中,用564mL(12x体积)DCM萃取10分钟。将悬浮液通过Celite®垫过滤。将滤液装回分液漏斗并分离DCM层。使用6N HCl水溶液(几滴)将水层的pH(pH7.5)调回至7.2,并将水层用376mL(8x体积)DCM萃取第二次。将悬浮液通过Celite®垫过滤,将滤液装回分液漏斗。分离DCM层并与第一次DCM萃取相结合。将合并的DCM溶液用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至约40-50mL总体积的油状物。然后将油缓慢加入到含有120mL搅拌庚烷的单独烧瓶中,并将所得浆液在室温下搅拌1小时。将固体过滤,用庚烷洗涤,并在真空烘箱(30℃)中干燥直到重量变得稳定,得到11.3g所需产物,为亮黄色固体(HPLC:7-氟山环素=90%,山环素=4%;80%重量):¹H NMR(400MHz,CD3OD)δ7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.8(m,1H),3.5(s,1H),3.1(m,1H),3.0(m,1H),2.75(s,6H),2.65(m,1H),2.3(m,1H),2.15(m,1H),1.65(m,1H);MS (ESI)m/z 433.2(M+H)。

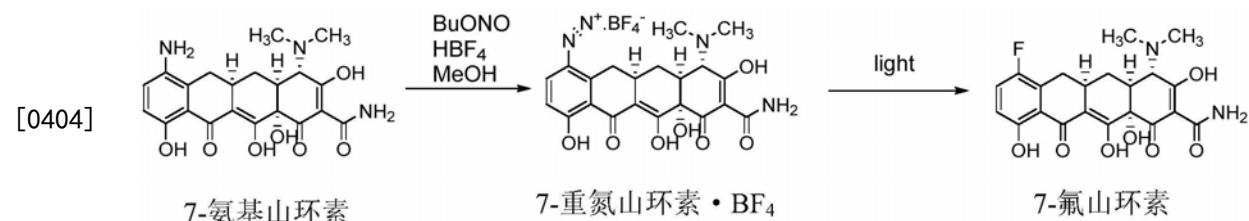
[0399] 注:

[0400] (1) SM效能为37%,转化为17.4g游离碱(0.04mol)。

[0401] (2) 初始pH=1.8。将pH调节至7.2,至pH计上的读数在7.20下稳定至少1分钟的时间点。所需的1N NaOH水溶液的体积为95mL。

[0402] 通过光解氟化制备7-氟山环素

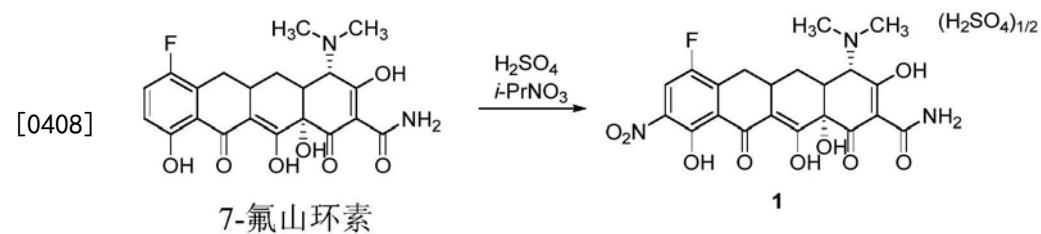
[0403] 还使用光解氟化制备7-氟山环素。



[0405] 具体地,将7-氨基山环素(120mg)溶于2mL甲醇中。溶液用冰/水冷却。向溶液中加入0.2mL 48% HBF_4 ,然后加入0.1mL $n\text{-BuNO}_2$ 。在相同温度下搅拌10分钟后,向反应混合物中加入乙醚(8mL)以沉淀7-重氮山环素* BF_4 。过滤并干燥后,得到110mg 7-重氮山环素* BF_4 ,为黄色固体。MS (ESI)m/z 441.2。

[0406] 在光反应器中,将7-重氮山环素* BF_4 (100mg)溶解在1mL 1-甲基-3-丁基咪唑鎓四氟硼酸盐中。在用流水冷却的同时照射该溶液,持续18小时。反应完成后,HPLC分析显示反应混合物含有58.8%的7-氟山环素和17.7%的山环素。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到70mg 7-氟山环素(含有一些山环素)。MS (ESI)m/z 433.2(M+H)。

[0407] 实施例2.从7-氟山环素制备埃拉伐林

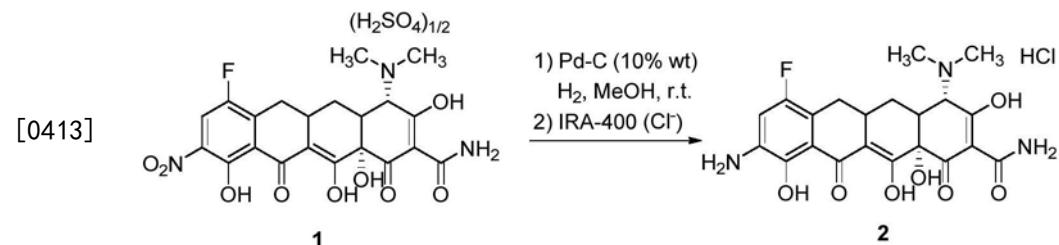


材料	Lot	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
7-氟山环素	433-100-1 [0409]	11.3 g	432.4	-	0.026	1.0
H ₂ SO ₄		34 mL	-	-	-	3x
硝酸异丙酯		3.15 mL	105.09	1.04	0.0312	1.2
1		14.95 g	575.09 (H ₂ SO ₄) 477.12 (游离碱)	-	0.026	1.0

[0410] 向装有机械搅拌器的100mL的圆底烧瓶中加入H₂SO₄,并将烧瓶用盐水/冰浴冷却。将7-氟山环素加入到冷的硫酸中。将反应混合物在0℃下在氮气吹扫下搅拌直到原料完全溶解。在30分钟内加入硝酸异丙酯,同时保持反应温度低于2℃。将反应在0℃下搅拌直到完成,如通过HPLC监测。然后将反应混合物缓慢加入到含有30x体积的0℃的283mL i-PrOH和57mL庚烷的搅拌混合物的单独的烧瓶中。将所得悬浮液在0℃下搅拌1小时,过滤固体⁽¹⁾,用57mL i-PrOH和11mL庚烷的冷混合物洗涤,然后用庚烷洗涤,并在30℃的真空烘箱中干燥过夜,得到12.8g所需产物,为黄色固体(LCMS: 化合物1=85%; 67重量%): MS (ESI) m/z 478.2 (M+H)。

