



(10) 授权公告号 CN 114269744 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 18

(21) 申请号 202080057308.3

(22) 申请日 2020.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114269744 A

(43) 申请公布日 2022.04.01

(30) 优先权数据

62/868,662 2019.06.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/039501 2020.06.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/264081 EN 2020.12.30

(73) 专利权人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·阿克图戴纳基斯

A·安布罗西斯 S·M·阿塞林

F·J·巴赫拉 P·R·巴达洛夫

G·F·钦 S·P·拉斯洛普

W·卢 R·L·马克曼

J·E·梅里特 S·E·米托布

M·R·米什 B·P·普里切特

边衡正 C·S·雷根斯

T·维埃拉 王翔宏

A·B·温斯坦 T·A·温德斯基

郑泽华

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 李勇 黄海波

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

(56) 对比文件

Weichen Huang等.Facilitating the Transmetalation Step with Aryl-Zincates in Nickel-Catalyzed Enantioselective Arylation of Secondary Benzylic Halides.《ChemRxiv》.2019,第1-24,S4页.

审查员 陈瑜

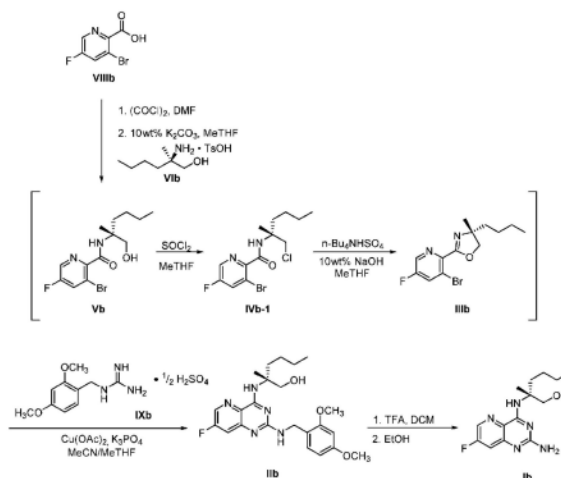
权利要求书13页 说明书130页 附图8页

(54) 发明名称

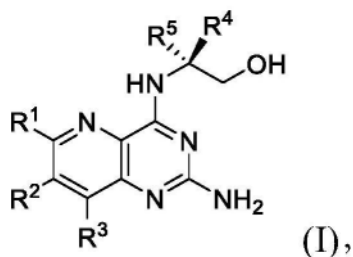
用于制备To11样受体调节剂化合物的方法

(57) 摘要

本公开提供了用于制备(7?) -2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇或其盐以及相关关键中间体的方法。

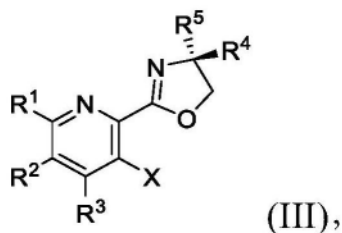


1. 一种用于制备式I的化合物:

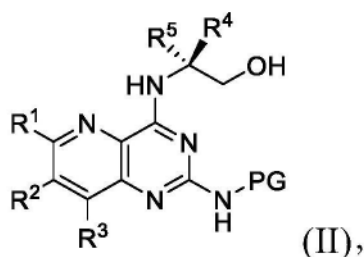


或其盐的方法,所述方法包括:

a) 形成第一反应混合物,所述第一反应混合物包括式III的化合物:



具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:



或其盐;以及

b) 形成第二反应混合物,所述第二反应混合物包括所述式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供所述式I的化合物或其盐,

其中

R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;

R⁴是氢或甲基;

R⁵是C₃₋₆烷基;

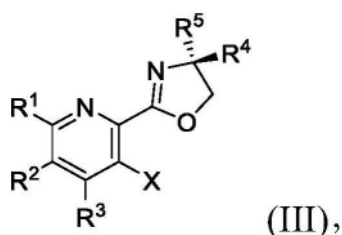
X是F、Cl、Br、I或OTs;

PG是氨基保护基团;并且

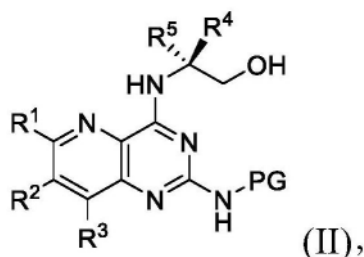
所述第一碱是碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠、磷酸三钾或其组合。

2. 根据权利要求1所述的方法,所述方法包括

a) 形成所述第一反应混合物,所述第一反应混合物包括所述式III的化合物:



具有所述式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、所述第一碱和所述第一溶剂,以形成所述式II的化合物:



或其盐;以及

b) 形成所述第二反应混合物,所述第二反应混合物包括所述式II的化合物或其盐、所述脱保护剂和所述第二溶剂,以提供所述式I的化合物或其盐,

其中

R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;

R⁴是氢或甲基;

R⁵是C₃₋₆烷基;

X是Cl、Br、I或OTs;

PG是氨基保护基团;并且

所述第一过渡金属催化剂包括乙酸铜(II)。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中具有所述式PG-NHC(=NH)NH₂的所述化合物的所述盐是半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中PG是2,4-二甲氧基苄基。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述第一碱包括磷酸三钾。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一溶剂是乙腈、丙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、异丙醇、2-甲基丁-2-醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮、甲苯、三氟甲苯、二甲苯或它们的组合。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一溶剂包括2-甲基四氢呋喃和乙腈。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一反应混合物进一步包括第一配体。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第一配体是氨基酸、聚吡啶基配体或叔胺。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第一配体是精氨酸、组氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、α-(甲基氨基)异丁酸、(4-甲基-1-哌嗪基)乙酸、N-乙酰-半胱氨酸、2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸、N,N',N',N'-四甲基乙二胺或它们的组合。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第一配体包括半胱氨酸。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述脱保护剂是酸。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述酸是三氟乙酸、三氯乙酸、乙酸、甲酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。

14. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述酸包括三氟乙酸。

15. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述脱保护剂是氢源, 并且所述第二反应混合物进一步包括第二过渡金属催化剂。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述氢源是甲酸铵、甲酸、氢气或它们的组合。

17. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述第二过渡金属催化剂是碳载氢氧化钯、碳载钯、或氧化钯。

18. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述脱保护剂是三溴化硼、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、硝酸铈铵或三氟甲磺酸和1,3-二甲氧基苯的组合。

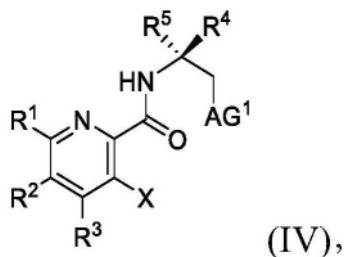
19. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述第二溶剂是乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、

1,4-二氧杂环己烷、甲苯、苯、二甲苯、三氟甲苯、苯甲醚、二甲基亚砜、丙腈、丁腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲酸、乙酸、三氯乙酸或它们的组合。

20. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述第二溶剂包括二氯甲烷。

21. 根据权利要求1所述的方法, 所述方法在步骤a) 之前进一步包括:

a1) 形成第三反应混合物, 所述第三反应混合物包括式IV的化合物:



或其盐、第二碱和第三溶剂, 以形成所述式III的化合物或其盐, 其中AG¹是Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs或OTf。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述第二碱是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钾、氢氧化钠、氢氧化钾或它们的组合。

23. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述第二碱包括氢氧化钠的水性溶液。

24. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述第三溶剂是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。

25. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃。

26. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述第三反应混合物进一步包括相转移剂。

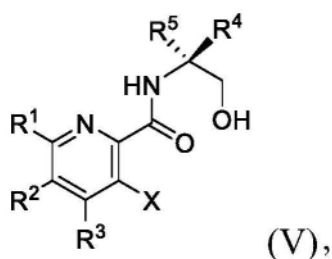
27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述相转移剂是季铵盐。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述季铵盐是四正丁基硫酸氢铵、四正丁基溴化铵、四正丁基氯化铵、苄基三丁基溴化铵、苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基氯化铵或十二烷基乙基二甲基溴化铵。

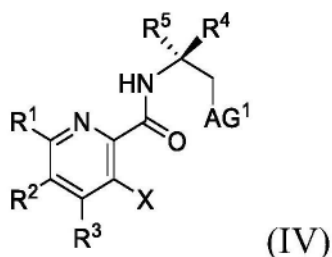
29. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述相转移剂包括四正丁基硫酸氢铵。

30. 根据权利要求21所述的方法, 所述方法在步骤a1) 之前进一步包括:

a2) 形成第四反应混合物, 所述第四反应混合物包括式V的化合物:



或其盐、第一活化剂和第四溶剂,以形成所述式IV的化合物:



或其盐。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中

AG¹是Cl;并且

所述第一活化剂是第一氯化剂。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述第一氯化剂是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷、五氯化磷或氯磺酸。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述第一氯化剂包括亚硫酰氯。

34. 根据权利要求30所述的方法,其中

AG¹是Br;并且

所述第一活化剂是溴化剂。

35. 根据权利要求30所述的方法,其中

AG¹是OMs、OTs或OTf;并且

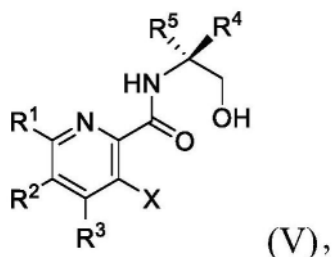
所述第一活化剂是甲磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸酐或三氟甲磺酸酐。

36. 根据权利要求30所述的方法,其中所述第四溶剂是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。

37. 根据权利要求30所述的方法,其中所述第四溶剂包括2-甲基四氢呋喃。

38. 根据权利要求1所述的方法,所述方法在步骤a)之前进一步包括:

a1-2) 形成第五反应混合物,所述第五反应混合物包括式V的化合物:



或其盐、一种或多种环化剂和第五溶剂,以形成所述式III的化合物或其盐。

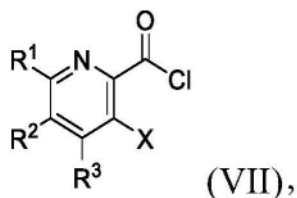
39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述一种或多种环化剂是2,3-二氯-5,6-二氰

基-对苯醌和三苯基膦的组合、偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦的组合、偶氮二甲酸二异丙酯和三苯基膦的组合、四溴化碳和三苯基膦的组合、N-(三乙基铵磺酰)-氨基甲酸甲酯或二乙氨基三氟化硫。

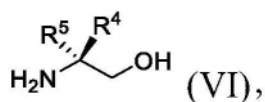
40. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述第五溶剂是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。

41. 根据权利要求30所述的方法, 所述方法在步骤a2) 之前进一步包括:

a3) 形成第六反应混合物, 所述第六反应混合物包括式VII的化合物:



或其盐、式VI的化合物:



或其盐、第三碱和第六溶剂, 以形成所述式V的化合物或其盐。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述式VI的化合物是其甲苯磺酸盐。

43. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述第三碱是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钾、氢氧化钠、氢氧化钾或它们的组合。

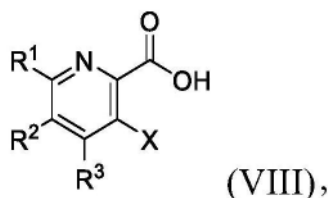
44. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述第三碱包括碳酸钾。

45. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述第六溶剂是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、水或它们的组合。

46. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述第六溶剂包括2-甲基四氢呋喃和水。

47. 根据权利要求41所述的方法, 所述方法在步骤a3) 之前进一步包括:

a4) 形成第七反应混合物, 所述第七反应混合物包括式VIII的化合物:



或其盐、第二氯化剂、促进剂和第七溶剂, 以形成所述式VII的化合物或其盐。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述第二氯化剂是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷、五氯化磷或(氯亚甲基)二甲基氯化铵。

49. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述第二氯化剂包括草酰氯。

50. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述促进剂是N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或二氯亚甲基-二甲基氯化铵。

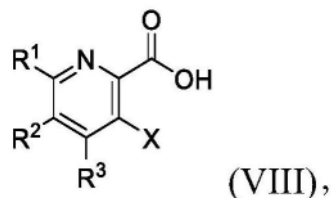
51. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述促进剂是N,N-二甲基甲酰胺。

52. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述第七溶剂是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。

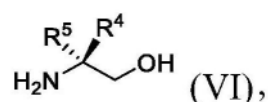
53. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述第七溶剂包括2-甲基四氢呋喃。

54. 根据权利要求30所述的方法, 所述方法在步骤a2) 之前进一步包括:

a3-1) 形成第八反应混合物, 所述第八反应混合物包括式VIII的化合物:



或其盐、式VI的化合物:



或其盐、第二活化剂、第四碱和第八溶剂, 以形成所述式V的化合物或其盐。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述式VI的化合物是其甲苯磺酸盐。

56. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述第二活化剂是氯甲酸异丁酯或1,1'-羰基二咪唑。

57. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述第四碱是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶或它们的组合。

58. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述第八溶剂是N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。

59. 根据权利要求1所述的方法, 所述方法进一步包括:

c) 形成第九反应混合物, 所述第九反应混合物包括所述式I的化合物的所述盐、第五碱和第九溶剂, 以提供呈中性形式的所述式I的化合物。

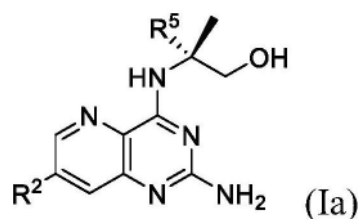
60. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述第五碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

61. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述第五碱包括氢氧化钠。

62. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述第九溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、水或它们的组合。

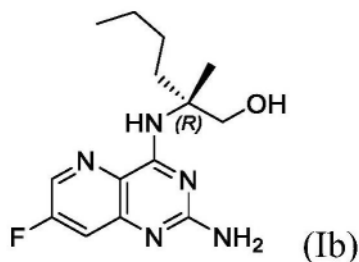
63. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述第九溶剂包括乙醇和水。

64. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述式I的化合物具有式Ia:



或其盐。

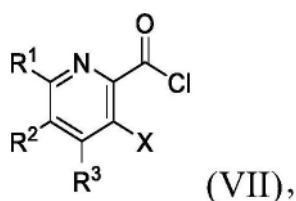
65. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述式I的化合物具有式Ib:



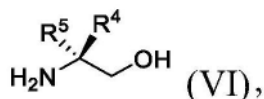
或其盐。

66. 根据权利要求38所述的方法, 所述方法在步骤a1-2) 之前进一步包括:

a3) 形成第六反应混合物, 所述第六反应混合物包括式VII的化合物:



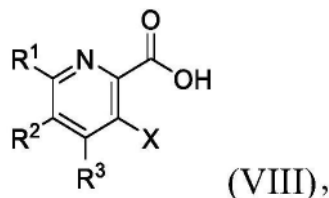
或其盐、式VI的化合物:



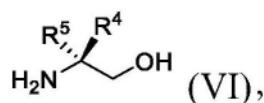
或其盐、第三碱和第六溶剂, 以形成所述式V的化合物或其盐。

67. 根据权利要求38所述的方法, 所述方法在步骤a1-2) 之前进一步包括:

a3-1) 形成第八反应混合物, 所述第八反应混合物包括式VIII的化合物:

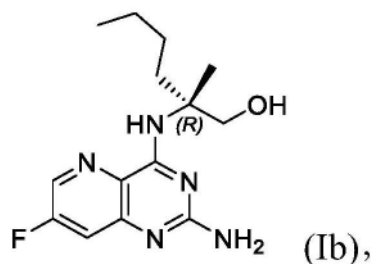


或其盐、式VI的化合物:



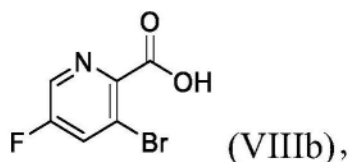
或其盐、第二活化剂、第四碱和第八溶剂, 以形成所述式V的化合物或其盐。

68. 一种用于制备式Ib的化合物:

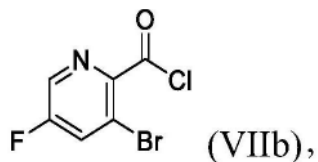


或其盐的方法, 所述方法包括:

a4) 形成第七反应混合物, 所述第七反应混合物包括式VIIIb的化合物:

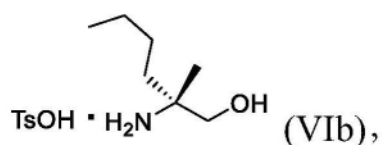


或其盐、草酰氯、N,N-二甲基甲酰胺、2-甲基四氢呋喃,以形成式VIIb的化合物:

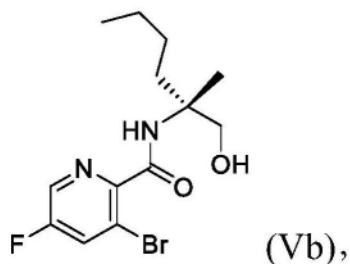


或其盐;

a3) 形成第六反应混合物,所述第六反应混合物包括所述式VIIb的化合物或其盐、式VIb的化合物:

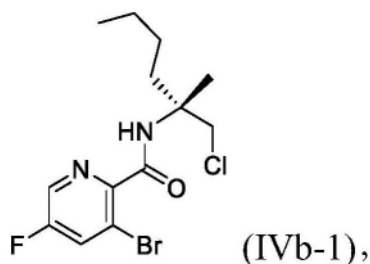


碳酸钾水溶液、2-甲基四氢呋喃和水,以形成式Vb的化合物:



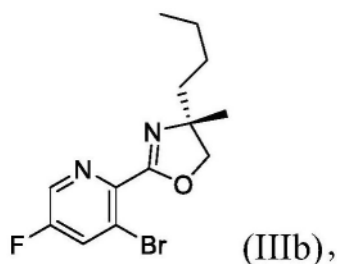
或其盐;

a2) 形成第四反应混合物,所述第四反应混合物包括所述式Vb的化合物或其盐、亚硫酰氯和2-甲基四氢呋喃,以形成式IVb-1的化合物:



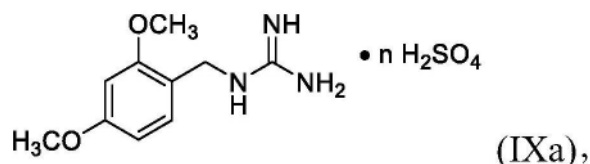
或其盐;

a1) 形成第三反应混合物,所述第三反应混合物包括所述式IVb-1的化合物或其盐、氢氧化钠水溶液、四正丁基硫酸氢铵和2-甲基四氢呋喃,以形成式IIIb的化合物:

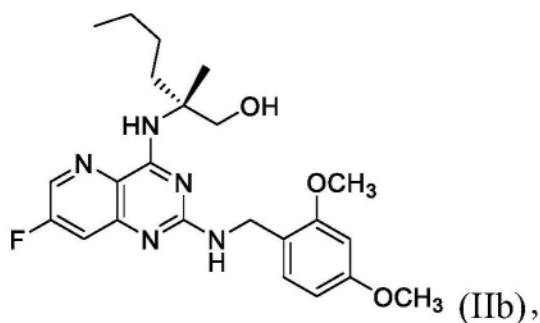


或其盐;

a) 形成第一反应混合物,所述第一反应混合物包括所述式IIIb的化合物或其盐、式IXa的化合物其中n是0至1:

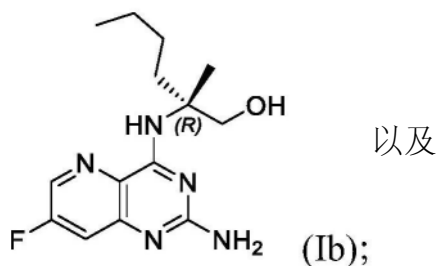


乙酸铜(II)、磷酸三钾、半胱氨酸、2-甲基四氢呋喃和乙腈,以形成式IIb的化合物:



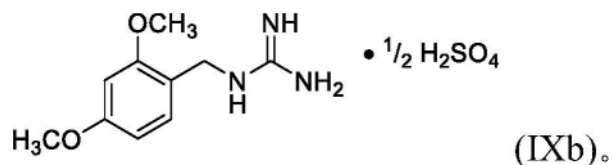
或其盐;

b) 形成第二反应混合物,所述第二反应混合物包括所述式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷,以制备所述式Ib的化合物的三氟乙酸盐:



c) 形成第九反应混合物,所述第九反应混合物包括所述式Ib的化合物的所述三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水,以提供呈中性形式的所述式Ib的化合物。

69. 根据权利要求68所述的方法,其中所述式IXa的化合物具有式IXb:

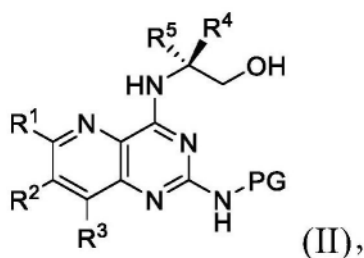


70. 根据权利要求68所述的方法,其中所述式Vb的化合物或其盐、所述式IVb-1的化合物或其盐,以及所述式IIIb的化合物或其盐各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并

且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于随后步骤中。

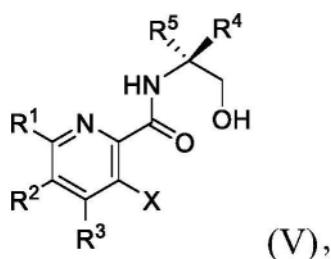
71. 根据权利要求68所述的方法, 其中所述式VIIb的化合物或其盐原位形成, 并且不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于随后步骤中。

72. 一种用于制备式II的化合物:



或其盐的方法, 所述方法包括:

a) 形成第一反应混合物, 所述第一反应混合物包括式V的化合物:



具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂, 以形成所述式II的化合物、其盐, 其中

R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;

R⁴是氢或甲基;

R⁵是C₃₋₆烷基;

X是F、Cl、Br、I或OTs;

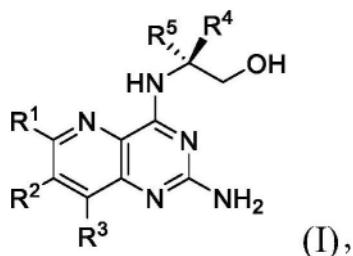
PG是氨基保护基团;

所述第一过渡金属催化剂是碘化铜(I); 并且

所述第一碱是磷酸三钾。

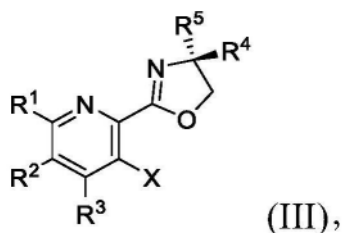
73. 根据权利要求72所述的方法, 其中PG是2,4-二甲氧基苄基。

74. 一种用于制备式I的化合物:



或其盐的方法, 所述方法包括:

a) 形成第一反应混合物, 所述第一反应混合物包括式III的化合物:



具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成所述式I的化合物或其盐,

其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R^4 是氢或甲基;

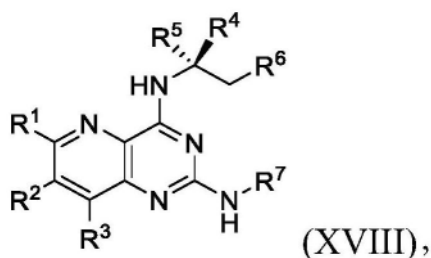
R^5 是 C_{3-6} 烷基;

X是F、Cl、Br、I或OTs;并且

所述第一碱是碳酸铯。

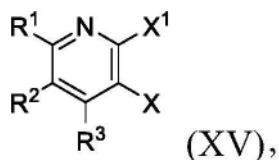
75. 根据权利要求74所述的方法,其中X是F。

76. 一种用于制备式XVIII的化合物:

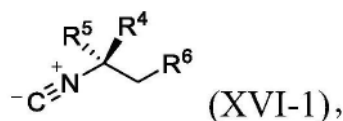


或其盐的方法,所述方法包括:

a) 形成第一反应混合物,所述第一反应混合物包括式XV的化合物:



式XVI-1的化合物:



或其盐、具有式 $\text{R}^7\text{-NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成所述式XVIII的化合物或其盐,

其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R^4 是氢或甲基;

R^5 是 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢、OH或O-PG1;

R^7 是氢或PG;

X和X¹各自独立地是F、Cl、Br、I或OTs；

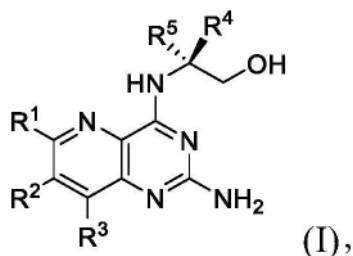
PG是氨基保护基团；

PG1是羟基保护基团；

所述第一过渡金属催化剂是乙酸钯(II)；并且

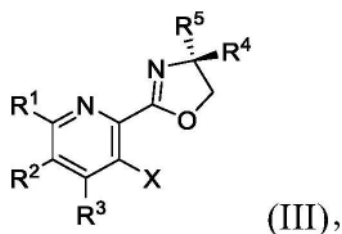
所述第一碱是碳酸铯。

77. 根据权利要求76所述的方法，其中所述式XVIII的化合物具有式I：



或其盐。

78. 一种式III的化合物：



或其盐，其中

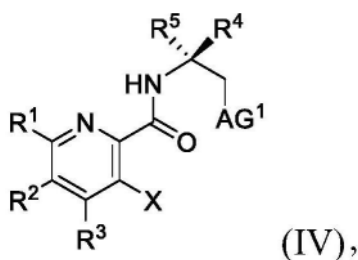
R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基；

R⁴是甲基；

R⁵是C₃₋₆烷基；并且

X是F、Cl、Br、I或OTs。

79. 一种式IV的化合物：



或其盐，其中

R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基；

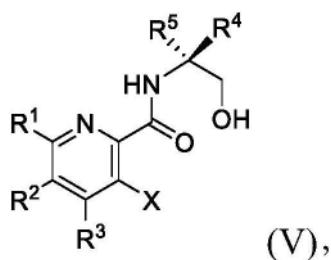
R⁴是氢或甲基；

R⁵是C₃₋₆烷基；

X是F、Cl、Br、I或OTs；并且

AG¹是Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs或OTf。

80. 一种式V的化合物：



或其盐,其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R^4 是氢或甲基;

R^5 是 C_{3-6} 烷基;并且

X是F、Cl、Br、I或OTs,

前提条件是所述式V的化合物不是

3-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

3-溴-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

3,6-二氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

3,6-二氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

3,4,5-三氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

3,6-二氯-N-(1-羟基-4,4-二甲基戊-2-基)吡啶酰胺或

3,4,5-三氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺。

用于制备Toll样受体调节剂化合物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月28日提交的美国临时申请号62/868,662的优先权,该申请全文并入本文以用于所有目的。

背景技术

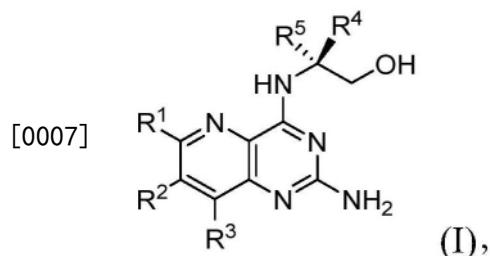
[0003] Toll样受体 (TLR) 家族在病原体识别和先天免疫激活中起着重要作用。Toll样受体8 (TLR-8) 主要由骨髓免疫细胞表达,并且该受体的激活会刺激广泛的免疫应答。TLR-8的激动剂会激活骨髓树突状细胞、单核细胞、单核细胞来源的树突状细胞和Kupffer细胞,从而导致产生促炎细胞因子和趋化因子,诸如白介素-18 (IL-18)、白介素12 (IL-12)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和干扰素- γ (IFN- γ)。此类激动剂还会促进共刺激分子诸如CD⁸⁺细胞、主要组织相容性复合体分子 (MAIT、NK细胞) 和趋化因子受体的表达增加。

[0004] 总之,这些先天性和适应性免疫应答的激活会诱导免疫应答,并且在涉及自身免疫、炎症、变态反应、哮喘、移植物排斥、移植物抗宿主病 (GvHD)、感染、癌症和免疫缺陷的各种病症中提供治疗有益效果。例如,对于乙型肝炎,专职性抗原呈递细胞 (pAPC) 和其他肝内免疫细胞上TLR8的激活与IL-12和促炎细胞因子的诱导有关,预计后者会增强HBV特异性T细胞应答、激活肝内NK细胞并驱动抗病毒免疫的重构。参见例如Wille-Reece, U. 等人, J Exp Med, 第203卷, 第1249-1258页, 2006年; Peng, G. 等人, Science, 第309卷, 第1380-1384页, 2005年; Jo, J. 等人, PLoS Pathogens, 第10卷, 第e1004210页, 2014年; 以及Watashi, K. 等人, J Biol Chem, 第288卷, 第31715-31727页, 2013年。

[0005] 鉴于治疗各种疾病的潜力,TLR-8的具有降低脱靶倾向可能性的强效和选择性调节剂是特别需要的。WO 2016/141092中公开了Toll样受体调节剂化合物,诸如二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶化合物及其制备方法。然而,仍然需要制备二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶化合物的方法。

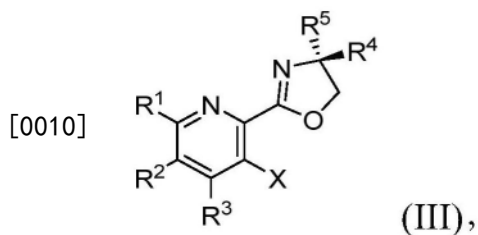
发明内容

[0006] 在一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

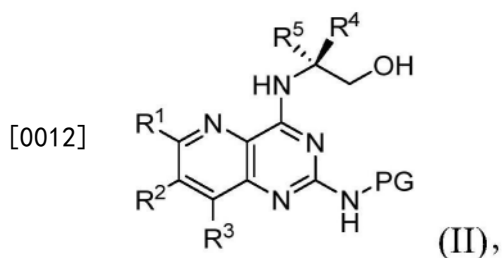


[0008] 或其盐的方法,该方法包括:

[0009] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:



[0011] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:

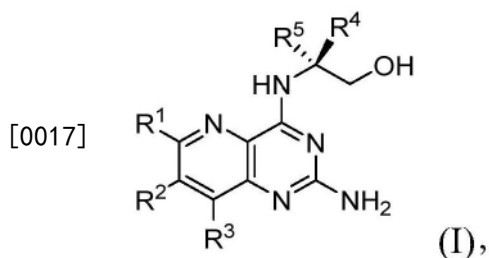


[0013] 或其盐;以及

[0014] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

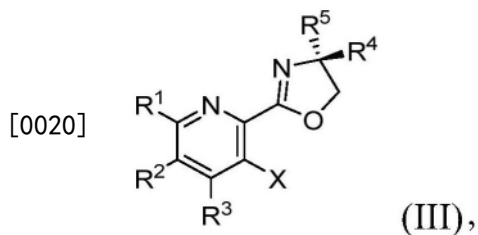
[0015] 其中R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴是氢或甲基;R⁵是C₃₋₆烷基;X是F、Cl、Br、I或OTs;并且PG是氨基保护基团。

[0016] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

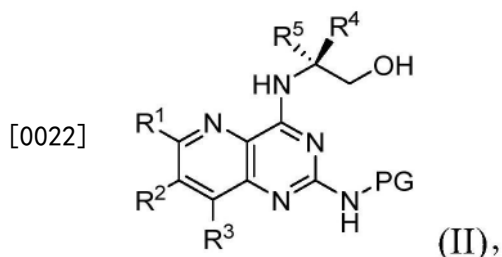


[0018] 或其盐的方法,该方法包括:

[0019] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:



[0021] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:

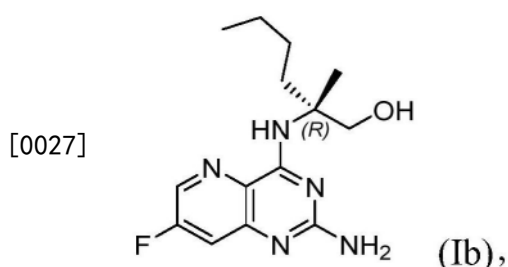


[0023] 或其盐;以及

[0024] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

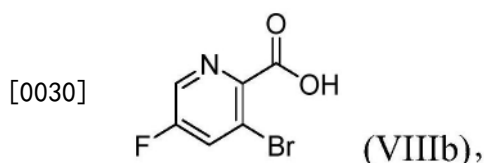
[0025] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基; X 是Cl、Br、I或OTs;并且PG是氨基保护基团。

[0026] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:

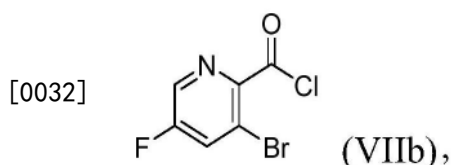


[0028] 或其盐的方法,该方法包括:

[0029] a4) 形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括式VIIIb的化合物:

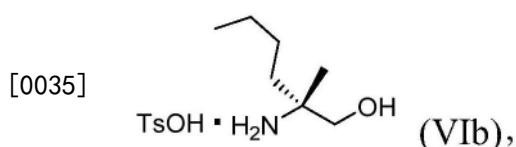


[0031] 或其盐、草酰氯、N,N-二甲基甲酰胺、2-甲基四氢呋喃,以形成式VIIb的化合物:



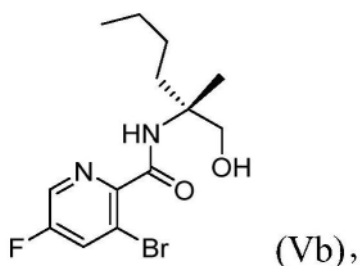
[0033] 或其盐;

[0034] a3) 形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括式VIIb的化合物或其盐、式VIb的化合物:



[0036] 碳酸钾水溶液、2-甲基四氢呋喃和水,以形成式Vb的化合物:

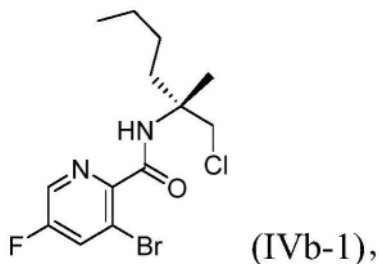
[0037]



[0038] 或其盐;

[0039] a2) 形成第四反应混合物, 该第四反应混合物包括式Vb的化合物或其盐、亚硫酰氯和2-甲基四氢呋喃, 以形成式IVb-1的化合物:

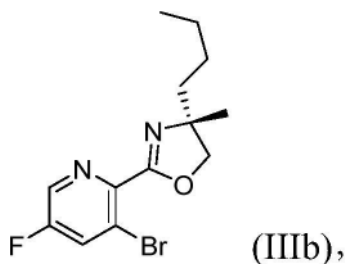
[0040]



[0041] 或其盐;

[0042] a1) 形成第三反应混合物, 该第三反应混合物包括式IVb-1的化合物或其盐、氢氧化钠水溶液、四正丁基硫酸氢铵和2-甲基四氢呋喃, 以形成式IIIb的化合物:

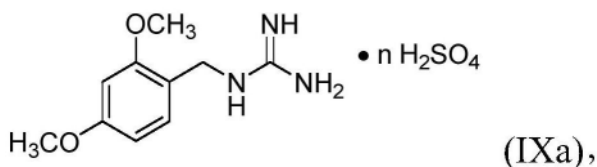
[0043]



[0044] 或其盐;

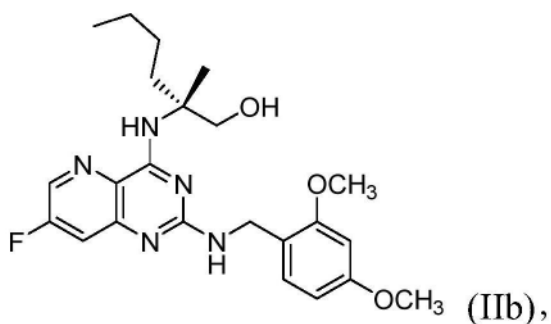
[0045] a) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括式IIIb的化合物或其盐、式IXa的化合物其中n是0至1:

[0046]



[0047] 乙酸铜(II)、磷酸三钾、半胱氨酸、2-甲基四氢呋喃和乙腈, 以形成式IIb的化合物:

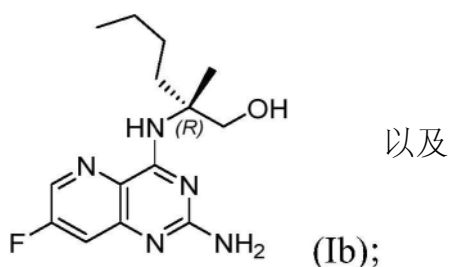
[0048]



[0049] 或其盐;

[0050] b) 形成第二反应混合物, 该第二反应混合物包括式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷, 以制备式Ib的化合物的三氟乙酸盐:

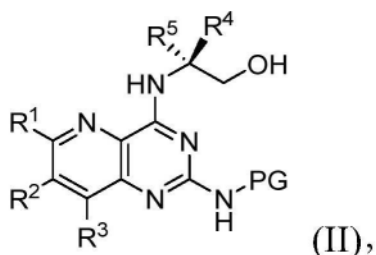
[0051]



[0052] c) 形成第九反应混合物, 该第九反应混合物包括式Ib的化合物的三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水, 以提供呈中性形式的式Ib的化合物。

[0053] 在一些实施方案中, 本公开提供了一种用于制备式II的化合物:

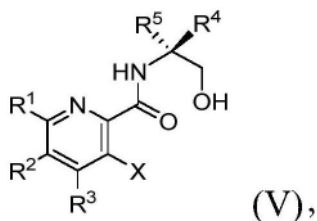
[0054]



[0055] 或其盐的方法, 该方法包括:

[0056] a) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括式V的化合物:

[0057]

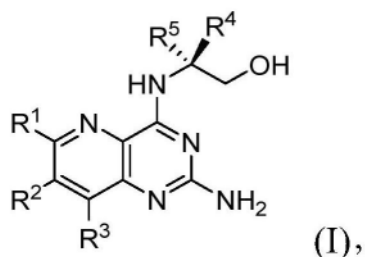


[0058] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂, 以形成式II的化合物或其盐,

[0059] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基; R⁴可以是氢或甲基; R⁵可以是C₃₋₆烷基; X可以是F、Cl、Br、I或OTs; 并且PG可以是氨基保护基团。

[0060] 在另一个实施方案中, 本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

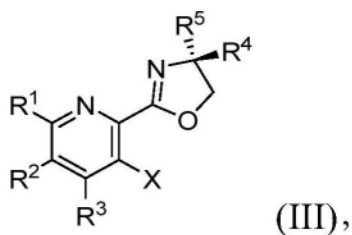
[0061]



[0062] 或其盐的方法,该方法包括:

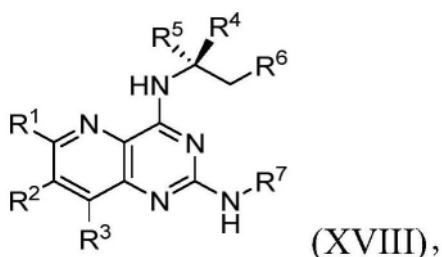
[0063] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:

[0064]

[0065] 具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式I的化合物或其盐,[0066] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是F、Cl、Br、I或OTs。

[0067] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式XVIII的化合物:

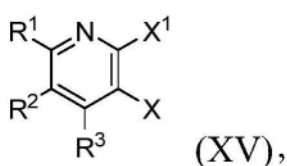
[0068]



[0069] 或其盐的方法,该方法包括:

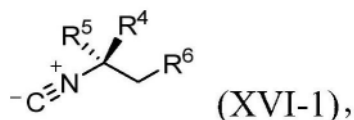
[0070] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XV的化合物:

[0071]

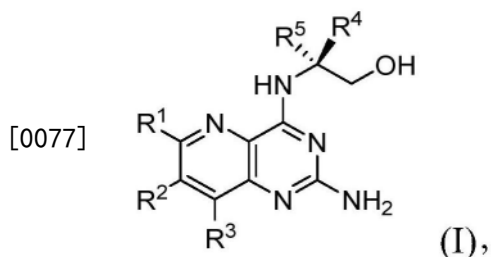


[0072] 式XVI-1的化合物:

[0073]

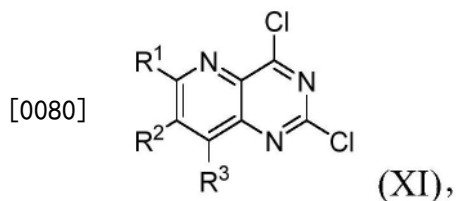
[0074] 或其盐、具有式 $\text{R}^7\text{-NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式XVIII的化合物或其盐,[0075] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{1-6} 烷基; R^6 是氢、OH或O-PG1; R^7 是氢或PG;X和 X^1 各自独立地是F、Cl、Br、I或OTs;PG是氨基保护基团;并且PG1是羟基保护基团。

[0076] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

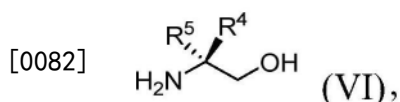


[0078] 或其盐的方法,该方法包括:

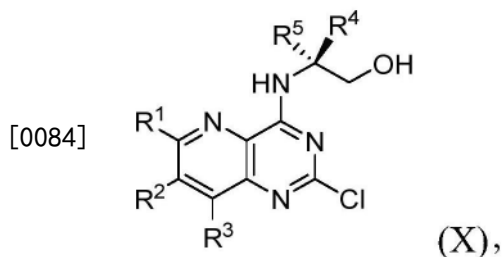
[0079] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XI的化合物:



[0081] 或其盐、式VI的化合物:

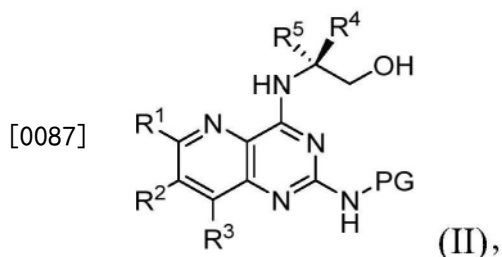


[0083] 或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式X的化合物:



[0085] 或其盐;

[0086] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式IX的化合物或其盐、PG-NH₂的化合物或其盐、第二碱和第二溶剂,以形成式II的化合物:



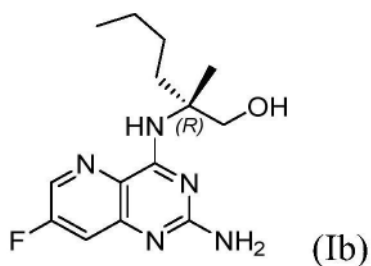
[0088] 或其盐;以及

[0089] b) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第三溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

[0090] 其中R¹、R²和R³各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴是氢或甲基;R⁵是C₃₋₆烷基;并且PG是氨基保护基团。

[0091] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:

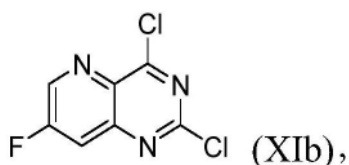
[0092]



[0093] 或其盐的方法,该方法包括:

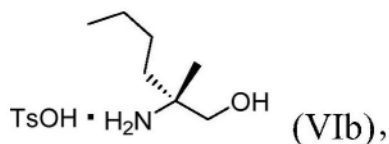
[0094] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XIb的化合物:

[0095]



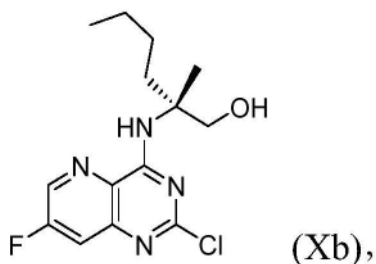
[0096] 或其盐、式VIb的化合物:

[0097]



[0098] N,N-二异丙基乙胺、2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯,以形成式Xb的化合物:

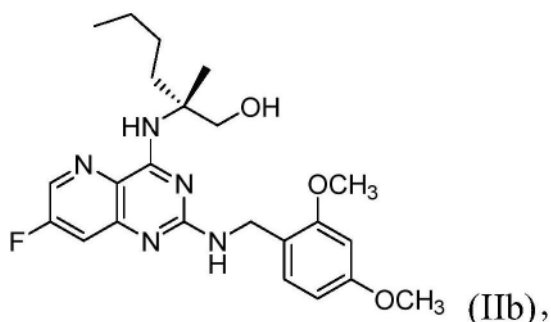
[0099]



[0100] 或其盐;

[0101] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式Xb的化合物或其盐、2,4-二甲氧基苄胺、碳酸钾、2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯,以形成式IIb的化合物:

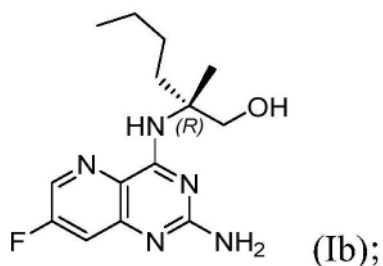
[0102]



[0103] 或其盐;以及

[0104] c) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷,以制备式Ib的化合物的三氟乙酸盐:

[0105]

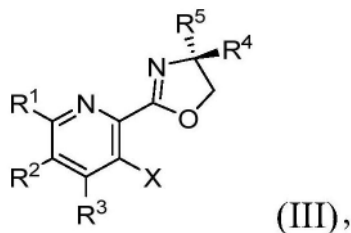


以及

[0106] d) 形成第四反应混合物, 该第四反应混合物包括式Ib的化合物的三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水, 以提供呈无盐形式的式Ib的化合物。

[0107] 在另一个实施方案中, 本公开提供了一种式III的化合物:

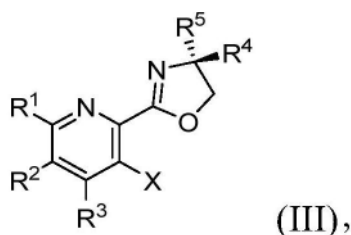
[0108]



[0109] 或其盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基; 并且X是F、Cl、Br、I或OTs。

[0110] 在另一个实施方案中, 本公开提供了一种式III的化合物:

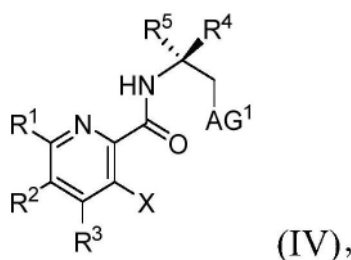
[0111]



[0112] 或其盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基; 并且X是Cl、Br、I或OTs。

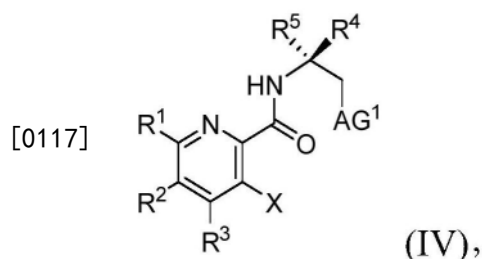
[0113] 在另一个实施方案中, 本公开提供了一种式IV的化合物:

[0114]



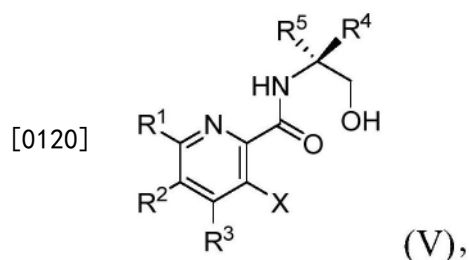
[0115] 或其盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基; X是F、Cl、Br、I或OTs; 并且 AG^1 是Cl、Br、 OSO_3H 、 OSO_3^- 、OMs、OTs或OTf。

[0116] 在另一个实施方案中, 本公开提供了一种式IV的化合物:



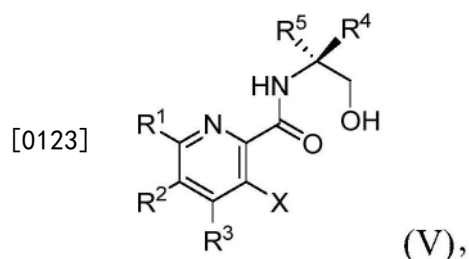
[0118] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基; X 是F、Cl、Br、I或OTs;并且 AG^1 是Cl、Br、OMs、OTs或OTf。

[0119] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式V的化合物:



[0121] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基;并且 X 是F、Cl、Br、I或OTs,前提条件是式V的化合物不是3-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3,4,5-三氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-4,4-二甲基戊-2-基)吡啶酰胺或3,4,5-三氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺。

[0122] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式V的化合物:



[0124] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 是氢或甲基; R^5 是 C_{3-6} 烷基;并且 X 是Cl、Br、I或OTs,前提条件是式V的化合物不是3-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、3,4,5-三氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、3,6-二氯-N-(1-羟基-4,4-二甲基戊-2-基)吡啶酰胺或3,4,5-三氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺。

[0125] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式XII的化合物:



[0127] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,或者 R^6 和 R^7 组合以形成3元至6元N-连接的杂环烷基,任选地具有选自O和S的另外1个至2个杂原子,前提条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 中的至少一者是F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

附图说明

[0128] 图1示出了通过(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑(IIIb)与受保护的胍化合物的过渡金属介导的偶联反应制备式Ib的化合物提供(R)-2-((2-((3,4-二甲基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(IIb),然后将其脱保护以形成(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(Ib)。

[0129] 图2示出了通过2,4-二氯-7-氟吡啶[3,2-d]嘧啶(XIb)的两个连续的亲核芳香族取代反应制备式Ib的化合物提供(R)-2-((2-((3,4-二甲基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(IIb),然后将其脱保护以形成(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(Ib)。

[0130] 图3A示出了通过缩合、烷基化/水解、盐形成、酶促拆分、BOC保护、还原和脱保护/ $TsOH$ 盐形成的步骤制备式VIb的化合物。图3B示出了用于制备(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯的另选方法。

[0131] 图4示出了通过环缩合、亲核加成、还原和氢解/ $TsOH$ 盐形成的步骤制备式VIb的化合物。

[0132] 图5A示出了通过卤素交换、氰化和水解的步骤制备式VIIIb的化合物。图5B示出了用于制备3-溴-5-氟-2-碘吡啶的另选方法。

[0133] 图6示出了通过酰胺化、溴化和水解的步骤制备式VIIIb的化合物。

[0134] 图7A示出了通过氰化、用二氧化碳的环化和氯化的步骤制备式XIb的化合物。图7B示出了用于通过氧化和用三光气的环化的步骤制备7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇的另选方法。

[0135] 图8示出了通过磺化、离子交换和环化的步骤由式IIb的化合物制备式IIIb的化合物。

[0136] 图9示出了通过(R)-2-(3-氟-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑(IIIb-1)与受保护的胍化合物的偶联反应由3,5-二氟吡啶甲酸(VIIIb-1)制备式IIb的化合物。

[0137] 图10示出了通过(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(Vb)与受保护的胍化合物的过渡金属介导的偶联反应制备式IIb的化合物。

[0138] 图11示出了通过(R)-2-(3-氟-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑

(IIIb-1)与胍盐的直接偶联反应制备式Ib的化合物。

[0139] 图12示出了通过2-溴-3,5-二氟吡啶、(R)-2-异氰基-2-甲基己-1-醇和胍盐的缩合反应制备式Ib的化合物。

[0140] 图13示出了通过2-氨基-2-甲基己腈由己-2-酮制备2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。

[0141] 图14示出了通过亲核加成、Bz保护、还原和脱保护/TsOH盐形成的步骤制备式VIb的化合物。

[0142] 图15示出了通过还原(R)-2-氨基-2-甲基己酸的盐和形成TsOH盐的步骤制备式VIb的化合物。

[0143] 图16示出了通过烷基化和水解的步骤由(2S,4R)-3-苯甲酰基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮制备(R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐。

具体实施方式

[0144] I.概述

[0145] 本公开提供了用于制备式I的化合物或其盐,具体地(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的方法。本公开还提供了用于制备式III、IV、V、VI、VII、VIII、IX和X的化合物的方法。另外,本公开提供式III、IV、V和XI的化合物。

[0146] II.定义

[0147] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域内的常规含义。

[0148] “烷基”是指具有指示的碳原子数量(即, C_{1-6} 意指一个至六个碳)的直链或支链饱和脂族基团。烷基可包括任何数量的碳,诸如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 。例如, C_{1-6} 烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等

[0149] “烷氧基”是指具有将烷基基团连接到连接点的氧原子的烷基基团:烷基-O-。烷氧基基团可具有任何合适数量的碳原子,诸如 C_1 - C_6 。烷氧基基团包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、六氧基等。

