



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103483342 B

(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 201310356726.4

(22)申请日 2008.08.01

(30)优先权数据

60/963,008 2007.08.02 US

61/062,378 2008.01.25 US

(62)分案原申请数据

200880101525.7 2008.08.01

(73)专利权人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 伊恩·阿米蒂奇

埃里克·L·埃利奥特

玛丽安娜·兰斯顿

史蒂文·P·兰斯顿

昆廷·J·麦卡宾 水谷弘竹

马修·斯特林 朱磊

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

代理人 沈锦华

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07C 215/44(2006.01)

C07C 271/24(2006.01)

(56)对比文件

US 4803272 A,1989.02.07,说明书实施例
3G.

US 20060189636 A1,2006.08.24,参见说明
书第50页SCHEME1.

EP 1736467 A1,2006.12.27,说明书第282
段.

WO 2007092213 A2,2007.08.16,参见全文.

WO 2008019124 A1,2008.02.14,参见全文.

WO 2005095357 A2,2005.10.13,SCHEME2,
4,5,7-8,实施例186-189.

COLUMBUS,OHIO,US.59246-82-1,59246-81-
0.《DATABASE CA [Online],STN》.1984,1-2.

Emile Bisagni,等.New Heterocyclic
Rearrangement: Transformation of 1-
Substituted 4-(Alkylamino)-1H-pyrrolo[3,
2-c]pyridines into 1-Substituted 4-
(Alkylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines
(5-Aza- to 7-Azaindoles).《J. Org. Chem.》
.1982,第47卷(第8期),第1500-1503页,参见全
文.

James L. Kelley等.Synthesis and
Anticonvulsant Activity of N-
Benzylpyrrolo[2,3-d]-,pyrazolo[3,4-d]-,
and -triazolo[4,5-d]pyrimidines:
Imidazole Ring-Modified Analogues of 9-
(2-Fluorobenzyl)-6- (methylamino)-9H-
purine.《J. Med. Chem.》.1995,第38卷(第19
期),第3884-3888页,参见第3884页scheme1.

(续)

审查员 黄凯

CN 103483342 B

(54)发明名称

合成E1活化酶抑制剂的方法

(57)摘要

本发明提供合成氨基磺酸4-取代((1S,2S,
4R)-2-羟基-4-{7H-吡咯并[2/3-d]嘧啶-7-基}
环戊基)甲酯的方法和合成中间体,所述氨基磺

酸4-取代((1S,2S,4R)-2-羟基-4-{7H-吡咯并
[2/3-d]嘧啶-7-基}环戊基)甲酯是E1活化酶抑
制剂,并且适用于治疗细胞增殖病症(尤其是癌
症)和其它与E1活性相关的病症。

权利要求书2页 说明书43页

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

John A. Secrist III 等.(±)-3-(4-Amino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)-1,2-cyclopentanediol, the Carbocyclic Analogue of Tubercidin.《J. Med. Chem.》.1984,第27卷(第41期),第534-536页,参见第534页scheme1.

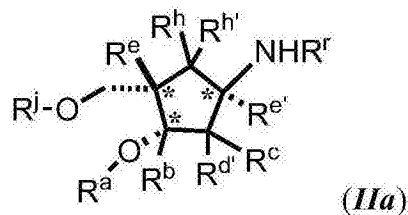
Michel Legraverend等.(±)-2-Amino-3,4-dihydro-7-[3,3-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-cyclopentyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ones:new carbocyclic analogues of 7-deazaguanosine with antiviral activity.《Journal of Medicinal Chemistry》.1985,第28卷(第10期),

第1477-1480页,参见schemeII.

K. C. Nicolaou等.New Uses for the Burgess Reagent in Chemical Synthesis: Methods for the Facile and Stereoselective Formation of Sulfamides, Glycosylamines, and Sulfamides.《Chem. Eur. J.》.2004,第10卷(第12期),第5581-5506页,参见第5586页scheme4,第5595页具体实验部分.

Mahmoud Benltifa等.Synthesis and evaluation of sulfamide-type indolizidines as glycosidase inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2008,第18卷(第9期),参见第2805-2805页.

1. 一种式(IIa)化合物或其盐,



其中:

在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学;

R^a 是氢;

R^b 是氢;

R^c 是氢;

$R^{d'}$ 是氢;

R^e 是氢;

$R^{e'}$ 是氢;

R^h 是氢;

$R^{h'}$ 是氢;

R^j 是氢或羟基保护基,所述羟基保护基是甲硅烷基保护基;

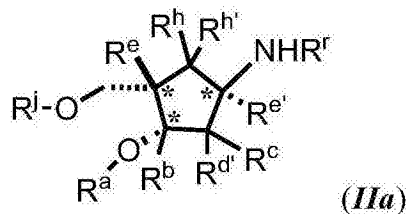
R^r 是氢或 $-C(R^{cc})_3$, 其中 R^{cc} 是芳基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^r 是氢或三苯基甲基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中 R^r 是三苯基甲基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述甲硅烷基保护基是三异丙基甲硅烷基。

5. 一种式(IIa)化合物或其盐,



其中:

在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学;

R^a 是氢;

R^b 是氢;

R^c 是氢;

$R^{d'}$ 是溴;

R^e 是氢;

$R^{e'}$ 是氢;

R^h 是氢;

$R^{h'}$ 是氢;

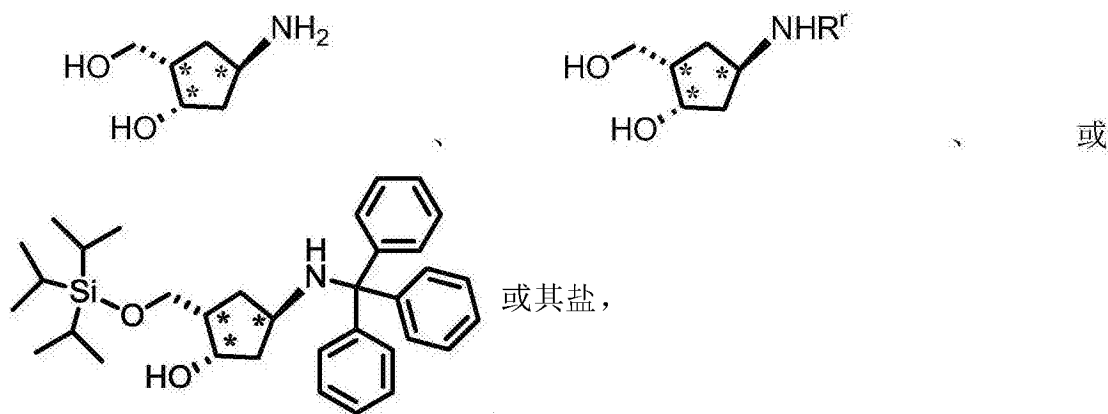
R^j 是氢;

R^r 是氢、 $-C(O)OR^{cc}$ 或 $-C(R^{cc})_3$, 其中 R^{cc} 是 C_{1-4} 脂族基或芳基。

6. 根据权利要求5所述的化合物, 其中 R^f 是氢、叔丁氧基羰基或三苯基甲基。

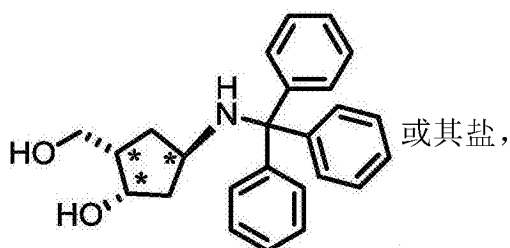
7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中 R^f 是叔丁氧基羰基或三苯基甲基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是



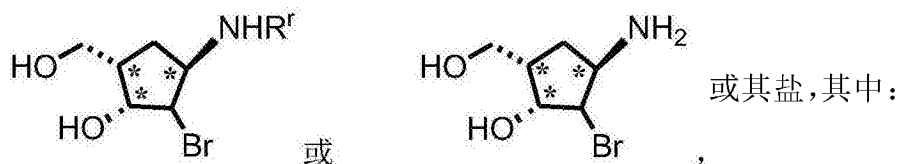
其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中所述化合物是



其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学。

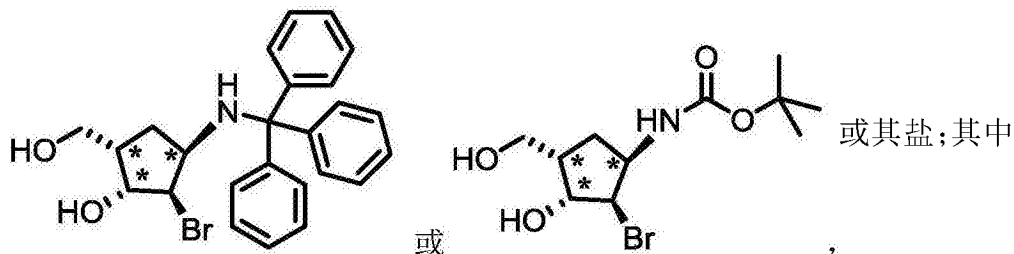
10. 根据权利要求5所述的化合物, 其中所述化合物是:



在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学; 以及

R^f 是 $-C(O)-OR^{cc}$ 或 $-C(R^{cc})_3$, 其中 R^{cc} 是 C_{1-4} 脂族基或芳基。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中所述化合物是



在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学。

合成E1活化酶抑制剂的方法

[0001] 本申请是申请日为2008年8月1日,申请号为200880101525.7,发明名称为“合成E1活化酶抑制剂的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请案主张2007年8月2日申请的美国临时专利申请案第60/963,008号和2008年1月25日申请的美国临时专利申请案第61/062,378号的优先权,所述两者的全部内容据此以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明是关于合成E1活化酶抑制剂的方法和适用于这些方法的中间体。

背景技术

[0005] 泛素样分子(ubiquitin-like molecule,ubl)对蛋白质的翻译后修饰是细胞内一种重要调节过程,其在控制包括细胞分裂、细胞信号传导和免疫反应在内的许多生物学过程中起关键作用。Ubl是小蛋白质,其经由与ubl的C-末端甘氨酸的异肽键(isopeptide linkage)而与靶蛋白上的赖氨酸共价连接。泛素样分子改变所述靶蛋白的分子表面,并能影响靶的蛋白质-蛋白质相互作用、酶活性、稳定性和细胞定位等性质。

[0006] 泛素和其它ubl是由特异性E1酶所活化,所述特异性E1酶可催化与ubl的C-末端甘氨酸形成酰基-腺苷酸中间体的过程。随后,经活化的ubl分子经由形成硫酯键中间体而转移至E1酶内的催化性半胱氨酸残基。E1-ubl中间体与E2缔合,导致硫酯交换,其中ubl转移至E2的活性部位半胱氨酸。接着,ubl经由与靶蛋白中赖氨酸侧链的氨基形成异肽键,而直接地或结合E3连接酶与靶蛋白共轭。

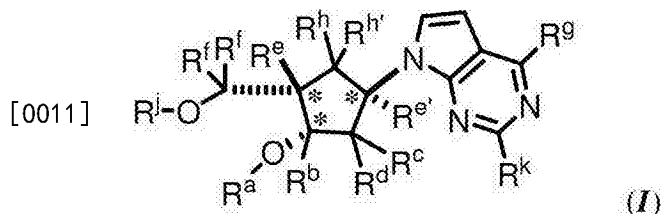
[0007] 靶向E1活化酶提供了一个独特机会,来干扰各种对于保持细胞分裂和细胞信号传导的完整性而言重要的生物化学途径。E1活化酶在ubl共轭途径的第一步时起作用;因而,抑制E1活化酶将特异性地调节ubl修饰的下游生物学后果。如此,对这些活化酶的抑制和由此所产生的对ubl共轭的下游效应的抑制,代表了一种干扰细胞分裂、细胞信号传导以及对于疾病机制而言重要的若干细胞生理学方面的完整性的方法。因此,E1酶(例如UAE、NAE和SAE)作为各种细胞功能的调节剂,是用于鉴别治疗疾病和病症的新颖方法的潜在重要治疗靶点。

[0008] 兰斯顿(Langston S.)等人的美国专利申请案第11/700,614号揭示了作为E1活化酶(尤其NAE)有效抑制剂的化合物,所述专利申请案的全部内容据此以引用的方式并入本文中。所述化合物适用于在体外(in vitro)和体内(in vivo)抑制E1活性并且适用于治疗细胞增殖病症(尤其癌症)和其它与E1活性相关的病症。在兰斯顿等人的专利申请案中所描述的一类化合物是氨基磺酸4-取代((1S,2S,4R)-2-羟基-4-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}环戊基)甲酯。由于这些化合物中具有多个立体几何(stereogenic)中心,因此这些化合物的有效化学合成会具有挑战性。因而,需要其它制备氨基磺酸4-取代((1S,2S,4R)-2-羟基-4-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}环戊基)甲酯的方法。

发明内容

[0009] 本发明提供用于合成适用作E1活化酶抑制剂的氨基磺酸4-取代((1S,2S,4R)-2-羟基-4-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}环戊基)甲酯的方法和中间体。

[0010] 在一方面中,本发明是关于一种合成式(I)化合物或其盐的方法:



[0012] 其中:

[0013] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学;

[0014] R^a 是氢或羟基保护基;或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基;或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基;

[0015] R^b 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基;

[0016] R^c 是氢、氟、氯、-OH、-O- R^m 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基;

[0017] R^d 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基;

[0018] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基;

[0019] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基;

[0020] 各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基;

[0021] R^g 是氯、氟、碘或溴;

[0022] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基;

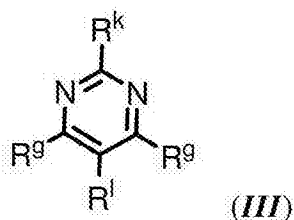
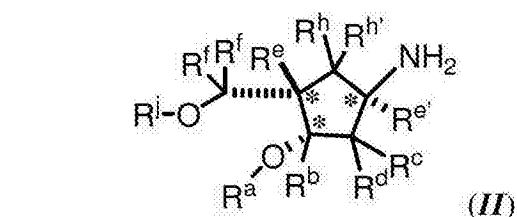
[0023] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基;

[0024] R^j 是氢或羟基保护基;或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基;

[0025] R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基;

[0026] R^m 是羟基保护基;或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基;

[0027] 所述方法包括使式(II)化合物或其盐与式(III)化合物结合以提供式(I)化合物的步骤;



[0029] 其中:

[0030] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学；

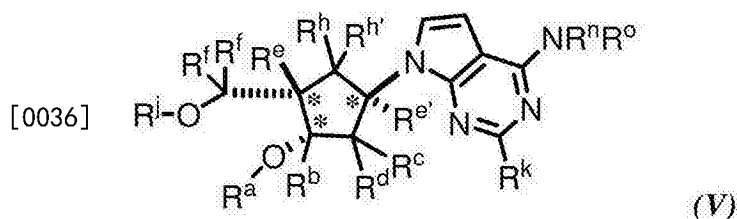
[0031] 式(II)和式(III)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^j 、 R^k 和 R^m 各自如式(I)中所定义；

[0032] R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^{1'})_2$ ；以及

[0033] 各 $R^{1'}$ 独立地是 C_{1-6} 脂族基，或两个 $R^{1'}$ 与插入的氧和碳原子一起形成任选经取代的5元或6元环状缩醛部分。

[0034] 在一些实施例中，所述方法进一步包括下述步骤：

[0035] c)用式 HNR^nR^o 的胺处理式(I)化合物以形成式(V)化合物或其盐；



[0037] 其中：

[0038] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学；

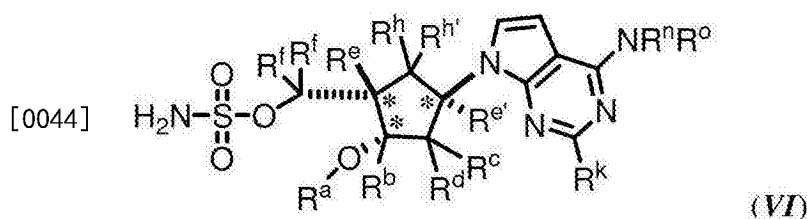
[0039] 式(V)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^j 、 R^k 和 R^m 各自如式(I)中所定义；

[0040] R^n 是H或 C_{1-4} 脂族基；以及

[0041] R^o 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0042] 在一些实施例中，所述方法进一步包括下述步骤：

[0043] d)使 R^j 为氢的式(V)化合物氨磺酰化以形成式(VI)化合物或其盐；

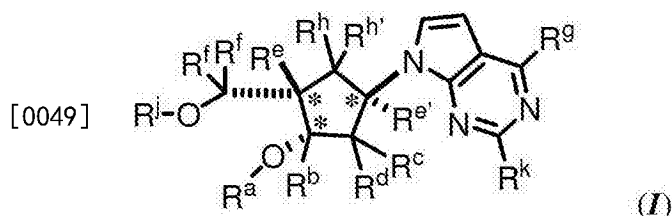


[0045] 其中：

[0046] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学；

[0047] 式(VI)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^k 、 R^m 、 R^n 和 R^o 各自如式(V)中所定义。

[0048] 本发明的另一方面是关于形成式(I)化合物或其盐的另一种方法；



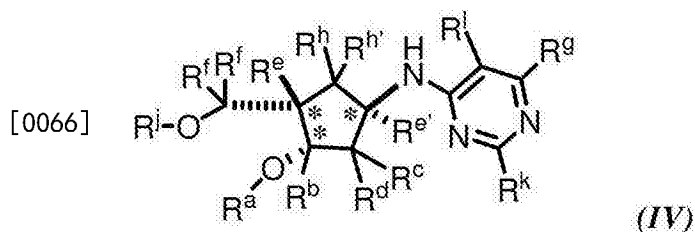
[0050] 其中：

[0051] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学；

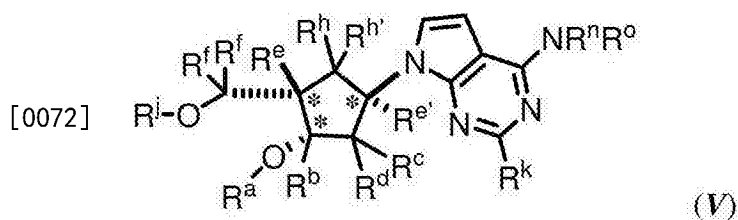
[0052] R^a 是氢或保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基；

[0053] R^b 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

- [0054] R^c 是氢、氟、氯、-OH、-O- R^m 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基；
 [0055] R^d 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0056] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0057] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0058] 各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0059] R^g 是氯、氟、碘或溴；
 [0060] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0061] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0062] R^j 是氢或保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0063] R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0064] R^m 是羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0065] 所述方法包括用酸处理式(IV)化合物以形成式(I)化合物，

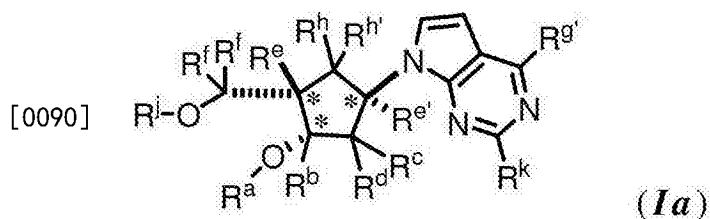


- [0067] 其中：
 [0068] 式(IV)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^j 、 R^k 和 R^m 各自如式(I)中所定义；
 [0069] R^l 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^{l'})_2$ ；以及
 [0070] 各 $R^{l'}$ 独立地是 C_{1-6} 脂族基，或两个 $R^{l'}$ 与插入的氧和碳原子一起形成任选经取代的5元或6元环状缩醛部分。
 [0071] 本发明的另一方面是关于一种形成式(V)化合物或其盐的方法；

