(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118324848 A
(43)申请公布日 2024.07.12

(21)申请号 202410421643.7

(22)申请日 2019.11.11

(30)优先权数据
62/758,814 2018.11.12 US

(62)分案原申请数据
201980074241.1 2019.11.11

(71)申请人 伊缪诺金公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·里尔登 R·A·西尔瓦

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 吴亦华 黄海波

(51)Int.Cl.
C07K 5/062(2006.01)
C07K 1/107(2006.01)

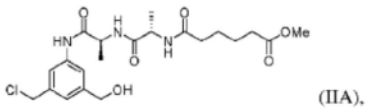
权利要求书6页 说明书59页 附图22页

(54)发明名称

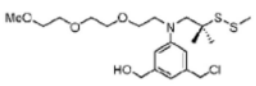
制备细胞毒性苯并二氮杂卓衍生物的方法

(57)摘要

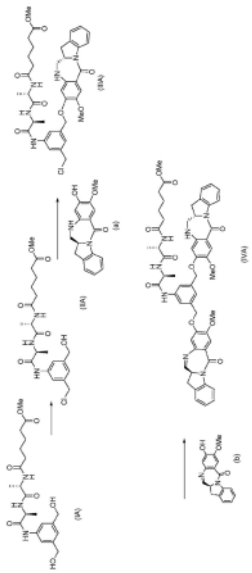
本发明提供了通过使用三聚氯化氰氯化来制备式(IIA)或(MB)的化合物的新颖方法,以及所述化合物用于提供吲哚啉并苯并二氮杂卓二聚体化合物的用途。



(IIA),

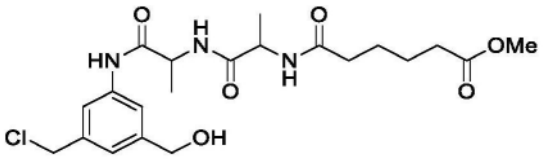


(IIB),。



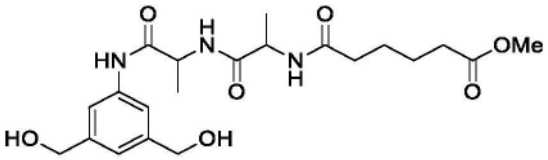
CN 118324848 A

1.一种制备式(IIA')化合物的方法：



(IIA')，

所述方法包括使式(IA')化合物：



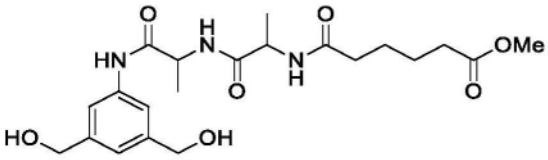
(IA')

与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应，形成所述式(IIA')化合物。

2.如权利要求1所述的方法，其中使用相对于所述式(IA')化合物介于0.7摩尔当量与0.8摩尔当量之间的三聚氯化氰。

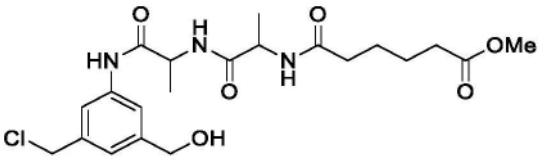
3.如权利要求1所述的方法，其中使用相对于所述式(IA')化合物0.75摩尔当量或0.85摩尔当量的三聚氯化氰。

4.一种制备式(IIIA')化合物的方法，所述方法包括使式(IA')化合物：



(IA')

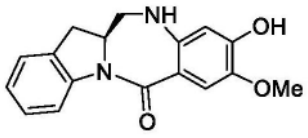
与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应，形成所述式(IIA')化合物：



以及

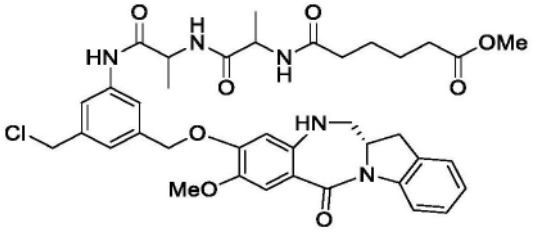
(IIA')，

使所述式(IIA')化合物与式(a)化合物：



(a)

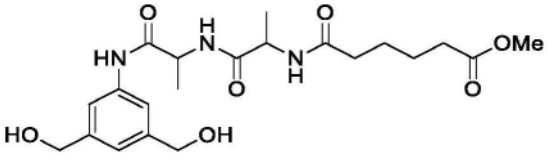
在醇活化剂和偶氮二羧酸酯存在下反应，形成式(IIIA')化合物：



(IIIA')，

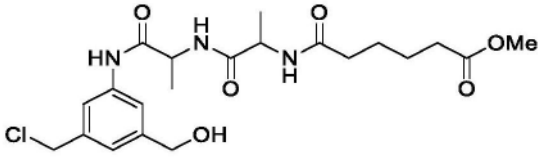
其中所述醇活化剂为三烷基膦、三芳基膦或三杂芳基膦。

5.一种制备式(IVA')化合物的方法,所述方法包括使式(IA')化合A物:



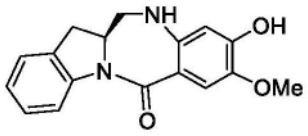
(IA')

与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA')化合物:



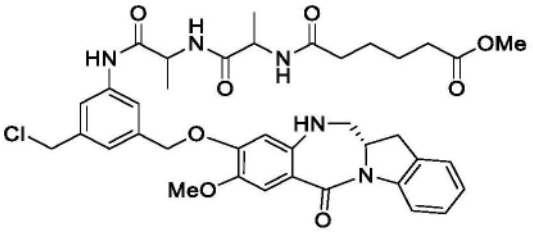
(IIA'),

使所述式(IIA')化合物与式(a)化合物:



(a)

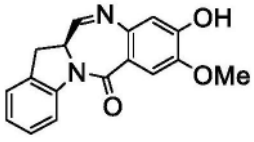
在醇活化剂和偶氮二羧酸酯存在下反应,形成式(IIIA')化合物:



以及

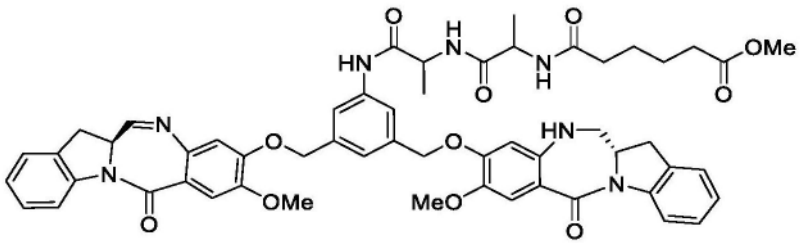
(IIIA');

使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:



(b),

反应,形成式(IVA')化合物:



(IVA'),

其中所述醇活化剂为三烷基膦、三芳基膦或三杂芳基膦。

6.如权利要求4或5所述的方法,其中所述醇活化剂为三丁基膦或三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组:偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶和偶氮二甲酸二叔丁酯。

7.如权利要求6所述的方法,其中所述醇活化剂为三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯为偶氮二甲酸二异丙酯。

8.如权利要求7所述的方法,其中首先将所述三苯基膦和所述偶氮二甲酸二异丙酯混合在一起,形成三苯基膦-偶氮二甲酸二异丙酯复合物,之后将所述复合物与所述式(IIA')化合物和所述式(a)化合物混合。

9.如权利要求5所述的方法,其中使所述式(IIIA')化合物与所述式(b)化合物在碱存在下反应。

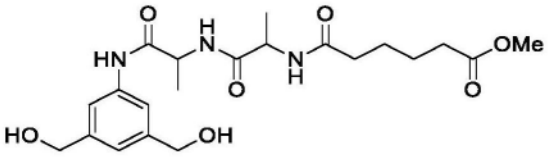
10.如权利要求9所述的方法,其中所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述碱为碳酸钾。

12.如权利要求5所述的方法,其中所述式(IIIA')化合物与所述式(b)化合物之间的所述反应在碘化钾或碘化铯存在下进行。

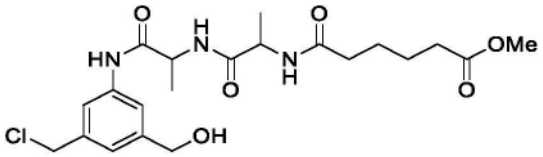
13.一种制备式(IVA')化合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

i)使式(IA')化合物:



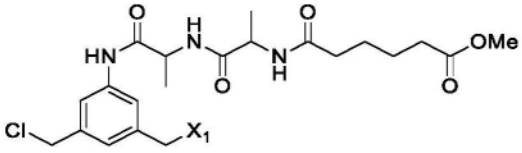
(IA')

与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA')化合物:



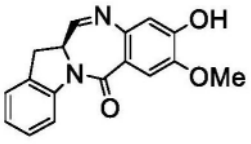
(IIA'),

ii)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物:



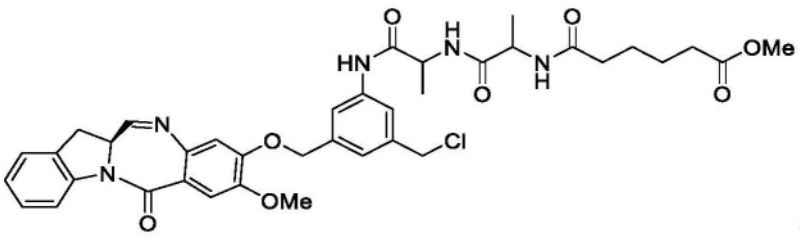
(VIA');

iii)使所述式(VIA')化合物与式(b)化合物:



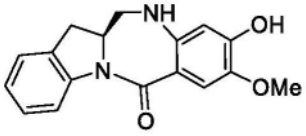
(b),

反应,形成所述式(VA')化合物:



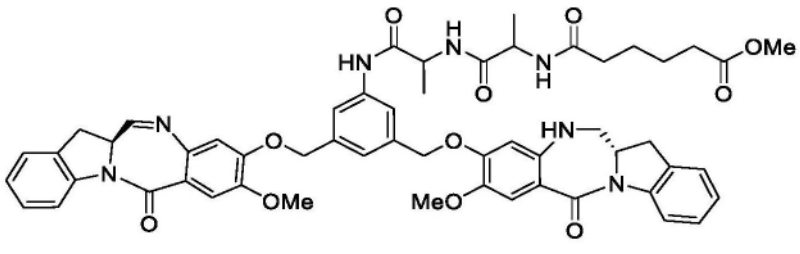
(VA');

以及iv)使所述式(VA')化合物与式(a)化合物：



(a)

反应,形成式(IVA')化合物：

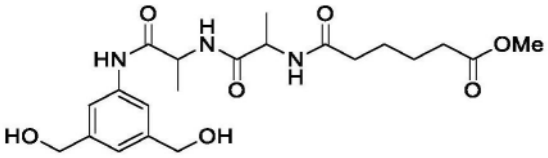


(IVA'),

其中X_1为磺酸酯。

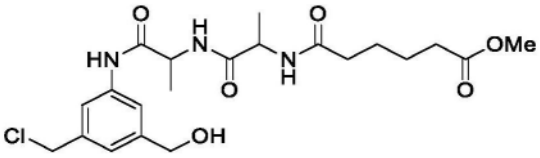
14.一种制备式(IVA')化合物的方法,其包括以下步骤：

i)使式(IA')化合物：



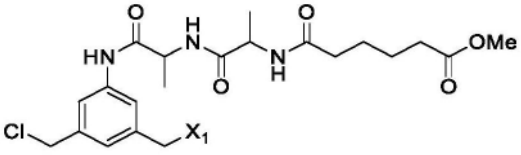
(IA')

与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA')化合物：



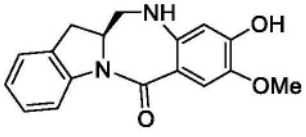
(IIA'),

ii)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物：



(VIA');

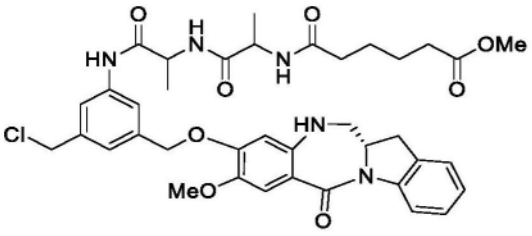
iii)使所述式(VIA')化合物与式(a)化合物：



(a)

,

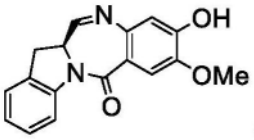
反应,形成式(IIIA')化合物：



以及

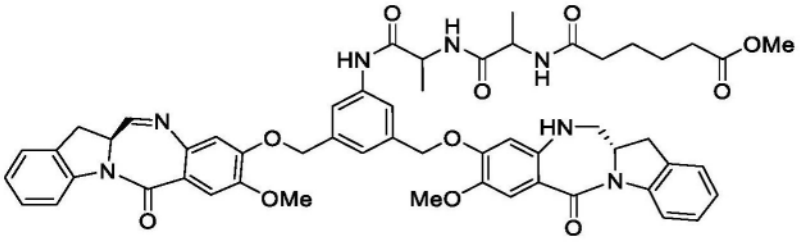
(IIIA');

(iv)使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:



(b),

反应,形成式(IVA')化合物:

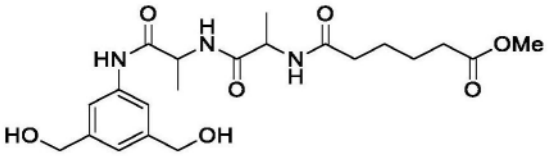


(IVA'),

其中X_1为磺酸酯。

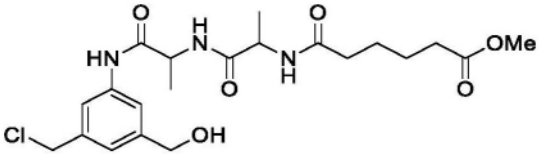
15.一种制备式(IVA')化合物的方法,其包括以下步骤:

i)使式(IA')化合物:



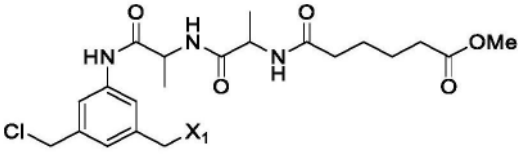
(IA')

与相对于所述式(IA')化合物0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA')化合物:



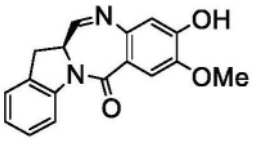
(IIA'),

ii)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物:



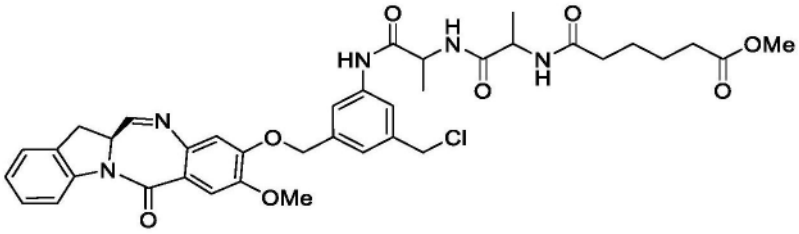
(VIA');

iii)使所述式(VIA')化合物与式(b)化合物:



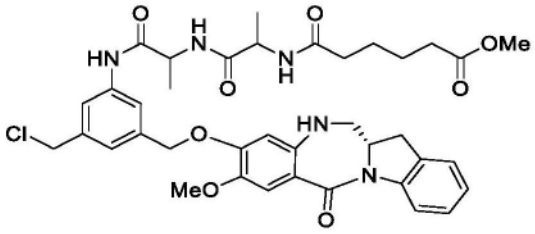
(b),

反应,形成所述式(VA')化合物:

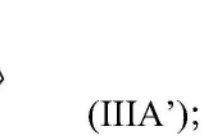


(VA');

iv)使所述式(VA')化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA')化合物:

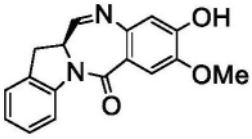


以及



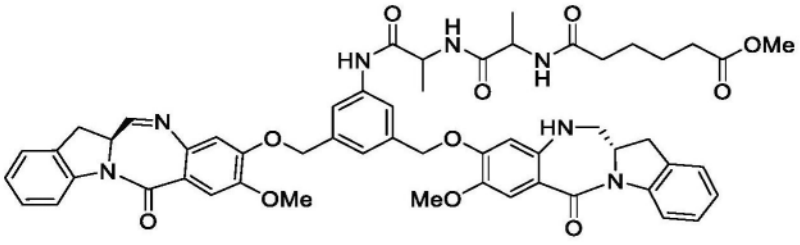
(IIIA');

v)使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:



(b),

反应,形成所述式(IVA')化合物:



(IVA'),

其中X_1为磺酸酯。

16.如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述反应在DMF中进行。

制备细胞毒性苯并二氮杂卓衍生物的方法

[0001] 本申请是申请号为201980074241.1、申请日为2019年11月11日、名称为“制备细胞毒性苯并二氮杂卓衍生物的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2018年11月12日提交的美国临时申请号62/758,814号的申请日的权益。以上提及的申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于制备细胞毒性吲哚啉并苯并二氮杂卓衍生物的新颖方法。

发明背景

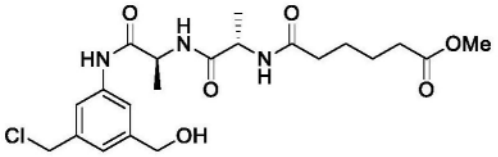
[0005] 已显示具有一个亚胺官能团和一个胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂卓化合物的细胞结合剂缀合物在体内展现与先前公开的具有两个亚胺官能团的苯并二氮杂卓衍生物相比高得多的治疗指数(最大耐受剂量与最小有效剂量的比率)。

[0006] 参见例如WO 2012/128868。先前公开的用于制造具有一个亚胺官能团和一个胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂卓化合物的方法涉及部分还原具有两个亚胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂卓化合物。部分还原步骤一般形成完全还原的副产物和未反应的起始物质,这需要麻烦的纯化步骤。

[0007] 因此,需要改进的方法,所述方法更高效且适合于大规模制造吲哚啉并苯并二氮杂卓化合物。

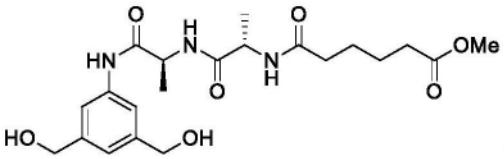
发明内容

[0008] 在一个实施方案中,本发明提供一种制备式(IIA)化合物的方法:

[0009] 

(IIA),

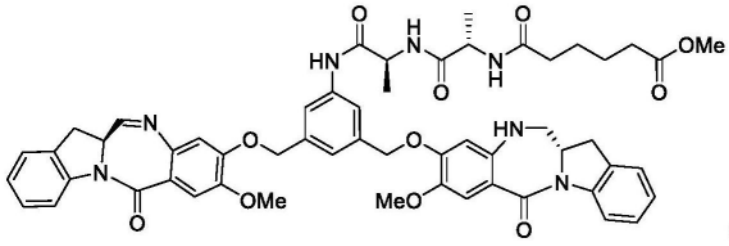
[0010] 所述方法包括使式(IA)化合物:

[0011] 

(IA)

[0012] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA)化合物。

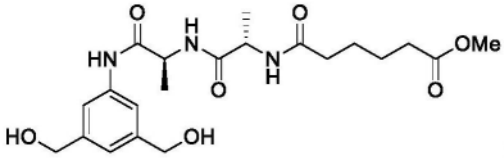
[0013] 在另一个实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0014] 

(IVA),

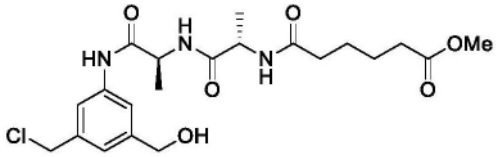
[0015] 所述方法包括以下步骤：

[0016] 1)使式(IA)化合物：

[0017] 

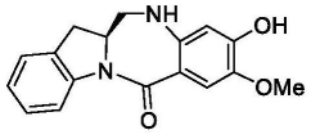
(IA)

[0018] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA)化合物：

[0019] 

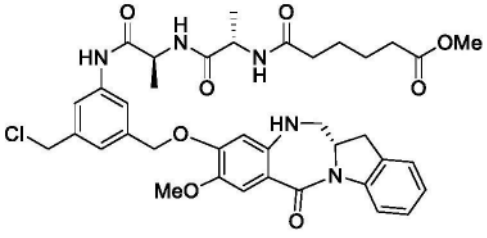
(IIA);

[0020] 2)使所述式(IIA)化合物与式(a)化合物：

[0021] 

(a)

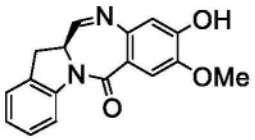
[0022] 反应,形成式(IIIA)化合物：

[0023] 

以及

(IIIA);

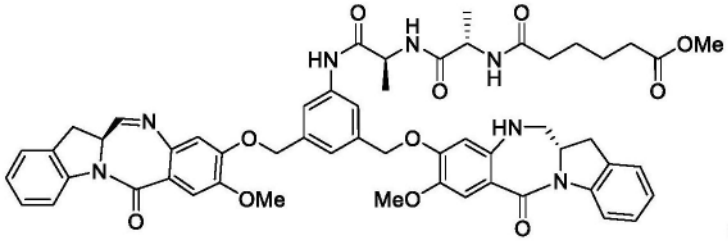
[0024] 3)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物：

[0025] 

(b)

[0026] 反应,形成式(IVA)化合物。

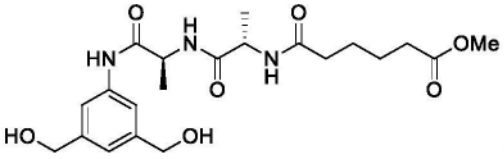
[0027] 在另一个实施方案中,本发明提供一种制备下式化合物的方法：

[0028] 

(IVA),

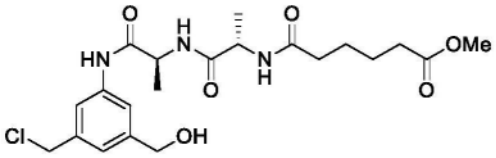
[0029] 所述方法包括以下步骤:

[0030] 1)使式(IA)化合物:

[0031] 

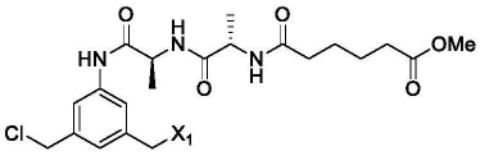
(IA)

[0032] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0033] 

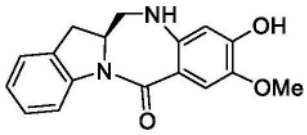
(IIA);

[0034] 2)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0035] 

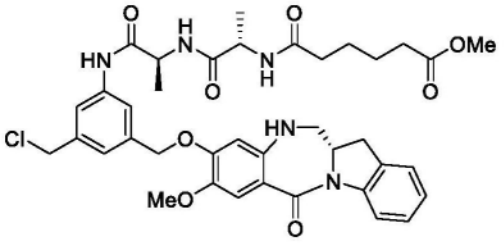
(VIA);

[0036] 3)使所述式(VIA)化合物与式(a)化合物:

[0037] 

(a)

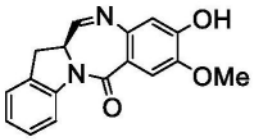
[0038] 反应,形成式(IIIA)化合物:

[0039] 

以及

(IIIA);

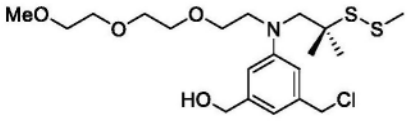
[0040] 4)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0041] 

(b)

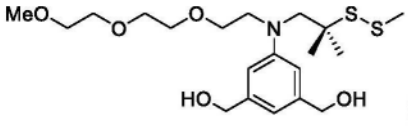
[0042] 反应,形成式(IVA)化合物。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明提供一种制备式(IIB)化合物的方法:

[0044] 

(IIB)

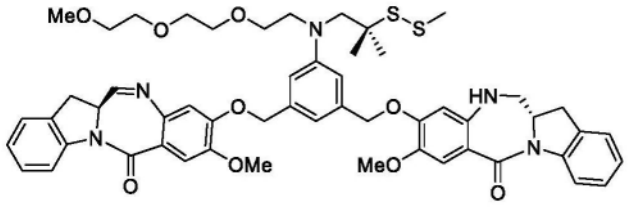
[0045] 所述方法包括使式(IB)化合物:

[0046] 

(IB)

[0047] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIB)化合物。

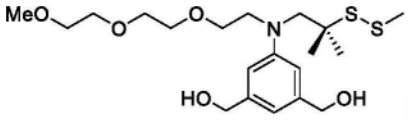
[0048] 在另一个实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法:

[0049] 

(IVB),

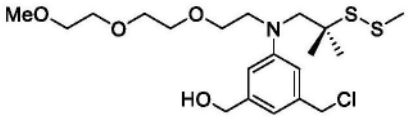
[0050] 所述方法包括以下步骤:

[0051] 1)使式(IB)化合物:

[0052] 

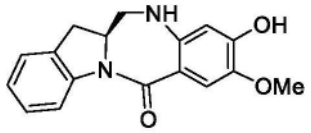
(IB)

[0053] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIB)化合物:

[0054] 

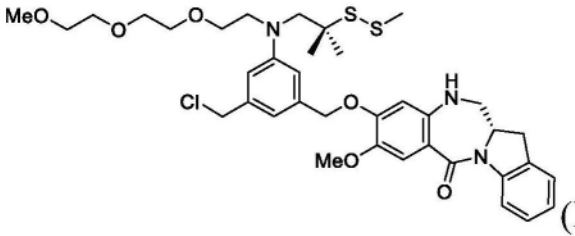
(IIB);

[0055] 2)使所述式(IIB)化合物与式(a)化合物:

[0056] 

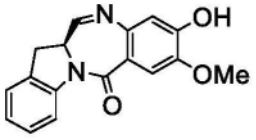
(a)

[0057] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0058] 

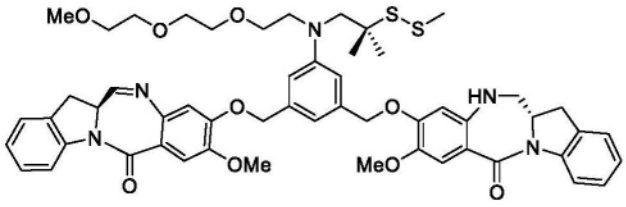
以及
(IIIB);

[0059] 3)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0060] 
(b)

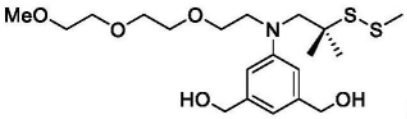
[0061] 反应,形成所述式(IVB)化合物。

[0062] 在另一个实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法:

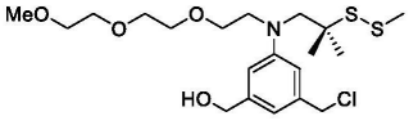
[0063] 
(IVB),

[0064] 所述方法包括以下步骤:

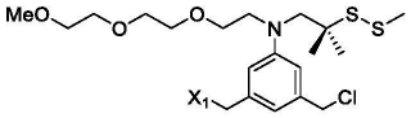
[0065] 1)使式(IB)化合物:

[0066] 
(IB)

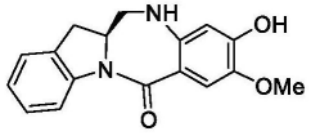
[0067] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0068] 
(IIB);

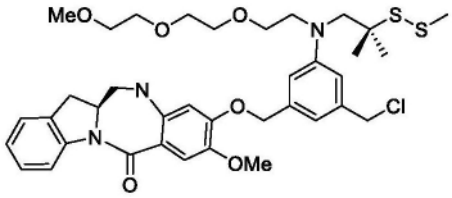
[0069] 2)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0070] 
(VIB);

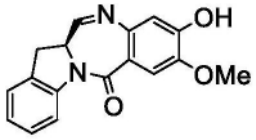
[0071] 3)使所述式(VIB)化合物与式(a)化合物:

[0072] 
(a)

[0073] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0074] 
以及
(IIIB);

[0075] 4)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0076] 
(b)

[0077] 反应,形成式(IVB)化合物。

附图说明

[0078] 图1A-1D示出化合物(IA)与三聚氯化氰之间的反应的HPLC色谱图。

[0079] 图2-19描绘本发明的示例性合成流程。

具体实施方式

[0080] 现在详细提及本发明的某些实施方案,其实施例以随附结构和式说明。虽然将结合所列举的实施方案描述本发明,但应了解所述实施方案不意图将本发明限制于那些实施方案。相反地,本发明意图涵盖可包括在如权利要求所限定的本发明范围内的所有替代物、修改和等同物。本领域技术人员将认识到许多类似或等同于本文所述的方法和材料的方法和材料,所述方法和材料可用于实施本发明。

[0081] 应了解除非明确否认或不适当,否则本文所述的任一实施方案可与本发明的一个或多个其他实施方案组合。实施方案的组合不限于经由多个附属权利要求所要求的那些特定组合。

[0082] 定义

[0083] 如本文所用,术语“化合物”意图包括在本发明中已公开结构或式或其任何衍生物或已以引用的方式并入结构或式或其任何衍生物的化合物。所述术语还包括立体异构体、几何异构体或互变异构体。在本申请中描述的本发明的某些方面中特定叙述“立体异构体”、“几何异构体”、“互变异构体”不应理解为意图在使用术语“化合物”但未叙述这些其他形式的本发明的其他方面中省略这些形式。