[0150] “环烷基”是指含有3个至12个碳环原子或指示的原子数量的饱和或部分不饱和单环、稠合双环或桥连多环环组合体。环烷基可包括任何数量的碳,诸如 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 和 C_{3-12} 。饱和单环环烷基环包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和双环和多环环烷基环包括例如降冰片烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烷基基团也可以是部分不饱和的,在环中具有一个或多个双键或三键。部分不饱和代表性环烷基基团包括但不限于环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-、1,4-和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基是饱和单环 C_3 - C_8 环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基是饱和单环 C_3 - C_6 环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0151] “N-连接的杂环烷基”或“氮连接的杂环烷基”是指通过环上的N-位置连接的杂环烷基基团。例如,N-连接的氮丙啶基是氮丙啶-1-基,N-连接的氮杂环丁烷基是氮杂环丁烷-1-基,N-连接的吡咯烷基是吡咯烷-1-基,N-连接的哌啶基是哌啶-1-基,N-连接的吡唑烷基是吡唑烷-1基或吡唑烷-2-基,N-连接的咪唑烷基可以是咪唑烷-1-基或咪唑烷-3-基,N-连

接的哌嗪基是哌嗪-1-基或哌嗪-4-基,N-连接的噁唑烷基是噁唑烷-3-基,N-连接的异噁唑烷基是异噁唑烷-2-基,N-连接的噻唑烷基是噻唑烷-3-基,N-连接的异噻唑烷基是异噻唑烷-2-基,并且N-连接的吗啉基是4-吗啉基。

[0152] “OMs”是指甲磺酸盐;“OTs”是指对甲苯磺酸盐;并且“OTf”是指三氟甲磺酸盐。

[0153] “形成反应混合物”是指使至少两种不同的物质接触使得它们混合在一起并且可以反应,改变初始反应物之一或形成第三种不同的物质、产物的方法。然而,应当理解,所得反应产物可直接由添加的试剂之间的反应产生或由添加的试剂中的一者或多者的中间体产生,该中间体可在反应混合物中产生。

[0154] “酸”是指根据Bronsted-Lowry定义能够提供质子(H^+)的化合物,或者根据路易斯定义是电子对受体。可用于本公开的酸是Brønsted-Lowry酸,其包括但不限于链烷酸或羧酸(甲酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、草酸等)、氟化羧酸(三氟乙酸)、磺酸和无机酸,如本文所定义。矿物酸是无机酸,诸如卤化氢(氢氟酸、盐酸、氢溴酸等)、卤代含氧酸(次氯酸、高氯酸等),以及硫酸、硝酸、磷酸、铬酸和硼酸。磺酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸等。

[0155] “路易斯酸”是指可接受来自供体化合物的电子对的化合物或离子物质。可用于本公开的路易斯酸包括但不限于三氟化硼二乙醚、氯化锂、氯化锌、四氯化钛、四氯化硅、氯化铝、碘化钆(II)、氯化铈(III)和氯化镧(III)氯化锂络合物。

[0156] “碱”是指使水去质子化以产生氢氧根离子的官能团。可用于本公开的碱包括有机碱和无机碱。示例性有机碱包括胺、羧酸盐、碱性醇盐、金属酰胺和烷基或烯基金属化合物,如本文所定义。示例性无机碱包括碱性碳酸氢盐、碱性碳酸盐、碱性磷酸三盐、碱性磷酸氢二盐、碱性氢氧化物和碱性氢化物,如本文所定义的。可用于本公开的胺包括叔胺、芳香族胺碱和脒基化合物,如本文所定义。

[0157] “叔胺”是指具有式 $N(R)_3$ 的化合物,其中R基团可以是烷基、芳基、杂烷基、杂芳基等,或两个R基团一起形成N-连接的杂环烷基。R基团可以相同或不同。叔胺的非限制性示例包括三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、二甲基苯胺、二乙基苯胺、1,8-双(二甲基氨基)萘、喹宁环和1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷(DABCO)。

[0158] “芳香族胺碱”是指含N的5元至10元杂芳基化合物或具有式 $N(R)_3$ 的叔胺,其中至少一个R基团是芳基或杂芳基。可用于本申请的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)、4-二甲基氨基吡啶、咪唑、二甲基苯胺和二乙基苯胺。

[0159] 本文中的“脒基化合物”是指一类包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)的化学化合物。

[0160] “羧酸盐”是指一类由碱金属阳离子或铕以及羧酸盐阴离子($RC(O)O^-$)组成的化学化合物,其中R基团可以是烷基或芳基。可用于本公开的羧酸盐包括但不限于乙酸锂($LiOC(O)CH_3$)、乙酸钠($NaOC(O)CH_3$)、乙酸钾($KOC(O)CH_3$)、乙酸铯($CsOC(O)CH_3$)、乙酸钾($KOC(O)C(CH_3)_3$)和丙二酸四丁基铕。

[0161] “碱性碳酸氢盐”是指一类由碱金属阳离子和碳酸氢盐阴离子(HCO_3^-)组成的化学化合物。可用于本公开的碱性碳酸盐包括碳酸氢锂($LiHCO_3$)、碳酸氢钠($LiHCO_3$)、碳酸氢钾

(KHCO_3) 和碳酸氢铯 (CsHCO_3)。

[0162] “碱性碳酸盐”是指一类由碱金属阳离子和碳酸盐阴离子 (CO_3^{2-}) 组成的化学化合物。可用于本公开的碱性碳酸盐包括碳酸锂 (Li_2CO_3)、碳酸钠 (Na_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3) 和碳酸铯 (Cs_2CO_3)。

[0163] “碱性磷酸三盐”是指一类由碱金属阳离子和磷酸盐阴离子 (PO_4^{3-}) 组成的化学化合物。可用于本公开的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠 (Na_3PO_4) 和磷酸三钾 (K_3PO_4)。

[0164] “碱性磷酸氢二盐”是指一类由碱金属阳离子和磷酸氢盐阴离子 (HPO_4^{2-}) 组成的化学化合物。可用于本公开的碱性磷酸氢二盐包括磷酸氢二钠 (Na_2HPO_4) 和磷酸氢二钾 (K_2HPO_4)。

[0165] “碱性氢氧化物”是指一类由碱金属阳离子和氢氧根阴离子 (OH^-) 组成的化学化合物。可用于本公开的碱性氢氧化物包括氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化钾 (KOH) 和氢氧化铯 (CsOH)。

[0166] “碱性醇盐”是指一类由碱金属阳离子和醇盐阴离子 (RO^-) 组成的化学化合物, 其中 R 是 C_{1-4} 烷基。可用于本公开的碱性醇盐包括但不限于异丙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钠, 叔丁醇钾和异丙醇钾。

[0167] “金属酰胺”是指一类由具有形式 $-\text{NR}_2$ 的酰胺配体的金属中心构成的配位化合物, 其中 R 是烷基、环烷基或甲硅烷基。可用于本公开的金属酰胺包括但不限于二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)-酰胺钾、2,2,6,6,-四甲基哌啶、2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化镁、双(2,2,6,6-四甲基哌啶基)镁和二正丁基锂(2,2,6,6-四甲基哌啶基)镁)。

[0168] “烷基和烯基金属化合物”是指一类由金属中心键与烷基或烯基组成的化学化合物。可用于本公开的烷基和烯基金属化合物包括但不限于正丁基锂、异丙基氯化镁、三正丁基锂镁、二正丁基镁、二仲丁基镁和乙基正丁基镁。

[0169] “碱性氢化物”是指由一类碱金属阳离子和氢化物阴离子 (H^-) 组成的化学化合物。可用于本公开的碱性氢化物包括氢化锂、氢化钠和氢化钾。

[0170] “保护基团”是指使官能团对一组特定的反应条件不起反应但是然后在稍后的合成步骤中可去除以便将官能团恢复到其原始状态的化合物。此类保护基团是本领域普通技术人员众所周知的, 并且包括在以下文献中公开的化合物: “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第4版, T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006 年, 该文献以引用方式整体并入本文。

[0171] “氨基保护基团”是指用于保护氨基基团的保护基团。如本文所用, 并且除非另有说明, 否则“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。示例性氨基保护基团包括但不限于苄氧羰基 (Cbz) 基团、对甲氧基苄基羰基 (Moz 或 MeOZ) 基团、叔丁氧基羰基 (BOC) 基团、9-苄基甲基氧基羰基 (Fmoc) 基团、乙酰基 (Ac) 基团、苯甲酰基 (Bz) 基团、苄基 (Bn) 基团、氨基甲酸酯基团、对甲氧基苄基 (PMB)、3,4-二甲氧基苄基 (DMB)、对甲氧基苄基 (PMP)、甲苯磺酰基 (t) 基团、Troc (氯甲酸三氯乙酯) 基团和其他磺酰胺 (Nosyl & Nps) 基团。

[0172] “脱保护剂”是指去除如上文所定义的保护基团使得官能团恢复到其原始状态的一种或多种化学物质或试剂。

[0173] “金属”是指元素周期表中的金属元素, 并且可以呈中性, 或者由于价壳中的电子

比中性金属元素的电子多或少而带负电或正电。可用于本公开的金属包括碱金属和过渡金属。本公开中的碱金属包括碱金属阳离子。可用于本公开的碱金属阳离子包括 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 和 Cs^+ 。可用于本公开的过渡金属包括Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg和Ac。可用于本公开的过渡金属包括过渡金属阳离子,例如, Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^+ 、 Cr^{2+} 、 Cr^+ 、 Cu^+ (即Cu(I))、 Cu^{2+} (即Cu(II))、 Fe^{2+} 、 Fe^+ 、 Mn^{2+} 、 Mn^+ 、 Ni^{2+} 、 Ni^+ 、 Pd^{2+} (即Pd(II))和 Zn^{2+} 。

[0174] “催化剂”是指通过降低活化能来提高化学反应速率但在反应中保持不变的物质。催化剂可被分类为均相或非均相。均相催化剂是其分子分散在与反应物分子相同相中的一种催化剂。非均相催化剂是其分子不与反应物处于相同相中的一种催化剂,这些反应物通常是吸附到固体催化剂表面上的气体或液体。可用于本公开的催化剂既是均相催化剂又是非均相催化剂。

[0175] “过渡金属催化剂”是指由如上所定义的过渡金属构成的化合物,这些过渡金属可以呈中性或带正电的。

[0176] “配体”是指与中心金属原子结合以形成配位络合物的分子(官能团)。与金属的结合通常涉及正式提供配体的电子对中的一者或多者。金属-配体键的性质可以从共价到离子的范围。此外,金属-配体键顺序可以在一至三的范围。通常,配体被视为电子供体并且金属作为电子受体。本公开中的示例性配体是如上所定义的叔胺、如本文所定义的聚吡啶基配体和如本文所定义的氨基酸。

[0177] “聚吡啶基配体”是指一类含有至少两个吡啶部分的化合物,该至少两个吡啶部分通过化学键(例如,2,2'-联吡啶化合物)连接或是含有14个环原子(例如,1,10-菲咯啉化合物)的稠合三环芳香族环组合体的一部分。示例性聚吡啶基配体包括但不限于2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶和2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸。

[0178] “氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸,以及随后修饰的那些氨基酸,例如,羧脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。

[0179] “相转移剂”或“相转移催化剂(PTC)”是指促进反应物从一个相迁移到反应发生的另一个相中的催化剂。相转移催化是非均相催化的特殊形式。在不存在相转移催化剂的情况下,离子反应物通常可溶于水相但不溶于有机相。催化剂的作用类似于将盐溶解到有机相中的洗涤剂。通过使用PTC方法,可实现更快的反应,获得更高的转化率或产率,使得副产物更少,消除对将所有反应物溶解在一个相中的昂贵或危险溶剂的需求,消除对昂贵原料的需求以及/或者最小化浪费问题。PTC不限于具有亲水性和疏水性反应物的系统。PTC有时用于液体/固体和液体/气体反应中。顾名思义,将反应物中的一者或多者输送到含有两种反应物的第二相。用于阴离子反应物的相转移催化剂通常是季铵盐,如本文所定义。

[0180] “季铵盐”是指季铵阳离子的盐,如本文所定义。季铵阳离子,也称为季铵,是指具有式 NR_4^+ 的带正电化合物,其中R基团可以是烷基、芳基或它们的组合。与铵离子(NH_4^+)和伯铵阳离子、仲铵阳离子或叔铵阳离子不同,季铵阳离子永久带电,与其溶液的pH无关。

[0181] “活化剂”是指能够将分子中的反应性较低官能团转化为反应性较高官能团的试剂,其具有增加的经历指定化学反应的倾向。在一些实施方案中,例如,活化剂将式V的化合

物中的-OH基团转化为反应性官能团(例如,-Cl、-OMs、-OTs或-OTf)。在一些实施方案中,活化剂是本领域已知的肽偶联剂,其活化-C(=O)OH基团(例如,式VIII的化合物)并且然后与胺反应以形成酰胺(例如,式V的化合物)。反应性官能团的另外的非限制性示例包括 OSO_3H 和 OSO_3^- 。

[0182] “氯化剂”是指能够向化合物中添加氯基团-Cl的试剂。代表性氯化剂包括但不限于三氯氧磷、亚硫酰氯、草酰氯和硫酰氯。

[0183] “溴化剂”是指能够向化合物中添加溴基团-Br的试剂。代表性溴化剂包括但不限于溴、N-溴代琥珀酰亚胺、二溴三苯基膦、四丁基三溴化铵、三甲基苯基三溴化铵、N-溴乙酰胺、三溴化吡啶鎓、二溴二甲基乙内酰脲、三溴异氰尿酸、N-溴代糖精和1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷。

[0184] “磺化剂”是指能够向化合物中添加磺酸基基团- OSO_3^- 的试剂。代表性磺化剂包括但不限于三氧化硫、三氧化硫复合物(例如,二氧杂环己烷、吡啶、聚乙烯吡啶、三甲胺、三乙胺、二甲基苯胺、氧硫杂环己烷、双(2-氯乙基)醚、2-甲基吡啶、喹啉、N,N'-二甲基甲酰胺、三正丙胺、三正丁胺、N-烷基吗啉(甲基、乙基、正丁基)、五甲基胍、4'-甲基乙酰苯胺、N,N'-二乙基-4-甲苯磺酰胺、四甲基脲、四甲基己二酰胺、N,N'-二甲基氨基甲酸乙酯、甲酰吗啉、N,N'-二甲基苯甲酰胺、二甲基氰基酰胺、正丙基哌啶、正异戊基哌啶、N-苄基哌啶、三甲基氧化膦、四氢呋喃、二乙基硫醚、蒽醌、苯并蒽酮、苯并萘酮或2,6-二甲基- γ -吡喃酮)、氯磺酸和二氧化硫。

[0185] “促进剂”是指添加到反应物(例如,如上所述的氯化剂)中以改善其在化学反应中的性能(例如,由式VIII的酸形成式VII的酰氯)的物质。促进剂本身在反应中几乎没有或没有催化作用。

[0186] “环化剂”(“Cyclization agent”或“cyclization agents”)是指一种或多种能够通过本领域已知的反应(例如,由式V的化合物形成4,5-二氢噁唑)促进环化反应的试剂(当以组合使用时)。

[0187] “溶剂”是指能够溶解溶质的物质,诸如液体。溶剂可以是极性或非极性质子或非质子的。极性溶剂通常具有大于约5的介电常数或大于约1.0的偶极矩,并且非极性溶剂具有低于约5的介电常数或低于约1.0的偶极矩。质子溶剂的特征在于具有可用于去除的质子,诸如通过具有羟基或羧基基团。质子溶剂缺乏此类基团。代表性极性质子溶剂包括醇(甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)、酸(甲酸、乙酸等)和水。代表性极性非质子溶剂包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二乙醚、1,4-二氧杂环己烷、丙酮、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砜。代表性非极性溶剂包括链烷烃(戊烷、己烷等)、环烷烃(环戊烷、环己烷等)、苯和甲苯。其他溶剂可用于本公开。

[0188] 溶剂也可基于其化学结构分组,例如,醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等)、酮(例如,丙酮、甲基异丁基酮等)、酯(乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯等)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯、二甲苯等)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)、烃(正庚烷、己烷、环己烷、甲基环己烷等)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)或酸(例如,甲酸、乙酸等)。

[0189] “盐”是指本公开的方法中使用的化合物的酸或碱盐。可用于本公开的盐包括但不限于半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐和乙酸盐。半硫酸盐是指其中仅两

个碱性基团中的仅一个与硫酸形成盐的化合物。碳酸盐包括碳酸氢盐(或碳酸氢盐)的盐。药学上可接受的盐的例示性示例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。应当理解,药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的另外的信息可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985年,该文献以引用方式并入本文。

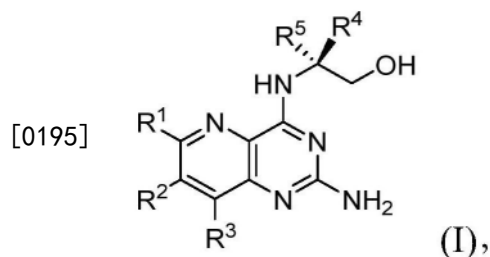
[0190] III. 制备化合物的方法

[0191] 本公开包括制备式I的化合物的若干方法。

[0192] A. 由式III制备式I的化合物的方法

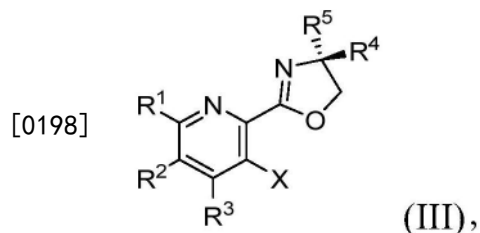
[0193] 1. 由式III制备式I

[0194] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

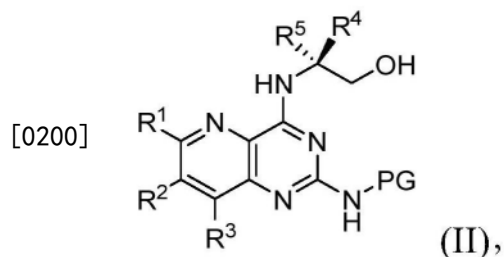


[0196] 或其盐的方法,该方法包括:

[0197] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:



[0199] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:



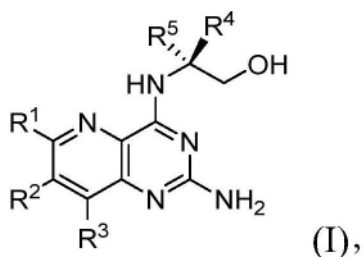
[0201] 或其盐;以及

[0202] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

[0203] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴可以是氢或甲基;R⁵可以是C₃₋₆烷基;X可以是F、Cl、Br、I或OTs;并且PG可以是氨基保护基团。

[0204] 在一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

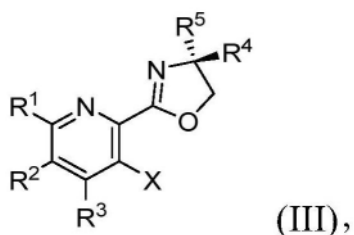
[0205]



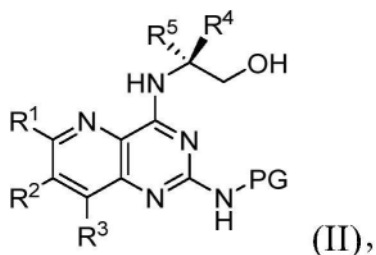
[0206] 或其盐的方法,该方法包括:

[0207] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:

[0208]

[0209] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:

[0210]



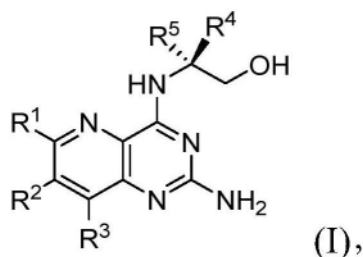
[0211] 或其盐;以及

[0212] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

[0213] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴可以是氢或甲基;R⁵可以是C₃₋₆烷基;X可以是F、Cl、Br、I或OTs;并且PG可以是氨基保护基团。

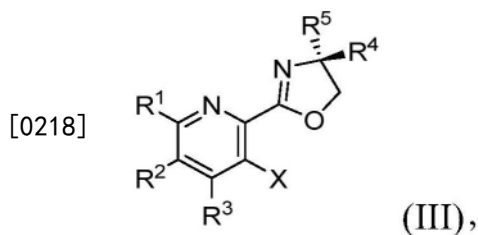
[0214] 在一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

[0215]

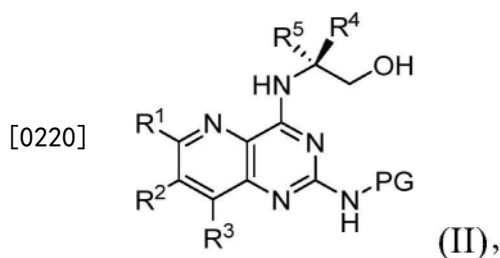


[0216] 或其盐的方法,该方法包括:

[0217] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:



[0219] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物:

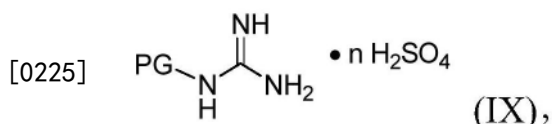


[0221] 或其盐;以及

[0222] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第二溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

[0223] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴可以是氢或甲基;R⁵可以是C₃₋₆烷基;X可以是Cl、Br、I或OTs;并且PG可以是氨基保护基团。

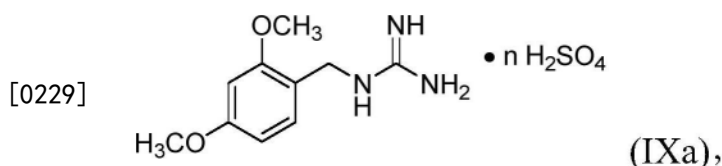
[0224] 具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以具有式IX:



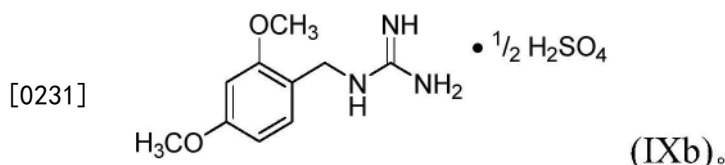
[0226] 其中n可以是0至1。在一些实施方案中,式IX的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)、硫酸盐(其中n可以是1)或它们的组合。在一些实施方案中,式IX的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)。

[0227] PG可以是氨基保护基团。合适的氨基保护基团包括但不限于苄氧羰基(Cbz)基团、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)基团,叔丁氧基羰基(BOC)基团、2-三甲基甲硅烷乙氧基甲基(SEM)基团、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)基团、乙酰基(Ac)基团、苯甲酰基(Bz)基团、苄基(Bn)基团、氨基甲酸酯基团、对甲氧基苄基(PMB)基团、2,4-二甲氧基苄基(DMB)、1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基、3,4-二甲氧基苄基(DMPB)基团、对甲氧基苯基(PMP)基团、甲苯磺酰基(Ts)基团、Troc(氯甲酸三氯乙酯)基团和其他磺酰胺(Nosyl&Nps)基团。在一些实施方案中,PG可以是2,4-二甲氧基苄基。

[0228] 在一些实施方案中,式IX的化合物可以具有式IXa:



[0230] 其中n可以是0至1。在一些实施方案中,式IXa的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)、硫酸盐(其中n可以是1)或它们的组合。在一些实施方案中,式IXa的化合物可以是具有式IXb的半硫酸盐:



[0232] 第一过渡金属催化剂可以是包含一种或多种过渡金属或过渡金属阳离子的化合物。合适的过渡金属包括但不限于Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg和Ac。合适的过渡金属阳离子包括但不限于 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^+ 、 Cr^{2+} 、 Cr^+ 、 Cu^+ (即Cu(I))、 Cu^{2+} (即Cu(II))、 Fe^{2+} 、 Fe^+ 、 Mn^{2+} 、 Mn^+ 、 Ni^{2+} 、 Ni^+ 、 Pd^{2+} (即Pd(II))和 Zn^{2+} 。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜金属、氧化铜、铜(I)盐、铜(II)盐或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜(I)盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜(II)盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、乙酸铜(I)、碳酸铜(I)、硝酸铜(I)、硫酸铜(I)、磷酸铜(I)、3-甲基水杨酸铜(I)、噻吩-2-羧酸铜(I)、氧化铜(I)、碘化铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、乙酸铜(II)、碳酸铜(II)、硝酸铜(II)、硫酸铜(II)、焦磷酸铜(II)、磷酸铜(II)、酒石酸铜(II)、氧化铜(II)或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是碘化铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、乙酸铜(II)、碳酸铜(II)、硝酸铜(II)、硫酸铜(II)、焦磷酸铜(II)、磷酸铜(II)、酒石酸铜(II)、氧化铜(II)或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括乙酸铜(II)。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是乙酸铜(II)。

[0233] 第一碱可以是碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、羧酸盐、脒基化合物或它们的组合。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的羧酸盐包括但不限于乙酸锂、乙酸钠、乙酸钾、乙酸铯、三甲基乙酸钾和丙二酸四丁基磷。合适的脒基化合物包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠、磷酸三钾、乙酸钾、三甲基乙酸钾、丙二酸四丁基磷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括磷酸三钾。在一些实施方案中,第一碱可以是磷酸三钾。

[0234] 第一溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙腈、丙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、异丙醇、2-甲基丁-2-醇、乙酸乙

酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮、甲苯、三氟甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第一溶剂包括乙腈。在一些实施方案中,第一溶剂包括2-甲基四氢呋喃和乙腈。在一些实施方案中,第一溶剂可以是2-甲基四氢呋喃和乙腈。

[0235] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括第一配体。在一些实施方案中,第一配体可以是氨基酸、聚吡啶基配体或叔胺。合适的氨基酸包括天然存在的和合成的氨基酸,以及以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物。合适的聚吡啶基配体包括但不限于2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸和2,2':6'2"-三联吡啶。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷和N,N,N',N'-四甲基乙二胺。在一些实施方案中,第一配体可以是精氨酸、组氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、 α -(甲基氨基)异丁酸、(4-甲基-1-哌嗪基)乙酸、N-乙酰-半胱氨酸、2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸、N,N,N',N'-四甲基乙二胺或它们的组合。在一些实施方案中,第一配体包括半胱氨酸、硒代半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸或同型半胱氨酸。在一些实施方案中,第一配体包括半胱氨酸。在一些实施方案中,第一配体包括L-半胱氨酸。在一些实施方案中,第一配体可以是半胱氨酸、硒代半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸或同型半胱氨酸。在一些实施方案中,第一配体可以是半胱氨酸。在一些实施方案中,第一配体可以是L-半胱氨酸。

[0236] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在30℃至110℃的温度下或加热至回流。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在40℃至100℃、50℃至100℃、50℃至90℃、60℃至90℃、70℃至90℃或约80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在55℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将第一反应混合物加热至回流。

[0237] 一旦第一反应完成,就可通过第二配体(例如,乙二胺四乙酸(EDTA)或EDTA二钠盐)从反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,在完成第一反应时,可使用第二配体从第一反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,第二配体包括乙二胺四乙酸或其盐。在一些实施方案中,在完成第一反应时,可使用乙二胺四乙酸或其盐从第一反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,在完成第一反应时,可使用乙二胺四乙酸二钠盐从第一反应混合物中去除Cu(II)。

[0238] 式II的化合物可通过本领域已知的各种方法脱保护,以提供式I的化合物或其盐。当PG是2,4-二甲氧基苄基时,式II的化合物可通过各种方法脱保护,例如在酸性、还原(氢解)或氧化条件下,以提供式I的化合物或其盐。

[0239] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是酸。在一些实施方案中,酸可以是三氟乙酸、三氯乙酸、乙酸、甲酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。在一些实施方案中,酸包括三氟乙酸。在一些实施方案中,酸可以是三氟乙酸。

[0240] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是氢源,并且第二反应混合物进一步包括第二

过渡金属催化剂。在一些实施方案中,氢源可以是甲酸铵、甲酸、氢气或它们的组合。在一些实施方案中,氢源包括氢气。在一些实施方案中,氢源包括甲酸铵。在一些实施方案中,氢源包括甲酸。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂可以是碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂包括碳载氢氧化钯。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂包括碳载钯。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂包括氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂可以是氢气,并且第二反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂包括甲酸铵,并且第二反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂包括甲酸,并且第二反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂包括甲酸,并且第二溶剂包括甲酸。

[0241] 在一些实施方案中,氢源可以是氢气。在一些实施方案中,氢源可以是甲酸铵。在一些实施方案中,氢源可以是甲酸。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂可以是碳载氢氧化钯。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂可以是碳载钯。在一些实施方案中,第二过渡金属催化剂可以是氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸铵,并且第二反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸,并且第二反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化钯。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸,并且第二溶剂可以是甲酸。

[0242] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是三溴化硼、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、硝酸铈铵或三氟甲磺酸和1,3-二甲氧基苯的组合。

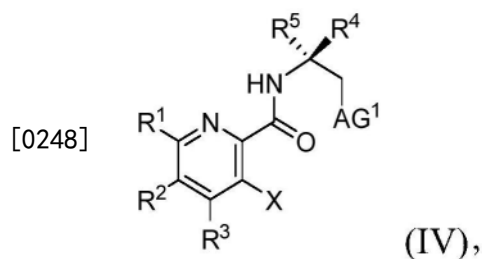
[0243] 第二溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。在一些实施方案中,第二溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲苯、苯、二甲苯、三氟甲苯、苯甲醚、二甲基亚砜、丙腈、丁腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲酸、乙酸、三氯乙酸或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括甲酸。在一些实施方案中,第二溶剂包括二氯甲烷。在一些实施方案中,第二溶剂可以是甲酸。在一些实施方案中,第二溶剂可以是二氯甲烷。

[0244] 通常,第二反应(即,步骤b))可以在任何合适的温度下进行,例如在-10℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在-10℃至80℃、0℃至50℃、10℃至50℃、20℃至50℃或20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在约30℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在约40℃的温度下。在一些实施方案中,第二溶剂包括二氯甲烷,并且可将第二反应混合物加热至回流。在一些实施方案中,第二溶剂可以是二氯甲烷,并且可将第二反应混合物加热至回流。

[0245] 2.由式IV制备式III

[0246] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a)之前:

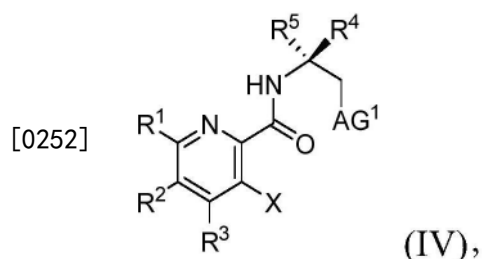
[0247] a1) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式IV的化合物:



[0249] 或其盐、第二碱和第三溶剂,以形成式III的化合物或其盐,其中AG¹是Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs或OTf。

[0250] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a)之前:

[0251] a1) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式IV的化合物:



[0253] 或其盐、第二碱和第三溶剂,以形成式III的化合物或其盐,其中AG¹是Cl、Br、OMs、OTs或OTf。

[0254] 第二碱可以是叔胺、芳香族胺碱、碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、碱性氢氧化物或它们的组合。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷和N-甲基吗啉。合适的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)和4-二甲基氨基吡啶。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的碱性氢氧化物包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯。在一些实施方案中,第二碱可以是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钾、氢氧化钠、氢氧化钾或它们的组合。第二碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第二碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第二碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

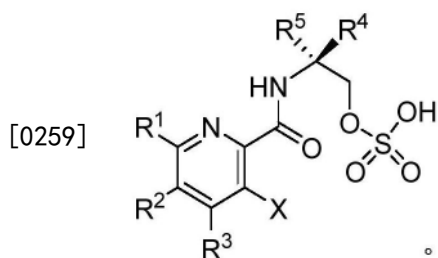
[0255] 第三溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂或非极性溶剂。在一些实施方案中,第三溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第三溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0256] 第三反应(即,步骤a1))可在具有或不具有相转移剂的情况下进行。在一些实施方案中,第三反应混合物进一步包括相转移剂。在一些实施方案中,相转移剂可以是季铵盐。在一些实施方案中,季铵盐可以是四正丁基硫酸氢铵、四正丁基溴化铵、四正丁基氯化铵、苄基三丁基溴化铵、苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基氯化铵或十二烷基乙基二甲基溴化铵。在一些实

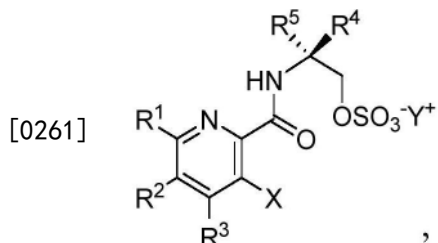
施方案中,季铵盐包括四正丁基硫酸氢铵。在一些实施方案中,季铵盐可以是四正丁基硫酸氢铵。在一些实施方案中,相转移剂可以是四正丁基硫酸氢铵。

[0257] 通常,第三反应(即,步骤a1))可以在任何合适的温度下进行。例如,第三反应混合物可以在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在0℃至80℃、10℃至60℃、10℃至50℃、15℃至50℃、20℃至50℃或约35℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在15℃至50℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在约35℃的温度下。

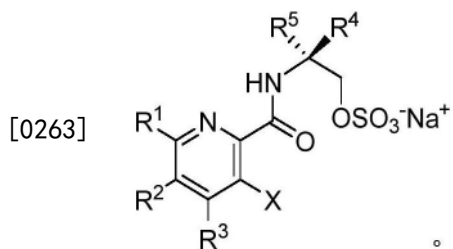
[0258] 在一些实施方案中,式IV的化合物具有下式:



[0260] 在一些实施方案中,式IV的化合物具有下式:



[0262] 其中Y⁺是金属离子M⁺或铵盐HA⁺。可使用任何合适的金属离子M⁺,包括但不限于锂、钠、钾、钙或铯。可使用任何合适的铵盐HA⁺,包括但不限于三甲基铵、三乙基铵或二环己铵。在一些实施方案中,Y⁺是钠。在一些实施方案中,Y⁺是HNMe₃⁺。在一些实施方案中,式IV的化合物具有下式:



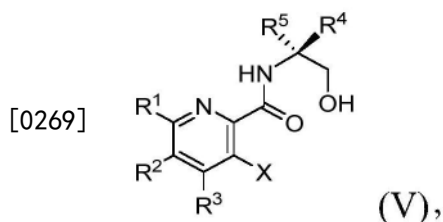
[0264] 在一些实施方案中,第三溶剂包括乙腈、丙腈、丁腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、甲苯、三氟甲苯、二甲苯、苯甲腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲醇、乙醇、正丁醇、1-己醇、2-丙醇、2-甲基-2-丁醇。在一些实施方案中,第三溶剂包括2-甲基-2-丁醇。在一些实施方案中,第三溶剂可以是2-甲基-2-丁醇。

[0265] 在一些实施方案中,第三反应混合物进一步包括添加剂。合适的添加剂包括但不限于亚硫酸氯、草酰氯、氯化磷(V)、五氯化磷(V)、甲磺酰氯、对甲苯磺酸、甲磺酸酐、三氟甲磺酸酐、水、乙酸酐、4-二甲基氨基吡啶或四丁基铵盐(例如,硫酸氢盐、氯化物、溴化物或碘化物盐)。在一些实施方案中,不存在添加剂。

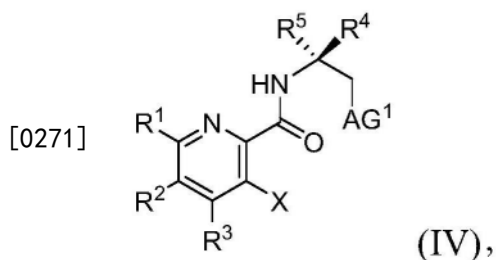
[0266] 3.由式V制备式IV

[0267] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a1)之前:

[0268] a2)形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式V的化合物:



[0270] 或其盐、第一活化剂和第四溶剂,以形成式IV的化合物:



[0272] 或其盐。

[0273] 在一些实施方案中,AG¹可以是Cl;并且第一活化剂可以是第一氯化剂。第一氯化剂可以是能够将式V的-OH基团转化为对应的-Cl基团的任何合适的氯化剂(即,AG¹可以是式IV中的Cl)。在一些实施方案中,第一氯化剂可以是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷、五氯化磷或氯磺酸。在一些实施方案中,第一氯化剂包括草酰氯。在一些实施方案中,第一氯化剂包括亚硫酰氯。在一些实施方案中,第一氯化剂可以是草酰氯。在一些实施方案中,第一氯化剂是亚硫酰氯。

[0274] 在一些实施方案中,AG¹可以是Br;并且第一活化剂可以是溴化剂。溴化剂可以是能够将式V的-OH基团转化为对应的-Br基团的任何合适的溴化剂(即,AG¹可以是式IV中的Br)。在一些实施方案中,溴化剂可以是二溴三苯基磷或三溴异氰尿酸。

[0275] 在一些实施方案中,AG¹可以是OMs、OTs或OTf;并且第一活化剂可以是甲磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸酐或三氟甲磺酸酐。在一些实施方案中,AG¹可以是OMs;并且第一活化剂可以是甲磺酰氯或甲磺酸酐。在一些实施方案中,AG¹可以是OMs;并且第一活化剂包括甲磺酰氯。在一些实施方案中,AG¹可以是OTs;并且第一活化剂包括对甲苯磺酰氯。在一些实施方案中,AG¹可以是OTf;并且第一活化剂包括三氟甲磺酸酐。在一些实施方案中,AG¹可以是OTs;并且第一活化剂可以是对甲苯磺酰氯。在一些实施方案中,AG¹可以是OTf;并且第一活化剂可以是三氟甲磺酸酐。

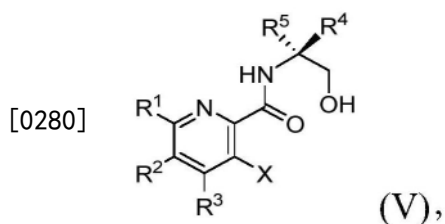
[0276] 第四溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第四溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第四溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0277] 通常,当第一活化剂可以是第一氯化剂时,第四反应(即,步骤a2))可以在任何合适的温度下进行。例如,第四反应混合物可以在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在0℃至80℃、10℃至80℃、20℃至70℃、30℃至60℃、40℃至60℃、15℃

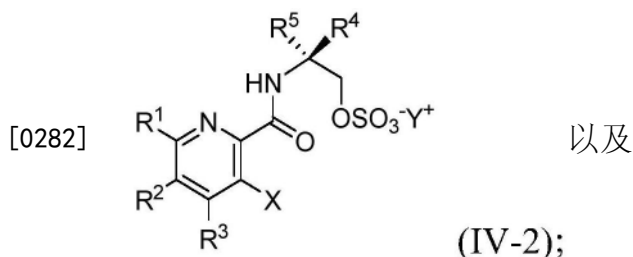
至50℃或约50℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在15℃至50℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在约50℃的温度下。

[0278] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a1)之前:

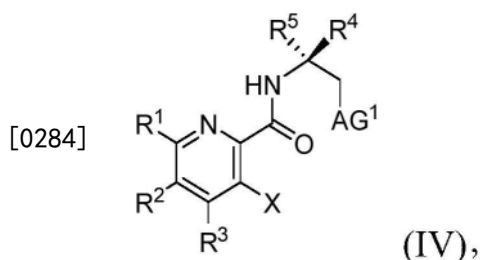
[0279] a2)形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式V的化合物:



[0281] 或其盐、第一活化剂和第四溶剂,以形成式IV-2的化合物:



[0283] 在第四溶剂中用离子交换试剂处理式IV-2的化合物或其盐,以形成式IV的化合物:



[0285] 或其盐,其中AG¹是OSO₃H或OSO₃⁻。

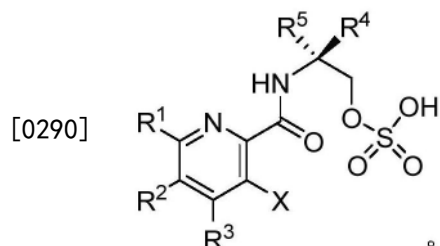
[0286] 在一些实施方案中,AG¹可以是OSO₃H或OSO₃⁻;并且第一活化剂可以是磺化剂。磺化剂可以是能够将式V的-OH基团转化为对应的-OSO₃H或OSO₃⁻的任何合适的磺化剂。在一些实施方案中,磺化剂可以是三氧化硫、氯磺酸、二氧化硫或三氧化硫络合物。在一些实施方案中,三氧化硫络合物可以是与二氧杂环己烷、吡啶、聚乙烯吡啶、三甲胺、三乙胺、二甲基苯胺、氧硫杂环己烷、双(2-氯乙基)醚、2-甲基吡啶、喹啉、N,N'-二甲基甲酰胺、三正丙胺、三正丁胺、N-烷基吗啉(甲基、乙基、正丁基)、五甲基胍、4'-甲基乙酰苯胺、N,N'-二乙基-4-甲基苯磺酰胺、四甲基脲、四甲基己二酰胺、N,N'-二甲基氨基甲酸乙酯、甲酰吗啉、N,N'-二甲基苯甲酰胺、二甲基氰基酰胺、正丙基哌啶、正异戊基哌啶、N-苄基哌啶、三甲基氧化膦、四氢呋喃、二乙基硫醚、蒽醌、苯并蒽酮、苯并萘酮或2,6-二甲基-γ-吡喃酮络合的三氧化硫。在一些实施方案中,磺化剂包括三氧化硫三甲胺络合物。在一些实施方案中,磺化剂可以是三氧化硫三甲胺络合物。

[0287] 在式IV-2的化合物的一些实施方案中,其中Y⁺是氢、吡啶鎓、三甲基铵、三乙基铵、甲基吡啶鎓、喹啉鎓、三正丙基铵、三正丁基铵、任选地被甲基、乙基或正丁基取代的吗啉鎓、五甲基胍鎓、N,N'-二甲基乙烯二铵、二甲基氨基或苄基哌啶鎓。在式IV-2的一些实施方

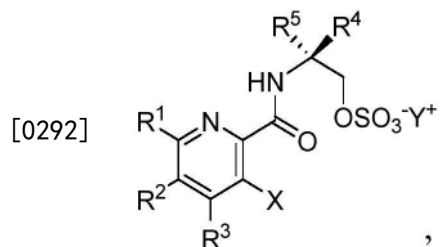
案中, Y^+ 是三甲基铵。

[0288] 在一些实施方案中, 离子交换试剂可以是离子交换树脂 (例如, 离子交换树脂 I、II、III、IV 或 V; **Amberlite**[®] IR-120, 例如, H^+ 形式、 Na^+ 形式、IRA-67、IRA-402、IRA-410、15; 和 **Dowex**[®], 例如, 50WX 4、50W-XZ8、1-X8); 矿物酸 (例如, 盐酸或氢溴酸); 羧酸盐 (例如, 癸二酸二钠、己酸钠、2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钙或 2-乙基己酸钾); 氢氧化物或醇盐 (例如, 叔丁醇锂、叔戊醇钠、叔戊醇钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯); 胺 (例如, 二环己胺或 N-甲基环己胺); 或其他 (例如, 四氟硼酸钠、磷酸氢二钾、硫酸钙或亚铁氰酸)。在一些实施方案中, 离子交换试剂包括 2-乙基己酸钠。在一些实施方案中, 离子交换试剂可以是 2-乙基己酸钠。

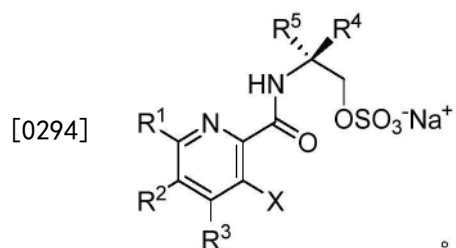
[0289] 在一些实施方案中, 式 IV 的化合物呈具有下式的酸形式:



[0291] 在一些实施方案中, 式 IV 的化合物呈具有下式的盐形式:



[0293] 其中 Y^+ 是金属离子 M^+ 或铵盐 HA^+ 。可使用任何合适的金属离子 M^+ , 诸如但不限于锂、钠、钾、钙或铯。可使用任何合适的铵盐 HA^+ , 诸如但不限于三甲基铵、三乙基铵或二环己铵。在一些实施方案中, Y^+ 是钠。在一些实施方案中, 式 IV 的化合物具有下式:



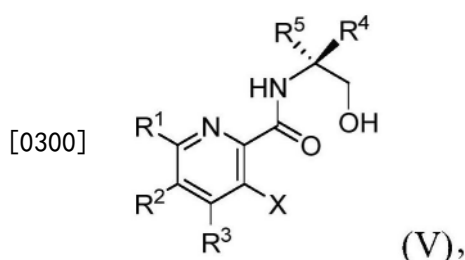
[0295] 在一些实施方案中, 第四溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中, 第四溶剂可以是乙腈、丙腈、丁腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、丙酮、甲基异丁基酮、甲苯、三氟甲苯、二甲苯、苯甲腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或它们的组合。在一些实施方案中, 第四溶剂包括乙腈、2-甲基四氢呋喃或它们的组合。在一些实施方案中, 第四溶剂包括乙腈和 2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中, 第四溶剂可以是乙腈、2-甲基四氢呋喃或它们的组合。在一些实施方案中, 第四溶剂可以是乙腈和 2-甲基四氢呋喃。

[0296] 通常,第四反应的磺化和离子交换步骤(即,步骤a2))可以在任何合适的温度下进行。例如,磺化反应混合物可以在0℃至100℃的温度下。在一些实施方案中,磺化反应混合物可以在20℃至100℃、30℃至100℃、40℃至100℃、40℃至100℃、50℃至100℃、60℃至100℃、60℃至90℃或60℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,磺化反应混合物可以在60℃至80℃的温度下。例如,离子交换反应混合物可以在0℃至50℃的温度下。在一些实施方案中,离子交换反应混合物可以在10℃至40℃、15℃至40℃、15℃至30℃或约20℃的温度下。在一些实施方案中,离子交换反应混合物可以在约20℃的温度下。

[0297] 4.由式V制备式III

[0298] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a)之前:

[0299] a1-2)形成第五反应混合物,该第五反应混合物包括式V的化合物:



[0301] 或其盐、一种或多种环化剂和第五溶剂,以形成式III的化合物或其盐。

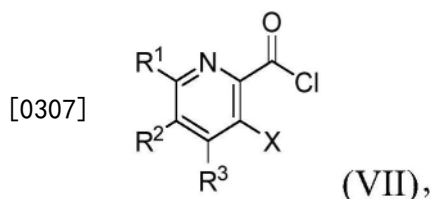
[0302] 该一种或多种环化剂可以是能够通过环化由式V的化合物形成4,5-二氢嘧啶部分的任何合适的试剂。该一种或多种环化剂可以是与三苯基膦组合的试剂,例如,2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(DDQ)/三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)/三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)/三苯基膦或四溴化碳/三苯基膦。该一种或多种环化剂可以是单独使用的脱水试剂,例如,N-(三乙基铵磺酰)-氨基甲酸甲酯(也称为Burgess试剂)。该一种或多种环化剂可以是介导环化以形成4,5-二氢嘧啶部分的二乙氨基三氟化硫(DAST)。在一些实施方案中,该一种或多种环化剂是2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌和三苯基膦的组合、偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦的组合、偶氮二甲酸二异丙酯和三苯基膦的组合、四溴化碳和三苯基膦的组合、N-(三乙基铵磺酰)-氨基甲酸甲酯或二乙氨基三氟化硫。

[0303] 第五溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第五溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第五溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第五溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

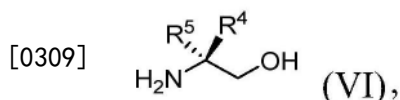
[0304] 5.由式VII和式VI制备式V

[0305] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a2)或a1-2)之前:

[0306] a3)形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括式VII的化合物:



[0308] 或其盐、式VI的化合物:



[0310] 或其盐、第三碱和第六溶剂,以形成式V的化合物或其盐。

[0311] 式VI的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以是其甲苯磺酸盐。

[0312] 第三碱可以是叔胺、芳香族胺碱、碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、碱性氢氧化物或它们的组合。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷和N-甲基吗啉。合适的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)和4-二甲基氨基吡啶。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的碱性氢氧化物包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯。在一些实施方案中,第三碱可以是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钾、氢氧化钠、氢氧化钾或它们的组合。在一些实施方案中,第三碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第三碱包括碳酸钾。在一些实施方案中,第三碱包括碳酸钾的水性溶液。在一些实施方案中,第三碱可以是碳酸钾。在一些实施方案中,第三碱可以是碳酸钾的水性溶液。

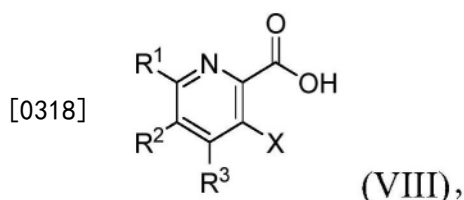
[0313] 第六溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第六溶剂进一步包括水。在那些实施方案中,第六反应(即,步骤a3))可以是双相反应。在一些实施方案中,第六溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、水或它们的组合。在一些实施方案中,第六溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第六溶剂包括2-甲基四氢呋喃和水。在一些实施方案中,第六溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第六溶剂可以是2-甲基四氢呋喃和水。

[0314] 通常,第六反应(即,步骤a3))可以在任何合适的温度下进行。例如,第四反应混合物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在0℃至60℃、10℃至50℃、10℃至40℃、20℃至40℃、20℃至30℃或约20℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在约20℃的温度下。

[0315] 6.由式VIII制备式VII

[0316] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a3)之前:

[0317] a4)形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括式VIII的化合物:



[0319] 或其盐、第二氯化剂、促进剂和第七溶剂,以形成式VII的化合物或其盐。

[0320] 第二氯化剂可以是能够将式VIII的-C(O)OH基团转化为式VII的-C(O)Cl基团的任何合适的氯化剂。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷、五氯化磷或(氯亚甲基)二甲基氯化铵。在一些实施方案中,第二氯化剂包括草酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂包括亚硫酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是草酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是亚硫酰氯。

[0321] 在一些实施方案中,促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或二氯亚甲基-二甲基氯化铵。在一些实施方案中,促进剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺。

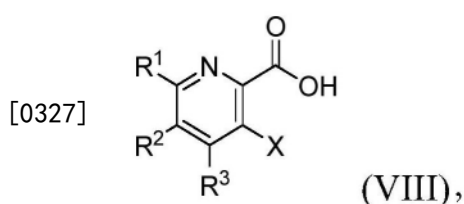
[0322] 第七溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第七溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第七溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第七溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0323] 通常,第七反应(即,步骤a4))可以在任何合适的温度下进行。例如,第七反应混合物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在0℃至60℃、10℃至50℃、10℃至40℃、20℃至40℃、20℃至30℃或约20℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在约20℃的温度下。

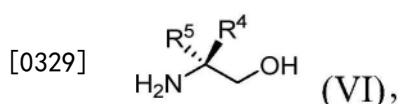
[0324] 7.由式VIII和式VI制备式V

[0325] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a2)或a1-2)之前:

[0326] a3-1)形成第八反应混合物,该第八反应混合物包括式VIII的化合物:



[0328] 或其盐、式VI的化合物:



[0330] 或其盐、第二活化剂、第四碱和第八溶剂,以形成式V的化合物或其盐。

[0331] 式VI的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以是其甲苯磺酸盐。

[0332] 第二活化剂可以是能够活化酸基团(例如,式III的酸基团)的任何肽偶联试剂,从

而与胺(例如,式VI的化合物)反应以形成酰胺键(例如,式V的酰胺基团)。肽偶联试剂包括氯甲酸异丁酯、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、羟基苯并三唑(HOBT)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)。在一些实施方案中,第二活化剂可以是氯甲酸异丁酯或1,1'-羰基二咪唑。

[0333] 第四碱可以是叔胺、芳香族胺碱或它们的组合。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷和N-甲基吗啉。合适的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)和4-二甲基氨基吡啶。在一些实施方案中,第四碱可以是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶或它们的组合。在一些实施方案中,第四碱包括N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方案中,第四碱可以是N,N-二异丙基乙胺。

[0334] 第八溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第八溶剂可以是N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第八溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,第八溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第八溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺和2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第八溶剂可以是N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,第八溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第八溶剂可以是N,N-二甲基甲酰胺和2-甲基四氢呋喃。

[0335] 可通过使式I的化合物的盐与碱接触来产生呈中性形式的式I的化合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括c)形成第九反应混合物,该第九反应混合物包括式I的化合物的盐、第五碱和第九溶剂,以提供呈中性形式的式I的化合物。

[0336] 第五碱可以是碱性碳酸盐或碱性氢氧化物。合适的碱性碳酸盐包括碳酸钠和碳酸钾。合适的碱性氢氧化物包括氢氧化钠和氢氧化钾。在一些实施方案中,第五碱可以是氢氧化钠或氢氧化钾。在一些实施方案中,第五碱包括氢氧化钠。在一些实施方案中,第五碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第五碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第五碱可以是氢氧化钠。在一些实施方案中,第五碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