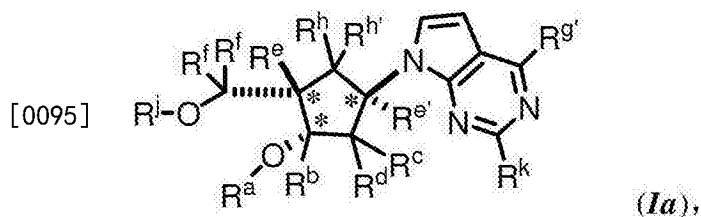


- [0073] 其中：
 [0074] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学；
 [0075] R^a 是氢或保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0076] R^b 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0077] R^c 是氢、氟、氯、-OH、-O- R^m 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基；
 [0078] R^d 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0079] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0080] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0081] 各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

- [0082] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0083] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0084] R^j 是氢或羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0085] R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0086] R^m 是羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0087] R^n 是H或 C_{1-4} 脂族基；
 [0088] R^o 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基、芳基、杂芳基或杂环基；
 [0089] 所述方法包括用式 HNR^nR^o 的胺处理式(Ia)化合物，

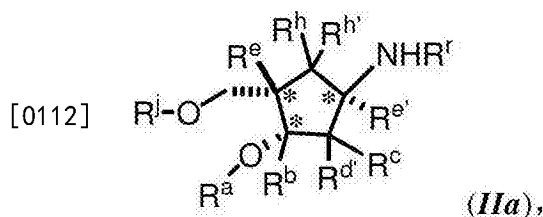


- [0091] 其中：
 [0092] 式(Ia)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^j 、 R^k 和 R^m 各自如式(V)中所定义；以及
 [0093] R^g 是离去基团。
 [0094] 本发明的另一方面是关于式(Ia)化合物或其盐：



- [0096] 其中：
 [0097] 在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；
 [0098] R^a 是氢或保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0099] R^b 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0100] R^c 是氢、氟、氯、 $-OH$ 、 $-O-R^m$ 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基；
 [0101] R^d 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0102] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0103] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0104] 各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0105] R^g 是离去基团；
 [0106] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0107] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0108] R^j 是氢或羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0109] R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基；以及
 [0110] R^m 是羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基。

[0111] 本发明的另一方面是关于式(IIa)化合物或其盐：



[0113] 其中：

[0114] 在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；

[0115] R^a是氢或保护基；或R^a与R^j和插入原子一起形成环状二醇保护基；或R^a与R^m和插入原子一起形成环状二醇保护基；

[0116] R^b是氢、氟、C₁₋₄脂族基或C₁₋₄氟脂族基；

[0117] R^c是氢、氟、氯、-OH、-O-R^m或任选经取代的C₁₋₄脂族基；

[0118] R^d是氢、氟、溴、C₁₋₄脂族基或C₁₋₄氟脂族基；

[0119] R^e是氢或C₁₋₄脂族基；

[0120] R^f是氢或C₁₋₄脂族基；

[0121] R^h是氢、氟、C₁₋₄脂族基或C₁₋₄氟脂族基；

[0122] R^{h'}是氢、氟、C₁₋₄脂族基或C₁₋₄氟脂族基；

[0123] R^j是氢或羟基保护基；或R^j与R^a和插入原子一起形成环状二醇保护基；

[0124] R^m是羟基保护基；或R^m与R^a和插入的碳原子一起形成环状二醇保护基；以及

[0125] R^r是氢或胺保护基。

[0126] 本发明的化合物和方法包括上文大体描述的那些，并进一步通过下文给出的方法和化合物详述来加以说明。除非另有说明，否则本文所用的术语应符合以下所定义的含义。

[0127] 本文所用的术语“E1”、“E1酶”或“E1活化酶”是指涉及活化或促进泛素或泛素样分子(统称为“ub1”)与靶分子的共轭的相关ATP依赖性活化酶家族中的任何一员。E1活化酶经由腺苷酸化(adenylation)/硫酯中间体形成而起作用，以经由转硫醇反应转移适当的ub1至各自的E2共轭酶。所得的活化ub1-E2促进ub1与靶蛋白的最终共轭。各种在细胞信号传导、细胞周期和蛋白质转换方面起作用的细胞蛋白质是ub1共轭的底物，所述共轭是经由E1活化酶(例如NAE、UAE、SAE)来调节。除非上下文另有说明，否则术语“E1酶”意指任何E1活化酶蛋白质，其包括(但不限于)：nedd8活化酶(NAE(APPBP1/Uba3))、泛素活化酶(UAE(Uba1))、sumo活化酶(SAE(Aos1/Uba2))或ISG15活化酶(Ube1L)，优选是人类NAE、SAE或UAE，并且更优选是NAE。

[0128] 术语“E1酶抑制剂”或“E1酶的抑制剂”用于表示一种具有如本文所定义的结构并能够与E1酶相互作用而抑制其酶活性的化合物。抑制E1酶活性意指降低E1酶活化泛素样分子(ub1)与底物肽或蛋白质的共轭(例如泛素化、nedd化、sumo化)的能力。

[0129] 本文所用的术语“脂族基”意指经取代或未经取代的直链、支链或环状C₁₋₁₂烃，其完全饱和或包含一个或多个不饱和单元，但不是芳族基团。举例来说，合适的脂族基包括经取代或未经取代的直链、支链或环状烷基、烯基、炔基和其混合体(例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基)。在不同实施例中，脂族基具有1至12个、1至8个、1至6个、1至4个或1至3个碳。

[0130] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”、“烯基”和“炔基”是指具有1至12个碳原子的直链和支链脂族基。对本发明而言,当连接脂族基与分子其余部分的碳原子是饱和碳原子时,则使用术语“烷基”。然而,烷基可包括在其它碳原子处的不饱和度。因此,烷基包括(但不限于):甲基、乙基、丙基、烯丙基、炔丙基、丁基、戊基和己基。

[0131] 对本发明而言,当连接脂族基与分子其余部分的碳原子构成碳-碳双键的一部分时,则使用术语“烯基”。烯基包括(但不限于):乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基和1-己烯基。

[0132] 对本发明而言,当连接脂族基与分子其余部分的碳原子构成碳-碳三键的一部分时,则使用术语“炔基”。炔基包括(但不限于):乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基和1-己炔基。

[0133] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“脂环族基”是指具有3至约14个成员的饱和或部分不饱和环状脂环系统,其中脂环系统任选经取代。在一些实施例中,脂环族基是具有3-8个或3-6个环碳原子的单环烃。非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。在一些实施例中,脂环族基是具有6-12个、6-10个或6-8个环碳原子的桥接或稠合二环烃,其中二环系统中的任一单环具有3-8个成员。

[0134] 在一些实施例中,脂环族环上的两个相邻取代基与插入的环原子一起形成具有0-3个选自由O、N和S所组成的群组的环杂原子的任选经取代的稠合5至6元芳环或3至8元非芳环。因此,术语“脂环族基”包括与一个或多个芳基、杂芳基或杂环基环稠合的脂环。非限制性实例包括茚满基、5,6,7,8-四氢喹啉基、十氢萘基或四氢萘基,其中自由基或连接点是在脂环上。术语“脂环族基”可与术语“碳环”、“碳环基”互换使用。

[0135] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”和“芳-”(例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”)是指 C_6 至 C_{14} 芳烃,其包含一至三个环,每个环任选经取代。优选地,芳基是 C_6 - C_{10} 芳基。芳基包括(但不限于):苯基、萘基和蒽基。在一些实施例中,芳基环上的两个相邻取代基与插入的环原子一起形成具有0-3个选自由O、N和S所组成的群组的环杂原子的任选经取代的稠合5至6元芳环或4至8元非芳环。因此,本文所用的术语“芳基”包括芳环与一个或多个杂芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中自由基或连接点是在芳环上。这些稠环系统的非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、茛基、茚满基、菲啶基、四氢萘基、吡啶基、吩噻嗪基、苯并二噻烷基和苯并间二氧杂环戊烯基。芳基可为单环、二环、三环或多环,优选是单环、二环或三环,更优选是单环或二环。术语“芳基”可与术语“芳基基团”、“芳基部分”和“芳基环”互换使用。

[0136] “芳烷基”或“芳基烷基”包含与烷基共价连接的芳基,其中的任一者独立地任选经取代。优选地,芳烷基是 C_6 - C_{10} 芳基(C_{1-6})烷基、 C_6 - C_{10} 芳基(C_{1-4})烷基或 C_6 - C_{10} 芳基(C_{1-3})烷基,包括(但不限于):苄基、苯乙基和萘甲基。

[0137] 单独使用或作为较大部分(例如杂芳烷基或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至14个环原子(优选是5、6、9或10个环原子)、在环阵列中共有6、10或14个 π 电子并且除碳原子之外还具有一至四个杂原子的基团。术语“杂原子”是指

氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于):噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、蝶啶基。在一些实施例中,杂芳基上的两个相邻取代基与插入的环原子一起形成具有0-3个选自O、N和S所组成的群组的环杂原子的任选经取代的稠合5至6元芳环或4至8元非芳环。因此,本文所用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括杂芳环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中自由基或连接点是在杂芳环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环、二环、三环或多环,优选是单环、二环或三环,更优选是单环或二环。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族基”互换使用,所述术语中的任一者包括任选经取代的环。术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基,其中烷基部分和杂芳基部分独立地任选经取代。

[0138] 本文所用的术语“杂环”和“杂环基”可互换使用,并且是指稳定的3至7元单环部分,或是指稠合7至10元或桥接6至10元二环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的并且除碳原子之外还含有一个或多个、优选是一至四个如上所定义的杂原子。当就杂环的环原子而使用时,术语“氮”包括经取代的氮。举例来说,在具有1-3个选自氧、硫或氮的杂原子的杂环基环中,氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。杂环可在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接而形成稳定结构,并且任何环原子可任选经取代。这些饱和或部分不饱和杂环基的实例包括(但不限于):四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基和奎宁环基。

[0139] 在一些实施例中,杂环上的两个相邻取代基与插入的环原子一起形成具有0-3个选自O、N和S所组成的群组的环杂原子的任选经取代的稠合5至6元芳环或3至8元非芳环。因此,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”和“杂环部分”在本文中可互换使用,并且包括杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环(例如吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基)稠合的基团,其中自由基或连接点是在杂环基环上。杂环基可为单环、二环、三环或多环,优选是单环、二环或三环,更优选是单环或二环。术语“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基,其中烷基部分和杂环基部分独立地任选经取代。

[0140] 本文所用的术语“部分不饱和”是指包括至少一个介于环原子之间的双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”欲涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不欲包括如本文定义的芳基或杂芳基部分。

[0141] 术语“卤脂族基”、“卤烷基”、“卤烯基”和“卤烷氧基”是指视情况而定经一个或多个卤素原子取代的脂族基、烷基、烯基或烷氧基。本文所用的术语“卤素”或“卤基”意指F、Cl、Br或I。术语“氟脂族基”是指卤素为氟的卤脂族基。氟脂族基的非限制性实例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃和-CF₂CF₃。

[0142] 术语“连接基团”或“连接体”意指连接化合物的两个部分的有机部分。连接体通常

包括例如氧或硫的原子、例如-NH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-的单元或例如亚烷基链的原子链。连接体的分子质量通常在约14至200的范围内,优选在14至96的范围内,并且长度最多约6个原子。在一些实施例中,连接体是C₁₋₆亚烷基链。

[0143] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即-(CH₂)_n-,其中n是正整数,优选是1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。经取代的亚烷基链是一个或多个亚甲基氢原子经取代基置换的聚亚甲基。适合的取代基包括下文针对经取代的脂族基所述的基团。亚烷基链也可在一个或多个位置处经脂族基或经取代的脂族基取代。

[0144] 亚烷基链中还可任选地被穿插官能团。当内部亚甲基单元经某官能团置换时,亚烷基链中被“穿插”这一官能团。适合的“穿插官能团”的实例包括-C(R*)=C(R*)-、-C≡C-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁺)-、-N(R*)-、-N(R⁺)CO-、-N(R⁺)C(O)N(R⁺)-、-N(R⁺)CO₂-、-C(O)N(R⁺)-、-C(O)-、-C(O)-C(O)-、-CO₂-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R⁺)-、-C(NR⁺)=N-、-C(OR*)=N-、-N(R⁺)-N(R⁺)-或-N(R⁺)S(O)₂-。各R⁺独立地是氢或任选经取代的脂族基、芳基、杂芳基或杂环基,或在同一氮原子上的两个R⁺与氮原子一起形成5-8元芳环或非芳环,其除氮原子之外还具有0-2个选自N、O和S的环杂原子。各R*独立地是氢或任选经取代的脂族基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0145] 已被-O-“穿插”的C₃₋₆亚烷基链的实例包括-CH₂OCH₂-、-CH₂O(CH₂)₂-、-CH₂O(CH₂)₃-、-CH₂O(CH₂)₄-、-(CH₂)₂OCH₂-、-(CH₂)₂O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O(CH₂)₃-、-(CH₂)₃O(CH₂)₂-和-(CH₂)₄O(CH₂)₂-。被官能团“穿插”的亚烷基链的其它实例包括-CH₂ZCH₂-、-CH₂Z(CH₂)₂-、-CH₂Z(CH₂)₃-、-CH₂Z(CH₂)₄-、-(CH₂)₂ZCH₂-、-(CH₂)₂Z(CH₂)₂-、-(CH₂)₂Z(CH₂)₃-、-(CH₂)₃Z(CH₂)₂-和-(CH₂)₄Z(CH₂)₂-,其中Z是上文所列的“穿插”官能团之一。

[0146] 所属领域技术人员应认识到,当含有穿插的亚烷基链连接至某官能团时,某些组合对于药学用途而言不够稳定。仅是稳定或化学上可行的化合物属于本发明的范围之内。稳定或化学上可行的化合物是当在缺少水分的情况下或在其它化学反应性条件下于约-80℃至约+40℃的温度下保持至少一个星期时化学结构大体上未发生改变的化合物,或可维持自身的完整性足够长的时间而适用于对患者进行治疗性或预防性投药的化合物。

[0147] 本文所用的术语“经取代”意思是指定部分的氢基经规定取代基基团置换,但条件是所述取代产生稳定或化学上可行的化合物。本文所用的短语“一个或多个取代基”是指等于1个至基于可利用的结合部位数目有可能的最大取代基数目的若干个取代基,但条件是满足上述关于稳定性和化学可行性的条件。除非另有说明,否则任选经取代的基团可在这个基团的每个可取代位置处具有取代基,并且取代基可相同或不同。

[0148] 本文所用的术语“独立地选自”意指对于单个化合物中给定变量的多种情况而言可选择相同或不同的值。

[0149] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基和诸如此类中的芳基部分)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳烷氧基和诸如此类中的杂芳基部分)可包含一个或多个取代基。在芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基实例包括-卤基、-NO₂、-CN、-R*、-C(R*)=C(R*)₂、-C≡C-R*、-OR*、-SR∞、-S(O)R∞、-SO₂R∞、-SO₃R∞、-SO₂N(R⁺)₂、-N(R⁺)₂、-NR⁺C(O)R*、-NR⁺C(O)N(R⁺)₂、-NR⁺CO₂R∞、-O-CO₂R*、-OC(O)N(R⁺)₂、-O-C(O)R*、-CO₂R*、-C(O)-C(O)R*、-C(O)R*、-C(O)N(R⁺)₂、-C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*、-C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、-C(=NR⁺)-OR*、-N(R⁺)-N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、-NR⁺SO₂R∞、-NR⁺SO₂N(R⁺)₂、-P

(O)(R^{*})₂、-P(O)(OR^{*})₂、-O-P(O)-OR^{*}和-P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂,其中R[∞]是任选经取代的脂族基或芳基,并且R⁺和R^{*}如上文所定义,或两个相邻取代基与其插入的原子一起形成5至6元不饱和或部分不饱和的环,所述环含有0-3个选自N、O和S所组成的群组的环原子。

[0150] 脂族基或非芳族杂环可经一个或多个取代基取代。在脂族基或非芳族杂环的饱和碳上适合的取代基实例包括(但不限于):上文关于芳基或杂芳基的不饱和碳所列的那些取代基和下述取代基: =O、=S、=C(R^{*})₂、=N-N(R^{*})₂、=N-OR^{*}、=N-NHC(O)R^{*}、=N-NHCO₂R[∞]、=N-NHSO₂R[∞]或=N-R^{*},其中各个R^{*}和R[∞]如上文所定义。

[0151] 在非芳族杂环的氮原子上适合的取代基包括-R^{*}、-N(R^{*})₂、-C(O)R^{*}、-CO₂R^{*}、-C(O)-C(O)R^{*}-C(O)CH₂C(O)R^{*}、-SO₂R^{*}、-SO₂N(R^{*})₂、-C(=S)N(R^{*})₂、-C(=NH)-N(R^{*})₂和-NR^{*}SO₂R^{*};其中各R^{*}如上文所定义。

[0152] 术语“约”在本文中用于表示大致、大约、近似或左右。当将术语“约”与某数值范围结合使用时,其通过扩展所列数值以上和以下的界限来修饰这一范围。一般来说,术语“约”在本文中用于修饰在所述的值以上和以下差异10%之内的数值。

[0153] 本文所用的术语“包含”意指“包括(但不限于)”。

[0154] 除非另有说明,否则本文所示的结构也欲包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面有所不同的化合物。举例来说,除氢原子被氘或氚置换或者碳原子被¹³C-或¹⁴C-富集碳置换之外仍具有本发明结构的化合物属于本发明的范围之内。

[0155] 对于所属领域技术人员而言,还明显的是,本发明的某些化合物可能以互变异构形式存在,所述化合物的所有这些互变异构形式都属于本发明的范围之内。除非对立体化学构型作了明确定义,否则本文所示的结构欲包括结构的所有立体化学形式;即各不对称中心的R和S构型。因此,除非另有说明,否则本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体混合物和非对映体混合物属于本发明的范围之内。举例来说,R^c是-OH的式(VI)化合物可在具有R^c的碳原子处具有R或S构型。R和S立体化学异构体以及其所有混合物均包括在本发明范围之内。

[0156] 当在给定不对称中心处的立体化学构型是以结构定义时,除非另有说明,否则所示的构型表示相对于分子中的其它不对称中心的立体化学。当立体化学构型是以化学名称定义时,标识(相对)、(R^{*})和(S^{*})表示相对立体化学,而标识(R)、(S)、(+)、(-)和(绝对)表示绝对立体化学。

[0157] 在式(I)-(VI)化合物中,除非被明确陈述是表示绝对立体化学,否则在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学。优选地,化合物的非对映体纯度是至少80%,更优选是至少90%,再更优选是至少95%,并且最优选是至少99%。本文所用的术语“非对映体纯度”是指以占所有存在的非对映体总量的百分比表示的具有所示相对立体化学的化合物的量。

[0158] 在一些实施例中,在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学和相对立体化学。优选地,化合物的对映体纯度是至少80%,更优选是至少90%,再更优选是至少95%,并且最优选是至少99%。本文所用的术语“对映体纯度”是指以占所示化合物和其对应体的总量的百分比表示的具有所示绝对立体化学的化合物的量。

[0159] 非对映体纯度和对映体纯度的测定方法在业界众所周知。非对映体纯度可通过能够定量区分化合物与其非对映体的任何分析方法来测定。适合的分析方法的实例包括(但

不限于)核磁共振光谱法(NMR)、气相色谱法(GC)和高效液相色谱法(HPLC)。类似地,对映体纯度可通过能够定量区分化合物与其对映体的任何分析方法来测定。适合的分析方法的实例包括(但不限于)GC或HPLC,使用手性柱填充材料。如果首先用光学富集衍生剂(例如莫舍尔(Mosher)酸)来衍生化,则对映体也可通过GC或HPLC,使用非手性柱填充材料来区分。类似地,如果首先用光学富集衍生剂来衍生化,则对映体也可通过NMR来区分。

