(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118317946 A
(43)申请公布日 2024.07.09

(21)申请号 202280059305.2

(22)申请日 2022.07.11

(30)优先权数据
63/220,752 2021.07.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/073599 2022.07.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/288197 EN 2023.01.19

(71)申请人 因赛特公司
地址 美国特拉华州

(72)发明人 J·周 S·陈 Z·贾 P·刘
D·梅洛尼 Y·潘 N·苏 M·夏

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 205/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)

权利要求书9页 说明书63页 附图9页

(54)发明名称

用于制备巴瑞替尼的方法和中间体

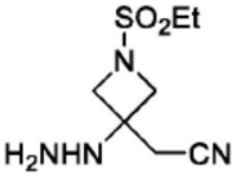
(57)摘要

本公开涉及用于制备巴瑞替尼、其盐以及相关合成中间体化合物及其盐的方法。

CN 118317946 A

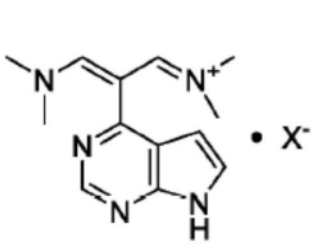
1.一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括:

使式3的化合物:

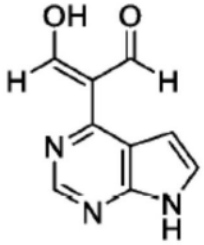


3,

或其盐与选自以下的试剂反应:(i)式2a的盐和(ii)式2b的化合物:



2a



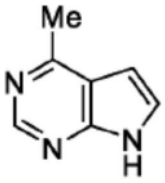
2b

其中X^-是抗衡阴离子。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述试剂是式2b的化合物。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中所述式2a的盐或其盐或所述式2b的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式1a的化合物:



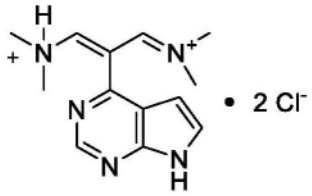
1a,

或其盐与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

4.如权利要求3所述的方法,其中所述维尔斯迈尔试剂通过包括使二甲基甲酰胺与氯化剂反应的方法来制备。

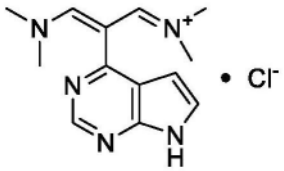
5.如权利要求4所述的方法,其中所述氯化剂选自草酰氯、磷酰氯、三光气、亚硫酰氯、硫酰氯和五氯化磷。

6.如权利要求3-5中任一项所述的方法,其中与所述维尔斯迈尔试剂反应的产物是式2d的盐:



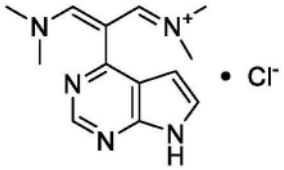
2d。

7.如权利要求6所述的方法,所述方法进一步包括使所述式2d的盐与碱反应以形成式2c的盐:



2c。

8.如权利要求3-5中任一项所述的方法,其中与所述维尔斯迈尔试剂反应的产物是式2c的盐:



2c。

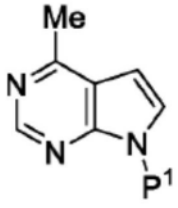
9.如权利要求8所述的方法,所述方法进一步包括使所述式2c的盐与式M^+X^-的盐反应以形成所述式2a的盐,其中:

M^+是抗衡阳离子;并且

X^-是除Cl^-以外的抗衡阴离子。

10.如权利要求3-9中任一项所述的方法,其中所述式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

使式1aP的化合物脱保护:

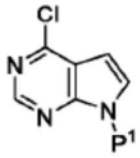


1aP

其中P^1是氨基保护基团。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述式1aP的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式2P的化合物:



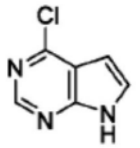
2P

与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应，

其中P^1是氨基保护基团。

12.如权利要求11所述的方法,其中所述式2P的化合物通过包括以下的方法来制备：

保护式12a的化合物：

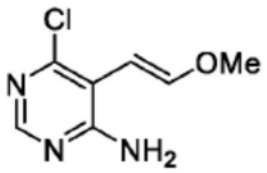


12a

以形成所述式2P的化合物。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述式12a的化合物通过包括以下的方法来制备：