[0084] 如本文所用,术语“立体异构体”是指具有一致化学组成和连接性,但其原子在空间的取向不同且无法通过围绕单一键旋转而互相转变的化合物。

[0085] 如本文所用,术语“非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且分子彼此非镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可在诸如结晶、电泳和色谱法的高分辨率分析程序下分离。

[0086] 如本文所用,术语“对映异构体”是指彼此为不可重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0087] 本文中使用的立体化学定义和惯例一般遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel,E.和Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明的化合物可含有不对称或手性中心,并且因此以不同立体异构形式存在。意图本发明化合物的所有立体异构形式形成本发明的一部分,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及它们的混合物,诸如外消旋混合物。许多有机化合物以光学活性形式存在,即其能够使平面偏振光的平面旋转。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用以指定化合物使平面偏振光旋转的方向,其中(-)或l意指化合物左旋。前缀为(+)或d的化合物为右旋。对于给定的化学结构,除彼此互为镜像外,这些立体异构体均一致。特定立体异构体还可称为对映异构体,且此类异构体的混合物经常称为对映异构体混合物。对映异

构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,其可在化学反应或过程中无立体选择或立体特异性的情况下存在。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,其缺乏光学活性。

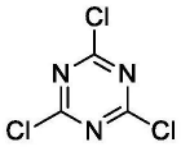
[0088] 如本文所用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的结构异构体,其可经由低能量障壁互相转变。举例而言,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互相转变,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些键合电子的重组进行的互相转变。

[0089] 如本文所用,术语“醇活化剂”是指增加羟基反应性,由此使羟基成为更佳离去基团的试剂。

[0090] 如本文所用,术语“磺化试剂”是指将醇基转变成磺酸酯基的试剂。优选地,磺化试剂为磺酸酐,如甲烷磺酸酐(Ms_2O)或磺酰氯,诸如甲烷磺酰氯(MsCl)。

[0091] 如本文所用,术语“亚胺还原剂”是指能够将亚胺官能团还原成胺官能团的试剂。在某些实施方案中,亚胺还原剂为氢化物还原剂。此类亚胺还原剂的实例包括但不限于硼氢化物(例如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化锂($LiBH_4$)、硼氢化钾(KBH_4))、氢气和氢化锂铝、甲酸铵、硼烷、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、氢化二异丁基铝(DIBAL)和氢化钠双(2-甲氧基乙氧基)铝(Red-Al)。在某些实施方案中,亚胺还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

[0092] 如本文所用,术语“三聚氯化氰”或“2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪”是指下式化合物(CAS编号108-77-0):

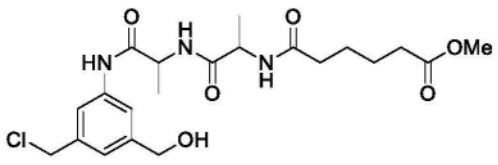
[0093] 

[0094] 如本文所用,体积量意指溶剂体积(以mL为单位)对比化合物的重量(以g为单位)的比率。举例而言,40体积量意指每1g化合物使用40mL溶剂。

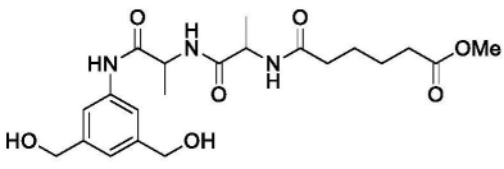
[0095] 本发明的方法

[0096] 本发明提供一种用于选择性一氯化以制造苯并二氮杂卓二聚体化合物的合成前体的方法。出人意料地地发现,使用相对于起始二醇化合物一定摩尔当量的三聚氯化氰得到较高产率的一氯化产物。

[0097] 在第一实施方案中,本发明提供一种制备式(IIA')化合物的方法:

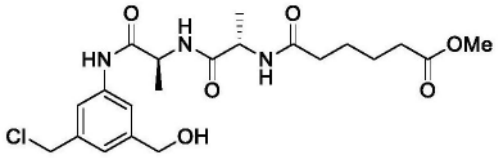
[0098]  (IIA'),

[0099] 所述方法包括使式(IA')化合物:

[0100]  (IA')

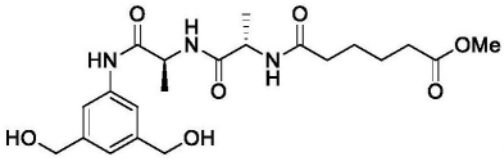
[0101] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物。

[0102] 在第一特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IIA)化合物的方法:

[0103] 

(IIA),

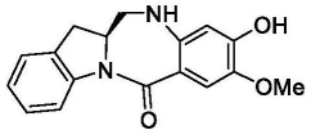
[0104] 所述方法包括使式(IA)化合物:

[0105] 

(IA)

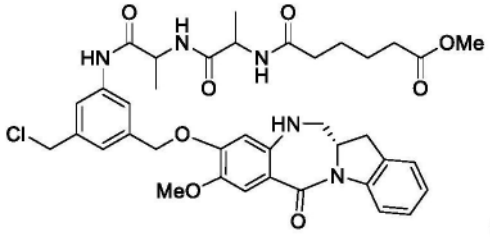
[0106] 与三聚氯化氰与反应,形成式(IIA)化合物。

[0107] 在第二实施方案中,第一实施方案的方法进一步包括使式(IIA')化合物与式(a)化合物:

[0108] 

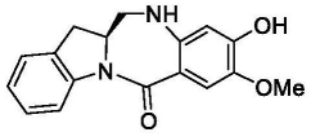
(a)

[0109] 反应,形成式(IIIA')化合物:

[0110] 

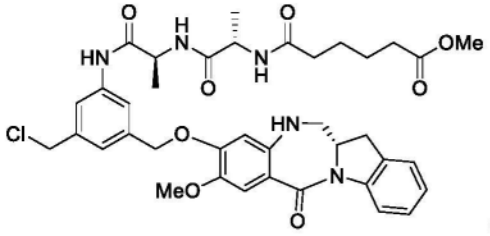
(IIIA')。

[0111] 在第二特定实施方案中,第一特定实施方案的方法进一步包括使所述式(IIA)化合物与式(a)化合物:

[0112] 

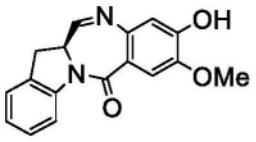
(a)

[0113] 反应,形成式(IIIA)化合物:

[0114] 

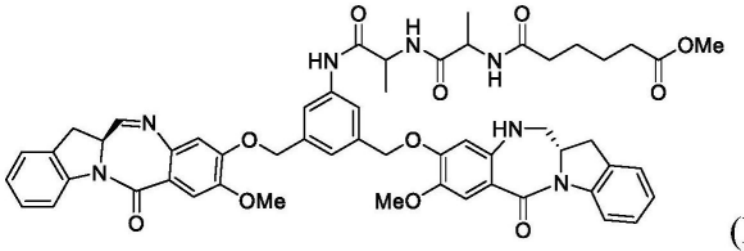
(IIIA)。

[0115] 在第三实施方案中,第二实施方案的方法进一步包括使式(IIIA')化合物与式(b)化合物:

[0116] 

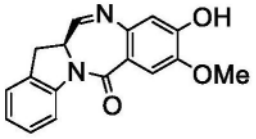
(b)

[0117] 反应,形成式(IVA')化合物:

[0118] 

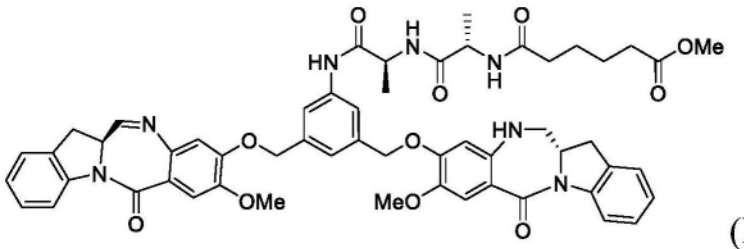
(IVA')。

[0119] 在第三特定实施方案中,第二特定实施方案的方法进一步包括使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0120] 

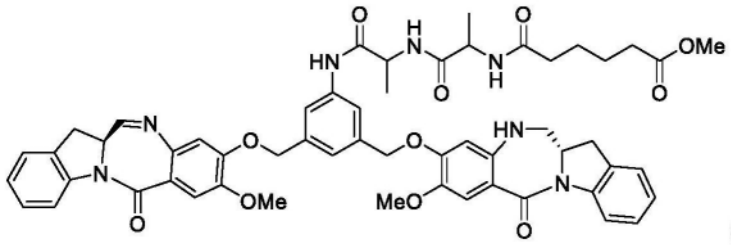
(b)

[0121] 反应,形成式(IVA)化合物:

[0122] 

(IVA)。

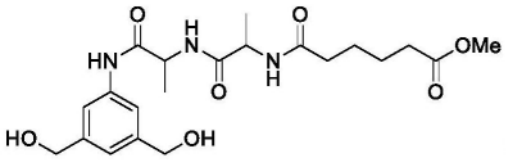
[0123] 在第四实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法:

[0124] 

(IVA'),

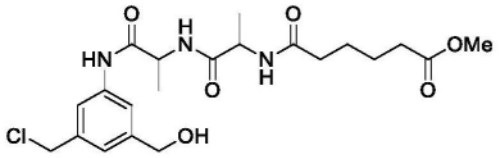
[0125] 所述方法包括以下步骤:

[0126] 1)使式(IA')化合物:

[0127] 

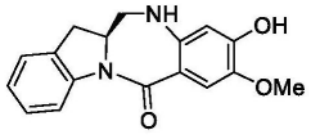
(IA')

[0128] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0129] 

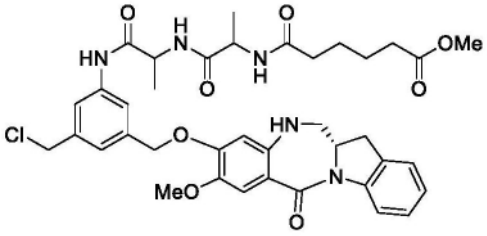
(IIA');

[0130] 2)使式(IIA')化合物与式(a)化合物:

[0131] 

(a)

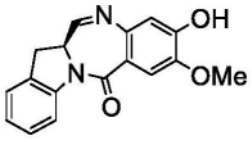
[0132] 反应,形成式(IIIA')化合物:

[0133] 

以及

(IIIA');

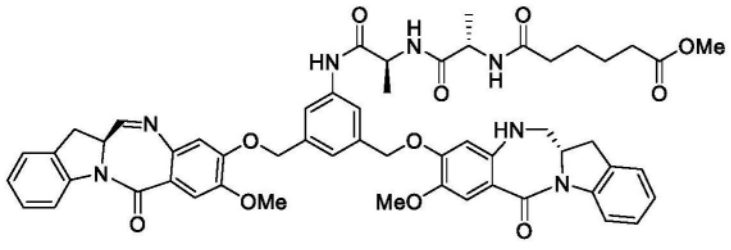
[0134] 3)使式(IIIA')化合物与式(b)化合物:

[0135] 

(b)

[0136] 反应,形成式(IVA')化合物。

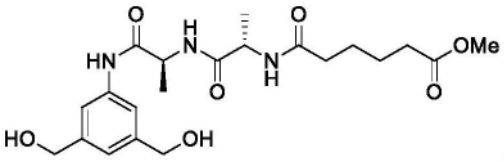
[0137] 在第四特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0138] 

(IVA),

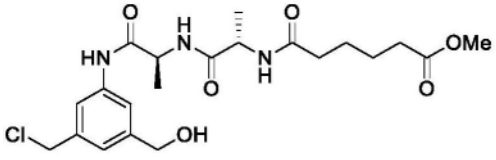
[0139] 所述方法包括以下步骤:

[0140] 1)使式(IA)化合物:

[0141] 

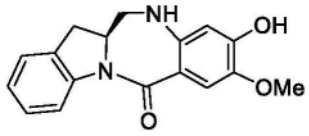
(IA)

[0142] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0143] 

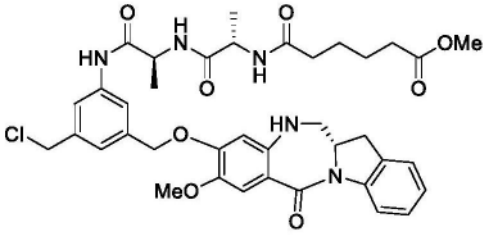
(IIA);

[0144] 2)使所述式(IIA)化合物与式(a)化合物：

[0145] 

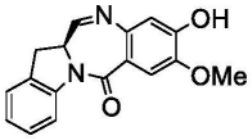
(a)

[0146] 反应,形成式(IIIA)化合物：

[0147]  以及

(IIIA);

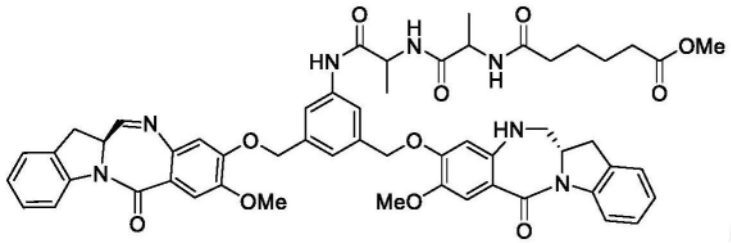
[0148] 3)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物：

[0149] 

(b)

[0150] 反应,形成式(IVA)化合物。

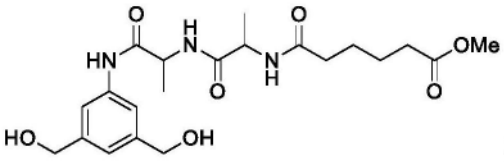
[0151] 在第五实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方

[0152] 

(IVA'),

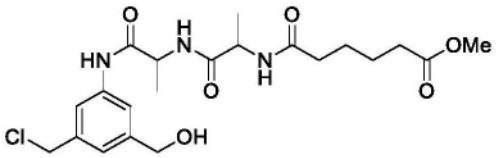
[0153] 所述方法包括以下步骤：

[0154] 1)使式(IA')化合物：

[0155] 

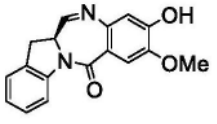
(IA')

[0156] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物：

[0157] 

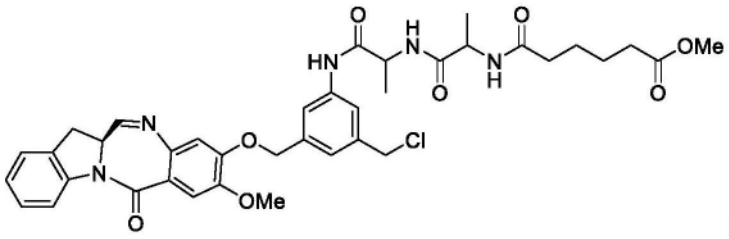
(IIA');

[0158] 2)使所述式(IIA')化合物与式(b)化合物：

[0159] 

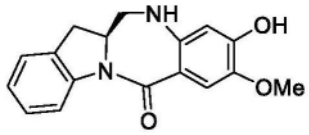
(b)

[0160] 反应,形成式(VA')化合物:

[0161] 

(VA');

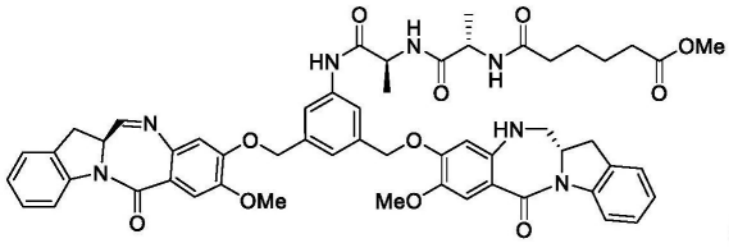
以及3)使所述式(VA')化合物与式(a)化合物:

[0162] 

(a)

[0163] 反应,形成式(IVA')化合物。

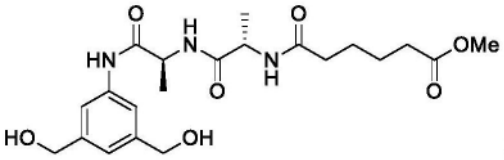
[0164] 在第五特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0165] 

(IVA),

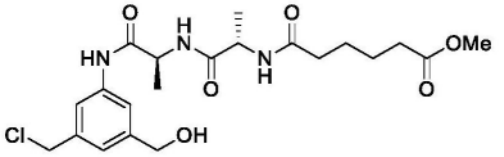
[0166] 所述方法包括以下步骤:

[0167] 1)使式(IA)化合物:

[0168] 

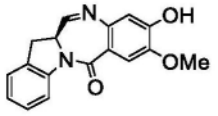
(IA)

[0169] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0170] 

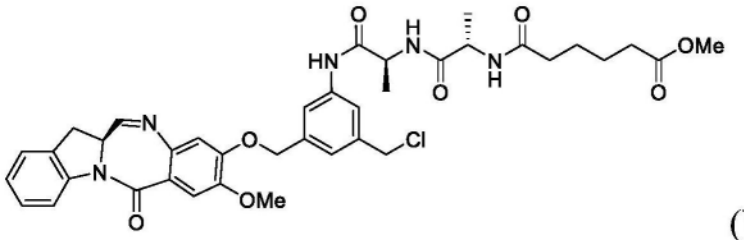
(IIA);

[0171] 2)使所述式(IIA)化合物与式(b)化合物:

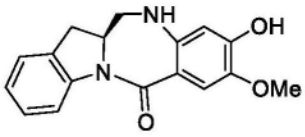
[0172] 

(b)

[0173] 反应,形成式(VA)化合物:

[0174]  以及

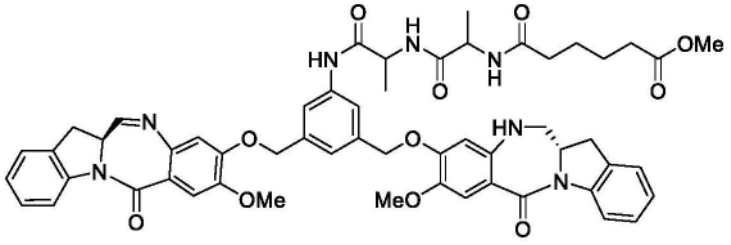
(VA);

[0175] 3)使所述式(VA)化合物与式(a)化合物： 

(a)

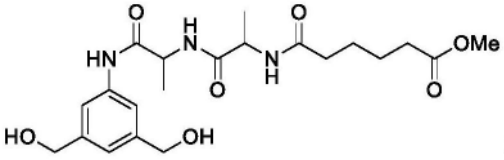
[0176] 反应,形成式(IVA)化合物。

[0177] 在第六实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法：

[0178]  ,

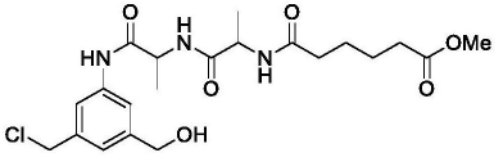
[0179] 所述方法包括以下步骤：

[0180] 1)使式(IA')化合物：

[0181] 

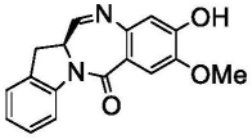
(IA')

[0182] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物：

[0183] 

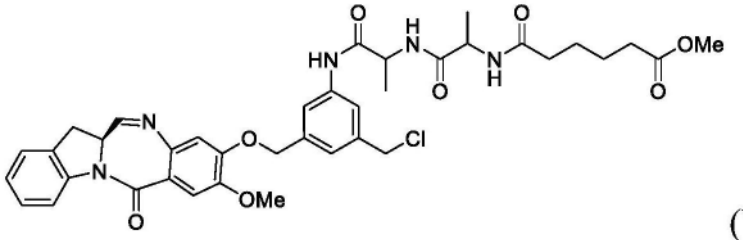
(IIA');

[0184] 2)使所述式(IIA')化合物与式(b)化合物：

[0185] 

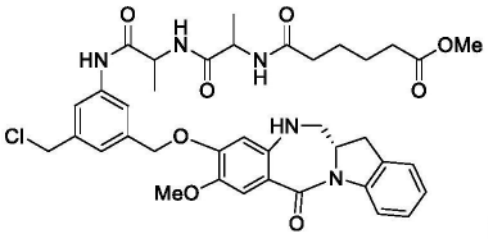
(b)

[0186] 反应,形成式(VA')化合物：

[0187] 

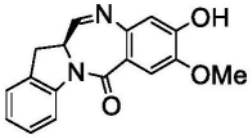
(VA');

[0188] 3)使所述式(VA')化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA')化合物:

[0189]  以及

(IIIA');

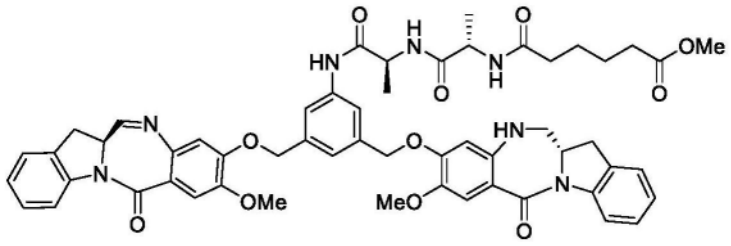
[0190] 4)使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:

[0191] 

(b)

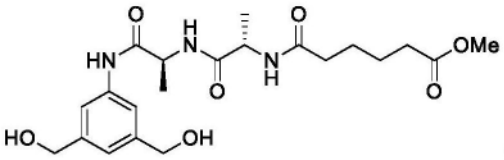
[0192] 反应,形成式(IVA')化合物。

[0193] 在第六特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0194]  ,

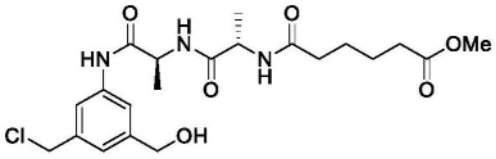
[0195] 所述方法包括以下步骤:

[0196] 1)使式(IA)化合物:

[0197] 

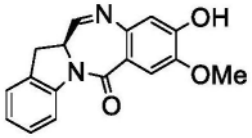
(IA)

[0198] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0199] 

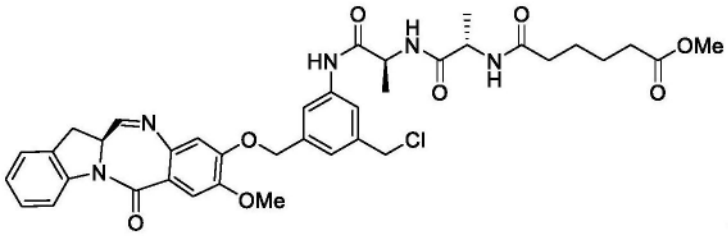
(IIA);

[0200] 2)使所述式(IIA)化合物与式(b)化合物:

[0201] 

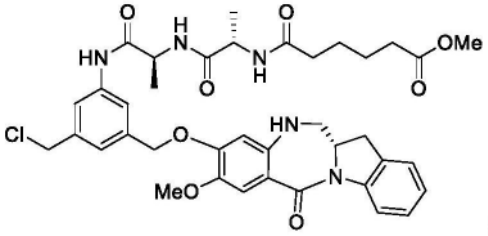
(b)

[0202] 反应,形成式(VA)化合物:

[0203] 

(VA);

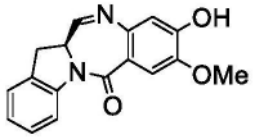
[0204] 3)使所述式(VA)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA)化合物:

[0205] 

以及

(IIIA);

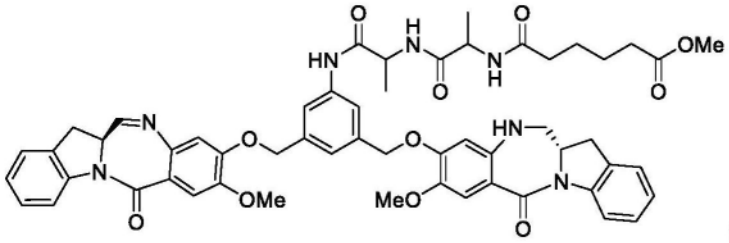
[0206] 4)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0207] 

(b)

[0208] 反应,形成式(IVA)化合物。

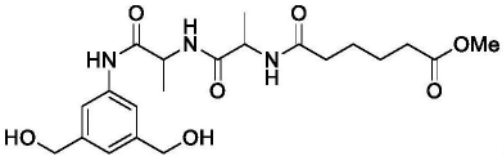
[0209] 在第七实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法:

[0210] 

(IVA'),

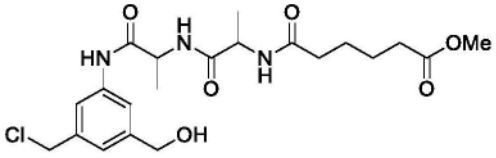
[0211] 所述方法包括以下步骤:

[0212] 1)使式(IA')化合物:

[0213] 

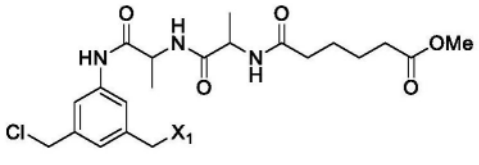
(IA')

[0214] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0215] 

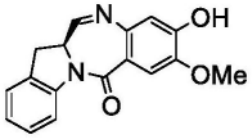
(IIA');

[0216] 2)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物:

[0217] 

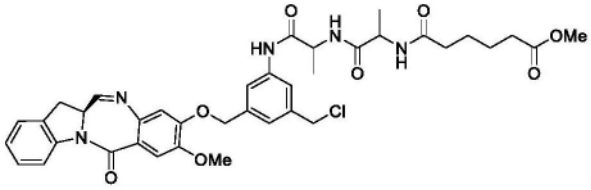
(VIA') ;

[0218] 3)使所述式(VIA')化合物与式(b)化合物:

[0219] 

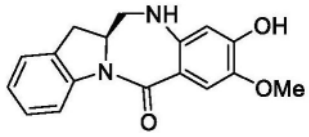
(b)

[0220] 反应,形成式(VA')化合物:

[0221] 

(VA');

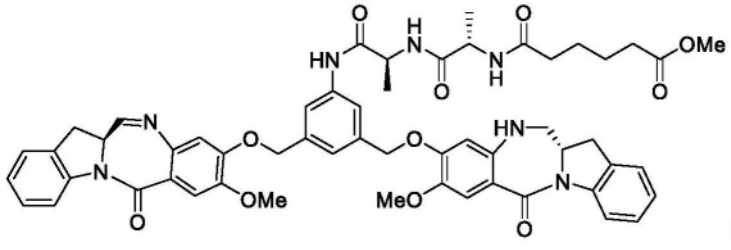
[0222] 4)使所述式(VA')化合物与式(a)化合物:

[0223] 

(a)

[0224] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

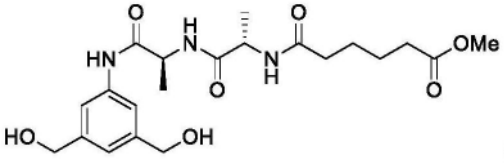
[0225] 在第七特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0226] 

(IVA)

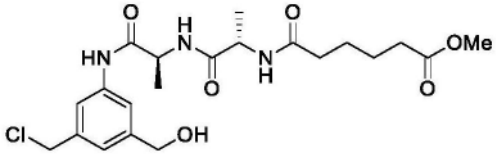
[0227] 所述方法包括以下步骤:

[0228] 1)使式(IA)化合物:

[0229] 

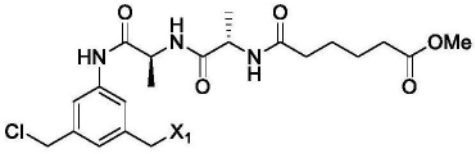
(IA)

[0230] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0231] 

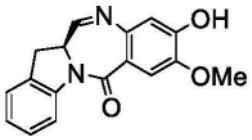
(IIA);

[0232] 2)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0233] 

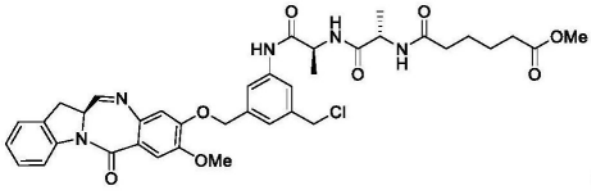
(VIA);

[0234] 3)使所述式(VIA)化合物与式(b)化合物:

[0235] 

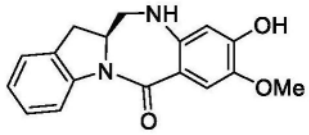
(b)

[0236] 反应,形成式(VA)化合物:

[0237] 

(VA);

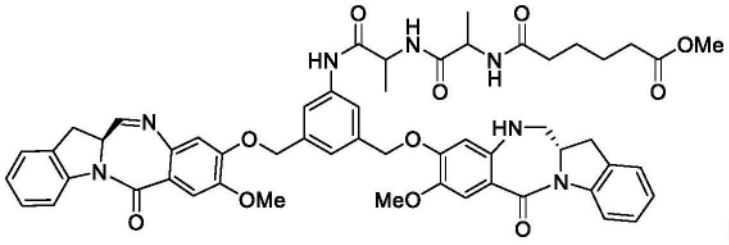
[0238] 4)使所述式(VA)化合物与式(a)化合物:

[0239] 

(a)