[0337] 第九溶剂可以是任何合适的醇溶剂、酯溶剂和/或水。在一些实施方案中,第九溶剂可以是甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、水或它们的组合。在一些实施方案中,第九溶剂包括i)乙醇和水或者ii)乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第九溶剂包括乙醇和水。在一些实施方案中,第九溶剂包括乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第九溶剂可以是i)乙醇和水或者ii)乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第九溶剂可以是乙醇和水。在一些实施方案中,第九溶剂可以是乙酸乙酯和水。

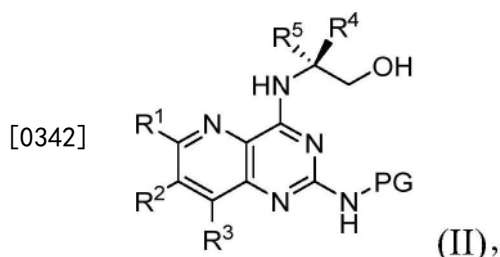
[0338] 当第九溶剂包括酯溶剂(例如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)时,在反应完成时,分配后的反应混合物可进一步用碳酸氢钠的水性溶液处理。

[0339] 通常,第九反应(即,步骤c))可以在任何合适的温度下进行。例如,第九反应混合

物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第九反应混合物可以在0℃至60℃、10℃至60℃、10℃至50℃或20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第九反应混合物可以在20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第九反应混合物可以在约20℃的温度下。在一些实施方案中,第九反应混合物可以在约40℃的温度下。

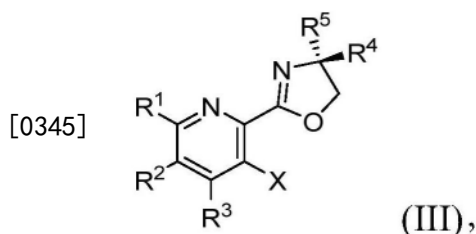
[0340] 8.由式III制备式II

[0341] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式II的化合物:

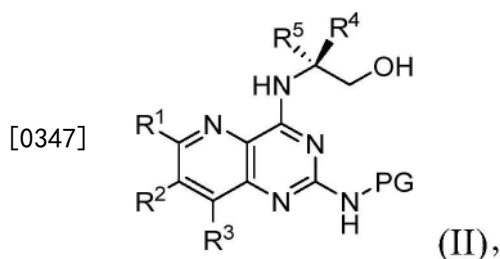


[0343] 或其盐的方法,该方法包括:

[0344] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:



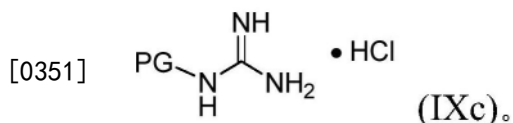
[0346] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐和第一溶剂,以形成式II的化合物:



[0348] 或其盐,

[0349] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴可以是氢或甲基;R⁵可以是C₃₋₆烷基;X可以是F;并且PG可以是氨基保护基团。

[0350] 具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以具有式IXc:



[0352] 在一些实施方案中,PG可以是氨基保护基团。合适的氨基保护基团包括但不限于

叔丁氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基、乙酰基、三氟乙酰基、2,2,5,7,8-五甲基-色烷-6-磺酰氯、对甲苯磺酰基、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基、2,4-二甲氧基苄基、4-甲氧基苄基或2-氯苄基。在一些实施方案中,PG可以是2,4-二甲氧基苄基。

[0353] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括第一碱。第一碱可以是碳酸盐(例如,碳酸铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸镁、碳酸钙、碳酸锶、碳酸钡、碳酸镍、碳酸锌、碳酸银或碳酸铵)、金属氧化物(例如,氧化镁)、氢氧化物(例如,氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钡、氢氧化铵或四正丁基氢氧化铵)、醇盐(例如,苯酚锂)、硅烷醇盐(例如,三甲基硅烷醇钾、三甲基硅烷醇钠、硅烷醇锂或二甲基苯基硅烷醇钠)、磷酸盐(例如,磷酸三钾、磷酸三钙、磷酸三镁、磷酸三钠、磷酸氢二钠或磷酸氢二钾)、氢化物(例如,氢化钠或氢化钾)、胺(例如,N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、N,N',N'-四甲基乙二胺、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯吡啶、1,1,3,3-四甲基胍、4-甲基吗啉、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍、1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶[1,2-a]嘧啶、1,8-双(二甲基氨基)萘或N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺)、酰胺(例如,双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、二异丙基酰胺锂、二异丙基酰胺钠或二环己基酰胺锂)、烷基金属(例如,正丁基锂、叔丁基锂、甲基锂、苯基锂、萘锂或萘钠)、醇盐(例如,叔丁醇镁、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔戊醇钠或叔戊醇钾)、磷烷(例如,叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)磷烯、2-叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)磷烯或2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂佛尔烯)或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括碳酸铯。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸铯。

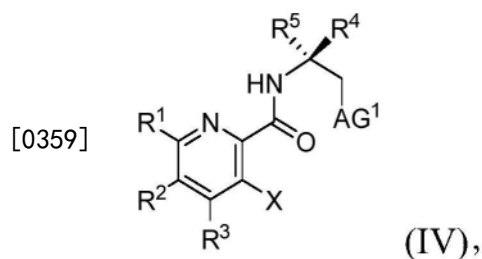
[0354] 第一溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。第一溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、环丁砜、乙腈、丙腈、丁腈、硝基甲烷或硝基乙烷)、醚(四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、醇(例如,甲醇、乙醇、正丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-2-丙醇)、酮(例如,甲基异丁基酮或甲基乙基酮)、酯(例如,乙酸异丙酯或正乙酸丁酯)、氯化物溶剂(例如,1,2-二氯乙烷、氯苯或三氟甲苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或苯甲醚)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第一溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0355] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括添加剂。添加剂可以是4-二甲基氨基吡啶、4-哌啶并吡啶、4-吡咯烷吡啶、咪唑、N-甲基咪唑或9-氮杂久洛尼定。在一些实施方案中,不存在添加剂。

[0356] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在30℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在40℃至100℃、40℃至90℃、40℃至80℃或约80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在40℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在约80℃的温度下。

[0357] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a)之前:

[0358] a1) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式IV的化合物:



[0360] 或其盐、第二碱和第三溶剂,以形成式III的化合物或其盐,其中X是F;并且AG¹是Cl。

[0361] 第二碱可以是非质子胺(例如,三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷或N-甲基吗啉)、芳香族胺(例如,吡啶、2,6-二甲基吡啶或三甲基吡啶)、无机碱(例如,碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯或磷酸钾)。第二碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第二碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第二碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

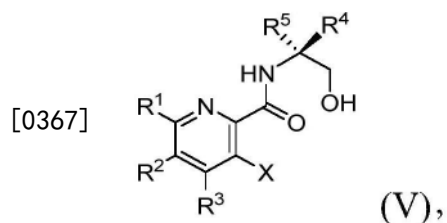
[0362] 第三溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂或非极性溶剂。第三溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧杂环己烷)、卤化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、芳香族溶剂(苯、甲苯或二甲苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃和水。在一些实施方案中,第三溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第三溶剂可以是2-甲基四氢呋喃和水。

[0363] 第三反应(即,步骤a1))可在具有或不具有相转移剂的情况下进行。在一些实施方案中,第三反应混合物进一步包括相转移剂。相转移剂可以是铵盐(例如,四正丁基硫酸氢铵,四正丁基氯化铵,四正丁基溴化铵、苯扎氯铵或十二烷基乙基二甲基溴化铵)。在一些实施方案中,相转移剂包括四正丁基硫酸氢铵。在一些实施方案中,相转移剂可以是四正丁基硫酸氢铵。

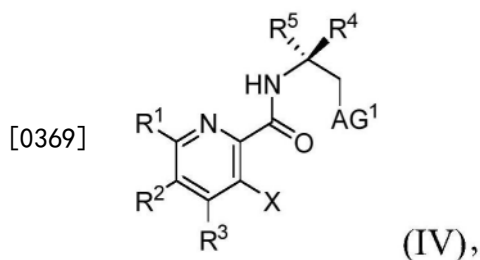
[0364] 通常,第三反应(即,步骤a1))可以在任何合适的温度下进行。例如,第三反应混合物可以在20℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在20℃至70℃、20℃至60℃、20℃至50℃或20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在20℃至40℃的温度下。

[0365] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a1)之前:

[0366] a2) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式V的化合物:



[0368] 或其盐、第一活化剂和第四溶剂,以形成式IV的化合物:



[0370] 或其盐,其中X是F;并且AG¹是Cl。

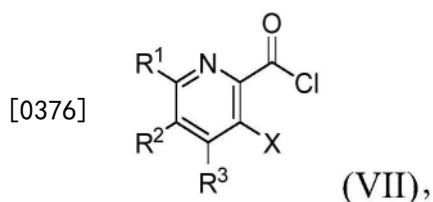
[0371] 在一些实施方案中,第一活化剂可以是第一氯化剂。第一氯化剂可以是能够将式V的-OH基团转化为对应的-Cl基团的任何合适的氯化剂(即,AG¹可以是式IV中的Cl)。在一些实施方案中,第一氯化剂可以是亚硫酸氯、草酰氯、氯氧化磷(V)、五氯化磷(V)、甲磺酰氯、对甲苯磺酸、甲磺酸酐、三氟甲磺酸酐或氯磺酸。在一些实施方案中,第一氯化剂包括草酰氯。在一些实施方案中,第一氯化剂包括亚硫酸氯。在一些实施方案中,第一氯化剂可以是草酰氯。在一些实施方案中,第一氯化剂可以是亚硫酸氯。

[0372] 第四溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。第四溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧杂环己烷)、卤化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯或二甲苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第四溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

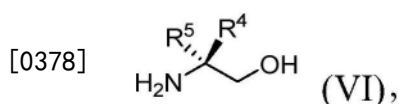
[0373] 通常,第四反应(即,步骤a2))可以在任何合适的温度下进行。例如,第四反应混合物可以在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在20℃至80℃、30℃至80℃、40℃至80℃、50℃至80℃或50℃至70℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在50℃至70℃的温度下。

[0374] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a2)或a1-2)之前:

[0375] a3)形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括式VII的化合物:



[0377] 或其盐、式VI的化合物:



[0379] 或其盐、第三碱和第六溶剂,以形成式V的化合物或其盐,其中X是F。

[0380] 式VI的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以是其甲苯磺酸盐。

[0381] 第三碱可以是叔胺(例如,三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷或N-甲基吗啉)、芳香族胺(例如,吡啶、2,6-二甲基吡啶或三甲基吡啶)或无机碱(例如,碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯或磷酸三钾)。在一些实施方案中,第三

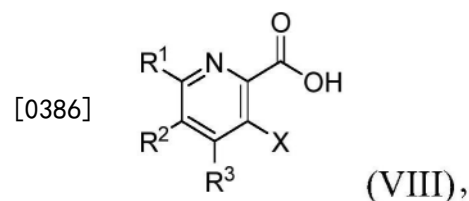
碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第三碱包括碳酸钾。在一些实施方案中,第三碱包括碳酸钾的水性溶液。在一些实施方案中,第三碱可以是碳酸钾。在一些实施方案中,第三碱可以是碳酸钾的水性溶液。

[0382] 第六溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第六溶剂进一步包括水。在一些实施方案中,第六反应(即,步骤a3))可以是双相反应。在一些实施方案中,第六溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧杂环己烷)、卤化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯或二甲苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第六溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第六溶剂包括2-甲基四氢呋喃和水。在一些实施方案中,第六溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第六溶剂可以是2-甲基四氢呋喃和水。

[0383] 通常,第六反应(即,步骤a3))可以在任何合适的温度下进行。例如,第六反应混合物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第六反应混合物可以在0℃至60℃、10℃至50℃、10℃至40℃、20℃至40℃、20℃至30℃或约20℃的温度下。在一些实施方案中,第六反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。在一些实施方案中,第六反应混合物可以在约20℃的温度下。

[0384] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤a3)之前:

[0385] a4) 形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括式VIII的化合物:



[0387] 或其盐、第二氯化剂、促进剂和第七溶剂,以形成式VII的化合物或其盐,其中X是F。

[0388] 第二氯化剂可以是能够将式VIII的-C(=O)OH基团转化为式VII的-C(=O)Cl基团的任何合适的氯化剂。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷(V)、五氯化磷(V)、(氯亚甲基)二甲基氯化铵、1,1'-羰基二咪唑或氯甲酸异丁酯。在一些实施方案中,第二氯化剂包括草酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂包括亚硫酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是草酰氯。在一些实施方案中,第二氯化剂可以是亚硫酰氯。

[0389] 在一些实施方案中,促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺或二氯亚甲基-二甲基氯化铵。在一些实施方案中,促进剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺。

[0390] 第七溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第七溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧杂环己烷)、卤化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯或二甲苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第七溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第七溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0391] 通常,第七反应(即,步骤a4))可以在任何合适的温度下进行。例如,第七反应混合物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在0℃至60℃、10℃

至50℃、10℃至40℃、20℃至40℃、20℃至30℃或约20℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。在一些实施方案中,第七反应混合物可以在约20℃的温度下。

[0392] 式II的化合物可通过本领域已知的各种方法脱保护,以提供式I的化合物或其盐。在一些实施方案中,当PG是2,4-二甲氧基苄基时,式II的化合物可通过各种方法脱保护,例如在酸性、还原(氢解)或氧化条件下,以提供式I的化合物或其盐,如本文所述。

[0393] 9. 式I、II、III、IV、V、VII和VIII的实施方案

[0394] 在式I、II、III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、C1、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。C₁₋₃烷基可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基。C₁₋₃烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在式I、II、III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、CF₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、C1、CN、CF₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在式I、II、III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、CF₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在式I、II、III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是F,并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。

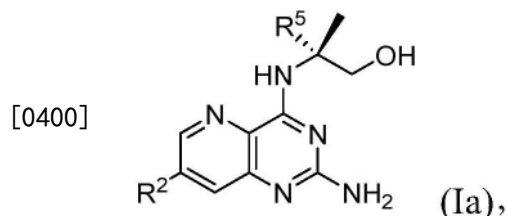
[0395] 在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是氢。在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基。

[0396] 在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^5 可以是C₃₋₆烷基。在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^5 可以是正丁基。

[0397] 在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是C₃₋₆烷基。在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在式I、II、III、IV、V和VI中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丁基。

[0398] 在式III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中,X可以是F、Br、I或OTs。在式III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中,X可以是Br。在式III、IV、V、VII和VIII中的任一者的一些实施方案中,X可以是F。

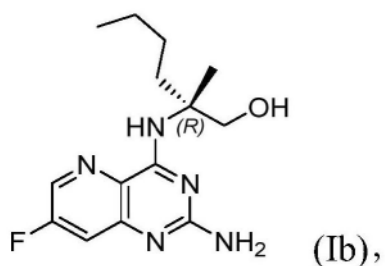
[0399] 在一些实施方案中,式Ia的化合物可以具有式I:



[0401] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[0402] 在一些实施方案中,式Ia的化合物可以具有式Ib:

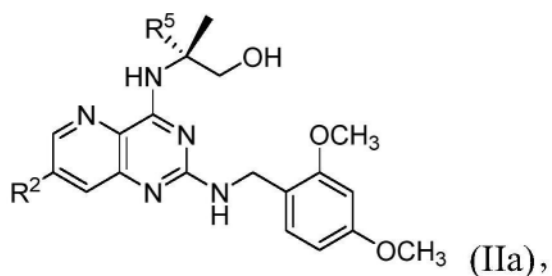
[0403]



[0404] 或其盐。

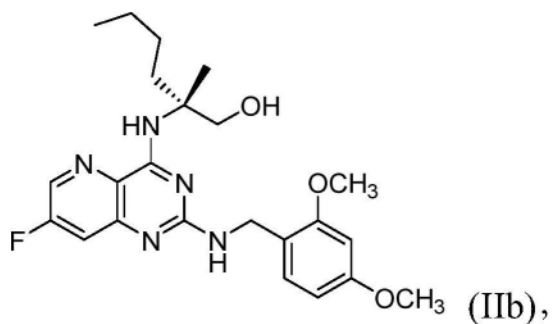
[0405] 在一些实施方案中,式II的化合物可以具有式IIa:

[0406]

[0407] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[0408] 在一些实施方案中,式II的化合物可以具有式IIb:

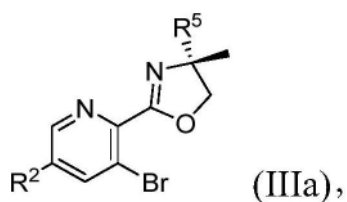
[0409]



[0410] 或其盐。

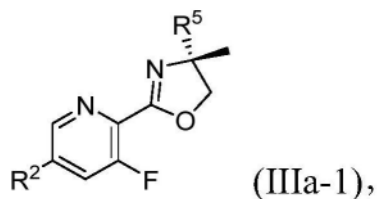
[0411] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIa:

[0412]

[0413] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

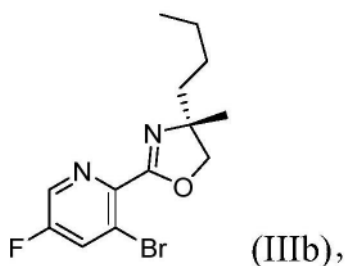
[0414] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIa-1:

[0415]

[0416] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[0417] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIb:

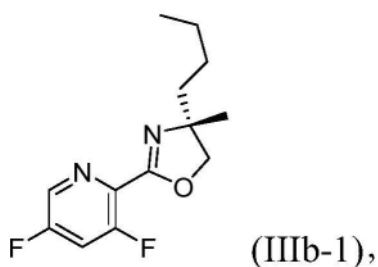
[0418]



[0419] 或其盐。

[0420] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIb-1:

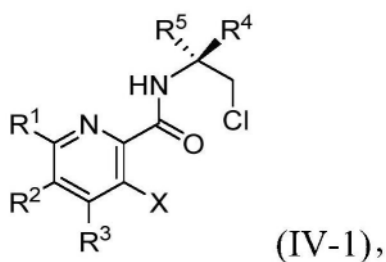
[0421]



[0422] 或其盐。

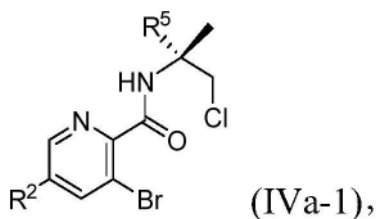
[0423] 在一些实施方案中,式IV的化合物可以具有式IV-1:

[0424]

[0425] 或其盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和X如本文所定义和描述。

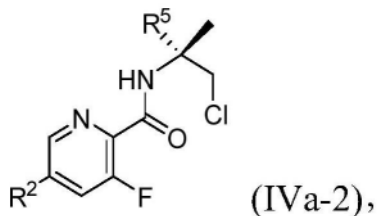
[0426] 在一些实施方案中,式IV-1的化合物可以具有式IVa-1:

[0427]

[0428] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

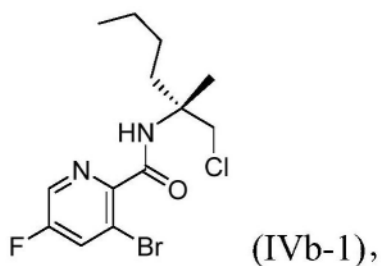
[0429] 在一些实施方案中,式IV-2的化合物可以具有式IVa-1:

[0430]

[0431] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

[0432] 在一些实施方案中,式IV-1的化合物可以具有式IVb-1:

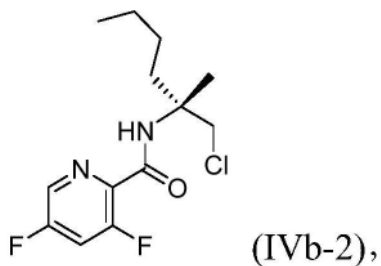
[0433]



[0434] 或其盐。

[0435] 在一些实施方案中,式IV-2的化合物可以具有式IVb-1:

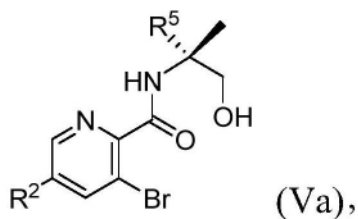
[0436]



[0437] 或其盐。

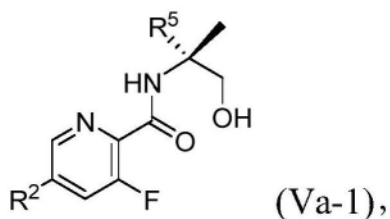
[0438] 在一些实施方案中,式Va的化合物可以具有式V:

[0439]

[0440] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

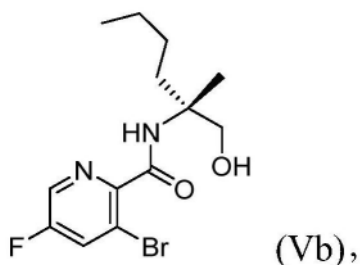
[0441] 在一些实施方案中,式Va-1的化合物可以具有式V:

[0442]

[0443] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

[0444] 在一些实施方案中,式Vb的化合物可以具有式V:

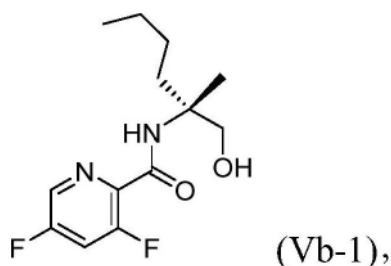
[0445]



[0446] 或其盐。

[0447] 在一些实施方案中,式Vb-1的化合物可以具有式V:

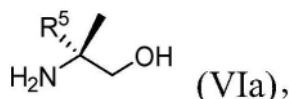
[0448]



[0449] 或其盐。

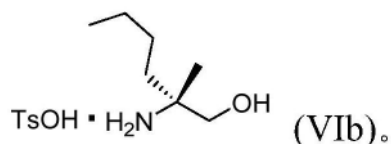
[0450] 在一些实施方案中,式VIa的化合物可以具有式VI:

[0451]

[0452] 或其盐,其中R⁵如本文所定义和描述。

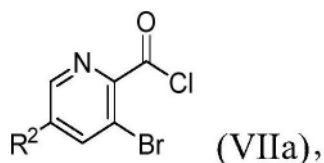
[0453] 在一些实施方案中,式VIb的化合物可以具有式VI:

[0454]



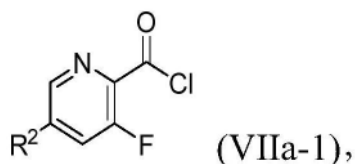
[0455] 在一些实施方案中,式VII的化合物可以具有式VIIa:

[0456]

[0457] 或其盐,其中R²如本文所定义和描述。

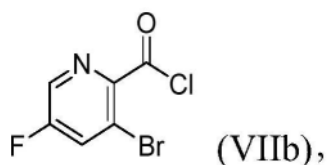
[0458] 在一些实施方案中,式VII的化合物可以具有式VIIa-1:

[0459]

[0460] 或其盐,其中R²如本文所定义和描述。

[0461] 在一些实施方案中,式VII的化合物可以具有式VIIb:

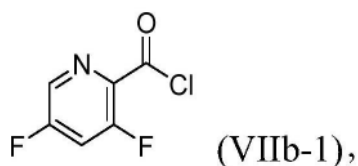
[0462]



[0463] 或其盐。

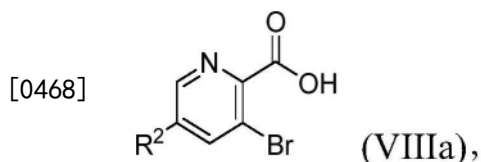
[0464] 在一些实施方案中,式VII的化合物可以具有式VIIb-1:

[0465]



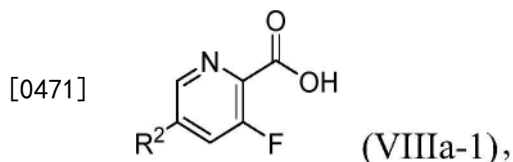
[0466] 或其盐。

[0467] 在一些实施方案中,式VIII的化合物可以具有式VIIIa:



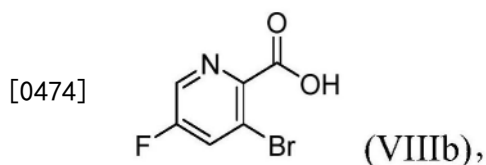
[0469] 或其盐,其中R²如本文所定义和描述。

[0470] 在一些实施方案中,式VIII的化合物可以具有式VIIIa-1:



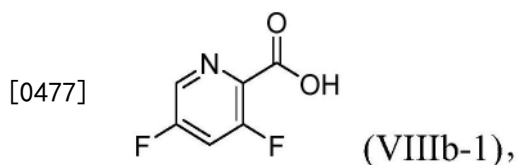
[0472] 或其盐,其中R²如本文所定义和描述。

[0473] 在一些实施方案中,式VIII的化合物可以具有式VIIIb:



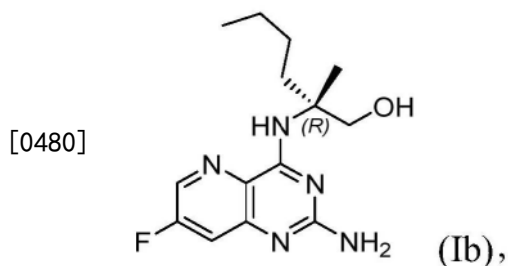
[0475] 或其盐。

[0476] 在一些实施方案中,式VIII的化合物可以具有式VIIIb-1:



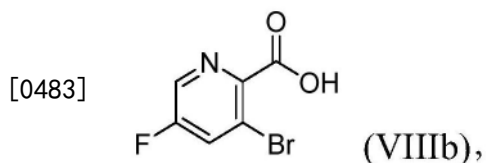
[0478] 或其盐。

[0479] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:



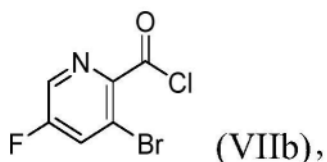
[0481] 或其盐的方法,该方法包括:

[0482] a4) 形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括式VIIIb的化合物:



[0484] 或其盐、草酰氯、N,N-二甲基甲酰胺、2-甲基四氢呋喃,以形成式VIIb的化合物:

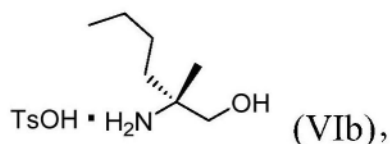
[0485]



[0486] 或其盐;

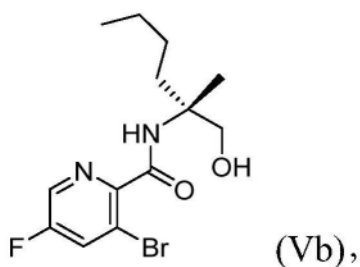
[0487] a3) 形成第六反应混合物, 该第六反应混合物包括式VIIb的化合物或其盐、式VIb的化合物:

[0488]



[0489] 碳酸钾水溶液、2-甲基四氢呋喃和水, 以形成式Vb的化合物:

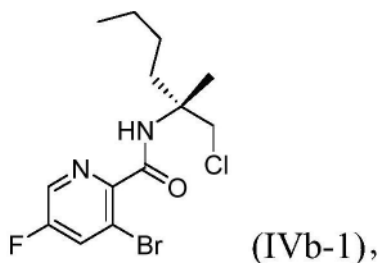
[0490]



[0491] 或其盐;

[0492] a2) 形成第四反应混合物, 该第四反应混合物包括式Vb的化合物或其盐、亚硫酰氯和2-甲基四氢呋喃, 以形成式IVb-1的化合物:

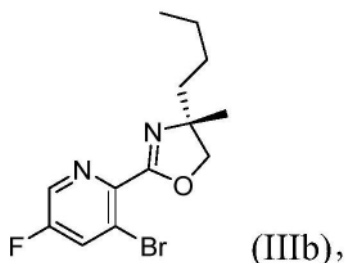
[0493]



[0494] 或其盐;

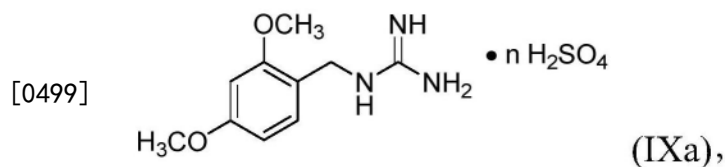
[0495] a1) 形成第三反应混合物, 该第三反应混合物包括式IVb-1的化合物或其盐、氢氧化钠水溶液、四正丁基硫酸氢铵和2-甲基四氢呋喃, 以形成式IIIb的化合物:

[0496]

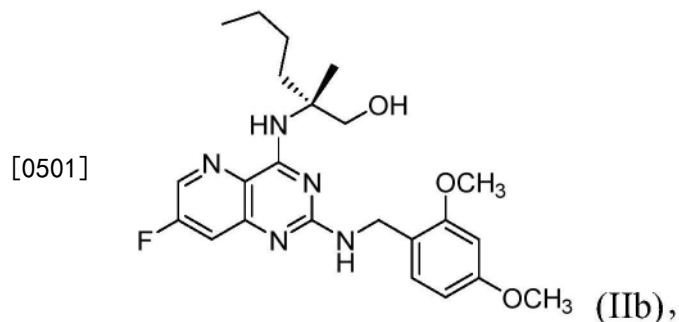


[0497] 或其盐;

[0498] a) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括式IIIb的化合物或其盐、式IXa的化合物其中n是0至1:

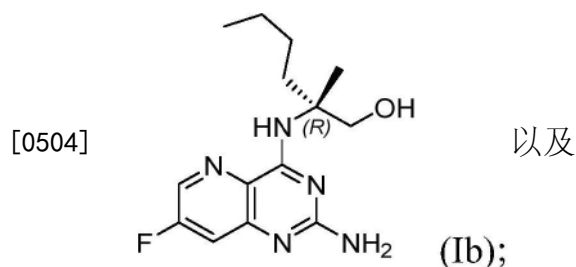


[0500] 乙酸铜(II)、磷酸三钾、半胱氨酸、2-甲基四氢呋喃和乙腈,以形成式IIb的化合物:



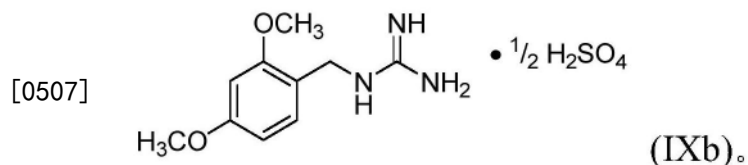
[0502] 或其盐;

[0503] b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷,以制备式Ib的化合物的三氟乙酸盐:

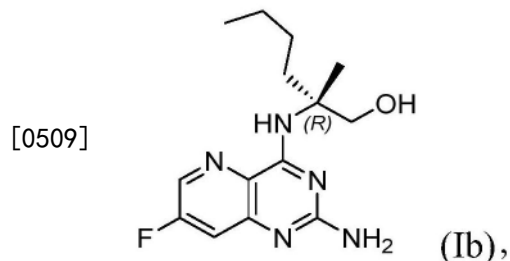


[0505] c) 形成第九反应混合物,该第九反应混合物包括式Ib的化合物的三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水,以提供呈中性形式的式Ib的化合物。

[0506] 在一些实施方案中,式IXa的化合物可以具有式IXb:



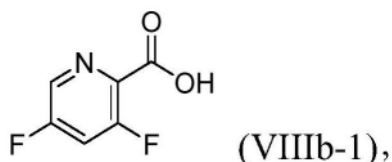
[0508] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:



[0510] 或其盐的方法,该方法包括:

[0511] a4) 形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括式VIIIb-1的化合物:

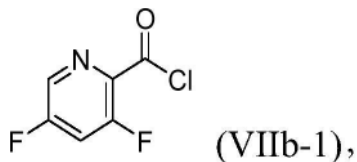
[0512]



[0513]

或其盐、草酰氯、N,N-二甲基甲酰胺、2-甲基四氢呋喃,以形成式VIIb-1的化合物:

[0514]



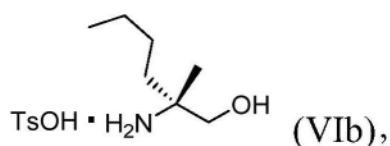
[0515]

或其盐;

[0516]

a3) 形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括式VIIb-1的化合物或其盐、式VIb的化合物:

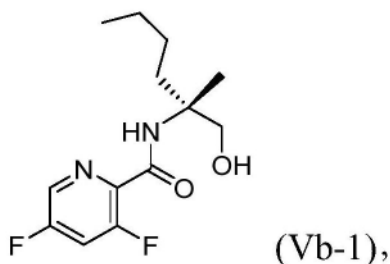
[0517]



[0518]

碳酸钾水溶液、2-甲基四氢呋喃和水,以形成式Vb-1的化合物:

[0519]



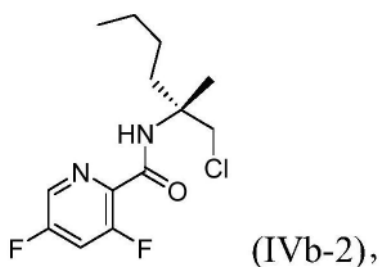
[0520]

或其盐;

[0521]

a2) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式Vb-1的化合物或其盐、亚硫酰氯和2-甲基四氢呋喃,以形成式IVb-2的化合物:

[0522]



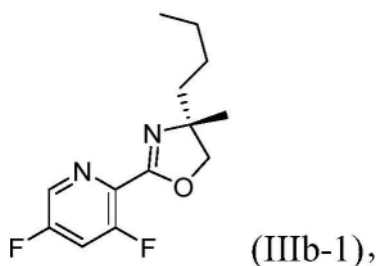
[0523]

或其盐;

[0524]

a1) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式IVb-2的化合物或其盐、氢氧化钠水溶液、四正丁基硫酸氢铵和2-甲基四氢呋喃,以形成式IIIb-1的化合物:

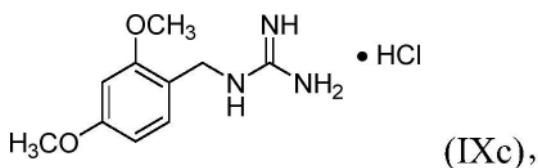
[0525]



[0526] 或其盐;

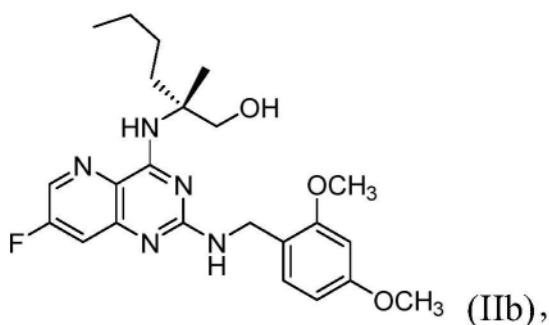
[0527] a) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括式IIIb-1的化合物或其盐、式IXc的化合物:

[0528]



[0529] 碳酸铯和2-甲基四氢呋喃, 以形成式IIb的化合物:

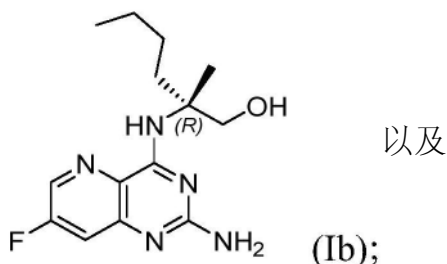
[0530]



[0531] 或其盐;

[0532] b) 形成第二反应混合物, 该第二反应混合物包括式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷, 以制备式Ib的化合物的三氟乙酸盐:

[0533]



[0534] c) 形成第九反应混合物, 该第九反应混合物包括式Ib的化合物的三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水, 以提供呈中性形式的式Ib的化合物。

[0535] 在一些实施方案中, 式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离, 并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a2) 中。在一些实施方案中, 式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离, 并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a1) 中。在一些实施方案中, 式IIIb或IIIb-1的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离, 并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a) 中。在一些实施方案中, 式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐、式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐, 以及式IIIb或IIIb-1

的化合物或它们的盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。在一些实施方案中,式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a2)中。在一些实施方案中,式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a1)中。在一些实施方案中,式IIIb或IIIb-1的化合物或它们的盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a)中。在一些实施方案中,式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐、式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐,以及式IIIb或IIIb-1的化合物或它们的盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。

[0536] 在一些实施方案中,式Vb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a2)中。在一些实施方案中,式IVb-1的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a1)中。在一些实施方案中,式IIIb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a)中。在一些实施方案中,式Vb的化合物或其盐、式IVb-1的化合物或其盐,以及式IIIb的化合物或其盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。在一些实施方案中,式Vb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a2)中。在一些实施方案中,式IVb-1的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a1)中。在一些实施方案中,式IIIb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a)中。在一些实施方案中,式Vb的化合物或其盐、式IVb-1的化合物或其盐,以及式IIIb的化合物或其盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。

[0537] 在一些实施方案中,式VIIb或VIIb-1的化合物或它们的盐可原位形成,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a3)中。在一些实施方案中,式VIIb或VIIb-1的化合物或它们的盐可原位形成,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a3)中。

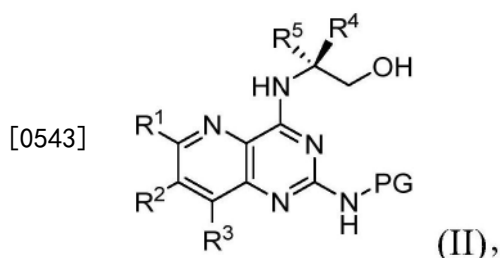
[0538] 在一些实施方案中,式VIIb的化合物或其盐可原位形成,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a3)中。在一些实施方案中,式VIIb的化合物或其盐可原位形成,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤a3)中。

[0539] 在一些实施方案中,式VIIb或VIIb-1的化合物或它们的盐、式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐、式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐,以及式IIIb或IIIb-1的化合物或它们的盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。在一些实施方案中,式VIIb或VIIb-1的化合物或它们的盐、式Vb或Vb-1的化合物或它们的盐、式IVb-1或IVb-2的化合物或它们的盐,以及式IIIb或IIIb-1的化合物或它们的盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。

[0540] 在一些实施方案中,式VIIb的化合物或其盐、式Vb的化合物或其盐、式IVb-1的化合物或其盐,以及式IIIb的化合物或其盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。在一些实施方案中,式VIIb的化合物或其盐、式Vb的化合物或其盐、式IVb-1的化合物或其盐,以及式IIIb的化合物或其盐可各自在包括2-甲基四氢呋喃的溶液中分离,并且在不去除2-甲基四氢呋喃的情况下用于以下步骤中。

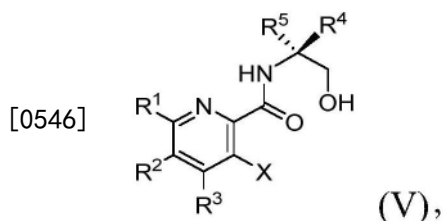
[0541] B. 由式V制备式I的化合物的方法

[0542] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式II的化合物:



[0544] 或其盐的方法,该方法包括:

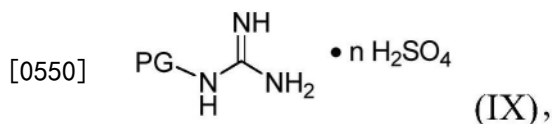
[0545] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式V的化合物:



[0547] 或其盐、具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式II的化合物或其盐,

[0548] 其中R¹、R²和R³可各自独立地是氢、F、Cl、CN、CF₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;R⁴可以是氢或甲基;R⁵可以是C₃₋₆烷基;X可以是F、Cl、Br、I或OTs;并且PG可以是氨基保护基团。

[0549] 具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中,具有式PG-NHC(=NH)NH₂的化合物可以具有式IX:

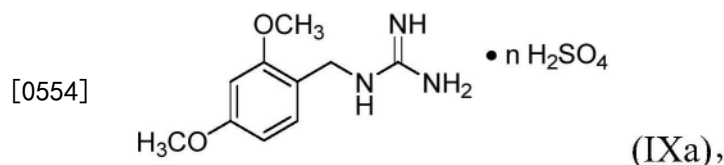


[0551] 其中n可以是0至1。在一些实施方案中,式IX的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)、硫酸盐(其中n可以是1)或它们的组合。在一些实施方案中,式IX的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)。

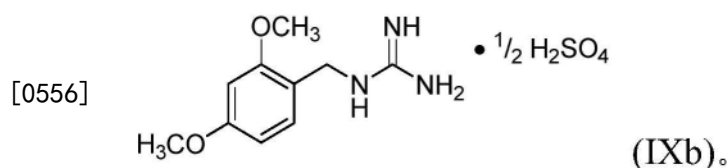
[0552] 在一些实施方案中,PG可以是氨基保护基团。合适的氨基保护基团包括但不限于苄氧羰基(Cbz)基团、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)基团,叔丁氧基羰基(BOC)基团、2-三甲基甲硅烷乙氧基甲基(SEM)基团、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)基团、乙酰基(Ac)基团、苯甲

酰基 (Bz) 基团、苄基 (Bn) 基团、氨基甲酸酯基团、对甲氧基苄基 (PMB) 基团、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、1-(2,4-二甲氧基苯基) 乙基、3,4-二甲氧基苄基 (DMPB) 基团、对甲氧基苯基 (PMP) 基团、甲苯磺酰基 (Ts) 基团、Troc (氯甲酸三氯乙酯) 基团和其他磺酰胺 (Nosyl 和 Nps) 基团。在一些实施方案中,PG 可以是 2,4-二甲氧基苄基。

[0553] 在一些实施方案中,式 IX 的化合物可以具有式 IXa:



[0555] 其中 n 可以是 0 至 1。在一些实施方案中,式 IXa 的化合物可以是半硫酸盐 (其中 n 可以是 1/2)、硫酸盐 (其中 n 可以是 1) 或它们的组合。在一些实施方案中,式 IXa 的化合物可以是具有式 IXb 的半硫酸盐:



[0557] 在一些实施方案中,X 可以是 Br。在一些实施方案中,式 V 的化合物可以是式 Vb 的化合物。

[0558] 在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是包含一种或多种过渡金属或过渡金属阳离子的化合物。合适的过渡金属包括但不限于 Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg 和 Ac。合适的过渡金属阳离子包括但不限于 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^+ 、 Cr^{2+} 、 Cr^+ 、 Cu^+ (即 Cu(I))、 Cu^{2+} (即 Cu(II))、 Fe^{2+} 、 Fe^+ 、 Mn^{2+} 、 Mn^+ 、 Ni^{2+} 、 Ni^+ 、 Pd^{2+} (即 Pd(II)) 和 Zn^{2+} 。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜金属、氧化铜、铜(I) 盐、铜(II) 盐或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜(I) 盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以铜(I) 盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括铜(II) 盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以铜(II) 盐。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、乙酸铜(I)、碳酸铜(I)、硝酸铜(I)、硫酸铜(I)、磷酸铜(I)、3-甲基水杨酸铜(I)、噻吩-2-羧酸铜(I)、氧化铜(I)、碘化铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、乙酸铜(II)、碳酸铜(II)、硝酸铜(II)、硫酸铜(II)、焦磷酸铜(II)、磷酸铜(II)、酒石酸铜(II)、氧化铜(II) 或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是碘化铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、乙酸铜(II)、碳酸铜(II)、硝酸铜(II)、硫酸铜(II)、焦磷酸铜(II)、磷酸铜(II)、酒石酸铜(II)、氧化铜(II) 或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括碘化铜(II)。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是碘化铜(II)。

[0559] 第一碱可以是碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、羧酸盐、脒基化合物或它们的组合。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的羧酸盐包括但不限于乙酸锂、乙酸钠、乙酸钾、乙酸铯、三甲基乙酸钾和丙二酸四丁基磷。合适的脒基化合物包括但不限于 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和 1,5-二

氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠、磷酸三钾、乙酸钾、三甲基乙酸钾、丙二酸四丁基磷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括磷酸三钾。在一些实施方案中,第一碱可以是磷酸三钾。

[0560] 第一溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙腈、丙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、异丙醇、2-甲基丁-2-醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮、甲苯、三氟甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括乙腈。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙腈。

[0561] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括第一配体。在一些实施方案中,第一配体可以是氨基酸、聚吡啶基配体或叔胺。合适的氨基酸包括天然存在的和合成的氨基酸,以及以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物。合适的聚吡啶基配体包括但不限于2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸和2,2':6'2"-三联吡啶。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷和N,N,N',N'-四甲基乙二胺。在一些实施方案中,第一配体可以是精氨酸、组氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、 α -(甲基氨基)异丁酸、(4-甲基-1-哌嗪基)乙酸、N-乙酰-半胱氨酸、2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸、N,N,N',N'-四甲基乙二胺或它们的组合。在一些实施方案中,第一配体包括2,2'-联吡啶、1,10-菲咯啉、4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶、6,6'-二甲基-2,2'-联吡啶、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、2,2'-联吡啶-4,4'-二羧酸和2,2':6'2"-三联吡啶。在一些实施方案中,第一配体包括2,2'-联吡啶。在一些实施方案中,第一配体可以是2,2'-联吡啶。

[0562] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括脱水剂或添加剂。在一些实施方案中,脱水剂或添加剂可以是3Å筛、4Å筛、5Å筛或硅胶。在一些实施方案中,脱水剂或添加剂可以是3Å筛。

[0563] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在30℃至110℃的温度下或加热至回流。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在40℃至100℃、50℃至100℃、50℃至90℃、60℃至90℃、70℃至90℃或约80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在50℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将第一反应混合物加热至回流。

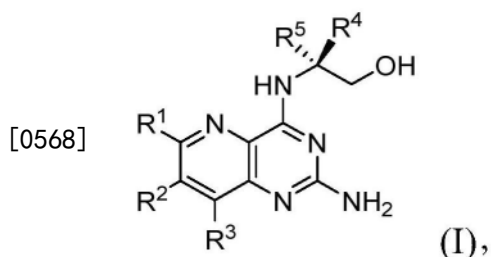
[0564] 一旦第一反应完成,就可通过第二配体(例如,乙二胺四乙酸(EDTA)或EDTA二钠盐)从反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,在完成第一反应时,可使用第二配体从第一反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,第二配体包括乙二胺四乙酸或其盐。在一些实施方案中,在完成第一反应时,可使用乙二胺四乙酸或其盐从第一反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。在一些实施方案中,在完成第一反

应时,可使用乙二氨四乙酸二钠盐从第一反应混合物中去除Cu(I)。

[0565] 式II的化合物可通过本领域已知的各种方法脱保护,以提供式I的化合物或其盐。当PG是2,4-二甲氧基苄基时,式II的化合物可通过各种方法脱保护,例如在酸性、还原(氢解)或氧化条件下,以提供式I的化合物或其盐,如章节A中的章节1所述。

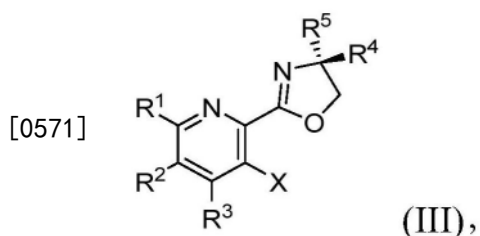
[0566] C.通过未保护的胍由式III制备式I的化合物的方法

[0567] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:



[0569] 或其盐的方法,该方法包括:

[0570] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式III的化合物:

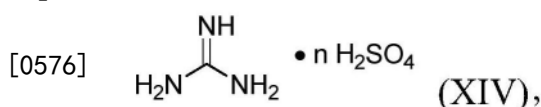


[0572] 具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式I的化合物或其盐,

[0573] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是F、Cl、Br、I或OTs。

[0574] 在一些实施方案中,X可以是F。

[0575] 具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中,具有式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的化合物可以具有式XIV:



[0577] 其中n可以是0至1。在一些实施方案中,式XIV的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)、硫酸盐(其中n可以是1)或它们的组合。在一些实施方案中,式XIV的化合物可以是半硫酸盐(其中n可以是1/2)。

[0578] 在一些实施方案中,可不存在或存在第一碱。当存在时,第一碱可以是碳酸盐(例如,碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸镁、碳酸钙、碳酸锶、碳酸钡或碳酸铵)、金属氧化物(例如,氧化镁)、氢氧化物(例如,氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钡、氢氧化铵或四正丁基氢氧化铵)、苯酚锂、硅烷醇盐(例如,三甲基硅烷醇钾、三甲基硅烷醇钠、

硅烷醇锂或二甲基苯基硅烷醇钠)、磷酸盐(例如,磷酸三钾、磷酸三钙、磷酸三镁、磷酸三钠、磷酸氢二钠或磷酸氢二钾)、氢化物(例如,氢化钠或氢化钾)、胺(例如,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂[5.4.0]十一碳-7-烯和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯吡啶、1,1,3,3-四甲基胍、4-甲基吗啉、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍、1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶[1,2-a]嘧啶、1,8-双(二甲基氨基)萘或N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺)、酰胺(例如,双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、二异丙基酰胺锂、二异丙基酰胺钠或二环己基酰胺锂)、烷基金属(例如,正丁基锂、叔丁基锂、甲基锂、苯基锂、萘锂或萘钠)、醇盐(例如,叔丁醇镁、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔戊醇钠或叔戊醇钾)、磷烷(例如,叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)磷烯、2-叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)磷烯或2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂佛尔烯)或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠、磷酸三钾、乙酸钾、三甲基乙酸钾、丙二酸四丁基磷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱存在并且包括碳酸铯。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸铯。

[0579] 第一溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。第一溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、环丁砜、乙腈、丙腈、丁腈、硝基甲烷或硝基乙烷)、醚(四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、醇(例如,甲醇、乙醇、正丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-2-丙醇)、酮(例如,甲基异丁基酮或甲基乙基酮)、酯(例如,乙酸异丙酯或正乙酸丁酯)、氯化物溶剂(例如,1,2-二氯乙烷、氯苯或三氟甲苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或苯甲醚)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙腈、丙腈、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、异丙醇、2-甲基丁-2-醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基异丁基酮、甲苯、三氟甲苯、二甲苯或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括N,N'-二甲基乙酰胺。在一些实施方案中,第一溶剂可以是N,N'-二甲基乙酰胺。

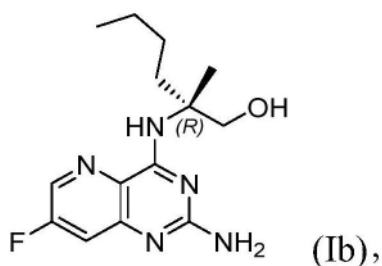
[0580] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括添加剂。添加剂可以是4-二甲基氨基吡啶、4-哌啶并吡啶、4-吡咯烷吡啶、咪唑、N-甲基咪唑或9-氮杂久洛尼定。在一些实施方案中,不存在添加剂。

[0581] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在20℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在30℃至100℃、40℃至100℃、50℃至90℃、50℃至80℃、60℃至80℃或约80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在60℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在约80℃的温度下。

[0582] 可根据本文所述的方法中的任一者制备式III的化合物。式I、III、IV、V、VII和VIII的实施方案如根据章节A中的章节9描述。

[0583] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:

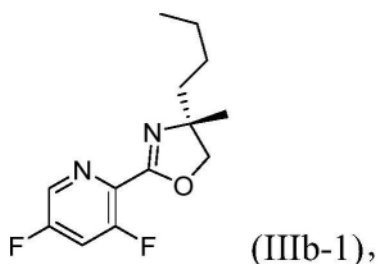
[0584]



[0585] 或其盐的方法,该方法包括:

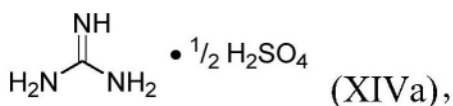
[0586] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式IIIb-1的化合物:

[0587]



[0588] 或其盐、式XIVa的化合物:

[0589]

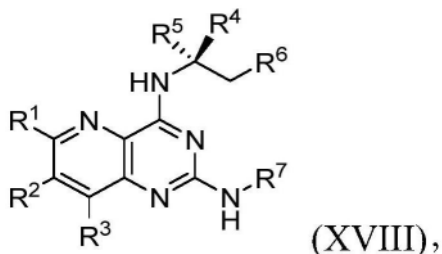


[0590] 碳酸铯和N,N'-二甲基乙酰胺,以形成式Ib的化合物或其盐。

[0591] D. 通过胍盐制备式I的化合物的方法

[0592] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式XVIII的化合物:

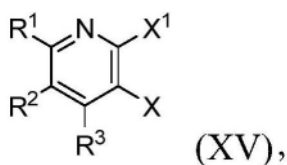
[0593]



[0594] 或其盐的方法,该方法包括:

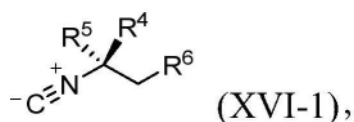
[0595] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XV的化合物:

[0596]