使式11a的化合物：

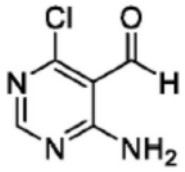


11a

或其盐与强酸反应。

14.如权利要求13所述的方法,其中所述式11a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备：

使式10a的化合物：

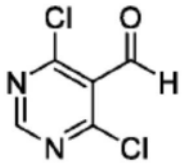


10a

或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻和碱反应。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述式10a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备：

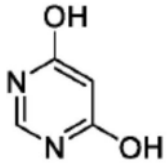
使式9a的化合物：



9a

与氨反应。

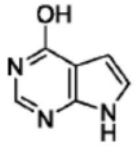
16.如权利要求15所述的方法,其中所述式9a的化合物通过包括以下的方法来制备:使式8a的化合物:



8a

与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

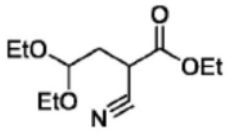
17.如权利要求12所述的方法,其中所述式12a的化合物通过包括以下的方法来制备:使式15a的化合物:



15a

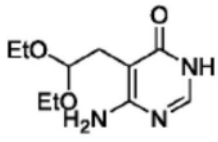
与氯化剂反应。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述式15a的化合物通过包括以下的方法来制备:(i)使式14a的化合物:



14a

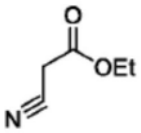
与乙酸甲脒和碱金属醇盐反应以产生式14aa的化合物:



14aa; 以及

(ii)使所述式14aa的化合物与强酸反应。

19.如权利要求18所述的方法,其中所述式14a的化合物通过包括以下的方法来制备:使式13a的化合物:

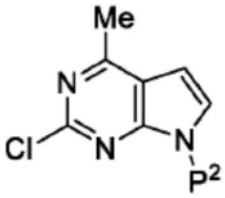


13a

与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠反应。

20.如权利要求3-9中任一项所述的方法,其中所述式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

使式23P的化合物还原:

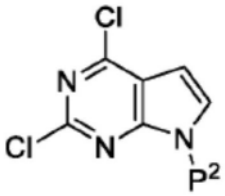


23P

其中P^2是氨基保护基团。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述式23P的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式22P的化合物:



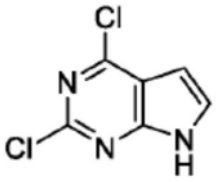
22P

与MeMgCl在格氏催化剂存在下反应,

其中P^2是氨基保护基团。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述式22P的化合物通过包括以下的方法来制备:

保护式22a的化合物:

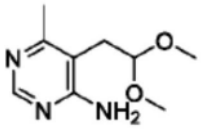


22a,

以形成所述式22P的化合物。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

使式18a的化合物:

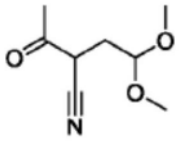


18a

与酸反应以形成所述式1a的化合物或其盐。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述式18a的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式17a的化合物:

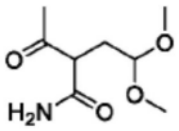


17a

与乙酸甲脒和原甲酸三乙酯反应以形成所述式18a的化合物。

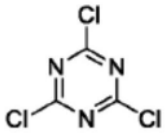
25.如权利要求24所述的方法,其中所述式17a的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式20a的化合物:



20a

与式21a的化合物:

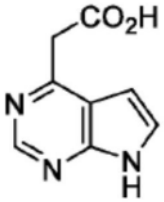


21a

反应以形成所述式17a的化合物。

26.如权利要求1或2所述的方法,其中所述式2a的盐或所述式2b的化合物通过包括以下的方法来制备:

使式5a的化合物:



5a,

或其盐与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

27.如权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述式3的化合物或其盐通过包括以下的方法来形成:

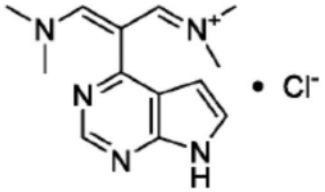
使式6的化合物：



6

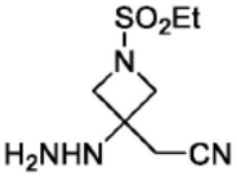
与肼反应。

28.一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括使式2c的盐：



2c，

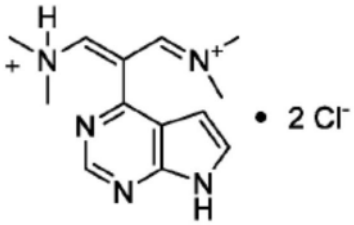
与式3的化合物反应：



3，

以形成所述巴瑞替尼或其盐。

29.如权利要求28所述的方法,其中所述式2c的盐通过包括以下的方法来制备:使式2d的盐

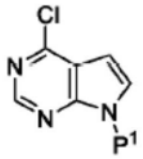


2d

与碱反应以形成所述式2c的盐。

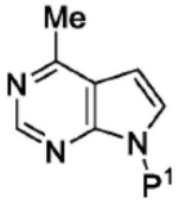
30.如权利要求29所述的方法,其中所述式2d的盐通过包括以下的方法来制备：

(a)使式2P的化合物：



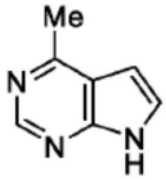
2P

与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以形成式1aP的化合物：



1aP

(b)使式1aP的化合物脱保护以形成式1a的化合物：



1a

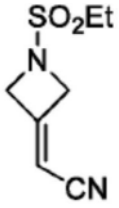
或其盐;以及

(c)使所述式1a的化合物或其盐与由二甲基甲酰胺和氯化剂形成的维尔斯迈尔试剂反应以形成所述式2d的盐；

其中P^1是氨基保护基团。

31.如权利要求28-30中任一项所述的方法,其中所述式3的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备：

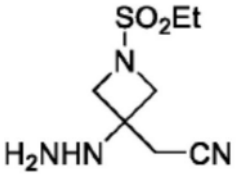
使式6的化合物：



6

与肼反应。

32.一种式3的化合物：



3，

或其盐。

33.一种制备如权利要求32所述的化合物或其盐的方法,所述方法包括：

使式6的化合物：



6

与肼反应。

用于制备巴瑞替尼的方法和中间体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年7月12日提交的美国临时申请号63/220,752的优先权,所述临时申请的内容整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于制备巴瑞替尼、其盐以及相关合成中间体化合物及其盐的方法。巴瑞替尼及其盐可用作蛋白酪氨酸激酶(JAK)的Janus激酶家族的抑制剂,用于治疗炎性疾病、骨髓增生性病症和其他疾病。

背景技术

[0004] 蛋白激酶(PK)是一组调控多种重要生物过程的酶,所述生物过程包括细胞生长、存活和分化、器官形成和形态发生、新血管形成、组织修复和再生等。蛋白激酶通过催化蛋白质(或底物)的磷酸化来发挥其生理功能,并由此在各种生物环境中调节底物的细胞活性。除了在正常组织/器官中发挥作用外,许多蛋白激酶还在包括癌症在内的许多人类疾病中发挥着更特殊的作用。蛋白激酶的一个子集(也称为致癌蛋白激酶)在失调时可导致肿瘤形成和生长,并且进一步促进肿瘤维持和进展(Blume-Jensen P.等人,Nature 2001,411(6835):355-365)。迄今为止,致癌蛋白激酶是癌症干预和药物开发中最大且最具吸引力的蛋白质靶标组之一。

[0005] 蛋白激酶可分类为受体型和非受体型。受体酪氨酸激酶(RTK)具有细胞外部分、跨膜结构域和细胞内部分,而非受体酪氨酸激酶完全位于细胞内。蛋白酪氨酸激酶(JAK)的Janus激酶家族属于非受体型酪氨酸激酶并且包括家族成员:JAK1(也称为Janus激酶-1)、JAK2(也称为Janus激酶-2)、JAK3(也称为Janus激酶,白细胞;JAKL;L-JAK和Janus激酶-3)和TYK2(也称为蛋白酪氨酸激酶2)。

[0006] 涉及JAK以及信号转导因子和转录激活因子(STAT)的途径参与多种细胞因子的信号传导。细胞因子是刺激几乎所有细胞类型的生物反应的低分子量多肽或糖蛋白。一般来说,细胞因子受体不具有内在酪氨酸激酶活性,并且因此需要受体相关激酶来传播磷酸化级联。JAK实现这种功能。细胞因子与其受体结合,导致受体二聚化,并且这使得JAK能够磷酸化彼此以及细胞因子受体内的特定酪氨酸基序。识别这些磷酸酪氨酸基序的STAT被募集至受体,并且然后自身被JAK依赖性酪氨酸磷酸化事件激活。激活后,STAT与受体解离、二聚化并易位至细胞核,以与特定DNA位点结合并改变转录(Scott,M.J.,C.J.Godshall等人(2002)."Jaks,STATs,Cytokines,and Sepsis."Clin Diagn Lab Immunol 9(6):1153-9)。