[0240] 反应,形成式(IVA)化合物,其中X_1为磺酸酯。

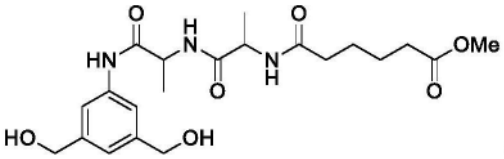
[0241] 在第八实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法:

[0242] 

(IVA'),

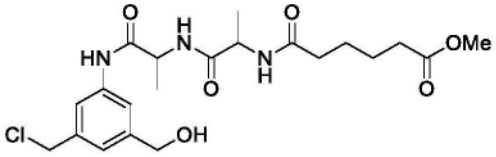
[0243] 所述方法包括以下步骤:

[0244] 1)使式(IA')化合物:

[0245] 

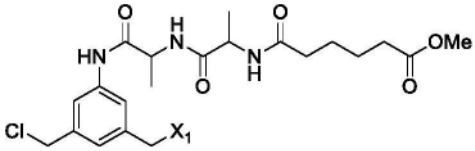
(IA')

[0246] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0247] 

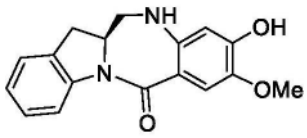
(IIA');

[0248] 2)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物:

[0249] 

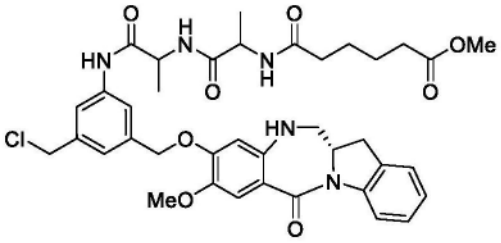
(VIA');

[0250] 3)使所述式(VIA')化合物与式(a)化合物:

[0251] 

(a)

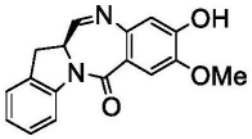
[0252] 反应,形成式(IIIA')化合物:

[0253] 

以及

(IIIA');

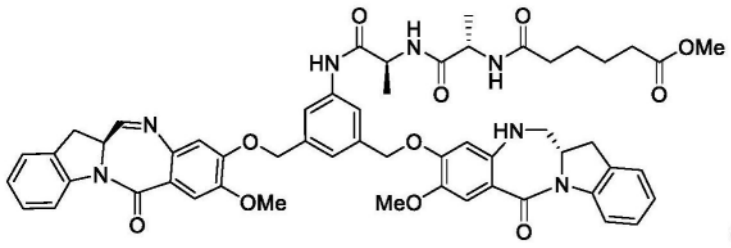
[0254] 4)使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:

[0255] 

(b)

[0256] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

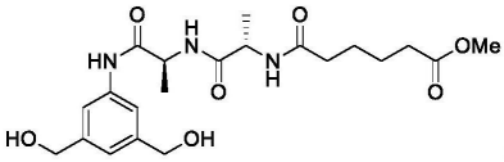
[0257] 在第八特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0258] 

(IVA),

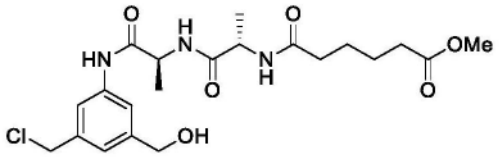
[0259] 所述方法包括以下步骤:

[0260] 1)使式(IA)化合物:

[0261] 

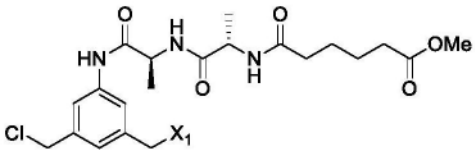
(IA)

[0262] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0263] 

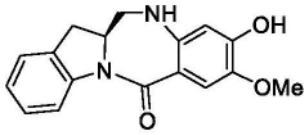
(IIA);

[0264] 2)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0265] 

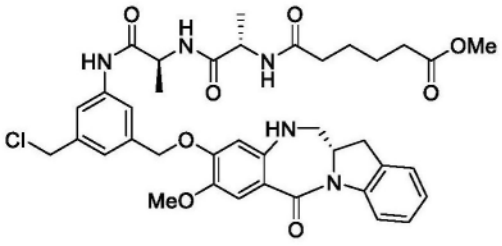
(VIA);

[0266] 3)使所述式(VIA)化合物与式(a)化合物:

[0267] 

(a)

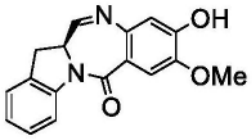
[0268] 反应,形成式(IIIA)化合物:

[0269] 

以及

(IIIA);

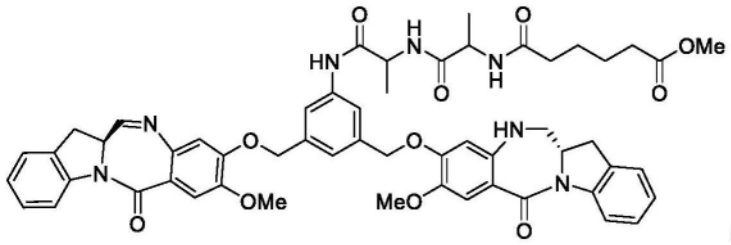
[0270] 4)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0271] 

(b)

[0272] 反应,形成式(IVA)化合物,其中X_1为磺酸酯。

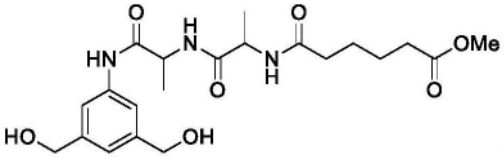
[0273] 在第九实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方

[0274] 

(IVA'),

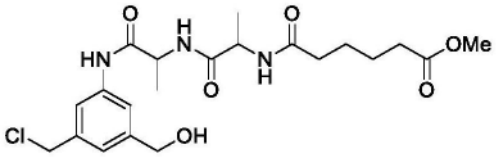
[0275] 所述方法包括以下步骤:

[0276] 1)使式(IA')化合物:

[0277] 

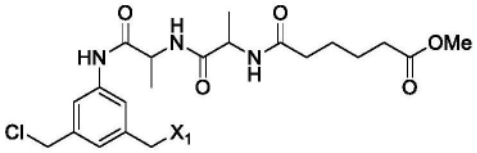
(IA')

[0278] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0279] 

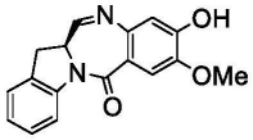
(IIA');

[0280] 2)使所述式(IIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIA')化合物:

[0281] 

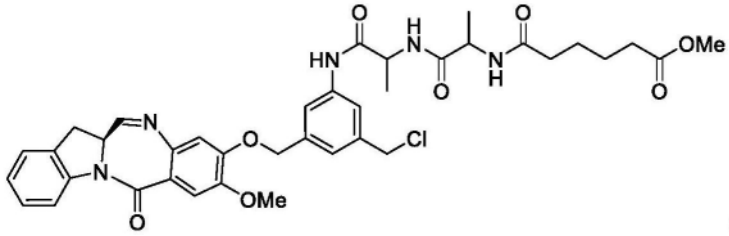
(VIA');

[0282] 3)使所述式(VIA')化合物与式(b)化合物:

[0283] 

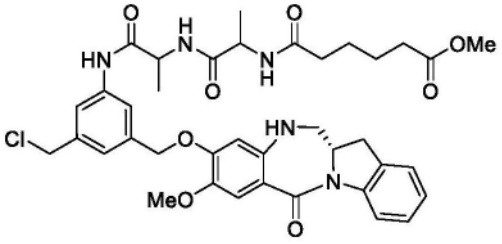
(b)

[0284] 反应,形成式(VA')化合物:

[0285] 

(VA');

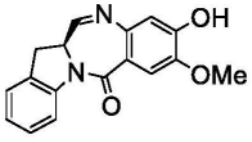
[0286] 4)使所述式(VA')化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA')化合物:

[0287] 

以及

(IIIA');

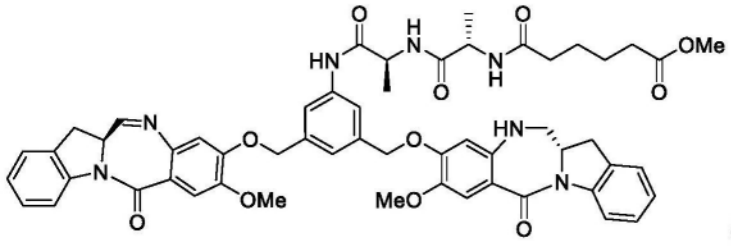
[0288] 5)使所述式(IIIA')化合物与式(b)化合物:

[0289] 

(b)

[0290] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

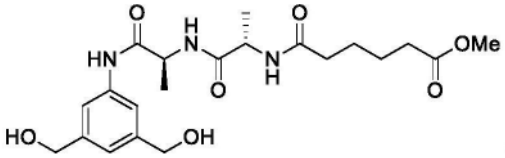
[0291] 在第九特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0292] 

(IVA),

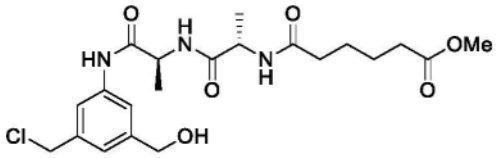
[0293] 所述方法包括以下步骤:

[0294] 1)使式(IA)化合物:

[0295] 

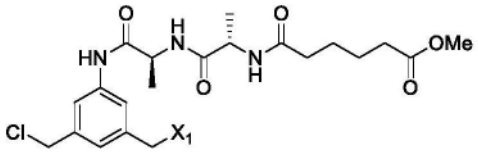
(IA)

[0296] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0297] 

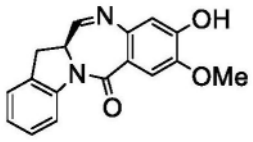
(IIA);

[0298] 2)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0299] 

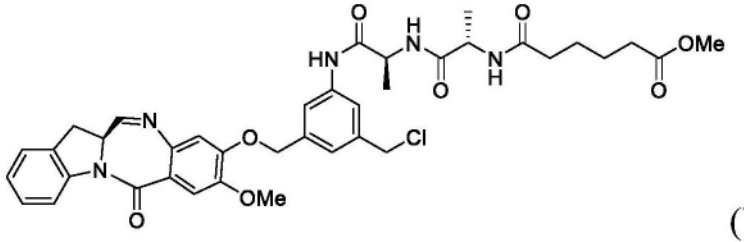
(VIA);

[0300] 3)使所述式(VIA)化合物与式(b)化合物:

[0301] 

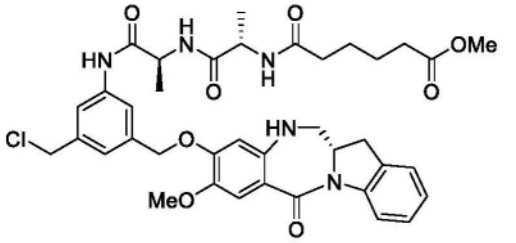
(b)

[0302] 反应,形成式(VA)化合物:

[0303] 

(VA);

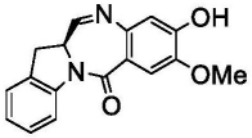
[0304] 4)使所述式(VA)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA)化合

[0305] 

以及

(IIIA);

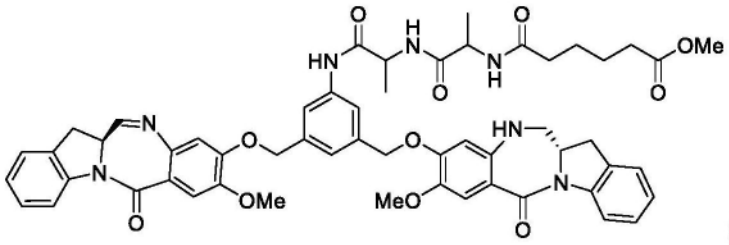
[0306] 5)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0307] 

(b)

[0308] 反应,形成式(IVA)化合物,其中X_1为磺酸酯。

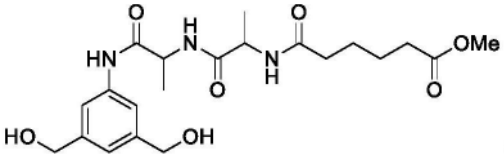
[0309] 在第十实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法:

[0310] 

(IVA'),

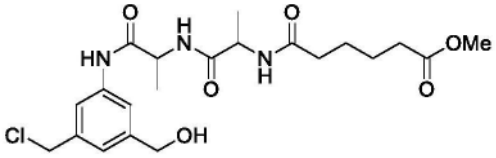
[0311] 所述方法包括以下步骤:

[0312] 1)使式(IA')化合物:

[0313] 

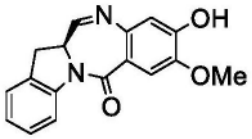
(IA')

[0314] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0315] 

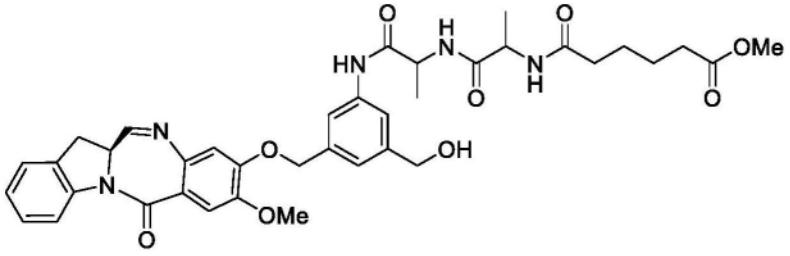
(IIA');

[0316] 2)使所述式(IIA')化合物与式(b)化合物:

[0317] 

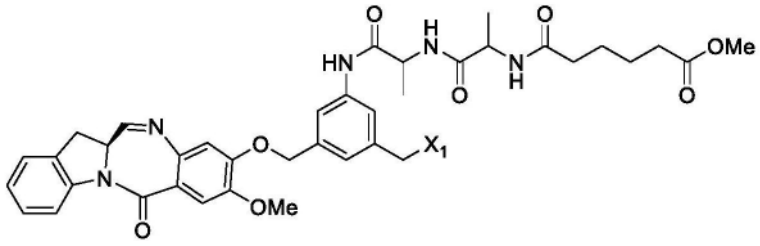
(b)

[0318] 反应,形成式(VIIA')化合物:

[0319] 

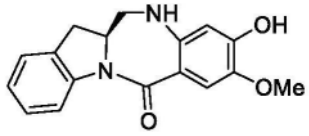
(VIIA');

[0320] 3)使所述式(VIIA')化合物与磺化剂反应,形成式(VIIIA')化合物:

[0321] 

(VIIIA');

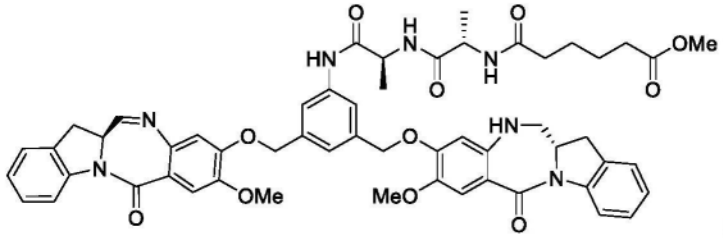
[0322] 4)使所述式(VIIIA')化合物与式(a)化合物:

[0323] 

(a)

[0324] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

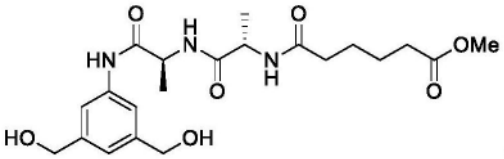
[0325] 在第十特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0326] 

(IVA),

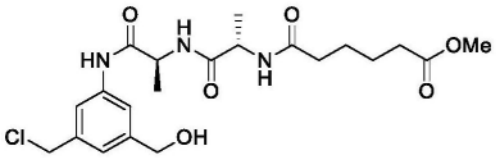
[0327] 所述方法包括以下步骤:

[0328] 1)使式(IA)化合物:

[0329] 

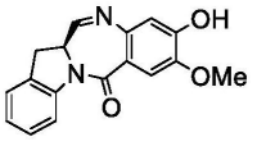
(IA)

[0330] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0331] 

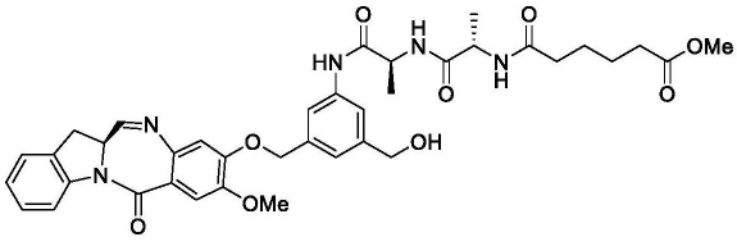
(IIA);

[0332] 2)使所述式(IIA)化合物与式(b)化合物:

[0333] 

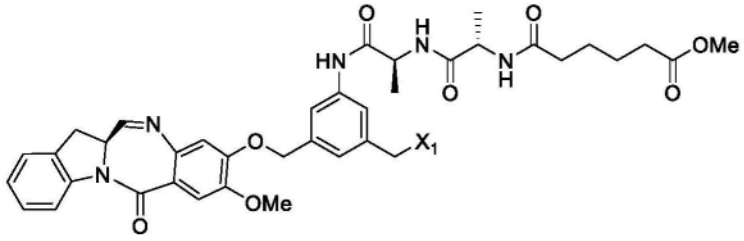
(b)

[0334] 反应,形成式(VIIA)化合物:

[0335] 

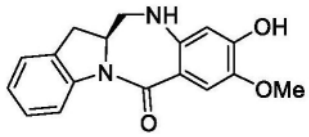
(VIIA);

[0336] 3)使所述式(VIIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIIIA)化合物:

[0337] 

(VIIIA);

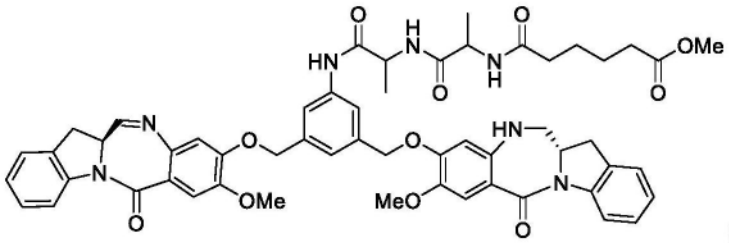
[0338] 4)使所述式(VIIIA)化合物与式(a)化合物:

[0339] 

(a)

[0340] 反应,形成式(IVA)化合物,其中X_1为磺酸酯。

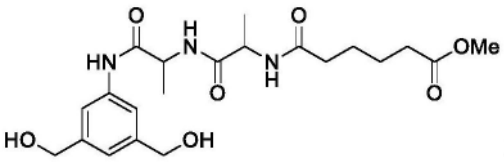
[0341] 在第十一实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法:

[0342] 

(IVA'),

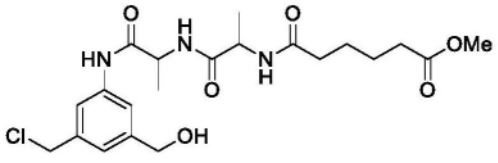
[0343] 所述方法包括以下步骤:

[0344] 1)使式(IA')化合物:

[0345] 

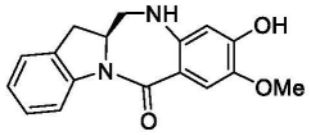
(IA')

[0346] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0347] 

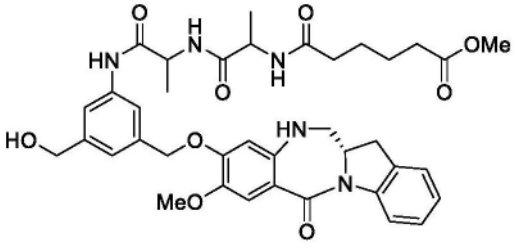
(IIA');

[0348] 2)使所述式(IIA')化合物与式(a)化合物:

[0349] 

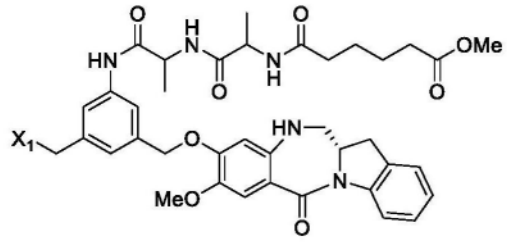
(a)

[0350] 反应,形成式(IXA')化合物:

[0351] 

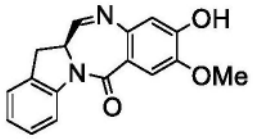
(IXA');

[0352] 3)使所述式(IXA')化合物与磺化剂反应,形成式(XA')化合物:

[0353] 

(XA');

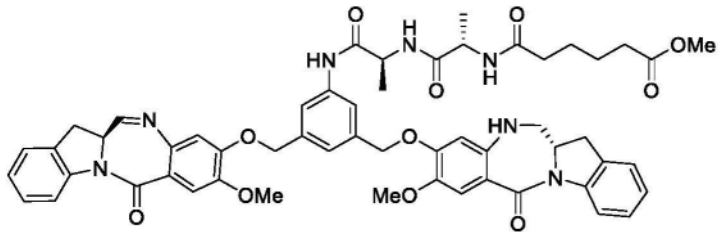
[0354] 4)使所述式(XA')化合物与式(b)化合物:

[0355] 

(b)

[0356] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

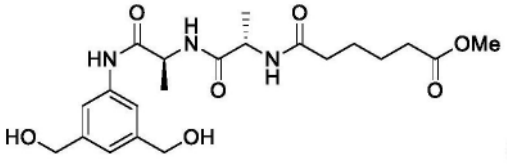
[0357] 在第十一特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA)化合物的方法:

[0358] 

(IVA),

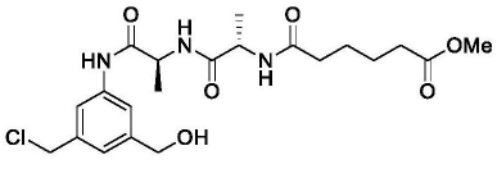
[0359] 所述方法包括以下步骤:

[0360] 1)使式(IA)化合物:

[0361] 

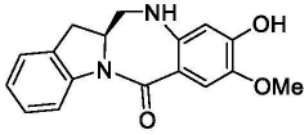
(IA)

[0362] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0363] 

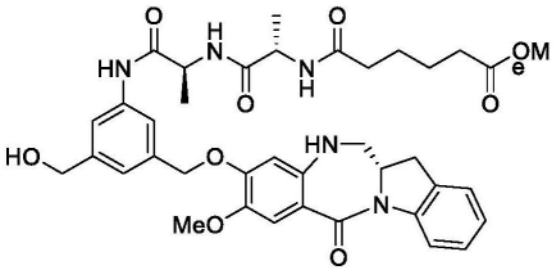
(IIA);

[0364] 2)使所述式(IIA)化合物与式(a)化合物：

[0365] 

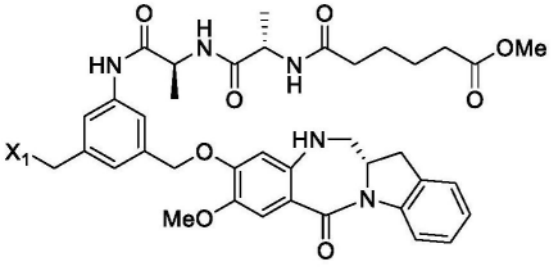
(a)

[0366] 反应,形成式(IXA)化合物：

[0367] 

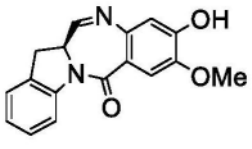
(IXA);

[0368] 3)使所述式(IXA)化合物与磺化剂反应,形成式(XA)化合物：

[0369] 

(XA);

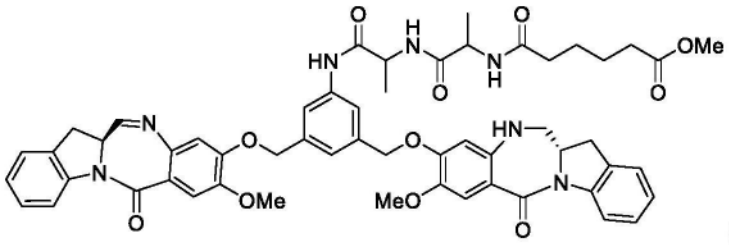
[0370] 4)使所述式(XA)化合物与式(b)化合物：

[0371] 

(b)

[0372] 反应,形成式(IVA)化合物,其中X_1为磺酸酯。

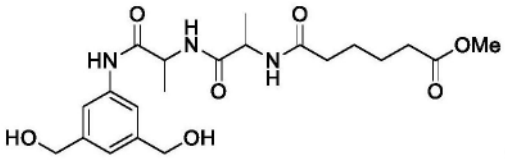
[0373] 在第十二实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法,

[0374] 

(IVA'),

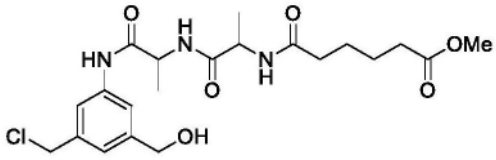
[0375] 所述方法包括以下步骤：

[0376] 1)使式(IA')化合物：

[0377] 

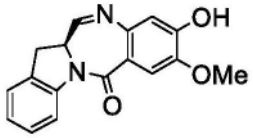
(IA')

[0378] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA')化合物:

[0379] 

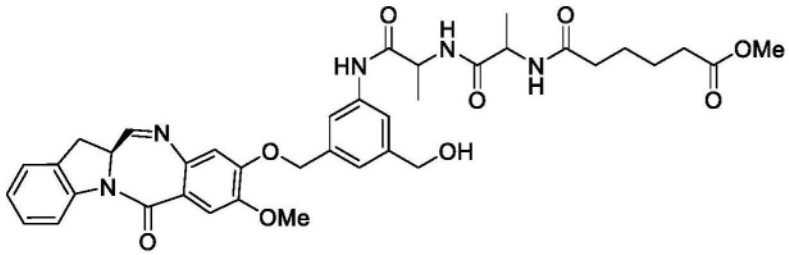
(IIA');

[0380] 2)使所述式(IIA')化合物与式(b)化合物:

[0381] 

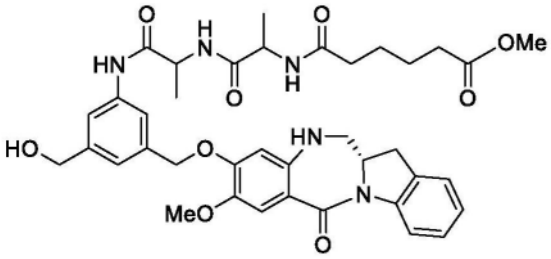
(b)

[0382] 反应,形成式(VIIA')化合物:

[0383] 

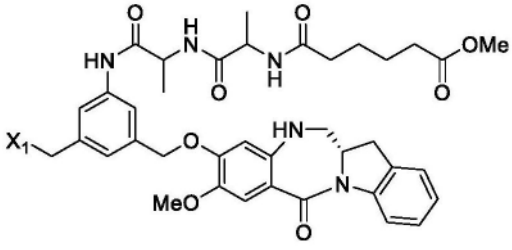
(VIIA');

[0384] 3)使所述式(VIIA')化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IXA')化合物:

[0385] 

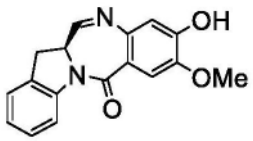
(IXA');

[0386] 4)使所述式(IXA')化合物与磺化剂反应,形成式(XA')化合物:

[0387] 

(XA');

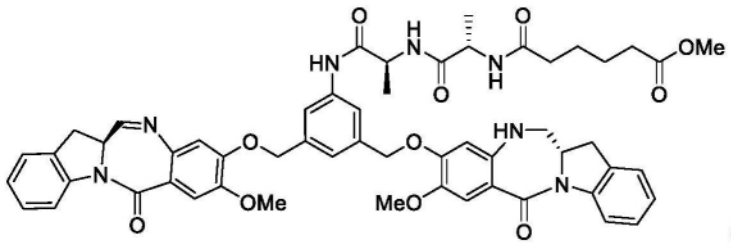
[0388] 5)使所述式(XA')化合物与式(b)化合物:

[0389] 

(b)

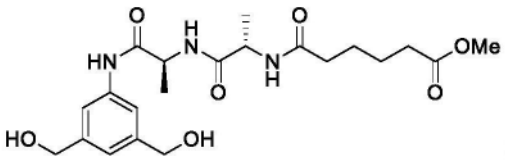
[0390] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

[0391] 在第十二特定实施方案中,本发明提供一种制备式(IVA')化合物的方法,

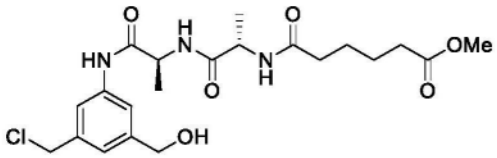
[0392] 
(IVA),

[0393] 所述方法包括以下步骤:

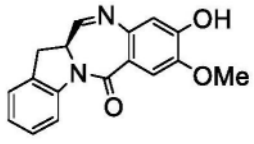
[0394] 1)使式(IA)化合物:

[0395] 
(IA)