[0411] 注:

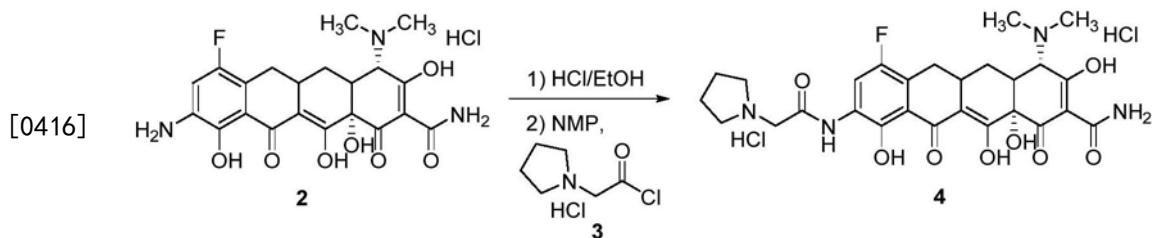
[0412] (1) 过滤速率适中且稳定。所得固体为干的黄色粉末。母液中仅有5%的化合物1丢失。



材料	Lot	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
1	433-102-1 [0414]	12.8 g	575.09	-	0.022	1.0
Pd-C		0.64 g	-	-	-	5% wt
3 N HCl		14.6 mL	-	-	0.044	2.0
MeOH		384 mL	-	-	-	30x
2		- 10.6 g -	(447.4 游离碱) (483.9.HCl) (520.3.2HCl)	-	0.022	1.0

[0415] 向装有搅拌棒的1L反应烧瓶中加入MeOH和3N HCl水溶液。将化合物1和10%Pd-C分批加入到搅拌溶剂混合物中。将反应混合物短暂抽真空,用干燥氮气吹扫三次,然后用氢

气(气球)吹洗三次。将反应物在室温下搅拌直到完成。将反应混合物过滤通过Celite®垫，并将Celite®垫用MeOH洗涤。将滤液装入圆底烧瓶中，加入1.3g (10%wt) 的Siliabond DMT。将混合物在室温下搅拌90分钟并过滤。固体用MeOH洗涤。将滤液装入圆底烧瓶中，加入77g (6x重量) 湿Amberlyst树脂IRA-400 (氯化物形式)。将悬浮液在室温下搅拌2小时，通过过滤除去树脂并用甲醇洗涤(浸泡+抽真空)。将滤液在旋转蒸发器上浓缩至体积的大约一半。加入异丙醇(64mL)。将混合物进一步浓缩成油状物，并加入102mL i-PrOH和51mL MTBE。将混合物在室温下搅拌18小时(过夜)。通过过滤收集固体，用MTBE洗涤，并在30℃的真空烘箱中干燥，得到9.1g深橙色粉末形式的化合物2(单HCl盐，81%产率(校正)，HPLC纯度=83%)：MS (ESI) m/z 448.2 (M+H)。



[0417]

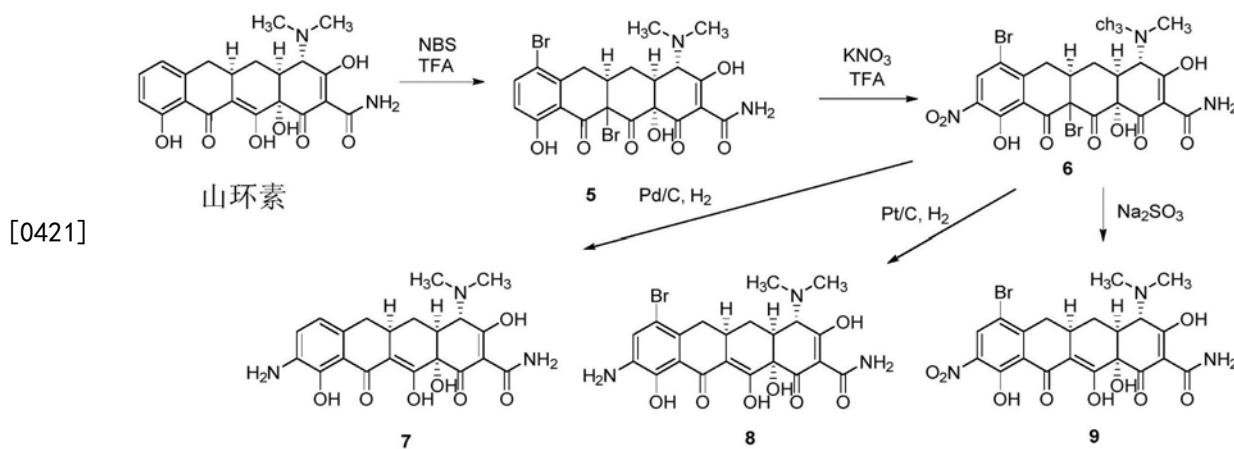
材料	Qty	MW	d	Mol	Mole eq.
步骤 (1)					
2	9.1 g	483.9	-	0.0188	1.0
MeOH	91 mL	-	-	-	10x
HCl (2.2N，在EtOH 中)	14.9 mL	-	-	0.0329	1.75
EtOAc	364 mL	-	-	-	40x
庚烷	91 mL	-	-	-	10x
步骤 (2)					
来自步骤 (1) 的产物	(9.78 g)	520.34	-	0.0188	1.0
3 (90%)	4.49 g	184.1	-	0.0244	1.3
NMP	55 mL	-	-	-	6x
EtOAc	546 mL	-	-	-	60x
4(埃拉伐林)	11.9 g (558.6)	631.48	-	0.0188	1.0