[0007] JAK家族在参与免疫反应的细胞增殖和功能的细胞因子依赖性调控中发挥作用。据信JAK/STAT途径并且特别是所有四种JAK家族成员在哮喘反应、慢性阻塞性肺病、支气管炎以及下呼吸道的其他相关炎性疾病的发病机制中起作用。此外,通过JAK激酶传导信号的多种细胞因子一直与上呼吸道的炎性疾病或疾患,诸如影响鼻和鼻窦的那些(例如鼻炎、鼻窦炎)相关联,无论其是否为典型过敏反应。JAK/STAT途径还涉及在眼睛的炎性疾病/疾患

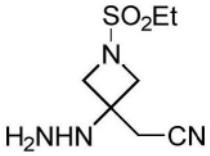
中起作用,包括但不限于虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎以及慢性过敏反应。因此,抑制JAK激酶可能在这些疾病的治疗性治疗中具有有益作用。

[0008] 在JAK激酶水平上阻断信号转导有望开发用于人类癌症的治疗。还设想抑制JAK在患有皮肤免疫病症(诸如特应性皮炎、斑秃、银屑病和皮肤过敏)的患者中具有治疗益处。因此,广泛寻求JAK抑制剂。例如,JAK抑制剂巴瑞替尼,{1-(乙基磺酰基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈在2009年3月10日提交的美国专利号8,158,616中进行了报道,所述专利以引用方式整体并入本文。

[0009] 鉴于对用于治疗与JAK抑制剂相关的病症的化合物的需求不断增长,需要巴瑞替尼、其盐以及与其相关的中间体的新的且更有效的途径。本文描述的方法和化合物有助于满足这些和其他需求。

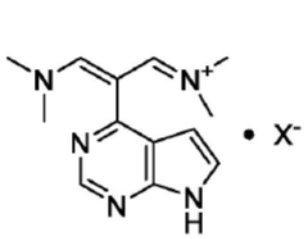
发明内容

[0010] 本公开尤其提供了制备巴瑞替尼的方法,所述方法包括使式3的化合物:

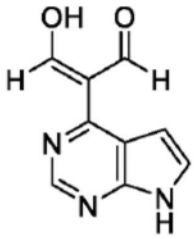
[0011] 

3,

[0012] 或其盐与选自(i)式2a的盐或其盐和(ii)式2b的化合物的试剂反应:

[0013] 

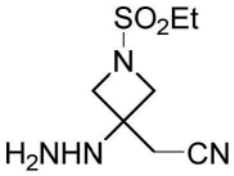
2a



2b

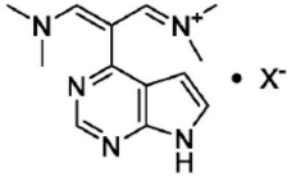
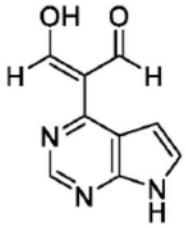
[0014] 其中X^-是抗衡阴离子。

[0015] 本公开还尤其提供了制备巴瑞替尼的方法,所述方法包括使式3的化合物:

[0016] 

3,

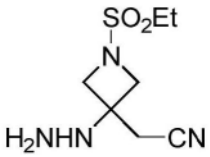
[0017] 或其盐与选自(i)式2a的盐和(ii)式2b的化合物的试剂反应:

[0018]  

2a 2b

[0019] 其中X^-是抗衡阴离子。

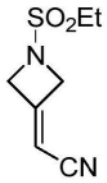
[0020] 本公开进一步提供了一种式3的化合物：

[0021] 

3，

[0022] 或其盐。

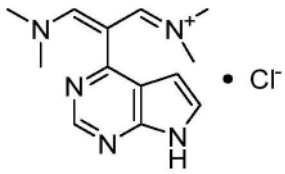
[0023] 本公开还提供了制备式3的化合物或其盐的方法，所述方法包括使式6的化合物：

[0024] 

6

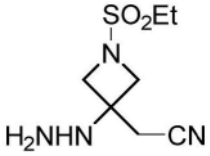
[0025] 与肼反应。

[0026] 本公开进一步提供了制备巴瑞替尼或其盐的方法，所述方法包括使式2c的盐：

[0027] 