[0160] 本文所用的术语“羟基保护基”是指具有如下特征的化学基团:i)可与基质的羟基官能团反应形成受保护的基质;ii)对受保护的基质所将经受的反应条件而言是稳定的;和iii)可在与基质中所存在的其它官能团相容的条件下从受保护的基质去除而释放羟基官能团。本文所用的术语“环状二醇保护基”是指具有如下特征的化学基团:i)可与基质的二醇官能团反应形成受保护的基质;ii)对受保护的基质所将经受的反应条件而言是稳定的;和iii)可在与基质中所存在的其它官能团相容的条件下从受保护的基质去除而释放二醇官能团。1,2-和1,3-二醇的羟基可单独用羟基保护基保护,或可用环状二醇保护基共同地加以保护。

[0161] 本文所用的术语“酸不稳定性保护基”是指具有如下特征的化学基团:i)可与基质的官能团反应形成受保护的基质;ii)对受保护的基质所将经受的反应条件而言是稳定的;和iii)可在与基质中所存在的其它官能团相容的酸性条件下从受保护的基质去除而释放官能团。胺和羟基属于可用酸不稳定性保护基保护的官能团。

[0162] 本文所用的术语“胺保护基”是指具有如下特征的化学基团:i)可与基质的胺官能团反应形成受保护的基质;ii)对受保护的基质所将经受的反应条件而言是稳定的;和iii)可在与基质中所存在的其它官能团相容的条件下从受保护的基质去除而释放胺。

[0163] 适用于本发明方法和化合物的羟基保护基、环状二醇保护基、酸不稳定性保护基和胺保护基为所属领域技术人员所知。这些保护基的化学性质以及其引入与去除的方法可(例如)见于伍慈(P.G.M.Wuts)和格林(T.W.Greene),格林,有机合成中的保护基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)(第四版),约翰威立出版公司(John Wiley & Sons),新泽西州NJ)(2007)中。

[0164] 进一步通过以下给出的详细描述和说明性实例来说明本发明的方法和化合物。

[0165] 在第一方面中,本发明是关于一种通过使式(II)化合物与式(III)化合物结合而形成式(I)化合物的方法。在一实施例中,其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^{1'})_2$,并且各 $R^{1'}$ 独立地是 C_{1-6} 脂族基,或两个 $R^{1'}$ 与插入的氧和碳原子一起形成任选经取代的5或6元环状缩醛部分,所述方法包括下述步骤:

[0166] a)在碱存在下用式(III)化合物处理式(II)化合物或其盐以提供式(IV)化合物;和

[0167] b)用酸处理包含式(IV)化合物的反应混合物以形成式(I)化合物。

[0168] 步骤a)涉及介于式(II)化合物与式(III)化合物之间形成式(IV)化合物的亲核置换反应。随后,可利用步骤b)的条件在不经分离的情况下使式(IV)化合物转化为式(I)化合物。或者,式(IV)化合物可通过所属领域技术人员已知的方法来分离和/或纯化,并且在独立反应中转化成式(I)化合物。(参见塞克特(J.A.Secrist)等人,药物化学杂志(J.Med.Chem.),1984,27,534-536;塔立卡(R.B.Talekar)和怀特曼(R.H.Wightman)四面体(Tetrahedron),1997,53,3831-3842)。步骤b)涉及用酸处理导致缩醛基的酸催化去除以及

环化而形成7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基环系统。

[0169] 步骤a)可在碱(例如碱上金属碱或有机胺碱)存在下方便地进行。碱土金属碱的实例包括(但不限于):碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢化锂、氢化钾、氢化钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾和叔丁醇钠。其它碱土金属碱包括(但不限于):碳酸铯和氢氧化铯。有机胺碱包括(但不限于):三烷基胺、环胺、吡啶和经取代的吡啶。这些物质的实例包括(但不限于):三乙胺、三亚乙基二胺、吡啶、三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、二-叔丁基吡啶、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、四甲基胍、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯和N,N'-二异丙基乙胺。其它有机胺碱包括(但不限于)1-氮杂二环[2.2.2]辛烷、三丁胺和三丙胺。优选地,步骤a)中所使用的碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺、吡啶和2,6-二甲基吡啶。

[0170] 步骤a)的处理可在环境温度或升高的反应温度下进行,不过升高的温度会导致较短的反应时间。适当的反应温度和反应时间的选择将在很大程度上取决于所用的碱和溶剂。鉴于所用的反应条件,所属领域技术人员将能够选择适合的反应温度和反应时间。

[0171] 在一些实施例中,步骤a)可在至少约20℃、45℃或60℃的反应温度下进行。在一些实施例中,步骤a)可在不超过120℃、105℃或90℃的反应温度下进行。包括这些高温和低温的任何范围均包含于本发明的范围之内。步骤a)优选是在约20℃至约120℃、约45℃至约105℃或约60℃至约90℃范围内的反应温度下进行。

[0172] 步骤b)中所使用的酸是无机酸或有机酸。无机酸的实例包括(但不限于):盐酸、硫酸、氢溴酸、硝酸和磷酸。有机酸的实例包括(但不限于):乙酸、丙酸、苯甲酸、甲酸、草酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和三氟甲磺酸。优选地,步骤b)中的酸选自盐酸、硫酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、三氯乙酸、乙酸和甲酸组成的群组。

[0173] 步骤b)的处理优选是在环境温度或升高的反应温度下进行,不过升高的温度会导致较短的反应时间。适当的反应温度和反应时间的选择将在很大程度上取决于所用的酸和溶剂。鉴于所用的反应条件,所属领域技术人员将能够选择适合的反应温度和反应时间。

[0174] 在一些实施例中,步骤b)可在至少约20℃、40℃或50℃的反应温度下进行。在一些实施例中,步骤b)可在不超过约90℃、70℃、60℃或50℃的反应温度下进行。包括这些高温和低温的任何范围均包含于本发明的范围之内。步骤b)优选是在约20℃至约90℃、约40℃至约60℃或约50℃至约60℃范围内的反应温度下进行。在一些其它实施例中,步骤b)优选是在约45℃至约60℃范围内的反应温度下进行。

[0175] 在一些实施例中,步骤a)和步骤b)独立地在包含以下一种或多种的溶剂或稀释剂中进行:乙醇、异丙醇、仲丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、苯甲醚、乙腈、N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜或其混合物。在某些实施例中,步骤a)和步骤b)各自是在包含含水乙醇、含水异丙醇、含水仲丁醇、含水四氢呋喃、含水1,4-二噁烷或其混合物的溶剂中进行。在一些实施例中,步骤a)和步骤b)各自是在包含乙醇、异丙醇、仲丁醇、四氢呋喃或1,4-二噁烷或其混合物的溶剂中进行。

[0176] 在一些实施例中,反应结束后,使反应混合物冷却到环境温度,浓缩并随后加入水溶液中,继而通过过滤收集所得产物,并干燥。在一些实施例中,将浓缩的反应混合物加入

水中。在一些其它实施例中,将浓缩的反应混合物加入氯化钠水溶液中。在一些其它实施例中,将浓缩的反应混合物加入碱性水溶液中以中和步骤b)中所引入的酸。碱性水溶液的实例包括(但不限于)碳酸钠水溶液、碳酸钾水溶液和碳酸氢钠水溶液。

[0177] 优选地,包括步骤a)和b)以形成 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$ 的式(I)化合物的方法具有下述的至少一个特征:

[0178] (i)步骤a)中的碱是三乙胺;

[0179] (ii)步骤a)的处理是在含水异丙醇中进行;

[0180] (iii)步骤b)的处理是在含水异丙醇中进行;

[0181] (iv)步骤b)中的酸是盐酸;

[0182] (v)步骤a)的处理是在约60°C至约90°C范围内的反应温度下进行;和

[0183] (vi)步骤b)的处理是在约40°C至约60°C范围内的反应温度下进行。

[0184] 在一些实施例中,其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$,式(IV)化合物可通过所属领域技术人员已知的方法来分离和/或纯化,并且在独立反应中转化成式(I)化合物。在这些实施例中,条件如上文针对步骤b)所述。优选地,从 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$ 的式(IV)化合物形成式(I)化合物的方法具有下述的至少一个特征:

[0185] (i)处理是在含水异丙醇中进行;

[0186] (ii)酸是盐酸;和

[0187] (iii)处理是在约50°C至约60°C范围内的反应温度下进行。

[0188] 在另一实施例中,形成式(I)化合物的方法包括在碱存在下用 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 的式(III)化合物处理式(II)化合物。在此实施例中,使式(II)化合物与式(III)化合物结合以形成式(I)化合物是以单一步骤(即步骤aa))发生:

[0189] aa)在碱存在下用式(III)化合物处理式(II)化合物或其盐。

[0190] 用于步骤aa)的适合且优选的碱、溶剂和反应温度如上文针对步骤a)所述。

[0191] 优选地,包括在碱存在下用 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 的式(III)化合物处理式(II)化合物形成式(I)化合物的方法具有下述的至少一个特征:

[0192] (i)步骤aa)中的碱是三乙胺;

[0193] (ii)步骤aa)的处理是在异丙醇中进行;和

[0194] (iii)步骤aa)的处理是在约60°C至约90°C范围内的反应温度下进行。

[0195] 在一些实施例中,反应结束后,使反应混合物冷却到环境温度,浓缩并随后加入水溶液中,继而通过过滤收集所得产物,并干燥。在一些实施例中,将浓缩的反应混合物加入水中。在一些其它实施例中,将浓缩的反应混合物加入氯化钠水溶液中。在一些其它实施例中,将浓缩的反应混合物加入碱性水溶液中。碱性水溶液的实例包括(但不限于)碳酸钠水溶液、碳酸钾水溶液和碳酸氢钠水溶液。

[0196] 在一些实施例中,上文所述的方法进一步包括下述步骤:

[0197] c)用式 HNR^nR^o 的胺处理式(I)化合物以形成式(V)化合物或其盐。

[0198] 在一些实施例中,步骤c)可在酸或碱存在下方便地进行。在一些实施例中,碱是碱土金属碱或有机胺碱。这些碱的实例如上文针对步骤a)所描述。优选地,步骤c)中的碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺、吡啶和2,6-二甲基吡啶。所述碱可以等摩尔量、过量使用,或(如果适当时)作为溶剂用于反

应。

[0199] 在一些实施例中,步骤c)的处理是在包含以下一种或多种的溶剂或稀释剂中进行:乙醇、异丙醇、仲丁醇、正丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、苯甲醚、N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、二乙二醇二甲醚或其混合物。在一些实施例中,步骤c)可在水或包括一种或多种上文所列溶剂的含水溶剂混合物中进行。在一些实施例中,步骤c)可在没有溶剂或稀释剂存在的情况下通过使用过量的胺 HNR^nR^o 来进行。在一些实施例中,步骤c)的处理是在包含以下一种或多种的溶剂或稀释剂中进行:甲苯、苯甲醚、N,N'-二甲基甲酰胺、仲丁醇、二乙二醇二甲醚、二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮。

[0200] 步骤c)的处理优选是在环境温度或升高的反应温度下进行。在一些实施例中,步骤c)的处理是在微波辐射条件下进行。适当的反应温度和反应时间的选择将在很大程度上取决于所用的碱和溶剂。鉴于所用的反应条件,所属领域技术人员将能够选择适当的反应温度和反应时间。

[0201] 在一些实施例中,步骤c)可在至少约50℃、90℃或130℃的反应温度下进行。在一些实施例中,步骤c)可在不超过约160℃或145℃的反应温度下进行。包括这些高反应温度 and 低反应温度的任何范围均包含于本发明的范围之内。步骤c)优选是在约50℃至约160℃、约90℃至约145℃或约130℃至约145℃范围内的反应温度下进行。

[0202] 步骤c)的处理可任选地在升高的反应压力下进行。鉴于所用的反应条件,所属领域技术人员应能够选择适合的反应压力。在一些实施例中,步骤c)可在至少约50psi或70psi的反应压力下进行。在一些实施例中,步骤c)可在不超过约120psi或110psi的反应压力下进行。包括这些高反应压力 and 低反应压力的任何范围均包含于本发明的范围之内。如果在步骤c)中采用升高的反应压力,则优选是在约50psi至约120psi或约70psi至约110psi范围内的反应压力下进行。在一些其它实施例中,如果在步骤c)中采用升高的反应压力,则其优选是在约70psi至约100psi的范围内。

[0203] 在一些实施例中,步骤c)结束后,将反应混合物冷却到环境温度并降至环境压力,并用溶剂(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基乙基酮、甲基异丁酮、甲苯或叔丁基甲基醚)萃取。在一些其它实施例中,步骤c)结束后,将反应混合物冷却到环境温度并降至环境压力,浓缩,并直接加入水或溶剂中使产物沉淀,所述溶剂例如有乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、乙酸异丙酯、甲基乙基酮、甲基异丁酮、甲苯、叔丁基甲基醚、乙醚或乙腈。随后通过过滤收集产物,并干燥。

[0204] 优选地,包括步骤c)的从式(I)化合物形成式(V)化合物的方法具有下述的至少一个特征:

[0205] (i)步骤c)的所述碱是N,N'-二异丙基乙胺;

[0206] (ii)步骤c)的处理是在仲丁醇中进行;

[0207] (iii)步骤c)的处理是在约130℃至约145℃范围内的反应温度下进行;和

[0208] (iv)步骤c)的处理是在约70psi至约100psi范围内的反应压力下进行。

[0209] 本发明还针对一种形成如上文所定义的式(V)化合物的方法,所述方法包括用式 HNR^nR^o 的胺处理如上文所定义的式(Ia)化合物。在一些实施例中, R^g 是卤基、 $-\text{O}-\text{R}^s$ 、 $-\text{S}-\text{R}^t$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$;其中 R^s 是 C_{1-4} 脂族基、烷基磺酰基、氟烷基磺酰基、任选经取代的芳基或

任选经取代的芳基磺酰基,并且 R^t 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。

[0210] $R^{g'}$ 是 $-O-R^s$ 、 $-S-R^t$ 、 $-S(O)R^t$ 或 $-S(O)_2R^t$ 的式(Ia)化合物可通过所属领域技术人员已知的方法由式(I)化合物制备。举例来说,式(I)化合物中的 R^g 可经醇盐或硫醇置换以产生 $R^{g'}$ 是 $-O-R^s$ 、 $-S-R^t$ 的式(Ia)化合物,其中 R^s 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基,或 R^t 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。 $R^{g'}$ 是 $-S-R^t$ 的化合物可进一步被氧化以产生 $R^{g'}$ 是 $-S(O)R^t$ 或 $-S(O)_2R^t$ 的化合物。

[0211] 为产生式(Ia)化合物(其中当 R^s 是烷基磺酰基、氟烷基磺酰基或任选经取代的芳基磺酰基时 $R^{g'}$ 则是 $-O-R^s$),式(I)化合物中的 R^g 必须首先转化成羟基,继而用适当的磺酰氯或酸酐处理。 R^g 向羟基的转化可直接通过在碱性条件(例如NaOH)下的处理来实现,或者,由 $R^{g'}$ 是 $-OCH_3$ 的式(Ia)化合物来实现,所述式(Ia)化合物可通过用含水的NaOH或氯化三甲基硅烷/碘化钠处理而被水解成相应的醇。

[0212] 用 HNR^nR^o 置换式(Ia)化合物中的 $R^{g'}$ 可在碱(例如碱土金属碱或有机胺碱)存在下方便地进行。适合的碱的实例如上文针对步骤c)所述。所述碱可以等摩尔量、过量使用,或(如果适当时)作为溶剂用于反应。

[0213] 用 HNR^nR^o 置换式(Ia)化合物中的 $R^{g'}$ 可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行。适合的溶剂的实例如上文针对步骤c)所述。在一些实施例中, $R^{g'}$ 的置换可在没有溶剂或稀释剂存在的情况下通过使用过量的胺 HNR^nR^o 来进行。

[0214] 用 HNR^nR^o 置换式(Ia)化合物中的 $R^{g'}$ 优选是在环境温度或升高的反应温度下进行。适合的温度和温度范围如上文针对步骤c)所述。

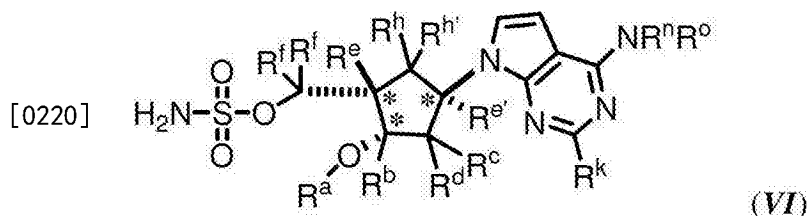
[0215] 用 HNR^nR^o 置换式(Ia)化合物中的 $R^{g'}$ 可任选地在升高的反应压力下进行。适合的的压力和压力范围如上文针对步骤c)所述。

[0216] 在一些实施例中,用 HNR^nR^o 置换式(Ia)化合物中的 $R^{g'}$ 也可在钯催化剂/配体系统存在下进行。适合的金属催化剂系统例如在普里姆(Prim D.)等人.四面体(Tetrahedron), 2002, 58, 20412和高达(Gunda P.)等人.应用化学,国际版(Angew.Chem.Intl.Ed.), 2004, 43, 6372中所描述的那些。适合的碱包括(但不限于)叔丁醇钠、碳酸铯和 K_3PO_4 。适合的溶剂包括(但不限于)甲苯、1,4-二噁烷、叔丁醇和其混合物。

[0217] 在一些实施例中,当使用钯催化剂/配体系统时, $R^{g'}$ 是氯离子、溴离子、碘离子、三氟甲磺酸根基团或 $-O-R^s$,其中 R^s 是任选经取代的芳基磺酰基。在某些所述实施例中, $R^{g'}$ 是氯离子、溴离子或三氟甲磺酸根基团。

[0218] 在一些实施例中,本发明的方法进一步包括下述步骤:

[0219] d)使 R^j 为氢的式(V)化合物氨磺酰化以形成式(VI)化合物或其盐;



[0221] 其中:

[0222] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学;以及

[0223] 式(VI)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 和 R^o 各自如式(V)中所定

义。

[0224] 作为E1活化酶(特别是NAE)的有效抑制剂的式(VI)化合物被揭示于兰斯顿(Langston S.)等人的美国专利申请案第11/700,614号中,所述专利申请案的全部内容(包括其中所揭示的所有式子和所有属类和亚属的描述)据此以引用的方式并入本文中。

[0225] 如果式(V)化合物中的R^j不是氢,即如果R^j是羟基保护基,则其必须在转化成式(VI)化合物之前去除。去保护步骤可通过所属领域技术人员已知的方法来实现。

[0226] 在一些实施例中,氨磺酰化步骤d)包括下述步骤:

[0227] I-A)用RⁿNHS(O)₂Cl(其中Rⁿ是氢或酸不稳定性保护基)的溶液处理溶剂中的碱;

[0228] II-A)用式(V)化合物处理I-A)中所形成的反应混合物;和

[0229] III-A)任选地用酸处理II-A)中所形成的反应混合物。

[0230] 步骤d)I-A)、II-A)和III-A)可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行,对于步骤d)I-A)、II-A)和III-A)各自而言,所述溶剂或稀释剂可相同或不同。适合的溶剂的实例包括(但不限于):乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、甲苯、苯甲醚、乙腈、N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜和其混合物。在一些实施例中,步骤d)I-A)、II-A)和III-A)各自是在包含乙酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲氧基乙烷、乙腈、N,N'-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、DME或其混合物的溶剂中进行。