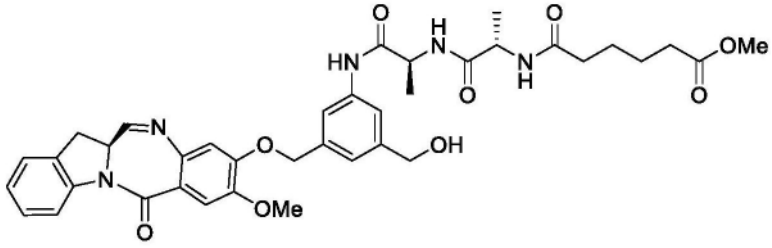
[0396] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIA)化合物:

[0397] 
(IIA);

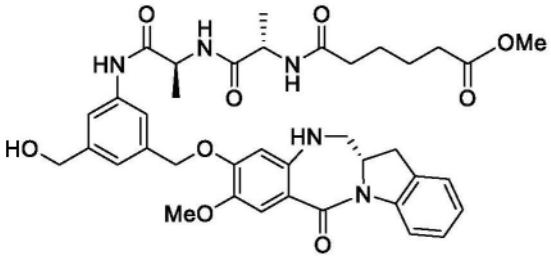
[0398] 2)使所述式(IIA)化合物与式(b)化合物:

[0399] 
(b)

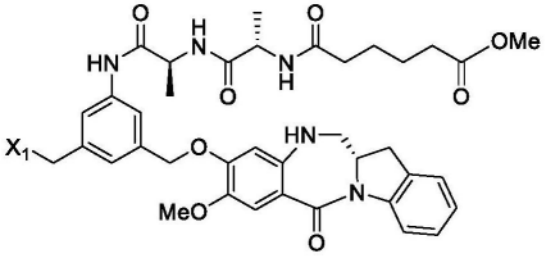
[0400] 反应,形成式(VIIA)化合物:

[0401] 
(VIIA);

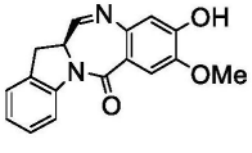
[0402] 3)使所述式(VIIA)化合物与磺化剂反应,形成式(IXA)化合物:

[0403] 
(IXA);

[0404] 4)使所述式(IXA)化合物与磺化剂反应,形成式(XA)化合物:

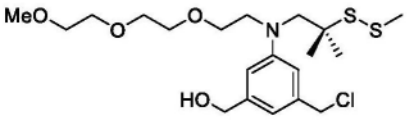
[0405] 
(XA);

[0406] 5)使所述式(XA)化合物与式(b)化合物：

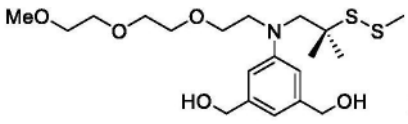
[0407] 
(b)

[0408] 反应,形成式(IVA')化合物,其中X_1为磺酸酯。

[0409] 在第十三实施方案中,本发明提供一种制备式(IIB)化合物的方法：

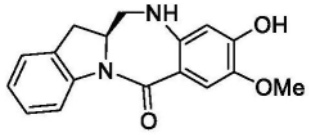
[0410] 
(IIB)

[0411] 所述方法包括使式(IB)化合物：

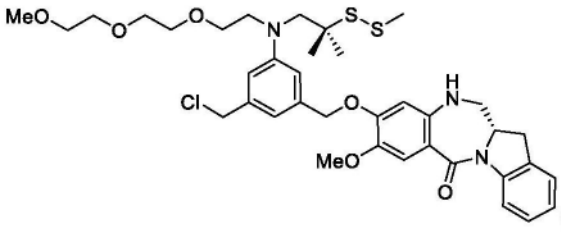
[0412] 
(IB)

[0413] 与三聚氯化氰与反应,形成式(IIB)化合物。

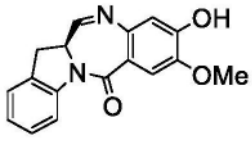
[0414] 在第十四实施方案中,第十三实施方案的方法进一步包括使式(IIB)化合物与式(a)化合物：

[0415] 
(a)

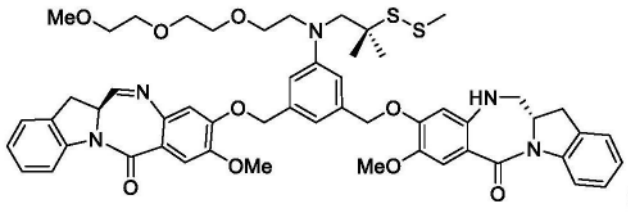
[0416] 反应,形成式(IIIB)化合物：

[0417] 
(IIIB)。

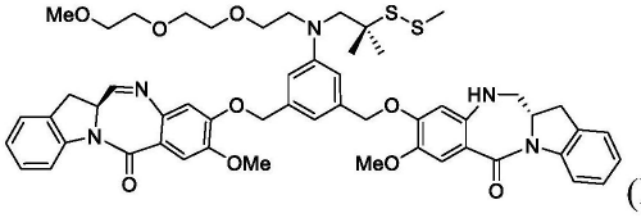
[0418] 在第十五实施方案中,第十四实施方案的方法进一步包括使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物：

[0419] 
(b)

[0420] 反应,形成式(IVB)化合物:

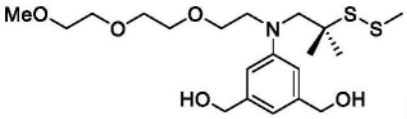
[0421]  (IVB)。

[0422] 在第十六实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法:

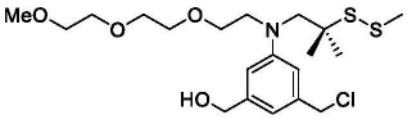
[0423]  (IVB),

[0424] 所述方法包括以下步骤:

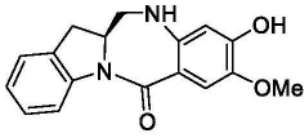
[0425] 1)使式(IB)化合物:

[0426]  (IB)

[0427] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

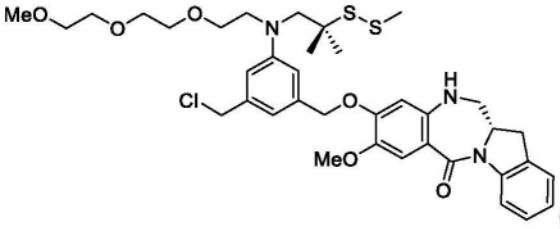
[0428]  (IIB);

[0429] 2)使所述式(IIB)化合物与式(a)化合物:

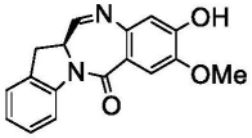
[0430] 

(a)

[0431] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0432]  以及 (IIIB);

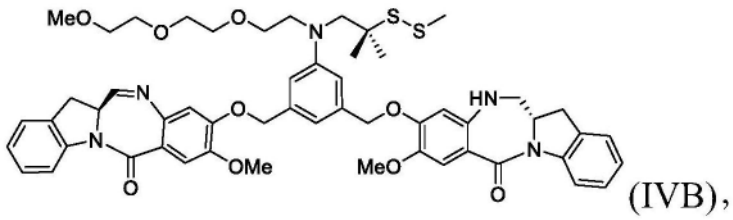
[0433] 3)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0434] 

(b)

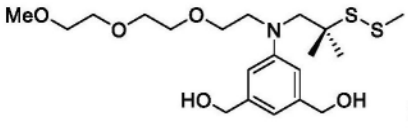
[0435] 反应,形成式(IVB)化合物。

[0436] 在第十七实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法:

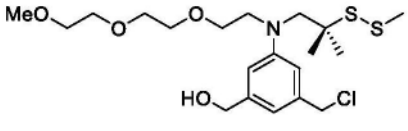
[0437] 
(IVB),

[0438] 所述方法包括以下步骤：

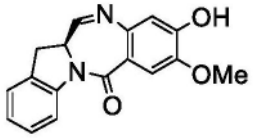
[0439] 1)使式(IB)化合物：

[0440] 
(IB)

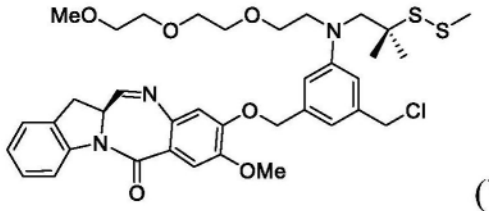
[0441] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物：

[0442] 
(IIB);

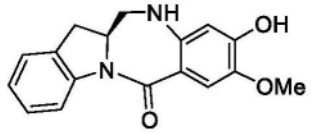
[0443] 2)使所述式(IIB)化合物与式(b)化合物：

[0444] 
(b)

[0445] 反应,形成式(VB)化合物：

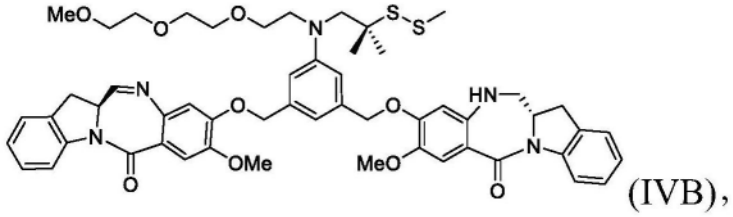
[0446] 
以及
(VB);

[0447] 3)使所述式(VB)化合物与式(a)化合物：

[0448] 
(a)

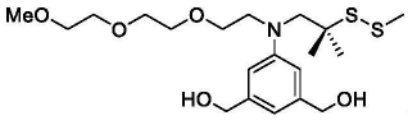
[0449] 反应,形成式(IVB)化合物。

[0450] 在第十八实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方

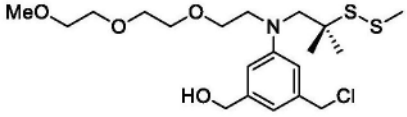
[0451] 
(IVB),

[0452] 所述方法包括以下步骤：

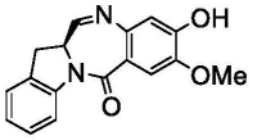
[0453] 1)使式(IB)化合物：

[0454] 
(IB)

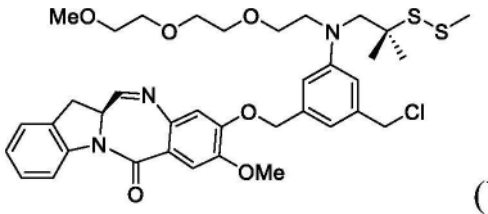
[0455] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0456] 
(IIB);

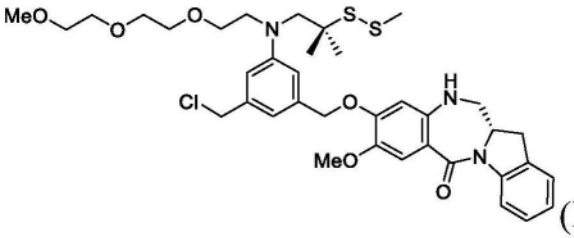
[0457] 2)使所述式(IIB)化合物与式(b)化合物:

[0458] 
(b)

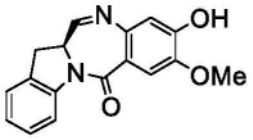
[0459] 反应,形成式(VB)化合物:

[0460] 
(VB);

[0461] 3)使所述式(VB)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIB)化合物:

[0462] 
以及
(IIIB);

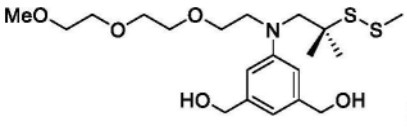
[0463] 4)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0464] 
(b),

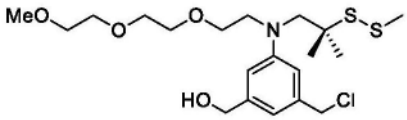
[0465] 反应,形成所述式(IVB)化合物。

[0466] 在第十九实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

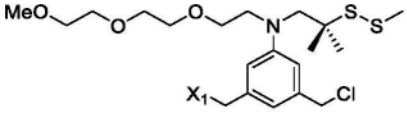
[0467] 1)使式(IB)化合物:

[0468] 
(IB)

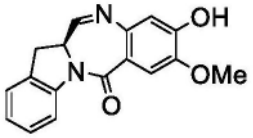
[0469] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0470]  (IIB);

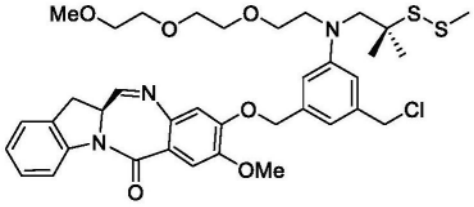
[0471] 2)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0472]  (VIB);

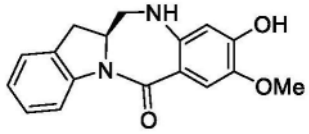
[0473] 3)使式(VIB)化合物与式(b)化合物:

[0474]  (b)

[0475] 反应,形成式(VB)化合物:

[0476]  (VB);

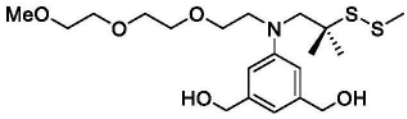
[0477] 4)使所述式(VB)化合物与式(a)化合物:

[0478]  (a)

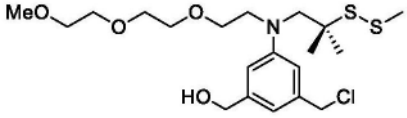
[0479] 反应,形成式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

[0480] 在第二十实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

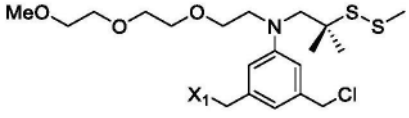
[0481] 1)使式(IB)化合物:

[0482]  (IB)

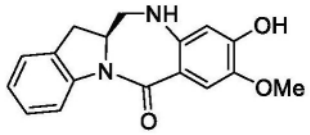
[0483] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0484]  (IIB);

[0485] 2)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

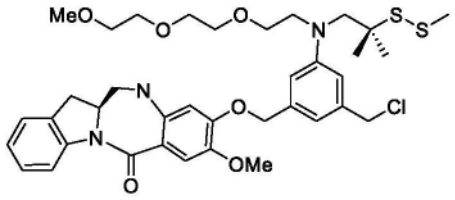
[0486]  (VIB);

[0487] 3)使所述式(VIB)化合物与式(a)化合物:

[0488] 

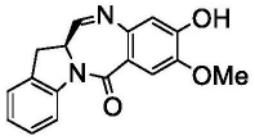
(a)

[0489] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0490] 

(IIIB);

[0491] 4)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

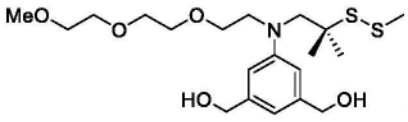
[0492] 

(b)

[0493] 反应,形成式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

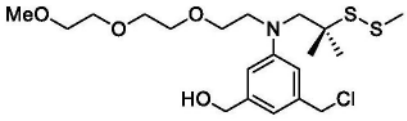
[0494] 在第二十一实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0495] 1)使式(IB)化合物:

[0496] 

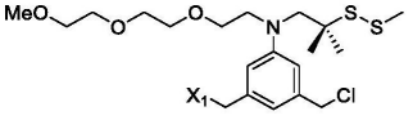
(IB)

[0497] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0498] 

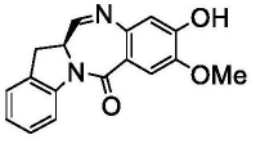
(IIB);

[0499] 2)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0500] 

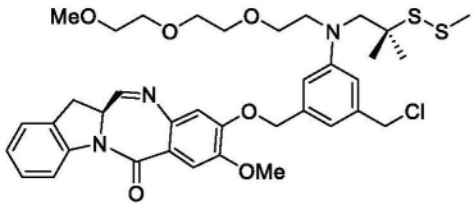
(VIB);

[0501] 3)使所述式(VIB)化合物与式(b)化合物:

[0502] 

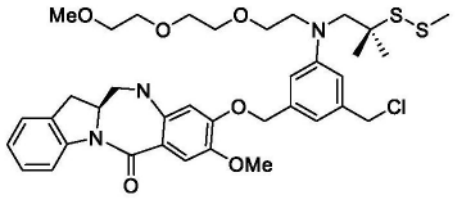
(b)

[0503] 反应,形成式(VB)化合物:

[0504] 

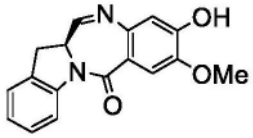
(VB);

[0505] 4)使所述式(VB)化合物与与亚胺还原剂反应,形成式(IIIB)化合物:

[0506] 

(IIIB);

[0507] 5)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

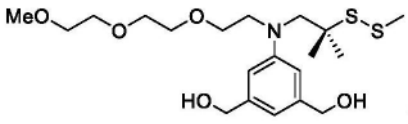
[0508] 

(b)

[0509] 反应,形成所述式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

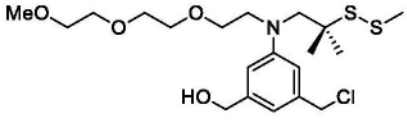
[0510] 在第二十二实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0511] 1)使式(IB)化合物:

[0512] 

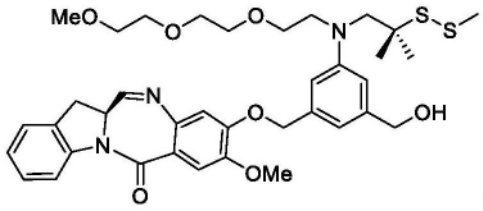
(IB)

[0513] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0514] 

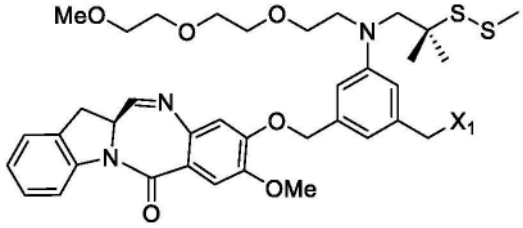
(IIB);

[0515] 2)使所述式(IIB)化合物与与式(b)化合物反应,形成式(VIIB)化合物:

[0516] 

(VIIB);

[0517] 3)使所述式(VIIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIIIB)化合物:

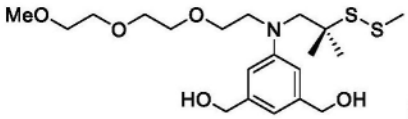
[0518] 

(VIIIB);

[0519] 4)使所述式(VIIIB)化合物与式(a)化合物反应,形成式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

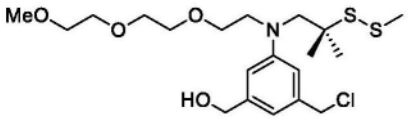
[0520] 在第二十三实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0521] 1)使式(IB)化合物:

[0522] 

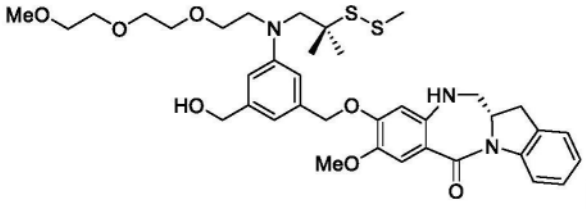
(IB)

[0523] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

[0524] 

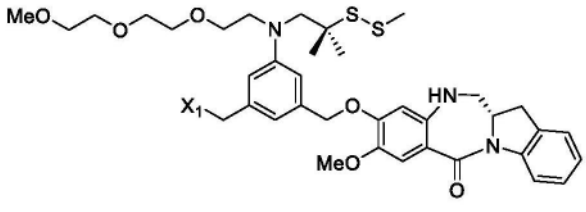
(IIB);

[0525] 2)使所述式(IIB)化合物与与式(a)化合物反应,形成式(IXB)化合物:

[0526] 

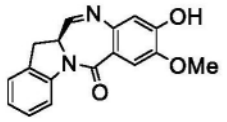
(IXB);

[0527] 3)使所述式(IXB)化合物与磺化剂反应,形成式(XB)化合物:

[0528] 

(XB);

[0529] 4)使所述式(XB)化合物与式(b)化合物:

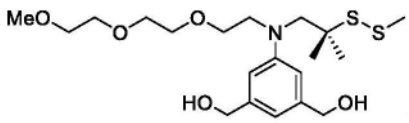
[0530] 

(b)

[0531] 反应,形成式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

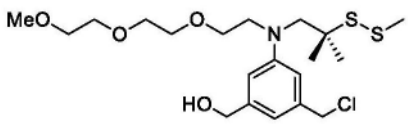
[0532] 在第二十四实施方案中,本发明提供一种制备式(IVB)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0533] 1)使式(IB)化合物:

[0534] 

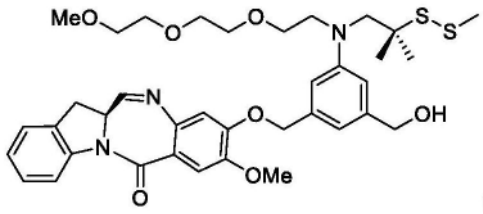
(IB)

[0535] 与三聚氯化氰反应,形成式(IIB)化合物:

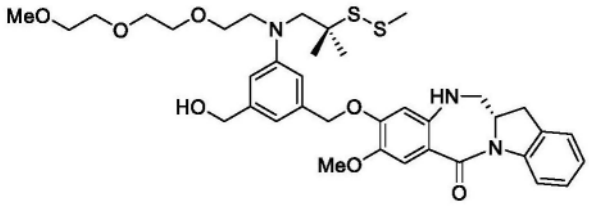
[0536] 

(IIB);

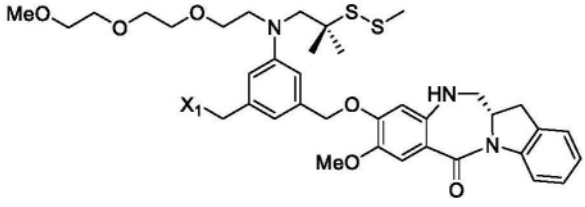
[0537] 2)使所述式(IIB)化合物与式(b)化合物反应,形成式(VIIB)化合物:

[0538] 
(VIIB);

[0539] 3)使所述式(VIIB)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IXB)化合物:

[0540] 
(IXB);

[0541] 4)使所述式(IXB)化合物与磺化剂反应,形成式(XB)化合物:

[0542] 
以及
(XB);

[0543] 5)使所述式(XB)化合物与式(b)化合物反应,形成式(IVB)化合物,其中X_1为磺酸酯。

[0544] 在第二十五实施方案中,对于本文所述的方法(例如在第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二实施方案或第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二特定实施方案中)中的式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量介于0.5摩尔当量与0.9摩尔当量之间的三聚氯化氰。在特定实施方案中,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量介于0.6摩尔当量与1.0摩尔当量之间的三聚氯化氰。在特定实施方案中,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量介于0.6摩尔当量与0.8摩尔当量之间的三聚氯化氰。在特定实施方案中,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量介于0.7摩尔当量与0.8摩尔当量之间的三聚氯化氰。在甚至更特定实施方案中,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量0.75摩尔当量的三聚氯化氰。在甚至更特定实施方案中,使用相对于式(IA)或(IA')化合物的量0.85摩尔当量的三聚氯化氰。

[0545] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在极性溶剂中进行。在特定实施方案中,极性溶剂为二甲基甲酰胺(DMF)。

[0546] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二氯甲烷(DCM)中的溶液或悬浮液形式使用。在一些其他实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用。

[0547] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行。在一些其他实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二氯甲烷(DCM)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰

胺(DMF)中进行。

[0548] 在一些其他实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行。

[0549] 在一些实施方案中,溶剂的量介于相对于式(IA)或(IA')化合物的量5体积与40体积之间。在其他实施方案中,溶剂的量介于相对于式(IA)或(IA')化合物的量10体积与30体积之间。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约5体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约10体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约15体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约20体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约25体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量约30体积。

[0550] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量介于相对于式(IA)或(IA')化合物的量5体积与40体积之间。

[0551] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量5体积。

[0552] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量10体积。

[0553] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量15体积。

[0554] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量20体积。

[0555] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量25体积。

[0556] 在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量30体积。在一些实施方案中,式(IA)或(IA')化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IA)或(IA')化合物的量35体积。

[0557] 在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应可在适合温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于-5℃与50℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于0℃与50℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于5℃与50℃之间的

温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于10℃与40℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于-5℃与5℃之间的温度下进行。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于-5℃与10℃之间的温度下混合。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于0℃与10℃之间的温度下混合。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于2℃与5℃之间的温度下混合。在其他更特定实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在另一个更特定实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间在极性溶剂之间的反应在25℃±3℃下进行。在其他实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于-5℃与10℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在其他实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于2℃与5℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应在25℃±3℃下进行。

[0558] 在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应可进行一段时间,直至已分别形成实质量的式(IIA)或(IIA')化合物。如本文所用,"实质量"是指已形成超过40%、超过45%、超过50%、超过55%或超过60%产物的式(IIA)或(IIA')化合物的量。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于10分钟与48小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于20分钟与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于30分钟与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于1小时与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于1小时与4小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于2小时与4小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IA)或(IA')化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于16小时与24小时之间。

[0559] 在第二十六实施方案中,对于本文所述的方法(例如在第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四实施方案中)中的式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应,使用相对于式(IB)化合物介于0.6摩尔当量与1.0摩尔当量之间的三聚氯化氰。在特定实施方案中,使用相对于式(IB)化合物介于0.7摩尔当量与0.8摩尔当量之间的三聚氯化氰。在更特定实施方案中,使用相对于式(IB)化合物的量0.65摩尔当量的三聚氯化氰。在甚至更特定实施方案中,使用相对于式(IB)化合物的量0.75摩尔当量的三聚氯化氰。在甚至更特定实施方案中,使用相对于式(IB)化合物的量0.85摩尔当量的三聚氯化氰。

[0560] 在一些实施方案中,式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在极性溶剂中进行。在特定实施方案中,极性溶剂为二甲基甲酰胺(DMF)。

[0561] 在一些实施方案中,式(IB)化合物呈于二氯甲烷(DCM)中的溶液或悬浮液形式使用。在一些其他实施方案中,式(IB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用。

[0562] 在一些实施方案中,式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行。在一些其他实施方案中,式(IB)化合物呈于二氯甲烷(DCM)中的溶液或悬浮

液形式使用,且式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行。

[0563] 在一些其他实施方案中,式(IB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行。

[0564] 在一些实施方案中,溶剂的量介于相对于式(IB)化合物的量5体积与40体积之间。在其他实施方案中,溶剂的量介于相对于式(IB)化合物的量10体积与30体积之间。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约5体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约10体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约15体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约20体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约25体积。在其他实施方案中,溶剂的量为相对于式(IB)化合物的量约30体积。在一些实施方案中,式(IB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量介于相对于式(IB)化合物的量5体积与40体积之间。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量5体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量10体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量15体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量20体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量25体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量30体积。在一些实施方案中,式(IIB)化合物呈于二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液或悬浮液形式使用,且式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且DMF的量为相对于式(IIB)化合物的量35体积。

[0565] 在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应可在适合温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于-5℃与50℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于0℃与50℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于5℃与50℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于10℃与40℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,反应在介于-5℃与5℃之间的温度下进行。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于-5℃与10℃之间的温度下混合。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于0℃与10℃之间的温度下混合。在更特定实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于2℃与5℃之间的温度下混合。在其他更特定实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在另一个更特定实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在25℃±3℃下进行。在其他实施方案中,三聚

氯化氰和极性溶剂在介于-5℃与10℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在其他实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于2℃与5℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在25℃±3℃下进行。在其他实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于-5℃与10℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在其他实施方案中,三聚氯化氰和极性溶剂在介于2℃与5℃之间的温度下混合,且在极性溶剂中式(IIB)化合物与三聚氯化氰之间的反应在25℃±3℃下进行。

[0566] 在极性溶剂中化合物(IB)与三聚氯化氰之间的反应可进行一段时间,直至已形成实质量的化合物(IIB)。如本文所用,"实质量"是指已形成超过40%、超过45%、超过50%、超过55%或超过60%产物的式(IIB)化合物的量。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于反应进行10分钟至48小时。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于20分钟与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于30分钟与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于1小时与5小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于1小时与4小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于2小时与4小时之间。在一些实施方案中,在极性溶剂中式(IB)化合物与三聚氯化氰之间的反应时间介于16小时与24小时之间。

[0567] 在第二十七实施方案中,本文所述的方法(例如在第二、第三、第四或第二十五实施方案或第二、第三或第四特定实施方案中)中的式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应、本文所述的方法(例如在第五、第六或第二十五实施方案或第五或第六特定实施方案中)中的式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物物之间的反应、本文所述的方法(例如在第十四、第十五、第十六或第二十六实施方案中)中的式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应或本文所述的方法(例如在第十七、第十八或第二十六实施方案中)中的式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在醇活化剂和偶氮二羧酸酯存在下进行。在一个实施方案中,醇活化剂为三烷基膦、三芳基膦或三杂芳基膦。在特定实施方案中,醇活化剂为三甲基膦、三正丁基膦、三(邻甲苯基)膦、三(间甲苯基)膦、三(对甲苯基)膦、三(2-吡啶基)膦、三(3-吡啶基)膦、三(4-吡啶基)膦或[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十七氟癸基)苯基]二苯基膦。在其他特定实施方案中,醇活化剂可为类膦试剂,诸如(三正丁基亚膦烷)乙腈、(氰基亚甲基)三丁基膦烷(CMBP)或(氰基亚甲基)三甲基膦烷(CMMP)。在更特定实施方案中,醇活化剂为三苯基膦。在其他更特定实施方案中,醇活化剂为三正丁基膦。在一些实施方案中,醇活化剂可为聚合物结合或聚合物负载的,诸如聚合物结合或聚合物负载的三烷基膦、三芳基膦(例如三苯基膦)或三杂芳基膦。