[0418] 步骤(1)：将单HCl盐2(9.1g)悬浮于MeOH中，加入HCl(2.1N，在EtOH中)。在30分钟内向所得黑色溶液中加入20倍体积(182mL) EtOAc。将浆料再搅拌30分钟。加入另外20x体积

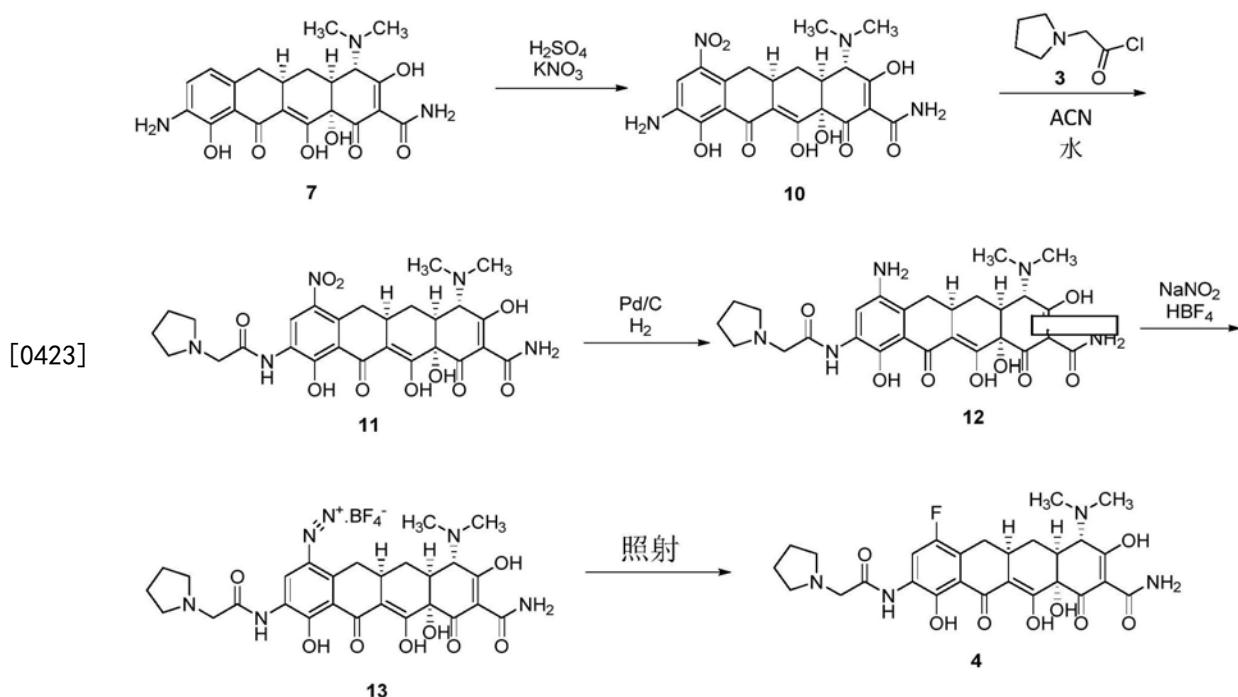
份量的EtOAc (182mL) 和10x体积庚烷 (91mL)。将悬浮液在室温下搅拌1小时。将固体过滤,用庚烷洗涤,并在真空烘箱中干燥。将得到的浅棕色固体(双HCl盐,9.22g)用于步骤(2)。

[0419] 步骤(2):将N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)和来自步骤(1)的双HCl盐加入圆底烧瓶中并在室温下搅拌直到完全溶解(通常为30分钟)。将溶液用盐水浴冷却至<0℃。在保持反应温度低于0℃的同时分批加入酰氯3。将反应在0℃下搅拌10分钟,并加入2当量水(0.677mL)淬灭。将反应溶液转移到60×体积(546mL)搅拌的EtOAc中。将所得浆液搅拌1小时,并在N₂下过滤。滤饼用EtOAc洗涤,并在干燥氮气的连续流下用真空在过滤器上干燥。将固体转移到搅拌的丙酮:H₂O (50:1, v/v, 455mL/9.1mL)的溶液中。将所得浆液在室温下搅拌2小时,过滤,用丙酮洗涤,真空干燥,得到11.3g为深黄色固体形式的化合物4(埃拉伐林)(91%校正产率,HPLC纯度=89%):MS (ESI) m/z 559.3 (M+H)⁺。

[0420] 实施例3. 使用光解氟化从9-氨基山环素制备埃拉伐林



[0422] 将山环素(0.414g,1.0mmol)溶于三氟乙酸(TFA)中。将溶液冷却至0℃。向该溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(NBS,0.356g,2.1mmol)。在0℃下搅拌1小时后,反应完成。将反应混合物升温至室温。加入固体KNO₃(0.11g,0.11mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液加入到75mL冷乙醚中。通过过滤收集沉淀物并干燥,得到0.46g化合物6。然后可以使用标准方法将化合物6还原成化合物7、8或9。



[0424] 将9-氨基山环素(7, 1g, 0.233mmol)溶于20mL硫酸中，并使用冰浴冷却反应物。分几次加入硝酸钾(235mg, 0.233mmol)。搅拌15分钟后，将反应混合物加入到400mL MTBE中，然后使用冰浴冷却。通过过滤收集固体。将滤饼溶解在10mL水中，用25%NaOH水溶液将水溶液的pH调节至5.3。过滤得到的悬浮液，干燥滤饼，得到化合物10:MS (ESI) m/z 475.1 (M+1)。

[0425] 将化合物10(1.1g)溶于20mL水和10mL乙腈中。向该溶液中加入酰氯3(分两部分：600mg和650mg)。使用25%NaOH水溶液将反应混合物的pH调节至3.5。加入另一部分酰氯(800mg)。通过HPLC分析监测反应。通过制备型HPLC从反应混合物中分离出产物11。冻干得到1.1g化合物11:MS (ESI) m/z 586.3 (M+1)。

[0426] 将化合物11(1.1g)溶于甲醇中。向该溶液中加入浓HCl(0.5mL)和10%Pd-C(600mg)。将反应混合物在氢气氛(气球)下搅拌。反应完成后，通过过滤除去催化剂。将滤液浓缩，得到1g化合物12:¹H NMR (400MHz, DMSO), 8.37 (s, 1H), 4.38–4.33 (m, 3H), 3.70 (br s, 2H), 3.30–2.60 (m, 12H), 2.36–2.12 (m, 2H), 2.05–1.80 (m, 4H), 1.50–1.35 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556.3 (M+1)。