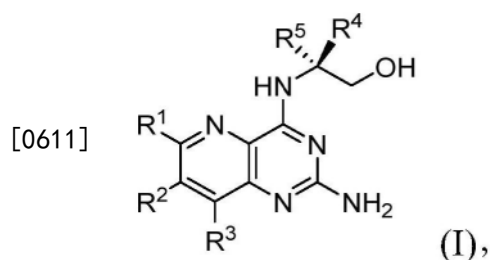
[0597] 式XVI-1的化合物:

[0598]

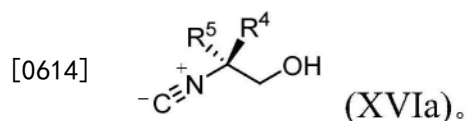
[0599] 或其盐、具有式R⁷-NHC(=NH)NH₂的化合物或其盐、第一过渡金属催化剂、第一碱和第一溶剂,以形成式XVIII的化合物或其盐,

[0600] 其中

- [0601] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；
 [0602] R^4 是氢或甲基；
 [0603] R^5 是 C_{1-6} 烷基；
 [0604] R^6 是氢、OH或O-PG¹；
 [0605] R^7 是氢或PG；
 [0606] X和X¹各自独立地是F、Cl、Br、I或OTs；
 [0607] PG是氨基保护基团；并且
 [0608] PG1是羟基保护基团。
 [0609] 在一些实施方案中， R^6 可以是氢。在一些实施方案中， R^6 可以是OH。
 [0610] 在一些实施方案中，式XVIII的化合物可以具有式I：

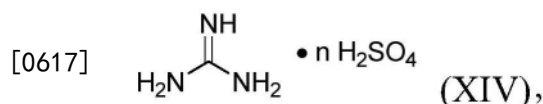


- [0612] 或其盐，其中 R^5 是 C_{3-6} 烷基。
 [0613] 在一些实施方案中，式XVI的化合物具有式XVIa：



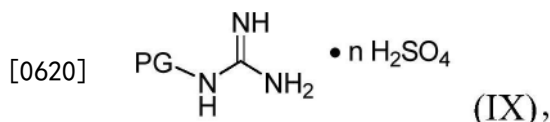
[0615] 在一些实施方案中，PG¹可以是羟基保护基。合适的羟基保护基包括但不限于甲硅烷基基团（例如，三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二叔丁基甲硅烷基、[2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基]甲基或2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基）、酰基基团（例如，乙酰基、丙酰基、异丁酰基、三乙酰基或三氟乙酰基）、芳基基团（例如，苯基、4-甲氧基苯基或4-溴苯基）、烷基或杂环烷基基团（例如，烯丙基、叔丁基或四氢吡喃基）、芳基烷基基团（例如，苄基、对甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基）。在一些实施方案中，PG¹可以是2,4-二甲氧基苄基。

[0616] 在一些实施方案中， R^7 可以是氢。在一些实施方案中，式 R^7 -NHC(=NH)NH₂可以是式H₂NC(=NH)NH₂。具有式H₂NC(=NH)NH₂的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中，具有式H₂NC(=NH)NH₂的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中，具有式H₂NC(=NH)NH₂的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中，具有式H₂NC(=NH)NH₂的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中，具有式H₂NC(=NH)NH₂的化合物可以具有式XIV：



[0618] 其中n可以是0至1。在一些实施方案中，式XIV的化合物可以是半硫酸盐（其中n可以是1/2）、硫酸盐（其中n可以是1）或它们的组合。在一些实施方案中，式XIV的化合物可以是半硫酸盐（其中n可以是1/2）。

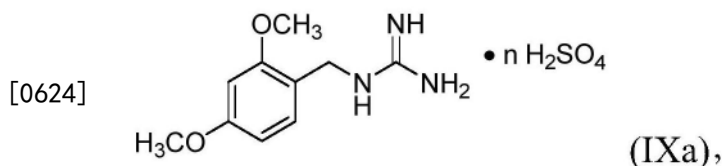
[0619] 在一些实施方案中, R^7 可以是 PG。在一些实施方案中, 式 $R^7\text{-NHC(=NH)NH}_2$ 可以是式 PG-NHC(=NH)NH₂。具有式 PG-NHC(=NH)NH₂ 的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中, 具有式 PG-NHC(=NH)NH₂ 的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中, 具有式 PG-NHC(=NH)NH₂ 的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中, 具有式 PG-NHC(=NH)NH₂ 的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。在一些实施方案中, 具有式 PG-NHC(=NH)NH₂ 的化合物可以具有式 IX:



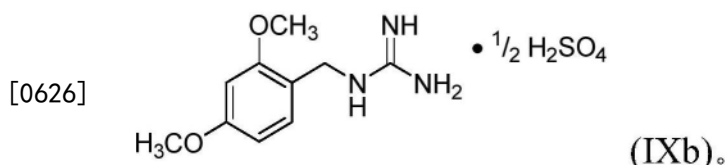
[0621] 其中 n 可以是 0 至 1。在一些实施方案中, 式 IX 的化合物可以是半硫酸盐 (其中 n 可以是 1/2)、硫酸盐 (其中 n 可以是 1) 或它们的组合。在一些实施方案中, 式 IX 的化合物可以是半硫酸盐 (其中 n 可以是 1/2)。

[0622] 在一些实施方案中, PG 可以是氨基保护基团。合适的氨基保护基团包括但不限于叔丁氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基、乙酰基、三氟乙酰基、2,2,5,7,8-五甲基-色烷-6-磺酰氯、对甲苯磺酰基、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基、4-甲氧基苄基、2-氯苄基或 2,4-二甲氧基苄基。在一些实施方案中, PG 可以是 2,4-二甲氧基苄基。

[0623] 在一些实施方案中, 式 IX 的化合物可以具有式 IXa:



[0625] 其中 n 可以是 0 至 1。在一些实施方案中, 式 IXa 的化合物可以是半硫酸盐 (其中 n 可以是 1/2)、硫酸盐 (其中 n 可以是 1) 或它们的组合。在一些实施方案中, 式 IXa 的化合物可以是具有式 IXb 的半硫酸盐:



[0627] 第一过渡金属催化剂可以是包含一种或多种过渡金属或过渡金属阳离子的化合物。合适的过渡金属包括但不限于 Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg 和 Ac。合适的过渡金属阳离子包括但不限于 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^+ 、 Cr^{2+} 、 Cr^+ 、 Cu^+ (即 Cu (I))、 Cu^{2+} (即 Cu (II))、 Fe^{2+} 、 Fe^+ 、 Mn^{2+} 、 Mn^+ 、 Ni^{2+} 、 Ni^+ 、 Pd^{2+} (即 Pd (II)) 和 Zn^{2+} 。在一些实施方案中, 第一过渡金属催化剂包括 Pd 催化剂。在一些实施方案中, 第一过渡金属催化剂可以是 Pd 催化剂。在一些实施方案中, 第一过渡金属催化剂包括 Pd (II) 催化剂。在一些实施方案中, 第一过渡金属催化剂可以是 Pd (II) 催化剂。在一些实施方案中, Pd (II) 催化剂可以是乙酸钯 (II)、特戊酸钯 (II)、丙酸钯 (II)、三氟乙酸钯 (II)、溴化钯 (II)、氯化钯 (II)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0); 双(乙腈)二氯化钯 (II)、(2-二环己基膦基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯 (II)、(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯 (II)、[(2-二叔丁基膦基-3,6-

二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,6-三氧杂-6-膦代金刚烷)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(2-{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦}-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(2-二叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钪(II)、[2-(二(1-金刚烷基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钪(II)、[(二叔丁基新戊基膦)-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钪(II)、甲磺酰基(2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钪(II)、甲磺酰基(二叔丁基)甲基膦基(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(II)、甲磺酰基-2-二环己基膦基-2-(N,N-二甲基氨基)联苯(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(II)或它们的组合。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂包括乙酸钪(II)。在一些实施方案中,第一过渡金属催化剂可以是乙酸钪(II)。

[0628] 在一些实施方案中,第一碱可以是任何合适的无机碱或有机碱。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸盐(例如,碳酸铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸锶、碳酸钡或碳酸铵)、氢氧化物(例如,氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钡、氢氧化铵或四正丁基氢氧化铵)、硅烷醇盐(例如,三甲基硅烷醇钾、三甲基硅烷醇钠、硅烷醇锂或二甲基苯基硅烷醇钠)、磷酸盐(例如,磷酸三钾、磷酸三钙、磷酸三镁、磷酸三钠、磷酸氢二钠或磷酸氢二钾)、羧酸盐(例如,乙酸钠、乙酸钾、三甲基乙酸钾或丙酸钾)、醇盐(例如,叔丁醇钠、叔丁醇钾或叔戊醇钠)、胺(例如,N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂[5.4.0]十一碳-7-烯和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯吡啶、1,1,3,3-四甲基胍、4-甲基吗啉、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍、1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶[1,2-a]嘧啶、1,8-双(二甲基氨基)萘或N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺)、酰胺(例如,双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、二异丙基酰胺锂、二异丙基酰胺钠、二环己基酰胺锂)或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸锶、碳酸钡或碳酸铵或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括碳酸铯。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸铯。

[0629] 在一些实施方案中,第一溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。在一些实施方案中,第一溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、环丁砜、乙腈、丙腈、丁腈、硝基甲烷或硝基乙烷)、醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、醇(例如,2-丙醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-2-丙醇)、酮(例如,甲基异丁基酮或甲基乙基酮)、酯(例如,乙酸异丙酯或正乙酸丁酯)、氯化物溶剂(1,2-二氯乙烷、氯苯或三氟甲苯)、芳香族溶剂(甲苯、二甲苯或苯甲醚)或它们

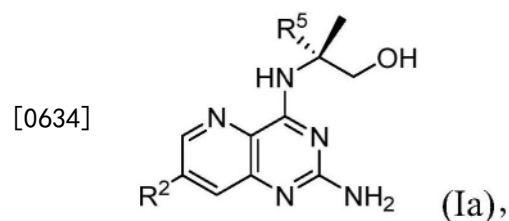
的组合。在一些实施方案中,第一溶剂可以是甲苯、三氟甲苯、氯苯、二甲苯、苯甲醚或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括甲苯。在一些实施方案中,第一溶剂可以是甲苯。

[0630] 在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括第一配体。在一些实施方案中,第一配体可以是1,3-双(二环己基膦基)丙烷、1,2-双(二甲基膦基)乙烷、双(二苯基膦基)甲烷、二(1-金刚烷基)-正丁基膦、2-(二环己基膦基)联苯、三苯基膦、三邻甲苯基膦、三叔丁基膦、二叔丁基-(甲基)膦、二叔丁基(苯基)膦、三环己基膦、三异丙基膦、正丁基二金刚烷基膦、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联苯、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽、双[(2-二苯基膦基)苯基]醚、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、(2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二环己基膦基)二茂铁、1,3-双(二苯基膦基)丙烷、5-(二叔丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']联吡唑、二(1-金刚烷基)-2-吗啉代苯基膦、N,N'-(2,6-二异丙基苯基)二氢咪唑鎓氯化物、(2-联苯)二叔丁基膦、(2-联苯)二叔丁基膦、2-(二叔丁基膦基)联苯、(2-联苯)二环己基膦、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、2-(二叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯、2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基或它们的四氟硼酸盐。在一些实施方案中,第一配体包括1,3-双(二环己基膦基)丙烷。在一些实施方案中,第一配体可以是1,3-双(二环己基膦基)丙烷。

[0631] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在50℃至120℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在40℃至120℃、50℃至120℃、60℃至120℃、60℃至110℃、70℃至110℃或约90℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在70℃至110℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以约90℃下。

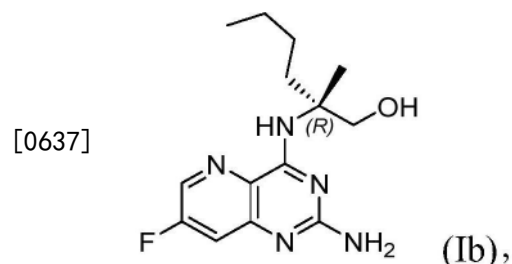
[0632] 在一些实施方案中,一旦完成第一反应,就可通过硅胶过滤从反应混合物中去除第一过渡金属催化剂。

[0633] 在一些实施方案中,式Ia的化合物可以具有式I:



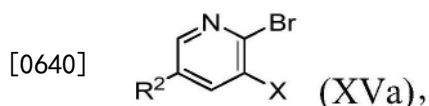
[0635] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

[0636] 在一些实施方案中,式Ia的化合物可以具有式Ib:



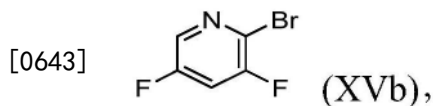
[0638] 或其盐。

[0639] 在一些实施方案中,式XV的化合物可以具有式XVa:



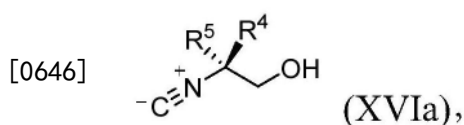
[0641] 或其盐,其中R²和X如本文所定义和描述。

[0642] 在一些实施方案中,式XV的化合物可以具有式XVb:



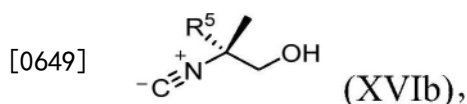
[0644] 或其盐。

[0645] 在一些实施方案中,式XVI-1或XVI-2的化合物可以具有式XVIa



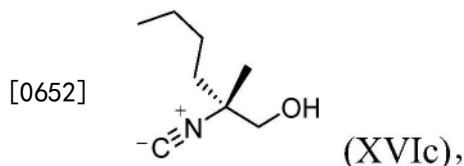
[0647] 或其盐,其中R⁴和R⁵如本文所定义和描述。

[0648] 在一些实施方案中,式XVI-1或XVI-2的化合物可以具有式XVIb



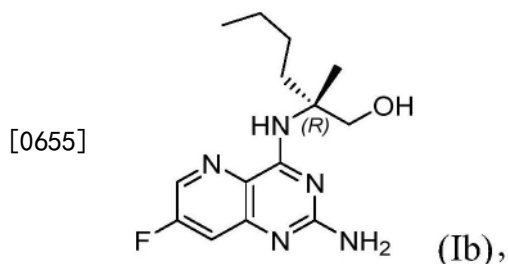
[0650] 或其盐,其中R⁵如本文所定义和描述。

[0651] 在一些实施方案中,式XVI-1或XVI-2的化合物可以具有式XVIc



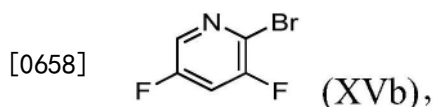
[0653] 或其盐。

[0654] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:



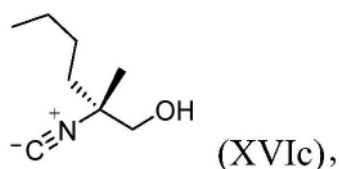
[0656] 或其盐的方法,该方法包括:

[0657] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XVb的化合物:



[0659] 或其盐、式XIVc的化合物:

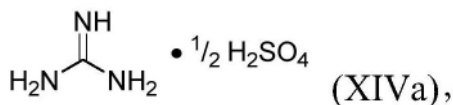
[0660]



[0661]

或其盐、式XIVa的化合物:

[0662]



[0663]

乙酸铯 (II)、碳酸铯、1,3-双(二环己基膦基)丙烷和甲苯,以形成式Ib的化合物或其盐。

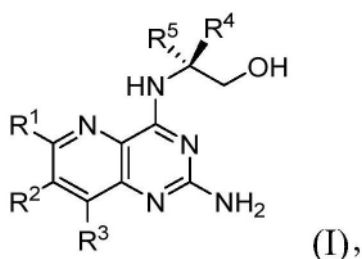
[0664]

E. 由式XI制备式I的化合物的方法

[0665]

在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于制备式I的化合物:

[0666]



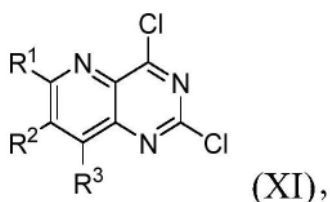
[0667]

或其盐的方法,该方法包括:

[0668]

a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XI的化合物:

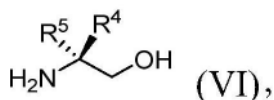
[0669]



[0670]

或其盐、式VI的化合物:

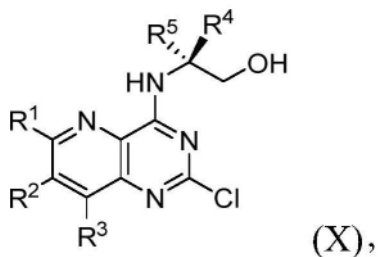
[0671]



[0672]

或其盐、第一碱和第一溶剂,以形成式X的化合物:

[0673]

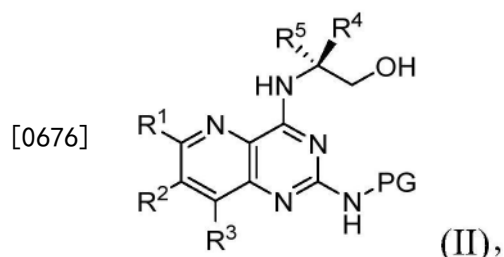


[0674]

或其盐;

[0675]

b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包含式X的化合物或其盐、PG-NH₂的化合物或其盐、第二碱和第二溶剂,以形成式II的化合物:



[0677] 或其盐;以及

[0678] c) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式II的化合物或其盐、脱保护剂和第三溶剂,以提供式I的化合物或其盐,

[0679] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且PG可以是氨基保护基团。

[0680] 式VI的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,式VI的化合物可以是其甲苯磺酸盐。

[0681] 第一碱可以是叔胺、芳香族胺碱、脒基化合物、碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、碱性磷酸氢二盐或它们的组合。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、奎宁环和1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷。合适的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)、4-二甲基氨基吡啶、咪唑和1,8-双(二甲基氨基)萘。合适的脒基化合物包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和1,5-二氮杂双环[-4.3.0]壬-5-烯(DBN)。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的碱性磷酸氢二盐包括磷酸氢二钠和磷酸氢二钾。在一些实施方案中,第一碱可以是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑、1,8-双(二甲基氨基)萘、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸三钠、磷酸氢二钠、碳酸氢钾、碳酸钾、磷酸三钾、磷酸氢二钾、碳酸铯或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方案中,第一碱可以是N,N-二异丙基乙胺。

[0682] 第一溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲苯、苯、二甲苯、三氟甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙腈、丁腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括乙酸异丙酯和2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙酸异丙酯和2-甲基四氢呋喃。

[0683] PG-NH₂的化合物可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中,PG-NH₂的化合物可以呈中性形式。在一些实施方案中,PG-NH₂的化合物可以呈盐形式。在一些实施方案中,PG-NH₂

的化合物可以是其半硫酸盐、硫酸盐、氯化物、溴化物、碳酸盐、硝酸盐或乙酸盐。

[0684] PG可以是氨基保护基团。合适的氨基保护基团包括但不限于苄氧羰基(Cbz)基团、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)基团,叔丁氧基羰基(BOC)基团、2-三甲基甲硅烷乙氧基甲基(SEM)基团、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)基团、乙酰基(Ac)基团、苯甲酰基(Bz)基团、苄基(Bn)基团、氨基甲酸酯基团、对甲氧基苄基(PMB)基团、2,4-二甲氧基苄基(DMB)、1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基、3,4-二甲氧基苄基(DMPB)基团、对甲氧基苯基(PMP)基团、甲苯磺酰基(Ts)基团、Troc(氯甲酸三氯乙酯)基团和其他磺酰胺(Nosyl&Nps)基团。在一些实施方案中,PG可以是2,4-二甲氧基苄基。

[0685] 在一些实施方案中,PG-NH₂的化合物可以是2,4-二甲氧基苄胺。

[0686] 第二碱可以是叔胺、芳香族胺碱、脒基化合物、碱性碳酸盐、碱性碳酸氢盐、碱性磷酸三盐、碱性磷酸氢二盐或它们的组合。合适的叔胺包括但不限于三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、奎宁环和1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷。合适的芳香族胺碱包括但不限于吡啶、二甲基吡啶(例如,2,6-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶和2,3-二甲基吡啶)、三甲基吡啶(例如,2,3,4-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2,3,6-三甲基吡啶、2,4,5-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶和3,4,5-三甲基吡啶)、4-二甲基氨基吡啶、咪唑和1,8-双(二甲基氨基)萘。合适的脒基化合物包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。合适的碱性碳酸盐包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。合适的碱性碳酸氢盐包括碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。合适的碱性磷酸三盐包括磷酸三钠和磷酸三钾。合适的碱性磷酸氢二盐包括磷酸氢二钠和磷酸氢二钾。在一些实施方案中,第二碱可以是三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑、1,8-双(二甲基氨基)萘、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸三钠、磷酸氢二钠、碳酸氢钾、碳酸钾、磷酸三钾、磷酸氢二钾、碳酸铯或它们的组合。在一些实施方案中,第二碱包括碳酸钾。在一些实施方案中,第二碱可以是碳酸钾。

[0687] 第二溶剂可以是任何合适的极性非质子溶剂和/或非极性溶剂。在一些实施方案中,第二溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲苯、苯、二甲苯、三氟甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷、乙腈、丙腈、丁腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括乙酸异丙酯和2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第二溶剂可以是乙酸异丙酯和2-甲基四氢呋喃。

[0688] 通常,第一反应(即,步骤a))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在20℃至100℃的温度下或加热至回流。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在30℃至100℃、40℃至100℃、50℃至100℃、60℃至90℃、70℃至90℃或约80℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在50℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在约80℃的温度下。在一些实施方案中,可将第一反应混合物加热至回流。

[0689] 通常,第二反应(即,步骤b))可以在环境温度至升高的温度下进行。例如,第二反

应混合物可以在20℃至100℃的温度下或加热至回流。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在30℃至100℃、40℃至100℃、50℃至100℃、60℃至90℃、60℃至80℃或约70℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在50℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在约70℃的温度下。在一些实施方案中,可将第二反应混合物加热至回流。

[0690] 式II的化合物或其盐可通过本领域已知的各种方法脱保护,以提供式I的化合物或其盐。当PG是2,4-二甲氧基苄基时,式II的化合物可通过各种方法脱保护,例如在酸性、还原(氢解)或氧化条件下,以提供式I的化合物或其盐。

[0691] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是酸。在一些实施方案中,酸可以是三氟乙酸、三氯乙酸、乙酸、甲酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。在一些实施方案中,酸包括三氟乙酸。在一些实施方案中,酸可以是三氟乙酸。

[0692] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是氢源,并且第三反应混合物进一步包括过渡金属催化剂。在一些实施方案中,氢源可以是甲酸铵、甲酸、氢气或它们的组合。在一些实施方案中,氢源包括氢气。在一些实施方案中,氢源包括甲酸铵。在一些实施方案中,氢源包括甲酸。在一些实施方案中,过渡金属催化剂可以是碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。在一些实施方案中,过渡金属催化剂包括碳载氢氧化钯。在一些实施方案中,过渡金属催化剂包括碳载钯。在一些实施方案中,过渡金属催化剂包括氧化铂。在一些实施方案中,脱保护剂可以是氢气,并且第三反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。在一些实施方案中,脱保护剂包括甲酸铵,并且第三反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。在一些实施方案中,脱保护剂包括甲酸,并且第三反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。

[0693] 在一些实施方案中,氢源可以是甲酸铵。在一些实施方案中,氢源可以是甲酸。在一些实施方案中,过渡金属催化剂可以是碳载氢氧化钯。在一些实施方案中,过渡金属催化剂可以是碳载钯。在一些实施方案中,过渡金属催化剂可以是氧化铂。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸铵,并且第三反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸,并且第三反应混合物进一步包括碳载氢氧化钯、碳载钯或氧化铂。

[0694] 在一些实施方案中,脱保护剂可以是三溴化硼、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、硝酸铈铵或三氟甲磺酸和1,3-二甲氧基苯的组合。

[0695] 第三溶剂可以是任何合适的极性或非极性质子或非质子溶剂。在一些实施方案中,第三溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲苯、苯、二甲苯、三氟甲苯、苯甲醚、二甲基亚砜、丙腈、丁腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲酸、乙酸、三氯乙酸或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括甲酸。在一些实施方案中,脱保护剂可以是甲酸,并且第三溶剂可以是甲酸。在一些实施方案中,第三溶剂包括二氯甲烷。在一些实施方案中,第三溶剂可以是二氯甲烷。

[0696] 通常,第三反应(即,步骤c))可以在任何合适的温度下进行,例如在-10℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在-10℃至80℃、0℃至50℃、10℃至50℃、20℃至50℃或20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在20℃至

40℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在约30℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在约40℃的温度下。在一些实施方案中,第三溶剂可以是二氯甲烷,并且可将第三反应混合物加热至回流。

[0697] 在一些实施方案中,该方法进一步包括c)形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式I的化合物的盐、第三碱和第四溶剂,以提供呈中性形式的式I的化合物。

[0698] 第三碱可以是碱性碳酸盐或碱性氢氧化物。合适的碱性碳酸盐包括碳酸钠和碳酸钾。合适的碱性氢氧化物包括氢氧化钠和氢氧化钾。在一些实施方案中,第三碱可以是氢氧化钠或氢氧化钾。在一些实施方案中,第三碱包括氢氧化钠。在一些实施方案中,第三碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第三碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第三碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

[0699] 第四溶剂可以是任何合适的醇溶剂、酯溶剂和/或水。在一些实施方案中,第四溶剂可以是甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、水或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括i)乙醇和水或者ii)乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第四溶剂包括乙醇和水。在一些实施方案中,第四溶剂包括乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第四溶剂可以是i)乙醇和水或者ii)乙酸乙酯和水。在一些实施方案中,第四溶剂可以是乙醇和水。在一些实施方案中,第四溶剂可以是乙酸乙酯和水。

[0700] 当第四溶剂包括酯溶剂(例如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)时,在反应完成时,分配后的反应混合物可进一步用碳酸氢钠的水性溶液处理。

[0701] 通常,第四反应(即,步骤d))可以在任何合适的温度下进行。例如,第四反应混合物可以在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在0℃至60℃、10℃至60℃、10℃至50℃或20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在20℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在约20℃的温度下。在一些实施方案中,第四反应混合物可以在约40℃的温度下。

[0702] 在式I、II、X和XI中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、C1、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-3} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基。 C_{1-3} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在式I、II、X和XI中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、C1、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在式I、II、X和XI中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是C1、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在式I、II、X和XI中的任一者的一些实施方案中, R^2 可以是F,并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。

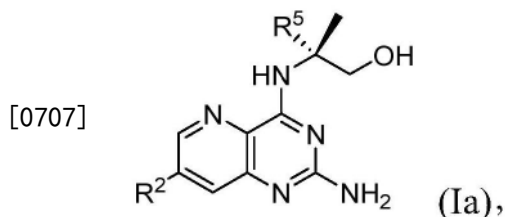
[0703] 在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是氢。在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基。

[0704] 在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^5 可以是正丁基。

[0705] 在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丙基、

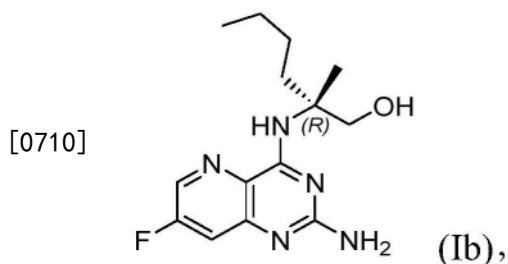
异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在式I、II、VI和X中的任一者的一些实施方案中, R^4 可以是甲基; 并且 R^5 可以是正丁基。

[0706] 在一些实施方案中, 式Ia的化合物可以具有式I:



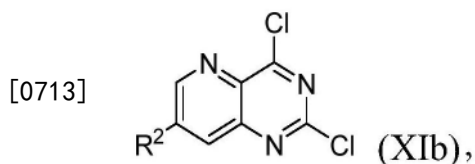
[0708] 或其盐, 其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[0709] 在一些实施方案中, 式Ia的化合物可以具有式Ib:



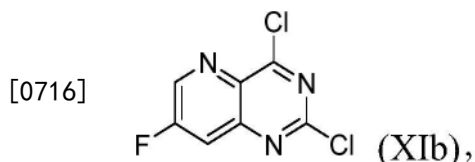
[0711] 或其盐。

[0712] 在一些实施方案中, 式XI的化合物可以具有式XIa:



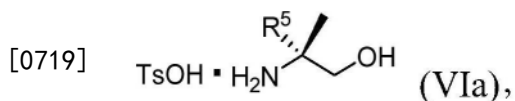
[0714] 或其盐, 其中 R^2 如本文所定义和描述。

[0715] 在一些实施方案中, 式XI的化合物可以具有式Xb:



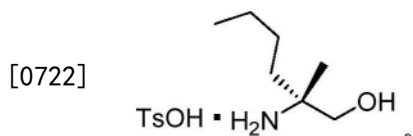
[0717] 或其盐。

[0718] 在一些实施方案中, 式VIa的化合物可以具有式VI:



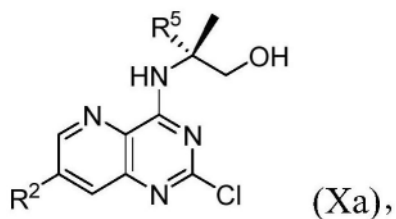
[0720] 其中 R^5 如本文所定义和描述。

[0721] 在一些实施方案中, 式VIb的化合物可以具有式VI:



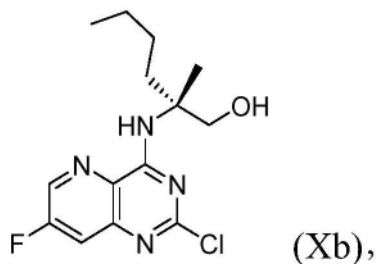
[0723] 在一些实施方案中, 式X的化合物可以具有式IXa:

[0724]

[0725] 或其盐,其中R²和R⁵如本文所定义和描述。

[0726] 在一些实施方案中,式X的化合物可以具有式IXb:

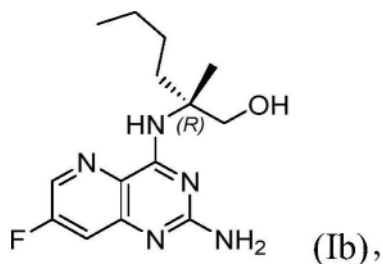
[0727]



[0728] 或其盐。

[0729] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式Ib的化合物:

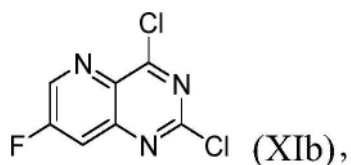
[0730]



[0731] 或其盐的方法,该方法包括:

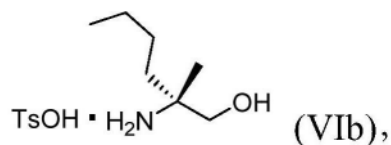
[0732] a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括式XIb的化合物:

[0733]



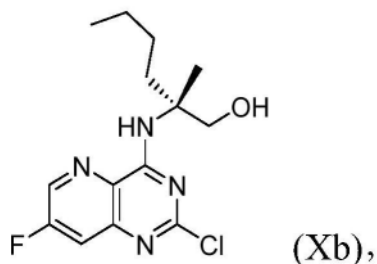
[0734] 或其盐、式VIb的化合物:

[0735]



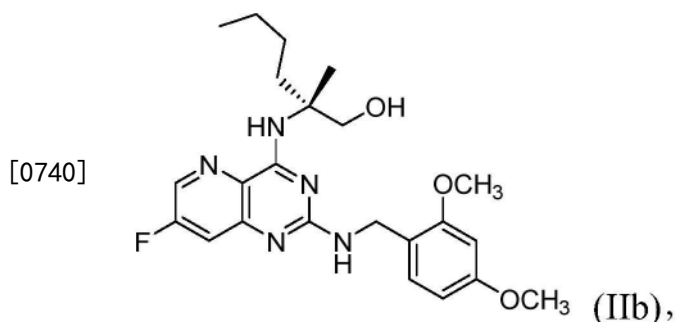
[0736] N,N-二异丙基乙胺、2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯,以形成式Xb的化合物:

[0737]



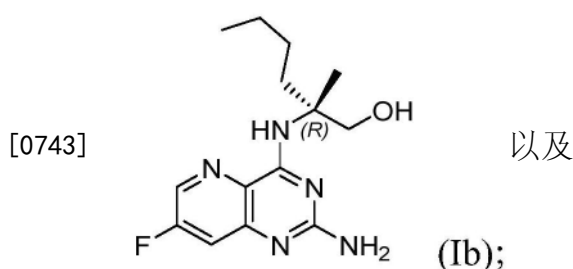
[0738] 或其盐;

[0739] b) 形成第二反应混合物, 该第二反应混合物包括式Xb的化合物或其盐、2,4-二甲氧基苄胺、碳酸钾、2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯, 以形成式IIb的化合物:



[0741] 或其盐; 以及

[0742] c) 形成第三反应混合物, 该第三反应混合物包括式IIb的化合物或其盐、三氟乙酸和二氯甲烷, 以制备式Ib的化合物的三氟乙酸盐:



[0744] d) 形成第四反应混合物, 该第四反应混合物包括式Ib的化合物的三氟乙酸盐、氢氧化钠、乙醇和水, 以提供呈无盐形式的式Ib的化合物。

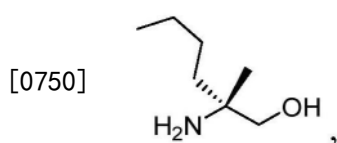
[0745] 在一些实施方案中, 式Xb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的溶液中分离, 并且在不纯化和/或去除2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的情况下用于以下步骤b) 中。在一些实施方案中, 式Xb的化合物或其盐可在包括2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的溶液中分离, 并且在不去除2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的情况下用于以下步骤b) 中。在一些实施方案中, 式Xb的化合物或其盐可在向包括2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的溶液中添加正庚烷时通过沉淀以固体形式分离。在一些实施方案中, 式Xb的化合物或其盐可在向包括2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯的溶液中添加正庚烷时通过沉淀以固体形式分离, 并且在不纯化的情况下用于以下步骤b) 中。

[0746] F. 制备中间体的方法

[0747] 本公开的方法中使用的中间体可通过多种方法制备。

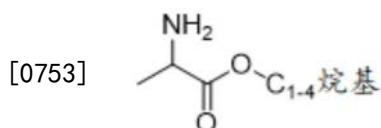
[0748] 1. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备, 途径1

[0749] 在一些实施方案中, 本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的方法:

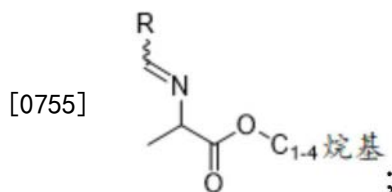


[0751] 该方法包括:

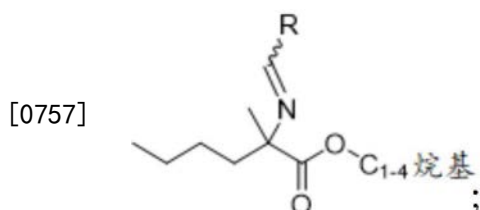
[0752] 1) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括具有下式的丙氨酸C₁₋₄烷基酯:



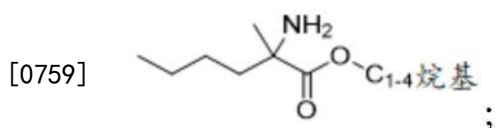
[0754] 或其盐、醛、第一碱、干燥剂和第一溶剂,以形成具有下式的丙氨酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺:



[0756] 2a) 形成第二混合物,该第二混合物包括丙氨酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺、亲电试剂、第二碱和第二溶剂,以形成具有下式的2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺:



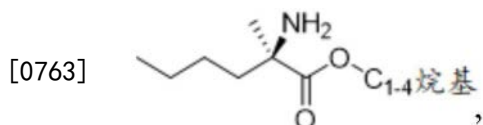
[0758] 2b) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺、第一酸和第三溶剂,以形成2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐:



[0760] 2c) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐、第三碱、第四溶剂和水,以形成呈中性形式的2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯;

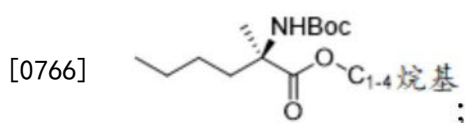
[0761] 3) 形成第五反应混合物,该第五反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、第二酸和第五溶剂,以形成2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐;

[0762] 4) 形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐、酶、第四碱和第六溶剂,以提供 (R) -2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯:



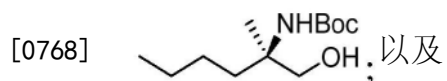
[0764] 或其盐;

[0765] 5) 形成第七反应混合物,该第七反应混合物包括 C_{1-4} 烷基 (R) -2-氨基-2-甲基己酸酯或其盐、BOC保护试剂和第七溶剂,以形成 (R) -2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯:



[0767] 6) 形成第八反应混合物,该第八反应混合物包括 (R) -2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、还原剂、促进剂和第八溶剂,以形成叔丁基 (R) - (1-羟基-2-甲基己-

2-基)氨基甲酸酯:



[0769] 7) 形成第九反应混合物, 该第九反应混合物包括叔丁基(R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸盐、第三酸和第九溶剂, 以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐,

[0770] 其中R可以是未取代的或取代的芳基或者未取代的或取代的芳基-CH=CH-。

[0771] 在一些实施方案中, (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可根据如图3A的方案所示的步骤1至7制备。

[0772] 在一些实施方案中, 在步骤1、2a、2b、2c和3至6的式或化合物中的任一者中, C₁₋₄烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中, 在步骤1、2a、2b、2c和3至6的式或化合物中的任一者中, C₁₋₄烷基可以是异丙基。

[0773] 关于步骤1, 本文描述了丙氨酸C₁₋₄烷基酯或其盐、醛、第一碱、干燥剂、第一溶剂、丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺和反应温度。

[0774] 在一些实施方案中, 丙氨酸C₁₋₄烷基酯可以是L-丙氨酸C₁₋₄烷基酯、D-丙氨酸C₁₋₄烷基酯或它们的混合物。在一些实施方案中, 丙氨酸C₁₋₄烷基酯可以是丙氨酸甲酯、丙氨酸乙酯、丙氨酸正丙酯、丙氨酸异丙酯、丙氨酸正丁酯、丙氨酸仲丁酯或丙氨酸叔丁酯。在一些实施方案中, 丙氨酸C₁₋₄烷基酯可以是丙氨酸异丙酯。在一些实施方案中, 丙氨酸C₁₋₄烷基酯可以是L-丙氨酸异丙酯。L-丙氨酸异丙酯可以呈任何合适的形式, 例如呈中性形式或盐形式。在一些实施方案中, L-丙氨酸异丙酯可以是其HCl盐。

[0775] 醛可以是能够与胺形成亚胺的任何合适的醛。例如, 醛可以是苯甲醛、2-氯苯甲醛、4-氯苯甲醛、3-羟基苯甲醛、4-羟基苯甲醛、3-苯基丙-2-烯醛、3-(4-甲基苯基)丙-2-烯醛、3-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)丙-2-烯醛、2-甲基苯甲醛、4-甲基苯甲醛或4-甲氧基苯甲醛。在一些实施方案中, 醛可以是苯甲醛。

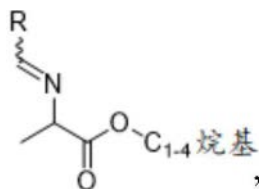
[0776] 第一碱可以是叔胺(例如, 三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基哌啶或三正丁胺)、羧酸盐(例如, 乙酸钠或乙酸钾)或无机碱(例如, 碳酸钠、碳酸钾; 碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠或磷酸三钾)。在一些实施方案中, 第一碱包括三甲胺。在一些实施方案中, 第一碱可以是三甲胺。

[0777] 干燥剂可以是能够去除由缩合形成的水的任何合适的试剂或方法。例如, 干燥剂可以是硫酸钠、硫酸镁、原甲酸三烷基酯(例如, 原甲酸三甲基酯)、分子筛或共沸去除水(例如, 使用迪安-斯达克分水器)。在一些实施方案中, 干燥剂包括硫酸钠。在一些实施方案中, 干燥剂可以是硫酸钠。

[0778] 第一溶剂可以是芳香族溶剂(例如, 甲苯、二甲苯、氯苯、氟苯或三氟甲苯)、醚(例如, 二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如, 二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、酯(例如, 乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、醇(例如, 甲醇、乙醇或异丙醇)或它们的组合。在一些实施方案中, 第一溶剂包括甲苯。在一些实施方案中, 第一溶剂可以是甲苯。

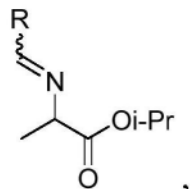
[0779] 在一些实施方案中, 丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺具有下式:

[0780]



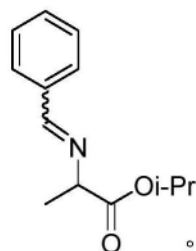
[0781] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是苯基。在一些实施方案中,丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可以是具有下式的丙氨酸异丙基酯的亚胺:

[0782]



[0783] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是苯基。在一些实施方案中,丙氨酸异丙酯的亚胺可以是2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯:

[0784]



[0785] 异丙氨酸异丙酯的亚胺可以在可用于缩合反应的第一溶剂的溶液中分离。在一些实施方案中,2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯可作为甲苯中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除溶剂的情况下直接用于以下步骤中。

[0786] 通常,缩合反应(即,步骤1)可以在任何合适的温度下进行。例如,缩合反应混合物可以在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,缩合反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

[0787] 步骤2包括三个步骤,如步骤2a、2b和2c中所述。

[0788] 关于步骤2a,本文描述了丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺、亲电试剂、第二碱、第二溶剂、2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺和反应温度。

[0789] 在一些实施方案中,丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可以是丙氨酸异丙基酯的亚胺。在一些实施方案中,丙氨酸异丙酯的亚胺可以是2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯。在一些实施方案中,丙氨酸异丙酯的亚胺可以是2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯在甲苯中的溶液。

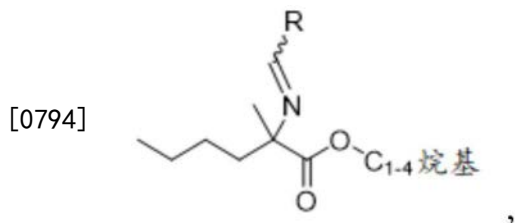
[0790] 在一些实施方案中,亲电试剂可以是正丁基溴、正丁基碘、甲磺酸正丁酯、4-甲基苯磺酸正丁酯或硫酸正丁酯。在一些实施方案中,亲电试剂可以是正丁基溴。

[0791] 第二碱可以是碱性醇盐(例如,异丙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾或异丙醇钾)、在相转移催化剂的存在下的碱性氢氧化物(例如,氢氧化钠或氢氧化钾与四正丁基溴化铵或四正丁基氢氧化铵结合)、碱性酰胺(例如,二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰

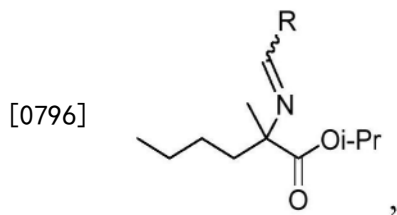
胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾或2,2,6,6,-四甲基哌啶锂)、碱性碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)或氢化钠。在一些实施方案中,第二碱包括异丙醇钠。在一些实施方案中,第二碱可以是异丙醇钠。

[0792] 第二溶剂可以是芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、氯苯或氟苯)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、极性非质子溶剂(例如,二甲基亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮或环丁砜)、醇(例如,异丙醇、叔丁醇或2-甲基丁-2-醇)或氯化溶剂(例如,二氯甲烷或氯苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括四氢呋喃和甲苯。在一些实施方案中,第二溶剂可以是四氢呋喃和甲苯。

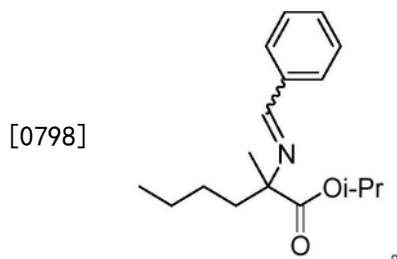
[0793] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺具有下式:



[0795] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是苯基。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺可以是具有下式的2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的亚胺:



[0797] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是苯基。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的亚胺可以是2-(亚苄基氨基)-2-甲基己酸异丙酯:



[0799] 在完成时,第二反应混合物可在不除去第二溶剂的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,在完成烷基化反应时,包括2-(亚苄基氨基)-2-甲基己酸异丙酯、四氢呋喃和甲苯的第二反应混合物可在不除去溶剂的情况下直接用于以下步骤中。

[0800] 通常,烷基化反应(即,步骤2a)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,烷基化反应的反应混合物可以在40℃至50℃的温度下。

[0801] 关于步骤2b,本文描述了2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺、第一酸、第三溶

剂、2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐和反应温度。

[0802] 在一些实施方案中,亚胺可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的亚胺。在一些实施方案中,亚胺可以是2-(亚苄基氨基)-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中,亚胺可以是来自步骤2a的反应混合物,包括2-(亚苄基氨基)-2-甲基己酸异丙酯、四氢呋喃和甲苯。

[0803] 第一酸可以是矿物酸(例如,硫酸、盐酸或磷酸)或有机酸(例如,甲磺酸、富马酸、乙酸、甲酸或抗坏血酸)。在一些实施方案中,第一酸包括硫酸。在一些实施方案中,第一酸可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第一酸包括硫酸的水性溶液。在一些实施方案中,第一酸可以是硫酸的水性溶液。

[0804] 在一些实施方案中2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可以是其硫酸盐。

[0805] 第三溶剂可以是芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、氯苯或氟苯)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、极性非质子溶剂(例如,二甲基亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮或环丁砜)、醇(例如,异丙醇、叔丁醇或2-甲基丁-2-醇)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或氯苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括四氢呋喃、甲苯和水。在那些实施方案中,第三反应混合物可以是双相反应混合物。在一些实施方案中,第三溶剂可以是四氢呋喃、甲苯和水。

[0806] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可在水性溶液中分离,并且在不纯化和/或去除水的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的硫酸盐可在水性溶液中分离,并且在不纯化和去除水的情况下直接用于以下步骤中。

[0807] 通常,水解反应(即,步骤2b)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

[0808] 步骤2a和2b可以在单釜反应中进行,其中在完成时第二反应混合物可直接用第一酸的水性溶液处理以形成第三反应混合物。

[0809] 关于步骤2c,本文描述了2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐、第三碱、第四溶剂、2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯和反应温度。

[0810] 在一些实施方案中2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可以是其硫酸盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可以是其硫酸盐的水性溶液。

[0811] 第三碱可以是无机碱(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠或磷酸三钾)或有机碱(例如,乙酸钠、乙酸钾、甲醇钠、叔丁醇钠或叔丁醇钾)。在一些实施方案中,第三碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第三碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第三碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

[0812] 第四溶剂可以是芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或三氟甲苯);醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,中和反应(即,步骤2c)可通过提取进行。在一些实施方案中,第四溶剂可

以是2-甲基四氢呋喃。

[0813] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可作为第四溶剂中的溶液分离。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可作为2-甲基四氢呋喃中的溶液分离,并且在不经纯化和/或去除溶剂的情况下直接用于以下步骤中。

[0814] 通常,中和反应(即,步骤2c)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,中和反应的反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

[0815] 关于步骤3,本文描述了2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、第二酸、第五溶剂、2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐和反应温度。

[0816] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可以是其在2-甲基四氢呋喃中的溶液。

[0817] 第二酸可以是磷酸、硫酸、4-硝基苯甲酸、富马酸、琥珀酸或酒石酸。在一些实施方案中,第二酸包括磷酸。在一些实施方案中,第二酸可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第二酸包括磷酸的水性溶液。在一些实施方案中,第二酸可以是磷酸的水性溶液。

[0818] 第五溶剂可以是醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、酮(例如,丙酮或甲基异丁基酮)、醇(例如,乙醇或异丙醇)、酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、烃(例如,正庚烷、己烷、环己烷、甲基环己烷)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第五溶剂包括2-甲基四氢呋喃和水。在一些实施方案中,第五溶剂可以是2-甲基四氢呋喃和水。

[0819] 在一些实施方案中2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第二盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第二盐可以是其磷酸盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的磷酸盐可在不经纯化的情况下直接使用。

[0820] 通常,盐形成反应(即,步骤3)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,盐形成反应的反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

[0821] 关于步骤4,本文描述了2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐、酶、第四碱、第六溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯或其盐和反应温度。

[0822] 在一些实施方案中2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第二盐可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第二盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第二盐可以是其磷酸盐。

[0823] 步骤4)的酶可以是丝氨酸肽链内肽酶枯草杆菌蛋白酶A(例如, **Alcalase**[®] 或其其他制剂)或其他蛋白酶和水解酶(例如,来自米曲霉(*Aspergillus oryzae*)的蛋白酶、来自黑曲霉(*Aspergillus niger*)的天野脂肪酶A或来自解脂假丝酵母(*Candida lipolytica*)的脂肪酶)。在一些实施方案中,酶包括丝氨酸肽链内肽酶枯草杆菌蛋白酶A。在一些实施方案中,酶包括 **Alcalase**[®]。在一些实施方案中,酶可以是丝氨酸肽链内肽酶枯草杆菌蛋白酶A。在一些实施方案中,酶可以是 **Alcalase**[®]。

[0824] 第四碱可以是无机碱(例如,磷酸三钠、磷酸三钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸

钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾) 或有机碱(例如, 乙酸钠或乙酸钾)。在一些实施方案中, 第四碱包括磷酸三钾。在一些实施方案中, 第四碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中, 第四碱包括磷酸三钾的水性溶液。在一些实施方案中, 第四碱可以是磷酸三钾的水性溶液。

[0825] 第六溶剂可以是水和与水混溶的有机共溶剂(例如, 丙酮、二甲基亚砜、乙腈或叔丁醇) 的混合物、水和与水不混溶的有机共溶剂(例如, 甲基叔丁基醚、乙酸乙酯或甲基异丁基酮) 的混合物。在一些实施方案中, 第六溶剂包括丙酮和水。在一些实施方案中, 第六溶剂可以是丙酮和水。

[0826] 在一些实施方案中, (R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。可在可用于第六反应混合物的与水不混溶的有机共溶剂的溶液中分离(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中, (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可作为甲基叔丁基醚中的溶液分离, 并且在不纯化和/或去除溶剂的情况下直接用于以下步骤中。

[0827] 通常, 酶促拆分反应(即, 步骤4)可以在任何合适的温度下进行, 例如在0°C至50°C的温度下。在一些实施方案中, 酶促拆分反应的反应混合物可以在30°C至40°C的温度下。

[0828] 关于步骤5, 本文描述了(R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯或其盐、BOC保护试剂、第七溶剂、(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯和反应温度。

[0829] 在一些实施方案中, (R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中, (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可以是其在甲基叔丁基醚中的溶液。

[0830] 在一些实施方案中, BOC保护试剂可以是二碳酸二叔丁酯、亚胺二羧酸二叔丁酯或氯甲酸叔丁酯。在一些实施方案中, BOC保护试剂包括二碳酸二叔丁酯。在一些实施方案中, BOC保护试剂可以是二碳酸二叔丁酯。

[0831] 第七溶剂可以是醚(例如, 二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1, 4-二氧杂环己烷)、酮(例如, 丙酮或甲基异丁基酮等)、酯(例如, 乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、芳香族溶剂(例如, 甲苯或二甲苯)、氯化溶剂(例如, 二氯甲烷或1, 2-二氯乙烷)、水或它们的组合。在一些实施方案中, 第七溶剂包括甲基叔丁基醚。在一些实施方案中, 第七溶剂可以是甲基叔丁基醚。

[0832] 在一些实施方案中, (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯。(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯可在第七溶剂中分离。在一些实施方案中, (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯可作为甲基叔丁基醚中的溶液分离, 并且在不纯化和/或去除甲基叔丁基醚的情况下直接用于以下步骤。

[0833] 通常, BOC保护反应(即, 步骤5)可以在任何合适的温度下进行, 例如在0°C至100°C的温度下。在一些实施方案中, BOC保护反应的反应混合物可以在20°C至30°C的温度下。

[0834] 关于步骤6, 本文描述了(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、还原剂、促进剂、第八溶剂、分离(R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁酯和反应温度。

[0835] 在一些实施方案中, (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中, (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯可以是其在甲基叔丁基醚中的溶液。