2c，

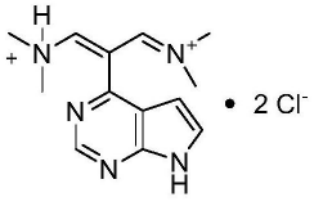
[0028] 与式3的化合物反应：

[0029] 

3，

[0030] 以形成巴瑞替尼或其盐。

[0031] 在一些实施方案中，式2c的盐通过包括以下的方法来制备：使式2d的盐：

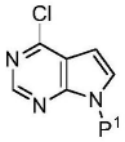
[0032] 

2d

[0033] 与碱反应以形成式2c的盐。

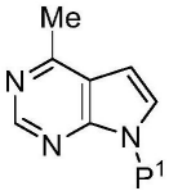
[0034] 在一些实施方案中,式2d的盐通过包括以下的方法来制备:

[0035] (a)使式2P的化合物:

[0036] 

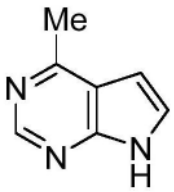
2P

[0037] 与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以形成式1aP的化合物:

[0038] 

1aP

[0039] (b)使式1aP的化合物脱保护以形成式1a的化合物:

[0040] 

1a

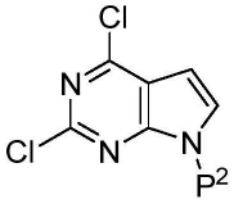
[0041] 或其盐;以及

[0042] (c)使式1a的化合物或其盐与由二甲基甲酰胺和氯化剂形成的维尔斯迈尔(Vilsmeier)试剂反应以形成式2d的盐;

[0043] 其中P^1是氨基保护基团。

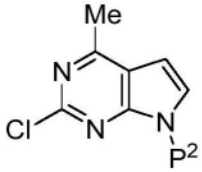
[0044] 在一些实施方案中,式2d的盐通过包括以下的方法来制备:

[0045] (a)使式22P的化合物:

[0046] 

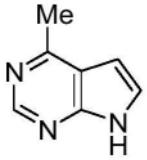
22P

[0047] 与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以形成式23P的化合物：

[0048] 

23P；

[0049] (b)使式23P的化合物还原以形成式1a的化合物：

[0050] 

1a

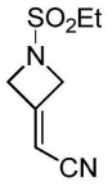
[0051] 或其盐;以及

[0052] (c)使式1a的化合物或其盐与由二甲基甲酰胺和氯化剂形成的维尔斯迈尔试剂反应以形成式2d的盐；

[0053] 其中P^2是氨基保护基团。

[0054] 在一些实施方案中,式3的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备：

[0055] 使式6的化合物：

[0056] 

6

[0057] 与肼反应。

[0058] 附图和下文的具体实施方式中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。

附图说明

[0059] 图1是化合物2d形式I的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0060] 图2是化合物2d形式I的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0061] 图3是化合物2d形式I的热重分析(TGA)热分析热谱图。

[0062] 图4是化合物2d形式II的XRPD图谱。

[0063] 图5是化合物2d形式II的DSC热谱图。

[0064] 图6是化合物2d形式II的TGA热谱图。

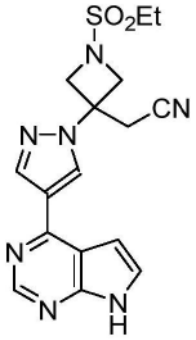
[0065] 图7是化合物2六氟磷酸盐的XRPD图谱。

[0066] 图8是化合物2六氟磷酸盐的DSC热谱图。

[0067] 图9是化合物2六氟磷酸盐的TGA热谱图。

具体实施方式

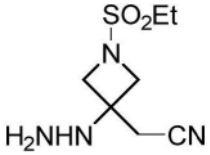
[0068] 本公开提供了制备巴瑞替尼,也称为{1-(乙基磺酰基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的方法,以及其方法中使用的中间体。巴瑞替尼具有以下结构:

[0069] 

化合物1。

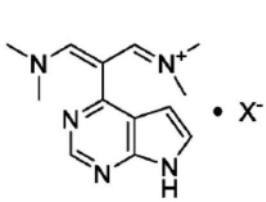
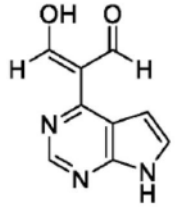
[0070] 巴瑞替尼在本公开中也称为化合物1。所述化合物和制备所述化合物的各种方法公开于2009年3月10日提交的美国专利号8,158,616中,所述专利以引用方式整体并入本文。