[0568] 在一些实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,偶氮二羧酸酯选自偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、偶氮二甲酸二叔丁酯(DTAD)、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮杂环辛四烯-2,5-二酮(DHTD)、偶氮二甲酸二-(4-氯苯甲基)酯(DCAD)、偶氮二甲酸二吗啉化物、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、N,N,N',N'-四异丙基偶氮二甲酰胺(TIPA)、4,4'-偶氮吡啶、偶

氮二甲酸双(2,2,2-三氯乙基)酯、邻-(叔丁基二甲基硅烷基)-N-甲苯磺酰基羟胺、偶氮二甲酸二-(4-氯苯甲基)酯、环状1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮杂环辛四烯-2,5-二酮(DHTD)、乙炔二甲酸二甲酯(DMAD)、偶氮二甲酸二-2-甲氧基乙酯、偶氮二甲酸二-(4-氯苯甲基)酯和偶氮二甲酸双(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-十三氟壬基)酯。更具体而言,偶氮二羧酸酯为DIAD。在一个实施方案中,偶氮二羧酸酯为聚合物结合或聚合物负载的,诸如聚合物结合或聚合物负载的偶氮二甲酸烷基酯(例如聚合物结合的DEAD、DIAD、DTAD或ADDP)。

[0569] 在一些特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应、式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应、式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应或式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在三正丁基膦或三苯基膦和偶氮二羧酸酯存在下进行。在一些实施方案中,偶氮二羧酸酯选自偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)和偶氮二甲酸二叔丁酯(DTAD)。更具体而言,偶氮二羧酸酯为DIAD。

[0570] 在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在三苯基膦和DIAD存在下进行。在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在三苯基膦和DIAD存在下进行。在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在三苯基膦和DIAD存在下进行。在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在三苯基膦和DIAD存在下进行。

[0571] 在其他更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在三正丁基膦和DIAD存在下进行。在其他更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在三正丁基膦和DIAD存在下进行。在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在三正丁基膦和DIAD存在下进行。在一些更特定实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在三正丁基膦和DIAD存在下进行。

[0572] 在某些实施方案中,对于第二十七实施方案中所述的方法,醇活化剂和偶氮二羧酸酯混合在一起,形成醇活化剂-偶氮二羧酸酯复合物。在一些实施方案中,首先将式(IIA')或(IIA)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(a)化合物接触。在一些实施方案中,首先将式(IIA')或(IIA)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(b)化合物接触。在一些其他实施方案中,首先将式(a)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(IIA')或(IIA)化合物接触。在一些其他实施方案中,首先将式(b)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(IIA')或(IIA)化合物接触。在一些实施方案中,首先将式(IIB)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(a)化合物接触。在一些实施方案中,首先将式(IIB)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(b)化合物接触。在一些其他实施方案中,首先将式(a)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(IIB)化合物接触。在一些其他实施方案中,首先将式(b)化合物与活化剂-偶氮二羧酸酯复合物混合,接着与式(IIB)化合物接触。在某些实施方案中,对于第二

十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在一种或多种溶剂中进行。在某些实施方案中,对于第二十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在一种或多种溶剂中进行。在某些实施方案中,对于第二十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在一种或多种溶剂中进行。在某些实施方案中,对于第二十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在一种或多种溶剂中进行。可使用本文所述的任何一种或多种合适的溶剂。在一些实施方案中,合适的溶剂选自二氯甲烷(CH_2Cl_2)、乙腈(MeCN)、四氢呋喃(THF)、甲苯、N-甲基吗啉(NMM)或它们的任何组合。在一些更特定实施方案中,溶剂为THF。

[0573] 在某些实施方案中,对于第二十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在介于0℃与50℃之间、介于0℃与40℃之间、介于5℃与30℃之间、介于10℃与30℃之间或介于15℃与25℃之间的温度下进行。在一些特定实施方案中,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应最初在介于0℃与10℃之间的温度下进行,接着在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在某些实施方案中,对于第二十一实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在介于0℃与50℃之间、介于0℃与40℃之间、介于5℃与30℃之间、介于10℃与30℃之间或介于15℃与25℃之间的温度下进行。在一些特定实施方案中,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应最初在介于0℃与10℃之间的温度下进行,接着在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在某些实施方案中,对于第二十一实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在介于0℃与50℃之间、介于0℃与40℃之间、介于5℃与30℃之间、介于10℃与30℃之间或介于15℃与25℃之间的温度下进行。在一些特定实施方案中,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应最初在介于0℃与10℃之间的温度下进行,接着在介于20℃与30℃之间的温度下进行。在某些实施方案中,对于第二十七实施方案或其中描述的任何特定实施方案的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在介于0℃与50℃之间、介于0℃与40℃之间、介于5℃与30℃之间、介于10℃与30℃之间或介于15℃与25℃之间的温度下进行。在一些特定实施方案中,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应最初在介于0℃与10℃之间的温度下进行,接着在介于20℃与30℃之间的温度下进行。

[0574] 在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第三、第四、第六、第八、第九、第二十五或第二十七实施方案或第三、第四、第六、第八或第九特定实施方案中)中的式(IIIA')或(IIIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第五、第七、第二十五或第二十七实施方案或第五或第七特定实施方案中)中的式(VA')或(VA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第十、第十二或第二十五实施方案或第十或第十二特定实施方案中)中的式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第十一或第二十五实施方案或第十一特定实施方案中)中的式(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第十五、第十六、第十八、第二十、第二十一、第

二十六或第二十七实施方案中)中的式(IIIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的式(VB)化合物与式(a)化合物之间的反应(例如在第十七、第十九、第二十六或第二十七实施方案中)在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第二十二、第二十四或第二十六实施方案中)中的式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第二十八实施方案中,本文所述的方法(例如在第二十三或第二十六实施方案中)中的式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在某些特定实施方案中,碱为碳酸钾、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在一些更特定实施方案中,碱为碳酸钾。

[0575] 在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIIA')或(IIIA)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(VA')或(VA)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIIB)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(VB)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾或碘化铯。在一些特定实施方案中,式(IIIA')或(IIIA)化合物与式(b)化合物之间的反应包括碘化钾。在一些特定实施方案中,式(VA')或(VA)化合物与式(a)化合物之间的反应包括碘化钾。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾。在一些特定实施方案中,式(IIIB)化合物与式(b)化合物之间的反应包括碘化钾。在一些特定实施方案中,式(VB)化合物与式(a)化合物之间的反应包括碘化钾。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应进一步包括碘化钾。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应进一步包括碘化钾。

[0576] 在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIIA')或(IIIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(VA')或(VA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIA')或(IIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(VB)化合物与式(a)化合物之间的反应

在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。在某些实施方案中,对于第二十八实施方案中所述的方法,式(IIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在碳酸钾和碘化钾存在下进行。

[0577] 任何合适的溶剂可用于第二十八实施方案的方法。在一些实施方案中,溶剂为极性非质子溶剂。示例性溶剂包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM或CH_2Cl_2)、二氯乙烷(DCE)、四氢呋喃(THF)、二甲基乙酰胺(DMA或DMAc)等。在特定实施方案中,溶剂为二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。

[0578] 在第二十九实施方案中,对于本文所述的方法(例如在第六、第九、第十二、第十八、第二十一、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七或第二十八实施方案或第六、第九或第十二特定实施方案中)中的式(VA')或(VA)化合物与亚胺还原剂之间的反应,或式(VIIA')或(VIIA)化合物与亚胺还原剂之间的反应,或式(VB)化合物与亚胺还原剂之间的反应,或式(VIIB)化合物与亚胺还原剂之间的反应,亚胺还原剂选自硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化锂铝、氢气、甲酸铵、硼烷、二硼烷、硼烷-四氢呋喃复合物(硼烷-THF)、硼烷-二甲硫醚复合物(BMS)、硼烷-1,4-氧硫杂环己烷复合物、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、氢化二异丁基铝(DIBAL)、硼氢化锂($LiBH_4$)、氢化硼钾(KBH_4)或氢化钠双(2-甲氧基乙氧基)铝(Red-Al)。在特定实施方案中,亚胺还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠($NaBH(OAc)_3$)。

[0579] 在某些实施方案中,对于第二十九实施方案的方法,式(VA')或(VA)化合物与亚胺还原剂之间的反应或式(VIIA')或(VIIA)化合物与亚胺还原剂之间的反应,或式(VB)化合物与亚胺还原剂之间的反应,或式(VIIB)化合物与亚胺还原剂之间的反应可在选自醇、醚、卤化溶剂的合适溶剂中进行。在一些特定实施方案中,溶剂选自甲醇、乙醇、THF或DCM。在一些更特定实施方案中,溶剂为二氯甲烷。

[0580] 在第三十实施方案中,对于式(VIA')、(VIA)、(VIIIA')、(VIIIA)、(XA')、(XA)、(VIB)、(VIIIB)或(XB)的化合物,X_1为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。在一些特定实施方案中,X_1为甲磺酸酯。

[0581] 在一些实施方案中,磺化剂为磺酸酐,诸如甲烷磺酸酐或磺酰氯,诸如甲烷磺酰氯(MsCl)。在一些特定实施方案中,磺化剂为甲烷磺酸酐。在一些特定实施方案中,磺化剂为甲烷磺酰氯。

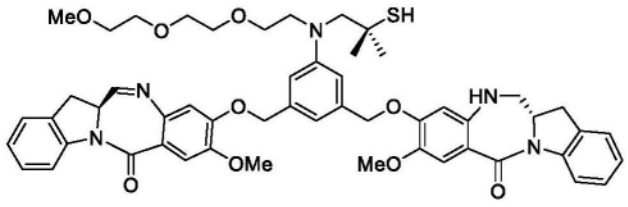
[0582] 在一些实施方案中,本文所述的方法(例如在第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八或第二十九实施方案中)中的式(IIA')、(IIA)、(VIIA')、(VIIA)、(IXA')、(IXA)、(IIB)、(VIIB)或(IXB)化合物与磺化剂之间的反应在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为非亲核碱。示例性非亲核碱包括但不限于三乙胺、咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或四甲基哌啶。在一些特定实施方案中,碱为三乙胺或二异丙基乙胺。在一些更特定实施方案中,碱为三乙胺。在一些更特定实施方案中,碱为二异丙基乙胺。

[0583] 任何合适的溶剂可用于式(IIA')、(IIA)、(VIIA')、(VIIA)、(IXA')、(IXA)、(IIB)、(VIIB)或(IXB)化合物与磺化剂之间的反应。在一个实施方案中,溶剂为二氯甲烷。

[0584] 在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第七、第九、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案或第七或第九特定实施方案中)中的式(VIA')或(VIA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第八、第二十五、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案或第八特定实施方案中)中的式(VIA')或(VIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第十、第二十五、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案或第十特定实施方案中)中的式(VIIIA')或(VIIIA)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第十一、第十二、第二十五、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案或第十一或第十二特定实施方案中)中的式(XA')或(XA)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第十九、第二十一、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案中)中的式(VIB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第二十、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案中)中的式(VIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第二十二、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案中)中的式(VIIIB)化合物与式(a)化合物之间的反应在碱存在下进行。在第三十一实施方案中,本文所述的方法(例如在第二十三、第二十四、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九或第三十实施方案中)中的式(XB)化合物与式(b)化合物之间的反应在碱存在下进行。碱的实例包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在某些实施方案中,碱为碳酸钾。

[0585] 任何合适的溶剂可用于第三十一实施方案的方法。在一些实施方案中,溶剂为极性非质子溶剂。示例性溶剂包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM或CH_2Cl_2)、二氯乙烷(DCE)、四氢呋喃(THF)、二甲基乙酰胺(DMA或DMAc)等。在特定实施方案中,溶剂为二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。

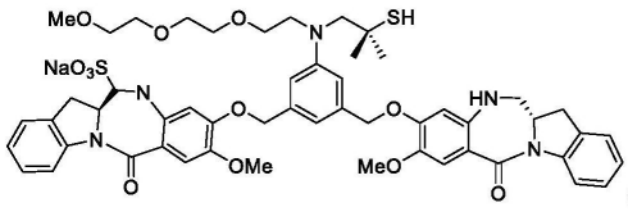
[0586] 在某些实施方案中,对于本文所述的方法,式(IVB)化合物与还原剂反应,形成式(VIIB)化合物:

[0587] 

(VIIB)。

[0588] 可将二硫基还原成硫醇基的任何合适的还原剂可用于所述反应中。示例性还原剂包括但不限于二硫苏糖醇(DTT)、三(2-羧乙基)膦(TCEP)或2-巯基乙醇。在一些特定实施方案中,还原剂为TCEP。

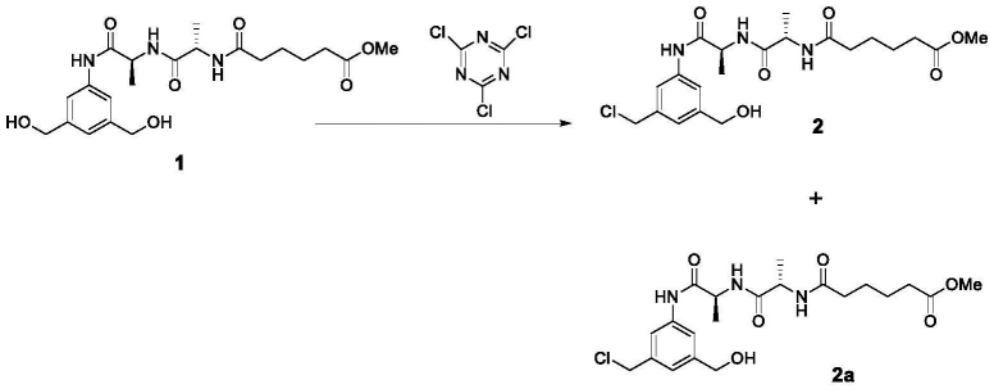
[0589] 在一些实施方案中,对于本文所述的方法,式(VIIB)化合物与亚硫酸氢钠、连二亚硫酸钠或偏亚硫酸氢钠反应,形成式(VIIIB)化合物:

[0590] 
(VIIIB)。

[0591] 在一些实施方案中,式(VIIB)化合物与亚硫酸氢钠反应,形成式(VIIIB)化合物。任何合适的溶剂可用于所述反应。示例性溶剂包括但不限于水、DMA、丙酮、DMF等或它们的混合物。在一些实施方案中,反应在水与DMA的混合物中进行。

[0592] 实施例

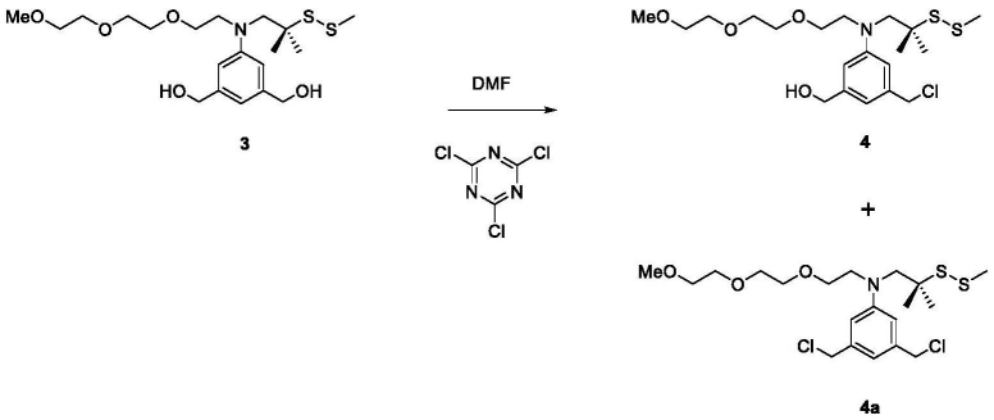
[0593] 实施例1.6-(((S)-1-(((S)-1-((3-(氯甲基)-5-(羟甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-6-氧代己酸甲酯(化合物2)的合成

[0594] 

[0595] 向惰性氮气下配备有搅拌棒和热电偶的干燥100mL圆底烧瓶装入DMF(5.0mL,5体积)。经10分钟分部分添加三聚氯化氰(0.274g,0.65当量,1.49mmol)。将溶液搅拌60±10分钟,且接着在冰浴中冷却反应的同时,逐滴添加6-(((S)-1-(((S)-1-((3,5-双(羟甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-6-氧代己酸甲酯(化合物1,1.0g,2.29mmol,1.0当量)的DMF溶液(5.0mL,5体积)。将反应混合物搅拌16至24小时,且通过HPLC分析反应混合物的样品(参见图1A,约1.0分钟处的峰与起始物质1对应;约1.3分钟处的峰与一氯化产物2对应;且约1.5分钟处的峰与二氯化副产物2a对应)。使反应混合物冷却至2℃至5℃且将0.1M NaOH(5.0mL,5体积)缓慢地添加至反应混合物中。将所得混合物搅拌30±5分钟且接着用乙酸乙酯(50.0mL,50.0体积)萃取。分离有机层且用水(2×10.0mL,2×10体积)洗涤。将合并的水层用乙酸乙酯(50.0mL,50.0体积)萃取。将有机相合并且浓缩。粗物质经由硅胶柱色谱法,用经25分钟0%-30%的梯度洗脱(其中溶剂体系由(i)含20%甲醇的二氯甲烷和(ii)二氯甲烷组成)纯化。将含有产物的级分合并且真空浓缩,得到所需产物。

[0596] 利用0.316g(0.75当量,1.71mmol)或0.358g(0.85当量,1.94mmol)三聚氯化氰重复实验,且反应混合物的HPLC分析分别展示于图1B或图1C中。还用0.427g(1.0当量,2.29mmol)三聚氯化氰和1.0g(1.0当量,2.20mmol)6-(((S)-1-(((S)-1-((3,5-双(羟甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-6-氧代己酸甲酯(1.0g,2.29mmol,1.0当量)进行类似实验。图1D展示反应混合物的HPLC迹线。如图1A-1D所示,使用0.85摩尔当量(或当量)三聚氯化氰提供一氯化产物化合物2的最佳产量。

[0597] 实施例2.(3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯基)甲醇(化合物4)的合成

[0598] 

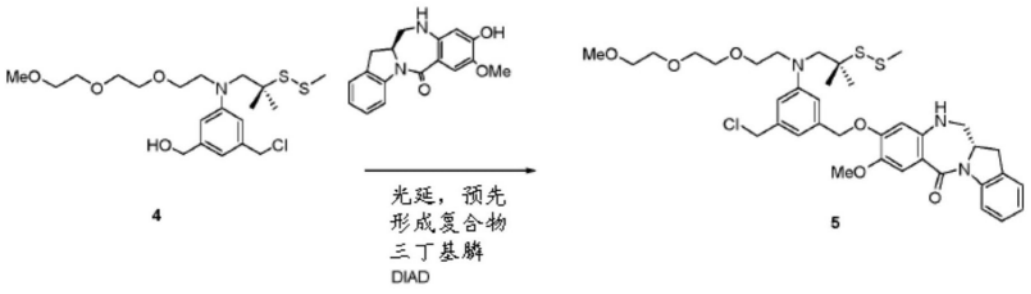
[0599] 在干燥50mL圆底烧瓶中使(5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)-1,3-亚苯基)二甲醇(化合物3,5.0911g,11.74mmol,1.0当量)溶解于DMF(30mL,3.0体积)中且将所得溶液转移至装有氮气的干燥500mL圆底烧瓶。将50mL圆底烧瓶用DMF(2×20.0mL,2×2.0体积)冲洗,且将溶液添加至500mL圆底烧瓶中。将合并的化合物3的DMF溶液在25℃±2℃下搅拌2小时,获得均质溶液。将三聚氯化氰(1.6557g,0.75当量,8.805mmol)添加至氮气下另一干燥圆底烧瓶且将DMF(30.0mL,3.0体积)添加至烧瓶。将所得混合物在3℃±2℃下搅拌30±10分钟,得到黄棕色悬浮液,接着转移至加料漏斗且在维持温度在25℃±3℃下的同时以1mL/分钟逐滴添加至化合物3的DMF溶液中。将所得反应混合物搅拌20分钟且通过HPLC UV分析来监测反应。在50±5分钟之后认为反应完成。将乙酸乙酯添加至反应混合物中,接着缓慢添加0.5MNaOH(25.0mL,2.5体积)。将所得混合物搅拌30±5分钟,接着转移至分液漏斗。将另一部分乙酸乙酯(400mL,40体积)添加至分液漏斗,接着添加去离子水(100mL,10体积)。分离有机相与水相,且如果水相的pH值<4,则接着用0.5M NaOH再次洗涤有机相。将有机相用水(2×100mL,2×10体积)洗涤且接着浓缩。通过硅胶柱色谱法,用经40分钟5%-55%乙酸乙酯/己烷接着在5分钟内增加至100%乙酸乙酯的梯度洗脱来纯化粗产物。所需产物化合物4在47%与53%乙酸乙酯之间洗脱。将含有产物的级分合并且浓缩,得到所需产物(2.96g,56%)。

[0600] 用0.65当量、0.85当量或1当量三聚氯化氰进行类似实验。以下列出所需产物的反应产率:

[0601]

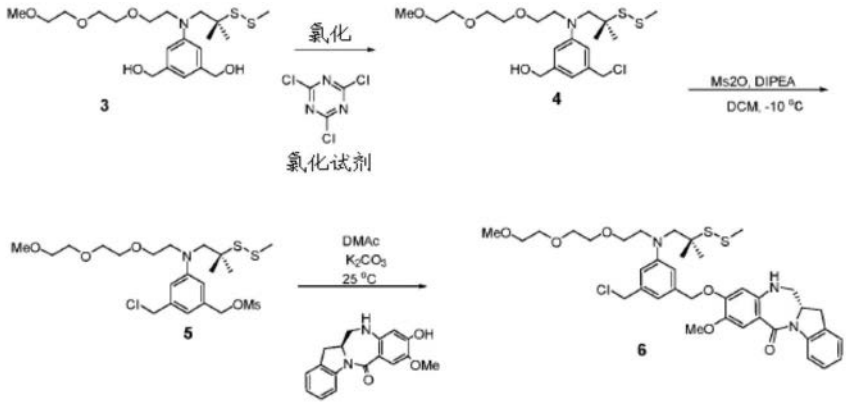
当量	化合物3	化合物4	化合物4a	分离产率
0.65	41	42	14	41.3%
0.85	14	51	34	40.3%
1.0	17	49	33	40.3%

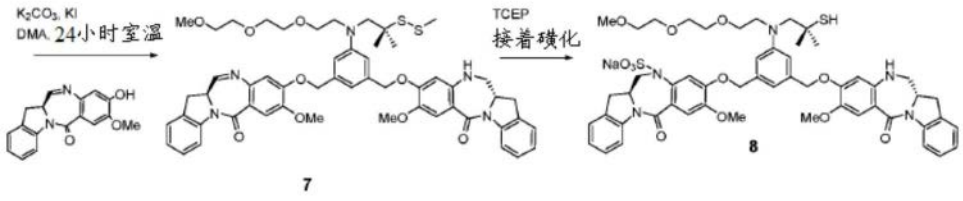
[0602] 实施例3.化合物5的合成

[0603] 

[0604] 在氮气下向配备有搅拌棒和热电偶的干燥100mL圆底烧瓶添加四氢呋喃(10.0mL,20体积),接着冷却至5℃±3℃。添加三正丁基膦(0.332mL,1.32mmol),接着经由加料漏斗经10±2分钟逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.261mL,1.32mmol)。将所得混合物在5℃±3℃下搅拌2小时。向另一干燥100mL圆底烧瓶添加(S)-9-羟基-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(0.328g,1.10mmol,1.00当量),接着添加四氢呋喃(10.0mL,20体积)。将所得混合物在氮气下在20℃±5℃下搅拌,获得略微混浊溶液。向溶液添加(3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯基)甲醇(0.5g,1.10mmol)且将所得混合物在20℃±5℃下搅拌,获得略微混浊溶液,使其冷却至5℃±3℃,且在维持温度在5℃±3℃下的同时经由加料漏斗经10±2分钟逐滴添加至含有三正丁基膦和偶氮二甲酸二异丙酯混合物的圆底烧瓶。在缓慢地从16至24小时升温至20℃±5℃的同时,将所得反应混合物搅拌过夜。通过HPLC分析监测反应且当≥60%起始物质转变成产物时认为反应完成。在反应完成后,将负载碳酸钾的硅胶(1.0g)添加至反应混合物,搅拌30±5分钟且过滤,以移除固体。浓缩滤液至干燥且再溶解于二氯甲烷(3.0mL,6体积)中。经由硅胶柱色谱法,用经40分钟0%-100%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化粗产物。将含有纯产物的级分合并且浓缩至干,得到所需产物5(0.140g,17.3%产率)。反应产率应归于起始物质4的重量不准确,因为其含有DMF。

[0605] 实施例4.化合物8的合成

[0606] 



[0607] 步骤1.

[0608] 向配备有搅拌棒和热电偶的干燥250mL圆底烧瓶(RBF)缓慢装入氮气。在干燥50mL圆底烧瓶中,使10.12g(22.26mmol)(5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)-1,3-亚苯基)二甲醇(化合物3)溶解于DMF(40mL,4.0体积)中。将所得溶液转移至500mL RBF。将50mL含有化合物3的RBF用DMF(30.0mL,3.0体积)冲洗,且将溶液添加至500mL RBF中。将500mL RBF中的溶液在600rpm下在25℃±2℃下搅动1小时,获得均质悬浮液。向另一干燥100mL RBF添加3.14g(16.70mmol)2,4,6-三氯-1,3,5-三

嗪(TCT)。向RBF装入氮气且添加20.0mL(2.0体积)DMF。将所得混合物在3℃±2℃下搅动30±5分钟,形成溶液,将其转移至加料漏斗且在维持温度在25℃±3℃下的同时经20±3分钟逐滴添加至500mL RBF。将所得反应混合物搅拌50±5分钟。在反应完成后,经由加料漏斗将乙酸乙酯(100.0mL,10体积)添加至反应,以淬灭反应,接着在维持反应温度低于30℃的同时添加0.5M NaOH(50.0mL,5体积)。将所得混合物搅拌30±5分钟,且转移至分液漏斗。将额外800mL(80体积)乙酸乙酯添加至分液漏斗,接着添加100mL(10体积)去离子水。分离有机相且用水(2×200.0mL,2×20体积)洗涤。使用旋转蒸发器浓缩合并的有机相。使用硅胶柱色谱法,用经40分钟0%-55%乙酸乙酯/己烷接着经5分钟增加至100%乙酸乙酯的梯度洗脱来纯化粗产物,得到所需产物(3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯基)甲醇(化合物4)(4.9429g,10.72mmol,48.1%产率)。

[0609] 步骤2

[0610] 使化合物4(4.0788g,8.81mmol)溶解于二氯甲烷(20.0mL,5体积)。使所得澄清黄色溶液冷却至-10℃,且添加甲烷磺酸酐(4.90g,27.3mmol)。使N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(9.23ml,52.9mmol)溶解于二氯甲烷(20.0mL,5体积)中且在维持反应温度在-10℃下的同时将所得溶液慢慢地添加至化合物4与甲烷磺酸酐的混合物中。在15分钟之后,通过添加冰水与甲醇的1:1混合物(20.0mL,5体积)淬灭反应且在-10℃下在1000rpm下搅拌5分钟。接着将混合物添加至预先冷却(5℃)水(36.0mL,9.0体积)中且在-10℃下搅拌,接着添加甲烷磺酸水溶液(5%溶液,10.0mL,2.5体积)。将所得溶液在0℃下搅拌5分钟,添加DCM(16.0mL,40.0体积),且搅拌混合物1分钟。分离有机层且返回至反应器且将预先冷却(5℃)水(36.0mL,9.0体积)和甲烷磺酸水溶液(5%溶液,13.2mL,3.3体积)添加至反应器。将混合物搅拌8分钟且分离有机层且用冰/水(2×42.7mL,2×10.5体积)洗涤。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空烘箱中移除溶剂,得到所需产物3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯甲基甲烷磺酸酯(化合物5)(4.8740g,8.81mmol,100%产率)。

[0611] 步骤3

[0612] 将(S)-9-羟基-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(化合物5)(0.124g,0.418mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(1.0mL,4体积)添加在配备有搅拌棒和热电偶的100mL RBF中且对溶液进行超声处理。将碳酸钾(0.114g,0.828mmol)添加至溶液。在20mL玻璃小管中,使化合物5(0.2263g,0.414mmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL,6体积)中,且将所得溶液经一小时缓慢地添加至100mL RBF反应容器中。在维持反应温度在20℃±3℃下的同时,将反应混合物在800rpm下搅拌11小时。缓慢地添加水(3mL,10体积)且搅拌15±5分钟以淬灭反应。接着将乙酸乙酯(9mL,30体积)添加至反应混合物且搅拌15±5分钟。将所得混合物转移至分液漏斗且分离有机相。接着用乙酸乙酯(3×12mL,3×40体积)洗涤水层。将合并的有机层用半饱和盐水溶液(1×9mL,1×30体积)洗涤且浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法,用经35分钟0%-70%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化粗产物,得到所需产物(S)-9-((3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯甲基)氧基)-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(化合物6)(0.1549g,