[0836] 还原剂可以是能够将酯基团(例如, 异丙酯)还原成对应的-CH₂OH的任何合适的还

原剂。例如,还原剂可以是硼氢化物试剂(例如,硼氢化锂、硼氢化钾、三乙基硼氢化锂或硼氢化钠/碘)、氢化铝试剂(例如,氢化锂铝或氢化二异丁基铝)。在一些实施方案中,还原剂包括硼氢化锂。在一些实施方案中,还原剂包括硼氢化锂在四氢呋喃中的溶液。在一些实施方案中,还原剂可以是硼氢化锂。在一些实施方案中,还原剂可以是硼氢化锂在四氢呋喃中的溶液。

[0837] 促进剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或叔丁醇)。在一些实施方案中,促进剂包括甲醇。在一些实施方案中,促进剂可以是甲醇。

[0838] 第八溶剂可以是醚(二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2-二甲氧基乙烷等)、芳香族溶剂(例如,甲苯或二甲苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第八溶剂包括甲基叔丁基醚和四氢呋喃。在一些实施方案中,第八溶剂可以是甲基叔丁基醚和四氢呋喃。

[0839] (R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁酯可以在第八溶剂中分离。在一些实施方案中,(R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁酯可作为甲基叔丁基醚中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除甲基叔丁基醚的情况下直接用于以下步骤。

[0840] 通常,还原反应(即,步骤6)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,还原反应的反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

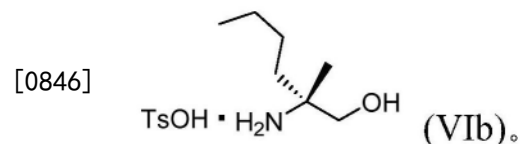
[0841] 关于步骤7,本文描述了(R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁酯、第三酸、第九溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐和反应温度。

[0842] 在一些实施方案中,(R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁酯可以是其在甲基叔丁基醚中的溶液。

[0843] 第三酸可以是磺酸(例如,对甲苯磺酸、甲磺酸或苯磺酸)、矿物酸(例如,盐酸或硫酸)或有机酸(例如,三氟乙酸)。在一些实施方案中,第三酸包括对甲苯磺酸。在一些实施方案中,第三酸可以是对甲苯磺酸。

[0844] 第九溶剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2-二甲氧基乙烷)、芳香族溶剂(例如,甲苯或二甲苯)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、酮溶剂(例如,丙酮或甲基异丁基酮)、酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)或它们的组合。在一些实施方案中,第九溶剂包括异丙醇。在一些实施方案中,第九溶剂可以是异丙醇。

[0845] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是式VIb的化合物:



[0847] 通常,BOC脱保护反应(即,步骤7)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至100℃的温度下。在一些实施方案中,BOC脱保护反应的反应混合物可以在40℃至60℃的温度下。

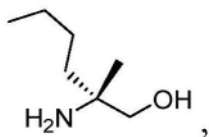
[0848] 2. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备,途径2

[0849] 在一些实施方案中,上述步骤3、4和5可用步骤8和9替代,如图3B的方案所示,以提供Boc保护的(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。

[0850] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐

的方法:

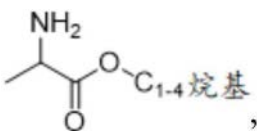
[0851]



[0852] 该方法包括:

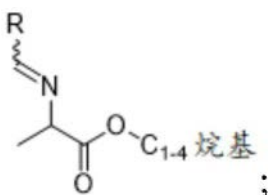
[0853] 1) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括丙氨酸 C_{1-4} 烷基酯:

[0854]



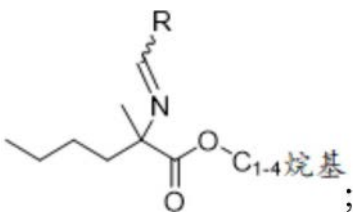
[0855] 或其盐、醛、第一碱、干燥剂和第一溶剂, 以形成具有下式的丙氨酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺:

[0856]



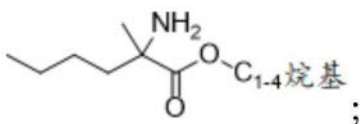
[0857] 2a) 形成第二混合物, 该第二混合物包括丙氨酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺、亲电试剂、第二碱和第二溶剂, 以形成具有下式的2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺:

[0858]



[0859] 2b) 形成第三反应混合物, 该第三反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的亚胺、第一酸和第三溶剂, 以形成2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐:

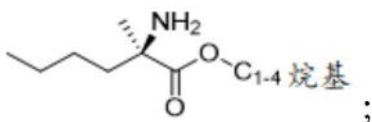
[0860]



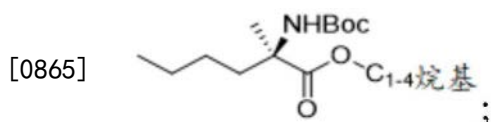
[0861] 2c) 形成第四反应混合物, 该第四反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐、第三碱、第四溶剂和水, 以形成呈中性形式的2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯;

[0862] 8) 形成第五反应混合物, 该第五反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、第二酸和第五溶剂, 以形成(R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐:

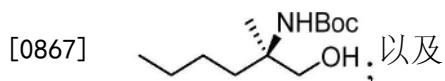
[0863]



[0864] 9) 形成第六反应混合物, 该第六反应混合物包括(R)-2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐、BOC保护试剂、第四碱和第六溶剂, 以形成(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯:



[0866] 6) 形成第八反应混合物, 该第八反应混合物包括 (R) -2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、还原剂、促进剂和第八溶剂, 以形成叔丁基 (R) - (1-羟基-2-甲基己-2-基) 氨基甲酸酯:



[0868] 7) 形成第九反应混合物, 该第九反应混合物包括叔丁基 (R) - (1-羟基-2-甲基己-2-基) 氨基甲酸盐、第三酸和第九溶剂, 以提供 (R) -2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐,

[0869] 其中R可以是未取代的或取代的芳基或者未取代的或取代的芳基-CH=CH-。

[0870] 在一些实施方案中, 在步骤1、2a、2b、2c、8至9和6的式或化合物中的任一者中, C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中, 在步骤1、2a、2b、2c、8至9和6的式或化合物中的任一者中, C_{1-4} 烷基可以是异丙基。

[0871] 步骤1、2a、2b、3c、6和7在上文制备 (R) -2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐 (途径1) 中进行了描述。

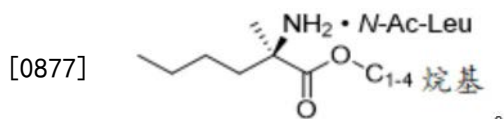
[0872] 关于步骤8, 本文描述了2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯、第二酸、第五溶剂、(R) -2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐和反应温度。

[0873] 在一些实施方案中, 2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中, 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯可以是其在2-甲基四氢呋喃中的溶液。

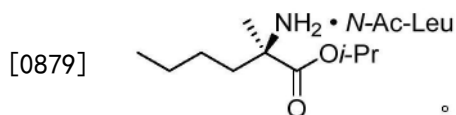
[0874] 第二酸可以是氨基酸 (例如, N-乙酰基-L-亮氨酸、N-乙酰基-L-天冬氨酸或N-乙酰基-L-苯丙氨酸)、酒石酸或其衍生物 (例如, 联苯甲酰-D-酒石酸、二对甲苯酰-D-酒石酸、L-扁桃酸或O-乙酰基-D-扁桃酸)。在一些实施方案中, 第二酸包括N-乙酰基-L-亮氨酸。在一些实施方案中, 第二酸可以是N-乙酰基-L-亮氨酸。

[0875] 第五溶剂可以是醚 (例如, 二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2二甲氧基乙烷)、酮 (例如, 丙酮或甲基异丁基酮)、醇 (例如, 甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)、酯 (例如, 乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、烃溶剂 (例如, 己烷、正庚烷、环己烷或甲基环己烷) 或它们的组合。在一些实施方案中, 第五溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中, 第五溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[0876] 在一些实施方案中 (R) -2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐可以是 (R) -2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐。在一些实施方案中, (R) -2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐可以是下式的N-乙酰基-L-亮氨酸盐:



[0878] 在一些实施方案中, (R) -2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的第一盐可以是下式的N-乙酰基-L-亮氨酸盐:



[0880] (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可在不纯化的情况下直接用于以下步骤9中。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的N-乙酰基-L-亮氨酸盐可在不纯化的情况下直接用于以下步骤9中。

[0881] 通常,盐形成和拆分反应(即,步骤8)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,盐形成和拆分反应的反应混合物可以在20℃至50℃的温度下。

[0882] 关于步骤9,本文描述了(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的第一盐、BOC-保护试剂、第四碱、第六溶剂、(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯和反应温度。

[0883] 在一些实施方案中(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的第一盐可以是(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的第一盐可以是N-乙酰基-L-亮氨酸盐。

[0884] 在一些实施方案中,BOC保护试剂可以是二碳酸二叔丁酯、亚胺二羧酸二叔丁酯或氯甲酸叔丁酯。在一些实施方案中,BOC保护试剂包括二碳酸二叔丁酯。在一些实施方案中,BOC保护试剂可以是二碳酸二叔丁酯。

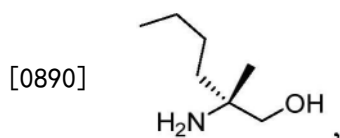
[0885] 第六溶剂可以是醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2-二甲氧基乙烷)、酮(例如,丙酮或甲基异丁基酮)、酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、芳香族溶剂(例如,甲苯或二甲苯)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、醇(例如,乙醇、正丁醇或2丙醇)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第六溶剂包括水。在一些实施方案中,第六溶剂可以是水。

[0886] 在一些实施方案中,(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯可以是(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯。在一些实施方案中,(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯可在第五溶剂中分离。在一些实施方案中,(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯可作为甲基叔丁基醚中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除甲基叔丁基醚的情况下直接用于以下步骤。

[0887] 通常,BOC保护反应(即,步骤9)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至100℃的温度下。在一些实施方案中,BOC保护反应的反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

[0888] 3. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备,途径3

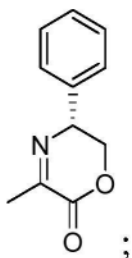
[0889] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的方法:



[0891] 该方法包括:

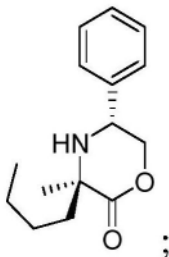
[0892] 10) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括(R)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇或其盐、底物、脱水剂或添加剂和第一溶剂,以形成(R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪2-酮:

[0893]



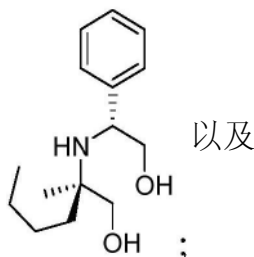
[0894] 11) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括(R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噻嗪-2-酮、路易斯酸、亲核试剂和第二溶剂,以形成(3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮:

[0895]



[0896] 12) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括(3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮、还原剂和第三溶剂,以形成(R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基己-1-醇:

[0897]



[0898] 13) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括(R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基己-1-醇、氢源、催化剂、酸和第四溶剂,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐。

[0899] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可根据如图4的方案所示的步骤10至13制备。

[0900] 关于步骤10,本文描述了底物、脱水剂或添加剂、第一溶剂和反应温度。

[0901] 底物可以是丙酮酸烷基酯(例如,丙酮酸甲酯或丙酮酸乙酯)、丙酮酸或2,2-二乙氧基丙酸乙酯。在一些实施方案中,底物包括丙酮酸乙酯。在一些实施方案中,底物可以是丙酮酸乙酯。

[0902] 脱水剂或添加剂可以是有机酸(例如,对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸或三氯乙酸)、金属卤化物(氯化锂、氯化镁或氯化锌)、硫酸镁、硫酸钠、共沸去除水(例如,迪安-斯达克分水器)或4Å分子筛。在一些实施方案中,脱水剂或添加剂包括4Å分子筛。在一些实施方案中,脱水剂或添加剂可以是4Å分子筛。

[0903] 第一溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚或甲基叔丁基醚)、芳香族溶剂(例如,甲苯、三氟甲苯、苯或二甲苯)、烃溶剂(例如,

正庚烷、环己烷或甲基环己烷)、醇溶剂(例如,甲醇、乙醇、1-丁醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-异丙醇)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿)或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括2,2,2-三氟乙醇。在一些实施方案中,第一溶剂可以是2,2,2-三氟乙醇。

[0904] 通常,环缩合反应(即,步骤10)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至110℃的温度下。在一些实施方案中,环缩合反应的反应混合物可以在20℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将环缩合反应的反应混合物加热至回流。

[0905] 关于步骤11,本文描述了路易斯酸、亲核试剂、第二溶剂和反应温度。

[0906] 路易斯酸可以是三氟化硼二乙醚、氯化锂、氯化锌、四氯化钛、四氯化硅、氯化铝、碘化钆(II)、氯化铈(III)或氯化镧(III)氯化锂络合物。在一些实施方案中,路易斯酸包括三氟化硼二乙醚。在一些实施方案中,路易斯酸可以是三氟化硼二乙醚。

[0907] 亲核试剂可以是正丁基氯化镁、正丁基锂或正丁基溴化锌。在一些实施方案中,亲核试剂包括正丁基氯化镁。在一些实施方案中,亲核试剂可以是正丁基氯化镁。

[0908] 第二溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、甲基叔丁基醚或二乙醚)、芳香族溶剂(例如,甲苯或三氟甲苯)、烃溶剂(正己烷、正庚烷、环己烷或甲基环己烷)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或氯苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括四氢呋喃。在一些实施方案中,第二溶剂可以是四氢呋喃。

[0909] 通常,亲核加成反应(即,步骤11)可以在任何合适的温度下进行,例如在-78℃至-40℃的温度下。

[0910] 关于步骤12,本文描述了还原剂、第三溶剂和反应温度。

[0911] 还原剂可以是硼氢化锂、氢化锂铝、氢化铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠、四氢呋喃和二甲基硫醚的硼烷络合物、三乙基硼氢化锂、硼氢化钠氯化铝络合物、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷锂、二异丁基氢化铝、三叔丁氧基氢化铝或硼氢化钾。在一些实施方案中,还原剂包括硼氢化锂。在一些实施方案中,还原剂可以是硼氢化锂。

[0912] 第三溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、甲基叔丁基醚或二乙醚)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或三氟甲苯)、烃溶剂(例如,正己烷、正庚烷或环己烷)或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括四氢呋喃。在一些实施方案中,第三溶剂可以是四氢呋喃。

[0913] 还原反应混合物(即,步骤12)可进一步包括添加剂。添加剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、正丁醇、异丙醇或叔丁醇)。

[0914] 通常,还原反应(即,步骤12)可以在任何合适的温度下进行,例如在-40℃至50℃的温度下。在一些实施方案中,还原反应的反应混合物可以在0℃至20℃的温度下。

[0915] 关于步骤13,本文描述了氢源、催化剂、酸、第四溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐和反应温度。

[0916] 氢源可以是氢气、甲酸、甲酸铵、环己烯、肼或次磷酸钠。在一些实施方案中,氢源包括氢气。在一些实施方案中,氢源可以是氢气。

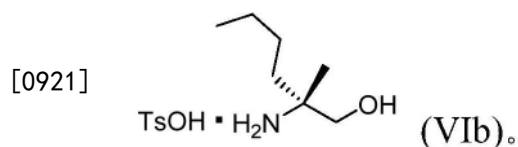
[0917] 催化剂可以是碳载氢氧化钨、碳载钨或氧化钨。在一些实施方案中,催化剂包括碳载氢氧化钨。在一些实施方案中,催化剂可以是碳载氢氧化钨。

[0918] 酸可以是磺酸(例如,对甲苯磺酸、甲磺酸或苯磺酸)、矿物酸(例如,盐酸或硫酸)或有机酸(例如,三氟乙酸)。在一些实施方案中,酸包括对甲苯磺酸。在一些实施方案中,酸

可以是对甲苯磺酸。

[0919] 第四溶剂可以是醇溶剂(例如,甲醇、乙醇或异丙醇)、有机酸溶剂(例如,乙酸或甲酸)、醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚或叔丁基甲基醚)、极性非质子溶剂(例如,N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺)或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括乙醇。在一些实施方案中,第四溶剂可以是乙醇。

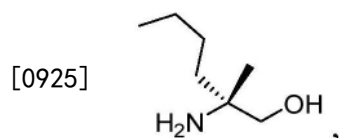
[0920] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是式VIb的化合物:



[0922] 通常,氢化反应(即,步骤13)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至85℃的温度下。在一些实施方案中,氢化反应的反应混合物可以在20℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将氢化反应的反应混合物加热至回流。

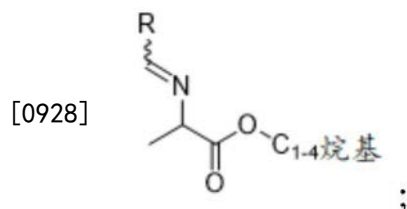
[0923] 4. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备,途径4

[0924] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的方法:

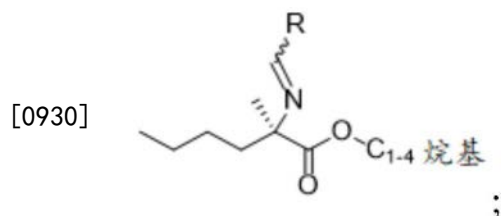


[0926] 该方法包括:

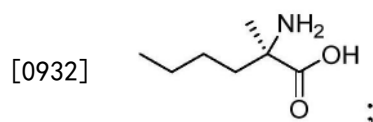
[0927] 1) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括具有下式的丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺:



[0929] 亲电试剂、第一碱、第一催化剂和第一溶剂,以形成具有下式的(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺:

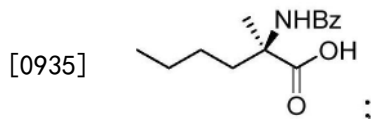


[0931] 2a) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺、第一酸和第二溶剂,以形成(R)-2-氨基-2-甲基己酸的粗制第一盐:



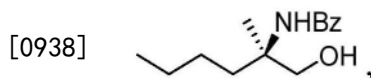
[0933] 2b) 研磨第二溶剂中的(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的粗制第一盐,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐;

[0934] 3a) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐、苄基氯、第二碱、第三溶剂和水,以形成具有下式的(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐:



[0936] 3b) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐、第二酸、第四溶剂和水,以形成(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸;

[0937] 4a) 形成第五反应混合物,该第五反应混合物包括(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸、第一还原剂和第五溶剂,以形成具有下式的(R)-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)苯甲酰胺:



[0939] 或其盐;

[0940] 4b) 形成第六反应混合物,该第六反应混合物包括(R)-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)苯甲酰胺或其盐、第二还原剂、第二催化剂、第三酸和第六溶剂,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐,

[0941] 其中R可以是未取代的或取代的芳基或者未取代的或取代的芳基-CH=CH-。

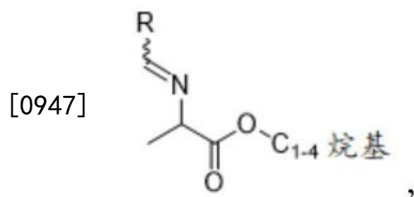
[0942] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可根据如图14的方案所示的步骤1至4制备。

[0943] 在一些实施方案中,在步骤1的式或化合物中的任一者中,C₁₋₄烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中,在步骤1的式或化合物中的任一者中,C₁₋₄烷基包括异丙基。在一些实施方案中,在步骤1的式或化合物中的任一者中,C₁₋₄烷基可以是异丙基。在一些实施方案中,在步骤1的式或化合物中的任一者中,C₁₋₄烷基包括叔丁基。在一些实施方案中,在步骤1的式或化合物中的任一者中,C₁₋₄烷基可以是叔丁基。

[0944] 步骤1中的丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可根据如本文所述的方法制备,例如在章节F中的章节1以及实施例8中。

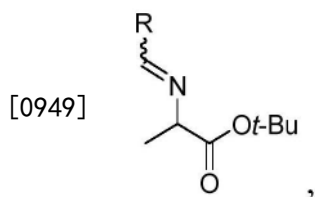
[0945] 关于步骤1,本文描述了丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺、亲电试剂、第一碱、第一催化剂、第一溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺和反应温度。

[0946] 在一些实施方案中,丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺具有下式:

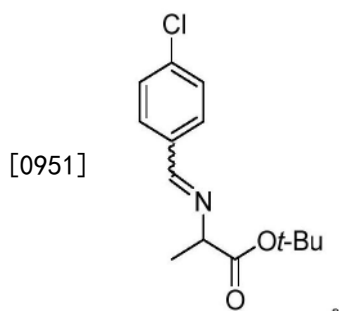


[0948] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或

4-甲氧基苄基。在一些实施方案中,R包括4-氯苄基。在一些实施方案中,丙氨酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可以是具有下式的丙氨酸叔丁酯的亚胺:



[0950] 其中R可以是苄基、2-氯苄基、4-氯苄基、3-羟基苄基、4-羟基苄基、2-苄基乙烯基、2-(4-甲基苄基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苄基)乙烯基、2-甲基苄基、4-甲基苄基或4-甲氧基苄基。在一些实施方案中,R可以是4-氯苄基。在一些实施方案中,丙氨酸叔丁酯的亚胺可以是2-((4-氯苄基)氨基)丙酸叔丁酯:



[0952] 在一些实施方案中,丙氨酸叔丁酯的亚胺可以是2-((4-氯苄基)氨基)丙酸叔丁酯在甲苯中的溶液。

[0953] 在一些实施方案中,亲电试剂可以是正丁基溴、正丁基碘、甲磺酸正丁酯、4-甲基苯磺酸正丁酯或硫酸正丁酯。在一些实施方案中,亲电试剂包括正丁基溴。在一些实施方案中,亲电试剂可以是正丁基溴。

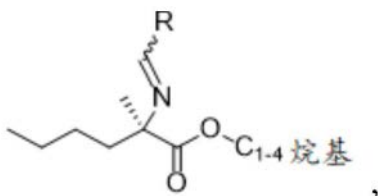
[0954] 第一碱可以是氢氧化物(例如,氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化铷、氢氧化钡、氢氧化钙或四正丁基氢氧化铵)、醇盐(例如,甲醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、异丙醇钾或叔戊醇钠)、碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸镁、碳酸钙、碳酸铯、碳酸钡或碳酸铵)、氢化物(例如,氢化钠或氢化钾)或它们的组合。在一些实施方案中,第一碱包括氢氧化钾和碳酸钾。在一些实施方案中,第一碱可以是氢氧化钾和碳酸钾。

[0955] 在一些实施方案中,第一催化剂可以是手性辅助剂。在一些实施方案中,第一催化剂可以是N-苄基辛可宁丁氯化物、N-苄基辛可宁丁溴化物、N-[4-(三氟甲基)苄基]辛可宁溴化物、N-(9-蒎基甲基)辛可宁氯化物、(11bS)-(+)-4,4-二丁基-4,5-二氢-2,6-双(3,4,5-三氟苯基)-3H-二萘并[2,1-c:1',2'-e]氮杂卓溴化物、(11bS)-4,4-二丁基-4,5-二氢-2,6-双[3,5-双(三氟甲基)苯基]-3H-二萘并[2,1-c:1',2'-e]溴化磷或0-烯丙基-N-(9-蒎基甲基)辛可宁丁溴化物。在一些实施方案中,第一催化剂包括N-苄基辛可宁氯化物(BCNC)。在一些实施方案中,第一催化剂可以是N-苄基辛可宁氯化物(BCNC)。

[0956] 在一些实施方案中,第一溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、苯甲醚或三氟甲苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括甲苯。在一些实施方案中,第一溶剂可以是甲苯。

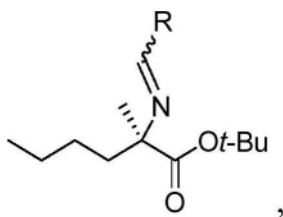
[0957] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺具有下式:

[0958]



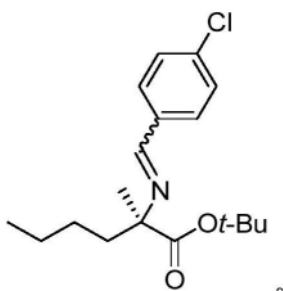
[0959] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是4-氯苯基。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可以是具有下式的(R)-2-氨基-2-甲基己酸叔丁酯:

[0960]



[0961] 其中R可以是苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-苯基乙烯基、2-(4-甲基苯基)乙烯基、2-(4-羟基-3-甲基氧基苯基)乙烯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基。在一些实施方案中,R可以是4-氯苯基。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸叔丁酯的亚胺可以是(R)-2-(氯苄基氨基)-2-甲基己酸叔丁酯:

[0962]



[0963] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺可在去除第一溶剂后直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,在完成烷基化反应时,(R)-2-(氯苄基氨基)-2-甲基己酸叔丁酯可在去除第一溶剂后直接用于以下步骤中。

[0964] 在一些实施方案中,在完成时,第一反应混合物可在不去除第一溶剂的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,在完成烷基化反应时,包括(R)-2-(氯苄基氨基)-2-甲基己酸叔丁酯和甲苯的第二反应混合物可在不去除溶剂的情况下直接用于以下步骤中。

[0965] 通常,烷基化反应(即,步骤1)可以在任何合适的温度下进行,例如在-10℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,烷基化反应的反应混合物可以在0℃至30℃的温度下。

[0966] 在一些实施方案中,步骤2包括两个步骤,如步骤2a和2b中所述。

[0967] 在一些实施方案中,关于步骤2a和2b,本文描述了(R)-2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的亚胺、第一酸、第二溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐和反应温度。

[0968] 在一些实施方案中,亚胺可以是(R)-2-氨基-2-甲基己酸叔丁酯的亚胺。在一些实施方案中,亚胺可以是(R)-2-(氯苄基氨基)-2-甲基己酸叔丁酯。在一些实施方案中,亚胺可以是来自步骤1的反应混合物,包括(R)-2-(氯苄基氨基)-2-甲基己酸叔丁酯和甲

苯。

[0969] 在一些实施方案中,第一酸可以是矿物酸(例如,盐酸、磷酸、硫酸、氯磺酸或发烟硫酸)、有机酸(例如,甲磺酸、富马酸、乙酸、甲酸或抗坏血酸)或它们的组合。在一些实施方案中,第一酸包括盐酸。在一些实施方案中,第一酸可以是盐酸。在一些实施方案中,第一酸可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第一酸包括盐酸的水性溶液。在一些实施方案中,第一酸可以是盐酸的水性溶液。

[0970] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐可以是其盐酸盐。

[0971] 在一些实施方案中,第二溶剂可以是芳香族溶剂(甲苯、二甲苯或三氟甲苯)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、醇(例如,乙醇、2-丙醇、1-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇或三氟乙醇)、烃溶剂(例如,正庚烷、己烷、环己烷或甲基环己烷)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括2-丙醇。在一些实施方案中,第二溶剂可以是2-丙醇。在一些实施方案中,第二溶剂包括甲苯和2-丙醇。在一些实施方案中,第二溶剂可以是甲苯和2-丙醇。

[0972] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的粗制第一盐可用第二溶剂研磨,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的粗制第一盐可用甲苯研磨,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的粗制盐酸盐可用甲苯研磨,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的盐酸盐。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐可在不纯化的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的盐酸盐可在不纯化的情况下直接用于以下步骤中。

[0973] 通常,水解反应(即,步骤2a)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至80℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在50℃至70℃的温度下。通常,研磨(即,步骤2b)可以在任何合适的温度下进行,例如在10℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,研磨可以在室温下。

[0974] 在一些实施方案中,步骤3包括两个步骤,如步骤3a和3b中所述。

[0975] 在一些实施方案中,关于步骤3a,本文描述了(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐、第二碱、第三溶剂、(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐和反应温度。

[0976] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐是其盐酸盐。

[0977] 在一些实施方案中,第二碱可以是氢氧化物(例如,氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化铯或四正丁基氢氧化铵)、醇盐(例如,甲醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾或叔戊醇钠)、碳酸盐(例如,碳酸钠或碳酸钾)、氢化物(例如,氢化钠或氢化钾)、胺(例如,三乙胺、三正丁胺、N,N'-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷,N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶或4-二甲基氨基吡啶)或它们的组合。在一些实施方案中,第二碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,第二碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,第二碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

[0978] 在一些实施方案中,第三溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、苯甲醚或三氟甲苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括水。在一些实施方案中,第三溶剂可以是水。

[0979] 在一些实施方案中, (R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐可以是其钠盐。在一些实施方案中, (R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的钠盐可在不纯化的情况下直接使用。

[0980] 通常, 保护反应(即, 步骤3a)可以在任何合适的温度下进行, 例如在-10℃至50℃的温度下。在一些实施方案中, 保护反应的反应混合物可以在0℃至30℃的温度下。

[0981] 在一些实施方案中, 关于步骤3b, 本文描述了(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐、第二酸、第四溶剂和反应温度。

[0982] 在一些实施方案中, (R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸的盐是其钠盐。

[0983] 在一些实施方案中, 第二酸可以是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸)、有机酸(例如, 三氯乙酸或甲酸)或它们的组合。在一些实施方案中, 第二酸可以在水性溶液中。在一些实施方案中, 第二酸包括盐酸的水性溶液。在一些实施方案中, 第二酸可以是盐酸的水性溶液。

[0984] 在一些实施方案中, 第四溶剂可以是醚(例如, 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、氯化溶剂(例如, 二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯)、芳香族溶剂(甲苯、二甲苯、苯甲醚或三氟甲苯)、醇(例如, 2-丙醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-2-丙醇)、酮(甲基异丁基酮或甲基乙基酮)、酯(例如, 乙酸异丙酯或乙酸正丁酯)、水或它们的组合。在一些实施方案中, 第四溶剂包括水。在一些实施方案中, 第四溶剂可以是水。

[0985] 通常, 酸化反应(即, 步骤3b)可以在任何合适的温度下进行, 例如在-10℃至50℃的温度下。在一些实施方案中, 酸化反应的反应混合物可以在0℃至30℃的温度下。

[0986] 在一些实施方案中, 步骤4包括两个步骤, 如步骤4a和4b中所述。

[0987] 在一些实施方案中, 关于步骤4a, 本文描述了第一还原剂、第五溶剂和反应温度。

[0988] 在一些实施方案中, 第一还原剂可以是能够将酯基团(例如, 异丙酯)还原成对应的-CH₂OH的任何合适的还原剂。在一些实施方案中, 第一还原剂可以是二硼烷、硼烷四氢呋喃络合物、硼烷二甲基硫醚络合物、硼烷十二烷基甲基硫醚络合物、硼烷二甲胺络合物、硼烷氨络合物、硼烷吡啶络合物、硼烷三甲胺络合物、硼烷N,N-二乙基苯胺络合物、硼烷吗啉络合物、硼烷甲基6-吗啉代己基硫醚络合物、硼烷二苯基膦络合物、硼氢化钠/三氟化硼、氢化锂铝、氢化铝或二异丁基氢化铝。在一些实施方案中, 第一还原剂包括硼烷四氢呋喃络合物。在一些实施方案中, 第一还原剂可以是硼烷四氢呋喃络合物。

[0989] 在一些实施方案中, 第五溶剂可以是醚(例如, 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、甲基叔丁基醚或二乙醚)、芳香族溶剂(例如, 甲苯、二甲苯或三氟甲苯)、烃溶剂(例如, 正己烷、正庚烷或环己烷)或它们的组合。在一些实施方案中, 第五溶剂包括四氢呋喃。在一些实施方案中, 第五溶剂可以是四氢呋喃。

[0990] 通常, 还原反应(即, 步骤4a)可以在任何合适的温度下进行, 例如在-40℃至80℃的温度下。在一些实施方案中, 还原反应的反应混合物可以在25℃至65℃的温度下。

[0991] 在一些实施方案中, 关于步骤4b, 本文描述了第二还原剂、第二催化剂、第三酸、第六溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐和反应温度。

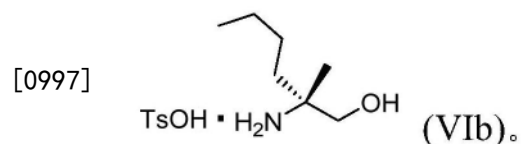
[0992] 在一些实施方案中, 第二还原剂可以是氢气、甲酸、甲酸铵、环己烯、肼、次磷酸钠或它们的组合。在一些实施方案中, 第二还原剂包括氢气。在一些实施方案中, 第二还原剂可以是氢气。

[0993] 在一些实施方案中,第二催化剂可以是钨催化剂。在一些实施方案中,第二催化剂可以是碳载氢氧化钨、碳载钨、碳载钨或氧化钨。在一些实施方案中,第二催化剂包括碳载氢氧化钨。在一些实施方案中,第二催化剂可以是碳载氢氧化钨。

[0994] 在一些实施方案中,第三酸可以是磺酸(例如,对甲苯磺酸、甲磺酸或苯磺酸)、矿物酸(例如,盐酸或硫酸)、有机酸(例如,三氟乙酸)。在一些实施方案中,第三酸包括对甲苯磺酸。在一些实施方案中,第三酸可以是磺酸。

[0995] 在一些实施方案中,第六溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二丁基醚、甲基叔丁基醚或环戊基甲基醚)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯)、芳香族溶剂(甲苯、二甲苯、苯甲醚或三氟甲苯)、醇(例如,乙醇、2-丙醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,2,2-三氟乙醇或六氟-2-丙醇)、酮(例如,甲基异丁基酮或甲基乙基酮)、酯(例如,乙酸异丙酯或乙酸正丁酯)或它们的组合。在一些实施方案中,第六溶剂包括乙醇。在一些实施方案中,第六溶剂可以是乙醇。

[0996] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是式VIb的化合物:

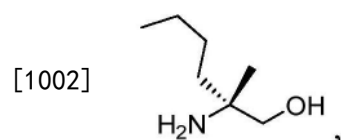


[0998] 通常,Bz脱保护反应(即,步骤4b)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至85℃的温度下。在一些实施方案中,Bz脱保护反应的反应混合物可以在20℃至80℃的温度下。

[0999] 另选地,在一些实施方案中,步骤4b的Bz脱保护反应可用四乙酸铅或高碘酸钠与溴实现。

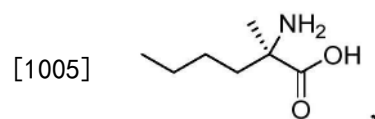
[1000] 5. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备,途径5,

[1001] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的方法:

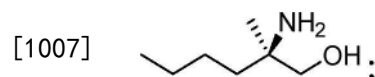


[1003] 该方法包括:

[1004] 1) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐:



[1006] 还原剂和第一溶剂,以形成具有下式的(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇:



[1008] 2) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇、酸和第二溶剂,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐。

[1009] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可根据如图15的方案所示的

步骤1和2制备。

[1010] 在一些实施方案中,关于步骤1,本文描述了(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐、还原剂、第一溶剂和反应温度。

[1011] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己酸酯的第一盐是其盐酸盐。

[1012] 在一些实施方案中,还原剂可以是能够将酯基团(例如,异丙酯)还原成对应的-CH₂OH的任何合适的还原剂。在一些实施方案中,还原剂可以是二硼烷、硼烷二甲基硫醚络合物、硼烷十二烷基甲基硫醚络合物、硼烷二甲胺络合物、硼烷氨络合物、硼烷吡啶络合物、硼烷三甲胺络合物、硼烷N,N-二乙基苯胺络合物、硼烷吗啉络合物、硼烷甲基6-吗啉代己基硫醚络合物、硼氢化钠/三氟化硼、二异丁基氢化铝或氢化锂铝。在一些实施方案中,还原剂包括氢化锂铝。在一些实施方案中,还原剂可以是氢化锂铝。

[1013] 在一些实施方案中,第一溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚、甲基叔丁基醚或二乙醚)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或三氟甲苯)、烃溶剂(例如,正己烷、正庚烷或环己烷)或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括四氢呋喃。在一些实施方案中,第一溶剂可以是四氢呋喃。

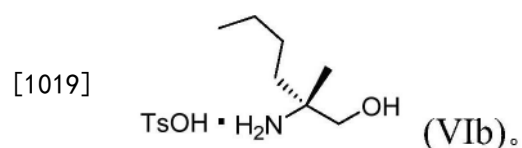
[1014] 通常,还原反应(即,步骤1)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,还原反应的反应混合物可以在10℃至20℃的温度下。

[1015] 在一些实施方案中,关于步骤2,本文描述了酸、第二溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐和反应温度。

[1016] 在一些实施方案中,酸可以是磺酸(例如,对甲苯磺酸、甲磺酸或苯磺酸)、矿物酸(例如,盐酸或硫酸)、有机酸(例如,三氟乙酸)或它们的组合。在一些实施方案中,酸包括对甲苯磺酸。在一些实施方案中,酸可以是对甲苯磺酸。

[1017] 在一些实施方案中,第二溶剂可以是醇(甲醇、乙醇、正丙醇或正丁醇)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2二甲氧基乙烷)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、氟苯或三氟甲苯)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、酮(例如,丙酮或甲基异丁基酮)、酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括乙醇。在一些实施方案中,第二溶剂可以是乙醇。

[1018] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是式VIb的化合物:

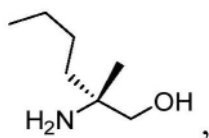


[1020] 通常,酸化反应(即,步骤2)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至100℃的温度下。在一些实施方案中,酸化反应的反应混合物可以在15℃至30℃的温度下。

[1021] 6. (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的制备,途径6

[1022] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐的方法:

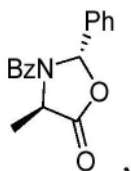
[1023]



[1024] 该方法包括:

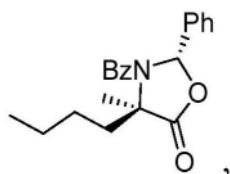
[1025] 1) 形成第一反应混合物, 该第一反应混合物包括具有下式的 (2S, 4R) -3-苯甲酰基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮:

[1026]



[1027] 或其盐、亲电试剂、碱和第一溶剂, 以形成具有下式的 (2S, 4R) -3-苯甲酰基-4-丁基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮:

[1028]



[1029] 或其盐; 以及

[1030] 2) 形成第二反应混合物, 该第二反应混合物包括 (2S, 4R) -3-苯甲酰基-4-丁基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮或其盐、酸和任选的第二溶剂, 以形成 (R) -2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐。

[1031] 在一些实施方案中, (R) -2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可根据如图16的方案所示的步骤1和2制备。

[1032] 在一些实施方案中, 关于步骤1, 本文描述了亲电试剂、碱、第一溶剂和反应温度。

[1033] 在一些实施方案中, 亲电试剂可以是正丁基溴、正丁基碘、甲磺酸正丁酯、4-甲基苯磺酸正丁酯或硫酸正丁酯。在一些实施方案中, 亲电试剂包括正丁基碘。在一些实施方案中, 亲电试剂可以是正丁基碘。

[1034] 在一些实施方案中, 碱可以是二异丙基酰胺锂、二乙基酰胺锂、二环己基酰胺锂、二甲基酰胺锂、2,2,6,6,-四甲基哌啶锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾或氢化钠。在一些实施方案中, 碱包括双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂。在一些实施方案中, 碱可以是双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂。

[1035] 在一些实施方案中, 第一溶剂可以是芳香族溶剂(例如, 甲苯、二甲苯、氯苯、氟苯或三氟甲苯)、醚(例如, 二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如, 二氯甲烷或氯苯)或它们的组合。在一些实施方案中, 第一溶剂包括四氢呋喃。在一些实施方案中, 第一溶剂可以是四氢呋喃。

[1036] 通常, 烷基化反应(即, 步骤1)可以在任何合适的温度下进行, 例如在-100℃至0℃的温度下。在一些实施方案中, 烷基化反应的反应混合物可以在-78℃至-50℃的温度下。

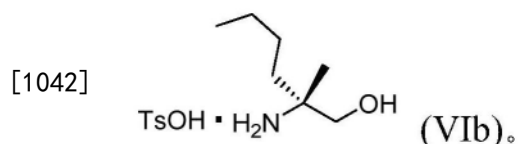
[1037] 在一些实施方案中, 步骤1的烷基化反应还可包括添加剂。合适的添加剂包括但不限于六甲基磷酰胺、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢2(1H)-嘧啶酮和1,3-二甲基-2-咪唑烷酮。

[1038] 在一些实施方案中,关于步骤2,本文描述了酸、第二溶剂、(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐和反应温度。

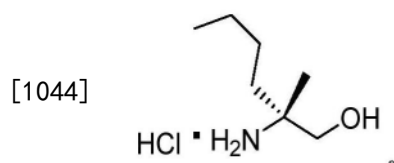
[1039] 在一些实施方案中,酸可以是矿物酸(例如,盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸)、磺酸(例如,对甲苯磺酸、甲磺酸或苯磺酸)、有机酸(例如,三氟乙酸)。在一些实施方案中,酸包括盐酸。在一些实施方案中,酸包括盐酸的水性溶液。在一些实施方案中,酸可以是盐酸。在一些实施方案中,酸可以是盐酸的水性溶液。

[1040] 在一些实施方案中,不存在第二溶剂。在一些实施方案中,当存在时,第二溶剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇或2-丙醇)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2-二甲氧基乙烷)、芳香族溶剂(甲苯、二甲苯、氟苯或三氟甲苯)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)、酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括水。在一些实施方案中,第二溶剂可以是水。

[1041] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是式VIb的化合物:



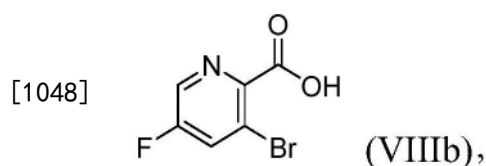
[1043] 在一些实施方案中,(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇的盐可以是下式的化合物:



[1045] 通常,水解反应(即,步骤2)可以在任何合适的温度下进行,例如在0℃至120℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在60℃至100℃的温度下。

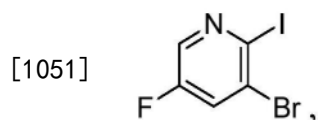
[1046] 7. 式VIIIb的化合物的制备,途径1

[1047] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式VIIIb的化合物:



[1049] 或其盐的方法,该方法包括:

[1050] 14) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括2,3-二溴-5-氟吡啶或其盐、第一碘化试剂、添加剂和第一溶剂,以形成3-溴-5-氟-2-碘吡啶:

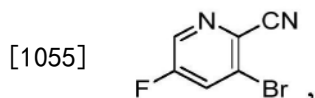


[1052] 或其盐,或者

[1053] 17) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括2,3-二溴-5-氟吡啶或其盐、第二碘化试剂、催化剂、第一配体和第二溶剂,以形成3-溴-5-氟-2-碘吡啶或其盐;

[1054] 15) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括3-溴-5-氟-2-碘吡啶或其盐、氰

化试剂、第二配体和第三溶剂,以形成3-溴-5-氟吡啶腈:



[1056] 或其盐;以及

[1057] 16) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括3-溴-5-氟吡啶腈或其盐、酸和第四溶剂,以提供式VIIIb的化合物或其盐,或者形成第五反应混合物,该第五反应混合物包括3-溴-5-氟吡啶腈或其盐、酶和第五溶剂,以提供式VIIIb的化合物或其盐。

[1058] 在一些实施方案中,式VIIIb的化合物可根据如图5A的方案所示的步骤14至16制备。在一些实施方案中,式VIIIb的化合物可根据如图5B的方案所示的步骤17和如图5A的方案所示的步骤15至16制备。

[1059] 关于步骤14,本文描述了第一碘化试剂、添加剂、第一溶剂和反应温度。

[1060] 第一碘化试剂可以是碘化钠、碘化锂、碘化钾、碘化铯、碘化锌、碘化镁、碘化铜(I)、氢碘酸、三甲基甲硅烷基碘化物或碘。在一些实施方案中,第一碘化试剂包括碘化钠。在一些实施方案中,第一碘化试剂可以是碘化钠。

[1061] 添加剂可以是水、三甲基甲硅烷基氯化物、铵盐(例如,四正丁基碘化铵)、2,6-二叔丁基吡啶、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐、有机酸(例如,乙酸、甲酸、三氯乙酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸或甲磺酸)、矿物酸(例如,盐酸或硫酸)、脱水剂(例如,双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、乙酰氯或原甲酸三乙酯)或它们的组合。在一些实施方案中,添加剂包括三甲基甲硅烷基氯化物和水。在一些实施方案中,添加剂可以是三甲基甲硅烷基氯化物和水。

[1062] 第一溶剂可以是酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丙酯或乙酸异丁酯)、醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、环戊基甲基醚或甲基叔丁基醚)、极性非质子溶剂(例如,乙腈、丙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮或环丁砜)、芳香族溶剂(例如,甲苯、三氟甲苯、苯或二甲苯)、有机酸溶剂(例如,乙酸或甲酸)或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括乙腈。在一些实施方案中,第一溶剂可以是乙腈。

[1063] 通常,卤素交换反应(即,步骤14)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至110℃的温度下。在一些实施方案中,卤素交换反应的反应混合物可以在20℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将卤素交换反应的反应混合物加热至回流。

[1064] 在一些实施方案中,步骤14的卤素交换反应可用步骤17的卤素交换反应替代。关于步骤17,本文描述了第二碘化试剂、催化剂、第一配体、第二溶剂和反应温度。

[1065] 第二碘化试剂可以是碘化钠、碘化锂、碘化钾、碘化铯、碘化锌或碘化镁。在一些实施方案中,第二碘化试剂包括碘化钠。在一些实施方案中,第二碘化试剂可以是碘化钠。

[1066] 催化剂可以是碘化铜(I)、碘化铜(II)、溴化铜(I)或溴化铜(II)。在一些实施方案中,催化剂包括碘化铜(I)。在一些实施方案中,催化剂可以是碘化铜(I)。

[1067] 第一配体可以是反式-N,N'-二甲基环乙烷-1,2-二胺(DMCHDA)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺或N,N'-二甲基乙二胺。在一些实施方案中,第一配体包括反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺。在一些实施方案中,第一配体可以是反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺。

[1068] 第二溶剂可以是醚(例如,1,4-二氧杂环己烷或环戊基甲基醚)、醇溶剂(例如,正

丁醇、1-己醇、2-甲基丁-2-醇或异丙醇)、极性非质子溶剂(例如,苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮或环丁砜)、芳香族溶剂(例如,甲苯、三氟甲苯、苯或二甲苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括正丁醇。在一些实施方案中,第二溶剂可以是正丁醇。

[1069] 通常,卤素交换反应(即,步骤17)可以在任何合适的温度下进行,例如在50℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在80℃至回流温度的温度下。

[1070] 关于步骤15,本文描述了氰化试剂、第二配体、第三溶剂和反应温度。

[1071] 氰化试剂可以是氰化铜(I)、氰化钠、氰化钾或三甲基甲硅烷基氰化物。在一些实施方案中,氰化试剂包括氰化铜(I)。在一些实施方案中,氰化试剂可以是氰化铜(I)。

[1072] 可不存在或存在第二配体。当存在第二配体时,第二配体可以是1,10-菲咯啉、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉、4,7-二氯-1,10-菲咯啉、4,7-二甲氧基-1,10-菲咯啉、反式-1,2-二氨基环己烷、N,N'-二甲基-1,2-环己二胺、4-二甲基氨基吡啶、8-羟基喹啉、四甲基乙二胺、L-脯氨酸、1-丁基咪唑或2-异丁基环己酮。在一些实施方案中,可不存在第二配体。

[1073] 第三溶剂可以是酯(例如,乙酸丁酯、乙酸异丙酯或乙酸异丁酯)、醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或环戊基甲基醚)、醇溶剂(例如,正丁醇、2-甲基丁-2-醇或异丙醇)、极性非质子溶剂(例如,乙腈、丙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮或环丁砜)、芳香族溶剂(例如,甲苯、苯、二甲苯或三氟甲苯)、氯化溶剂(二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或氯仿)或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括乙腈。在一些实施方案中,第三溶剂可以是乙腈。

[1074] 通常,氰化反应(即,步骤15)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至120℃的温度下。在一些实施方案中,氰化反应的反应混合物可以在20℃至回流温度的温度下。在一些实施方案中,可将氰化反应的反应混合物加热至回流。

[1075] 关于步骤16,本文描述了酸、第四溶剂、酶和第五溶剂以及反应温度。

[1076] 酸可以是硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氯酸、高氯酸、硝酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸或邻苯二甲酸。在一些实施方案中,酸包括硫酸。在一些实施方案中,酸可以是硫酸。

[1077] 第四溶剂可以是水、醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)或它们的组合。在一些实施方案中,第四溶剂包括水。在一些实施方案中,第四溶剂可以是水。

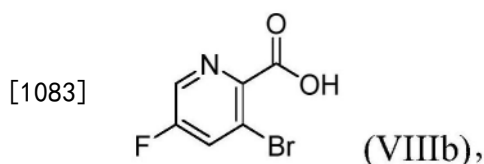
[1078] 步骤16中酸的水解反应可用酶促水解反应替代。在一些实施方案中,酶促包括腈水解酶。酶促水解反应可以在添加和不添加有机共溶剂的水性缓冲溶液中进行。在一些实施方案中,第五溶剂包括水性缓冲溶液。在一些实施方案中,第五溶剂包括水性缓冲溶液和有机共溶剂。有机共溶剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)。

[1079] 在一些实施方案中,酶促可以是腈水解酶。在一些实施方案中,第五溶剂可以是水性缓冲溶液。在一些实施方案中,第五溶剂可以是水性缓冲溶液和有机共溶剂。有机共溶剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)。

[1080] 通常,水解反应(即,步骤16)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至120℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在20℃至100℃的温度下。

[1081] 8.式VIIIb的化合物的制备,途径2

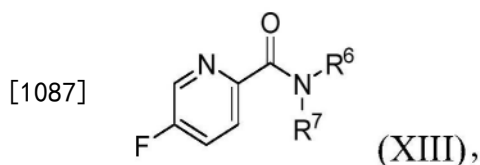
[1082] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式VIIIb的化合物:



[1084] 或其盐的方法,该方法包括:

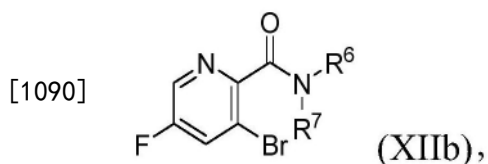
[1085] 18a) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括5-氟吡啶甲酸或其盐、活化剂、促进剂和第一溶剂,以活化5-氟吡啶甲酸的-C(=O)OH基团,从而形成5-氟吡啶甲酸或其盐的活化形式;

[1086] 18b) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括5-氟吡啶甲酸或其盐的活化形式、 R^6R^7NH 的胺、第一碱和第二溶剂,以形成式XIII的化合物:



[1088] 或其盐;

[1089] 19) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括式XIII的化合物或其盐的、溴化剂、第二碱、添加剂和第三溶剂,以形成式XIIb的化合物:



[1091] 或其盐;以及

[1092] 20) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括式XIIb的化合物或其盐、酸和第四溶剂,以提供式VIIIb的化合物或其盐,其中 R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,或者 R^6 和 R^7 组合以形成3元至6元N-连接的杂环烷基,任选地具有选自O和S的另外1个至2个杂原子。

[1093] 在一些实施方案中,式VIIIb的化合物或其盐可根据如图6的方案所示的步骤18至20制备。

[1094] 步骤18包括步骤18a和18b。

[1095] 关于步骤18a,本文描述了活化剂、促进剂、第一溶剂、5-氟吡啶甲酸的活化形式和反应温度。关于步骤18b,本文描述了 R^6R^7NH 的胺、第一碱、第二溶剂、式XIII的化合物和反应温度。

[1096] 活化剂可以是氯化剂。在一些实施方案中,氯化剂可以是草酰氯、亚硫酰氯、三氯氧磷(V)、五氯化磷(V)或(氯亚甲基)二甲基氯化铵。在一些实施方案中,活化(或氯化)剂包括草酰氯。在一些实施方案中,5-氟吡啶甲酸的活化形式可以是5-氟吡啶酰氯。

[1097] 活化剂可以是能够活化酸基团(例如,5-氟吡啶甲酸的酸基团)的任何肽偶联试剂,从而与胺(例如,步骤18b中的胺)反应以形成酰胺键(例如,式XIII的酰胺基团)。在一些实施方案中,活化剂可以是1,1'-羰基二咪唑或氯甲酸异丁酯。在一些实施方案中,5-氟吡啶甲酸的活化形式可以是(5-氟吡啶-2-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮或5-氟吡啶(异丁基碳酸)

酸酐。

[1098] 促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或二氯亚甲基-二甲基氯化铵。在一些实施方案中,促进剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,促进剂可以是N,N-二甲基甲酰胺。

[1099] R^6R^7NH 的胺可以是伯胺(例如,乙胺、异丙胺、叔丁胺或环己胺)或仲胺(例如,二乙胺或吗啉)。在一些实施方案中, R^6R^7NH 的胺可以是叔丁胺。