[0231] 步骤d)I-A)中的碱是有机胺碱。有机胺碱的实例包括(但不限于):三烷基胺、吡啶和经取代的吡啶。这些物质的实例包括(但不限于):三甲基胺、三乙胺、三亚乙基二胺、吡啶、三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、2,6-二-叔丁基吡啶、2,6-二-叔丁基-4-甲基吡啶、1-氮杂二环[2.2.2]辛烷、三丁胺、三丙胺、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、鹰爪豆碱(sparteine)和N,N'-二异丙基乙胺。

[0232] 在一些实施例中,在步骤d)I-A)中,将RⁿNHS(O)₂Cl以足以保持反应温度低于约15℃的速率加入溶剂中;并且在步骤d)II-A)中,优选将反应混合物冷却到介于约-10℃与0℃之间的温度,然后以纯的形式或作为溶剂中的溶液添加式(V)化合物。在其它实施例中,步骤d)I-A)是在环境温度下进行,并且在步骤d)II-A)中,优选将反应混合物冷却到介于约-10℃与0℃之间的温度,然后以纯的形式或作为溶剂中的溶液添加式(V)化合物。在一些实施例中,步骤d)I-A)是在环境温度下进行,然后在步骤d)II-A)中于环境温度下以纯的形式或作为溶剂中的溶液添加式(V)化合物。在一些实施例中,在添加式(V)化合物之后,使反应混合物升温到环境温度。

[0233] 在一些其它实施例中,氨磺酰化步骤d)包括下述步骤:

[0234] I-B)用碱处理式(V)化合物;

[0235] II-B)用RⁿNHS(O)₂Cl(其中Rⁿ是氢或酸不稳定性保护基)的溶液处理步骤I-B)中所形成的反应混合物;和

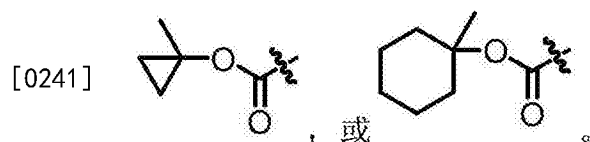
[0236] III-B)任选地用酸处理步骤III-B)中所形成的反应混合物。

[0237] 步骤d)I-B)、II-B)和III-B)可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行,对于步骤d)I-B)、II-B)和III-B)各自而言,所述溶剂或稀释剂可相同或不同。适合的溶剂的实例如上文针对步骤d)I-A)、II-A)和III-A)所述。

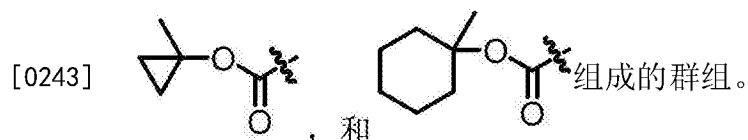
[0238] 步骤d) I-B)中的碱是强碱。强碱的实例包括(但不限于):正丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠和叔丁醇钾。

[0239] 在式 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 的化合物中, R^u 是氢或胺保护基。在一些实施例中, R^u 是氢。在其它实施例中, R^u 是酸不稳定性保护基。在某些具体的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)N(Ph)}_2$ 。在其它具体的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$,其中各 R^v 独立地选自任选经取代的 C_{1-10} 脂族基或任选经取代的芳基,并且 R^w 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基或任选经取代的芳基。在一些其它具体的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$,其中各 R^v 独立地选自氢或任选经取代的 C_{1-10} 脂族基,并且 R^w 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基或任选经取代的芳基。在一些其它具体的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$,其中一个 R^v 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基,而另一个 R^v 与 R^w 一起形成任选经取代的 C_{3-6} 脂环族环。

[0240] 在一些实施例中, R^w 是甲基或苯基。在一些实施例中,各 R^v 独立地是甲基、乙基、丁基、己基、辛基或苯基。在一些其它实施例中,各 R^v 独立地是氢、甲基或乙基。在一些其它实施例中,一个 R^v 与 R^w 一起是环丙基或环己基。在优选的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)OCMe}_3$ 、 $-\text{C(O)OC}(\text{Me})_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C(O)OC}(\text{Et})_2\text{Ph}$ 或 $-\text{C(O)OC}(\text{辛基})_2\text{Ph}$ 。在其它优选的实施例中, R^u 是 $-\text{C(O)OCH}_2\text{Ph}$ 或 $-\text{C(O)OCH}(\text{Me})\text{Ph}$ 。在其它优选的实施例中, R^u 是 $\text{C(O)OC}(\text{Me})_2\text{Et}$ 、



[0242] 在某些优选的实施例中, R^u 选自由 $-\text{C(O)OCMe}_3$ 、 $-\text{C(O)OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C(O)OCH}(\text{Me})\text{Ph}$ 、 $\text{C(O)OC}(\text{Me})_2\text{Et}$ 、



[0244] 在一些其它实施例中,氨磺酰化步骤d)包括下述步骤:

[0245] I-C)用氨磺酰化试剂 $R^u\text{N}^-\text{S(O)}_2\text{X}^+$ 和酸处理式(V)化合物;和

[0246] II-C)任选地用酸处理I-C)中所形成的反应混合物;

[0247] 其中 R^u 具有如上文所述的值和优选值。

[0248] 在式 $R^u\text{N}^-\text{S(O)}_2\text{X}^+$ 的化合物中, X 是叔胺或含氮杂芳基。在一些实施例中, X 是叔胺。合适的叔胺的实例包括(但不限于):三甲基胺、三乙胺、三亚乙基二胺、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、鹰爪豆碱和 $\text{N,N}'$ -二异丙基乙胺。合适的叔胺的其它实例包括(但不限于)三丁胺、1-氮杂二环[2.2.2]辛烷、 $\text{N,N}'$ -二甲基哌嗪、 N -乙基吗啉和三丙胺。

[0249] 在一些其它实施例中, X 是含氮杂芳基。适合的含氮杂芳基的实例包括(但不限于):未经取代或经取代的吡啶、未经取代或经取代的咪唑和未经取代或经取代的吡咯。

[0250] 在一些其它实施例中, X 是吡啶或经取代的吡啶。吡啶或经取代的吡啶的实例包括(但不限于)吡啶、三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、2,6-二-叔丁基吡啶和2,6-二-叔丁基-4-甲基吡啶。

[0251] 在优选的实施例中, X 选自由三乙胺、三亚乙基二胺、1-氮杂二环[2.2.2]辛烷、 N 、

N'-二甲基哌嗪、N-乙基吗啉和吡啶组成的群组。在某些优选的实施例中，X是三亚乙基二胺。

[0252] 步骤d)I-C)和II-C)可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行。适合的溶剂的实例如上文针对步骤d)I-A)、II-A)和III-A)所述。

[0253] 步骤d)I-C)中所用的酸可为无机酸或有机酸。无机酸的实例包括(但不限于):盐酸、硫酸、氢溴酸、硝酸和磷酸。有机酸的实例包括(但不限于)乙酸、丙酸、异丁酸、苯甲酸、甲酸、草酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和三氟甲磺酸。

[0254] 在一些实施例中，在步骤d)I-C)中所述处理是以保持反应温度低于约10℃的速率进行。在一些实施例中，在步骤d)I-C)中，所述处理是在环境温度下进行。在一些其它实施例中，在步骤d)I-C)中，将反应混合物用另外数份氨磺酰化试剂和酸处理直到反应结束为止。在一些所述实施例中，用另外数份试剂进行的处理是在室温下进行。在其它所述实施例中，用另外数份试剂进行的处理是在低于约10℃的反应温度下进行。

[0255] 在一些实施例中，氨磺酰化步骤d)包括下述步骤：

[0256] I-D)用氨磺酰化试剂 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 处理式(V)化合物；和

[0257] II-D)任选地用酸处理步骤d)I-D)中所形成的反应混合物；

[0258] 其中 R^n 和X具有如上文所述的值和优选值。

[0259] 在一些实施例中，当将式(V)化合物和式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 化合物混合在一起，然后再加入适合的溶剂或稀释剂时，步骤d)I-D)的处理发生。在一些其它实施例中，当将式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 的化合物加入在适合的溶剂或稀释剂中的式(V)化合物中时，步骤d)I-D)的处理发生。而在一些其它实施例中，当将式(V)化合物加入在适合的溶剂或稀释剂中的式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 的化合物中时，步骤d)I-D)的处理发生。

[0260] 步骤d)I-D)和II-D)可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行，对于步骤d)I-D)和II-D)各自而言，所述溶剂或稀释剂可相同或不同。适合的溶剂的实例如上文针对步骤d)I-A)、II-A)和III-A)所述。在一些实施例中，步骤d)I-D)和II-D)是在包含乙腈、N,N'-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜或其混合物的溶剂中进行。

[0261] 步骤d)I-D)的处理优选是在环境温度或升高的反应温度下进行。鉴于所用的反应条件，所属领域技术人员应能够选择适当的反应温度和反应时间。

[0262] 在一些实施例中，步骤d)I-D)可在至少约0℃、25℃或40℃的反应温度下进行。在一些实施例中，步骤d)I-D)可在不超过55℃、65℃或95℃的反应温度下进行。包括这些高反应温度 and 低反应温度的任何范围均包含于本发明的范围之内。步骤d)I-D)优选是在约0℃至约95℃、约25℃至约65℃或约40℃至约55℃范围内的反应温度下进行。

[0263] 优选地，包括步骤d)I-D)和II-D)的从式(V)化合物形成式(VI)化合物的方法具有下述的至少一个特征：

[0264] (i)步骤d)I-D)的处理是在乙腈中进行；和

[0265] (ii)d)I-D)的处理是在约40℃至约55℃范围内的反应温度下进行。

[0266] 在一些实施例中，式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 的化合物是在处理步骤d)I-C)或步骤d)I-D)之前就地形成。

[0267] 在一些其它实施例中，式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 的化合物在其于步骤d)I-C)或步骤d)I-D)中使用之前被分离。在一些所述实施例中， R^n 是 $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$ 的式 $R^nN^-S(O)_2X^+$ 化合物的

形成包括下述步骤：

[0268] I-E)用氯磺酰异氰酸酯处理 $(R^w)(R^v)_2C-OH$ ；

[0269] II-E)用X处理步骤I-E)中所形成的反应混合物；和

[0270] III-E)分离氨磺酰化试剂 $R^uNS(O)_2^-X^+$ ；

[0271] 其中 R^v 、 R^w 和X具有如上文所述的值和优选值。

[0272] 步骤I-E)、II-E)和III-E)可在适合的溶剂或稀释剂存在下方便地进行。适合的溶剂的实例如上文针对步骤d)I-A)、II-A)和III-A)所述。

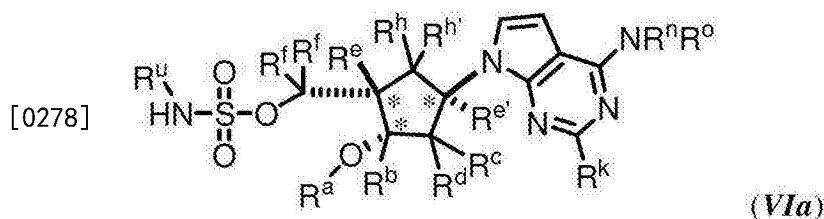
[0273] 在一些实施例中，在步骤I-E)中，将氯磺酰异氰酸酯以保持温度低于约 $10^{\circ}C$ 的速率加入 $(R^w)(R^v)_2C-OH$ 在适合溶剂中的冷却溶液中。在一些实施例中，在步骤I-E)中，将 $(R^w)(R^v)_2C-OH$ 以保持温度低于约 $15^{\circ}C$ 的速率加入氯磺酰异氰酸酯在适合溶剂中的冷却溶液中。在一些实施例中，在步骤II-E)中，将X以保持温度低于约 $15^{\circ}C$ 的速率加入步骤I-E)中所形成的反应混合物中。在一些实施例中，氨磺酰化试剂是通过浓缩反应混合物来分离。在一些其它实施例中，氨磺酰化试剂通过以下程序来分离：浓缩步骤III-E)的反应混合物，然后在一种不同的溶剂中搅拌残余物使得形成固体沉淀，所述沉淀可通过过滤收集并干燥。在一些实施例中，氨磺酰化试剂通过从步骤II-E)的反应混合物过滤而在步骤III-E)中直接分离。

[0274] 在一些实施例中，式 $R^uN^-S(O)_2X^+$ 的化合物以另外包含X的盐酸盐的复合物形式分离。在一些实施例中，在复合物中式 $R^uN^-S(O)_2X^+$ 的化合物与X的盐酸盐的比率小于1。在一些其它实施例中，在复合物中式 $R^uN^-S(O)_2X^+$ 的化合物与X的盐酸盐的比率约是1。在一些其它实施例中，在复合物中式 $R^uN^-S(O)_2X^+$ 的化合物与X的盐酸盐的比率大于1。

[0275] 在一些实施例中，当 R^u 是氢时，式(VI)化合物可直接被分离，并且任选地在步骤d)II-A)或步骤d)II-B)之后通过所属领域技术人员已知的方法来纯化。

[0276] 在其它实施例中，当 R^u 是酸不稳定性保护基时，在步骤d)III-A)或步骤d)III-B)或步骤d)II-C)或步骤d)II-D)中用酸处理反应混合物。无机酸、路易斯酸和有机酸都适用于所述反应。无机酸的实例包括(但不限于)：盐酸、硫酸、氢溴酸、硝酸和磷酸。适合的路易斯酸的实例包括(但不限于)： $SnCl_4$ 、 $(CH_3)_3SiI$ 、 $Mg(ClO_4)_2$ 、 BF_3 、 $ZnBr_2$ 、 $Sn(OTf)_2$ 和 $Ti(OiPr)_4$ 。有机酸的实例包括(但不限于)：乙酸、丙酸、苯甲酸、甲酸、草酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和三氟甲磺酸。

[0277] 在一些其它实施例中，当 R^u 是酸不稳定性保护基时，由式(VIa)表征的化合物(其中式(VIa)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^h 、 $R^{h'}$ 、 R^k 、 R^m 、 R^n 和 R^o 各自如上文式(VI)中所定义)可直接被分离，并且任选地在步骤d)II-A)或步骤d)II-B)或步骤d)II-C)或步骤d)II-D)之后通过所属领域技术人员已知的方法来纯化。随后可使用与本文中针对步骤d)III-A)或步骤d)III-B)或步骤d)II-C)或步骤d)II-D)所述相同的反应条件，用酸在独立反应中处理式(VIa)化合物以去除保护基 R^u ，从而提供式(VI)化合物。所属领域技术人员应认识到，当式(VIa)化合物中的 R^u 是酸不稳定性保护基时，可能存在替代性去保护条件，所述去保护条件将会去除 R^u 基团而产生式(VI)化合物。



[0279] 在一些实施例中,其中 R^u 是酸不稳定性保护基,在通过用酸处理来去除所述酸不稳定性保护基之后,在处理(work-up)期间中和反应混合物,并分离呈游离碱的式(VI)化合物。在这些实施例中,在通过浓缩溶剂或稀释剂加以处理并用二氯甲烷、三氟甲苯或其混合物进行处理后,式(VI)化合物可呈固体形式分离。所得固体可通过过滤来分离。在一些其它实施例中,式(VI)化合物可呈盐形式分离。

[0280] 在一些其它实施例中,当 R^u 是胺保护基时,由式(VIa)表征的化合物(其中式(VIa)中的变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 和 R^o 各自如上文式(VI)中所定义)可直接被分离,并且任选地在步骤d)II-A)或步骤d)II-B)或步骤d)I-C)或步骤d)I-D)之后通过所属领域技术人员已知的方法来纯化。通过利用所属领域技术人员已知的方法来去除胺保护基 R^u ,可使式(VIa)化合物转化成式(VI)化合物。

[0281] 关于本文所述的化合物和方法,下述的优选值是可适用的。

[0282] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、(V)和(VI)中, R^b 、 R^h 和 $R^{h'}$ 各自独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基。在一些实施例中, R^b 、 R^h 和 $R^{h'}$ 各自独立地是氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基。在优选的实施例中, R^b 、 R^h 和 $R^{h'}$ 各自是氢。

[0283] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IV)、(V)和(VI)中, R^d 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基。在一些实施例中, R^d 是氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基。在优选的实施例中, R^d 是氢。

[0284] 在式(IIa)中, $R^{d'}$ 是氢、氟、溴、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基。在一些实施例中, $R^{d'}$ 是氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基。在其它实施例中, $R^{d'}$ 是氢或溴。在一些优选的实施例中, $R^{d'}$ 是氢。在一些其它优选的实施例中, $R^{d'}$ 是溴。

[0285] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IV)、(V)和(VI)中,各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基。在一些实施例中,各 R^f 独立地是氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基。在优选的实施例中,各 R^f 是氢。

[0286] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、(V)、(VI)中, R^e 和 $R^{e'}$ 各自独立地是氢或 C_{1-4} 脂族基。在一些实施例中, R^e 和 $R^{e'}$ 各自独立地是氢、甲基或乙基。在优选的实施例中, R^e 和 $R^{e'}$ 各自是氢。

[0287] 在式(I)、(Ia)、(III)、(IV)、(V)和(VI)中, R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基。在一些实施例中, R^k 是氢、甲基或乙基。在优选的实施例中, R^k 是氢。

[0288] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、(V)和(VI)中, R^c 是氢、氟、氯、-OH、-O- R^m 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基。在一些实施例中, R^c 是氢、-OH、氟或甲基。在优选的实施例中, R^c 是氢、-OH或-O- R^m 。在更优选的实施例中, R^c 是氢或-OH。在其它更优选的实施例中, R^c 是氢。

[0289] 在式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、(V)和(VI)中,各 R^a 和 R^j 独立地是氢或羟基保护基,并且 R^m 是羟基保护基。 R^a 可与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基,或 R^a 可与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基,或 R^j 可与 R^m 一起形成环状二醇保护基。羟基保护基和环状二醇保护基的优选值在下文中给出。

[0290] 在一些实施例中, R^a 是氢。在一些实施例中, R^j 是氢。在某些具体的实施例中, R^a 和 R^j 都是氢。

[0291] 在一些实施例中, 羟基保护基选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 组成的群组, 其中 R^{aa} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。

[0292] 在一些实施例中, 甲硅烷基保护基选自三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基(TES)、三异丙基硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)和叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)。在一些实施例中, 任选经取代的 C_{1-4} 脂族基保护基选自甲氧基甲基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)、二苯基甲基(二苯甲基、DPM)和诸如此类。在一些实施例中, $-C(O)-R^{aa}$ 保护基选自乙酰基、甲酰基、特戊酰基、苯甲酰基和诸如此类。在一些实施例中, $-C(O)-O-R^{aa}$ 保护基选自苄氧羰基(Cbz)、甲氧羰基、叔丁氧羰基(t-Boc)、苄基甲氧羰基(Fmoc)和诸如此类。

[0293] 在一些实施例中, 环状二醇保护基是1,2-环状二醇保护基。在一些实施例中, 环状二醇保护基是1,3-环状二醇保护基。在一些其它实施例中, 环状二醇保护基是 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$, 其中 R^{aa} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基, 并且 R^{bb} 是氢或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基。在一些优选的实施例中, R^{aa} 是氢或甲基。在一些优选的实施例中, R^{bb} 是甲基、苯基或4-甲氧基苯基。

[0294] 在式(I)、(III)和(IV)中, R^g 是氯、氟、碘或溴。在一些优选的实施例中, R^g 是氯或氟。在某些优选实施例中, R^g 是氯。

[0295] 在式(Ia)中, $R^{g'}$ 是卤素、 $-O-R^s$ 、 $-S-R^t$ 、 $-S(O)R^t$ 或 $-S(O)_2R^t$; 其中 R^s 是 C_{1-4} 脂族基、烷基磺酰基、氟烷基磺酰基、任选经取代的芳基或任选经取代的芳基磺酰基, 并且 R^t 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。在一些实施例中, $R^{g'}$ 是氯、氟、碘、甲氧基、乙氧基、经取代或未经取代的苯氧基、甲磺酸根基团($-OSO_2CH_3$)、甲苯磺酸根基团($-OSO_2C_6H_4CH_3$)、三氟甲磺酸根基团($-OSO_2CF_3$)、甲磺酰基和苄基磺酰基。在优选的实施例中, $R^{g'}$ 是氯、氟、溴、甲磺酸根基团、甲苯磺酸根基团或三氟甲磺酸根基团。