0.212mmol,51.2%产率)。

[0613] 步骤4

[0614] 向配备有搅拌棒、热电偶和加热套的干燥50mL圆底烧瓶(RBF)装入(S)-9-((3-(氯甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯甲基)氧基)-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(0.150g,0.195mmol)。添加N,N-二甲基乙酰胺(3.0mL,6体积)且在20℃±5℃下搅拌所得混合物,获得澄清浅棕色溶液。向浅棕色溶液添加碘化钾(0.032g,0.195mmol),接着添加碳酸钾(0.054g,0.390mmol)。在20mL玻璃小瓶中,使(S)-9-羟基-8-甲氧基-12a,13-二氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(0.071g,0.234mmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(2.0mL,4体积)中。将所得溶液缓慢地添加至RBF中的反应混合物中且反应溶液变成微棕黄色。在30℃±3℃下加热下将反应混合物搅拌24小时,接着冷却至20℃±5℃。将去离子水(6mL,20体积)添加至反应混合物以淬灭反应,且使产物沉淀出。将产物过滤,用去离子水(2×3mL,10体积)洗涤,且再溶解于二氯甲烷(12mL,40体积)中。将二氯甲烷溶液与去离子水(6mL,20体积)混合且分离有机相,用半饱和盐水(2×6mL,2×20体积)和水(2×6mL,2×20体积)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空下浓缩至约0.45mL(1.5体积)。粗产物经由硅胶柱色谱法,用经50分钟0%-100%乙酸乙酯/己烷,接着5分钟内增加至100%乙酸乙酯的梯度洗脱来纯化,得到所需产物(S)-8-甲氧基-9-((3-((((S)-8-甲氧基-6-氧代基-11,12,12a,13-四氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-9-基)氧基)甲基)-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)(2-甲基-2-(甲基二硫烷基)丙基)氨基)苯甲基)氧基)-12a,13-二氢-6H-苯并[5,6][1,4]二氮杂卓并[1,2-a]吲哚-6-酮(0.1033g,0.105mmol,53.6%产率)。

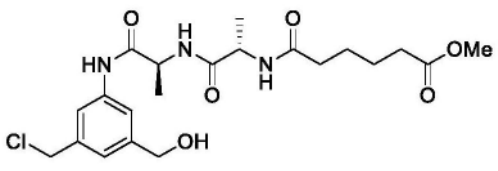
[0615] 步骤5

[0616] 将TCEP(3.1g)用几滴水湿润。添加饱和$NaHCO_3$(85mL),直至达到pH 6.5。新鲜制备0.1M磷酸盐缓冲液(34mL),且调节至pH 6.5,接着添加至TCEP溶液。使化合物7(10.1g)溶解于乙腈(588mL)和MeOH(257mL)中且与TCEP溶液混合。在2小时之后,添加额外TCEP(310mg)(溶解于NaHCO3溶液且pH值调节至6.5)且再搅拌混合物2小时。添加DCM(1.3L)和水(600mL)。在分离之后,将水相用DCM(250mL)萃取。将合并的有机相用水(2×250mL)洗涤且蒸干,得到9.6g还原化合物。

[0617] 在室温下使还原化合物(9.5g)在氩气下悬浮于2-丙醇(522mL)和水(261mL)中。亚硫酸氢钠(6.78g)呈固体添加至以上悬浮液。将混合物在室温下搅拌1小时,因此获得澄清溶液。过滤微黄色溶液。接着将所得溶液用水(500mL)稀释且分成各自593g的两个相等部分。将这些物质转移至3L圆底烧瓶,在干冰浴中冷冻,且冻干,直至获得干粉(在冻干期间烧瓶保持在环境温度下)。所述部分分别得到7.2g和7.4g化合物8,呈灰白色冻干粉末状。

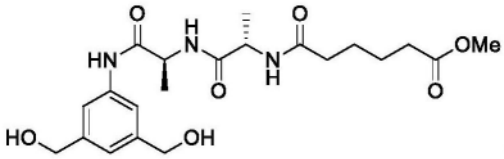
[0618] 本申请还涉及以下项目。

[0619] 1.一种制备式(IIA)化合物的方法:

[0620] 

(IIA),

[0621] 所述方法包括使式(IA)化合物：

[0622] 

(IA)

[0623] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIA)化合物。

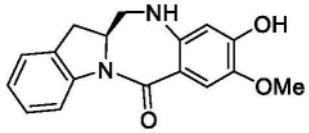
[0624] 2.如项目1所述的方法,其中使用相对于化合物(IA)0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰。

[0625] 3.如项目2所述的方法,其中使用介于0.7摩尔当量与0.8摩尔当量之间的三聚氯化氰。

[0626] 4.如项目2所述的方法,其中使用0.75摩尔当量或0.85摩尔当量的三聚氯化氰。

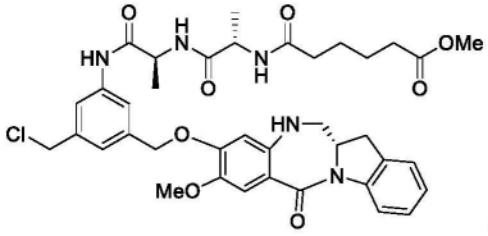
[0627] 5.如项目1-4中任一项所述的方法,其中所述反应在DMF中进行。

[0628] 6.如项目1-5中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括使所述式(IIA)化合物与式(a)化合物：

[0629] 

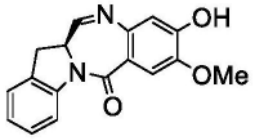
(a)

[0630] 反应,形成式(IIIA)化合物：

[0631] 

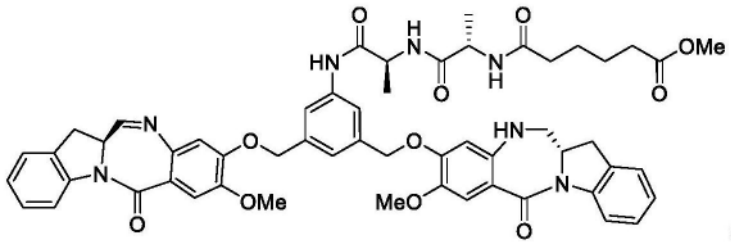
(IIIA)。

[0632] 7.如项目6所述的方法,其中所述方法进一步包括使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物：

[0633] 

(b)

[0634] 反应,形成式(IVA)化合物：

[0635] 

(IVA)。

[0636] 8.如项目6或7所述的方法,其中所述式(IIA)化合物与所述式(a)化合物之间的所述反应在醇活化剂和偶氮二羧酸酯存在下进行。

[0637] 9.如项目8所述的方法,其中所述醇活化剂为三丁基膦或三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组:偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)和偶氮二甲酸二叔丁酯(DTAD)。

[0638] 10.如项目8所述的方法,其中所述醇活化剂为三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯为偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。

[0639] 11.如项目10所述的方法,其中首先将所述三苯基膦和所述偶氮二甲酸二异丙酯混合在一起,形成三苯基膦-偶氮二甲酸酯复合物,之后将所述复合物与所述式(IIA)化合物和所述式(a)化合物混合。

[0640] 12.如项目7-11中任一项所述的方法,其中使所述式(IIIA)化合物与所述式(b)化合物在碱存在下反应。

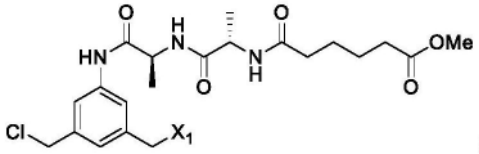
[0641] 13.如项目12所述的方法,其中所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。

[0642] 14.如项目13所述的方法,其中所述碱为碳酸钾。

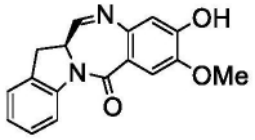
[0643] 15.如项目7-14中任一项所述的方法,其中所述式(IIIA)化合物与所述式(b)化合物之间的所述反应在碘化钾或碘化铯存在下进行。

[0644] 16.如项目1-5中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括以下步骤:

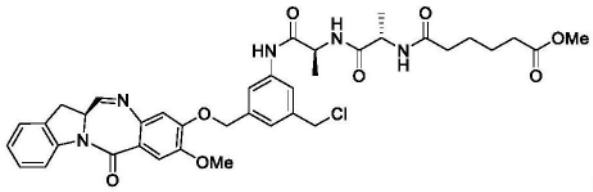
[0645] i)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

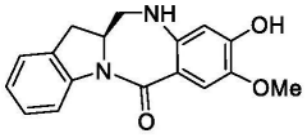
[0646] 
(VIA);

[0647] ii)使所述式(VIA)化合物与式(b)化合物:

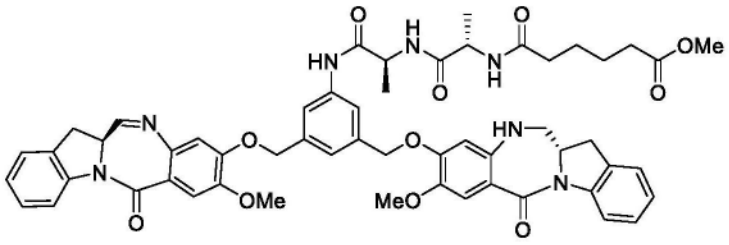
[0648] 
(b)

[0649] 反应,形成所述式(VA)化合物:

[0650] 
(VA);

[0651] iii)使所述式(VA)化合物与式(a)化合物: 
(a)

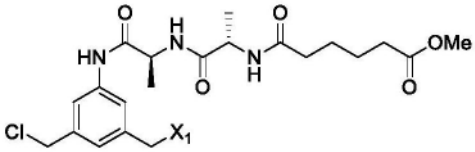
[0652] 反应,形成式(IVA)化合物:

[0653] 
(IVA),

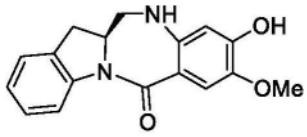
[0654] 其中X_1为磺酸酯。

[0655] 17.如项目1-5中任一项所述的方法,所述方法进一步包括以下步骤:

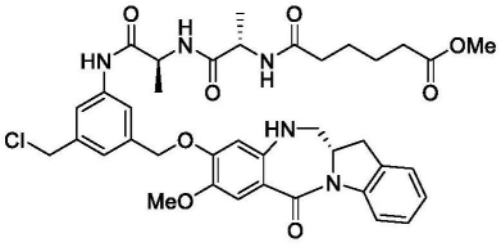
[0656] i)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0657] 
(VIA);

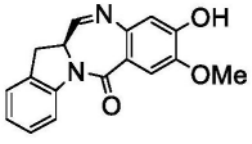
[0658] ii)使所述式(VIA)化合物与式(a)化合物:

[0659] 
(a)

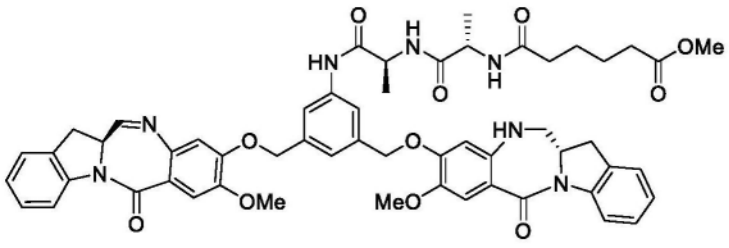
[0660] 反应,形成式(IIIA)化合物:

[0661] 
以及
(IIIA);

[0662] ii)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物:

[0663] 
(b)

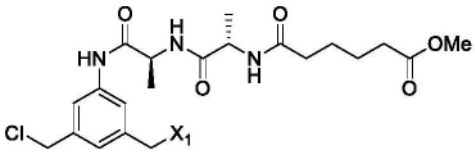
[0664] 反应,形成式(IVA)化合物:

[0665] 
(IVA),

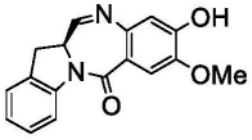
[0666] 其中X_1为磺酸酯。

[0667] 18.如项目1-5中任一项所述的方法,所述方法进一步包括以下步骤:

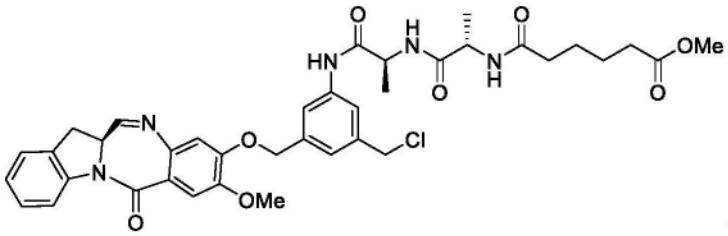
[0668] i)使所述式(IIA)化合物与磺化剂反应,形成式(VIA)化合物:

[0669] 
(VIA);

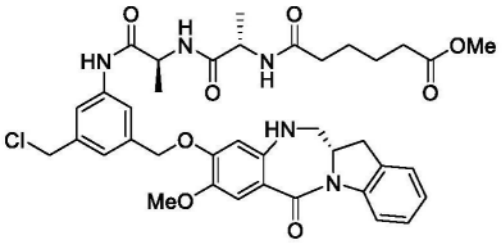
[0670] ii)使所述式(VIA)化合物与式(b)化合物：

[0671] 
(b)

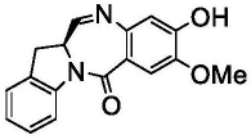
[0672] 反应,形成所述式(VA)化合物：

[0673] 
(VA);

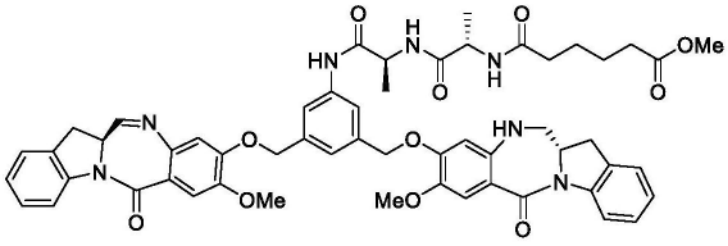
[0674] iii)使所述式(VA)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIA)化合物：

[0675] 
以及
(IIIA);

[0676] iv)使所述式(IIIA)化合物与式(b)化合物：

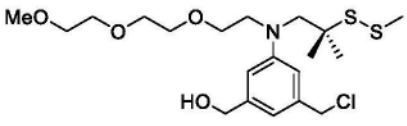
[0677] 
(b)

[0678] 反应,形成所述式(IVA)化合物：

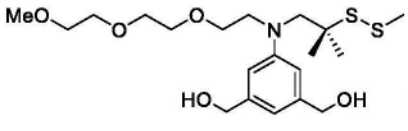
[0679] 
(IVA),

[0680] 其中X_1为磺酸酯。

[0681] 19.一种制备式(IIB)化合物的方法：

[0682] 
(IIB),

[0683] 所述方法包括使式(IB)化合物：

[0684] 
(IB)

[0685] 与三聚氯化氰反应,形成所述式(IIB)化合物。

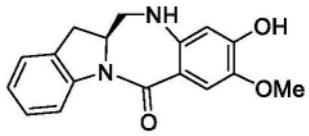
[0686] 20.如项目19所述的方法,其中使用相对于化合物(IB)0.6至1.0摩尔当量的三聚氯化氰。

[0687] 21.如项目19所述的方法,其中使用0.7至0.8摩尔当量的三聚氯化氰。

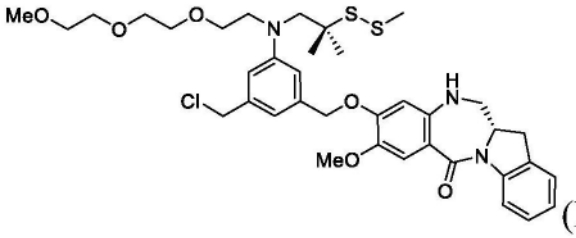
[0688] 22.如项目19所述的方法,其中使用0.75摩尔当量的三聚氯化氰。

[0689] 23.如项目19-22中任一项所述的方法,其中所述反应在DMF中进行。

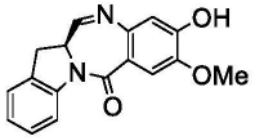
[0690] 24.如项目19-23中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括使所述式(IIB)化合物与式(a)化合物:

[0691] 
(a)

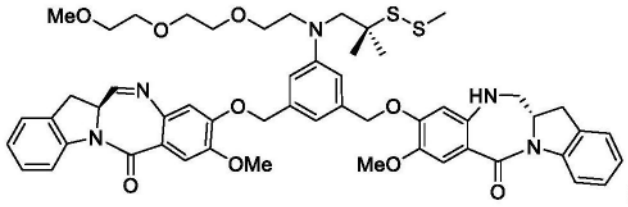
[0692] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0693] 
(IIIB)。

[0694] 25.如项目24所述的方法,其中所述方法进一步包括使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0695] 
(b)

[0696] 反应,形成式(IVB)化合物:

[0697] 
(IVB)。

[0698] 26.如项目24或25所述的方法,其中所述式(IIB)化合物与所述式(a)化合物之间的所述反应在醇活化剂和偶氮二羧酸酯存在下进行。

[0699] 27.如项目26所述的方法,其中所述醇活化剂为三丁基膦或三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组:偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)和偶氮二甲酸二叔丁酯(DTAD)。

[0700] 28.如项目27所述的方法,其中所述醇活化剂为三苯基膦且所述偶氮二羧酸酯为

偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。

[0701] 29.如项目28所述的方法,其中首先将所述三苯基膦和所述偶氮二甲酸二异丙酯混合在一起,形成三苯基膦-偶氮二甲酸酯复合物,之后将所述复合物与所述式(IIB)化合物和所述式(a)化合物混合。

[0702] 30.如项目25-29中任一项所述的方法,其中所述式(IIIB)化合物与所述式(b)化合物在碱存在下反应。

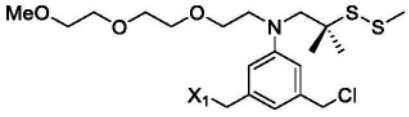
[0703] 31.如项目30所述的方法,其中所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。

[0704] 32.如项目31所述的方法,其中所述碱为碳酸钾。

[0705] 33.如项目25-32中任一项所述的方法,其中所述式(IIIB)化合物与所述式(b)化合物之间的所述反应在碘化钾或碘化铯存在下进行。

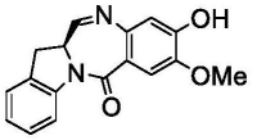
[0706] 34.如项目19-23中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括以下步骤:

[0707] i)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0708] 

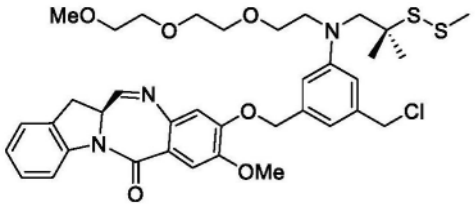
(VIB);

[0709] ii)使所述式(VIB)化合物与式(b)化合物:

[0710] 

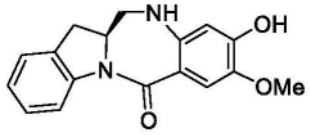
(b)

[0711] 反应,形成式(VB)化合物:

[0712] 

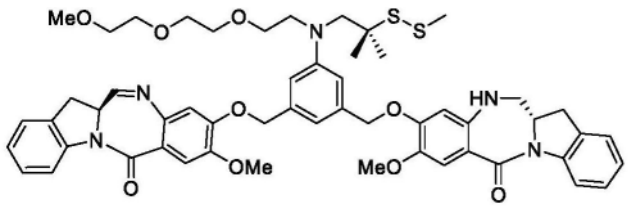
以及
(VB);

[0713] iii)使所述式(VB)化合物与式(a)化合物:

[0714] 

(a)

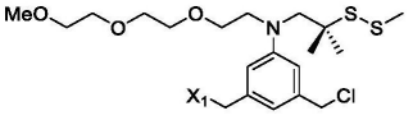
[0715] 反应,形成式(IVB)化合物:

[0716] 

(IVB)。

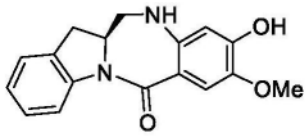
[0717] 35.如项目19-23中任一项所述的方法,所述方法进一步包括以下步骤:

[0718] i)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0719] 

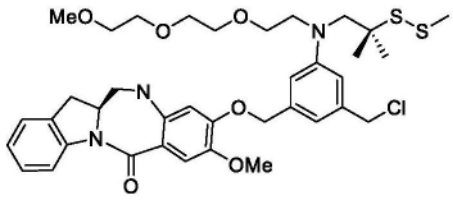
(VIB);

[0720] ii)使所述式(VIB)化合物与式(a)化合物:

[0721] 

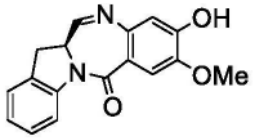
(a)

[0722] 反应,形成式(IIIB)化合物:

[0723] 

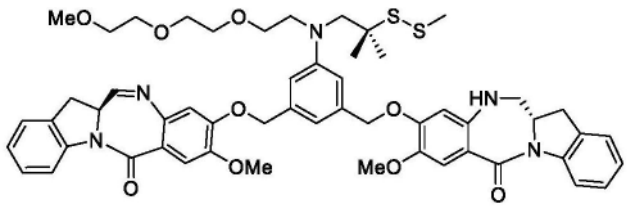
(IIIB);

[0724] iii)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0725] 

(b)

[0726] 反应,形成式(IVB)化合物:

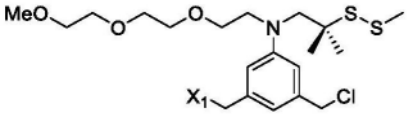
[0727] 

(IVB),

[0728] 其中X_1为磺酸酯。

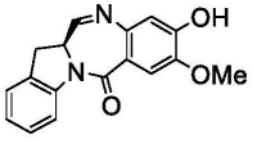
[0729] 36.如项目19-23中任一项所述的方法,所述方法进一步包括以下步骤:

[0730] i)使所述式(IIB)化合物与磺化剂反应,形成式(VIB)化合物:

[0731] 

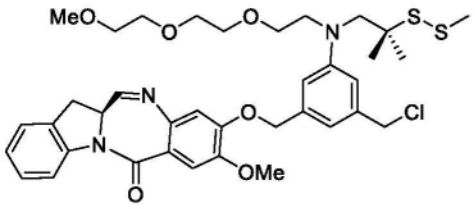
(VIB);

[0732] ii)使所述式(VIB)化合物与式(b)化合物:

[0733] 

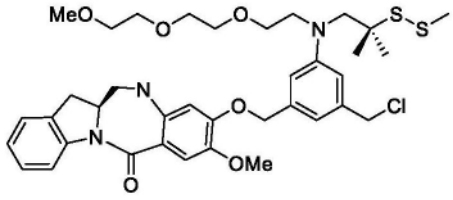
(b)

[0734] 反应,形成式(VB)化合物:

[0735] 

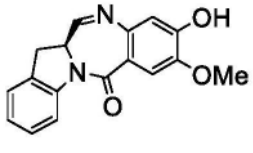
(VB);

[0736] iii)使所述式(VB)化合物与亚胺还原剂反应,形成式(IIIB)化合物:

[0737] 

(IIIB);

[0738] iv)使所述式(IIIB)化合物与式(b)化合物:

[0739] 

(b)

[0740] 反应,形成所述式(IVB)化合物。

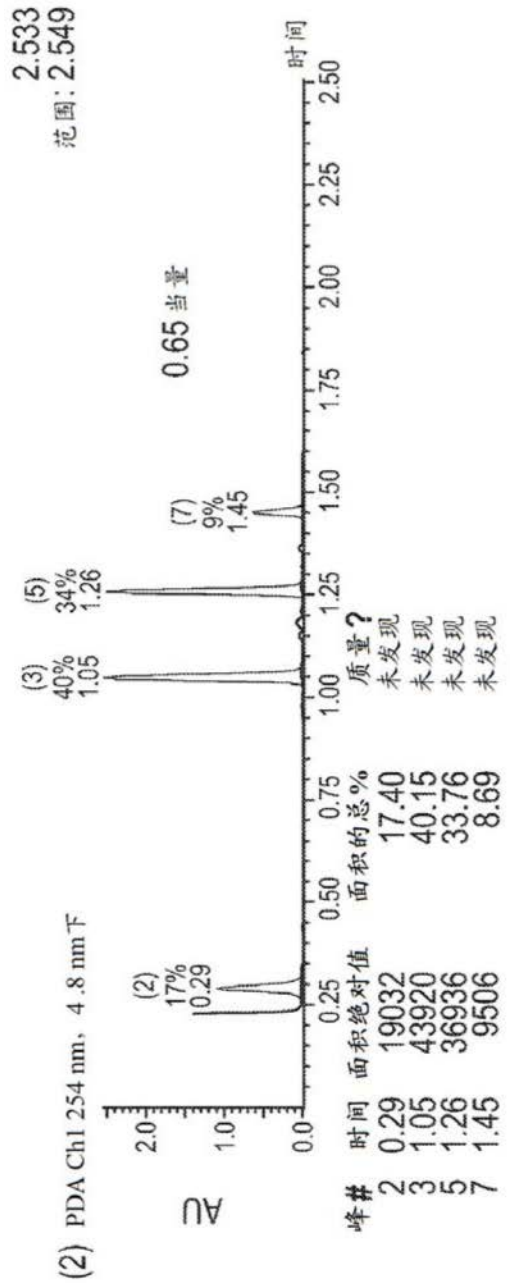

(2) PDA Ch1 254 nm，4.8 nm下
AU
2.0
1.0
0.0
(2)
17%
0.29
(3)
40%
1.05
(5)
34%
1.26
(7)
9%
1.45
0.65 当量
2.533
范围：2.549
时间
0.25
0.50
0.75
1.00
1.25
1.50
1.75
2.00
2.25
2.50
峰# 时间 面积绝对值 面积的总% 质量？
2 0.29 19032 17.40 未发现
3 1.05 43920 40.15 未发现
5 1.26 36936 33.76 未发现
7 1.45 9506 8.69 未发现

图1A

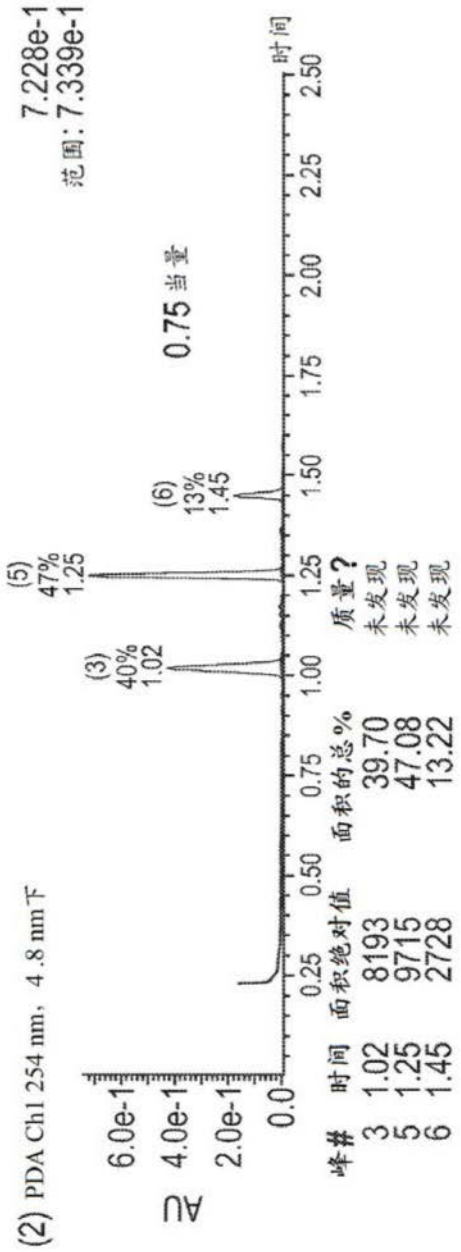

7.228e-1
范围: 7.339e-1
(2) PDA Ch1 254 nm，4 .8 nm下
AU
6.0e-1
4.0e-1
2.0e-1
0.0
0.25
0.50
0.75
1.00
1.25
1.50
1.75
2.00
2.25
2.50
时间
(3)
40%
1.02
(5)
47%
1.25
(6)
13%
1.45
0.75 当量
峰# 时间 面积绝对值 面积的总% 质量?
3 1.02 8193 39.70 未发现
5 1.25 9715 47.08 未发现
6 1.45 2728 13.22 未发现

图1B

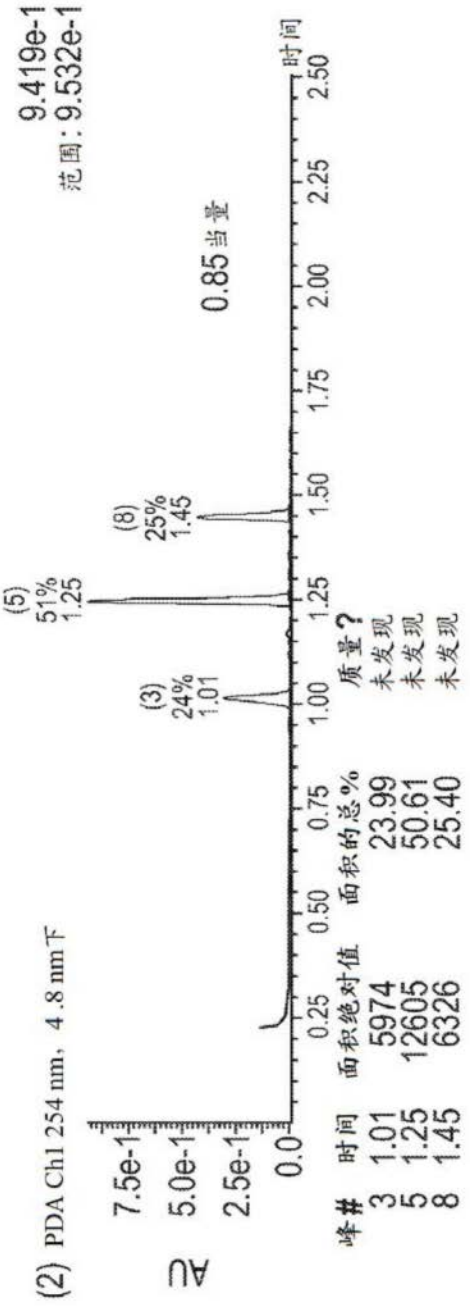

9.419e-1
范围: 9.532e-1
0.85 当量
(5)
51%
1.25
(8)
25%
1.45
(3)
24%
1.01
(2) PDA Ch1 254 nm, 4 .8 nm下
AU
7.5e-1
5.0e-1
2.5e-1
0.0
0.25
0.50
0.75
1.00
1.25
1.50
1.75
2.00
2.25
2.50
时间
峰 # 时间 面积绝对值 面积的总% 质量?
3 1.01 5974 23.99 未发现
5 1.25 12605 50.61 未发现
8 1.45 6326 25.40 未发现