[0071] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括使式3的化合物:

[0072] 

3,

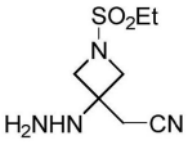
[0073] 或其盐与选自(i)式2a的盐或其盐和(ii)式2b的化合物的试剂反应:

[0074]  

2a 2b

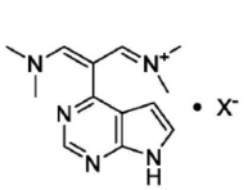
[0075] 其中X^-是抗衡阴离子。

[0076] 在一些实施方案中,本公开提供了一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括使式3的化合物:

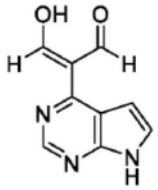
[0077] 

3,

[0078] 或其盐与选自(i)式2a的盐和(ii)式2b的化合物的试剂反应:

[0079] 

2a



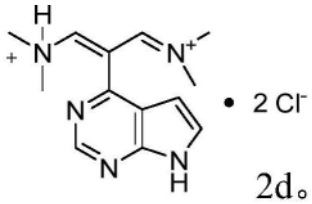
2b

[0080] 其中X^-是抗衡阴离子。

[0081] 在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1至约1.5摩尔当量的试剂((i)式2a的盐或其盐,或(ii)式2b的化合物)。在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1.25摩尔当量的试剂。在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1摩尔当量的试剂。

[0082] 在一些实施方案中,试剂((i)式2a的盐或其盐,或(ii)式2b的化合物)与式3的化合物或其盐的反应在溶剂组分中进行。溶剂组分可包含极性质子溶剂或极性非质子溶剂。在一些实施方案中,溶剂组分包含水。在一些实施方案中,溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,溶剂组分是乙醇。在一些实施方案中,溶剂组分包含二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,溶剂组分包含水、醇或其组合。

[0083] 在一些实施方案中,试剂是式2a的盐。在一些实施方案中,试剂是式2a的盐的盐(例如,式2a的盐的盐酸盐)。在一些实施方案中,试剂是式2a的盐的盐酸盐。在一些实施方案中,式2a的盐的盐酸盐是式2d的盐:

[0084] 

2d。

[0085] 在一些实施方案中,X^-选自Cl^-、Br^-、I^-、BF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-和ClO_4^-。在一些实施方案中,X^-选自Cl^-、BF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-和ClO_4^-。在一些实施方案中,X^-是BF_4^-。在一些实施方案中,X^-是PF_6^-。在一些实施方案中,X^-是AsF_6^-。在一些实施方案中,X^-是SbF_6^-。在一些实施方案中,X^-是ClO_4^-。在一些实施方案中,X^-是Cl^-。

[0086] 在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1至约2摩尔当量的试剂(其是式2d的盐)。在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1.5摩尔当量的试剂。在一些实施方案中,相对于式3的化合物或其盐,使用约1摩尔当量的试剂。

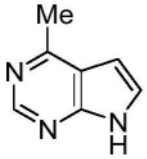
[0087] 在一些实施方案中,试剂((i)式2a的盐或其盐,或(ii)式2b的化合物)与式3的化

合物或其盐的反应在溶剂组分中进行。溶剂组分可包含极性质子溶剂或极性非质子溶剂。在一些实施方案中,溶剂组分包含水。在一些实施方案中,溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH的化合物。在一些实施方案中,溶剂组分是乙醇。在一些实施方案中,溶剂组分包含二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,溶剂组分包含水、醇或其组合。