[0296] 在式(III)和(IV)中, R^1 是 $-CH_2-CHO$ 或 $-CH_2CH(OR^{1'})_2$, 其中各 $R^{1'}$ 独立地是 C_{1-6} 脂族基, 或两个 $R^{1'}$ 与插入的氧和碳原子一起形成任选经取代的5元或6元环状缩醛部分。在一些实施例中, 两个 $R^{1'}$ 与插入的氧和碳原子一起形成任选经取代的5元或6元环状缩醛部分。在一些所述实施例中, 两个 $R^{1'}$ 与插入的氧原子和碳原子一起形成任选经取代的1,3-二噁烷或1,3-二氧戊环部分。在一些其它实施例中, 各 $R^{1'}$ 独立地是 C_{1-3} 脂族基。在某些具体的实施例中, 各 $R^{1'}$ 是甲基或乙基。

[0297] 在式 HNR^nR^o 的胺和式(V)和(VI)的化合物中, R^n 是氢或 C_{1-4} 脂族基。在一些实施例中, R^n 是氢、甲基或乙基。在优选的实施例中, R^n 是氢。

[0298] 在式 HNR^nR^o 的胺中和在式(V)和(VI)中, R^o 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基、芳基、杂芳基或杂环基。在一些实施例中, R^o 是任选经取代的 C_{1-10} 脂族基。在一些实施例中, R^o 是任选经取代的脂环族或杂环状环。在其它实施例中, R^o 是芳基或杂芳基环。在某些实施例中, R^o 是单环、二环或三环系统。在一些其它特定的实施例中, R^o 是单环或二环系统。

[0299] 在一些所述实施例中, 由 R^o 表示的环选自由以下所组成的群组: 呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑

基、苯基、萘基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、蝶啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基、奎宁环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、茛满基、菲啶基、四氢萘基、吡啶基、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、二环庚基和二环辛基。在某些实施例中，由 R^0 表示的环是任选经取代的茛满基、四氢萘基或苯并二氢吡喃基。

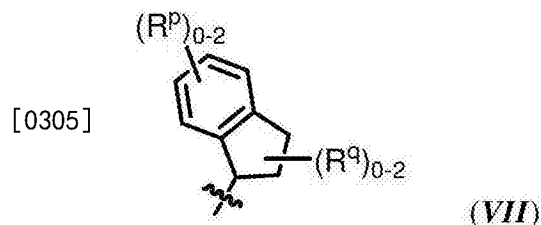
[0300] 在这些实施例中，由 R^0 表示的环或环系统可在其任一或两个组成环上任选经取代，并且取代基可相同或不同。具体而言，每个可取代的不饱和环碳是未经取代或经0-2个 R^p 取代，并且每个可取代的饱和环碳是未经取代或经0-2个 R^q 取代。变量 R^p 和 R^q 具有下文所述的值。

[0301] 各 R^p 独立地选自自由氟、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 或 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 或任选地经 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 或 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 取代的 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基组成的群组。

[0302] 各 R^q 独立地选自自由氟、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 或 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 或任选地经 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 或 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 取代的 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基组成的群组，限制条件为当两个 R^q 与同一碳原子连接时，其中一个必须选自自由氟、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 和任选地经 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 或 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 取代的 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基组成的群组；或于同一碳原子上的两个 R^q 一起形成 $=O$ 或 $=C(R^{5x})_2$ 。

[0303] R^{4x} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳基(C_{1-4})烷基(其芳基部分可任选经取代)，并且 R^{4y} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{6-10} 芳基(C_{1-4})烷基(其芳基部分可任选经取代)或任选经取代的5或6元芳基、杂芳基或杂环基环；或 R^{4x} 和 R^{4y} 与其所连接的氮原子一起形成任选经取代的4至8元杂环基环，所述杂环基环除所述氮原子之外还具有0-2个独立地选自N、O和S的环杂原子。各 R^{5x} 独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或任选经取代的 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基(C_{1-4})烷基。

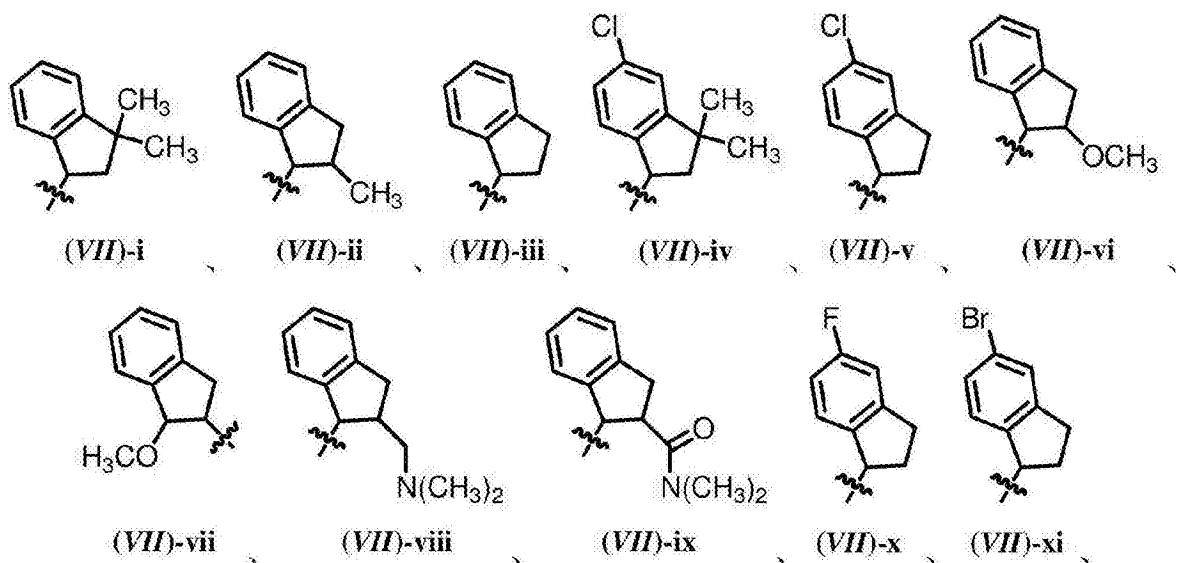
[0304] 在一些实施例中，在式 HNR^pR^0 的胺中以及在式(V)、(VI)、(VIa)和(VIb)中，由 R^0 表示的环或环系统以式(VII)表示：



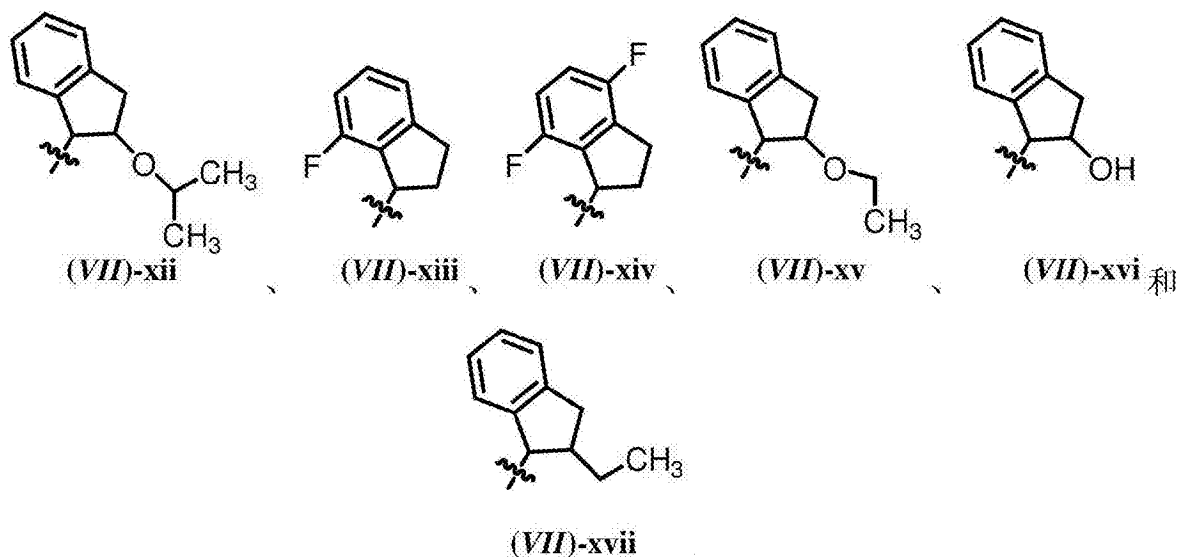
[0306] 其中变量 R^p 和 R^q 具有上文所述的值。

[0307] 在一些其它实施例中，在式 HNR^pR^0 的胺中以及在式(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VIc)和(VId)中，由 R^0 表示的环或环系统选自由以下所组成的群组：

[0308]

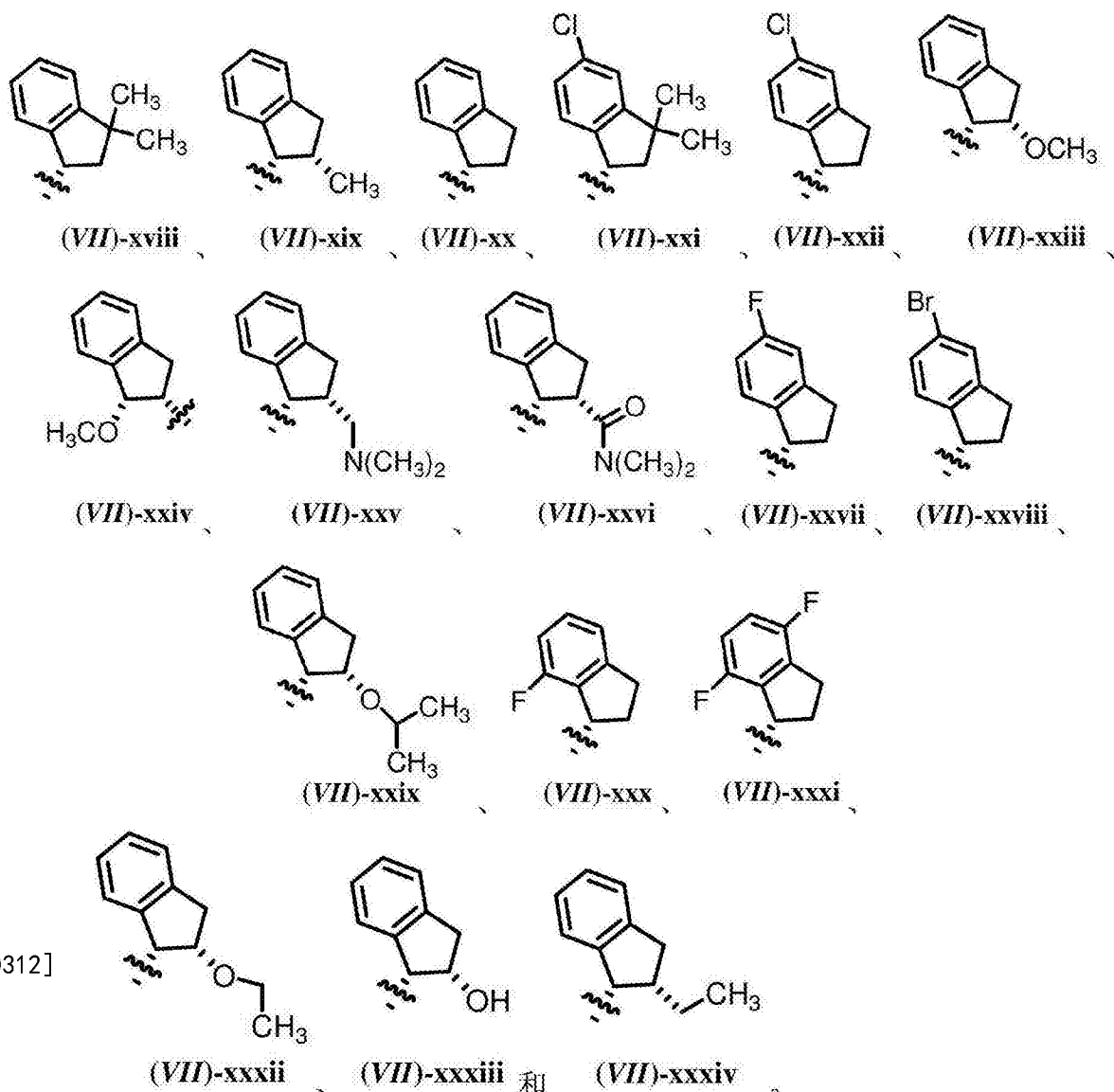


[0309]



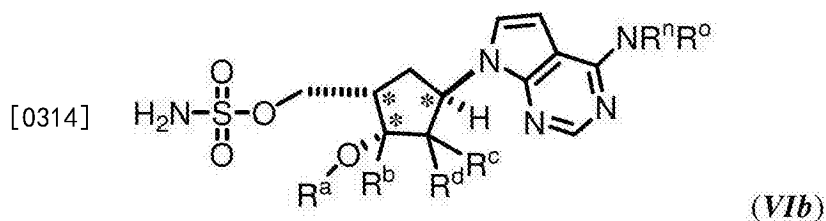
[0310] 在某些具体的实施例中,在式 HNR^nR^o 的胺中以及在式(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VIc)和(VId)中,由 R^o 表示的环或环系统选自由以下所组成的群组:

[0311]



[0312]

[0313] 在具体的实施例中,本发明是关于一种形成以式(VIb)表征的式(VI)化合物的亚属或其药学上可接受的盐的方法:



[0315] 其中:

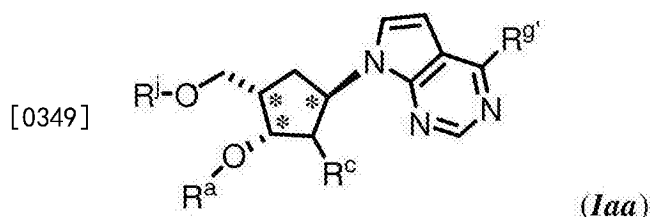
[0316] 在星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学;

[0317] 变量 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^n 和 R^o 具有上文针对式(I)-(VII)所述的值和优选值;并且

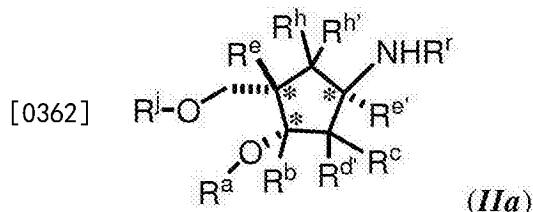
[0318] 所述方法包括如上文针对式(VI)化合物的形成所述的步骤(a)-(d)。对于步骤(a)-(d)各自而言,优选的条件如上文针对式(I)-(VI)化合物的形成所述。

[0319] 在另一具体的实施例中,本发明是关于一种形成以式(VIc)表征的式(VI)化合物的亚属或其药学上可接受的盐的方法:

- [0339] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0340] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基；
 [0341] 各 R^f 独立地是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0342] R^g 是离去基团；
 [0343] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0344] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；
 [0345] R^j 是氢或羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；
 [0346] R^k 是氢或 C_{1-4} 脂族基；以及
 [0347] R^m 是羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入的原子一起形成环状二醇保护基。
 [0348] 在一些实施例中，式 (Ia) 化合物以式 (Iaa) 表征：



- [0350] 其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；
 [0351] R^g 是氯、溴、氟、碘、 $-O-R^s$ 、 $-S-R^t$ 、 $-S(O)R^t$ 或 $-S(O)_2R^t$ ；
 [0352] 其中 R^s 是 C_{1-4} 脂族基、烷基磺酰基、氟烷基磺酰基、任选经取代的芳基或任选经取代的芳基磺酰基；以及
 [0353] R^t 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。
 [0354] 在某些实施例中，式 (Ia) 化合物以式 (Iaa) 表征，其中 R^c 是氢、 $-OH$ 或 $-O-R^m$ ；
 [0355] R^a 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；
 [0356] R^j 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；
 [0357] R^m 是选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；
 [0358] R^{aa} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基；以及
 [0359] R^{bb} 是氢或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基。
 [0360] 在某些其它优选的实施例中，式 (Ia) 化合物以式 (Iaa) 表征，并且 R^a 、 R^j 、 R^m 、 R^c 和 R^g 的值和优选值如上文所述。
 [0361] 本发明的另一方面是关于式 (IIa) 化合物或其盐：



- [0363] 其中：

[0364] 在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；

[0365] R^a 是氢或保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基；

[0366] R^b 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

[0367] R^c 是氢、氟、氯、 $-OH$ 、 $-O-R^m$ 或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基；

[0368] $R^{d'}$ 是氢、氟、溴、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

[0369] R^e 是氢或 C_{1-4} 脂族基；

[0370] $R^{e'}$ 是氢或 C_{1-4} 脂族基；

[0371] R^h 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

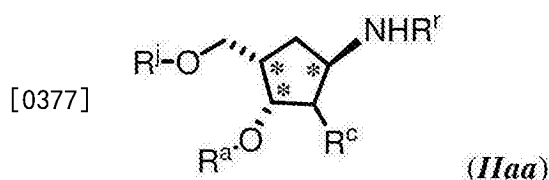
[0372] $R^{h'}$ 是氢、氟、 C_{1-4} 脂族基或 C_{1-4} 氟脂族基；

[0373] R^j 是氢或羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基；

[0374] R^m 是羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入的碳原子一起形成环状二醇保护基；以及

[0375] R^r 是氢或胺保护基。

[0376] 在一些实施例中，式(IIa)化合物以式(IIaa)表征：



[0378] 其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；并且

[0379] R^c 是氢、 $-OH$ 或 $-O-R^m$ ；

[0380] R^a 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；

[0381] R^j 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；

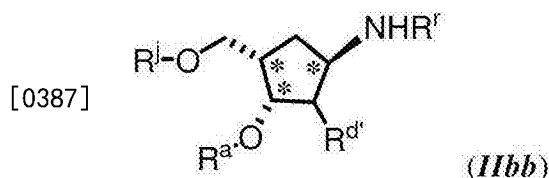
[0382] R^m 是选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；

[0383] R^{aa} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基；

[0384] R^{bb} 是氢或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基；以及

[0385] R^r 是氢或胺保护基。

[0386] 在一些其它实施例中，式(IIa)化合物以式(IIbb)表征：



[0388] 其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学；并且

[0389] $R^{d'}$ 是溴；

[0390] R^a 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基；或 R^a 与 R^j 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$ ；

或 R^a 与 R^m 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

[0391] R^j 是氢或选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基;或 R^j 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

[0392] R^m 是选自由甲硅烷基保护基、任选经取代的脂族基、 $-C(O)-R^{aa}$ 和 $-C(O)-O-R^{aa}$ 所组成的群组的羟基保护基;或 R^m 与 R^a 和插入原子一起形成环状二醇保护基 $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

[0393] R^{aa} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基;