[1100] 可不存在或存在第一碱。当存在碱时,碱可以是叔胺(例如,三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷或N-甲基吗啉)、芳香族胺碱(例如,吡啶)或无机碱(例如,氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯或磷酸三钾)。在一些实施方案中,可不存在第一碱。

[1101] 第一和溶剂第二溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯或二甲苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第二溶剂包括2-甲基四氢呋喃。第二反应混合物(即,步骤18b)可进一步包括水以具有双相反应。在一些实施方案中,第一溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第二溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。第二反应混合物(即,步骤18b)可进一步包括水以具有双相反应。

[1102] 关于 R^6R^7NH 的胺或式XIII的化合物, R^6 和 R^7 如本文所定义和描述。

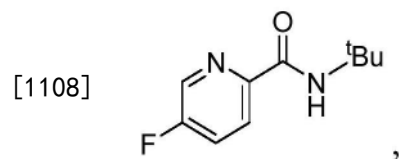
[1103] 在一些实施方案中, R^6 可以是氢或 C_{1-4} 烷基。 C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢或乙基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢。在一些实施方案中, R^6 可以是乙基。

[1104] 在一些实施方案中, R^7 可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。 C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。 C_{3-6} 环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是乙基、异丙基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是叔丁基。

[1105] 在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是乙基、异丙基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢并且 R^7 可以是叔丁基。在一些实施方案中, R^6 可以是乙基;并且 R^7 可以是 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以各自是乙基。

[1106] 在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以组合以形成N-连接的吗啉基。

[1107] 在一些实施方案中,式XIII的化合物可以是具有下式的N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺:



[1109] 或其盐。

[1110] 在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺可作为甲基环己烷中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除甲基环己烷的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺可作为1,4-二氧杂环己烷中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除1,4-二氧杂环己烷的情况下直接用于以下步骤中。在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺可作为甲基环戊基醚中的溶液分离,并且在不纯化和/或去除甲基环戊基醚的情况下直接用于以下步骤中。

[1111] 通常,步骤18a和步骤18b的反应可以在任何合适的温度下进行,例如在5℃至60℃的温度下。在一些实施方案中,步骤18a和步骤18b两者的反应混合物可以在15℃至30℃的温度下。

[1112] 步骤19包括步骤19a和19b。步骤19a包括金属化步骤,并且步骤19b包括溴化步骤。

[1113] 关于步骤19,本文描述了溴化剂、第二碱、添加剂、第三溶剂、式XIIb的化合物和反应温度。

[1114] 在一些实施方案中,式XIII的化合物可以是N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺或其盐。在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺或其盐可以是其在甲基环己烷中的溶液。在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺或其盐可以是其在1,4-二氧杂环己烷中的溶液。在一些实施方案中,N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺或其盐可以是其在甲基环戊基醚中的溶液。

[1115] 溴化剂可以是溴、N-溴代琥珀酰亚胺、二溴三苯基膦、四丁基三溴化铵、三甲基苯基三溴化铵、N-溴乙酰胺、三溴化吡啶鎓、二溴二甲基乙内酰脲、三溴异氰尿酸、N-溴代糖精或1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷。在一些实施方案中,溴化剂包括溴。在一些实施方案中,溴化剂可以是溴。

[1116] 第二碱可以是金属酰胺碱(例如,二异丙基酰胺锂、2,2,6,6-四甲基哌啶氯化镁、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、双(2,2,6,6-四甲基哌啶基)镁或二正丁基锂(2,2,6,6-四甲基哌啶基)镁)、烷基和烯基金属(正丁基锂、异丙基氯化镁、三正丁基锂镁、二正丁基镁,乙基正丁基镁或二仲丁基镁)。在一些实施方案中,碱包括二正丁基镁。在一些实施方案中,碱可以是二正丁基镁。

[1117] 可不存在或存在添加剂。当存在添加剂时,添加剂可以是氯化锂、氯化镧(III)、N,N'-二甲基丙烯脲、N,N,N',N'-四甲基乙二胺或六甲基磷酰胺。在一些实施方案中,可不存在添加剂。

[1118] 第三溶剂可以是醚(四氢呋喃,2-甲基四氢呋喃,甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚或1,4-二氧杂环己烷)、非极性溶剂(例如,环己烷、甲基环己烷或正庚烷)、芳香族溶剂(例如,苯、甲苯或二甲苯)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括甲基环己烷。在一些实施方案中,第三溶剂可以是甲基环己烷。

[1119] 关于式XIIb的化合物, R^6 和 R^7 如本文所定义和描述(也参见章节IV,式XII的化合物)。在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是乙基、异丙基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢并且 R^7 可以是叔丁基。在一些实施方案中, R^6 可以是乙基;并且 R^7 可以是 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以各自是乙基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以组合以形成N-连接的吗啉基。

[1120] 在一些实施方案中,式XI Ib的化合物可以具有式XI Ic:



[1122] 或其盐。

[1123] 通常,溴化反应(即,步骤19)中的金属化步骤(即,步骤19a)可以在任何合适的温度下进行,例如在室温至回流温度的温度下。在一些实施方案中,溴化反应中的金属化步骤的反应混合物可以在30℃至80℃的温度下。通常,溴化反应(即,步骤19)中的溴化步骤(即,步骤19b)可以在任何合适的温度下进行,例如在-40℃至0℃的温度下。在一些实施方案中,溴化反应中的溴化步骤的反应混合物可以在-40℃至-15℃的温度下。

[1124] 关于步骤20,本文描述了酸、第四溶剂和反应温度。

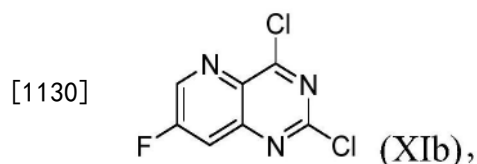
[1125] 酸可以是硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氯酸、高氯酸、硝酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸或邻苯二甲酸。在一些实施方案中,酸包括硫酸。在一些实施方案中,酸可以是硫酸。

[1126] 第四溶剂可以是水。在一些实施方案中,溶剂包括水。

[1127] 通常,水解反应(即,步骤20)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至100℃的温度下。在一些实施方案中,水解反应的反应混合物可以在50℃至100℃的温度下。

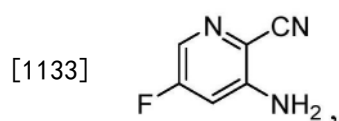
[1128] 9. 式XI b的化合物的制备,途径1

[1129] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式XI b的化合物:



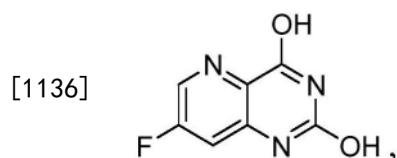
[1131] 或其盐的方法,该方法包括:

[1132] 21) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括2-溴-5-氟吡啶-3-胺或其盐、氰化物源、催化剂和第一溶剂,以形成3-氨基-5-氟吡啶腈:



[1134] 或其盐;

[1135] 22) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括3-氨基-5-氟吡啶腈或其盐,二氧化碳、第一碱和第二溶剂,以形成7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇:



[1137] 或其盐;以及

[1138] 23) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇、氯化剂、第二碱和第三溶剂,以形成式XI b的化合物或其盐。

[1139] 在一些实施方案中,式XI b的化合物可根据如图7A的方案所示的步骤21至23制备。

[1140] 关于步骤21,本文描述了氰化物源、催化剂、第一溶剂和反应温度。

[1141] 氰化物源可以是氰化锌、铁氰化钾、氰化铜(I)、氰化钾、氰化钠、三甲基甲硅烷基氰化物、丙酮氰醇、六亚甲基四胺或氰乙酸乙酯。在一些实施方案中,氰化物源包括氰化锌。在一些实施方案中,氰化物源可以是氰化锌。

[1142] 催化剂可以是具有或不具有叔膦配体的钯催化剂(例如,四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(三苯基膦)二氯化钯(II);双(乙腈)二氯化钯(II)、(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)、钯(π -肉桂基)氯化物二聚体或(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)、具有或不具有二胺或氨基酸配体的铜(I)催化剂(例如,氰化铜(I)、碘化铜(I)、溴化铜(I)或氯化铜(I))或镍(II)催化剂(例如,(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)NiCl(邻甲苯基)或反式-氯-(2-萘基)-双(三苯基膦基)镍(II))。在一些实施方案中,催化剂包括四(三苯基膦)钯(0)。在一些实施方案中,催化剂可以是四(三苯基膦)钯(0)。

[1143] 第一溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或N,N-二甲基乙酰胺)、醚(例如,1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)、醇(例如,甲醇、乙醇、1-丁醇或2丙醇)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或苯甲醚)或它们的组合。第一溶剂可进一步包括水。在一些实施方案中,第一溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,第一溶剂可以是N,N'-二甲基甲酰胺。

[1144] 通常,氰化反应(即,步骤21)可以在任何合适的温度下进行,例如在40℃至140℃的温度下。在一些实施方案中,氰化反应的反应混合物可以在80℃至110℃的温度下。

[1145] 关于步骤22,本文描述了第一碱、第二溶剂和反应温度。

[1146] 第一碱可以是1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、四甲基胍、1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)或叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)磷烯。在一些实施方案中,第一碱包括1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。在一些实施方案中,第一碱可以是1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[1147] 第二溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜或环丁砜)、芳香族胺碱(例如,吡啶、2,6-二甲基吡啶或三甲基吡啶)、醚(例如,1,4-二氧杂环己烷或环戊基甲基醚)、氯化溶剂(例如,1,2-二氯乙烷或氯苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或三氟甲苯等)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,第二溶剂可以是N,N'-二甲基甲酰胺。

[1148] 通常,环化反应(即,步骤22)可以在任何合适的温度下进行,例如在40℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,环化反应的反应混合物可以在40℃至60℃的温度下。

[1149] 关于步骤23,本文描述了氯化剂、第二碱、第三溶剂和反应温度。

[1150] 氯化剂可以是三氯氧磷、氯化磷(V)或二氯化三苯基膦。在一些实施方案中,氯化剂包括三氯氧磷。在一些实施方案中,氯化剂可以是三氯氧磷。

[1151] 可存在或不存在第二碱。当存在第二碱时,第二碱可以是叔胺(例如,三乙胺、三正丁胺、N,N-二异丙基乙胺、二甲基苯胺或二乙基苯胺)或芳香族胺碱(例如,吡啶、2,6-二甲基吡啶或三甲基吡啶)。在一些实施方案中,第二碱包括N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方

案中,第二碱可以是N,N-二异丙基乙胺。

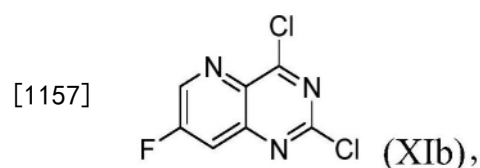
[1152] 可不存在第三溶剂并且氯化反应可在纯三氯氧磷中进行。当存在第三溶剂时,第三溶剂可以是芳香族溶剂(例如,甲苯或二甲苯)、芳香族胺溶剂(例如,二乙基苯胺)、氯化溶剂(例如,氯苯)或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括甲苯。在一些实施方案中,第三溶剂可以是甲苯。

[1153] 通常,氯化反应(即,步骤23)可以在任何合适的温度下进行,例如在50℃至140℃的温度下。在一些实施方案中,氯化反应的反应混合物可以在80℃至120℃的温度下。

[1154] 10. 式XIb的化合物的制备,途径2

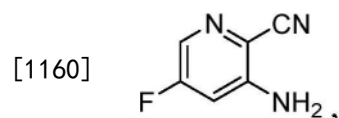
[1155] 在一些实施方案中,上述步骤22可用步骤24和25替代,如图7B的方案所示。

[1156] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式XIb的化合物:



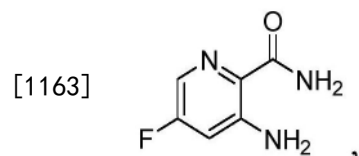
[1158] 或其盐的方法,该方法包括:

[1159] 21) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括2-溴-5-氟吡啶-3-胺或其盐、氰化物源、催化剂和第一溶剂,以形成3-氨基-5-氟吡啶腈:



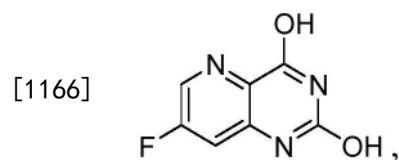
[1161] 或其盐;

[1162] 24) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括3-氨基-5-氟吡啶腈或其盐、氧化剂、第一碱和第二溶剂,以形成3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺:



[1164] 或其盐;

[1165] 25) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺或其盐、环化试剂和第三溶剂,以形成7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇:



[1167] 或其盐;以及

[1168] 23) 形成第四反应混合物,该第四反应混合物包括7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇或其盐、氯化剂、第二碱和第四溶剂,以形成式XIb的化合物或其盐。

[1169] 步骤21和23在上文制备式XIb的化合物(途径1)中进行了描述。

[1170] 关于步骤24,本文描述了氧化剂、第一碱、第二溶剂和反应温度。

[1171] 氧化剂可以是过氧化氢、过氧化氢尿素加合物、过氧化锂、过氧化苯甲酰或叔丁基

过氧化物。在一些实施方案中,氧化剂包括过氧化氢。在一些实施方案中,氧化剂可以在水性溶液中。在一些实施方案中,氧化剂可以是过氧化氢的水性溶液。在一些实施方案中,氧化剂可以是过氧化氢。

[1172] 第一碱可以是碱性碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯);或碱性氢氧化物(例如,氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铵)。在一些实施方案中,第一碱包括碳酸钾。在一些实施方案中,第一碱可以是碳酸钾。

[1173] 第二溶剂可以是极性非质子溶剂(例如,N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺或二甲基亚砜)、醇(例如,甲醇、乙醇或叔丁醇)、1,4-二氧杂环己烷、水或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括二甲基亚砜。在一些实施方案中,第二溶剂可以是二甲基亚砜。

[1174] 通常,氧化反应(即,步骤24)可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至120℃的温度下。在一些实施方案中,氧化反应的反应混合物可以在20℃至40℃的温度下。

[1175] 步骤24的氧化反应可用使用矿物酸的水解反应替代。在一些实施方案中,3-氨基-5-氟吡啶腈或其盐可通过矿物酸例如硫酸进行水解,以形成3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺或其盐。

[1176] 关于步骤25,本文描述了环化试剂、第三溶剂和反应温度。

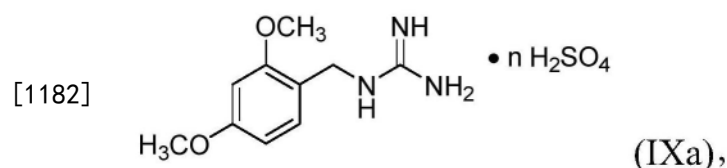
[1177] 环化试剂可以是三光气、1,1'-羰基二咪唑、光气、双光气、碳酸二苯酯或氰酸钠。在一些实施方案中,环化试剂包括三光气。在一些实施方案中,环化试剂可以是三光气。

[1178] 第三溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷);芳香族溶剂(例如,甲苯或二甲苯)、极性非质子溶剂(例如,乙腈、丙腈或正丁基腈)、有机酸(例如,乙酸或氯乙酸)或它们的组合。在一些实施方案中,第三溶剂包括1,4-二氧杂环己烷。在一些实施方案中,第三溶剂可以是1,4-二氧杂环己烷。

[1179] 通常,步骤25的环化反应可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,环化反应的反应混合物可以在90℃至110℃的温度下。

[1180] 11. 式IXa的制备

[1181] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式IXa的化合物的方法:



[1183] 该方法包括形成鸟苷酸化反应混合物,该鸟苷酸化反应混合物包括鸟苷酸化试剂、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺、碱、添加剂和溶剂,以形成式IXb的化合物,其中n可以是0至1。

[1184] 鸟苷酸化试剂可以是硫脲、1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐、氨基氰、N,N-二-叔丁氧基羰基-1H-吡唑-1-甲脒、N,N-二-叔丁氧基羰基-硫脲、S-C₁₋₆烷基异硫脲(例如,S-甲基异硫脲、S-乙基异硫脲、S-丁基异硫脲、S-叔丁基-异硫脲或S-己基异硫脲)或它们的盐。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂包括S-C₁₋₆烷基异硫脲。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂包括S-甲基异硫脲。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂包括S-甲基异硫脲半硫酸盐。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂可以是S-C₁₋₆烷基异硫脲。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂可以是S-甲

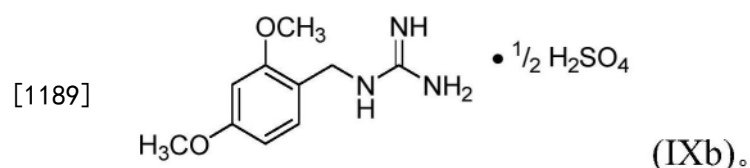
基异硫脲。在一些实施方案中,鸟苷酸化试剂可以是S-甲基异硫脲半硫酸盐。

[1185] 可不存在或存在碱。当存在碱时,碱可以是叔胺(例如,三乙胺、三正丁胺或N,N-二异丙基乙胺)。在一些实施方案中,可不存在碱。

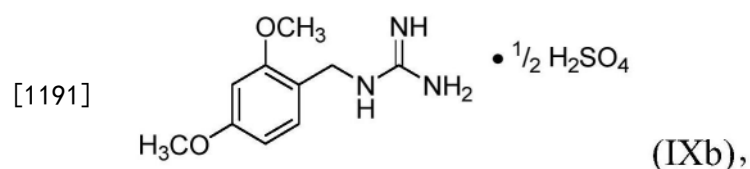
[1186] 可不存在或存在添加剂。当存在添加剂时,添加剂可以是路易斯酸(例如,三-二甲基氨基-铝二聚体或三氟甲磺酸铟)。在一些实施方案中,可不存在添加剂。

[1187] 溶剂可以是醚(例如,四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或环戊基甲基醚等)、醇(例如,甲醇、乙醇、正丁醇、2-甲基丁-2-醇或异丙醇)、水、极性非质子溶剂(N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜或环丁砜)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或氯仿)或它们的组合。在一些实施方案中,溶剂包括N-甲基-2-吡咯烷酮。在一些实施方案中,溶剂可以是N-甲基-2-吡咯烷酮。

[1188] 在一些实施方案中,式IXa的化合物可以具有式IXb:



[1190] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备式IXb的化合物的方法:

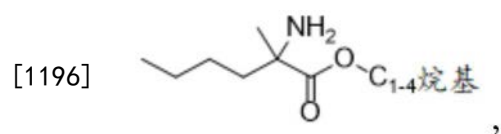


[1192] 该方法包括形成鸟苷酸化反应混合物,该鸟苷酸化反应混合物包括S-甲基异硫脲半硫酸盐、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺和N-甲基-2-吡咯烷酮,以形成式IXb的化合物。

[1193] 通常,鸟苷酸化反应可以在任何合适的温度下进行,例如在20℃至130℃的温度下。在一些实施方案中,鸟苷酸化反应的反应混合物可以在50℃至110℃的温度下。

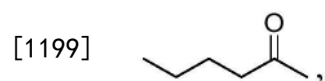
[1194] 12.通过2-氨基-2-甲基己腈制备2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯

[1195] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于制备2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯:

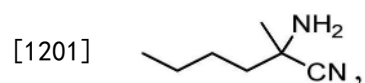


[1197] 或其盐的方法,该方法包括:

[1198] 1) 形成第一反应混合物,该第一反应混合物包括具有下式的己-2-酮:



[1200] 氰化物、任选地第一酸、干燥剂、任选地添加剂和第一溶剂,以形成具有下式的2-氨基-2-甲基己腈:



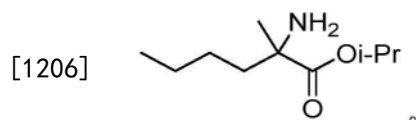
[1202] 或其盐;

[1203] 2a) 形成第二反应混合物,该第二反应混合物包括2-氨基-2-甲基己腈或其盐的、

C₁₋₄烷基醇、第二酸和水,以形成2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的盐;以及

[1204] 2b) 形成第三反应混合物,该第三反应混合物包括2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯的盐、碱和第二溶剂,以形成呈中性形式的2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯。

[1205] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯可以是具有下式的2-氨基-2-甲基己酸异丙酯:



[1207] 在一些实施方案中,可根据如图13的方案中所示的步骤制备2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。

[1208] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯或其盐中的C₁₋₄烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸C₁₋₄烷基酯或其盐中的C₁₋₄烷基可以是异丙基。

[1209] 在一些实施方案中,关于步骤1,本文描述了氰化物、第一酸、干燥剂、添加剂、第一溶剂和反应温度。

[1210] 在一些实施方案中,氰化物可以是氰化氢、氰化钠、氰化钾、氰化铵、三甲基甲硅烷基氰化物、叔丁基二甲基甲硅烷基氰化物、六氰铁(III)酸钾、六氰合铁(II)酸钾、亚铁氰化钠、丙酮氰醇、三苯基乙腈、氰基甲酸乙酯、氰基磷酸二乙酯、乙酰氰化物或它们的组合。在一些实施方案中,氰化物包括氰化钠。在一些实施方案中,氰化物可以是氰化钠。

[1211] 在一些实施方案中,不存在第一酸。在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括第一酸。第一酸可以是氯化铵,对甲苯磺酸、草酸、甲酸、乙酸、盐酸胍、氰尿酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。在一些实施方案中,酸包括氯化铵。在一些实施方案中,酸可以是氯化铵。

[1212] 在一些实施方案中,干燥剂可以是硫酸镁、硫酸钠、原甲酸三烷基酯(例如,原甲酸三甲基酯)、共沸去除水(例如,迪安-斯达克分水器)或分子筛。在一些实施方案中,干燥剂包括硫酸镁。

[1213] 在一些实施方案中,不存在添加剂。在一些实施方案中,第一反应混合物进一步包括添加剂。在一些实施方案中,添加剂可以是路易斯酸,包括三氟甲磺酸铟(III)、三氟化硼合乙醚、碘化锌、亚氯酸锂、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐、氯化铋、溴化镁、氯化钆(III)或它们的组合。

[1214] 在一些实施方案中,第一溶剂可以是醇(例如,甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丁醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇或三氟乙醇)、烃溶剂(例如,正庚烷、己烷、环己烷或甲基环己烷)、极性非质子溶剂(例如,乙腈、丙腈或丁腈)、有机酸(例如,乙酸、甲酸或三氟乙酸)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或氯苯)、芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯、硝基苯、三氟甲苯或氟苯)、水或它们的组合。在一些实施方案中,第一溶剂包括甲醇。在一些实施方案中,第一溶剂可以是甲醇。

[1215] 通常,第一反应(即,步骤1)可以在任何合适的温度下进行。例如,第一反应混合物可以在0℃至70℃的温度下。在一些实施方案中,第一反应混合物可以在0℃至40℃的温度下。

[1216] 在一些实施方案中,步骤2包括两个步骤,如步骤2a和2b中所述。

[1217] 在一些实施方案中,关于步骤2a,本文描述了 C_{1-4} 烷基醇、第二酸、2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐和反应温度。

[1218] 在一些实施方案中, C_{1-4} 烷基醇可以是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇或叔丁醇。在一些实施方案中, C_{1-4} 烷基醇包括甲醇。在一些实施方案中, C_{1-4} 烷基醇可以是甲醇。

[1219] 在一些实施方案中,第二酸可以是矿物酸(例如,硫酸、盐酸、磷酸、氯磺酸、发烟硫酸、氟磺酸或氟锑酸)、有机酸(例如,甲磺酸或三氟甲磺酸)或它们的组合。在一些实施方案中,第二酸包括硫酸。在一些实施方案中,第二酸可以是硫酸。

[1220] 在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐可以是硫酸盐、盐酸盐、磷酸盐、氯磺酸盐、发烟硫酸盐、氟磺酸盐、氟锑酸盐、甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐可以是硫酸盐。在一些实施方案中,2-氨基-2-甲基己酸 C_{1-4} 烷基酯的盐可以是2-氨基-2-甲基己酸异丙酯硫酸盐。

[1221] 通常,第二反应(即,步骤2a)可以在任何合适的温度下进行。例如,第二反应混合物可以在50℃至150℃的温度下。在一些实施方案中,第二反应混合物可以在70℃至100℃的温度下。

[1222] 在一些实施方案中,关于步骤2b,本文描述了碱、第二溶剂和反应温度。

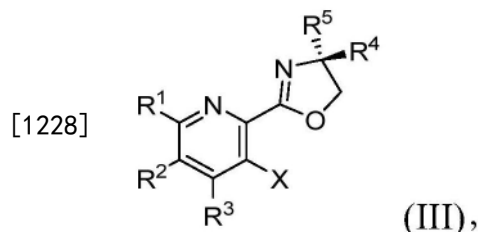
[1223] 在一些实施方案中,碱可以是无机碱(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸三钠或磷酸三钾)、有机碱(例如,乙酸钠、乙酸钾、甲醇钠、叔丁醇钠或叔丁醇钾)或它们的组合。在一些实施方案中,碱包括氢氧化钠。在一些实施方案中,碱可以是氢氧化钠。在一些实施方案中,碱可以在水性溶液中。在一些实施方案中,碱包括氢氧化钠的水性溶液。在一些实施方案中,碱可以是氢氧化钠的水性溶液。

[1224] 在一些实施方案中,第二溶剂可以是芳香族溶剂(例如,甲苯、二甲苯或三氟甲苯)、醚(例如,二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷)、氯化溶剂(例如,二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)或它们的组合。在一些实施方案中,第二溶剂包括2-甲基四氢呋喃。在一些实施方案中,第二溶剂可以是2-甲基四氢呋喃。

[1225] 通常,第三反应(即,步骤2b)可以在任何合适的温度下进行。例如,第三反应混合物可以在0℃至40℃的温度下。在一些实施方案中,第三反应混合物可以在20℃至30℃的温度下。

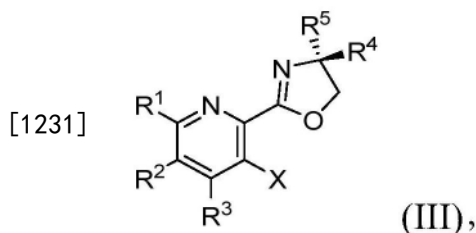
[1226] IV. 化合物

[1227] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式III的化合物:



[1229] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是F、Cl、Br、I或OTs。

[1230] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式III的化合物:



[1232] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是Cl、Br、I或OTs。

[1233] 在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-3} 烷基可以是甲基、乙基、丙基或异丙基。 C_{1-3} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在一些实施方案中, R^2 可以是F,并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。

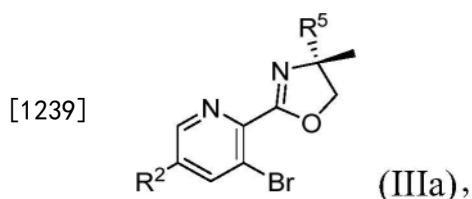
[1234] 在一些实施方案中, R^4 可以是氢。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基。

[1235] 在一些实施方案中, R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中, R^5 可以是正丁基。

[1236] 在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丁基。

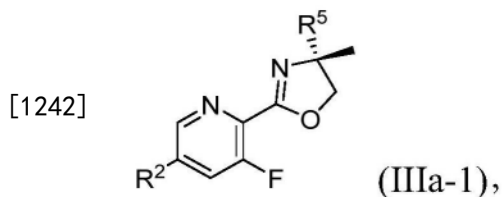
[1237] 在一些实施方案中,X可以是F、Br、I或OTs。在一些实施方案中,X可以是Br、I或OTs。在一些实施方案中,X可以是Br。在一些实施方案中,X可以是F。

[1238] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIa:



[1240] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

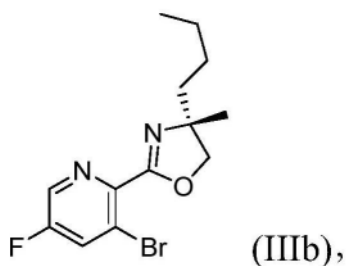
[1241] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIa-1:



[1243] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[1244] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIb:

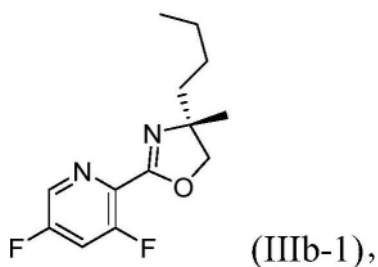
[1245]



[1246] 或其盐。

[1247] 在一些实施方案中,式III的化合物可以具有式IIIb-1:

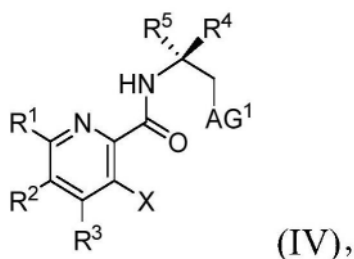
[1248]



[1249] 或其盐。

[1250] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式IV的化合物:

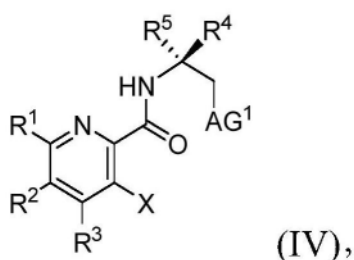
[1251]



[1252] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;X可以是F、Cl、Br、I或OTs;并且 AG^1 可以是Cl、Br、 OSO_3H 、 OSO_3^- 、OMs、OTs或OTf。

[1253] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式IV的化合物:

[1254]



[1255] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;X可以是Cl、Br、I或OTs;并且 AG^1 可以是Cl、Br、OMs、OTs或OTf。

[1256] 在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-3} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基。 C_{1-3} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1

和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在一些实施方案中, R^2 可以是F,并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。

[1257] 在一些实施方案中, R^4 可以是氢。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基。

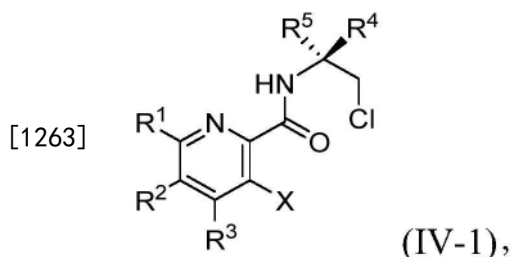
[1258] 在一些实施方案中, R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中, R^5 可以是正丁基。

[1259] 在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中, R^4 可以是甲基;并且 R^5 可以是正丁基。

[1260] 在一些实施方案中,X可以是F、Br、I或OTs。在一些实施方案中,X可以是Br、I或OTs。在一些实施方案中,X可以是Br。在一些实施方案中,X可以是F。

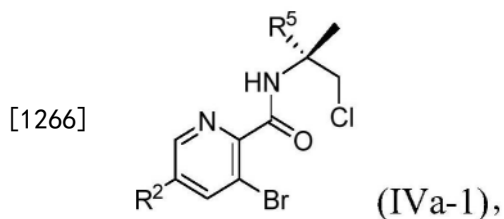
[1261] 在一些实施方案中, AG^1 可以是Cl。在一些实施方案中, AG^1 可以是Br。在一些实施方案中, AG^1 可以是OMs、OTs或OTf。在一些实施方案中, AG^1 可以是 OSO_3H 或 OSO_3^- 。

[1262] 在一些实施方案中,式IV的化合物可以具有式IV-1:



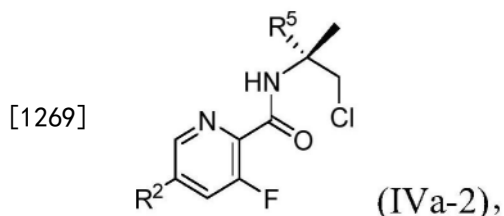
[1264] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和X如本文所定义和描述。

[1265] 在一些实施方案中,式IV-1的化合物可以具有式IVa-1:



[1267] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

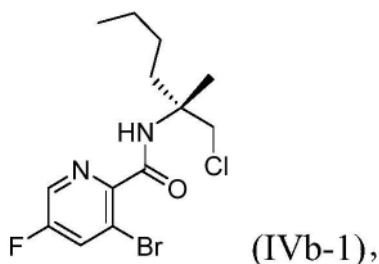
[1268] 在一些实施方案中,式IV-2的化合物可以具有式IVa-1:



[1270] 或其盐,其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[1271] 在一些实施方案中,式IV-1的化合物可以具有式IVb-1:

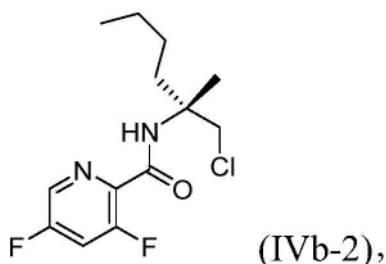
[1272]



[1273] 或其盐。

[1274] 在一些实施方案中,式IV-2的化合物可以具有式IVb-1:

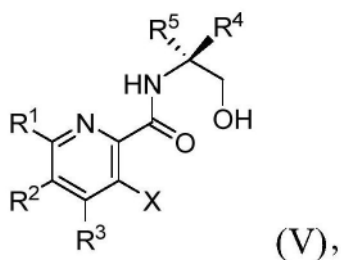
[1275]



[1276] 或其盐。

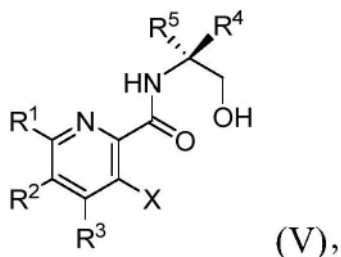
[1277] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式V的化合物:

[1278]

[1279] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是F、Cl、Br、I或OTs。

[1280] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式V的化合物:

[1281]

[1282] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R^4 可以是氢或甲基; R^5 可以是 C_{3-6} 烷基;并且X可以是Cl、Br、I或OTs。[1283] 在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-3} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基。 C_{1-3} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基或异丙氧基。

基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基；并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在一些实施方案中， R^2 可以是F，并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。

[1284] 在一些实施方案中， R^4 可以是氢。在一些实施方案中， R^4 可以是甲基。

[1285] 在一些实施方案中， R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中， R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中， R^5 可以是正丁基。

[1286] 在一些实施方案中， R^4 可以是甲基；并且 R^5 可以是 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中， R^4 可以是甲基；并且 R^5 可以是正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中， R^4 可以是甲基；并且 R^5 可以是正丁基。

[1287] 在一些实施方案中，X可以是F、Br、I或OTs。在一些实施方案中，X可以是Br、I或OTs。在一些实施方案中，X可以是Br。在一些实施方案中，X可以是F。

[1288] 在一些实施方案中，式V的化合物不是

[1289] 3-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

[1290] 3-溴-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

[1291] 3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

[1292] 3-溴-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

[1293] 3,6-二氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

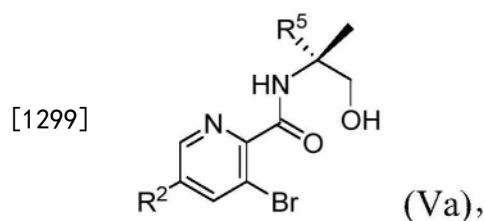
[1294] 3,6-二氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺、

[1295] 3,4,5-三氯-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡啶酰胺、

[1296] 3,6-二氯-N-(1-羟基-4,4-二甲基戊-2-基)吡啶酰胺或

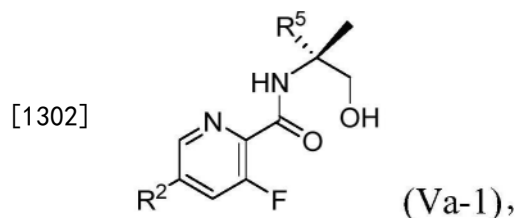
[1297] 3,4,5-三氯-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)吡啶酰胺。

[1298] 在一些实施方案中，式Va的化合物可以具有式V：



[1300] 或其盐，其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

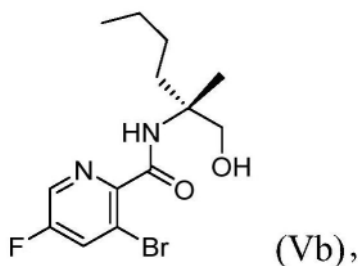
[1301] 在一些实施方案中，式Va-1的化合物可以具有式V：



[1303] 或其盐，其中 R^2 和 R^5 如本文所定义和描述。

[1304] 在一些实施方案中，式V的化合物可以具有式Vb：

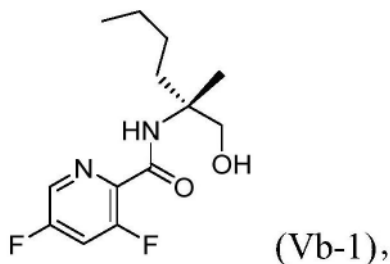
[1305]



[1306] 或其盐。

[1307] 在一些实施方案中,式Vb-1的化合物可以具有式V:

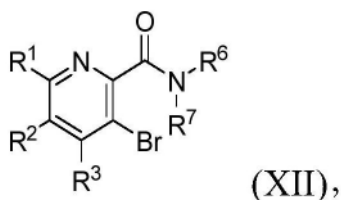
[1308]



[1309] 或其盐。

[1310] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式XII的化合物:

[1311]



[1312] 或其盐,其中

[1313] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且[1314] R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,或者[1315] R^6 和 R^7 组合以形成3元至6元N-连接的杂环烷基,任选地具有选自O和S的另外的1个至2个杂原子,[1316] 前提条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 中的至少一者可以是F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

[1317] 在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-3} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基。 C_{1-3} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自独立地是氢、F、Cl、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。在一些实施方案中, R^2 可以是Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基;并且 R^1 和 R^3 可各自是氢。在一些实施方案中, R^1 和 R^3 可各自是氢,并且 R^2 可以是F。

[1318] 在一些实施方案中, R^6 可以是氢或 C_{1-4} 烷基。 C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢或乙基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢。在一些实施方案中, R^6 可以是乙基。

[1319] 在一些实施方案中, R^7 可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。 C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、正

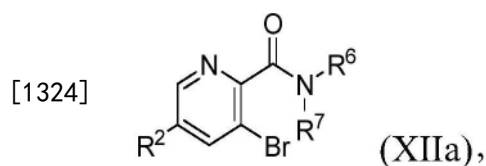
丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。 C_{3-6} 环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是乙基、异丙基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^7 可以是叔丁基。

[1320] 在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是乙基、异丙基、叔丁基或环己基。在一些实施方案中, R^6 可以是氢并且 R^7 可以是叔丁基。在一些实施方案中, R^6 可以是乙基;并且 R^7 可以是 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以各自是乙基。

[1321] 在一些实施方案中, R^6 和 R^7 可以组合以形成N-连接的吗啉基。

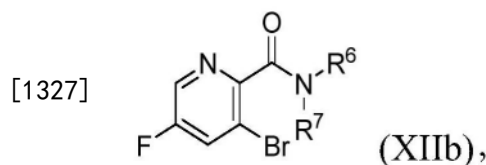
[1322] 在一些实施方案中, R^1 和 R^3 可以各自是氢; R^2 可以是F; R^6 可以是氢;并且 R^7 可以是叔丁基。

[1323] 在一些实施方案中,式XII的化合物可以具有式XIIa:



[1325] 或其盐,其中 R^2 、 R^6 和 R^7 如本文所定义和描述。

[1326] 在一些实施方案中,式XII的化合物可以具有式XIIb:



[1328] 或其盐,其中 R^6 和 R^7 如本文所定义和描述。

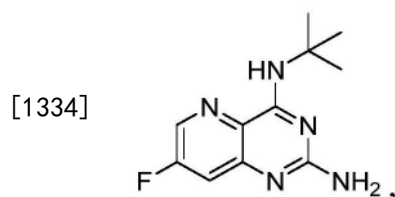
[1329] 在一些实施方案中,式XII的化合物可以具有式XIIc:



[1331] 或其盐。

[1332] 在一些实施方案中,式XII的化合物不是3-溴-N-(叔丁基)吡啶酰胺或3,5-二溴-N-(叔丁基)吡啶酰胺。

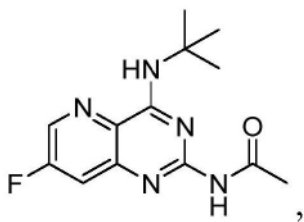
[1333] 在一些实施方案中,式XVIII的化合物可以具有下式:



[1335] 或其盐。

[1336] 在一些实施方案中,式XVIII的化合物可以具有下式:

[1337]

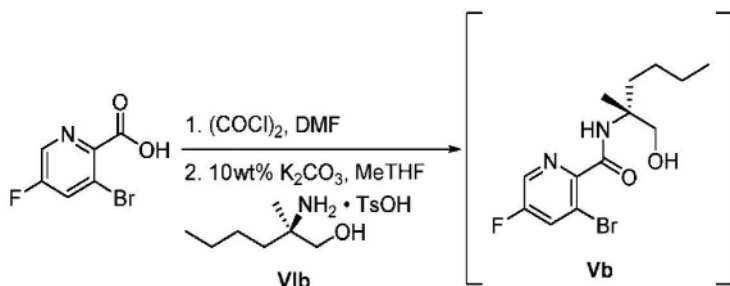


[1338] 或其盐。

[1339] V. 实施例

[1340] 实施例1: (R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(式Vb的化合物)的制备

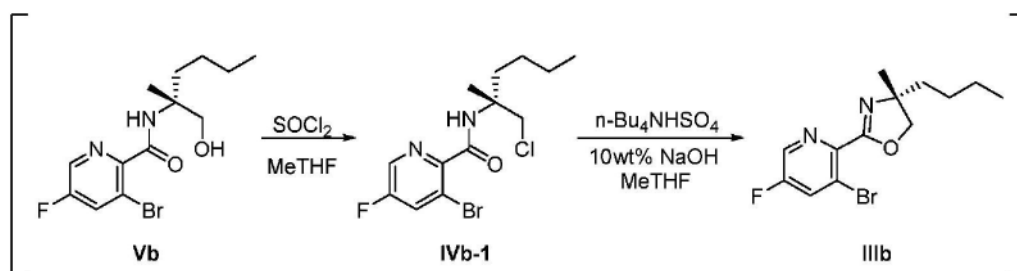
[1341]



[1342] 在约15分钟内,向含有3-溴-5-氟吡啶甲酸(比例因子,1.00当量)和N,N-二甲基甲酰胺(0.1当量)的2-甲基四氢呋喃(10体积)的反应容器中加入草酰氯(1.1当量)。将混合物在约20℃下老化。在大约30分钟内,将酸性氯化物混合物转移到含有(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇4-甲基苯磺酸盐(1.0当量)和碳酸钾(3.0当量)的水(10体积)的第二反应器中。将反应混合物在约20℃下老化。停止搅拌并且使相分离。排出水性层,并用水(5体积)洗涤有机物。将最终有机层共沸干燥,并且通过添加2-甲基四氢呋喃将体积调节至约10体积。然后分离式Vb的化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.61(d, J=2.5Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86(br s, 1H), 4.82(t, J=5.6Hz, 1H), 3.53(dd, J=10.7, 5.7Hz, 1H), 3.46(dd, J=10.7, 5.6Hz, 1H), 1.77(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.32-1.22(m, 4H), 1.27(s, 3H), 0.88(m, 3H)。

[1343] 实施例2: (R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑(式IIIb的化合物)的制备

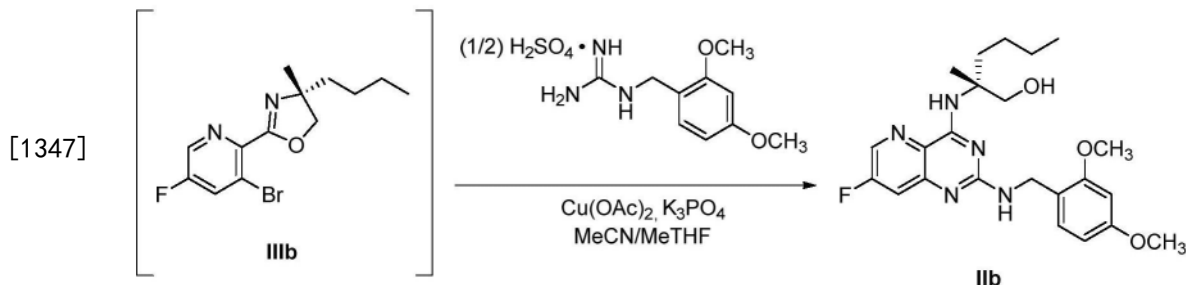
[1344]



[1345] 在大约15分钟内,将亚硫酸氯(1.2当量)加入含有式Vb的化合物(1.0当量,由实施例1制备)的2-甲基四氢呋喃(10体积)的溶液的反应容器中。将混合物在约50℃下老化。将内容物调节至约10℃,并用10wt%氢氧化钠水溶液和水洗涤反应混合物。向式IVb-1的化合物的有机溶液中加入n-Bu₄HSO₄(0.1当量),随后加入10wt%氢氧化钠水溶液(3.5体积)。将内容物调节至约35℃,并在该温度下老化。将内容物调节至约20℃,并停止搅拌并使层分

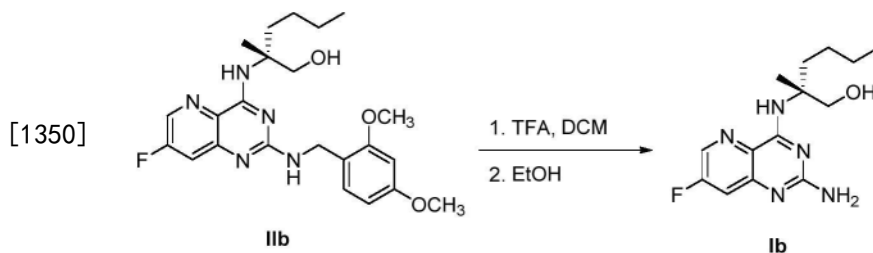
离。排出水层,并用水洗涤有机层。在共沸干燥后,分离式IIIb的化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.5, 2.5Hz, 1H), 4.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1346] 实施例3: (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(式IIb的化合物)的制备



[1348] 向反应容器中加入DMB-NHC(=NH)NH₂·1/2H₂SO₄(1.2当量)、乙酸铜(II)(0.15当量)、磷酸三钾(4当量)和乙腈(6.6体积),并在约20℃下搅拌。将式IIIb(1.0当量,比例因子)的化合物在2-甲基四氢呋喃(3.3体积)中的溶液加入反应器中。将反应混合物加热至回流大约4小时。将内容物冷却至约20℃,加入2-甲基四氢呋喃(5体积)和5wt%乙二胺四乙酸二钠盐二水合物(10体积)的水性溶液,并将混合物搅拌大约30分钟。使相分离,并分配水相。进一步用5wt%乙二胺四乙酸二钠盐二水合物的水溶液、10wt%碳酸钾和水洗涤有机物。将溶剂交换为乙腈,并将内容物加热至回流。在大约3小时内将混合物冷却至约45℃,然后在大约5小时内冷却至约0℃并在约0℃下保持大约7小时。过滤所得浆液,并用乙腈(2.5体积)洗涤滤饼并干燥,以提供式IIb的化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, J=2.53Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, J=13.3, 6.8Hz, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)。

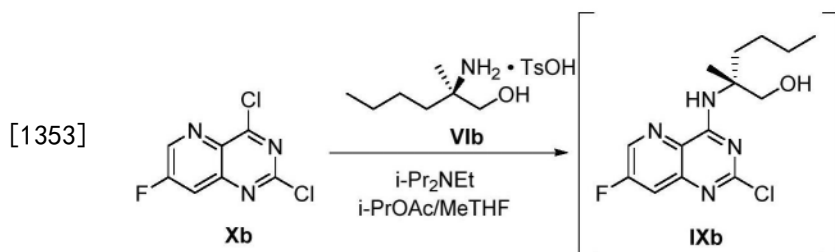
[1349] 实施例4: (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(式Ib的化合物)的制备



[1351] 向反应容器中加入式IIb的化合物(1.0当量,比例因子)和二氯甲烷(2体积),并搅拌内容物。以将内部温度维持在约30℃下的速率将三氟乙酸(7.8当量)加入容器中。将反应混合物加热至约30℃并老化大约8小时。将内容物冷却至20℃。加入乙醇(3.2体积),并将内容物老化大约14小时。过滤浆液并用乙醇洗涤残余物。将滤液加入反应容器中并浓缩至大约3体积。将内容物冷却至约20℃,并将乙醇(1.3体积)和水(1.0体积)加入反应容器中。添加50wt%氢氧化钠水溶液将pH调节至约12。将内容物冷却至约20℃,并在约30分钟内加入水(3体积)。在大约2小时内将内容物进一步冷却至约0℃,并在该温度下老化约2小时。过滤

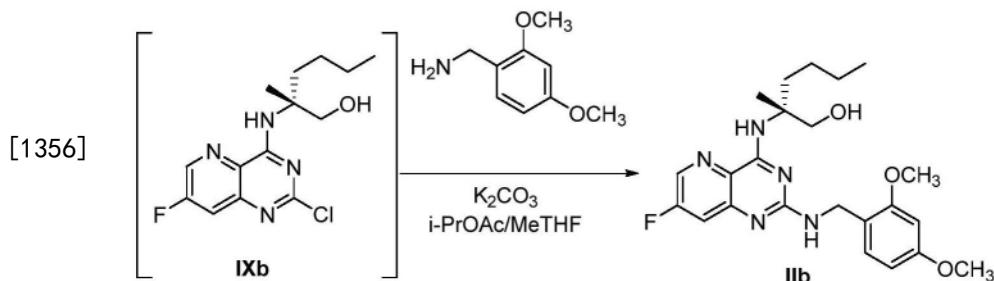
浆液并用乙醇和水的混合物洗涤湿滤饼,并干燥,以提供式Ib的化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.23 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.25 (dd, J=10.0, 2.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.74 (d, J=11.5Hz, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1352] 实施例5: (R)-2-((2-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(式IXb的化合物)的制备



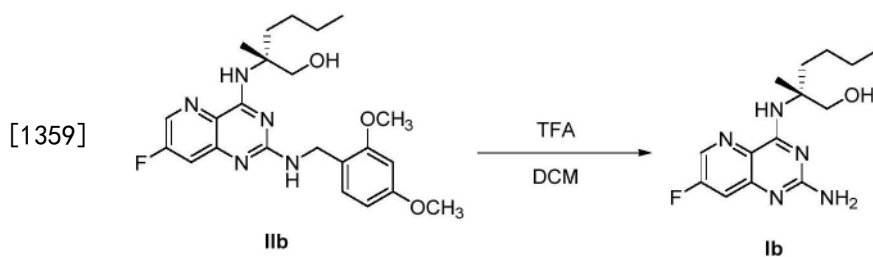
[1354] 向反应容器中加入式Xb的化合物(比例因子,1.0当量)、式VIb的化合物(1.0当量)、2-甲基四氢呋喃(3体积)、乙酸异丙酯(7体积)和N,N-二异丙基乙胺(2.2当量)。搅拌反应混合物并加热至约80℃,持续大约6小时。将反应混合物冷却至约40℃,然后用10wt%碳酸钾水溶液(12体积)和水(10体积)洗涤。分离式IXb的化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J=9.6Hz, 2.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.72 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.50 (d, J=10.9Hz, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 3H)。

[1355] 实施例6: (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(式IIb的化合物)的制备



[1357] 向反应容器中加入式IXb的化合物(1.0当量,由实施例5制备)作为2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯中的溶液。将碳酸钾(1.4当量)和2,4-二甲氧基苄胺(2.0当量)加入反应容器中。将反应混合物加热至约70℃,持续大约16小时。将反应混合物冷却至约35℃,并用水(10体积)、5wt%乙酸水溶液(10体积)、10wt%碳酸钾水溶液(10体积)和水(10体积)洗涤。将有机层浓缩至约7体积,加入式IIb的粗制化合物(0.5wt%),并将混合物搅拌大约1小时。在大约2小时内加入正庚烷(17体积),然后在大约1小时内将浆液冷却至约20℃并搅拌大约1小时。过滤浆液并用正庚烷(2.1体积)和乙酸异丙酯(0.85体积)的混合物洗涤滤饼,并干燥,以提供式IIb的化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 7H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)。

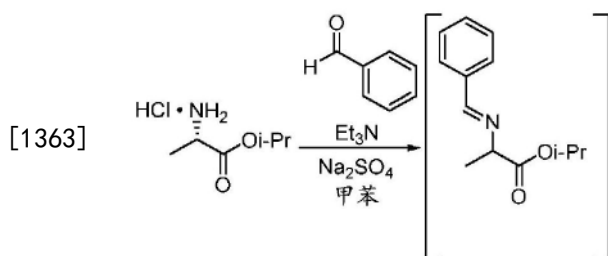
[1358] 实施例7: (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(式Ib的化合物)的制备