[0088] 在一些实施方案中,试剂是式2b的化合物。在一些实施方案中,式2b的化合物通过包括使式2a的盐或式2c的盐或其盐与碱反应的方法来制备。在一些实施方案中,式2a的盐或式2c的盐或其盐与碱的反应在包含水的溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式2a的盐或式2c的盐或其盐的反应所存在的碱是强碱。在一些实施方案中,用于式2a的盐或式2c的盐或其盐的反应所存在的碱是氢氧化物。在一些实施方案中,用于式2a的盐或式2c的盐或其盐的反应所存在的碱是碱金属氢氧化物。在一些实施方案中,用于式2a的盐或式2c的盐或其盐的反应所存在的碱是氢氧化钠。在一些实施方案中,相对于式2a的盐或式2c的盐或其盐,使用约10至约15摩尔当量的碱。在一些实施方案中,相对于式2a的盐或式2c的盐或其盐,使用约12摩尔当量的碱。在一些实施方案中,式2a的盐或式2c的盐或其盐与碱的反应在约-10℃至约60℃的温度下进行。在一些实施方案中,温度是约0℃至室温。在一些实施方案中,温度是约40℃至约60℃。在一些实施方案中,温度是0℃至室温,然后加热至约40℃至约60℃。

[0089] 在一些实施方案中,式2a的盐或其盐或式2b的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0090] 使式1a的化合物:

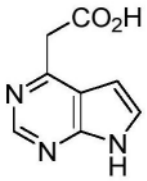
[0091] 

1a,

[0092] 或其盐与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

[0093] 在一些实施方案中,式2a的盐或其盐或式2b的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0094] 使式5a的化合物:

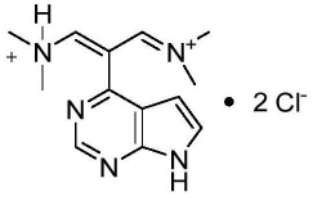
[0095] 

5a,

[0096] 或其盐与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

[0097] 在一些实施方案中,式5a的化合物是盐。在一些实施方案中,式5a的化合物是钠盐。

[0098] 在一些实施方案中,式2a的盐或其盐(或可替代地,式5a的化合物或其盐)与维尔斯迈尔试剂反应的产物是式2d的盐:

[0099] 

2d。

[0100] 在一些实施方案中,式2d的盐是结晶的。在一些实施方案中,式2d的盐的结晶形式是形式I。

[0101] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1所示的XRPD图谱。形式I可具有基本上如图2所描绘的DSC热谱图。在一些实施方案中,形式I具有基本上如图3所描绘的TGA热谱图。

[0102] 在一些实施方案中,形式I具有至少一个以2θ(±0.2度)表示的选自7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3和27.9度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有至少两个以2θ(±0.2度)表示的选自7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3和27.9度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有至少三个以2θ(±0.2度)表示的选自7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3和27.9度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有至少四个以2θ(±0.2度)表示的选自7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3和27.9度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有以2θ(±0.2度)表示的在7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3和27.9度处的特征性XRPD峰。

[0103] 在一些实施方案中,形式I在DSC热谱图中具有吸热峰,其中起始温度(±3℃)为56℃并且最大值为101℃。

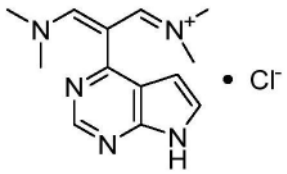
[0104] 在一些实施方案中,式2d的盐的结晶形式是形式II。在一些实施方案中,形式II具有基本上如图4所示的XRPD图谱。在一些实施方案中,形式II具有基本上如图5所描绘的DSC热谱图。在一些实施方案中,形式II具有基本上如图6所描绘的TGA热谱图。

[0105] 在一些实施方案中,形式II具有至少一个以2θ(±0.2度)表示的选自7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7和29.1度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式II具有至少两个以2θ(±0.2度)表示的选自7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7和29.1度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式II具有至少三个以2θ(±0.2度)表示的选自7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7和29.1度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式II具有至少四个以2θ(±0.2度)表示的选自7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7和29.1度的XRPD峰。在一些实施方案中,形式II具有以2θ(±0.2度)表示的在7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、

21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7和29.1度处的特征性XRPD峰。

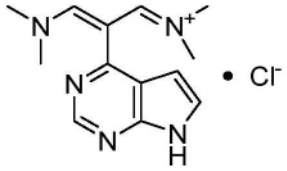
[0106] 在一些实施方案中,形式II在DSC热谱图中具有吸热峰,其中起始温度(±3℃)为47℃并且最大值为99℃。

[0107] 在一些实施方案中,制备式2a的盐的方法进一步包括使式2d的盐与碱反应以形成式2c的盐:

[0108] 

2c。

[0109] 在一些实施方案中,式2a的盐或其盐(或可替代地,式5a的化合物或其盐)与维尔斯迈尔试剂反应的产物是式2c的盐(其是式2a的盐,其中X-是Cl^-):

[0110] 