[0427] 将化合物12(150mg)溶于1mL 48%HBF₄中。向该溶液中加入21mgNaNO₂。在化合物12完全转化为化合物13(LC/MS m/z 539.2)后，在用流动水冷却冷却的同时，用254nm光照射反应混合物6小时。反应混合物通过制备型HPLC纯化，使用乙腈和0.05N HCl水溶液作为流动相，得到作为双HCl盐形式的化合物4(埃拉伐林, 33mg) (含有78%的4和10%的7-H副产物，通过HPLC):MS (ESI) m/z 559.3 (M+1)。

[0428] 实施例4. 7-重氮山环素的热氟化:抗衡作用



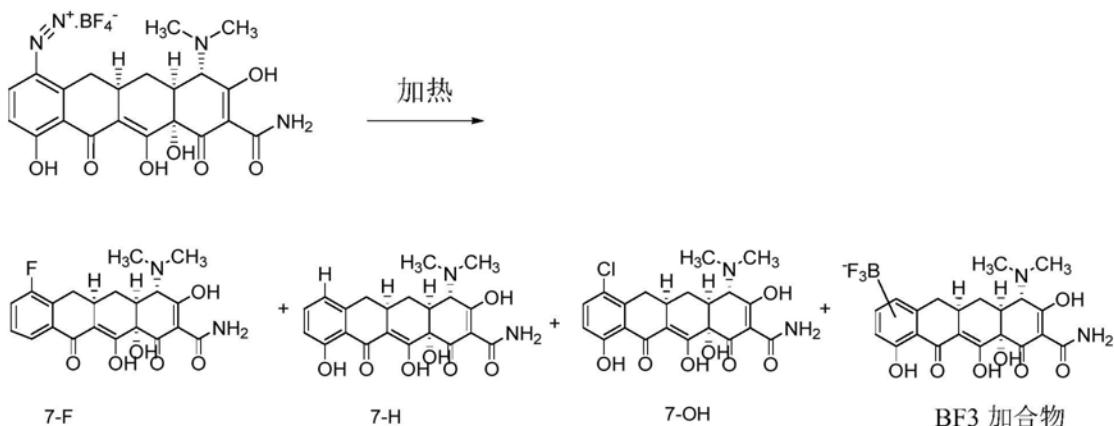
[0430] 1966年3月8日授权的美国专利3,239,499(“’499专利”)报道了通过用火焰加热将7-重氮山环素四氟硼酸盐转化成7-氟山环素的热氟化反应。’499专利仅报道了形成的氟化产品。没有产量,没有分析数据,没有与转化相关的副产物信息。使用火焰的这种直接热分解是用于仅转化微量原料的已知的基准测量技术。’499专利中公开的方法没有实际的应用或超出简单的概念证明的有意义的价值,并不是一种可用的大规模方法。

[0431] 尝试过使用’499专利中报道的方法制造7-重氮山环素*BF₄,但没有获得产物。相反,7-重氮山环素*BF₄是通过在HBF₄水溶液的存在下用在甲醇中的亚硝酸正丁酯处理7-氨基山环素制得的。通过向反应混合物中加入乙醚沉淀出7-重氮山环素*BF₄。

[0432] 不如’499专利中所述使用明火进行加热,而是将7-重氮山环素*BF₄在油浴中加热至160°C持续1小时。该反应得到38.7%7-F产物(通过LC)(100mg SM,参见表1中的实验407-27)。主要杂质在LCMS上的m/z为481,并且可能是山环素的BF₃加合物。按照’499专利中描述的程序大规模重复热氟化显示增加“481”副产物的量。

[0433] 对固体的加热只能小规模进行,并且不适用于制备例如用于临床和商业用途的埃拉伐林。因此,使用7-重氮山环素*BF₄的热氟化反应也在多种溶剂(例如二甲苯,全氟化溶剂)中进行了检查(参见表1)。许多溶剂条件优于’499专利中的程序,特别是小规模(约10mg)。例如,间二甲苯中的反应产生65%的产物(通过LC)(参见表1中的实验272-63),但是在较大规模,形成更多的“481”副产物。

[0434] 表1.



实验 ^a	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	BF3 加合物	注释
[0436]	407-27 ^b	无	160 °C	38.7%			'499 专利条件
	272-53	甲苯	微波 150 °C, 1h	59%	10%	3%	一些
	272-54	CF ₃ -苯	微波 150 °C, 1h	50%	9%	3%	一些
	272-59	间二甲苯	165 °C, 40min	48%	8%	4%	一些
	272-63	间二甲苯	150 °C, 1h	65%	5%	2%	一些
	272-63	间二甲苯	140 °C, 1h	57%	12%	1%	一些
	272-66	均三甲苯	150 °C, 40min	56%	8%	1%	一些
	272-68	无	160 °C, 真空, 40min	61%	5%	1%	一些
	272-71	BMIM.BF ₄	150 °C	微量	主要		一些
	272-71	二苯醚	150 °C	53%	8%	2%	一些
	272-71	邻二甲苯	150 °C	46%	10%	2%	一些
	272-71	邻二甲苯	150 °C,7min	无		一些	添加剂 ^{1c} 2 滴浓
实验 ^a	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	BF3 加合物	注释
[0437]							H ₂ SO ₄
	272-73	邻二甲苯	130 °C, 1.5h	48%	8%		一些 2.5% SM
	272-75	HC(OMe) ₃	135 °C, 1h				一些 降解
	289-59	PhCl	135 °C, 2.5h	38%	5%	9%	4%
	289-59	MIBK	135 °C, 1.5h	25%	11%	4%	3% 许多其他杂质
	289-59	IPAc	135 °C, 1.5h	36%	9%	7%	5%
	289-59	苯甲醚	135 °C, 1.5h	40%	10%	7%	4%
	289-59	2,6-二甲基吡啶	135 °C, 1.5h				降解
	289-60	SiO ₂ ^d	130 °C, 1h	30%	19%	7%	2%
	289-63	均三甲苯	60 °C	无	主要		添加的 Cu
	289-67	BMIM.BF ₄	60 °C	无	主要		添加的 CsF
	289-69	Na ₂ SO ₄ ^d	140 °C, 1h	49%	8%	6%	4%
	289-69	Mg ₂ SO ₄ ^d	140 °C, 1h	49%	11%	5%	3%
	289-69	CuSO ₄ ^d	130 °C, 1h	55%	11%	4%	6%
	289-69	Celite ^d	130 °C, 1h	54%	9%	6%	4%