[1360] 向反应容器中加入式IIb的化合物(1.0当量,比例因子)和二氯甲烷(13体积),并搅拌内容物。以将内部温度维持在约40℃下的速率将三氟乙酸(9.7当量)加入容器中。将反应混合物加热至约40℃并老化大约3小时。将内容物冷却至25℃。加入乙醇(4.0体积),并将内容物老化大约24小时。过滤浆液并用二氯甲烷洗涤滤饼。将滤液加入反应容器中,并加入水(6.8体积)、乙酸乙酯(13.5体积)和30wt%氢氧化钠水溶液(3.2体积),并在搅拌下将内容物加热至约40℃。分配水层,并用4.5wt%碳酸氢钠水溶液(5.0体积)和水(5.0体积)洗涤有机层。从乙酸乙酯中共沸干燥后,将内容物加热至约80℃并老化大约30分钟。在大约1小时内将内容物冷却至约20℃。过滤浆液并用乙酸乙酯(5体积)洗涤湿滤饼,以提供式Ib的化合物。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.23(d,J=2.5Hz,1H),7.25(dd,J=10.0,2.5Hz,1H),3.92(d,J=11.5Hz,1H),3.74(d,J=11.5Hz,1H),2.08-1.81(m,2H),1.46(s,3H),1.35-1.29(m,4H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

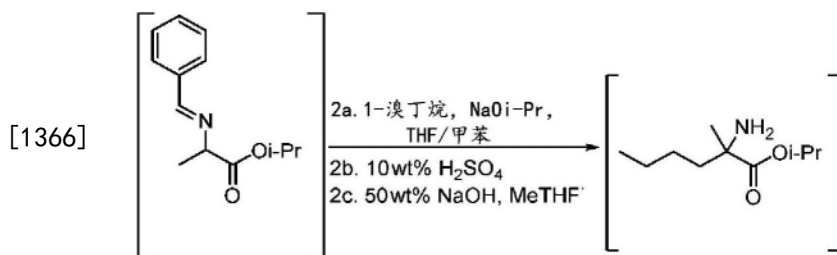
[1361] 实施例8:根据图3A制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇对甲苯磺酸盐(式VIb的化合物)

[1362] 步骤-1:(E)-2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯的制备



[1364] 向反应容器中加入L-丙氨酸异丙酯的HCl盐(1.0当量,比例因子)和甲苯(5体积),并在约20℃下搅拌内容物。将三乙胺(1.5当量)、硫酸钠(0.6当量)和苯甲醛(1.01当量)加入反应容器中。将浆液在约20℃下搅拌大约20小时。过滤浆液并用甲苯(2体积)洗涤滤饼。然后分离(E)-2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.81-7.73(m,2H),7.53-7.39(m,3H),4.93(hept,J=6.2Hz,1H),4.14(q,J=6.7Hz,1H),1.38(d,J=6.7Hz,3H),1.17(dd,J=12.3,6.2Hz,6H)。

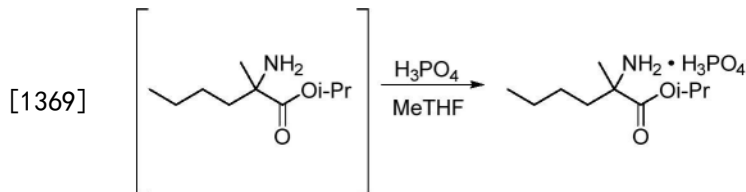
[1365] 步骤-2:2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的制备



[1367] 向反应容器中加入(E)-2-(亚苄基氨基)丙酸异丙酯(1.0当量,由实施例8制备)的

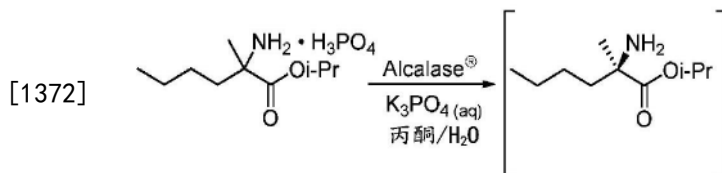
甲苯 (7 体积)。将 1-溴丁烷 (1.2 当量) 加入反应容器中, 并将内容物加热至约 40℃。将异丙醇钠 (1.2 当量, 在四氢呋喃中 20% wt/wt) 加入反应容器中, 并将反应混合物搅拌大约 4 小时。将反应混合物冷却至约 15℃, 并将 10wt% 硫酸水溶液 (1.2 当量) 加入反应容器中。将混合物在约 20℃ 下搅拌大约 1 小时。使相分离, 并分配水层。用水 (2 体积) 洗涤有机层。将合并的水层加入单独的反应容器中, 并用 2-甲基四氢呋喃 (5 体积) 和 50wt% 氢氧化钠水溶液 (2.5 当量) 萃取。分离 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.86 (hept, J=6.3Hz, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1368] 步骤-3: 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯盐的制备



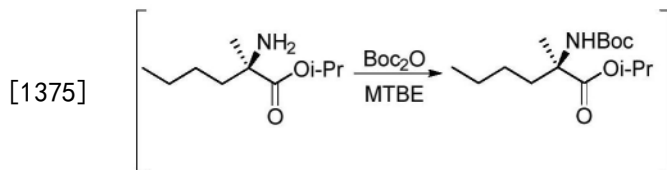
[1370] 向含有 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯 (1.0 当量, 比例因子) 的 2-甲基四氢呋喃 (8 体积) 的反应容器中加入 85wt% 磷酸水溶液 (1.05 当量) 和 2-甲基四氢呋喃 (2 体积) 的混合物。将所得浆液在约 20℃ 下搅拌大约 15 小时。过滤浆液, 然后用 2-甲基四氢呋喃洗涤滤饼并干燥。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.02 (br s, 5H), 4.88 (hept, J=6.2Hz, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.34-1.08 (m, 3H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.08-0.95 (m, 1H), 0.80 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1371] 步骤-4: (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的制备



[1373] 向反应容器中加入 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯 (1.0 当量, 比例因子) 的磷酸盐、磷酸三钾 (1.37 当量) 在水 (24 体积) 中的溶液和丙酮 (6 体积)。搅拌混合物并加热至约 30℃。将 **Alcalase**[®] (2 体积) 加入反应容器中, 并将混合物在约 30℃ 下搅拌大约 20 小时。将反应混合物冷却至约 20℃, 加入甲基叔丁基醚 (20 体积) 和 45wt% 氢氧化钾水溶液 (2.0 当量), 并搅拌大约 30 分钟。使相分离, 并分配水层。分离 (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.86 (hept, J=6.3Hz, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.1Hz, 3H)。

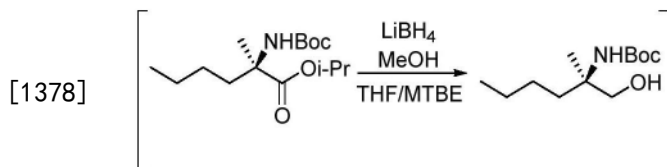
[1374] 步骤-5: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯的制备



[1376] 向反应容器中加入 (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯 (1.0 当量, 比例因子) 作为甲基叔丁基醚 (10 体积) 中的溶液。将二碳酸二叔丁酯 (1.2 当量) 加入反应容器中, 并将混合物在

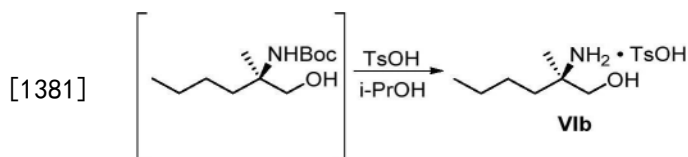
约20℃下搅拌大约24小时。分离(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (br s, 1H), 4.86 (hept, J=6.3Hz, 1H), 1.69 (ddd, J=16.1, 11.7, 4.9Hz, 1H), 1.57 (ddd, J=13.3, 10.8, 5.3Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.30-1.06 (m, 4H), 1.14 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.84 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1377] 步骤-6: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸叔丁酯的制备



[1379] 向反应容器中加入(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯(1.0当量, 比例因子)在叔丁基醚(10体积)中的溶液。将硼氢化锂溶液(2.2当量, 在四氢呋喃中5%wt/wt)缓慢加入容器中, 并将反应混合物在约20℃下搅拌。将甲醇(2.2当量)加入反应容器中作为甲基叔丁基醚(1.5体积)中的溶液。将反应混合物在约20℃下搅拌大约1小时。向单独的容器中加入一水合柠檬酸(2.5当量)和水(10体积)。将反应容器的内容物转移到含有柠檬酸的水中的容器中, 并且然后将混合物搅拌大约15分钟。使相分离, 并分配水层。用水洗涤有机层并分离(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.02 (br s, 1H), 4.62 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.35 (dd, J=10.6, 5.8Hz, 1H), 3.27 (dd, J=10.6, 5.8Hz, 1H), 1.60 (dt, J=15.2, 8.1Hz, 1H), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30-1.11 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.85 (t, J=7.1Hz, 3H)。

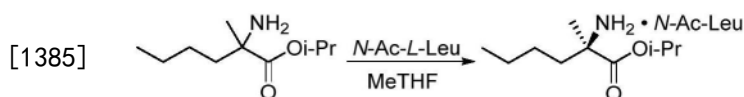
[1380] 步骤-7: (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇对甲苯磺酸盐(式VIb的化合物)的制备



[1382] 向反应容器中加入(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸叔丁酯(1.0当量, 比例因子)在甲基叔丁基醚中的溶液, 并将溶剂交换为异丙醇, 从而得到约6体积溶液。将温度调节至约50℃, 并且将对甲苯磺酸(2当量)在异丙醇(4体积)中的溶液加入反应容器中。将内容物在约50℃下搅拌大约15小时。将溶剂交换为甲基叔丁基醚以在约40℃下得到约15体积混合物。将粗制(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇对甲苯磺酸盐(约0.01wt%)加入反应容器中。将甲基叔丁基醚(5体积)加入反应容器中, 并将所得浆液在约40℃下搅拌大约2小时。将浆液冷却至约5℃并搅拌大约12小时。过滤浆液, 然后用异丙醇在甲基叔丁基醚中的溶液(在甲基叔丁基醚中的1%wt/wt异丙醇)洗涤滤饼, 并干燥, 以提供式VIb的化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.4Hz, 2H), 5.43 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.38 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.33 (dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H)。

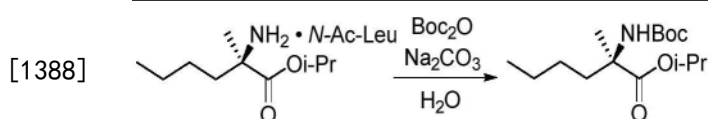
[1383] 实施例9: 根据图3B的方案制备(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯(另选方法)

[1384] 步骤-8: (R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯N-Ac-Leu盐的制备



[1386] 向反应容器中加入N-乙酰基-L-亮氨酸(0.8当量)和2-甲基四氢呋喃(10体积),并在约50℃下搅拌反应混合物。向反应容器中加入2-氨基-2-甲基己酸异丙酯(1.0当量,比例因子)作为2-甲基四氢呋喃中的溶液(10体积),并将反应混合物的总体积用另外的2-甲基四氢呋喃(methyltetrahyduran)调节到约25体积。在约50℃下将反应混合物搅拌大约5小时,并在大约3小时内将所得浆液冷却至约20℃并在约20℃下搅拌大约12小时。过滤浆液,并且然后用甲基叔丁基醚和2-甲基四氢呋喃的混合物洗涤滤饼,并干燥。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.89 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.16 (td, J=8.2, 6.2Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.67-1.40 (m, 5H), 1.31-1.21 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.15-0.99 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 9H)。

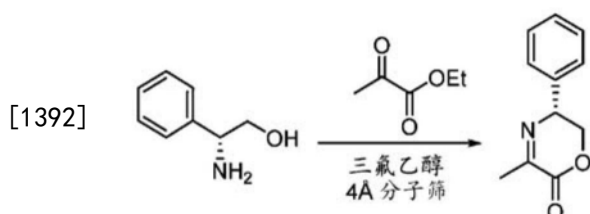
[1387] 步骤-9: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯的制备



[1389] 向反应容器中加入(R)-2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的N-Ac-Leu盐(1.0当量,比例因子)、作为水中的溶液(5体积)的碳酸钠(1.1当量),以及二碳酸二叔丁酯(1.05当量)。将反应混合物在约20℃下搅拌大约15小时。加入甲基叔丁基醚(10体积),并将混合物搅拌大约15分钟。使相分离,并分配水层。(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基己酸异丙酯作为甲基叔丁基醚中的溶液分离。

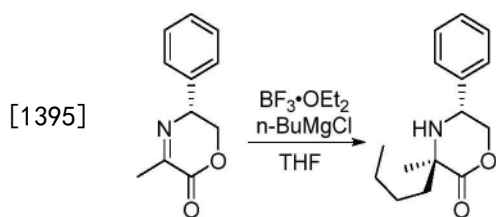
[1390] 实施例10:根据图4的方案制备(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇对甲苯磺酸盐(式VIb的化合物)

[1391] 步骤-10: (R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮的制备



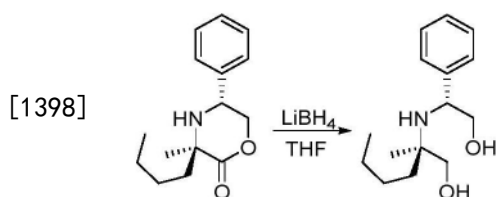
[1393] 向反应容器中加入(R)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇(比例因子,1.0当量)、分子筛(1.5wt/wt)和2,2,2-三氟乙醇(10体积),随后加入丙酮酸乙酯(1.05当量)。搅拌混合物并加热至约80℃,持续大约9小时。将内容物冷却至约25℃并通过硅藻土过滤。用乙酸异丙酯(3体积)洗涤滤饼。将滤液浓缩至约9体积,并将溶剂交换为异丙醇,目标大约9体积。将内容物加热至约40℃,然后加入异丙醇(3体积)和正庚烷(2体积)。然后在大约1.5小时内将内容物冷却至约0℃,并在该温度下老化大约16小时。收集残余物,用正庚烷(1体积)洗涤并干燥,以提供(R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.33 (m, 5H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.57 (dd, J=11.6, 4.5Hz, 1H), 4.31 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[1394] 步骤-11: (3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮的制备



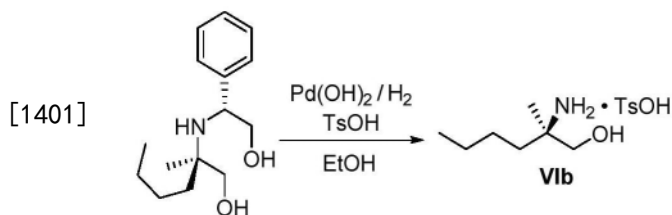
[1396] 向反应容器中加入 (R) -3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮(比例因子, 1.0当量)和四氢呋喃(5体积),并将内容物冷却至约-78℃。在大约2小时内加入三氟化硼二乙醚(2.3当量),并在这些条件下搅拌内容物大约1小时。在大约4小时内将正丁基氯化镁(2.3当量)加入反应混合物中。将反应混合物老化大约1小时,然后升温至约-55℃并老化大约1小时。将水(10体积)加入反应容器中,并使混合物升温至约10℃。向反应容器中加入10wt%碳酸钠水溶液(10体积)和甲基叔丁基醚(10体积)。搅拌混合物,然后分配水层。用水(5体积)和20wt%氯化钠水溶液(5体积)洗涤有机层。将溶剂交换为正庚烷,目标大约7体积。然后将内容物在约10℃下老化大约5小时。在大约2小时内将混合物冷却至约0℃,并将浆液在该温度下老化大约2小时。过滤浆液;并且然后用正庚烷(2体积)洗涤滤饼并干燥,以提供(3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.46-7.28(m, 5H),4.42(dd,J=9.9,3.4Hz,1H),4.36-4.30(m,1H),4.26-4.20(m,1H),2.88(d,J=7.2Hz, 1H),1.91-1.83(m,1H),1.65-1.59(m,1H),1.32-1.27(m,7H),1.32(t,J=6.9Hz,3H)。

[1397] 步骤-12: (R) -2-(((R) -2-羟基-1-苯基乙基)氨基) -2-甲基己-1-醇的制备



[1399] 向反应容器中加入 (3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮(比例因子,1.0当量)和四氢呋喃(16体积),并将内容物冷却至约0℃。在大约3小时内加入硼氢化锂在四氢呋喃中的溶液(2.2当量,在四氢呋喃中2.0M),并将反应混合物老化大约30分钟。然后将反应混合物升温至约25℃并老化大约9小时。将混合物冷却至约0℃,并在大约4小时内加入15wt%氢氧化钠水溶液(6体积)。使混合物升温至25℃并在该温度下老化大约2小时。将甲基叔丁基醚(6.6体积)加入反应容器中,搅拌混合物,并分配水层。用水(6.6体积)和20wt%氯化钠水溶液(6.6体积)洗涤有机层。将溶剂交换为正庚烷,目标大约3体积。将浆液在约15℃下老化大约1小时。过滤浆液并用正庚烷(1体积)洗涤滤饼并干燥,以提供(R) -2-(((R) -2-羟基-1-苯基乙基)氨基) -2-甲基己-1-醇。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.37-7.35(m,2H),7.25(t,J=7.4Hz,2H),7.18-7.14(m,1H),5.05-5.03(m,1H),4.36-4.33(m,1H),3.77(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),3.34-3.33(m,1H),3.22-3.15(m,2H),2.99(dd,J=10.6,6.3Hz,1H),1.96(s,1H),1.18-1.12(m,3H),1.08-1.02(m,2H),0.93-0.90(m,1H),0.73-0.70(m,6H)。

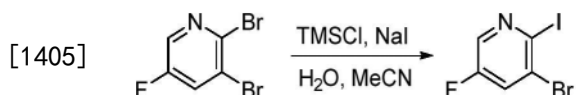
[1400] 步骤-13: (R) -2-氨基-2-甲基己-1-醇对甲苯磺酸盐(式VIb的化合物)的制备



[1402] 向反应容器中加入(R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基己-1-醇(比例因子,1.0当量)、乙醇(10体积)和对甲苯磺酸(1.50当量),并搅拌混合物。加入氢氧化钯(碳上20%w/w,相对于(R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基己-1-醇为0.7%w/w)用氮气吹扫反应容器并加入氢气。将反应混合物加热至约75℃并老化大约48小时。过滤反应混合物,并用乙醇洗涤滤饼。将滤液浓缩至约1体积。加入甲基叔丁基醚(15体积),并将内容物加热至约60℃持续大约2小时,然后在大约3小时内冷却至约0℃。过滤浆液并用甲基叔丁基醚(6体积)洗涤滤饼并干燥,以提供式**VIb**的化合物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.66(br s,3H),7.49(d,J=8.1Hz,2H),7.12(d,J=7.4Hz,2H),5.43(t,J=4.9Hz,1H),3.38(dd,J=11.2,4.6Hz,1H),3.33(dd,J=11.2,4.8Hz,1H),2.29(s,3H),1.57-1.40(m,2H),1.28-1.19(m,4H),1.10(s,3H),0.87(t,J=6.8Hz,3H)。

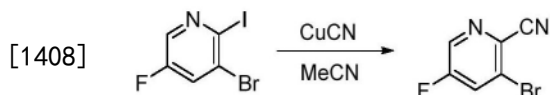
[1403] 实施例11:根据图5A和图5B的方案制备3-溴-5-氟吡啶甲酸(式**VIIIb**的化合物)

[1404] 步骤-14:3-溴-5-氟-2-碘吡啶的制备



[1406] 将碘化钠(4.4当量)和乙腈(15体积)加入反应容器中并搅拌内容物。使用乙腈共沸干燥混合物。将内容物冷却至约20℃,并将2,3-二溴-5-氟吡啶(1.0当量,比例因子)、水(0.3当量)和三甲基甲硅烷基氯化物(1.5当量)加入反应容器中。在环境温度下搅拌内容物。向反应容器中加入5wt%氢氧化钠的水性溶液(5体积)和甲基叔丁基醚(10体积),搅拌混合物,并分配水层。用15%亚硫酸钠水溶液、5wt%氯化钠和水洗涤有机溶液。将有机料流浓缩至大约3体积。将内容物加热至约60℃,并在大约30分钟内加入水(5体积)。在约60℃下将混合物老化大约1小时,并在大约1小时内冷却至约20℃。过滤所得浆液,用水和乙腈的混合物洗涤,并将滤饼干燥,以提供3-溴-5-氟-2-碘吡啶。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.23(d,J=2.8Hz,1H),7.59(dd,J=7.6,2.8Hz,1H)。

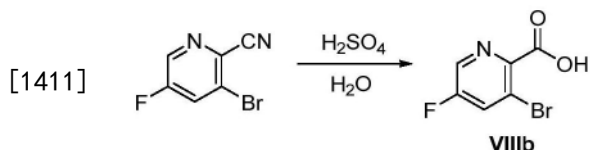
[1407] 步骤-15:3-溴-5-氟吡啶腈的制备



[1409] 将氰化铜(I)(1.2当量)、3-溴-5-氟-2-碘吡啶(1.0当量,比例因子)和乙腈(10体积)加入反应容器中。搅拌内容物,并加热至回流大约12小时。将内容物冷却至环境温度,并加入硫代硫酸钠的水性溶液(10体积)。将内容物老化大约2小时,并且然后通过硅藻土过滤并用甲基叔丁基醚冲洗。将合并的滤液加入反应容器中,并分配水层并用甲基叔丁基醚(5体积)萃取。用5wt%氯化钠水溶液洗涤有机层。将溶剂交换为异丙醇并浓缩至大约3体积。将内容物加热至约60℃,并在大约1小时内加入水(7体积)。在约60℃下将混合物老化大约30分钟,并在大约1小时内冷却至约20℃。过滤所得浆液,并用异丙醇和水的混合物洗涤滤

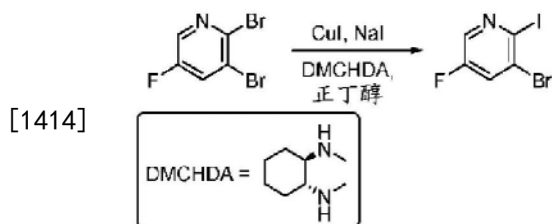
饼并干燥,以提供3-溴-5-氟吡啶腈。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.2, 2.5Hz, 1H)。

[1410] 步骤-16:3-溴-5-氟吡啶甲酸(式VIIIb的化合物)的制备



[1412] 将3-溴-5-氟吡啶腈(1.0当量,比例因子)和浓硫酸(16.2当量,大约4体积)加入反应容器中。将内容物加热至约50℃,持续大约2小时。将水(12.2当量,大约1体积)加入反应容器中,并将内容物加热至约90℃并在这些条件下老化大约12小时。将内容物冷却至环境温度。向单独的反应容器中加入水(20体积),并在大约30分钟内将反应混合物转移到该容器中。在约40℃下在大约30分钟内向所得混合物加入45wt%氢氧化钾水溶液(17当量)的溶液。将甲基叔丁基醚(10体积)加入反应容器中,并将内容物加热至约40℃。用甲基叔丁基醚萃取水层。用水洗涤有机层并蒸馏至3体积。加入另外的甲基叔丁基醚并根据需要蒸馏以共沸干燥反应料流。将内容物加热至约50℃,并在大约1小时内加入正庚烷(12体积)。将内容物在这些条件下老化大约1小时,并在大约3小时内冷却至约-20℃,并在这些条件下保持大约18小时。过滤所得浆液,并用正庚烷洗涤滤饼并干燥,以提供3-溴-5-氟吡啶甲酸。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ10.34 (br, s, 1H), 8.55 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.93 (dd, J=7.5, 2.5Hz, 1H)。

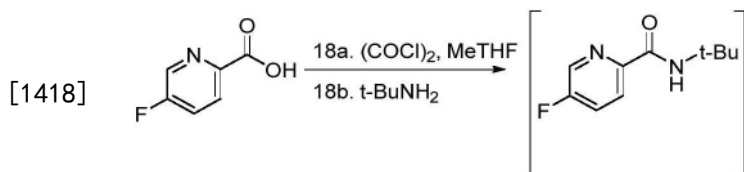
[1413] 步骤-17:3-溴-5-氟-2-碘吡啶的制备(另选方法)



[1415] 将2,3-二溴-5-氟吡啶(1.0当量,比例因子)、碘化钠(2.0当量)、碘化铜(I)(0.05当量)、反式-N,N'-二甲基环乙烷-1,2-二胺(0.01当量)和1-丁醇(15体积)加入反应容器中并搅拌内容物。将内容物在约115℃下搅拌大约20小时。将内容物冷却至环境温度,并用15%亚硫酸钠的水性溶液、5wt%氯化钠和水洗涤有机物。将有机层通过硅藻土过滤并用乙腈冲洗。将合并的滤液加入反应容器中,并将溶剂交换为具有约3体积的目标体积的乙腈。将内容物加热至约60℃,并在大约30分钟内加入水(5体积)。在约60℃下将混合物老化大约1小时,并在大约1小时内冷却至约20℃。过滤所得浆液,用水和乙腈的混合物洗涤,并将滤饼干燥,以提供3-溴-5-氟-2-碘吡啶。

[1416] 实施例12:根据图6的方案制备3-溴-5-氟吡啶甲酸(式VIIIb的化合物)

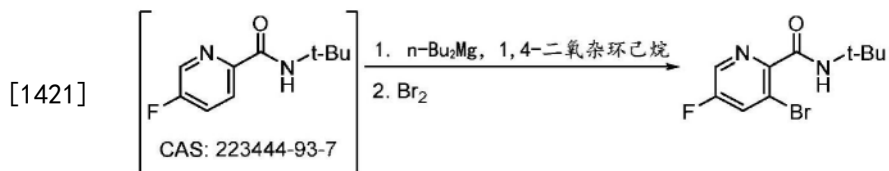
[1417] 步骤-18:制备N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺



[1419] 在约10℃下在大约15分钟内,向含有5-氟吡啶甲酸(1.0当量,比例因子)和N,N-二

甲基甲酰胺 (0.1当量) 的2-甲基四氢呋喃 (15体积) 的反应容器中加入草酰氯 (1.1当量)。将混合物在约20℃下老化。将温度调节至约10℃, 并且然后在大约30分钟内加入叔丁胺 (3.5当量)。将混合物在约20℃下老化2小时。加入HCl的水性溶液 (1M, 7体积), 并将混合物搅拌大约15分钟。去除水层, 并用1N盐酸、磷酸盐缓冲溶液 (1M, pH=7) 和水洗涤有机物。将有机物交换为甲基环己烷或1,4-二氧杂环己烷。过滤溶液, 以得到N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.20 (ddd, J=8.7, 4.7, 0.6Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.50 (ddd, J=8.7, 8.1, 2.8Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

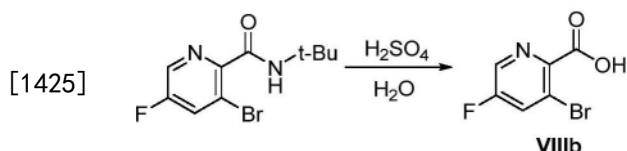
[1420] 步骤-19: 制备3-溴-N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺



[1422] 将N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺 (1.0当量, 比例因子) 在1,4-二氧杂环己烷 (15体积) 中的溶液加入反应容器中。大约30分钟内加入二正丁基镁 (庚烷中1M, 1.3当量)。将内容物升温至约60℃并在该温度下老化约30分钟。将内容物冷却至环境温度。向单独的反应容器中加入甲基环己烷 (10体积), 并将内容物冷却至约-20℃。向该溶液中加入溴 (2.8当量)。然后在大约1小时内将金属化的N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺的溶液加入甲基环己烷的溴溶液中, 并在约20℃下老化约1小时。将反应混合物冷却至约5℃, 并加入20%亚硫酸钠水溶液的水性溶液 (5体积), 并将内容物老化大约30分钟。使反应混合物升温至约20℃。将甲基叔丁基醚 (5体积) 和1N硫酸氢钠 (10体积) 加入反应容器中, 并且搅拌内容物。分配水层, 并用水洗涤有机物。然后分离3-溴-N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.34 (dd, J=7.7, 2.5Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[1423] 上述步骤-19的反应也可以在甲基环己烷 (19体积) 中进行。

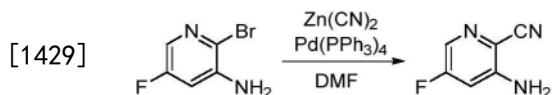
[1424] 步骤-20: 3-溴-5-氟吡啶甲酸 (式VIIIb的化合物) 的制备



[1426] 将3-溴-N-(叔丁基)-5-氟吡啶甲酰胺 (1.0当量, 比例因子)、硫酸 (4体积) 和水 (2体积) 加入反应容器中。将内容物加热至约90℃。将内容物冷却至约20℃并转移到含有水 (20体积) 的第二容器中。在约40℃下在大约30分钟内向所得混合物加入45wt%氢氧化钾水溶液 (17当量) 的溶液。将甲基叔丁基醚 (10体积) 加入反应容器中, 并将内容物加热至约40℃。用甲基叔丁基醚萃取水层。用水洗涤有机层并蒸馏至3体积。加入另外的甲基叔丁基醚并根据需要蒸馏以共沸干燥反应料流。将内容物加热至约50℃, 并在大约1小时内加入正庚烷 (12体积)。将内容物在这些条件下老化大约1小时, 并在大约3小时内冷却至约-20℃, 并在这些条件下保持大约18小时。过滤所得浆液, 并用正庚烷洗涤滤饼并干燥, 以提供3-溴-5-氟吡啶甲酸。

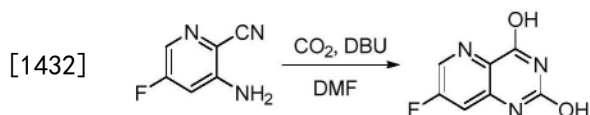
[1427] 实施例13: 根据图7A的方案制备2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶 (式Xb的化合物)

[1428] 步骤-21:3-氨基-5-氟吡啶腈



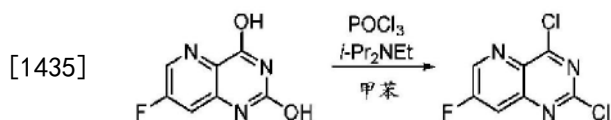
[1430] 向反应容器中加入2-溴-5-氟吡啶-3-胺(比例因子,1.0当量)、四(三苯基膦)钯(0)(0.015当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5体积)和氰化锌(0.80当量)。将内容物加热至约100℃,持续大约3小时。将混合物冷却至约25℃并通过硅藻土过滤。用N,N-二甲基甲酰胺(1.3体积)冲洗滤饼,并且然后在大约30分钟内将滤液加入含有乙二胺四乙酸四钠盐(1.5当量)和水(10体积)的溶液的容器中。将混合物加热至约40℃并搅拌大约1.5小时,并且然后冷却至约20℃并老化大约2小时。过滤浆液并用水(1.7体积)洗涤滤饼。将滤饼悬浮于THF(10体积)中并过滤。将滤液浓缩至约1体积,并加入甲苯(5体积)和DCM(1体积)。将内容物老化大约30分钟。过滤内容物,并且然后用甲苯(2体积)洗涤滤饼并干燥,以提供3-氨基-5-氟吡啶腈。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.85(d,J=2.5Hz,1H),7.01(dd,J=11.0,2.5Hz,1H),6.59(br s,2H)。

[1431] 步骤-22:7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇



[1433] 向反应容器中加入3-氨基-5-氟吡啶腈(比例因子,1.0当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10体积)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.2当量)。用二氧化碳气氛吹扫反应容器,并将内容物加热至约50℃,持续大约24小时。将混合物冷却至约40℃,并且然后在大约1小时内加入含有2N盐酸(10体积)的容器中。将混合物冷却至约20℃并老化大约1小时。过滤混合物,并依次用水(5体积)、异丙醇(5体积)和甲苯(5体积)洗涤滤饼。干燥滤饼,以得到7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.54(s,1H),11.32(s,1H),8.45(d,J=2.5Hz,1H),7.34(dd,J=9.3,2.5Hz,1H)。

[1434] 步骤-23:2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶(式Xb的化合物)

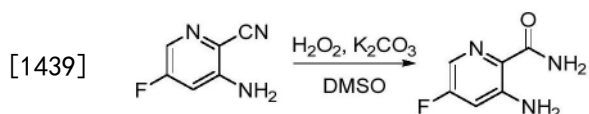


[1436] 向反应容器中加入7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇(比例因子,1.0当量)、甲苯(10体积)和N,N-二异丙基乙胺(2.2当量)。将三氯氧磷(2.5当量)加入反应混合物中,同时将内容物维持在低于约35℃下。在大约2小时内将反应混合物加热至约110℃,并且然后在该温度下保持大约18小时。将反应混合物冷却至约20℃并加入二氯甲烷(3体积)。将混合物加入含有20wt%磷酸氢二钾水溶液(10体积)的溶液的容器中,同时降内容物维持在低于约35℃下。通过共同给药45wt%氢氧化钾的溶液,将内容物的pH维持在4至7之间。在约20℃下将混合物搅拌大约30分钟,并且然后分配水相。通过硅藻土过滤有机层,并用甲苯(2体积)冲洗滤饼。分配水层,将有机层通过硅胶过滤,并用甲苯(10体积)洗涤滤饼。浓缩有机层,将溶剂交换为正庚烷,最终目标体积为约5体积。加入正庚烷(4体积)和乙酸异丙酯(0.74体积),并将内容物加热至约85℃,并且然后冷却至约70℃。加入式Xb的粗制化合物(0.02wt%),并且然后将混合物老化大约45分钟。在大约5小时内将混合物冷却至约20℃并

老化大约18小时。过滤混合物,用正庚烷(5体积)洗涤并干燥,以得到式Xb的化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.8Hz, 2.4Hz, 1H)。

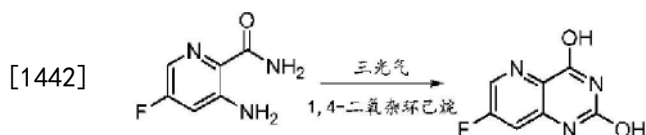
[1437] 实例14:根据图7B的方案制备7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇(另选方法)

[1438] 步骤-24:3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺



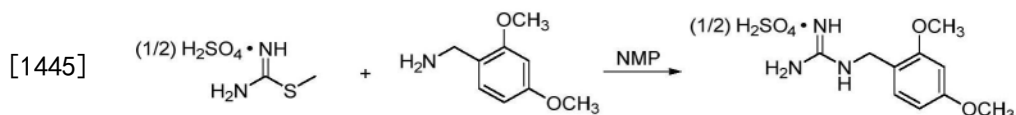
[1440] 向反应容器中加入3-氨基-5-氟吡啶腈(比例因子,1.0当量)、碳酸钾(0.2当量)和二甲基亚砜(4体积)。向混合物中加入30wt%过氧化氢水溶液(1.2当量),同时将内部温度维持在低于约40℃下,并在约20℃下将内容物搅拌大约1小时。加入水(4体积),同时将内部温度维持在低于约40℃下。将混合物冷却至约20℃并搅拌大约1小时。过滤浆液,用水(2体积)洗涤滤饼,并干燥,以得到3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 1H), 6.95 (dd, J=11.3, 2.5Hz, 1H)。

[1441] 步骤-25:7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇



[1443] 向反应容器中加入3-氨基-5-氟吡啶甲酰胺(比例因子,1.0当量)和1,4-二氧杂环己烷(5体积),并将内容物加热至约100℃。在大约1小时内向混合物中加入三光气(1当量)在1,4-二氧杂环己烷(5体积)中的溶液。将混合物在约100℃下老化大约3小时。将混合物冷却至约20℃。将混合物中加入水(15体积),同时将内容物维持在低于约35℃下。在约20℃下将混合物老化大约1小时并过滤,并且然后用水(1体积)洗涤滤饼并干燥,以得到7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.54 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.3, 2.5Hz, 1H)。

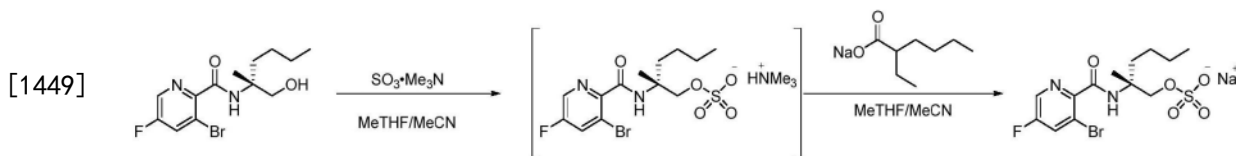
[1444] 实施例15:1-(2,4-二甲氧基苄基)胍半硫酸盐



[1446] 将氨基甲酸甲酯(methyl carbamimidothioate)半硫酸盐(1.0当量)和N-甲基-2-吡咯烷酮(4.4体积)加入反应容器中。搅拌内容物并将(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(1.0当量,比例因子)加入反应容器中。将反应混合物加热至约90℃并在该温度下搅拌大约16小时。在大约5小时内将混合物冷却至约0℃并在这些条件下老化大约2小时。过滤浆液并用水(3体积)洗涤滤饼。将湿滤饼与乙醇(1.5体积)和水(1.5体积)组合,并在约20℃下将该混合物老化大约2小时。过滤浆液并用乙醇和水的混合物洗涤滤饼并干燥,以提供1-(2,4-二甲氧基苄基)胍半硫酸盐。¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ7.61 (t, J=5.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (m, 2H)。

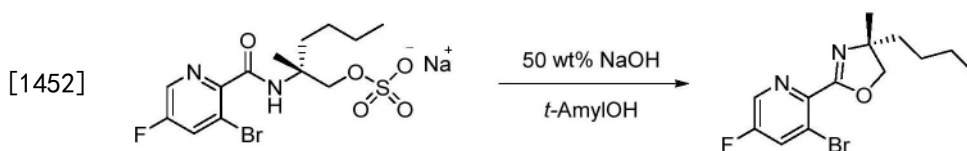
[1447] 实施例16:(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢嘧啶的制备

[1448] 步骤-1:(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶酰胺基)-2-甲基己基硫酸钠



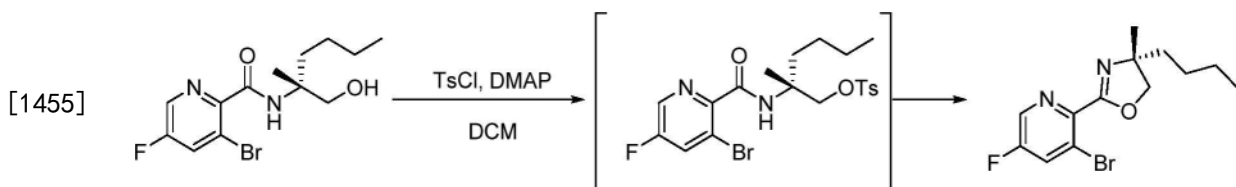
[1450] 向含有(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(1.0当量,比例因子)在2-甲基四氢呋喃(10体积)中的溶液的容器中加入乙腈(5体积)和三氧化硫三甲胺络合物(2.0当量)。将内容物加热至约70℃。将内容物在该温度下老化约15小时。一旦认为反应完成,将反应内容物冷却至约20℃。过滤所得混合物,并将滤液转移到另一反应容器中。用(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶酰胺基)-2-甲基己基硫酸钠接种该溶液,并在约30分钟内加入乙基己酸钠(1.0当量)在2-甲基四氢呋喃/乙腈(4体积)的2:1混合物中的溶液。在约20℃下添加后,将混合物老化约2.5小时。过滤内容物,并将所得固体用2-甲基四氢呋喃/乙腈(5体积)的2:1混合物洗涤,并在约50℃下干燥,以得到(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶酰胺基)-2-甲基己基硫酸钠。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.60(d,J=2.5Hz,1H),8.26(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),8.05(br s,1H),3.90(d,J=10.0Hz,1H),3.82(d,J=10.0Hz,1H),1.83-1.70(m,2H),1.32-1.21(m,4H),1.32(s,3H),0.88(t,J=7.0Hz,3H)。

[1451] 步骤-2: (R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑



[1453] 向反应容器中加入(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶酰胺基)-2-甲基己基硫酸钠(1.0当量,比例因子)、2-甲基-2-丁醇(15体积)。将温度调节至约20℃,并且然后将50wt%氢氧化钠水溶液(1.5当量)加入反应容器中,并在约20℃下将内容物老化约18小时。一旦认为反应完成,将内容物在2-甲基四氢呋喃(10体积)中稀释,并且然后用水(10体积)洗涤,随后用5wt%氯化钠水溶液(10体积)洗涤。将内容物浓缩至约5体积并精密过滤,以提供(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑作为2-甲基-2-丁醇/2-甲基四氢呋喃的混合物中的溶液。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.5,2.5Hz,1H),4.27(d,J=8.0Hz,1H),4.12(d,J=8.5Hz,1H),1.69-1.43(m,3H),1.42(s,3H),1.36-1.34(m,3H),0.92(t,J=7.0Hz,3H)。

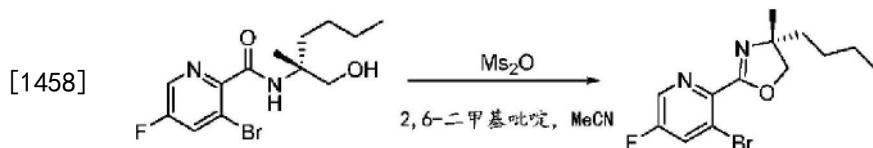
[1454] 实施例17: (R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑的制备



[1456] 向反应容器中加入(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(1.0当量,比例因子),随后加入二氯甲烷(2.6体积)和4-二甲基氨基吡啶(1.2当量)。将内容物冷却至约0℃,并且然后在约5分钟内将对甲苯磺酰氯(1.05当量)以二氯甲烷(3.5体积)的浆液形式加入。添加后,在约1小时内将内容物加热至约25℃。将内容物在该温度下老化约5小时。然后将4-二甲基氨基吡啶(1.0当量)加入反应容器中,并将内容物在约25℃下老化约17小时。用10wt%氢氧化钠的水性溶液(5体积)洗涤内容物两次。然后将内容物用20wt%氯化

铵的水性溶液(5体积)洗涤两次,并且最后用水(5体积)洗涤。通过蒸馏将溶剂从二氯甲烷转换为2-甲基四氢呋喃。(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑作为2-甲基四氢呋喃中的溶液分离。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.5,2.5Hz,1H),4.27(d,J=8.0Hz,1H),4.12(d,J=8.5Hz,1H),1.69-1.43(m,3H),1.42(s,3H),1.36-1.34(m,3H),0.92(t,J=7.0Hz,3H)。

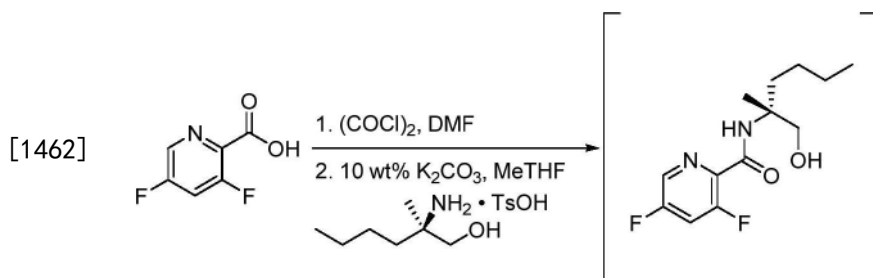
[1457] 实施例18: (R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑的制备



[1459] 向含有(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(1.0当量,比例因子)在乙腈(10体积)中的溶液的容器中加入2,6-二甲基吡啶(2.6当量)。在约20℃下搅拌内容物。向单独的容器中加入甲磺酸酐(1.3当量)作为乙腈(5体积)中的溶液。在约30分钟内,将甲磺酸酐的溶液加入(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺和2,6-二甲基吡啶的溶液中。添加后,将内容物老化约15分钟。将内容物加热至约50℃并老化约4小时。当认为反应完成时,将溶剂交换为2-甲基四氢呋喃(目标约10体积)。将内容物冷却至约20℃,并将有机溶液用20wt%氯化铵水溶液(10体积)洗涤两次,随后用水(10体积)洗涤。将内容物浓缩至约5体积并精密过滤,以提供(R)-2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-丁基-4-甲基-4,5-二氢噁唑作为2-甲基四氢呋喃中的溶液。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.5,2.5Hz,1H),4.27(d,J=8.0Hz,1H),4.12(d,J=8.5Hz,1H),1.69-1.43(m,3H),1.42(s,3H),1.36-1.34(m,3H),0.92(t,J=7.0Hz,3H)。

[1460] 实施例19: (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的制备

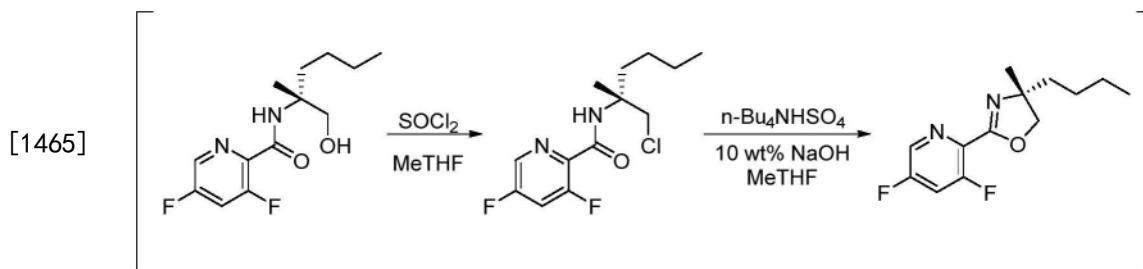
[1461] 步骤-1和2: (R)-3,5-二氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺



[1463] 在约30分钟内,向含有3,5-二氟吡啶甲酸(比例因子,1.00当量)和N,N-二甲基甲酰胺(0.1当量)的2-甲基四氢呋喃(10体积)的反应容器中加入草酰氯(1.1当量)。将混合物在约20℃下老化。一旦认为反应完成,在约30分钟内,将酸性氯化物混合物转移到含有(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇4-甲基苯磺酸酯盐(1.0当量)和碳酸钾(3.0当量)的水(10体积)的第二反应器中。将两相反应混合物在约20℃下老化。一旦认为反应完成,分离各层,并用水(5体积)洗涤有机层。通过蒸馏将有机层溶剂交换为2-甲基四氢呋喃,并将体积调节至约10体积。然后(R)-3,5-二氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺作为2-甲基四氢呋喃中的溶液分离。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.31-8.26(m,1H),7.79(s,1H),7.38-7.29(m,1H),3.79(d,J=11.8Hz,1H),3.73(d,J=11.8Hz,1H),1.91-1.79(m,1H),1.75-1.63(m,1H),1.47-

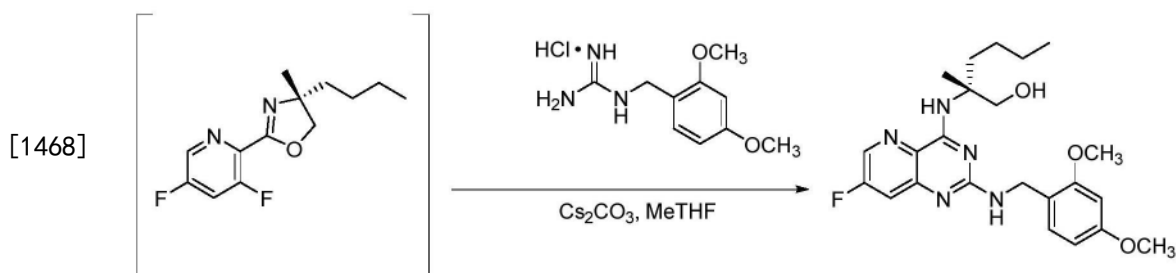
1.21 (m, 7H), 0.99-0.84 (m, 3H)。

[1464] 步骤-3和4: (R)-4-丁基-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑



[1466] 在约1小时内向含有(R)-3,5-二氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(1.0当量,比例因子)在2-甲基四氢呋喃(10体积)中的溶液的反应容器中加入亚硫酰氯(1.2当量)。将混合物在约60℃下老化,直到认为反应完成为止。将内容物调节至约0℃,并将反应混合物依次用10wt%氢氧化钠水溶液(5体积)和水(5体积)洗涤。向(R)-N-(1-氯-2-甲基己-2-基)-3,5-二氟吡啶甲酰胺的有机溶液中加入n-Bu₄HSO₄(0.1当量),随后是10wt%氢氧化钠水溶液(2.5体积)。将内容物调节至约20℃并在该温度下老化,直到认为反应完成为止。反应完成后,分离各层,并用水(5体积)洗涤有机层。(R)-4-丁基-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑作为2-甲基四氢呋喃中的溶液分离。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ 8.47-8.41 (m, 1H), 7.32 (ddd, J=9.7, 8.0, 2.4Hz, 1H), 4.26 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 1.44-1.20 (m, 7H), 0.94-0.85 (m, 3H)。

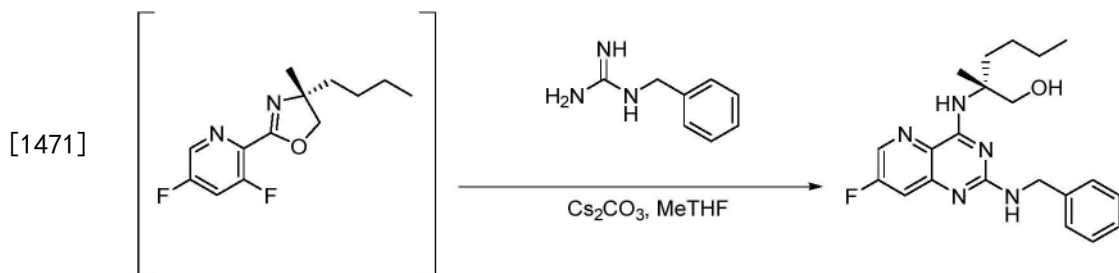
[1467] 步骤-5: (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇



[1469] 向反应容器中加入2,4-二甲氧基苄基胍盐酸盐(1.5当量)和碳酸铯(4.0当量)。将(R)-4-丁基-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑(1.0当量,比例因子)在2-甲基四氢呋喃(7.5体积)中的溶液加入反应器中。将反应混合物加热至约80℃。一旦认为反应完成,将内容物冷却至约35℃并加入水(10体积)。分离各层,并将有机物依次用5wt%乙酸水溶液(10体积)和水(10体积)洗涤。将内容物浓缩至约2体积。加入乙酸异丙酯(10体积),并将内容物浓缩至约5体积。将内容物调节至约35℃。将所得浆液在约35℃下老化约1小时,然后在约1.5小时内冷却至约20℃。将内容物在约20℃下老化约1小时。过滤内容物并用正庚烷和乙酸异丙酯的混合物洗涤并干燥,以提供(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, J=2.53Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, J=13.3, 6.8Hz, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)。

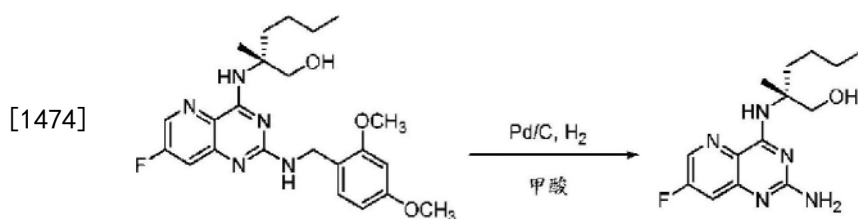
[1470] 实施例20: (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基

己-1-醇的制备



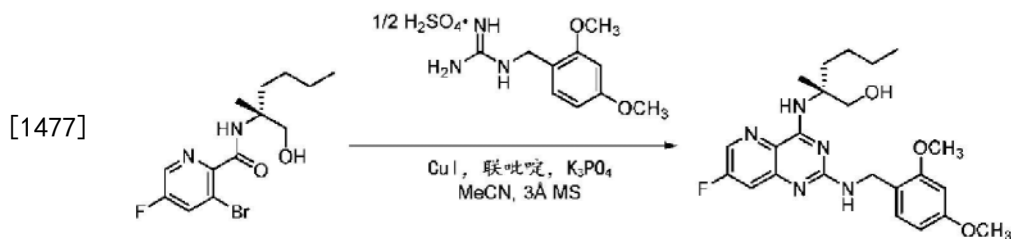
[1472] 向反应容器中加入1-苄基胍(1.5当量)和碳酸铯(2.0当量)。将2,4-二甲氧基苄基胍盐酸盐(1.0当量,比例因子)在2-甲基四氢呋喃(7.5体积)中的溶液加入反应器中。将反应混合物加热至约80℃。一旦认为反应完成,将内容物冷却至约35℃,加入水(10体积)并搅拌内容物。分离各相,并将有机物依次用5wt%乙酸水溶液(10体积)和水(10体积)洗涤。将内容物浓缩至约2体积。加入乙酸异丙酯(10体积),并将内容物浓缩至约5体积。将内容物调节至约35℃。将所得浆液在约35℃下老化约1小时,然后在约1.5小时内冷却至约20℃。将内容物在约20℃下老化约1小时。过滤内容物并用正庚烷和乙酸异丙酯的混合物洗涤并干燥,以提供(R)-2-((2-((2-苄基胍)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.16(d,J=2.5Hz,1H),7.40-7.26(m,5H),7.13(br s,1H),4.70-4.60(m,2H),3.80-3.72(m,2H),1.98-1.86(m,1H),1.78-1.66(m,1H),1.48-1.19(m,7H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