图1C

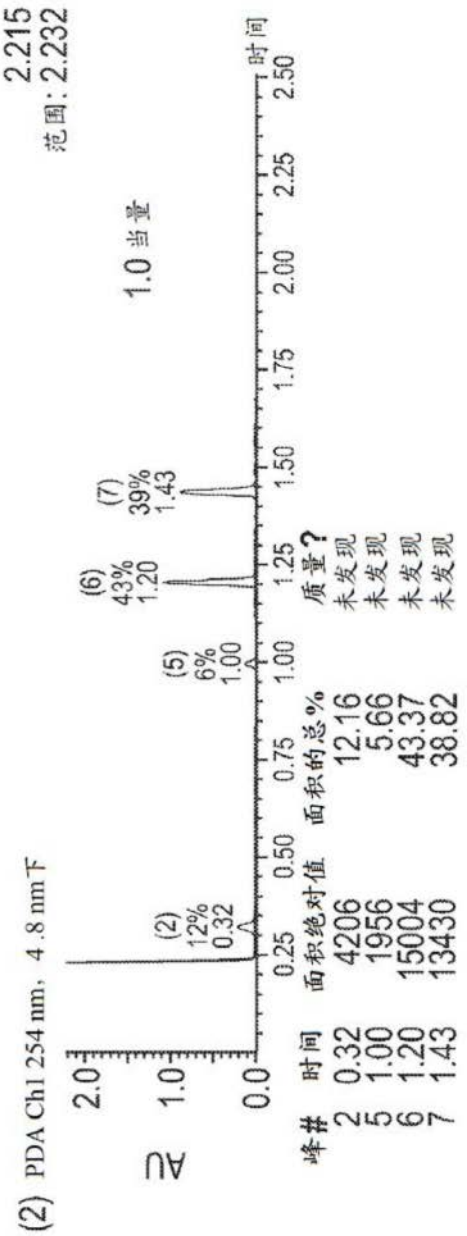

2.215
范围: 2.232
1.0 当量
(2) PDA Ch1 254 nm, 4 .8 nm F
(2) 12% 0.32
(5) 6% 1.00
(6) 43% 1.20
(7) 39% 1.43
时间
峰# 时间 面积绝对值 面积的总% 质量?
2 0.32 4206 12.16 未发现
5 1.00 1956 5.66 未发现
6 1.20 15004 43.37 未发现
7 1.43 13430 38.82 未发现