[0438] a:所有反应均在几毫克规模

[0439] b:该条件是要模拟'499专利条件

[0440] c:添加剂¹:三叔丁基膦酸四氟硼酸盐

[0441] d:将重氮盐首先与相应的固体混合,然后加热到指定温度。无溶剂。

[0442] 7-重氮山环素*BF₄的热氟化还使用全氟化溶剂以毫克规模进行(参见表2)。来自于在全氟化溶剂溶剂中的小规模热氟化的有希望的结果随后对数百毫克的7-重氮山环素*BF₄进行。这些实验的结果总结在表2中。使用全氟化溶剂产生不一致的结果,因为不能在较

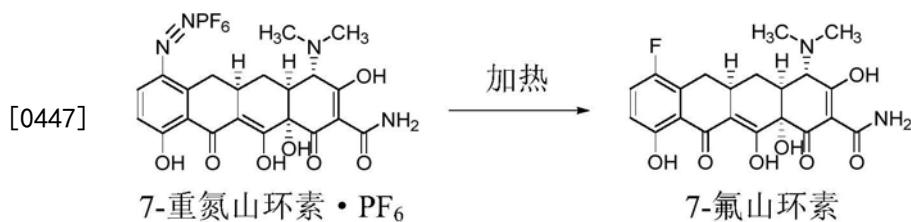
大规模上避免BF₃加合物。

[0443] 表2.

实验	溶剂	7-重氮-山环素 *BF ₄	T (°C)	反应 时间	7-F	BF ₃ 加合 物	注释
[0444]	289-86	全氟萘烷	几 mg 125 至 135		51%	8%, 7%	反应在 125°C 缓慢
	289-86	全氟萘烷	几 mg 135		46%	10%, 8%	

实验	溶剂	7-重氮-山环素 *BF ₄	T (°C)	反应 时间	7-F	BF ₃ 加合 物	注释
[0445]	289-88	全氟甲苯	几 mg 135 ^a		65%	0.6%, 1.3%	极少的 BF ₃ 加合 物，其他非常类似
	289-88	全氟-1,2-二 甲基己烷	几 mg 135 ^a		65%	1%, 1%	几乎与全氟甲苯 相同
	289-93	全氟-1,2-二 甲基己烷	几 mg 106	过夜	43.4%	10.2%, 9.3%	
	289-93	全氟辛烷, 2mL	100 mg 135 ^a	1 h	60.4%	2.6%, 2.0%	
	289-93	全氟辛烷, 4mL	200 mg 135 ^a	85 min	52.4%	7.4%, 6.5%	不能够重复 289-93
	289-93	全氟辛烷, 3mL	100 mg 回流	4 h	47.5%	6.5%, 5.6%	不能够重复 289-93
	289-101	全氟甲苯、 4mL	200 mg 135 ^a	1 h	39%	17.6%, 12.3%	不能够重复 289-88
	289-102	全氟(甲基) 萘烷	几 mg 135	1 h	39.8%	16.3%, 14.9%	
	289-102	全氟辛烷	几 mg 135 ^a	1 h	45.2%	13.2%, 9.6%	
	289-105	全氟壬烷	几 mg 135 ^a	1 h	36%	16.2%, 14.4%	

[0446] ^a由于溶剂的沸点低于反应温度,因此在密封管中进行反应。



[0448] 热反应的突破是使用PF₆⁻作为抗衡离子。当PF₆⁻用作抗衡离子时,“481”副产物(BF₃加合物)被消除。表3总结了非氟化非极性有机溶剂中7-重氮山环素*PF₆的热氟化结果。

[0449] 表3.

实验	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
[0450]	272-56	甲苯 微波 150°C, 40 min	27%			材料焦化
	272-57	甲苯 微波 135°C, 40 min	无反应			无搅拌棒
	272-59	间二甲苯 165°C, 40 min	48%	8%	4%	
	272-67	均三甲苯 150°C, 40 min	46%	11%	8%	

实验	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
[0451]		min				
	272-70	无 150°C, 真空, 40 min	48%	12%	无	

[0452] 通过在全氟化溶剂中进行热氟化获得反应产率的进一步改善。7-重氮山环素*PF₆在非极性有机全氟化溶剂中的热氟化结果总结在表4中。7-重氮山环素*PF₆在全氟(甲基)萘烷——异构体混合物——中的热氟化结果总结在表5中。

[0453] 表4.

实验	全氟化溶剂	7-重氮-山环素*PF ₆	T (°C)	时间	7-F	7-OH
[0454]	289-95 全氟 1,2-甲基己烷	几 mg	135	1.5 h	53%	3.0%
	289-97 全氟萘烷	几 mg	135	1.5 h	44%	9.3%
	289-97 全氟甲苯	几 mg	135	1.5 h	49.6%	1.5%
	289-99 全氟 1,2-二甲基己烷	几 mg	135	1.5 h	58%	4.0%
	289-103 全氟甲苯	一些	135	1.5 h	49.3%	2.3%
	289-103 全氟辛烷, 1mL	50 mg	135	1.5 h	55.6%	2.7%
	289-105 全氟壬烷	几 mg	135	1.5 h	56.8%	3.7%
	289-105 全氟壬烷, 4mL	200 mg	135	1.5 h	57.5%	4.9%
	289-109 全氟壬烷, 6mL	500 mg	135	1.5 h	65.9%	6.8%

[0455] 表5.