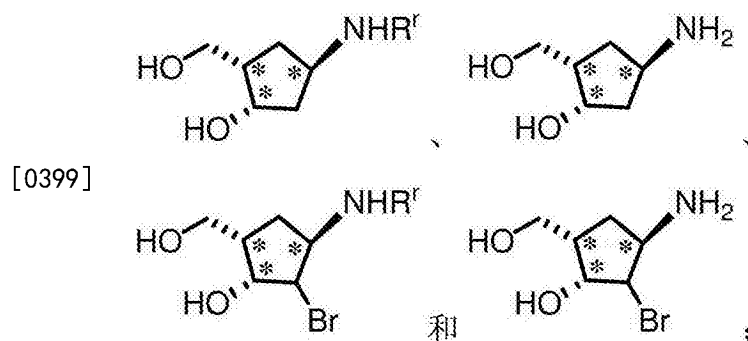
[0394] R^{bb} 是氢或任选经取代的 C_{1-4} 脂族基;以及

[0395] R^r 是氢或胺保护基。

[0396] 在某些优选的实施例中,式(IIa)化合物以式(IIaa)和(IIbb)表征,并且 R^a 、 R^j 、 R^m 、 R^c 和 R^d 的值和优选值如上文所述。

[0397] 在式(IIa)、(IIaa)和(IIbb)中, R^r 是氢或胺保护基。在一些实施例中, R^r 是氢。在其它实施例中, R^r 是选自 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)-OR^{cc}$ 、 $-CH_2R^{cc}$ 和 $-C(R^{cc})_3$ 的胺保护基,其中 R^{cc} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。在优选的实施例中, R^r 是氢、苄基、4-甲氧基苄基、叔丁氧基羰基、三苯基甲基或(4-甲氧基苯基)二苯基甲基。在某些优选的实施例中, R^r 是叔丁氧基羰基或三苯基甲基。

[0398] 在具体的实施例中,本发明是关于一种选自由以下所组成的群组的化合物:



[0400] 其中在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学;并且

[0401] R^r 是 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)-OR^{cc}$ 、 $-CH_2R^{cc}$ 或 $-C(R^{cc})_3$,其中 R^{cc} 是任选经取代的 C_{1-4} 脂族基或任选经取代的芳基。

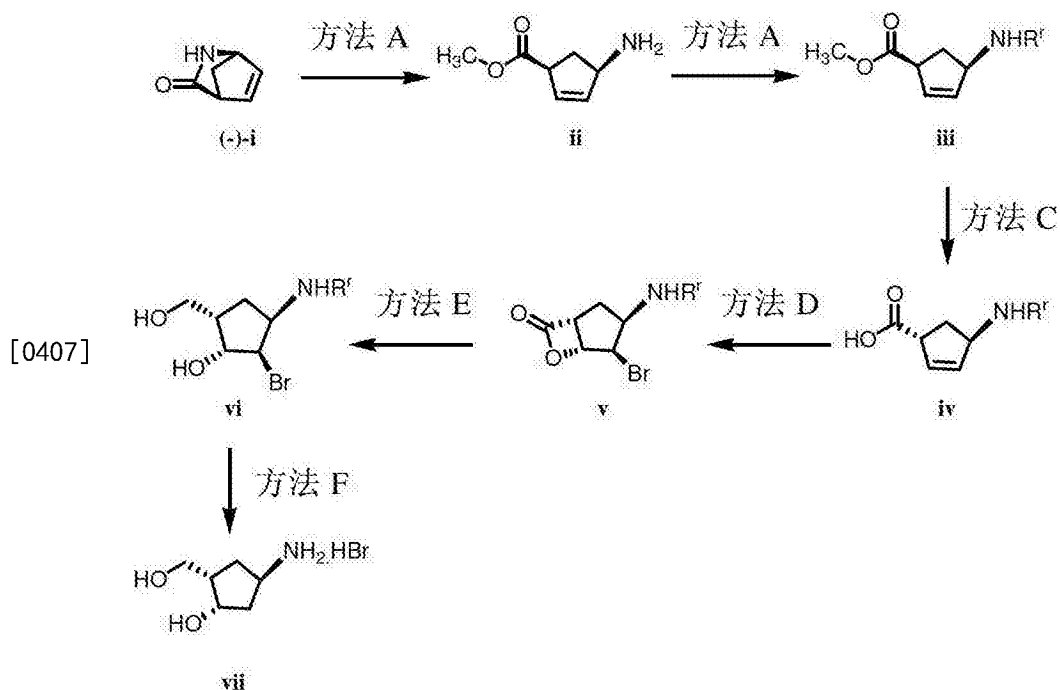
[0402] 在一些实施例中,式(IIa)化合物具有至少80%、90%、95%或99%的非对映体纯度。在一些其它实施例中,式(IIa)化合物具有至少80%、90%、95%或99%的对映体纯度。

[0403] 在一些实施例中,在任何前述的式于星号位置处所示的立体化学构型表示相对立体化学。在其它实施例中,在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学。在某些具体的实施例中,本发明是关于在星号位置处所示的立体化学构型表示绝对立体化学的式的化合物。

[0404] 一般合成方法

[0405] 通过所属领域技术人员已知的方法和/或参考下文所示的流程和随后的合成实例,可制备式(II)、(IIa)、(III)和 $R^mNHS(O)_2Cl$ 的化合物。示范性合成途径如下面流程1、2和3以及实例中所示。

[0406] 流程1:(1S,2S,4R)-4-氨基-2-羟基甲基)环戊醇的一般合成途径



[0408] 流程1和2显示式(IIa)化合物的一般制备途径,其中 R^b 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^h 和 $R^{h'}$ 各自是氢。所属领域技术人员应了解,其中 R^b 、 R^d 、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^h 和 $R^{h'}$ 中的一个或多个不是氢的式(IIa)化合物也可通过相同的一般途径从类似于i的适当起始物料开始来制备。

[0409] 内酰胺(例如(-)-i)可从商业来源获得,并且式i化合物向式iii化合物的转化通过例如流程1中详述的方法等方法实现(参见史密斯(Smith)等人,四面体快报(Tetrahedron Lett.),2001,42,1347)。用甲醇中的亚硫酸氯处理内酰胺i得到ii,随后将ii用适合的氨基保护基 R' 保护,得到式iii的化合物(方法A)。或者,可先实施氨基的保护,继而用甲醇中适合的酸(例如盐酸)酸催化开环,得到式iii化合物(方法B;参见布瑞(Bray)等人,四面体快报(Tetrahedron Lett.),1995,36,4483)。式iii化合物还在以下流程2中详述的式(IIa)化合物的替代性一般合成中用作起始物料。

[0410] 式iii化合物中酯的碱介导的水解形成具有差向异构性的式iv化合物。此转化可在适当的溶剂(例如四氢呋喃和甲醇)中使用适当的碱(例如氢氧化钠)来进行(方法C)。通过用四丁基氢氧化铵处理式iv化合物,继而在适当的溶剂(例如二氯甲烷或四氢呋喃)中用溴处理,可实现产生式v化合物的溴化和内酯化(方法D)。在用溴处理前,将反应混合物冷却到在约0℃至-70℃范围内的适当温度。在反应过程期间将反应混合物保持低于约20℃。在添加溴之前,可用来代替四丁基氢氧化铵的其它试剂包括(但不限于):碳酸氢钠、磷酸钾、吡啶或其混合物。其它适用于此转化的溶剂包括(但不限于)乙酸乙酯、甲醇、水、二甲氧基乙烷或其混合物。

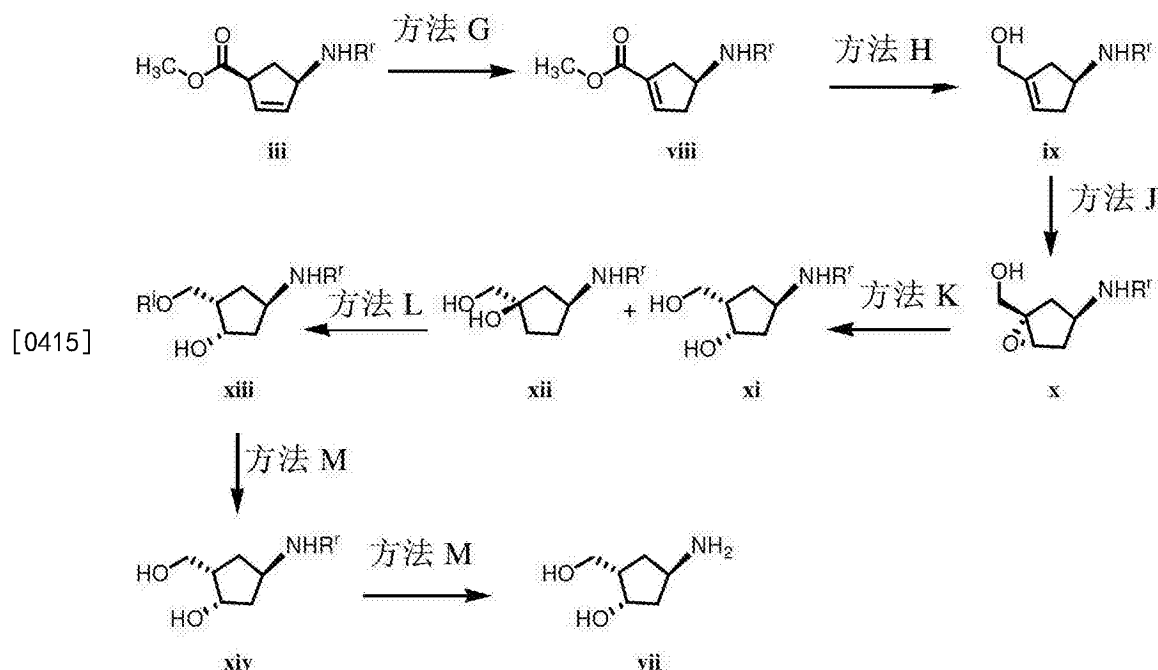
[0411] 用还原剂还原式v化合物中的内酯获得式vi化合物(方法E)。适用于此转化的还原剂包括硼氢化锂。适用于此转化的溶剂包括四氢呋喃、乙醚和诸如此类。通常在添加还原剂之前,将式v化合物的溶液冷却,优选温度在约-20℃至0℃的范围内。除硼氢化锂之外,还可使用第二试剂,例如(但不限于)氯化铜或氯化钡。其它适用于将式v化合物转化成式vi化合物的试剂包括氢化铝锂、二异丁基氢化铝和硼氢化钠。其它适用于此转化的溶剂包括异丙醇、甲醇和二甲亚砜,其可包含高达约10%的水。其它适用于此转化的温度范围在约0℃至

约40℃的范围内。

[0412] 随后,将式vi化合物中的保护基R^r去除并去溴(方法F)得到化合物vii。取决于所用的保护基R^r,可用所属领域技术人员已知的许多方法实现这些转化。在一些实施例中,R^r是氢不稳定性保护基。在这些实施例中,去保护和去溴是在一个步骤中实现。这可包括在适当的溶剂(例如甲醇)中在钯催化剂存在下用氢气处理。此转化获得呈氢溴酸盐的式vii化合物。在其它实施例中,去除保护基R^r和去溴可在独立步骤中实现。在一些实施例中,可产生式vii化合物的盐酸盐。

[0413] 当保护基R^r是酸不稳定的时,在其用HBr或HCl去除后,产生R^r为H的式vi化合物的氢溴酸盐或盐酸盐。随后将所述化合物用氢处理以实现去溴,并获得式vii化合物。去溴可使用适合的钯催化剂、适合的碱和适合的溶剂来实现。适合的催化剂包括Pd/C。适合的碱包括(但不限于):三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺、吡啶、四丁基氢氧化铵和碳酸氢钠。适合的溶剂包括(但不限于):异丙醇和甲醇。

[0414] 流程2:(1S,2S,4R)-4-氨基-2-羟基甲基)环戊醇的替代性一般合成途径



[0416] 流程2详述了R^b、R^d、R^e、R^{e'}、R^h和R^{h'}各自是氢的通式(IIa)化合物的替代性一般合成途径。起始物料iii可如以上流程1中所详述来制备。式iii化合物向式viii化合物的转化可通过在适当的溶剂(例如二氯甲烷)中用二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯处理(方法G)来实现(参见布瑞(Bray)等人,四面体快报(Tetrahedron Lett.),1995,36,4483)。

[0417] 通过在适合的溶剂(例如甲苯或四氢呋喃)中用适合的还原剂(例如二异丁基氢化铝或诸如此类)处理(方法H)来实现将式viii化合物中的酯基还原,从而得到式ix化合物。通常在添加还原剂之前,将式viii化合物的溶液冷却,优选温度在约-20℃至约0℃的范围内。

[0418] 通过已知方法(方法J)(参见高(Gao)等人,美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.),1987,5765),使式ix化合物中的双键环氧化,产生式x化合物。将式ix化合物的溶液缓慢地加入L-(+)-酒石酸二乙酯和异丙醇钛(IV)在二氯甲烷中的冷却混合物中。式ix化合物的添加速率使反应温度保持在约-25℃至约-45℃的范围内。向此混合物中缓慢地添加叔丁基过

氧化氢,以使反应温度保持在约-25℃至约-45℃的范围内。

[0419] 可通过在适当的溶剂(例如二氯甲烷)中用硼氢化钠和硼烷-THF络合物处理式x化合物的溶液(方法K)来实现式x化合物中环氧基的区域特异性开环,从而提供式xi化合物(参见布朗(Brown)和尹(Yoon),美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.),1968,90,2686)。

[0420] 产生式xi化合物的反应也会产生一定量的式xii化合物作为次要产物。式xi化合物中的伯醇可用大保护基(R^j)(例如三异丙基硅烷基或叔丁基二苯基硅烷基)选择性保护,从而提供式xiii化合物,式xiii化合物可通过所属领域技术人员已知的纯化方法(例如柱色谱法)从式xii化合物中分离。通过已知的方法,例如在溶剂(例如二氯甲烷)中在碱(例如三乙胺或N,N'-二异丙基乙胺)存在下用适当的氯硅烷处理(方法L),可实现甲硅烷基保护基的引入。

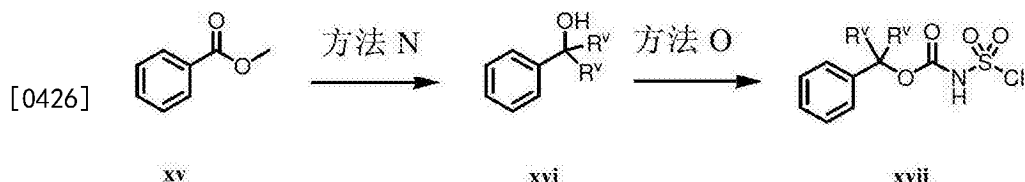
[0421] 纯化后,可将甲硅烷基保护基从式xiii化合物选择性去除而得到式xiv化合物。此转化可通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃)中用四丁基氟化铵(TBAF)的溶液处理式xiii化合物的冷却溶液(方法M)来实现。

[0422] 去除保护基 R^r 得到式vii化合物(方法F)。取决于所用的保护基 R^r ,此转化可用所属领域技术人员已知的许多方法来实现。举例来说,在一些实施例中,使保护基 R^r 经受氢解,并且去保护可通过在适当的溶剂(例如甲醇)中在钯催化剂存在下用氢气处理(方法F)来实现。在一些其它实施例中,保护基 R^r 是酸不稳定的,并且去保护可通过酸来实现。

[0423] 在流程1或2中式vi、vii或xiv化合物中的任一或两个羟基可使用所属领域技术人员已知的方法用羟基保护基或环状二醇保护基加以保护。

[0424] 式(III)化合物可根据如由蒙格玛丽(J. A. Montgomery)和休森(K. Hewson),药物化学杂志(J. Med. Chem.),1967,10,665中所述的方法来制备。

[0425] 流程3:经取代-(氯磺酰基)氨基甲酸酯 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 的一般合成途径



[0427] 流程3显示 R^u 是 $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$ 并且 R^w 是苯基的式 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 化合物的一般制备途径。所属领域技术人员应了解, R^w 不是苯基的式 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 化合物也可通过相同的一般途径从类似于xv的适当起始物料开始来制备。

[0428] 从市售的苯甲酸甲酯xv开始,在适当的溶剂(例如四氢呋喃)中用格氏试剂(Grignard reagent) R^vMgCl 处理,得到式xvi化合物(方法N)。将式xv化合物的溶液冷却到约0℃,然后以足以保持反应混合物的温度低于约10℃的速率添加格氏试剂。随后将xvi的溶液加入氯磺酰异氰酸酯在适当溶剂(例如四氢呋喃)中的冷却溶液中,从而提供式xvii化合物。以足以保持反应混合物的温度低于约10℃的速率添加式xvi化合物的溶液(方法O)。随后将所得的经取代-(氯磺酰基)氨基甲酸酯试剂xvii以在适当溶剂(例如四氢呋喃)中的溶液形式储存直至使用。

[0429] R^u 是 $-\text{C(O)OC(CH}_3)_3$ 的式 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 化合物可根据如平山(Hirayama)等人,生物有机药物化学(Bioorg. Med. Chem.),2002,10,1509-1523中所述的方法来制备。 R^u 是 $-\text{C(O)N(Ph)}_2$ 的式 $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ 化合物可按类似于美国专利申请公开案(2005)US2005282797 A1中

所述方式的方式来制备。

[0430] 用于实例18的胺可通过兰斯顿(Langston S.)等人的美国专利申请案第11/700,614号中所揭示的方法来制备,所述专利申请案的全部内容据此以引用的方式并入本文中。

[0431] 为了更充分地理解本发明,阐述以下制备实例和测试实例。这些实例说明如何制备或测试具体化合物,而不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

具体实施方式

[0432] 实例

[0433] 缩写

AcOH	乙酸
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基
Boc	叔丁氧基羰基
DCM	二氯甲烷
DI	去离子
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMF-DMA	二甲基甲酰胺二甲基缩醛
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
[0434] EtOH	乙醇
iPrOAc	乙酸异丙酯
MCPBA	间-氯过苯甲酸
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
THF	四氢呋喃
h	小时
HRMS	高分辨质谱
min	分钟
m/z	质荷比
MS	质谱
RP LC-MS	反相液相色谱法-质谱法
[0435] TLC	薄层色谱法

[0436] 用Varian Mercury 300光谱仪在300MHz下、用Bruker AVANCE 300光谱仪在300MHz下或用Bruker AVANCE 500光谱仪在500MHz下获得质子核磁共振光谱。

[0437] LCMS条件:用Agilent 1100系列仪器于Phenomenex Luna 5 μ C18(2)150 $\times$ 4.6mm柱上运行光谱测定,其中使用下述梯度以1ml/min运行20分钟:

[0438] 方法甲酸(FA):由99%v/v水、1%v/v乙腈、0.1%v/v甲酸组成的流动相A。由95%v/v乙腈、5%v/v水、0.1%v/v甲酸组成的流动相B。方法遵循在12分钟内采用5%B至100%B的梯度,在100%B时保持3分钟,并在1分钟内回到5%B,并保持5%B直至方法结束。

[0439] 方法乙酸铵(AA):由100%水(含10mM乙酸铵,pH=4.5)组成的流动相A。由95%v/v乙腈、5%v/v水(含10mM乙酸铵,pH=4.5)组成的流动相B。方法遵循在12分钟内采用5%B至100%B的梯度,在100%B时保持3分钟,并在1分钟内回到5%B,并保持5%B直至运行结束。

[0440] 使用EMD硅胶60板执行薄层色谱测定(TLC),并利用紫外(UV)光观测。

[0441] 用Agilent 1100系列仪器于Phenomenex Luna 5 μ C18(2)150 $\times$ 4.6mm柱上运行HPLC分析,其中使用下述梯度以1.0ml/min运行30分钟:

[0442] 方法乙酸铵(AA2):由100%水(含10mM乙酸铵,pH=4.5)组成的流动相A。由95%v/v乙腈、5%v/v水(含10mM乙酸铵,pH=4.5)组成的流动相B。方法遵循在12分钟内采用30%B至70%B的梯度,在5分钟内是70%B至100%B,在100%B时保持3分钟并在5分钟内回到30%B,并保持30%B直至运行结束。