图1D

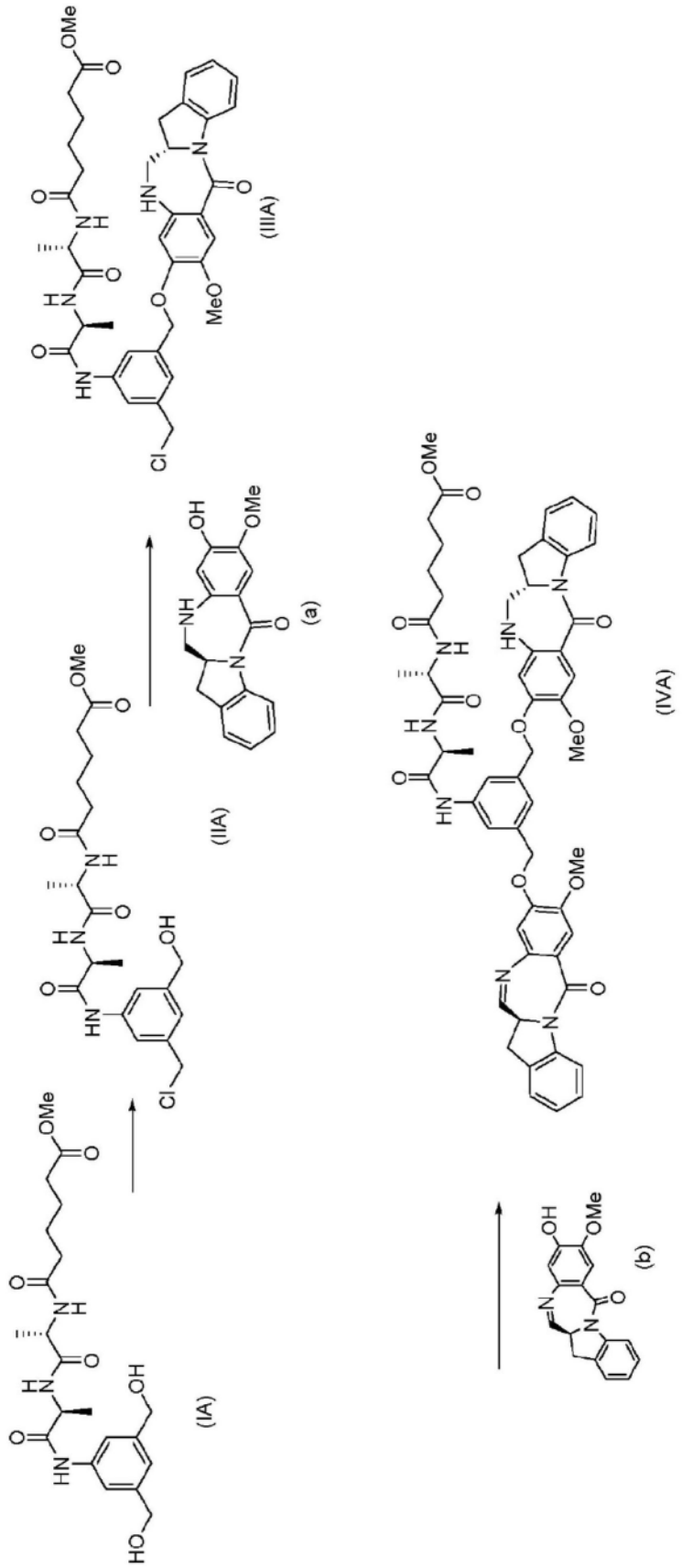


图2

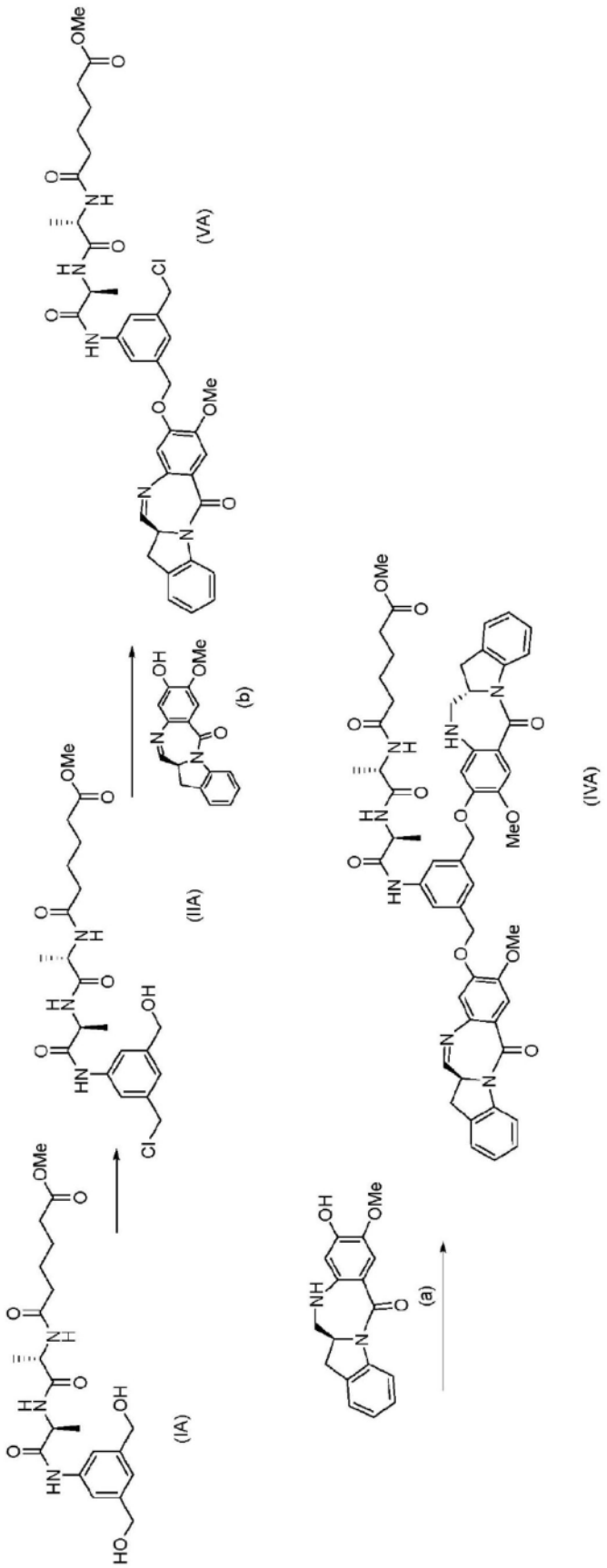


图3

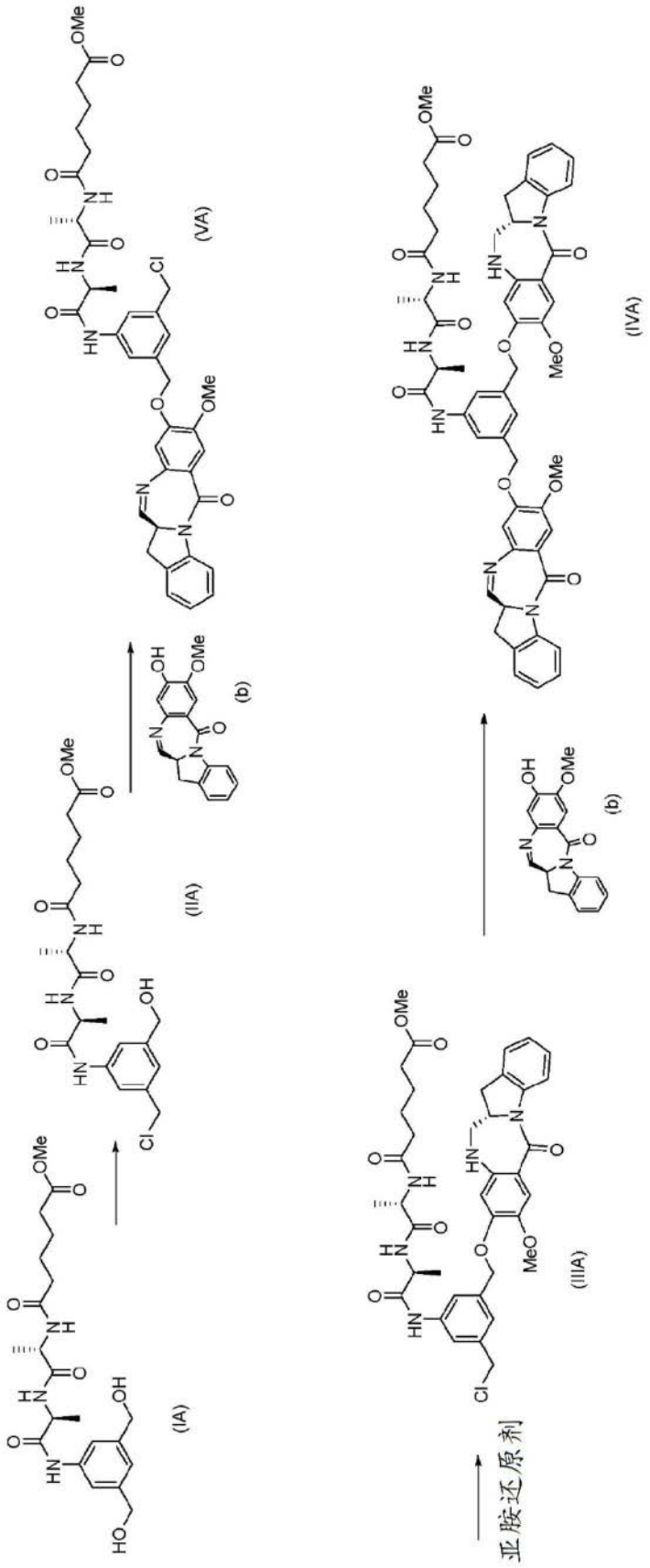


图4

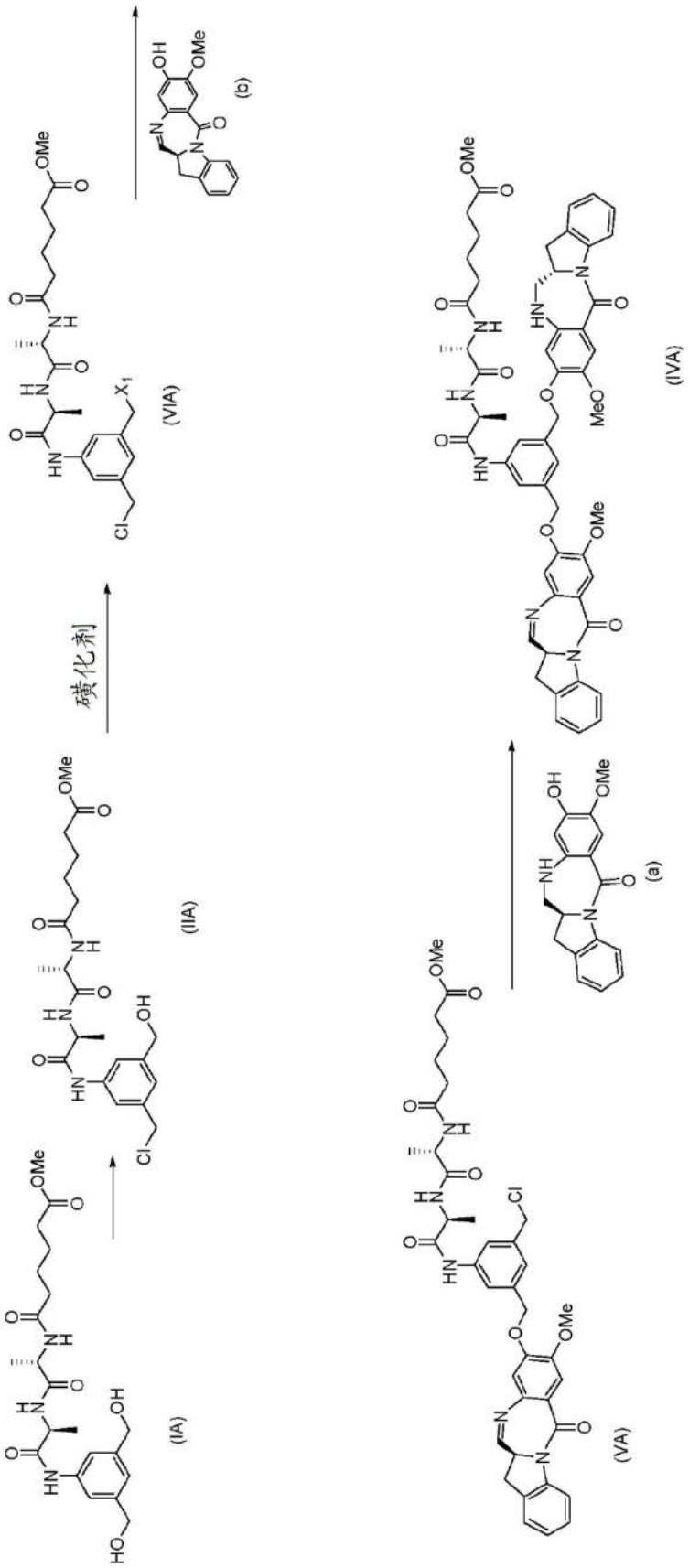


图5

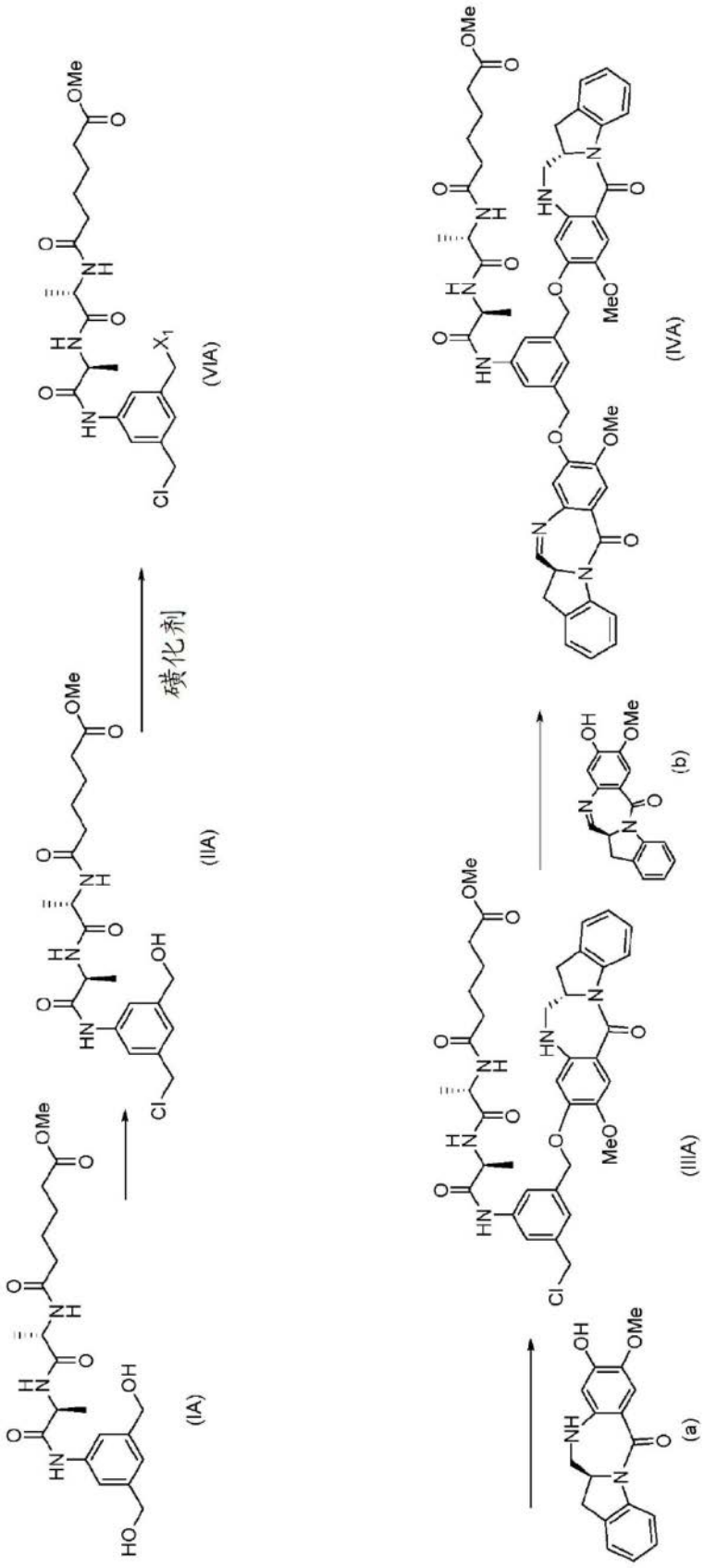


图6

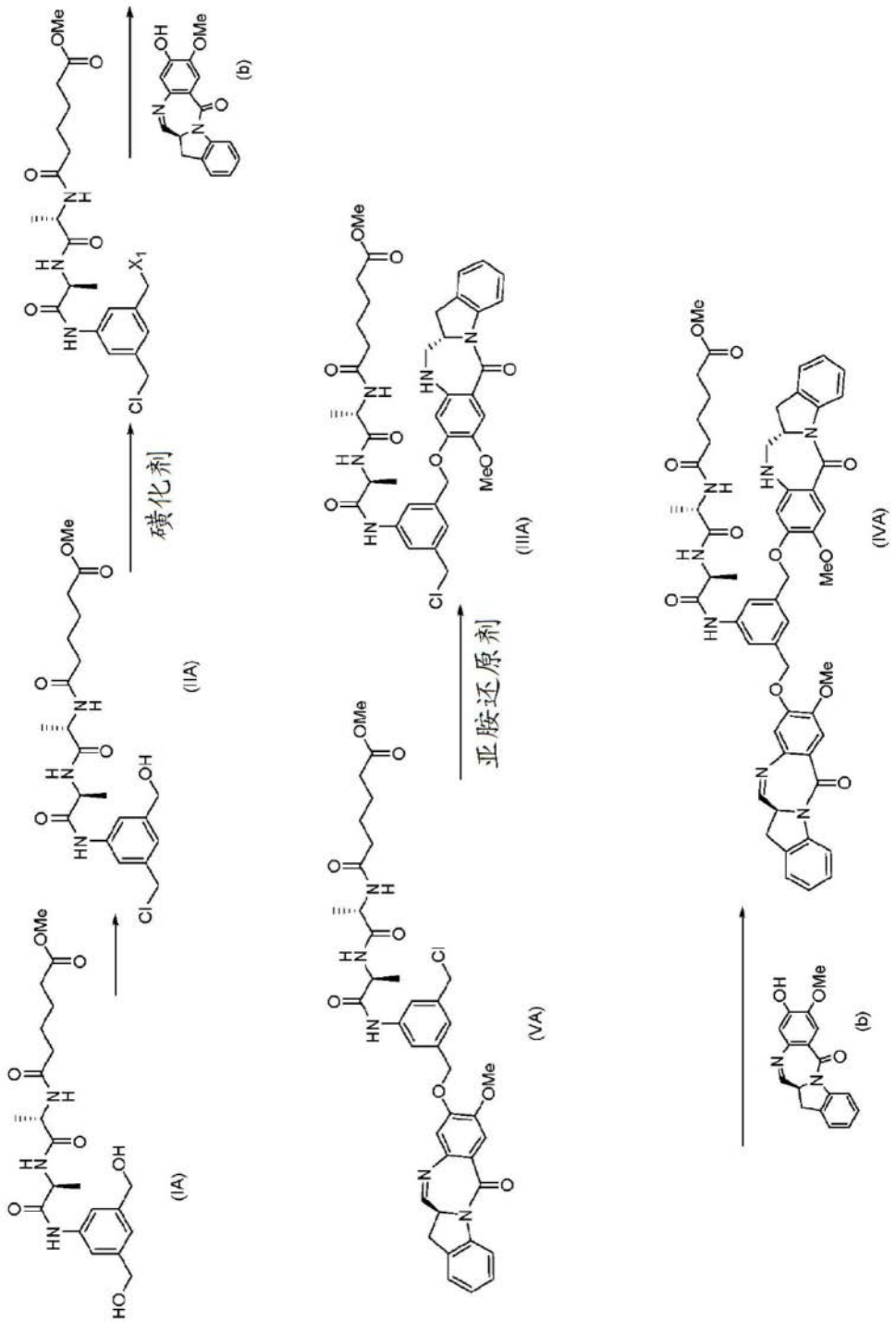


图7

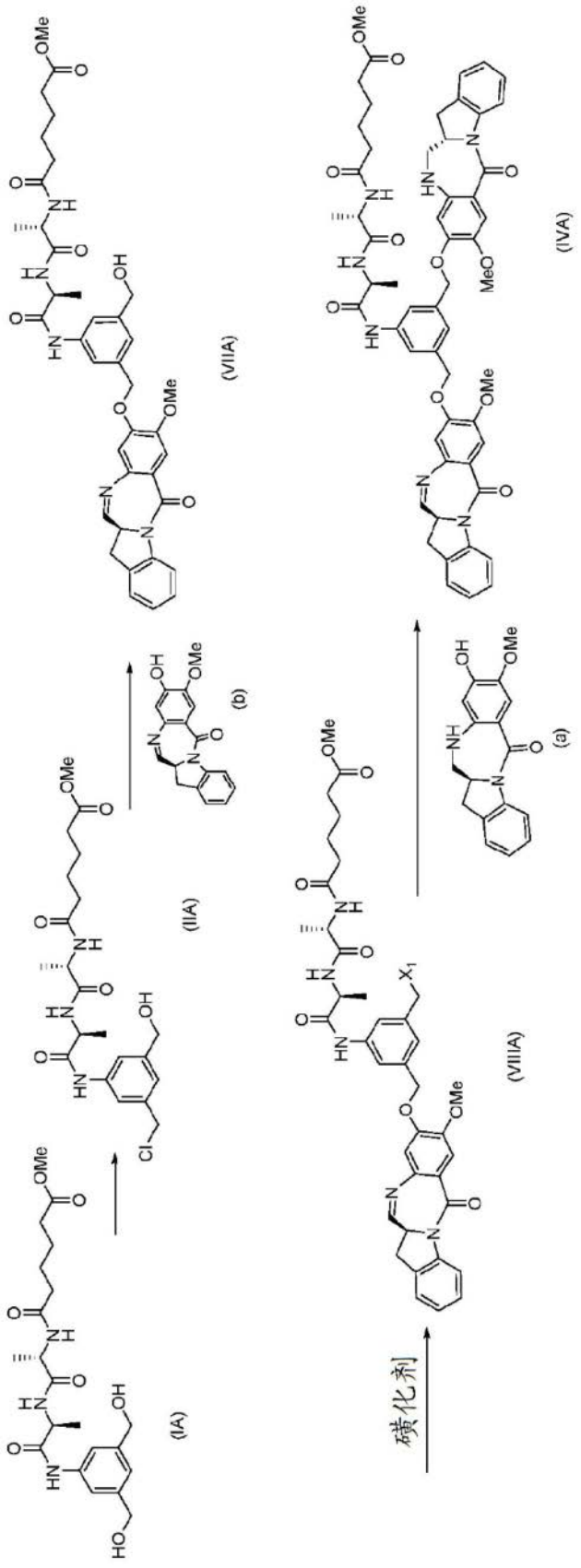


图8

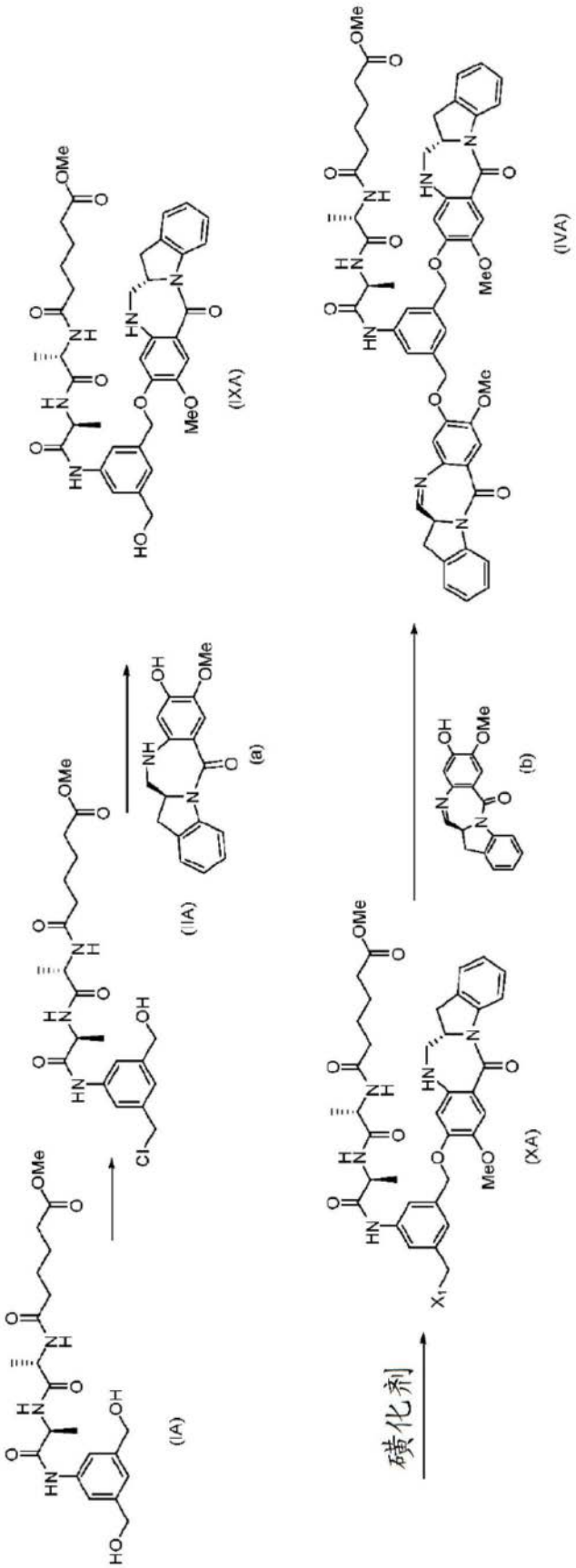


图9

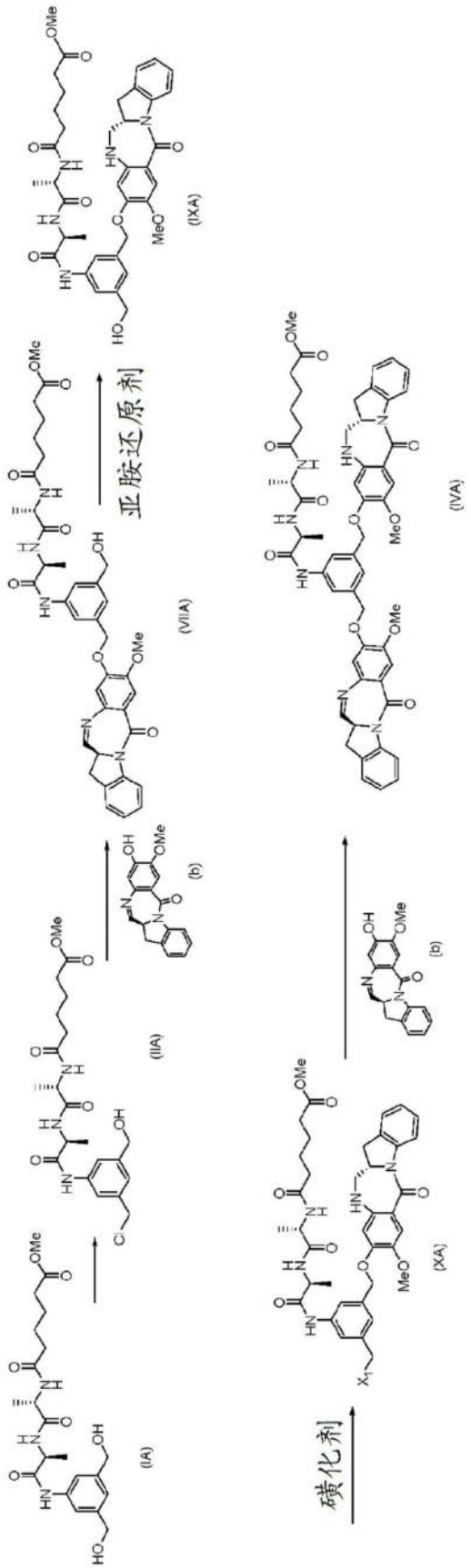


图10

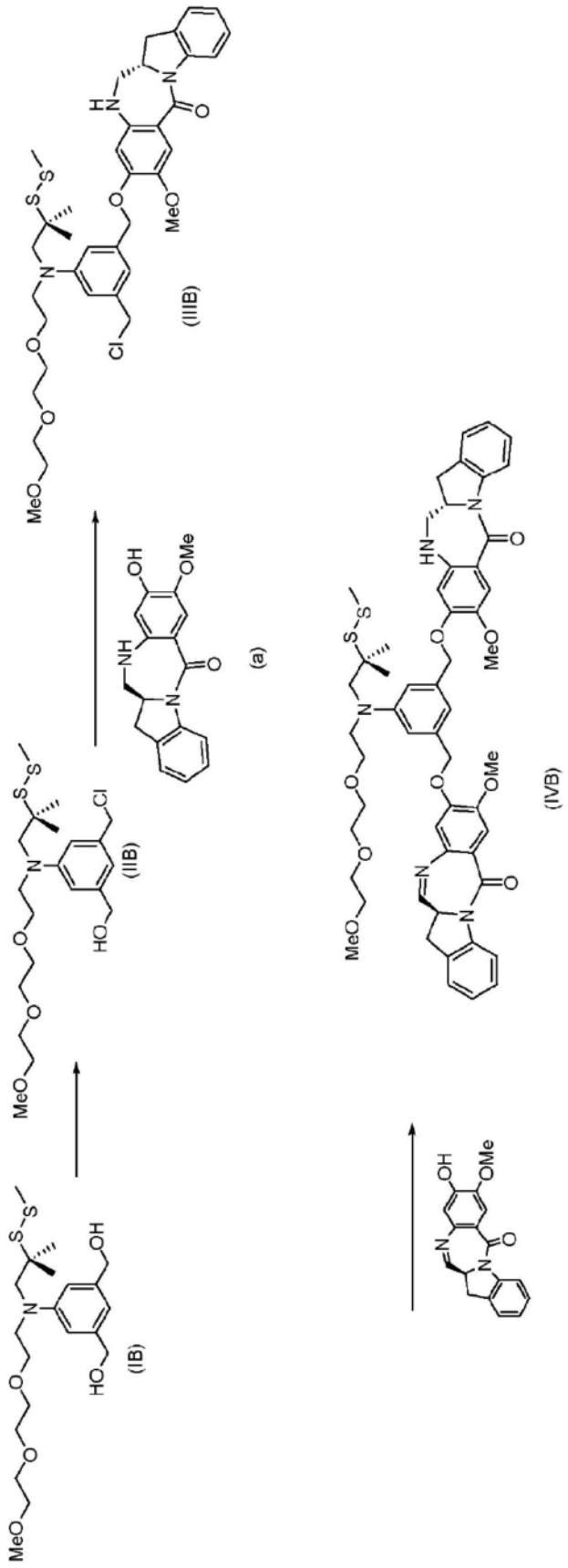


图11

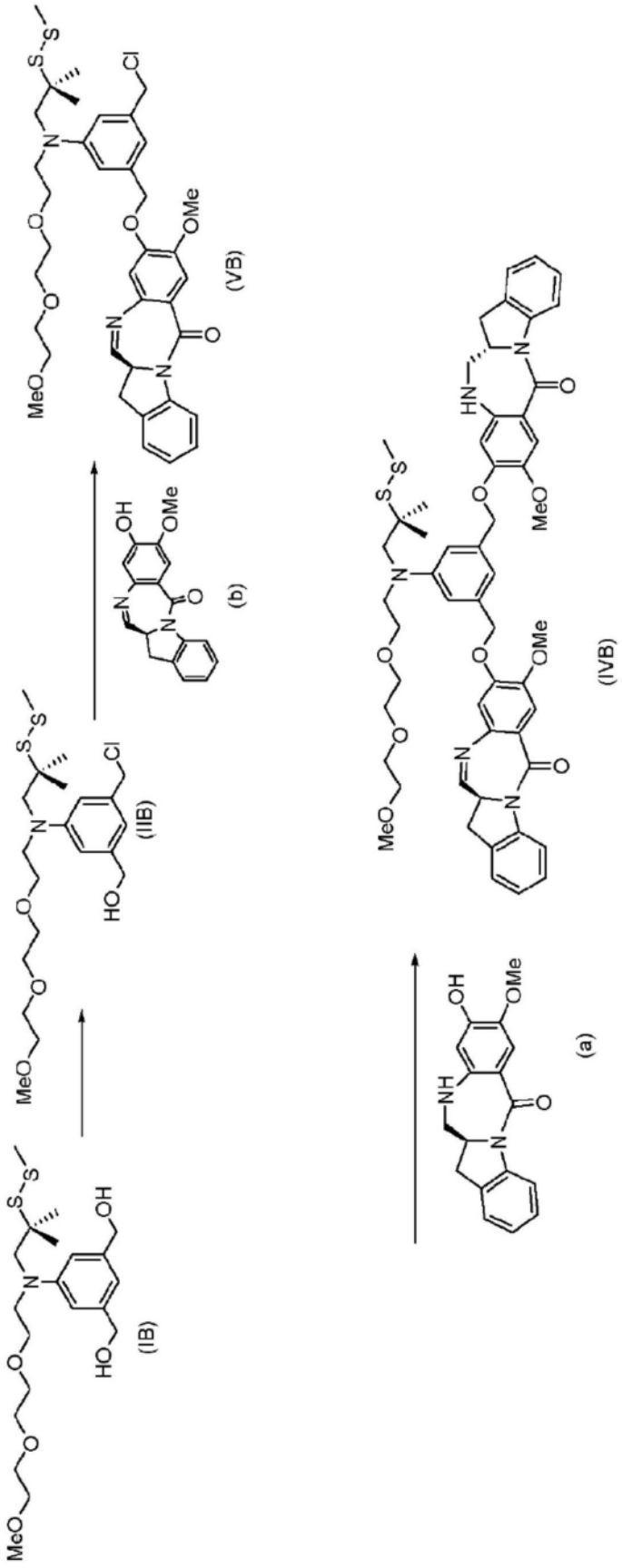


图12

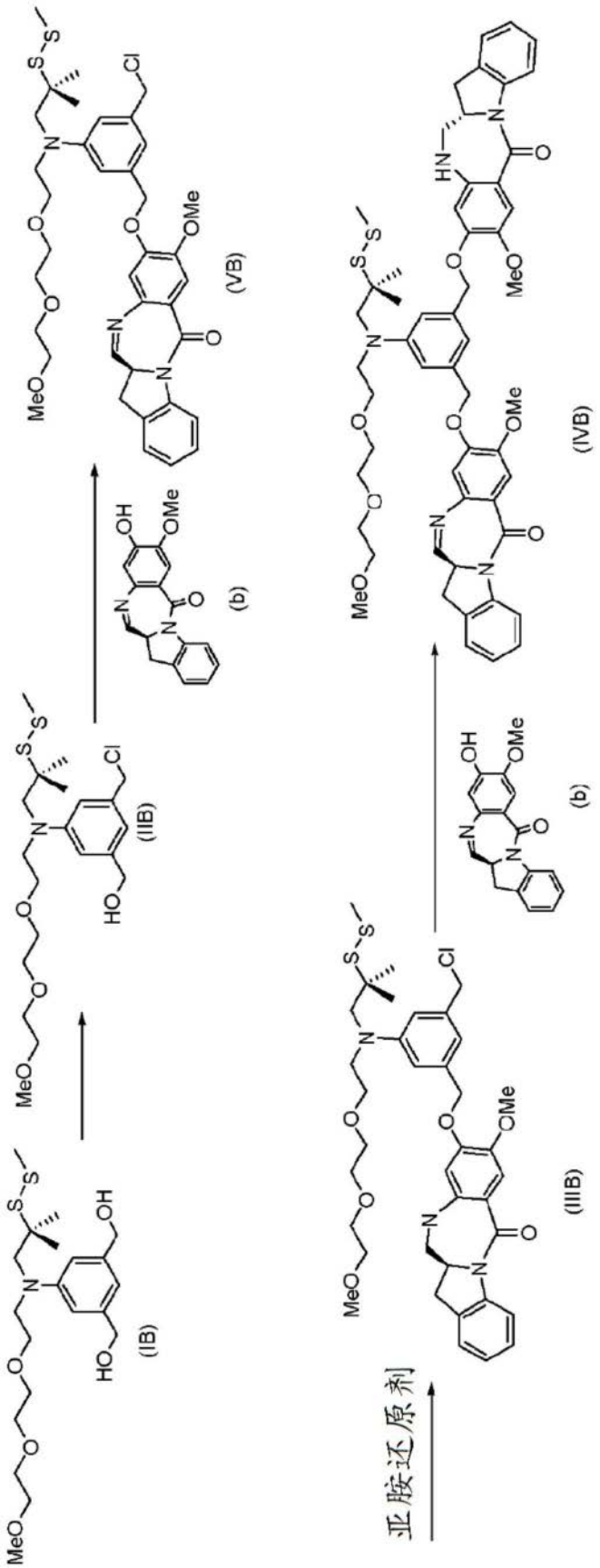


图13

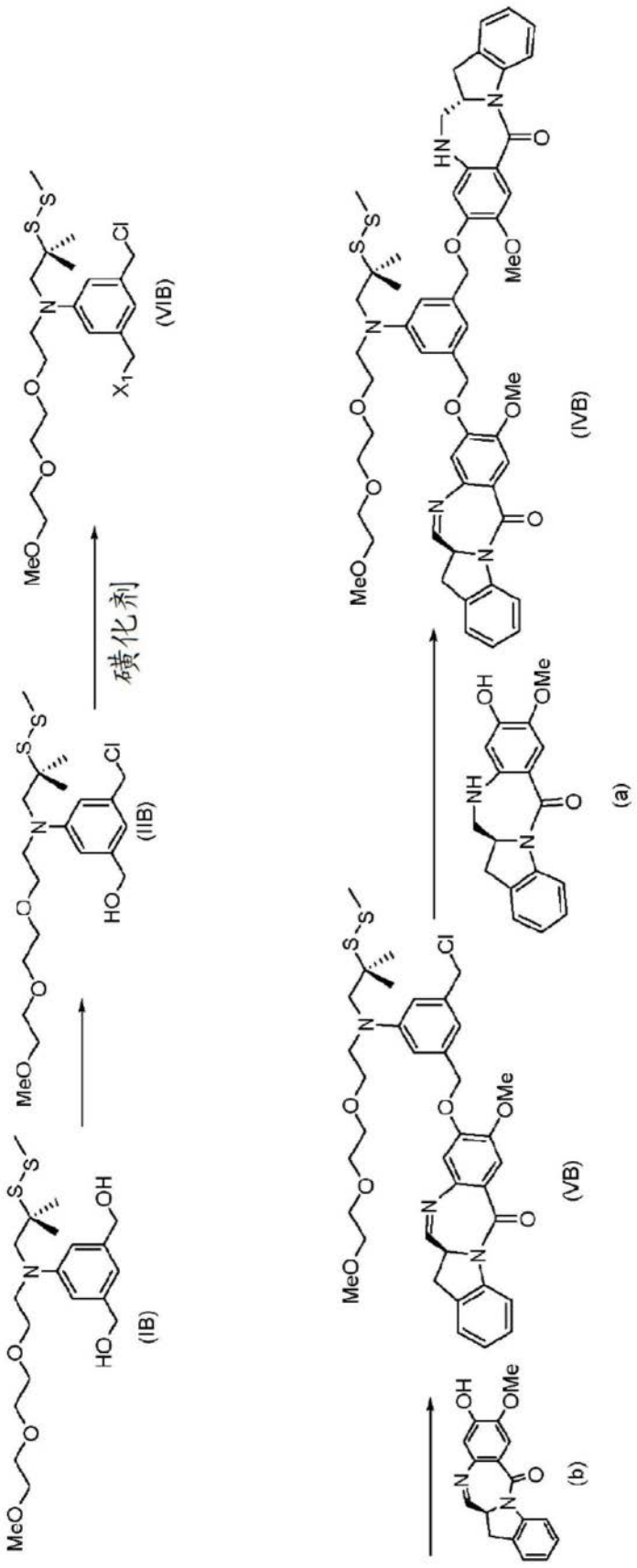


图14

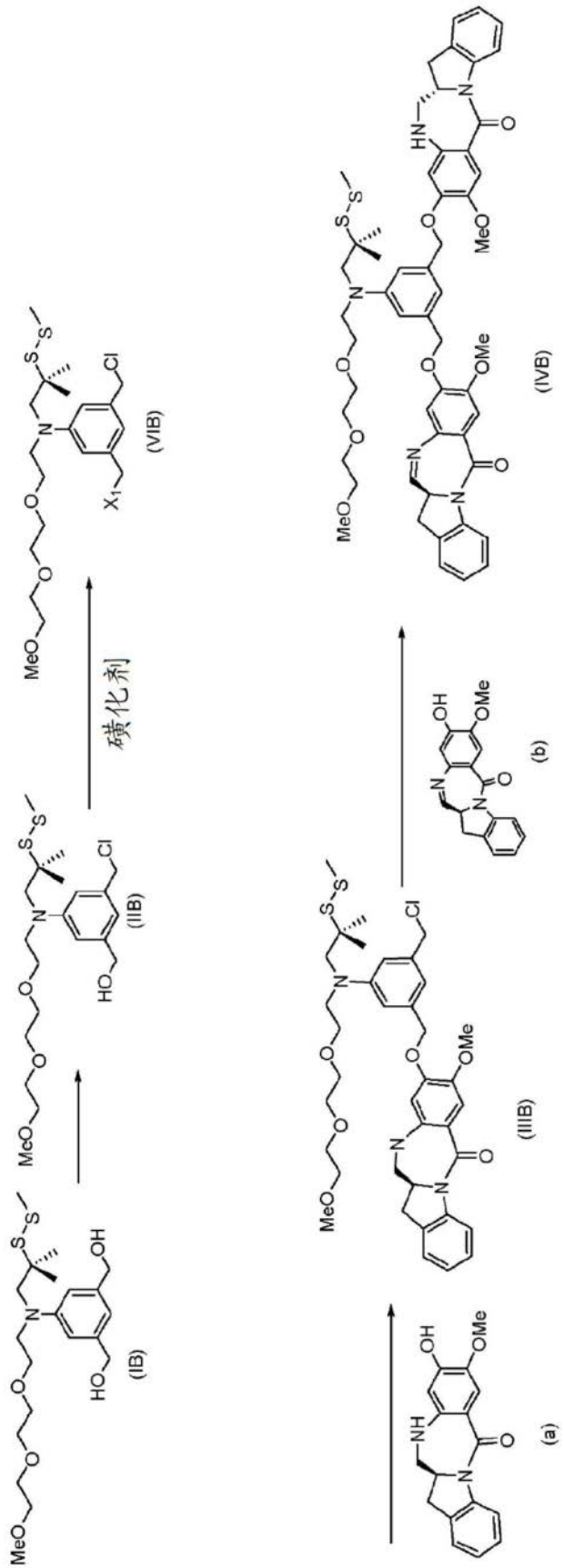


图15

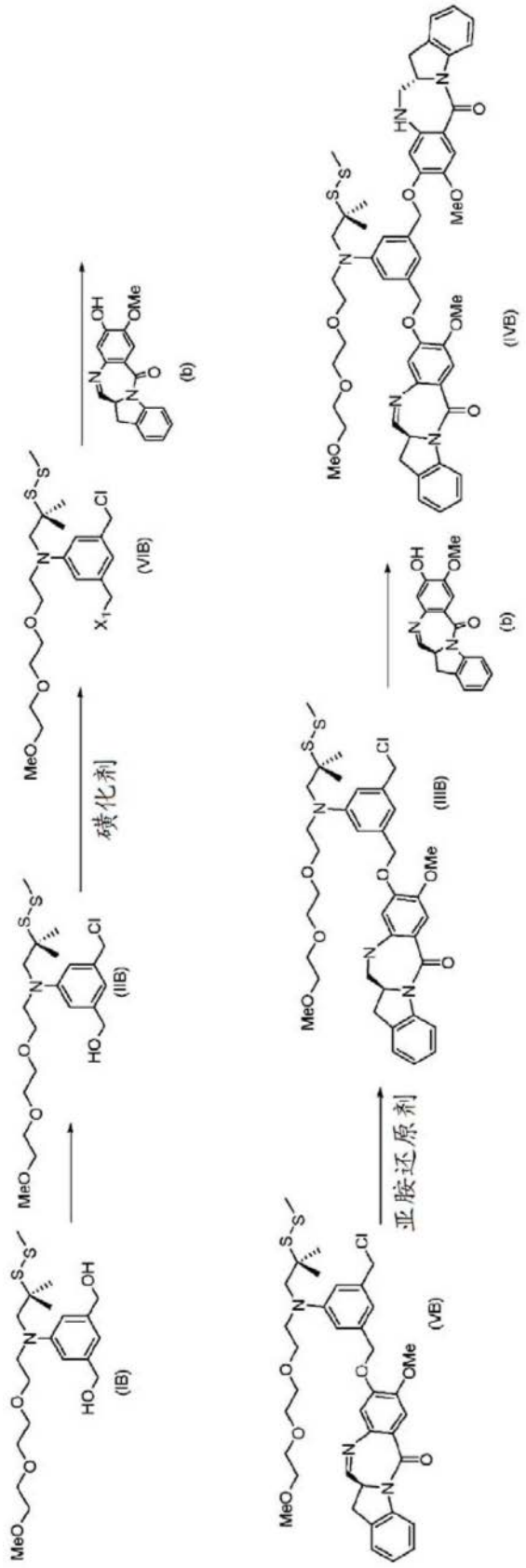


图16

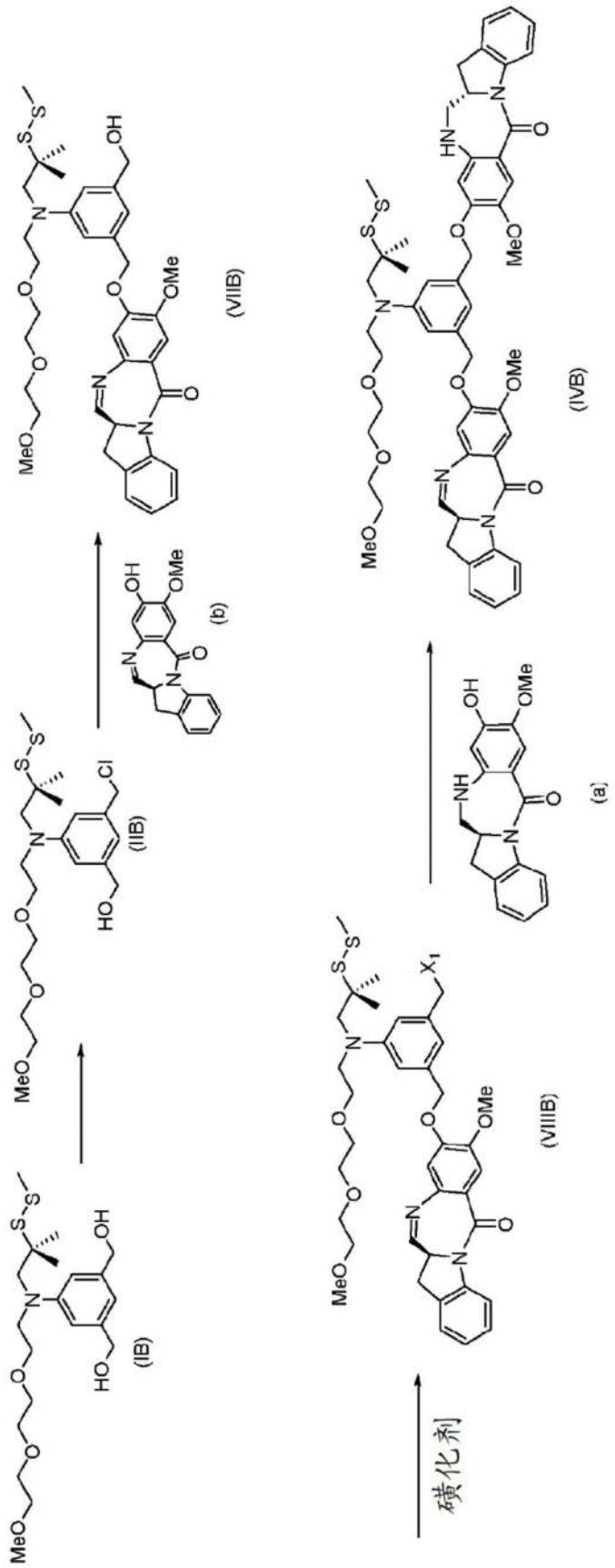


图17

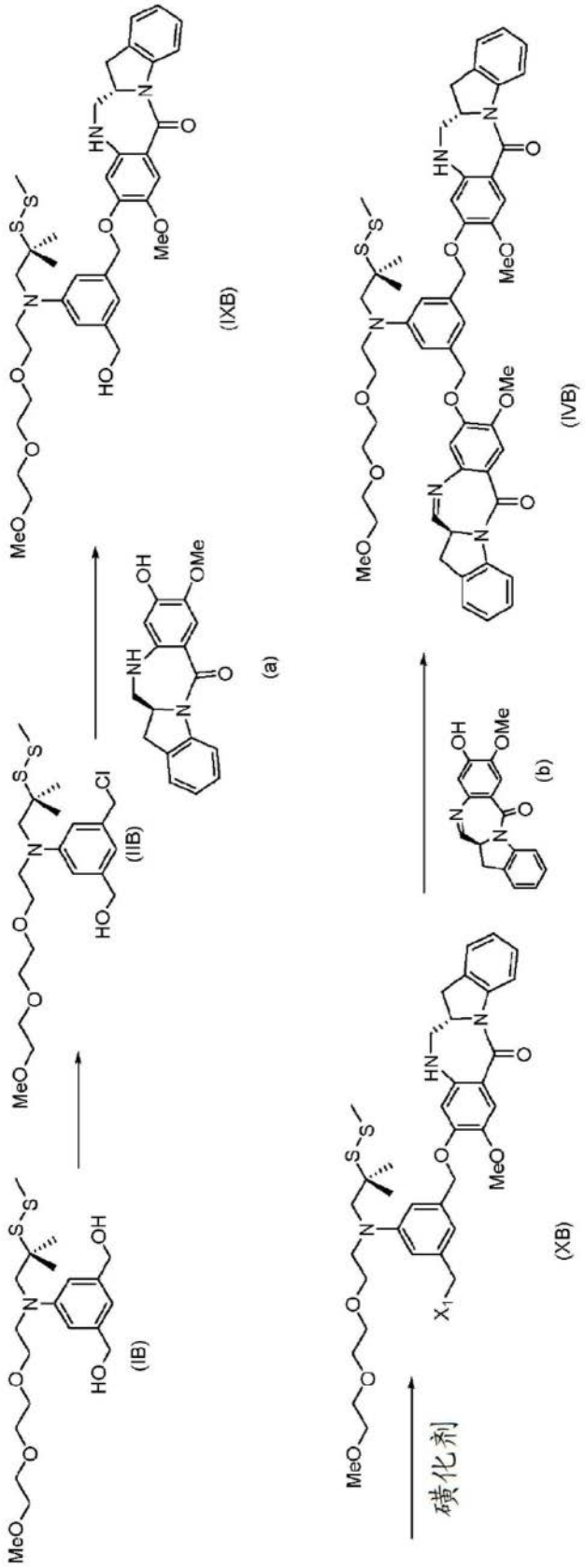


图18

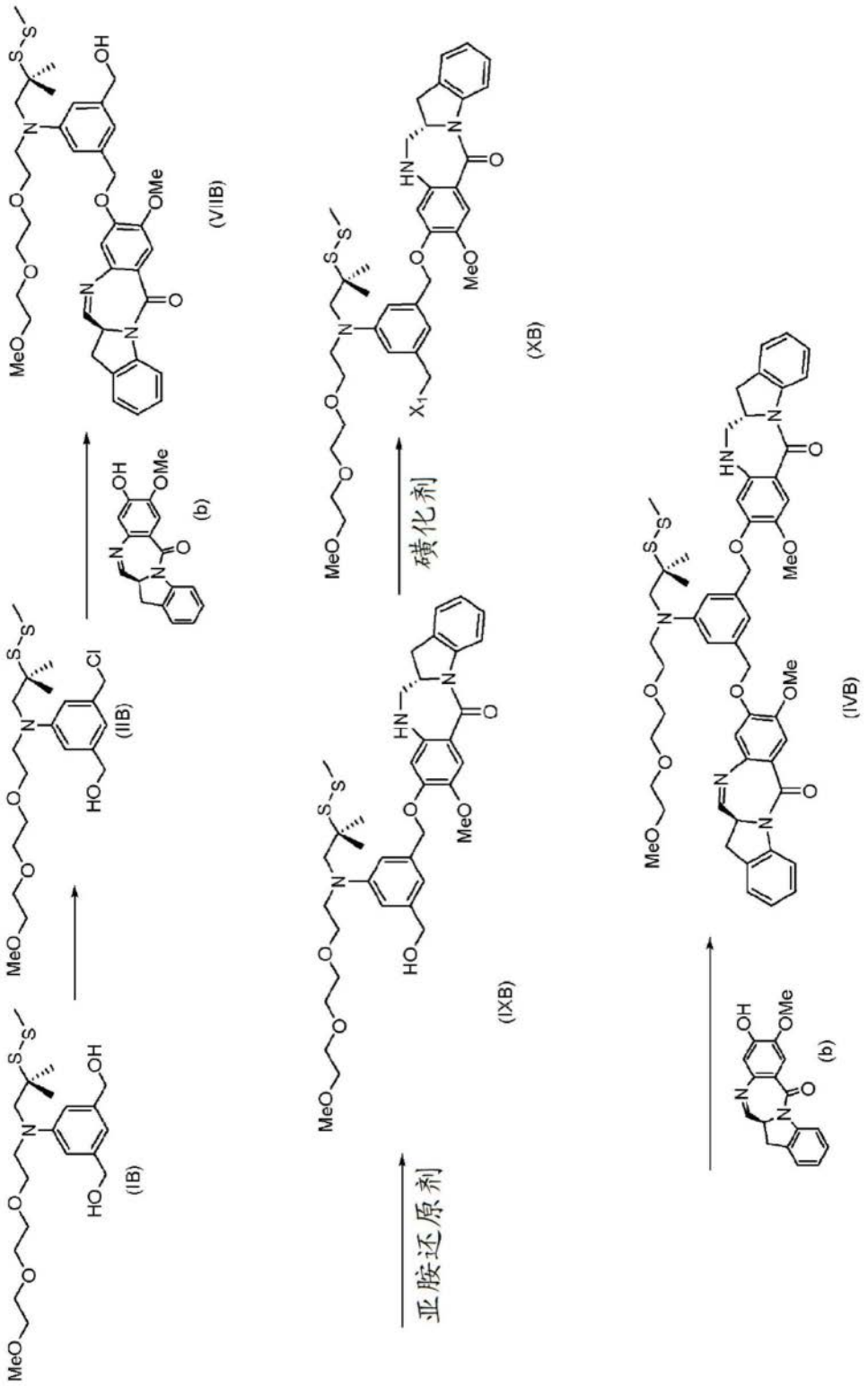


图19