实验	7-重氮-山环素*PF ₆	7-F	回收质量	HPLC产率
321-53	9.2g			75%
321-91	2.1g	1.665g	100.4%	77.4%
321-95	1.18g	0.971g	104.2%	75.4%
321-96	1.18g	1.18g ¹	126.6%	75.7%
321-84	4.39g	3.5g	101.0%	76.9%

[0457] ¹向反应中加入0.25g SnCl₂。没有观察到效果。

[0458] 在9.2g规模反应(表5中的实验321-53)期间,观察到反应在100°C至110°C开始产

生气体，表明氟化可在低至约100°C的温度下发生。在130°C至135°C搅拌0.5小时后，鼓泡显著减慢，表明氟化几乎完成。

[0459] 发现被称为FluorinertTM(由3MTM销售)的全氟化溶剂是作为全氟甲基萘烷的替代物。FluorinertTM溶剂作为电子工业的冷却液销售。与7-重氮山环素*PF₆的热氟化相容的示例性FluorinertTM溶剂包括但不限于：

[0460] 全氟三丁胺(FC-43)，沸点=178°C；

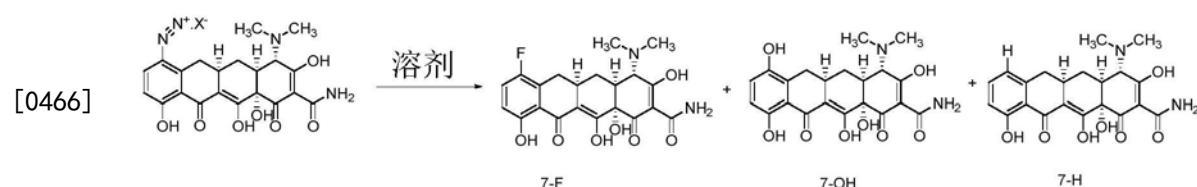
[0461] 全氟三丙胺(FC-3283)，沸点=128°C；

[0462] 全氟三烷基胺混合物(FC-40)，沸点=158-173°C；和

[0463] 全氟三戊胺(FC-70)，沸点=215°C。

[0464] 除了上述的PF₆⁻抗衡离子之外，还使用其它抗衡离子尝试了对7-重氮山环素的热氟化。其他7-重氮山环素盐的热氟化结果总结在表6中。

[0465] 表6.



[0467]

实验	X	溶剂	反应条件	7-F	7-H	7-OH
272-85	AsF ₆	邻二甲苯	140°C, 1h	24%	30%	2%
321-29	HSiF ₆	全氟甲基萘烷	135°C, 1h	35%	24%	

[0468] 如本文所公开的对7-二氮杂山环素*PF₆的热氟化不仅是对'499专利中报道的热氟化方法的改进。相反，在热氟化中使用7-重氮山环素*PF₆使得能够以工业规模由7-氨基取代的四环素例如7-氨基山环素生产7-氟取代的四环素如7-氟山环素。表7提供了'499专利中报道的热氟化和上述实施例1中报道的热氟化的简要比较。

[0469] 表7.

[0470]

热氟化，自：	'499专利中	上文实施例1
重氮盐抗衡离子	BF ₄ ⁻	PF ₆ ⁻
重氮盐形成	不能重复	严格的无水条件

[0471]

溶剂	无溶剂	FC-43, 溶剂可重复使用
加热	火焰, 无温度控制	温度受控
反应器	小型玻璃烧瓶	PFA 反应器, Teflon 表面
规模	未知	200 g
HPLC 纯度	无原始描述, 但是重复程序显示为 38%	75%
杂质	无原始描述, 但是重复程序显示 7-H、7-OH 和 BF ₃ 加合物	7-H, <5% 7-OH, ~2%
7-F 产物的分离	无原始描述, 但仅通过制备型 HPLC 完成	通过对游离碱的 DCM 提取分离

[0472] 如实施例1所报道, 7-二氮杂山环素*PF₆可以从对溶剂合物形式的7-氨基山环素或含残留溶剂的化合物的重氮化反应中分离。表8提供了7-二氮杂山环素*PF₆盐的残留溶剂含量的选择实例, 以及在热氟化反应后以HPLC纯度(AUC)表示的热氟化的相应结果。条目1对应于以200g规模进行的实施例1中报道的热氟化。条目5是仅含残留溶剂的非溶剂化的7-二氮杂山环素*PF₆盐的代表性实例。

[0473] 表8.

[0474]

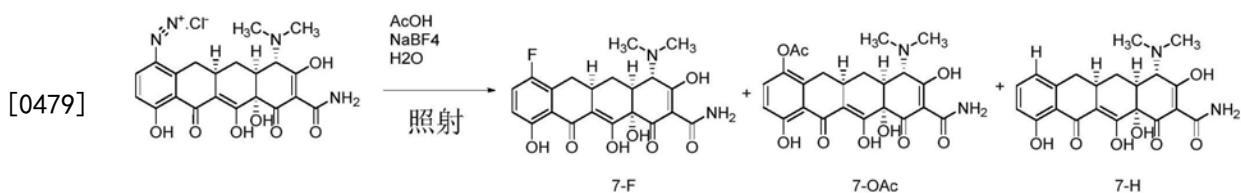
条目	残留溶剂 (¹ H NMR)	HPLC 纯度
		(%)
1	PhCF ₃ , 0.78 mol eq. EtOAc, 2%	77
2	PhCF ₃ , 0.82 mol eq. EtOAc, 29%	68
3	甲苯, 0.9 mol eq. 乙酸乙酯, 0.1 mol eq.	64
4	PhCF ₃ , 0.3 mol eq. 乙醚 0.16 eq. THF 0.47 eq.	68