[0443] 实例1:甲基-(1S,4R)-4-氨基环戊-2-烯-1-甲酸酯盐酸盐

[0444] 将(-)-2-氮杂二环[2,2,1]庚-5-烯-3-酮(20.00g,0.1833mmol)溶于MeOH(140mL)中,并将此混合物冷却到0 $^{\circ}$ C。随后滴加亚硫酰氯(29.4mL,0.403mol),保持温度低于15 $^{\circ}$ C。添加结束后,使混合物在5 $^{\circ}$ C搅拌2小时。减压去除溶剂,获得油状物,将其进一步在高度真空下于35 $^{\circ}$ C干燥过夜,提供呈白色固体的标题化合物(33g),其未进一步纯化即使用。 ^1H NMR(300MHz,DMSO, δ):8.45(s,3H),6.03(m,1H),5.87(m,1H),4.13(m,1H),3.60(m,4H),2.53(m,1H)和1.89(m,1H)。

[0445] 实例2:(1S,4R)-4-(三苯甲基氨基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯

[0446] 使(1S,4R)-4-氨基环戊-2-烯-1-甲酸甲酯盐酸盐(5.50g)悬浮于二氯甲烷(60mL)中,向其中添加三苯基氯甲烷(9.06g,0.0325mol)。接着将混合物冷却到0 $^{\circ}$ C。随后滴加三乙胺(10.8mL,0.0774mol),保持温度低于10 $^{\circ}$ C。在添加结束后,使混合物升温到20-25 $^{\circ}$ C。使混合物在20-25 $^{\circ}$ C搅拌17小时。随后用水洗涤混合物(3 $\times$ 50mL)。合并含水洗涤液,并用DCM(50mL)萃取。合并有机物,并用盐水(20mL)洗涤,并减压去除溶剂,提供呈棕色油状物的标题化合物(12.5g),其未进一步纯化即使用。 ^1H NMR(300MHz,CDCl₃, δ):7.58(m,6H),7.27(m,6H),7.18(m,3H),5.57(m,1H),4.93(m,1H),3.76(m,1H),3.65(s,3H),3.18(m,1H),2.11(m,1H),1.90(m,1H)和1.53(m,1H)。

[0447] 实例3:(1R,4R)-4-(三苯甲基氨基)环戊-2-烯-1-甲酸

[0448] 将(1S,4R)-4-(三苯甲基氨基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯(11.00g,0.02868mol)溶于四氢呋喃(50mL)和甲醇(50mL)中。添加在水(60mL)中的氢氧化钠(2.06g,0.0516mol),并在环境温度下搅拌混合物18小时。TLC(20%EtOAc/己烷)显示无起始物料。在环境温度下滴加20%w/v在水中的柠檬酸直至混合物pH值是6。随后将混合物用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 100mL)。合并有机层,并经由Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到白色泡沫(10g)。TLC(50%EtOAc/己烷)显

示2种非对映体。使用柱色谱法用50%EtOAc/己烷洗脱来纯化混合物,提供呈白色固体的标题化合物(1.3g)。¹H NMR(300MHz,DMSO,δ):7.47(m,6H),7.30(m,6H),7.17(m,3H),5.49(m,1H),4.88(m,1H),3.70(m,1H),3.35(m,1H),1.84(m,1H)和1.43(m,1H)。LCMS:R_f=12.95分钟,ES⁺=370(AA)。

[0449] 实例4:(1R,3R,4R,5R)-4-溴-3-(三苯甲基氨基)-6-氧杂二环[3.2.0]庚-7-酮

[0450] 将31%在甲醇(2.579mL)中的四丁基氢氧化铵加入溶于二氯甲烷(20mL)中的(1R,4R)-4-(三苯甲基氨基)环戊-2-烯-1-甲酸(0.9g,0.0024360mol)中,并在环境温度下搅拌混合物30分钟。减压浓缩混合物。随后将所得残余物溶于二氯甲烷(20mL,0.3mol)中,并在N₂层下冷却到-70℃。随后滴加在5mL二氯甲烷中的溴(251μL,0.00487mol),并在-70℃下搅拌混合物1小时,随后升温到0℃。达到0℃后,滴加20mL 5%w/v在水中的Na₂SO₃,并使混合物升温到环境温度。用二氯甲烷(3×10mL)萃取反应混合物,合并有机层,并经由Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到红色残余物。经由硅胶塞过滤残余物,用0至30%EtOAc/己烷洗脱以去除无机物和杂质,提供呈白色固体的标题化合物(0.73g)。¹H NMR(300MHz,DMSO,δ):7.49(m,6H),7.24(m,9H),4.95(d,1H),3.91(m,1H),3.65(m,1H),2.97(m,1H),2.66(m,1H),1.62(m,1H)和1.20(m,1H)。LCMS:R_f=14.40分钟,ES⁺Na=470(AA)。

[0451] 实例5:(1R,2R,3R,5S)-2-溴-5-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇

[0452] 将(1R,3R,4R,5R)-4-溴-3-(三苯甲基氨基)-6-氧杂二环[3.2.0]庚-7-酮(0.6g,0.0013382mol)溶于乙醚(20mL)中,并将混合物冷却到0℃。一次性地添加硼氢化锂(0.087g,0.004015mol),并在0℃下搅拌混合物1小时,随后使其升温到环境温度,并再搅拌1小时。TLC(20%EtOAc/己烷)显示无起始物料。将反应混合物冷却到0℃,此时滴加饱和NH₄Cl水溶液(20mL),保持温度低于5℃。使混合物升温到环境温度,并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。合并有机物,并经由Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,提供呈白色固体的标题化合物(0.61g),其未进一步纯化即使用。¹H NMR(300MHz,CD₃OD,δ):7.56(m,6H),7.25(m,9H),4.15(m,1H),3.55(m,1H),3.40(m,2H),2.90(m,1H),2.53(m,1H)和1.63(m,2H)。LCMS:R_f=13.30分钟,ES⁺Na=474(AA)。

[0453] 实例6:(1S,2S,4R)-4-氨基-2-(羟甲基)环戊醇·HBr

[0454] 将(1R,2R,3R,5S)-2-溴-5-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇(0.4g,0.0008842mol)溶于MeOH(10.0mL)中。将5%钯/木炭(0.28g)加入此混合物中。在氢气球(1000mL,0.04mol)下于40℃搅拌所得混合物18小时。将等份试样以注射器过滤,并浓缩。¹H NMR指示反应已进行完全,因而将全部反应混合物经由硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。将此粘性固体用5mL THF湿磨(triturated),过滤并用叔丁基甲基醚洗涤滤床。在环境温度下真空干燥所得固体,提供呈白色固体的标题化合物(0.125g),其未进一步纯化即使用。¹H NMR(300MHz,CD₃OD,δ):4.38(t,J=4.08Hz,1H),3.82(m,1H),3.72(m,1H),3.60(m,1H),2.31(m,1H),2.22(m,1H),2.03(m,1H)和1.78(m,2H)。

[0455] 实例7:(4S)-4-(三苯甲基氨基)环戊-1-烯-1-甲酸甲酯

[0456] 将(1S,4R)-4-(三苯甲基氨基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯(4.75kg,12.4mol)的二氯甲烷溶液装入反应器中。再向反应器中装入二氯甲烷(15L)使总体积达23.8L。向搅拌的溶液中加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.82L,32.2mol)。将反应混合物升温到40℃,并搅拌16至22小时。对反应混合物小样的¹H NMR(CDCl₃)分析证实形成产物。用10%柠檬

酸水溶液洗涤反应物(2×7L)。减压浓缩有机相,提供呈油状物的标题化合物。将所述油状物用无水甲苯稀释,并浓缩去除残留水分,并且未进一步纯化即使用。¹H NMR(300MHz, CDCl₃, δ): 7.60–7.54(m, 5H), 7.34–7.17(m, 10H), 6.53–6.50(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.50–3.40(m, 1H), 2.60–2.52(dd, J=16.6, 8.3Hz, 1H), 2.24–2.20(m, 1H), 2.16–2.05(m, 1H)和 1.91–1.80(m, 1H)。

[0457] 实例8:[(4S)-4-(三苯甲基氨基)环戊-1-烯-1-基]甲醇

[0458] 将(4S)-4-(三苯甲基氨基)环戊-1-烯-1-甲酸甲酯(4.75kg, 12.4mol)装入反应器中。将无水甲苯(9.5L)装入反应器中,冷却到-5至-10℃,并开始搅拌。添加二异丁基氢化铝(1M甲苯溶液, 23.4kg, 27.3mol),同时使温度保持在-10℃与+10℃之间。添加结束后,通过HPLC分析反应混合物,这证实起始物料完全转化为产物。以保持内部温度低于20℃的速率将反应混合物于冷的2N NaOH溶液(-5至-10℃)中骤冷。分离有机相,并经由硅藻土垫过滤。将垫用甲苯洗涤(2×1L),并减压浓缩滤液,提供呈浓稠油状物的标题化合物(5.15kg)。将产物用二氯甲烷稀释,并在0至5℃以溶液形式储存。¹H NMR(300MHz, CDCl₃, δ): 7.60–7.56(m, 5H), 7.35–7.17(m, 10H), 5.38(bs, 1H), 4.03–4.02(d, J=3.7Hz, 2H), 3.49–3.36(m, 1H), 2.40(s, 2H), 2.19–1.79(m, 4H), 1.32–1.29(t, J=5.8Hz, 1H)。

[0459] 实例9:[(1S,3S,5S)-3-(三苯甲基氨基)-6-氧杂二环[3.1.0]己-1-基]甲醇

[0460] 将L-(+)-酒石酸二乙酯(2.23L, 13.0mol)和二氯甲烷(10.5L)装入反应器中。开始搅拌,并使混合物冷却到-30至-40℃。缓慢地添加异丙醇钛(IV)(3.93L, 13.4mol),同时保持内部温度在-30至-40℃之间。将[(4S)-4-(三苯甲基氨基)环戊-1-烯-1-基]甲醇(4.2kg, 11.8mol)在二氯甲烷(19L)中的溶液缓慢地加入反应混合物中,同时保持温度在-30至-40℃之间。搅拌20分钟后,缓慢地添加叔丁基过氧化氢(5–6M癸烷溶液, 3.3L, 16.3mol),同时保持温度在-30至-40℃之间。添加结束后,通过HPLC分析反应混合物,这证实形成产物和存在3%(AUC)起始物料。小心地将反应混合物于含有七水合硫酸铁(II)(10.5kg)和酒石酸(6.3kg)于DI水(42L)中的冷水溶液(0至5℃)的100L反应器中骤冷。搅拌15分钟后,分离有机相,并经由硅藻土垫过滤。将垫用二氯甲烷洗涤(2×2L),并将滤液转移至100-L反应器中。将固体氢氧化钠(3.36kg)在盐水(42L)中的冷溶液(0至5℃)缓慢地加入轻轻搅拌的反应混合物中。1小时后,分离有机相,经无水硫酸钠干燥,经由硅藻土垫过滤,并减压浓缩得到棕色油状物。将此油状物经由硅胶色谱法使用五根柱来纯化。各柱如下执行。在20cm直径玻璃柱上装载硅胶(5kg)于30%乙酸乙酯/庚烷(添加有0.5%三乙胺)中的浆料。使粗产物(约1.2kg)吸附在硅胶(1.5kg)上,并装载于柱上。使极性从30%到40%乙酸乙酯/庚烷(具有0.5%三乙胺)逐步增加。从所有柱合并的纯化物质提供呈琥珀色油状物的标题化合物(3.93kg, 89%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃, δ): 7.54–7.50(m, 5H), 7.32–7.18(m, 10H), 3.80–3.76(d, J=12.5Hz, 1H), 3.65–3.61(d, J=12.5Hz, 1H), 3.31(s, 1H), 3.03–2.92(m, 1H), 1.77–1.69(m, 2H)和1.37–1.13(m, 2H)。

[0461] 实例10:(1S,2S,4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇和(1S,3S)-1-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇

[0462] 将[(1S,3S,5S)-3-(三苯甲基氨基)-6-氧杂二环[3.1.0]己-1-基]甲醇(2.76kg, 7.4mol)的二氯甲烷溶液装入反应器中。再向反应器中装入二氯甲烷(5L)使总体积达13.8L。将经搅拌的反应混合物加热到35℃至40℃。使用固体添加系统,逐份添加硼氢化钠

(281g, 7.4mol), 同时保持温度在35℃与45℃之间。缓慢地添加硼烷-THF络合物(1M THF溶液, 6.7kg, 7.4mol), 同时保持温度在35至45℃之间。使温度在35至40℃下保持1小时, 然后通过HPLC分析反应混合物。当起始物料的量少于2%时, 视为反应完成。使反应混合物冷却到低于30℃, 然后小心地于含有冷DI水(28L)的100-L反应器中骤冷。搅拌3小时后, 分离有机相, 并经无水硫酸镁干燥, 经由硅藻土垫过滤, 并减压浓缩, 提供呈棕色油状物的(1S, 2S, 4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇和(1S, 3S)-1-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇的混合物(2.74kg), 其未进一步纯化即使用。

[0463] 实例11: (1S, 2S, 4R)-2-[(三异丙基硅烷基)氧基]甲基}-4-(三苯甲基氨基)环戊醇

[0464] 将(1S, 2S, 4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇和(1S, 3S)-1-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇的混合物(总共1.87kg, 约280g (1S, 2S, 4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇, 0.75mol)装入反应器中。将二氯甲烷(7.4L)装入反应器中, 并开始搅拌。添加三乙胺(210mL, 1.5mol), 同时保持温度低于25℃。缓慢添加三异丙基氯硅烷(402mL, 1.9mol), 同时保持温度低于25℃。在20℃至22℃下搅拌反应混合物约48小时。通过TLC(50%乙酸乙酯/庚烷, UV观测)分析反应混合物, 这指示形成产物(R_f 0.70)和存在未反应的(1S, 3S)-1-(羟甲基)-3-(三苯甲基氨基)环戊醇(R_f 0.15)。将澄清的淡黄色溶液冷却到5至10℃, 用DI水(7.5L)缓慢地骤冷, 继而使所得的层分离。水相用二氯甲烷(3L)萃取, 而合并的有机相经无水硫酸镁干燥, 经由硅藻土垫过滤, 并减压浓缩得到棕色油状物(4.06kg), 将其通过硅胶色谱法使用多根柱来纯化。各柱如下执行。在20cm直径玻璃柱上装载硅胶(4.5kg)在10%乙酸乙酯/庚烷中的浆料。将所述油状物(约1.2kg)装载于柱上。从所有柱合并的纯化物质提供呈澄清油状物的标题化合物(2.94kg), 其未进一步纯化即使用。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , δ): 7.56-7.54(m, 5H), 7.34-7.13(m, 10H), 4.26(bs, 1H), 3.86-3.81(dd, $J=10.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.60(dd, $J=10.1, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.37(m, 1H), 3.07(bs, 1H), 2.16-2.07(m, 1H), 1.69-1.63(m, 3H), 1.47-1.20(m, 4H)和1.08-1.03(2s, 18H)。

[0465] 实例12: (1S, 2S, 4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇

[0466] 将(1S, 2S, 4R)-2-[(三异丙基硅烷基)氧基]甲基}-4-(三苯甲基氨基)环戊醇(总共2.94kg, 约1.6kg假定纯物质, 3.02mol)装入反应器中。将THF(6L)装入反应器中, 并开始搅拌。添加四丁基氟化铵(1M THF溶液, 3.02L, 3.0mol), 同时保持温度低于25℃。在20℃至22℃下搅拌反应混合物3小时。TLC(50%乙酸乙酯/庚烷, UV观测)证实起始物料完全转化为产物。减压浓缩反应混合物至约2L体积, 并转移至第二反应器。用二氯甲烷(16L)稀释浓缩物, 用饱和氯化铵水溶液(8L)和DI水(8L)洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥, 经由硅藻土垫过滤, 并减压浓缩得到琥珀色油状物(3.88kg), 将其通过硅胶色谱法纯化。两根柱如下执行。在20cm直径玻璃柱上装载硅胶(5kg)在10%乙酸乙酯/庚烷中的浆料。使约1.9kg所述油状物吸附在硅胶(1.5kg)上并装载于柱上, 并使极性从10%到50%乙酸乙酯/庚烷逐步增加。合并纯的洗脱份, 并减压浓缩提供呈白色固体的标题化合物(800g)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , δ): 7.57-7.53(m, 5H), 7.32-7.18(m, 10H), 4.26-4.23(m, 1H), 3.65-3.46(m, 2H), 3.36-3.29(m, 1H), 2.17-2.07(m, 2H), 1.65-1.62(d, 1H), 1.51-1.39(m, 2H), 1.37-1.26(m, 1H)和1.2-1.17-1.11(m, 1H)。

[0467] 实例13: (1S, 2S, 4R)-4-氨基-2-(羟甲基)环戊醇

[0468] 用氩气净化氢化反应器,并装入5%钯/碳(50%水湿润,80g,20mol%),然后密封反应器。使用真空,将(1S,2S,4R)-2-(羟甲基)-4-(三苯甲基氨基)环戊醇(400g,1.07mol)在甲醇(2.7L)中的溶液加入反应器中。用氩气净化反应器,充气到35至45psi氢气,并加热到35℃,持续72小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物,用甲醇(32L)洗涤,并减压浓缩至约1L体积。从混合物过滤所沉淀的三苯基甲烷,并进一步浓缩滤液得到琥珀色油状物。通过硅胶色谱法纯化粗物质。柱如下执行。在15cm直径玻璃柱上装载硅胶(1.6kg)在二氯甲烷中的浆料。使所述琥珀色油状物吸附在硅胶(200g)上并装载于柱上。使极性从100%二氯甲烷到50%二氯甲烷/甲醇逐步增加。合并纯的洗脱份,并减压浓缩提供呈蜡状黄色固体的标题化合物(118g)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD,δ):4.35-4.32(m,1H),3.76-3.70(m,1H),3.64-3.56(m,2H),2.34-2.26(m,1H),2.10-2.03(m,1H),1.93-1.82(m,1H)和1.63-1.46(m,2H)。

[0469] 实例14:(1S,2S,4R)-4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(羟甲基)环戊醇

[0470] 将三乙胺(13mL,0.094mol)加入4,6-二氯-5-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶(10.0g,0.0377mol)和(1S,2S,4R)-4-氨基-2-(羟甲基)环戊醇·HBr(8.00g)于异丙醇(82mL,1.1mol)和水(11mL,0.59mol)中的浆料中。随后将混合物加热到85℃,持续23小时。使混合物冷却到50℃,此时缓慢添加4M盐酸水溶液(20mL)。随后在50℃搅拌所得混合物3小时。HPLC指示反应完成。使反应混合物冷却到环境温度,并逐份添加碳酸氢钠(10g,0.1mol)。过滤过量固体;滤床用异丙醇(20mL)洗涤,并浓缩滤液至约70mL。添加乙酸乙酯(150mL),继而添加饱和NaHCO₃水溶液(35mL)和水(35mL)的混合物。分离各层,水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取并过滤。合并有机层,并用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,然后浓缩提供呈棕色固体的标题化合物(9.3g)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD,δ):8.56(s,1H),7.67(d,1H),6.65(d,1H),5.52(m,1H),4.50(m,1H),3.79(m,1H),3.66(m,1H),2.63(m,1H),2.25(m,3H)和2.02(m,1H)。

[0471] 实例15:(1S,2S,4R)-4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(羟甲基)环戊醇