[1473] 实施例21:(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的制备



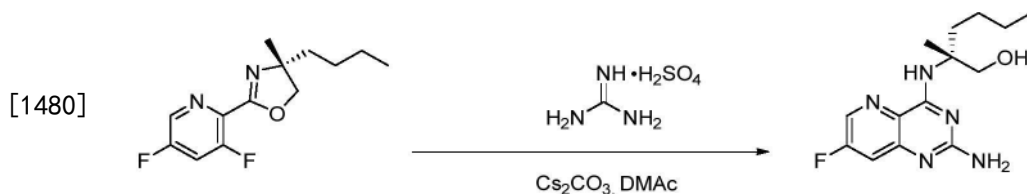
[1475] 向压力高压釜反应容器中加入(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(1.0当量,比例因子)、10%干燥碳载钯(0.125g/g)和甲酸(5体积)。密封容器并用氢气吹扫三次。将氢气压力调节至约85psi,并将内容物加热至约85℃并老化约18小时。然后将内容物冷却至约20℃,并将容器排空并用氮气吹扫三次。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫(0.5g/g),并用甲酸(1体积)冲洗反应容器。将滤液转移到另一反应容器中。将水(5体积)和乙醇(2.5体积)加入内容物中。将温度调节至约20℃并缓慢添加50wt%氢氧化钠水溶液(14.5体积)以将内部温度维持在约35℃下。将内容物在约20℃下老化约16小时。过滤浆液,并用乙醇和水的混合物洗涤湿滤饼并干燥,以提供(R)-2-((2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄):δ8.23(d,J=2.5Hz,1H),7.25(dd,J=10.0,2.5Hz,1H),3.92(d,J=11.5Hz,1H),3.74(d,J=11.5Hz,1H),2.08-1.81(m,2H),1.46(s,3H),1.35-1.29(m,4H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

[1476] 实施例22:(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的制备



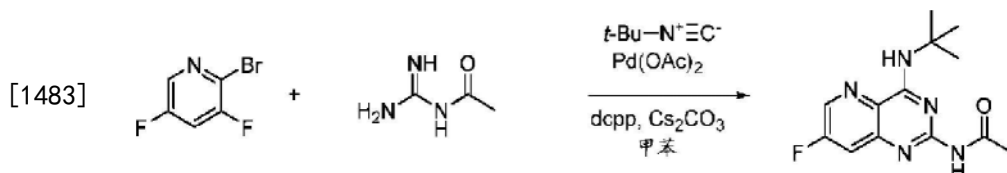
[1478] 向反应容器中加入(R)-3-溴-5-氟-N-(1-羟基-2-甲基己-2-基)吡啶酰胺(1.0当量,比例因子)、3Å分子筛(1g/g)和乙腈(6.7体积)。然后将1-(2,4-二甲氧基苄基)胍半硫酸盐(1.5当量)、碘化铜(I)(0.10当量)、2,2'-联吡啶(0.20当量)、磷酸三钾(3.5当量)和3Å分子筛(1g/g)加入容器中。将混合物加热至回流约3小时。将内容物冷却至约20℃,加入2-甲基四氢呋喃(5体积),随后加入水(5体积)。分离各相,浓缩有机物,并使用硅胶色谱法纯化粗制产物,以提供(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.12(d,J=2.5Hz,1H),7.32-7.29(m,2H),7.10(br s,1H),6.47(d,J=2.53Hz,1H),6.43(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),4.55(s,2H),3.85(s,3H),3.80(s,3H),3.79-3.72(m,2H),2.01-1.91(m,1H),1.75(dt,J=13.3,6.8Hz,1H),1.47-1.29(m,7H),0.92(t,J=7.0Hz,3H)。

[1479] 实施例23:(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的制备



[1481] 向反应容器中加入硫酸胍(1.5当量)、碳酸铯(2.0当量)。将(R)-4-丁基-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑(1.0当量,比例因子)在二甲基乙酰胺(5体积)中的溶液加入反应器中。将反应混合物加热至约80℃。一旦认为反应完成,将内容物冷却至约35℃,加入水和2-甲基四氢呋喃。分离各相,浓缩有机物,并通过硅胶色谱法纯化粗制物质,以提供(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄)δ8.23(d,J=2.5Hz,1H),7.25(dd,J=10.0,2.5Hz,1H),3.92(d,J=11.5Hz,1H),3.74(d,J=11.5Hz,1H),2.08-1.81(m,2H),1.46(s,3H),1.35-1.29(m,4H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

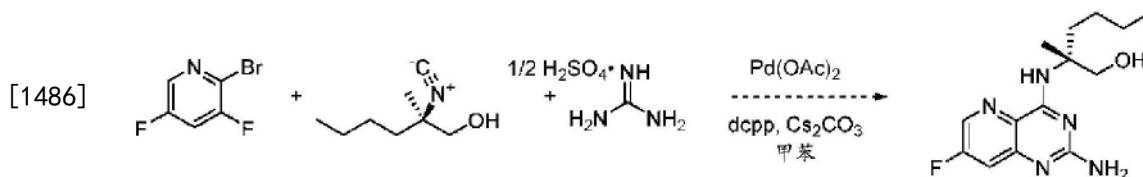
[1482] 实施例24:N-(4-(叔丁基氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酰胺的制备



[1484] 向反应容器中加入乙酸钯(II)(0.10当量),随后加入1,3-双(二环己基膦基)丙烷(0.2当量)在甲苯(5体积)中的溶液。向容器中加入2-溴-3,5-二氟吡啶(1.0当量,比例因子)和叔丁异氰(1.1当量)。然后将N-乙酰基胍(2.0当量)加入反应容器中,随后加入碳酸铯(2.6当量)。将内容物加热至约90℃并老化约24小时。将内容物冷却至约20℃,并且通过硅

胶塞过滤内容物,用乙酸乙酯洗脱。浓缩粗制产物并使用硅胶色谱法纯化,以提供N-(4-(叔丁基氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酰胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.32 (d, J=2.6, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

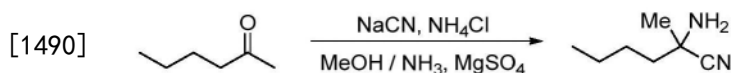
[1485] 实施例25: (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇的制备



[1487] 向反应容器中加入乙酸铯(II) (0.10当量),随后加入1,3-双(二环己基膦基)丙烷(0.2当量)在甲苯(5体积)中的溶液。向容器中加入2-溴-3,5-二氟吡啶(1.0当量,比例因子)和(R)-异氨基-2-甲基己-1-醇(1.1当量)。然后将胍半硫酸盐(2.0当量)加入反应容器中,随后加入碳酸铯(3.6当量)。将内容物加热至约90℃并搅拌约24小时。将内容物冷却至约20℃,并且通过硅胶塞过滤内容物,用乙酸乙酯洗脱。浓缩粗制产物并使用硅胶色谱法纯化,以提供(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。

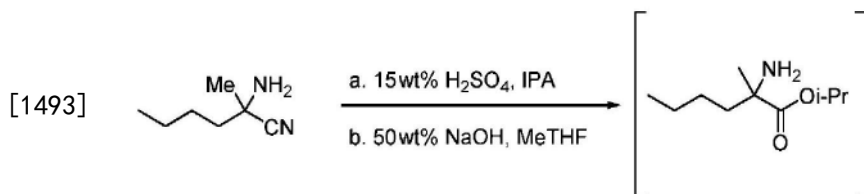
[1488] 实施例26: 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯的制备

[1489] 步骤1: 2-氨基-2-甲基己腈



[1491] 向反应容器中加入氰化钠(1.0当量,比例因子)、硫酸镁(1.8当量)、氯化铵(0.5当量)和甲醇中的氨(7M, 3.0当量, 9体积)。将内容物冷却至约0℃,并将2-己酮(1.1当量)加入混合物中。在该温度下使内容物老化约30分钟。然后将内容物升温至约35℃。一旦内部温度达到约35℃,将内容物在该温度下老化约4小时。然后将内容物冷却至约20℃,用甲基叔丁基醚(5体积)稀释,并浓缩内容物。将残余物悬浮于甲基叔丁基醚(10体积)中并再次浓缩。再重复该方法一次。将内容物悬浮于甲基叔丁基醚(10体积)中并过滤。用甲基叔丁基醚(2体积)洗涤滤饼,并将滤液浓缩至油。通过真空蒸馏纯化油,以得到2-氨基-2-甲基己腈。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.65-1.57 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1492] 步骤2: 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯

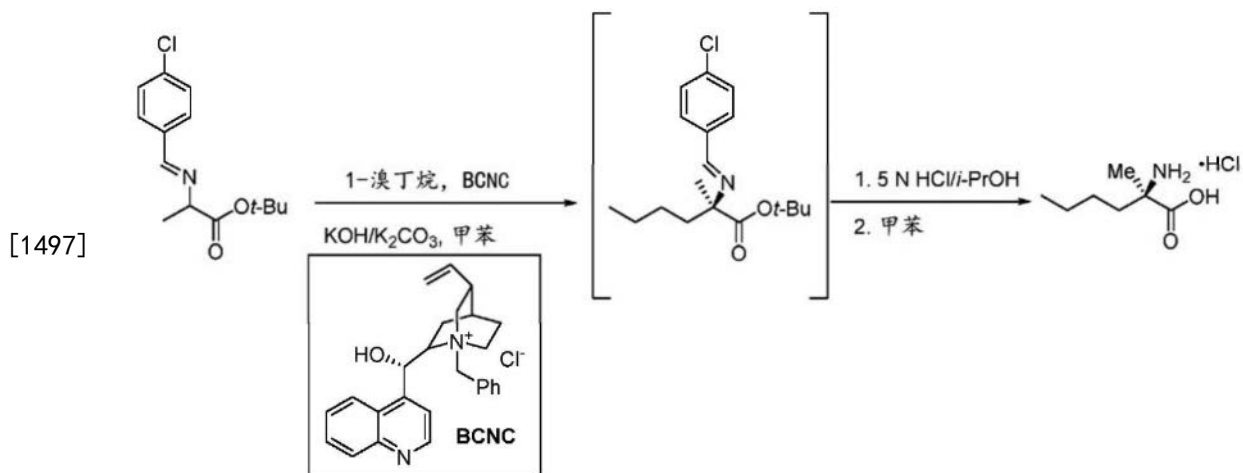


[1494] 向反应容器中加入2-氨基-2-甲基己腈(1.0当量、比例因子)和2-丙醇(10体积)。将内容物冷却至约20℃。向该溶液中加入15wt%硫酸水溶液(10当量)。将内容物加热至约80℃并在该温度下老化约36小时。将内容物冷却至约20℃并加入2-甲基四氢呋喃(20体积)。向内容物中加入50wt%氢氧化钠水溶液(约15当量),直到水性溶液的pH为碱性为止。

分配水层。将有机层用水 (2 体积) 洗涤两次, 并蒸馏内容物以提供 2-氨基-2-甲基己酸异丙酯作为 2-甲基四氢呋喃中的溶液。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ4.86 (hept, J=6.3Hz, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.1Hz, 3H)。

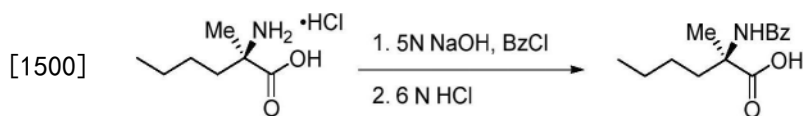
[1495] 实施例 27: (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇 4-甲基苯磺酸盐的制备

[1496] 步骤-1和2: (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐



[1498] 向反应容器中加入 2-(4-氯苄基)氨基丙酸叔丁酯 (1.0 当量, 比例因子) 和甲苯 (10 体积)。向该溶液中加入 1-溴丁烷 (1.33 当量) 和 N-苄基辛可宁溴化物 (0.10 当量), 随后加入氢氧化钾 (2.4 当量) 和碳酸钾 (0.97 当量)。将混合物在约 20°C 下老化约 17 小时。然后将有机溶液用水 (4 体积 × 2) 洗涤两次, 随后用饱和氯化钠水溶液 (4 体积) 洗涤。浓缩有机层。向该粗制材料中加入 2-丙醇 (12 体积), 并再次浓缩内容物。向该混合物中加入 5N 盐酸的 2-丙醇 (3 体积) 和水 (1.2 当量)。将内容物在约 60°C 下老化约 4 小时。将内容物浓缩至约 2 体积。向该混合物中加入 2-丙醇 (1 体积) 和甲基叔丁基醚 (1 体积) 并在约 4 小时内将内容物缓慢冷却至约 20°C。向该浆液中加入甲基叔丁基醚 (3 体积), 并将内容物在约 20°C 下老化约 18 小时。过滤浆液, 并用 2-丙醇 (1 体积) 和甲基叔丁基醚 (2 体积) 的混合物冲洗湿滤饼。将所得固体用甲苯 (10 体积) 研磨。过滤浆液, 并用甲苯 (10 体积) 洗涤湿滤饼, 并且然后干燥, 以提供 (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (br s, 3H), 2.50-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 5H), 0.83 (t, J=6.8Hz, 3H)。

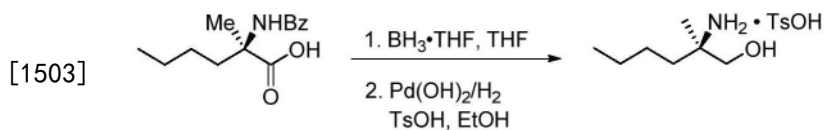
[1499] 步骤-3: (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐



[1501] 向反应容器中加入 (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐 (1.0 当量, 比例因子)、水 (5 体积) 和 5N 氢氧化钠水溶液 (3.5 当量)。将内容物冷却至约 5°C, 并且然后向溶液中加入苯甲酰氯 (2.5 当量)。将内容物升温至约 15°C 并老化约 6 小时。将水性混合物用二氯甲烷 (10 体积 × 2) 洗涤两次。向水层中加入 6N 盐酸水溶液, 直到溶液的 pH 为酸性 (约 pH2) 为止。过滤所得浆液, 并用 0.1N 盐酸水溶液 (6 体积) 洗涤。干燥湿滤饼, 以提供 (R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.25 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.79 (dt, J=15.8, 7.0Hz, 1H), 1.43 (s, 3H),

1.34-1.18(m, 4H), 0.78(t, J=6.9Hz, 2H)。

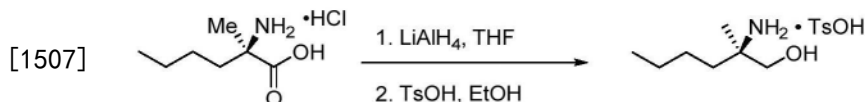
[1502] 步骤-4: (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇-4-甲基苯磺酸盐



[1504] 向反应容器中加入(R)-2-苯甲酰氨基-2-甲基己酸(1.0当量,比例因子)和四氢呋喃(5体积),并且然后将内容物冷却至约0℃。一旦在该温度下,在约5分钟内加入1M硼烷四氢呋喃络合物的四氢呋喃(5当量)。将内容物升温至约25℃并在该温度下老化10分钟。然后将内容物加热至约50℃并在该温度下老化约21小时。将内容物冷却至约20℃并加入甲醇(5体积)。将内容物加热至约100℃,并将内容物浓缩至约8体积。这种与甲醇共蒸发的方法再重复两次。将内容物设置为回流,并加入1M氢氧化钠水溶液(12体积)。将内容物回流约4小时。然后将内容物冷却至约20℃并加入甲基叔丁基醚(15体积)。分离各层,并用5wt%氯化钠水溶液(15体积)洗涤有机层。分离各层,并浓缩有机层,以提供粗制苣胺中间体,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[1505] 向粗制苣胺中间体加入乙醇(10体积)和4-甲基苯磺酸(1.50当量),随后加入氢氧化钡(碳上20%w/w,相对于(R)-2-苯甲酰胺基-2-甲基己酸为0.7%w/w)。用氮气吹扫反应容器并加入氢气。将反应混合物加热至约75℃并老化约48小时。当认为反应完成时,过滤反应混合物,并用乙醇洗涤滤饼。将滤液浓缩至约1体积。加入甲基叔丁基醚(15体积),并将内容物加热至约60℃持续约2小时,然后在约3小时内冷却至约0℃。过滤浆液,并用甲基叔丁基醚(6体积)洗涤固体并干燥,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇-4-甲基苯磺酸盐。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.66(br s, 3H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(d, J=7.4Hz, 2H), 5.43(t, J=4.9Hz, 1H), 3.38(dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.33(dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.57-1.40(m, 2H), 1.28-1.19(m, 4H), 1.10(s, 3H), 0.87(t, J=6.8Hz, 3H)。

[1506] 实施例28: (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇-4-甲基苯磺酸盐的制备

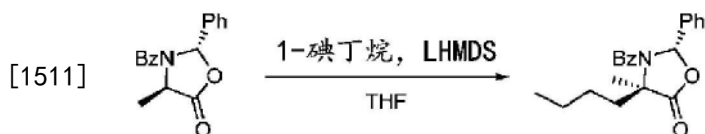


[1508] 向反应容器中加入(R)-2-氨基-2-甲基己酸盐盐酸盐(1.0当量,比例因子)和四氢呋喃(7体积)。将内容物冷却至约0℃并加入氢化锂铝(4当量)。将内容物加热至约60℃并在该温度下老化约3小时。在这个时间量后,将内容物冷却到约0℃并加入水(5体积)。将内容物在该温度下老化30分钟并升温至约20℃。向内容物中加入15wt%氢氧化钠水溶液(3体积),并将内容物老化另外的30分钟。用二氯甲烷(10体积)萃取水层。再重复该过程三次。将合并的有机层浓缩至干。将粗制(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇-4-甲基苯磺酸盐在乙醇(10体积)中稀释并过滤到另一反应容器中。向该滤液中加入4-甲基苯磺酸(1当量)并在约25℃下将内容物老化约30分钟。将内容物浓缩至干燥并与甲基叔丁基醚(10体积)共蒸发。再重复该方法一次。过滤所得固体,并用甲基叔丁基醚(2体积)洗涤固体并干燥,以提供(R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇-4-甲基苯磺酸盐。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.66(br s, 3H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(d, J=7.4Hz, 2H), 5.43(t, J=4.9Hz, 1H), 3.38(dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.33(dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.57-1.40(m, 2H), 1.28-1.19(m, 4H), 1.10(s,

3H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H)。

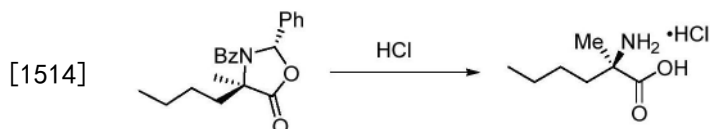
[1509] 实施例29: (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐的制备

[1510] 步骤-1: (2S,4R)-3-苯甲酰基-4-丁基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮



[1512] 向反应容器中加入 (2S,4R)-3-苯甲酰基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮 (1.0当量, 比例因子) 和四氢呋喃 (8体积), 随后加入六甲基磷酰胺 (4体积)。然后将内容物冷却至 -78 °C。向该溶液中加入 1M 双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂的四氢呋喃 (1.1当量) 溶液, 并将内容物在此温度下老化约 15 分钟。然后将 1-碘丁烷 (1.5当量) 作为四氢呋喃 (2体积) 中的溶液加入。将内容物在约 -78 °C 下老化约 3 小时。然后将内容物升温至约 25 °C 并在该温度下老化约 21 小时。在这个时间量后, 用饱和氯化铵水溶液 (5体积) 淬灭内容物。浓缩内容物以去除四氢呋喃, 加入二氯甲烷 (10体积), 并萃取水层。再重复该方法两次。将合并的有机萃取物合并并浓缩至干。使用乙酸乙酯和己烷通过柱色谱法纯化粗制产物, 以提供 (2S,4R)-3-苯甲酰基-4-丁基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56-6.88 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.32-1.18 (m, 5H), 0.78 (t, J=6.8Hz, 2H)。

[1513] 步骤-2: (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐



[1515] 向反应容器中加入 (2S,4R)-3-苯甲酰基-4-丁基-4-甲基-2-苯基噁唑烷-5-酮 (1.0当量, 比例因子), 然后加入浓盐酸 (7体积)。将内容物加热至约 90 °C 并在该温度下老化约 4 小时。将内容物冷却至约 20 °C 并用水 (10体积) 稀释。在真空下将溶剂交换为甲苯 (目标大约 1 体积)。然后使用 2-丙醇 (1体积) 和甲基叔丁基醚 (2体积) 悬浮内容物并过滤。将所得固体用甲苯 (10体积) 研磨。过滤浆液, 并用甲苯 (10体积) 洗涤湿滤饼, 并干燥, 以提供 (R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (br s, 3H), 2.50-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 5H), 0.83 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1516] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和示例的方式对前述公开内容进行了相当详细的描述, 但是本领域技术人员将理解, 可在所附权利要求的范围内实施某些变化和修改。此外, 本文提供的每个参考文献全文以引用方式并入, 其程度如同每个参考文献单独地以引用方式并入。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下, 本申请应占主导地位。

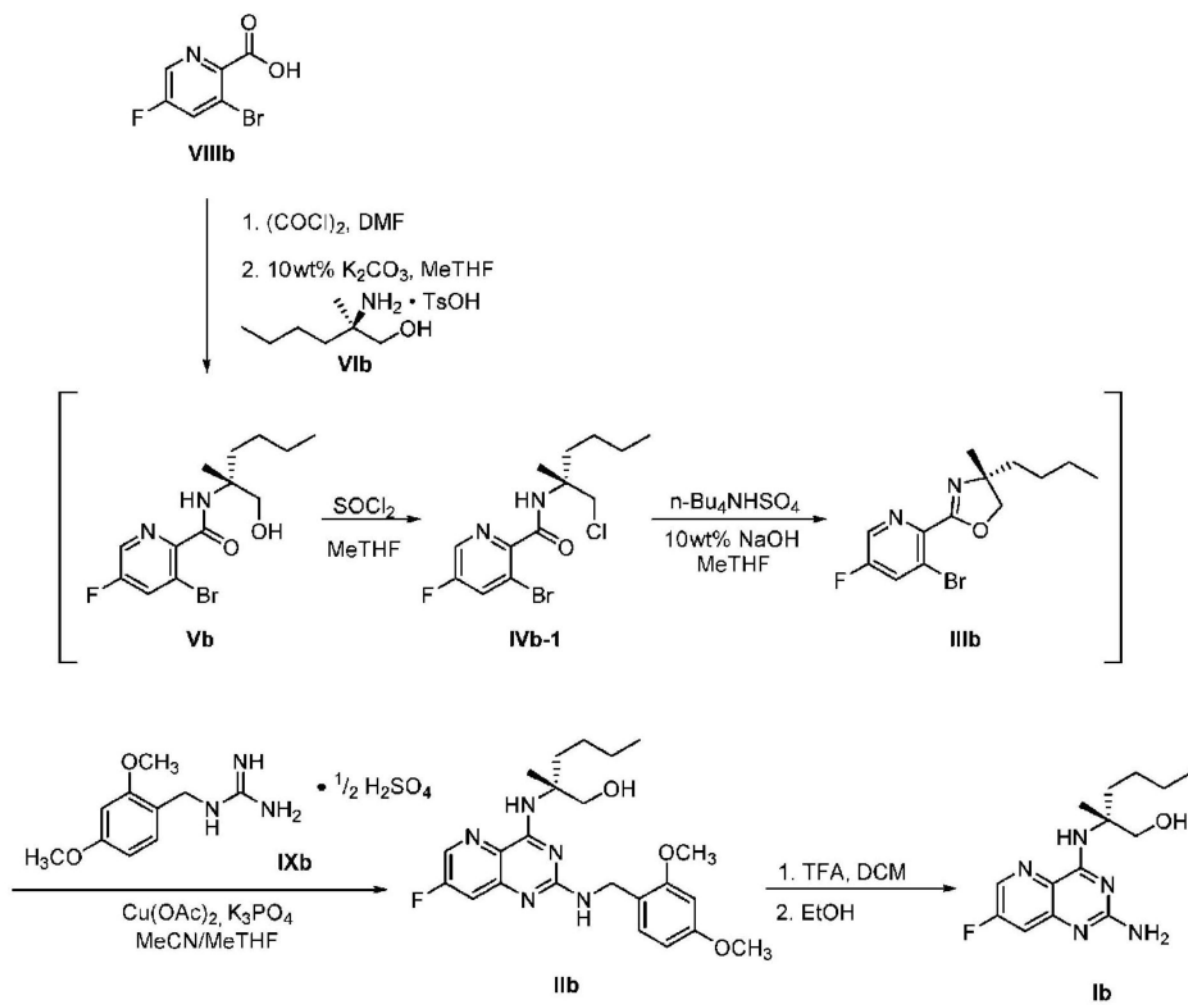


图1

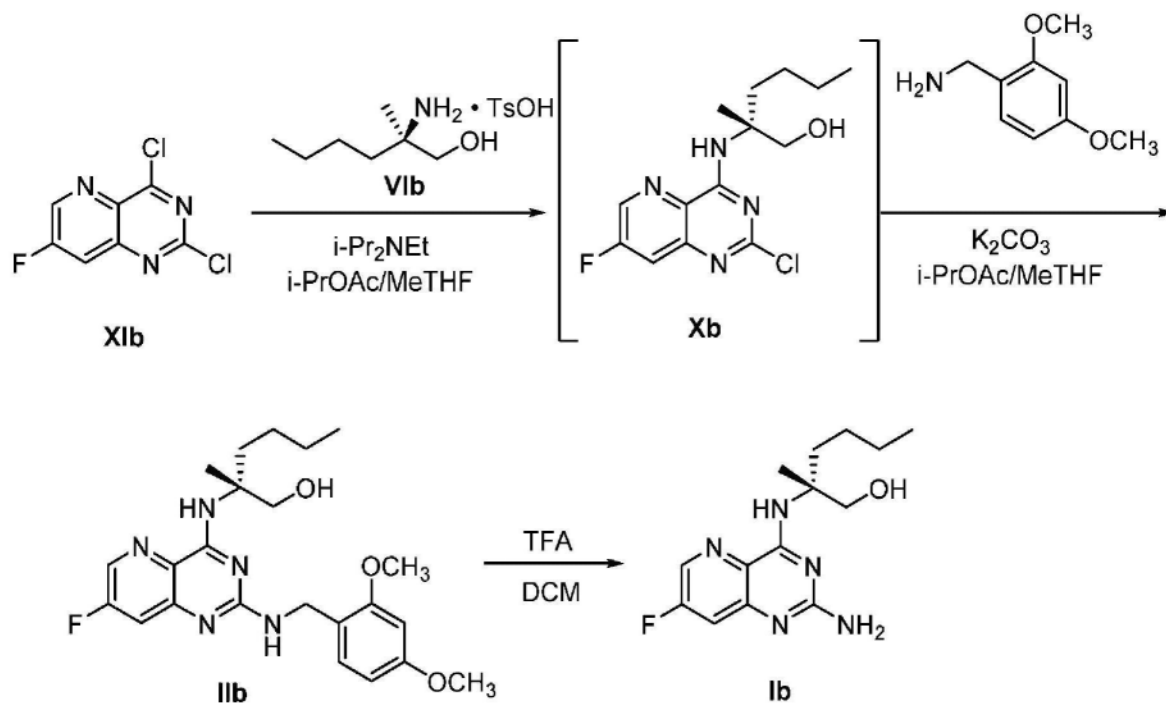


图2

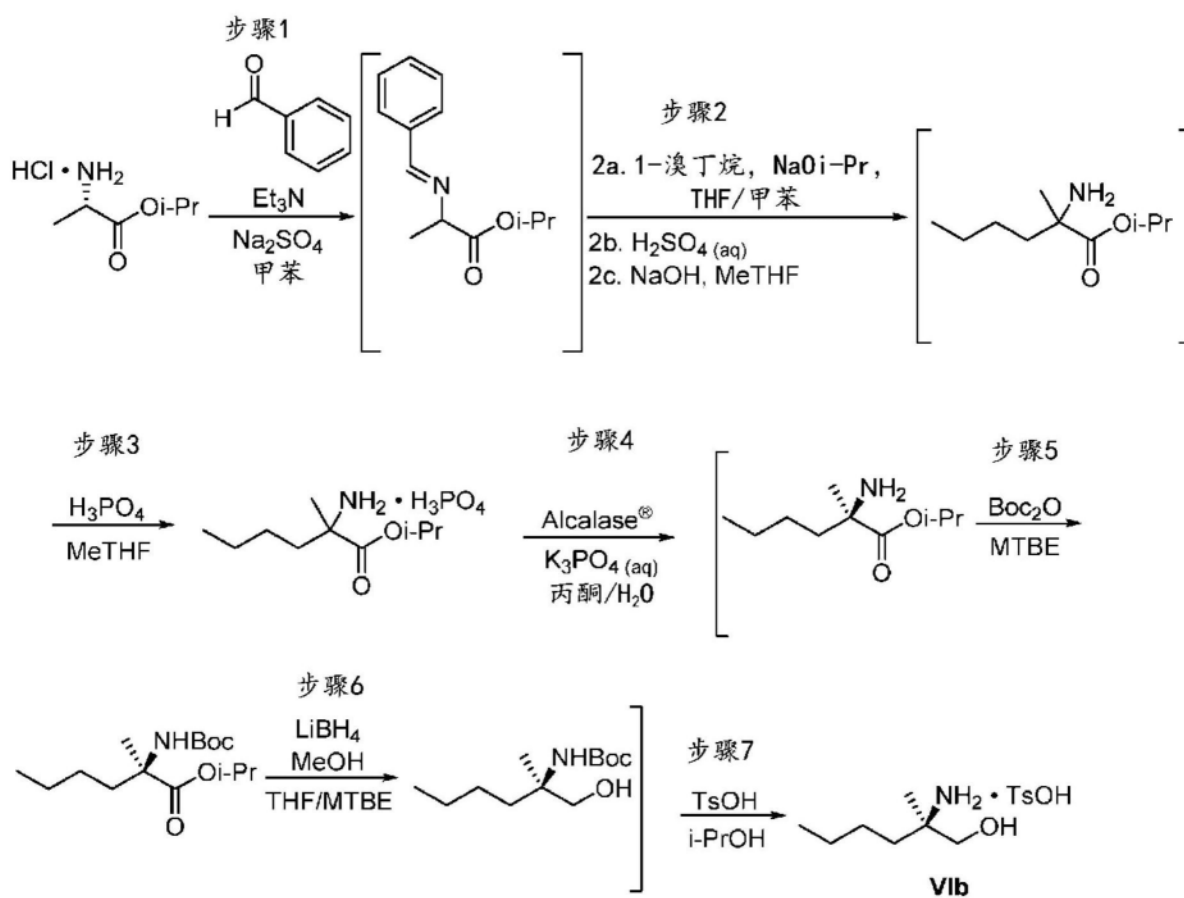


图3A

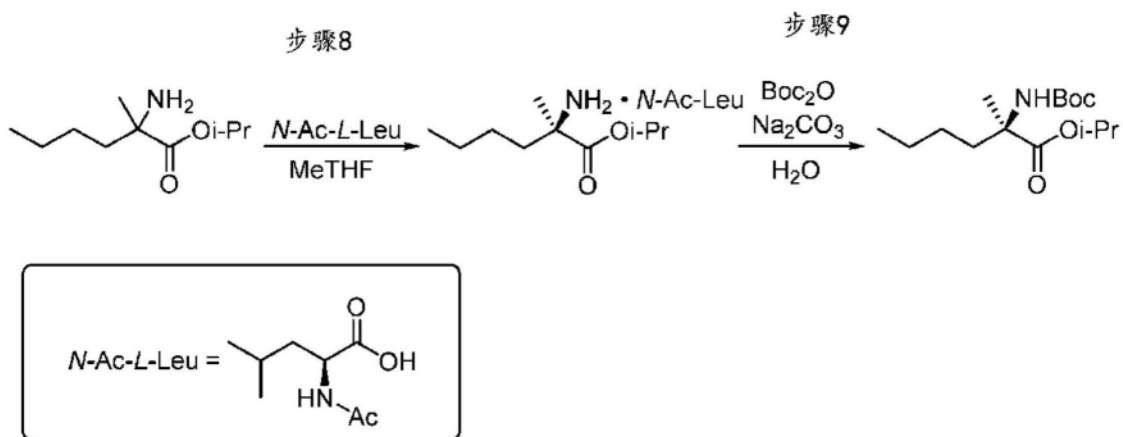


图3B

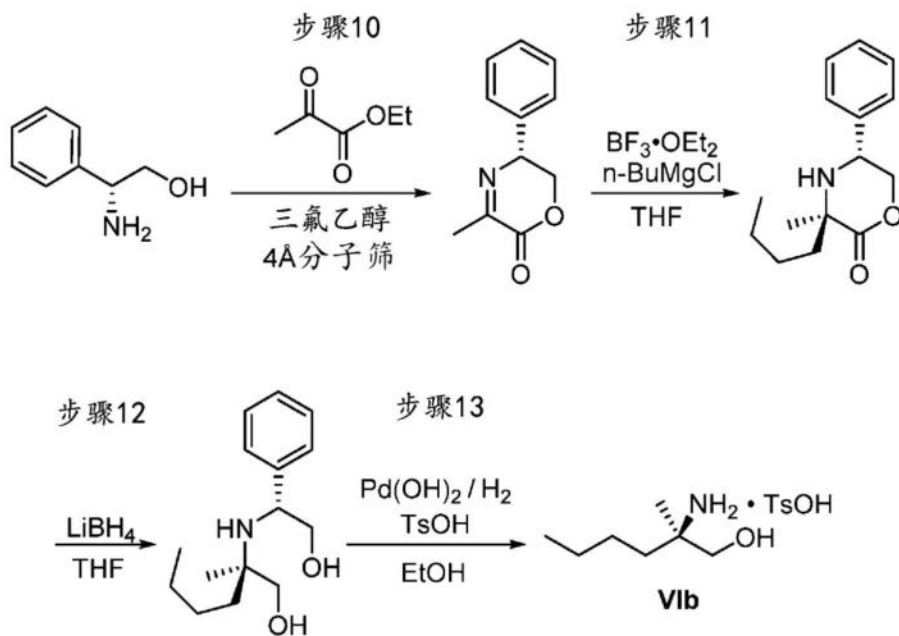


图4

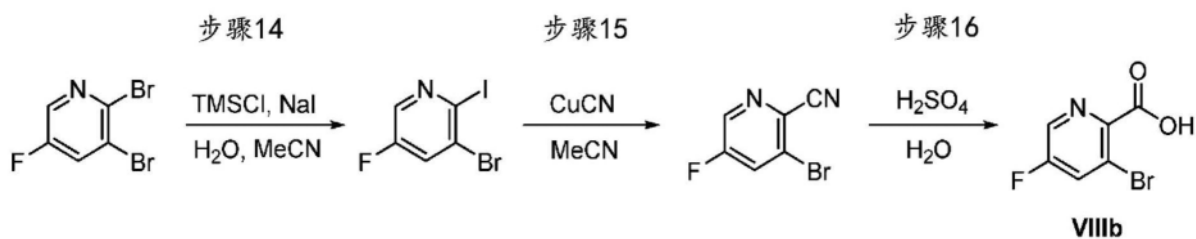


图5A

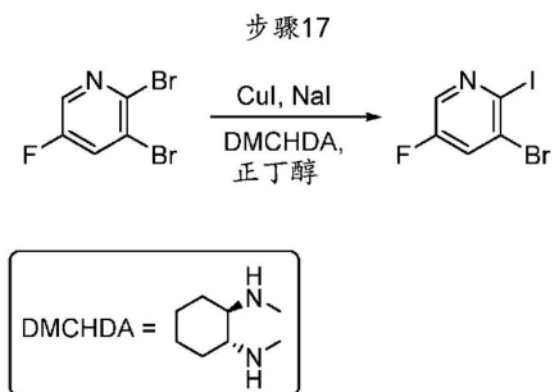


图5B

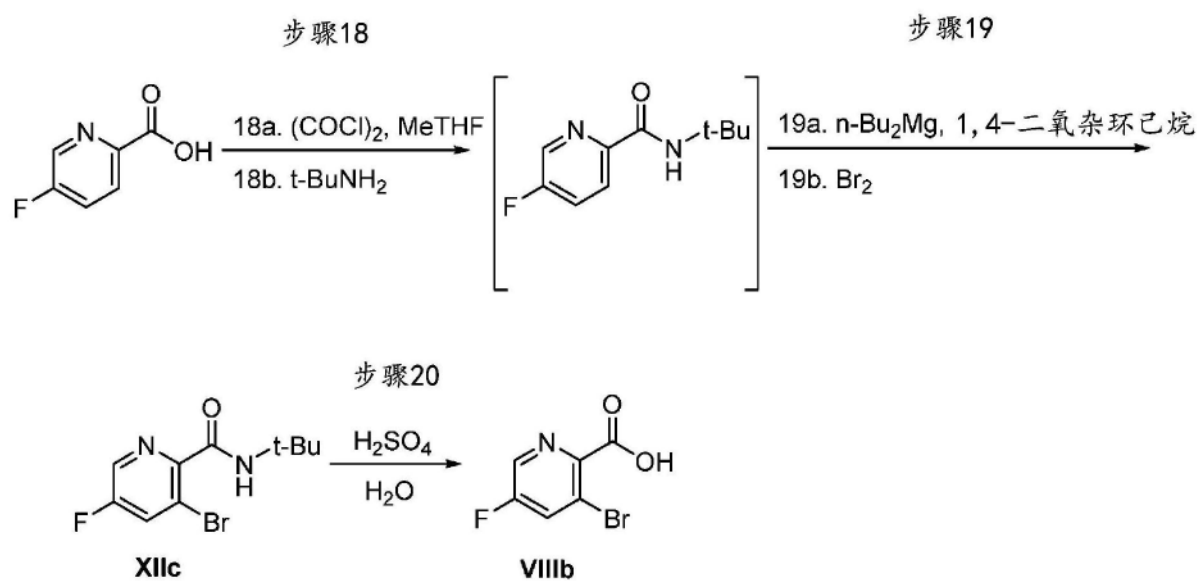


图6

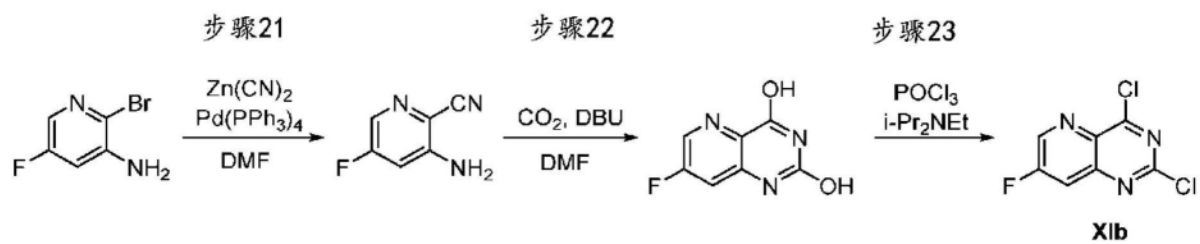


图7A

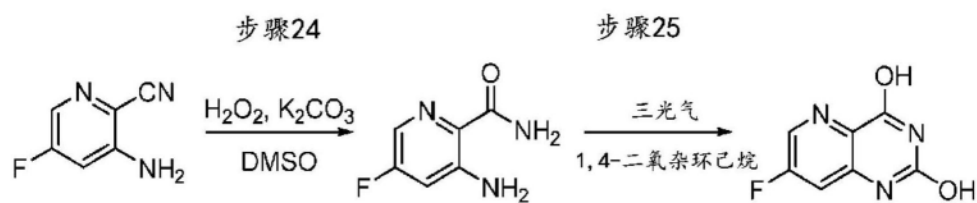


图7B

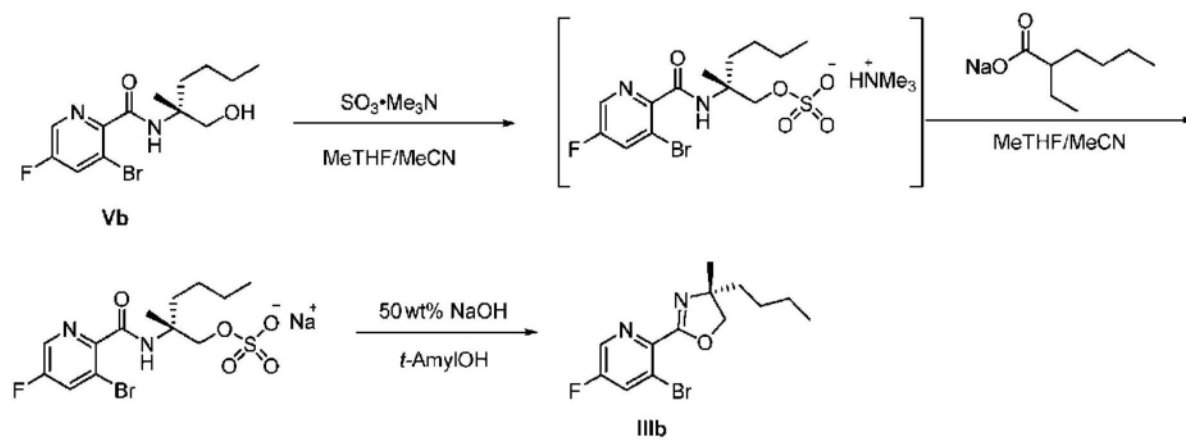


图8

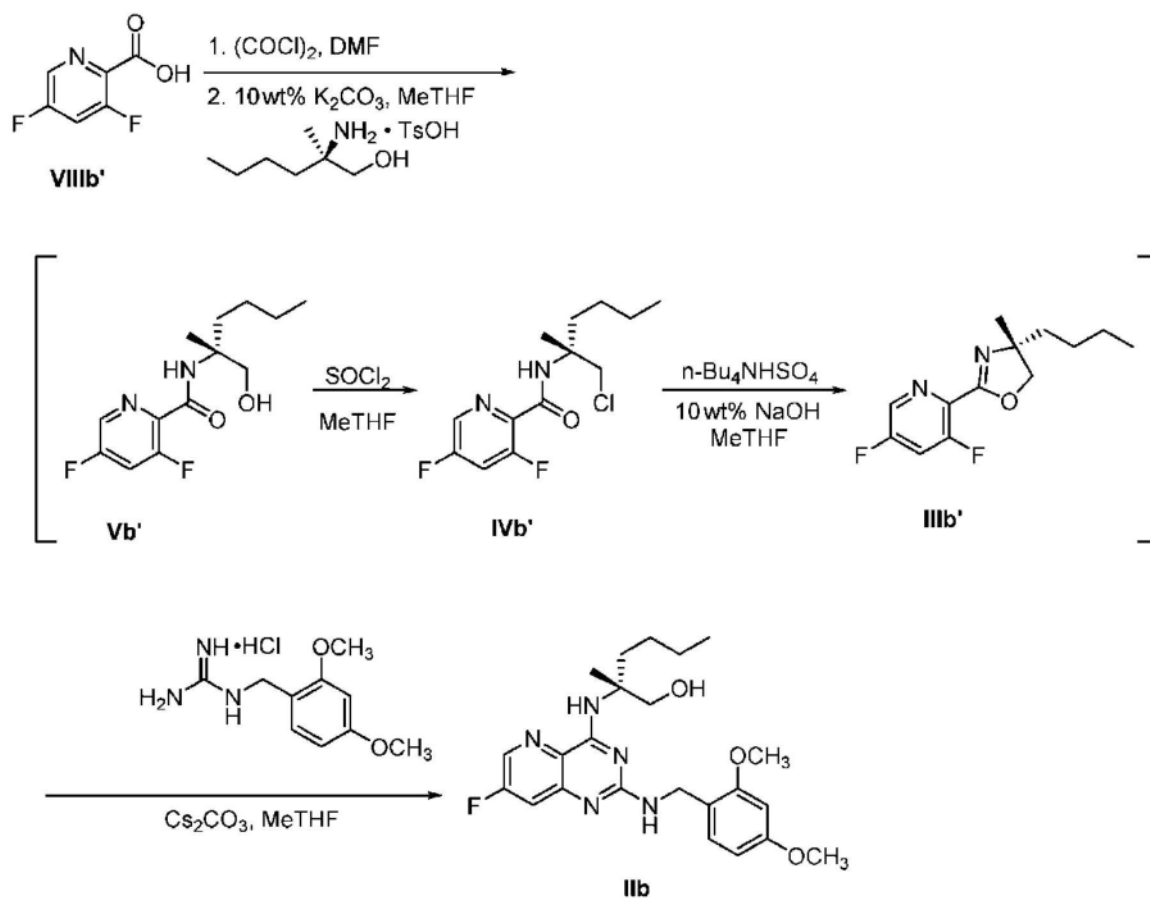


图9

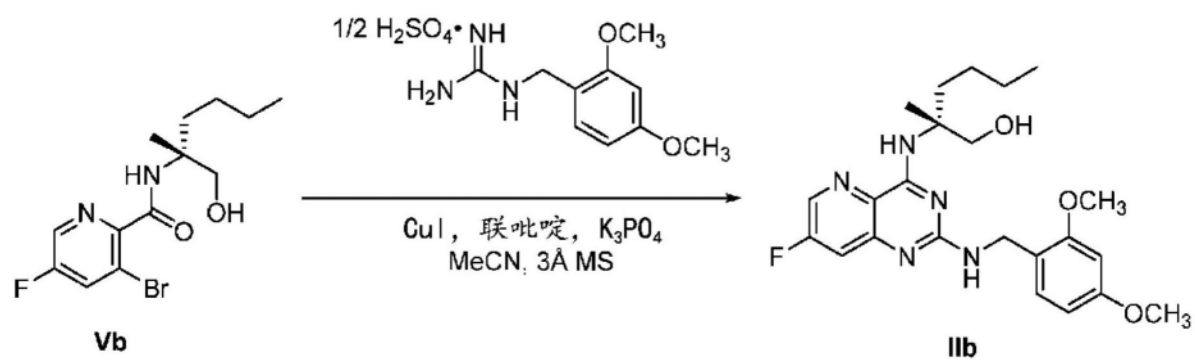


图10

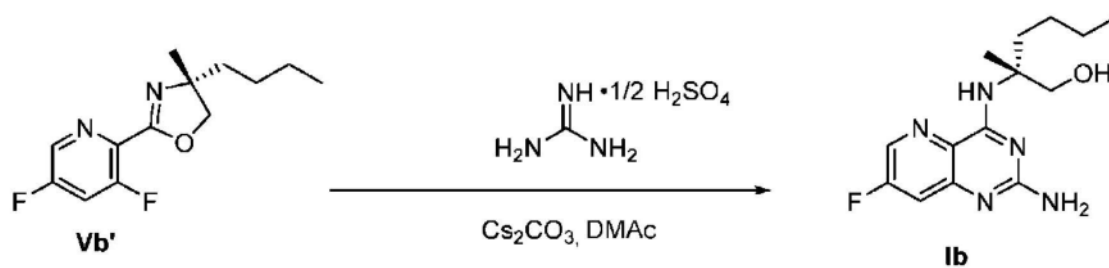


图11

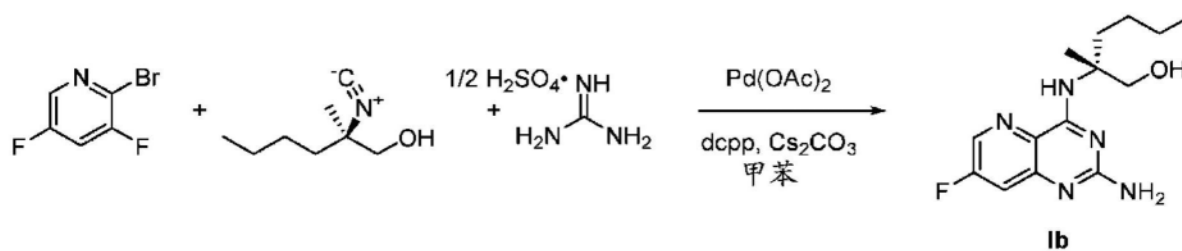


图12

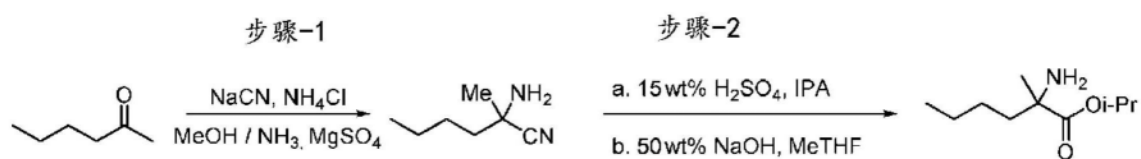


图13

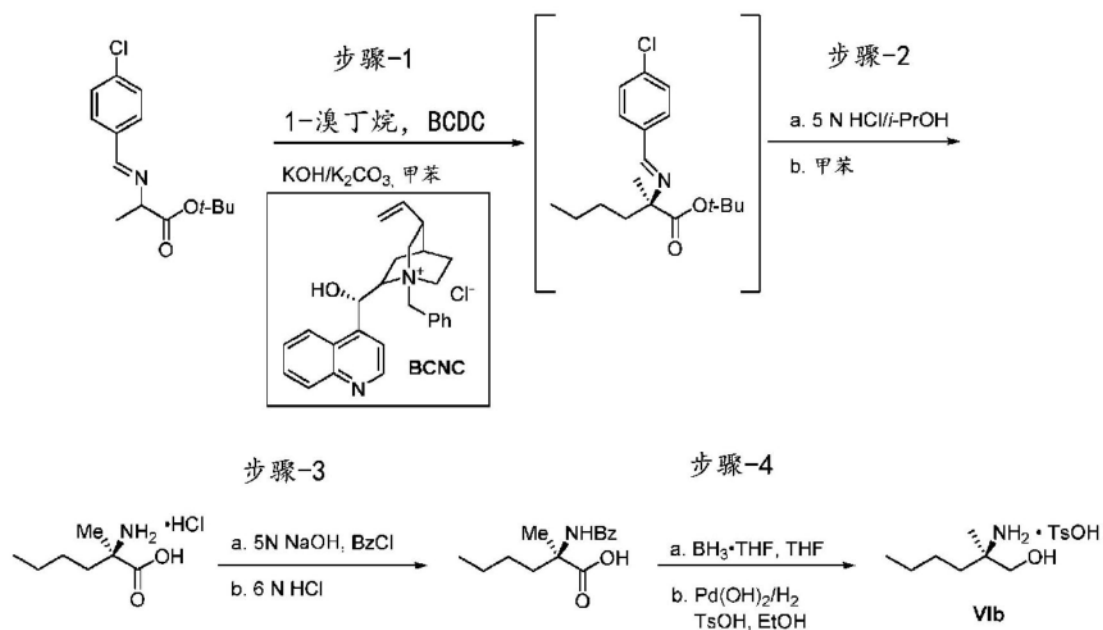


图14

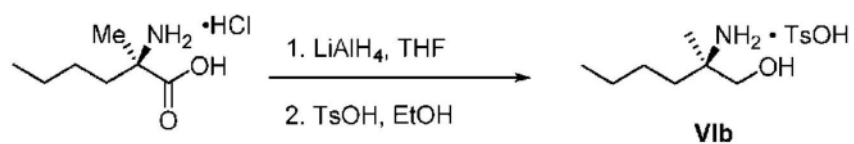


图15

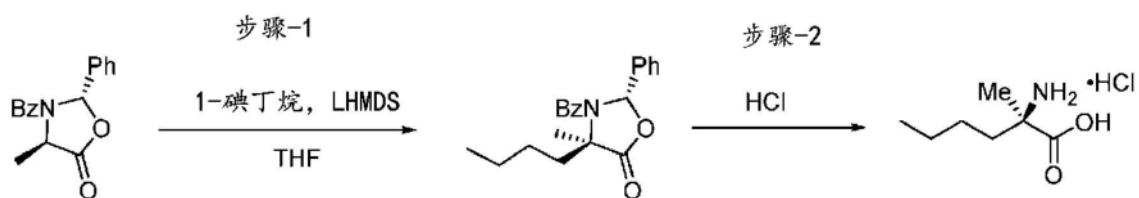


图16