[0475]	<p>5 TBME, 10%</p> <p>庚烷, 14%</p> <p>THF, <2%</p>	69
--------	---	----

[0476] 实施例5. 7-7-重氮山环素盐的光解氟化

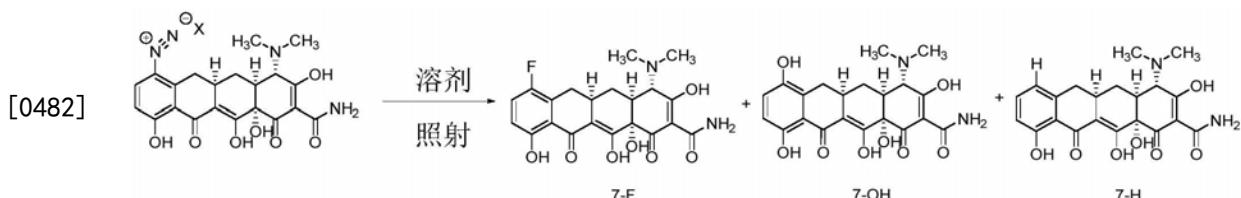
[0477] 1962年的文献报道(Hlavka,J.J.,et al.,Journal of Organic Chem.,Vol.27,1962,3674-3675)公开了使用光照射对7-重氮山环素四氟硼酸的氟化。Hlavka等人报道了7-氟山环素的生成,但没有产率和其他杂质的组成。

[0478] 为了确定Hlavka等人的方法的可用性,重复该程序。虽然在该文章中没有报道紫外(UV)波长,但是发现254nm是相当有效的。使用Hlavka等人的方法,获得了约11.9%的7-F,以及26.3%的7-H和29.9%的7-0Ac作为两种主要的副产物。因此,7-H:7-F:7-0Ac的比例为2.2:1:2.5。



[0480] 为了提高7-重氮山环素的光解氟化的产率和纯度两者,筛选了许多溶剂。该筛选的结果报告在表9中。从表9可以看出,在BMIM.BF₄(一种离子液体)中进行的反应以高产率提供7-氟山环素而不形成BF₃加合物。

[0481] 表9.

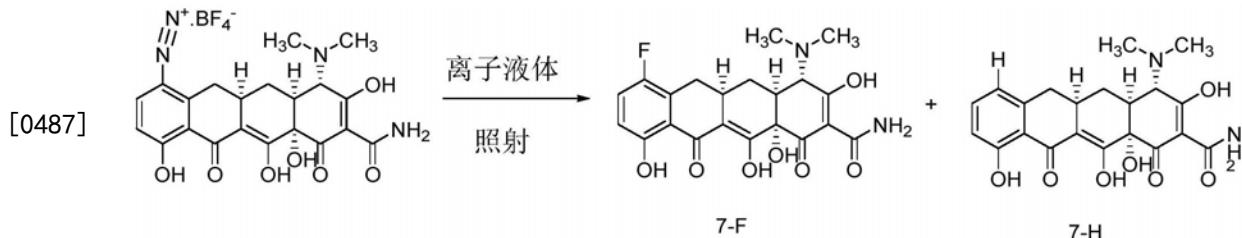


[0483]	实验	X	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
	272-24	BF_3	48% HBF_4	h γ	19	6	7	

实验	X	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
272-25	BF ₄	DMSO	hY	无	主要	无	
272-27	BF ₄	HF/Py	hY	微量	微量	无	
272-48	BF ₄	TFA, 水	hY	一些	主要	少量	
272-52	BF ₄	甲苯	hY	无反应			不可溶
272-54	BF ₄	CF ₃ -苯 过夜	hY	无反应			不可溶
272-61	BF ₄	ACN	hY	微量			
272-62	BF ₄	TFA	hY	22%	无	42%	SM 29%
272-64	BF ₄	浓 H ₂ SO ₄	hY	无	无	主要	
272-72	BF ₄	MeSO ₃ H	hY	无			
272-72	BF ₄	NEt ₃ .HF	hY	27%	36%		
[0484]	272-72	BF ₄	HBF ₄ .Et ₂ O	hY	53%	2%	许多 BF ₃ 加合物
	272-72	BF ₄	DCM、MeOH	hY	微量	主要	一些 7-OMe
	272-72	BF ₄	NMP	hY	无	主要	无
	272-72	BF ₄	IPA/NEt ₃	hY	无	主要	无
	272-74	BF ₄	BMIM.BF ₄	hY	55%	22%	
	272-75	BF ₄	Cl ₃ CCN	hY	一些	一些	不可溶
	272-75	BF ₄	水, NEt ₃	hY	无	主要	无
	272-77	BF ₄	DCM	hY	1.4%	7.4%	二氟三苯基硅 酸盐
	272-31	PF ₆	水	hY	无		
	272-31	PF ₆	DMSO	hY	无		
	464-1	PF ₆	BMIM.BF ₄	hY	71.9	13.9	
	272-86	AsF ₆	BMIM.BF ₄	hY	40%	32%	2%

[0485] 作为在表9中报道的BMIM.BF₄中的实验的结果,在四种不同的离子液体中,将7-重氮山环素的光解氟化规模化至100mg。结果总结在表10中。例如,当在100mg规模反应中使用1-丁基-3-甲基-咪唑鎓四氟硼酸盐(BMIM.BF₄)作为溶剂时,反应得到58.8%7-F和7-H(17.7%)为主要副产物(见表9的实验289-48)。使用制备型HPLC,以7-F和7-H的混合物从该反应中分离出70mg。将BMIM.BF₄中的反应规模化至1g,具有相似的反应曲线(通过HPLC)。

[0486] 表10.



	实验	离子溶剂	时间	7-F	7-H	注释
	289-48	I	18 h	59%	18%	HPLC 分离出 70mg 的 7-F 和 7-H
[0488]	289-49	II	40 h	55%	24%	分离出 45mg
	289-58	III	24 h			非常缓慢，大部分降解
	289-66	IV	18 h	57%	14%	使用在 1 ML IV 中的 25 mg 7-重氮山环素*PF6-

[0489] I:1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐(BMIM.BF4)