[0472] 在80℃下用2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛(330mg,1.71mmol)处理(1S,2S,4R)-4-氨基-2-(羟甲基)环戊醇(250mg,1.90mmol)和三乙胺(380mg,3.80mmol)于2-丙醇(30mL)中的溶液。通过HPLC监控反应,19小时后发现所有醛耗尽。使反应混合物冷却到环境温度。减压去除约80%的溶剂,并将所得棕色溶液在搅拌下加入水(30mL)中。在冰水浴中冷却所得的澄清溶液,导致产物结晶。低于5℃搅拌所得浆料三十分钟,并过滤。将滤饼用冷水(10mL)洗涤,并在40℃真空烘箱中干燥14小时,获得呈棕色固体的标题化合物(311mg,68%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃)δ8.54(s,1H),7.68(d,J=3.7Hz,1H),6.66(d,J=3.6Hz,1H),5.54(m,1H),4.52(m,1H),3.82(dd,J=10.7,7.2Hz,1H),3.68(dd,J=10.8,6.5Hz,1H),2.64(m,1H),2.32(m,2H),2.24(m,1H),2.05(m,1H)。

[0473] 实例16:9-苯基十七烷-9-醇

[0474] 将苯甲酸甲酯(14.34g,105.3mmol)溶于无水THF(43mL)中,并将此混合物冷却到0℃。随后滴加正辛基氯化镁的THF溶液(200.0mL,2.0M,400mmol),并保持温度低于10℃。添加结束后,在0℃下搅拌混合物2小时。随后滴加盐酸水溶液(400mL,1.0M),并保持温度低于25℃。用iPrOAc(420mL)稀释混合物,并用1.0M HCl(1×70mL)和盐水(1×70mL)洗涤所得的有机层,以硫酸钠干燥,并蒸发获得无色液体。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,提供澄清的无色液体(21.0g)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃,δ):7.41-7.30(m,4H),7.28-7.20(m,1H),1.90-1.70(m,4H),1.35-1.20(m,23H),1.11-0.96(m,2H)和0.92-0.83(m,6H)。

[0475] 实例17:(氯磺酰基)氨基甲酸1-辛基-1-苯基壬酯

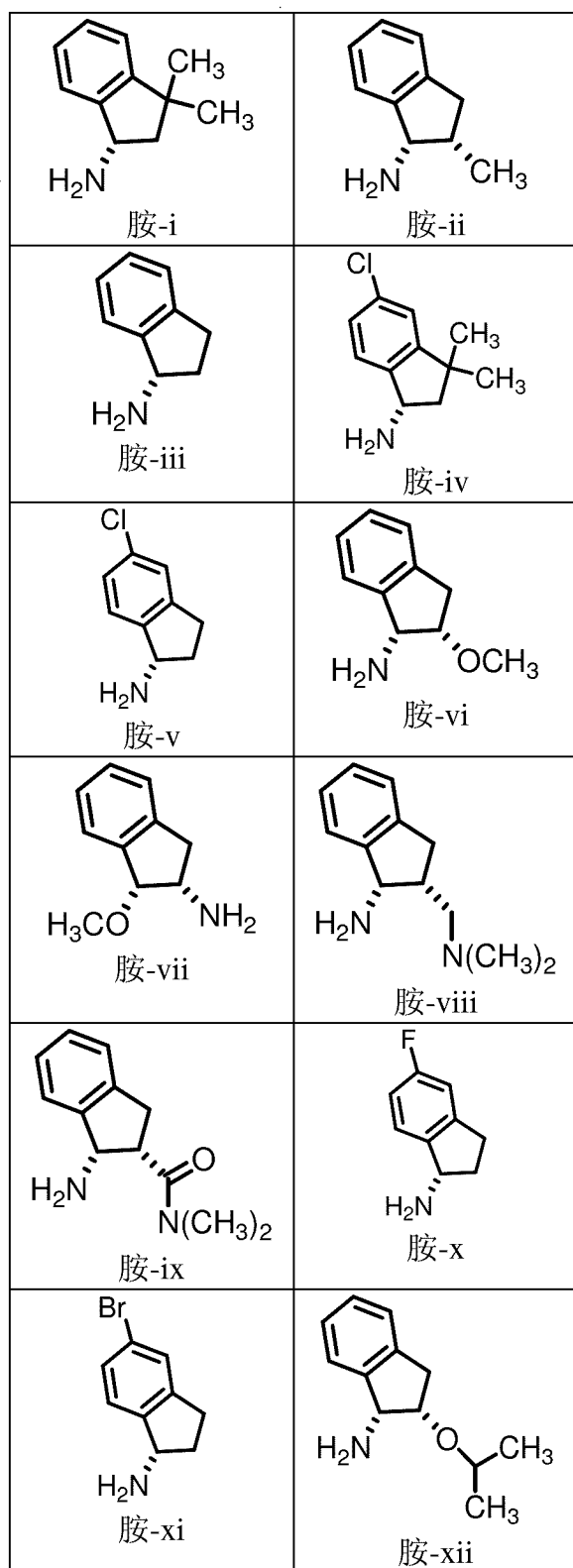
[0476] 将氯磺酰异氰酸酯(1.30mL, 14.95mmol)溶于无水THF(10mL)中,并将此混合物冷却到0℃。滴加9-苯基十七烷-9-醇(4.972g, 14.95mmol)于无水THF(18.5mL)中的溶液,并保持温度低于10℃。添加结束后,在0℃下搅拌混合物1小时。将所得的(氯磺酰基)氨基甲酸1-辛基-1-苯基壬酯的约0.5M溶液在0℃下储存直至使用。

[0477] 实例18:4-氨基取代的(1S,2S,4R)-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(羟甲基)环戊醇的一般制备

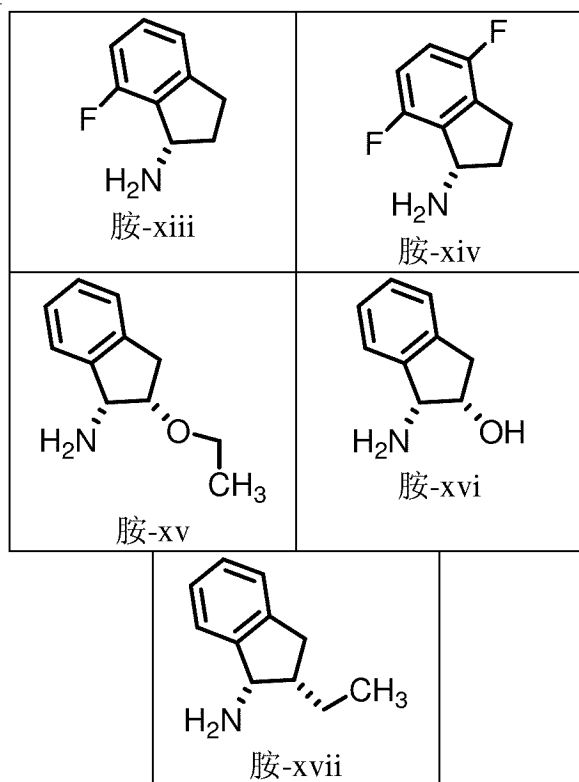
[0478] 将(1S,2S,4R)-4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(羟甲基)环戊醇(1当量)、以下表1中列出的胺(1.1当量)和N,N'-二异丙基乙胺(1.3当量)在2-丁醇(约6倍体积)中混合。用氮气净化反应容器,然后在压力(80psi)下于135℃加热约40小时或直至HPLC指示几乎没有剩余的起始物料为止。将混合物冷却到环境温度和压力。添加乙酸乙酯至反应混合物中,分离有机层并用水洗涤。分离水层,并用乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,并经由Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将二氯甲烷加入混合物中,使其冷却到0℃,持续约1小时。过滤所得固体,并用冷的二氯甲烷洗涤。在环境温度下真空干燥固体。

[0479] 表1:适用于实例18中的胺

[0480]



[0481]



[0482] 实例19:一般氨磺酰化条件1

[0483] 将三亚乙基二胺(相对于来自实例18的输入产物而言约4当量)和四氢呋喃(相对于来自实例18的输入产物而言约12倍体积)加入反应容器中。将混合物冷却到0℃,并在冷却的同时以保持内部温度低于或等于15℃的速率添加0.866M在四氢呋喃(相对于来自实例18的输入产物而言约3当量)中的(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(其制备如下:添加叔丁醇至在适量无水THF中的摩尔当量氯磺酰异氰酸酯中,并搅拌约1小时同时保持温度低于约15℃)。使悬浮液升温到环境温度并搅拌约30分钟,然后冷却到-20℃。一次性地添加来自实例18的产物,然后再添加四氢呋喃(相对于来自实例18的输入产物而言约3倍体积)。使反应混合物升温到0℃,并搅拌直至HPLC指示所存在的起始物料不到1面积%为止。将反应混合物冷却到0℃,并缓慢添加9M盐酸水溶液(相对于来自实例18的输入产物而言约25倍体积)并保持温度低于25℃。随后使所得混合物升温到环境温度,并搅拌约4小时或直至当HPLC指示BOC去保护完全时为止。去保护结束后,逐份添加碳酸氢钠直至pH值达到约8。如果观察到二相混合物,则过滤过量固体,并用乙酸乙酯洗涤滤床。分离有机层。水层用乙酸乙酯萃取,合并所有有机物,并用饱和NaCl水溶液洗涤,并浓缩得到粗产物,将粗产物通过柱色谱法纯化。可通过从适当溶剂中结晶来进一步纯化产物。

[0484] 实例20:一般氨磺酰化试剂制备1

[0485] 将式(R^w)(R^v)₂C-OH的醇(1.1当量)和无水二氯甲烷(约20倍体积)加入反应容器中,并将混合物冷却到约0℃至10℃。以保持温度低于约10℃的速率添加氯磺酰异氰酸酯(1当量),并搅拌混合物约1小时。逐份添加碱(2.6当量)同时保持温度低于约15℃,并随后在约0℃至15℃下搅拌混合物约1小时。通过过滤去除固体,并用二氯甲烷(约5倍体积)洗涤滤床。减压去除溶剂,并添加乙腈(约5倍体积)至残余物中,并在室温下搅拌所得悬浮液约3小时。通过过滤收集氨磺酰化试剂,用乙腈(1倍体积)洗涤,并真空干燥。

[0486] 实例21:一般氨磺酰化条件2

[0487] 将实例18的产物(1当量)和NMP(相对于来自实例18的输入产物而言约9倍体积)加入反应容器中。将混合物冷却到约0℃至10℃,并搅拌约15分钟。添加在实例20中所产生的氨磺酰化试剂(相对于来自实例18的输入产物而言约1当量)和酸(相对于来自实例18的输入产物而言约1当量),并在约0℃至10℃之间的温度下搅拌混合物。通过HPLC追踪反应。再大约每小时一次添加1当量份的在实例20中所产生的氨磺酰化试剂和酸直至反应结束。添加水(相对于来自实例18的输入产物而言约2.5倍体积),并在约15℃下搅拌混合物约16小时。添加乙酸乙酯(相对于来自实例18的输入产物而言约15倍体积)和水(相对于来自实例18的输入产物而言约10倍体积),搅拌所得混合物约10分钟,并分离所得的层。随后用水(相对于来自实例18的输入产物而言3×15倍体积)洗涤有机相。随后以无水硫酸钠干燥有机相,并减压去除溶剂。

[0488] 真空干燥粗产物,然后在乙腈(相对于来自实例18的输入产物而言约6.5倍体积)中再溶解。添加盐酸(相对于来自实例18的输入产物而言约2.4倍体积),并保持反应温度低于约20℃。通过HPLC追踪反应直至保护基的去除完成为止。添加水(相对于来自实例18的输入产物而言约14倍体积),随后添加碳酸氢钠直至pH值达到7-8。添加乙酸乙酯(相对于来自实例18的输入产物而言约15倍体积),并在搅拌约10分钟后,分离各层。用水(相对于来自实例18的输入产物而言约3×15倍体积)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥。去除溶剂,并将残余物溶于7%在二氯甲烷中的乙腈(相对于来自实例18的输入产物而言约11倍体积)中,并搅拌约18小时。通过过滤收集产物,并于30℃至35℃之间真空干燥。

[0489] 实例22:一般氨磺酰化试剂制备2

[0490] 将氯磺酰异氰酸酯(1当量)和无水甲苯(约20倍体积)加入反应容器中,并使混合物冷却到约0-10℃。以保持反应温度低于约10℃的速率添加叔丁醇(1当量),并搅拌混合物约1小时。逐份添加三亚乙基二胺(2当量),同时保持温度低于约15℃,并随后在约15℃至约25℃的温度下搅拌混合物约2小时。在氮气保护下,通过过滤收集氨磺酰化试剂,并真空干燥。

[0491] 实例23:一般氨磺酰化条件3

[0492] 将实例18的产物(1当量)和乙腈(相对于来自实例18的输入产物而言约7倍体积)加入反应容器中。添加在实例22中所产生的氨磺酰化试剂(相对于来自实例18的输入产物而言2当量),并在约50℃的温度下搅拌混合物。通过HPLC追踪反应。继续加热直至反应结束。冷却到室温后,添加0.5N HCl(相对于实例18的输入产物而言约5.5倍体积),并在约23℃下搅拌混合物约5-6个小时。从所得的二相溶液分离水相,并用MTBE(相对于来自实例18的输入产物而言约5倍体积)萃取。将MTBE萃取液与先前分离的有机相合并,并再添加MTBE(相对于来自实例18的输入产物而言约2倍体积)。将所得混合物与水(相对于来自实例18的输入产物而言约10倍体积)一起搅拌10分钟。分离有机相。将乙腈(相对于来自实例18的输入产物而言约10倍体积)加入有机相中,并将溶液减压压缩至10倍体积(相对于实例18的产物输入而言)。再添加乙腈(相对于来自实例18的产物输入而言约8倍体积),并再次将溶液减压压缩至10倍体积(相对于实例18的产物输入而言)。

[0493] 将浓盐酸(相对于来自实例18的输入产物而言约3倍体积)缓慢加入粗产物乙腈溶液中,同时保持反应温度低于约5℃。通过HPLC追踪反应,直至保护基的去除完成为止。添加

水(相对于来自实例18的输入产物而言约10倍体积),随后添加碳酸氢钠直至pH值达到7-8。添加乙酸乙酯(相对于来自实例18的输入产物而言约10倍体积),并在搅拌约10分钟后,分离各层。用水(相对于来自实例18的输入产物而言约3×10倍体积)洗涤有机层。在第二次和第三次洗涤期间任选地添加盐水(约5%v/v),以有助于相分离。任选地使粗产物溶液通过活性炭或硅胶塞(相对于来自实例18的输入产物而言约250%-25%w/w)。使用EtOAc(相对于来自实例18的输入产物而言约2-10倍体积)来冲洗活性炭或硅胶塞。使所得溶液浓缩至相对于来自实例18的输入产物而言约3倍体积,然后在35-40℃下加热。缓慢添加二氯甲烷(相对于来自实例18的输入产物而言20倍体积),同时保持内部温度是35-40℃。DCM添加完成后,在35-40℃下搅拌悬浮液1小时,并使其冷却到室温,然后在室温下搅拌约18小时。通过过滤收集所得固体,并于30-35℃下真空干燥至恒重。

[0494] 实例24:[(1R,3R,4R,5R)-4-溴-7-氧代-6-氧杂二环[3.2.0]庚-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0495] 将四丁基氢氧化铵的甲醇溶液(1.0M,1800ml)加入溶于二氯甲烷(6L)中的(1R,4R)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环戊-2-烯-1-甲酸(400.00g,1.7601mol;与以上实例1至3中所描述的程序类似的程序制备)中,并在环境温度下搅拌混合物60分钟。随后在氮气层下将反应混合物冷却到-25℃。随后在60分钟内缓慢添加在二氯甲烷(2L)中的溴(181ml,3.52mol),并保持内部温度低于-20℃。溴添加结束后,再在-25℃下搅拌混合物30分钟,然后在30分钟内缓慢升温到0℃。随后使混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃,经30分钟缓慢添加在水(3L)中的L-抗坏血酸钠盐(523.0g,2.640mol)与在(3L)水中的饱和碳酸氢钠的混合物,并保持内部温度低于10℃。搅拌所得的二相混合物,并使其在1小时内升温到环境温度。分离二氯甲烷层,并将水层用二氯甲烷(2L)萃取。合并二氯甲烷层,并浓缩至约4L体积。添加乙酸乙酯(8L),并浓缩混合物至约5L的体积。添加乙酸乙酯(5L),并将所得混合物用水(4L)洗涤3次。随后将有机层用饱和氯化钠水溶液(2L)洗涤,并浓缩提供呈白色固体的标题化合物(460g,85%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ5.09(d,1H),4.80(m,1H),4.71(m,1H),4.47(m,1H),4.04(m,1H),2.39(m,1H),1.89(m,1H)和1.46(bs,9H)。

[0496] 实例25:[(1R,2R,3R,4S)-2-溴-3-羟基-4-(羟甲基)环戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0497] 将[(1R,3R,4R,5R)-4-溴-7-氧代-6-氧杂二环[3.2.0]庚-3-基]氨基甲酸叔丁酯(450.0g,1.470mol)溶于THF(6L)中,并将混合物冷却到0℃。缓慢添加硼氢化锂的2.0M THF溶液(730ml),并保持内部温度低于10℃。随后在0℃下搅拌混合物30分钟,在此之后HPLC指示起始物料已耗尽。在0℃,缓慢添加饱和氯化铵水溶液(2.5L)与水(2.5L)的混合物,并保持内部温度低于10℃。随后使混合物升温到环境温度,此时分离THF层。浓缩THF层至约2L,并将水层用乙酸乙酯(4L)萃取两次。合并有机层,并用水(4L)洗涤两次。随后用饱和氯化钠水溶液(4L)洗涤有机层,并浓缩获得呈黄色残余物的标题化合物(452g,99%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ4.83(m,1H),4.54(m,1H),4.43(m,1H),4.31(m,1H),3.87(m,1H),3.74(m,1H),2.71(m,1H),2.02(m,1H),1.70(m,1H)和1.41(bs,9H)。

[0498] 实例26:(1S,2S,4R)-4-氨基-2-(羟甲基)环戊醇·HBr

[0499] 将[(1R,2R,3R,4S)-2-溴-3-羟基-4-(羟甲基)环戊基]氨基甲酸叔丁酯(444.0g,1.431mol)溶于异丙醇(2000ml)中。将4.0M盐酸的1,4-二噁烷溶液(2000ml)加入此溶液中,并在环境温度下搅拌混合物3小时。浓缩等份试样,并通过¹H NMR分析,其指示起始物料已

耗尽。在35℃减压浓缩剩余的反应混合物,得到透明的残余物。将此残余物溶于甲醇(2000ml)和异丙醇(2000ml)的混合物中,向其中添加10重量%Pd/C(76g,2.5mol%),随后添加碳酸氢钠(360g,4.3mol)。使所得的非均质混合物在环境温度下经受氢气(20psi)持续18小时。将反应混合物的等份试样以注射器过滤,浓缩,并通过¹H NMR分析,其指示起始物料完全消耗。经由硅藻土(250g)垫过滤剩余反应混合物。滤床用甲醇(2000ml)洗涤,并于35℃减压浓缩滤液,获得呈橘色固体的标题化合物(310g,定量)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ 4.17(t,1H),3.83(m,1H),3.72(m,1H),3.60(m,1H),2.33(m,1H),2.21(m,1H),2.03(m,1H)和1.79(m,2H)。

[0500] 虽然为了清楚和理解的目的,前面已相当详细地描述了本发明,但应认为这些具体的实施例是示范性的而非限制性的。所属领域技术人员在阅读本揭示案后应了解,可在不偏离本发明的真实范围的情况下对形式和细节作出各种改变,而本发明的真实范围应由随附申请专利范围而非具体实施例来定义。

[0501] 本文中所提及的专利和科学文献确立了可为所属领域技术人员所利用的知识。除非另有定义,否则本文所用的所有科技术语具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解相同的含义。本文中所引用的授权专利、申请案和参考文献据此以引用的方式并入本文中,所述引用程度就如同具体而个别地指出将各自以引用的方式并入一般。在矛盾的情况下,以本揭示案(包括定义)为准。