[0490] II:1-丁基-2,3-二甲基咪唑鎓四氟硼酸盐

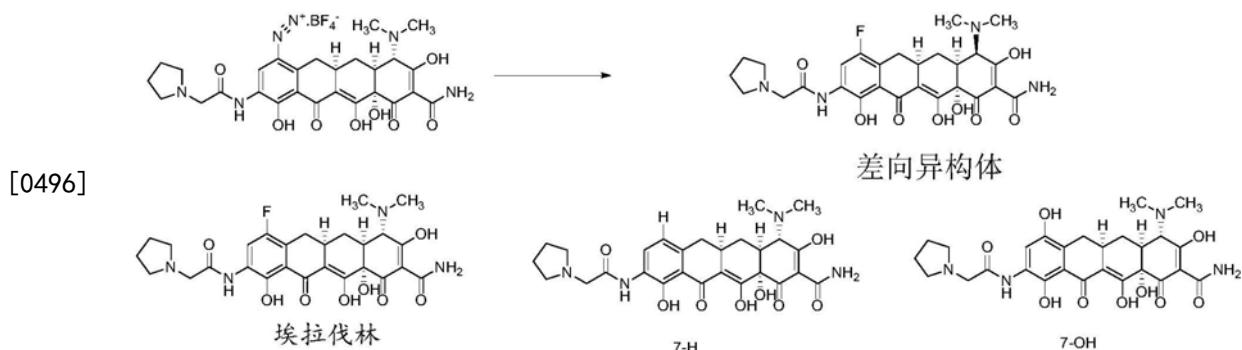
[0491] III:1-丁基-3-甲基吡啶鎓四氟硼酸盐

[0492] IV:1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐

[0493] 实施例6. 7-重氮-9-取代的四环素的氟化反应

[0494] 探索了几种产生埃拉伐林的氟化条件。例如，可以通过在全氟萘烷或全氟辛烷中将7-重氮山环素六氟磷酸盐在120℃加热1小时，将7-重氮山环素六氟磷酸盐转化为7-氟山环素。两种反应都给出了36%的7-氟山环素(通过LC)。反应也规模化到100mg，结果相似。产生埃拉伐林的其他氟化反应的结果总结在表11中。

[0495] 表11.



[0497]

实验	溶剂	条件	埃拉伐林	7-H +差向异构体	7-OH	注释
289-52	均三甲苯	150°C, 40min	28%	19%	7%	
289-52	BMIM.BF ₄	hY, 18 h	35%	31%		
289-53	邻二甲苯	微波 135°C, 4.5h	31%	21%	8%	SM 被保留
289-54	48% HBF ₄	hY, 5 h	38%	11%	26%	
289-57	SiO ₂	135°C	26%	18%	12%	
289-57	PhCl	135°C, 1.5 h	36%	17%	7%	10% 7-Cl
289-57	PhCl	125°C, 1.5 h				不完全

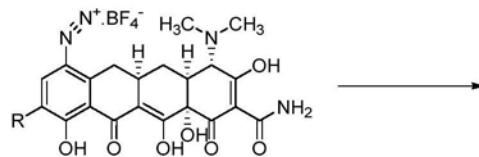
[0498]

实验	溶剂	条件	埃拉伐林	7-H +差向异构体	7-OH	注释
289-65	PhCl	125°C, 3 h	22%	13%	5%	依然不完 全
289-62	48% HBF ₄	rt		100%		加入了 Cu
289-68	MgSO ₄	140°C, 1h	35%	19%	6%	
289-81	全氟蔡烷	120°C, 1h	34%	19%	10%	
289-81	全氟辛烷	120°C, 1h	36%	19%	10%	

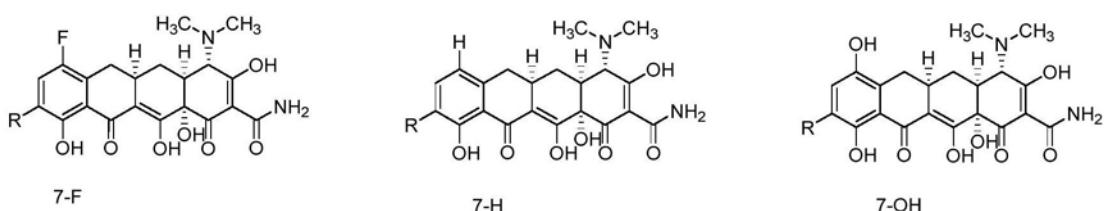
[0499] 将实验289-54规模化至150mg重氮盐(参见实施例1)。在制备型HPLC后,得到35mg的埃拉伐林。还制备了PF₆⁻重氮盐,并进行光解氟化条件。然而,氟化主要产生7-OH。

[0500] 还研究了涉及其它7-重氮-9取代的四环素的氟化反应。涉及其他7-重氮-9取代四环素的氟化反应的结果总结在表12中。

[0501] 表12.



[0502]



7-F

7-H

7-OH

[0503]

实验	R	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
272-50	-NMe ₂	48% HBF ₄	hY	34%	5.4%	23%	
272-60	-NO ₂	甲苯	135 °C	无	主要		
321-31	-NO ₂	全氟甲基萘烷	135 °C		主要		
272-78	-NO ₂	BMIM.BF ₄	hY	29%	25%	2%	缓慢
272-84	-N(H)Ac	邻二甲苯	hY	微量	微量		凌乱
272-88	-N(H)Ac	BMIM.BF ₄	hY	39%	21%		

[0504]

实验	R	溶剂	条件	7-F	7-H	7-OH	注释
289-7	-Br	BMIM.BF ₄	hY	18%	57%		
289-13	MeOC(O)N(H)-	48% HBF ₄	hY	36%	无	21%	
289-15	MeOC(O)N(H)-	水	hY	无	主要	无	
289-15	MeOC(O)N(H)-	48% HBF ₄	hY	46%	无	25%	
289-15	MeOC(O)N(H)-	BMIM.BF ₄	hY	56%	18%	9%	
289-20	MeOC(O)N(H)-	均三甲苯	150 °C, 40 min	30%	5%	8%	19% SM
289-20	MeOC(O)N(H)-	BMIM.BF ₄	hY	48%	20%	10%	
289-17	CbzNH-	BMIM.BF ₄	hY				凌乱
289-19	CbzNH-	均三甲苯	150 °C				无 7-F
289-30	BnNH-	48% HBF ₄	hY	无			凌乱

[0505] 本文引用的所有专利、出版的申请和参考文献的教导通过引用整体并入。

[0506] 虽然已经参照本发明的示例性实施方案具体示出和描述了本发明，但是本领域技术人员将会理解，在不脱离所附权利要求所涵盖的本发明范围的情况下，可以在形式和细节上进行各种改变。