2c。

[0111] 在一些实施方案中,制备式2a的盐的方法进一步包括使式2c的盐与式M^+X^-的盐反应以形成式2a的盐,其中:

[0112] M^+是抗衡阳离子;并且

[0113] X^-是除Cl^-以外的抗衡阴离子。

[0114] 在一些实施方案中,M^+是碱金属抗衡阳离子。在一些实施方案中,M^+是Li^+、Na^+或K^+。在一些实施方案中,M^+是Na^+。在一些实施方案中,X^-选自Br^-、I^-、BF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-和ClO_4^-。在一些实施方案中,X^-选自BF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-和ClO_4^-。在一些实施方案中,X^-是BF_4^-。在一些实施方案中,X^-是PF_6^-。在一些实施方案中,X^-是AsF_6^-。在一些实施方案中,X^-是SbF_6^-。在一些实施方案中,X^-是ClO_4^-。

[0115] 在一些实施方案中,用于本文所述的任何反应中的维尔斯迈尔试剂通过包括使二甲基甲酰胺与氯化剂反应的方法来制备。在一些实施方案中,氯化剂选自草酰氯、磷酰氯、三光气、亚硫酰氯、硫酰氯和五氯化磷。在一些实施方案中,氯化剂选自草酰氯、磷酰氯和三光气。在一些实施方案中,氯化剂是草酰氯。在一些实施方案中,氯化剂是磷酰氯。在一些实施方案中,氯化剂是三光气。

[0116] 在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约1至约5摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约1至约4摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约1至约3摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约1摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a

或5a的化合物或其盐,使用约2摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约3摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约4摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约5摩尔当量的用于与二甲基甲酰胺的反应所存在的氯化剂。

[0117] 在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约10至约25摩尔当量的用于与氯化剂的反应所存在的二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约10至约20摩尔当量的用于与氯化剂的反应所存在的二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约10至约15摩尔当量的用于与氯化剂的反应所存在的二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,相对于式1a或5a的化合物或其盐,使用约11至约14摩尔当量的用于与氯化剂的反应所存在的二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,相对于式1a的化合物或其盐,使用约11至约13摩尔当量的用于与氯化剂的反应所存在的二甲基甲酰胺。

[0118] 在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂的制备在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于维尔斯迈尔试剂的制备所存在的溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于维尔斯迈尔试剂的制备所存在的溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于维尔斯迈尔试剂的制备所存在的溶剂组分包含乙腈、二甲基甲酰胺或其组合。

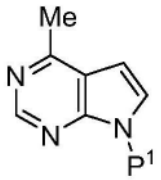
[0119] 在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约-10℃至约60℃之间的温度下制备。在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约-10℃至约30℃之间的温度下制备。在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约-10℃至约室温之间的温度下制备。在一些实施方案中,温度是约0℃至约室温。在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约室温至约60℃之间的温度下制备。在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约30℃至约70℃、约40℃至约70℃、约30℃至约60℃或约40℃至约60℃之间的温度下制备。在一些实施方案中,维尔斯迈尔试剂在介于约75℃至约80℃、80℃至90℃或85℃至90℃之间的温度下制备。

[0120] 在一些实施方案中,式1a或5a的化合物或其盐与维尔斯迈尔试剂的反应在约40℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式1a或5a的化合物或其盐与维尔斯迈尔试剂的反应在约70℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式1a或5a的化合物或其盐与维尔斯迈尔试剂的反应在约40℃至约60℃的温度下进行。

[0121] 在一些实施方案中,式1a的化合物或其盐是盐酸盐。

[0122] 在一些实施方案中,式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0123] 使式1aP的化合物脱保护:

[0124] 

1aP

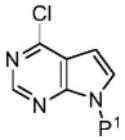
[0125] 其中P^1是氨基保护基团。

[0126] 在一些实施方案中,P^1选自$(R^1)_3Si$,其中R^1是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^1是甲

基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基。在一些实施方案中，P^1是叔丁基二甲基甲硅烷基。在一些实施方案中，P^1是三甲基甲硅烷基。在一些实施方案中，脱保护通过使式1aP的化合物与碱反应来进行。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的碱是氢氧化物碱。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的碱是氢氧化铵。在一些实施方案中，脱保护在溶剂组分中进行。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中，用于使式1aP的化合物脱保护所存在的溶剂组分包含甲醇。

[0127] 在一些实施方案中，式1aP的化合物通过包括以下的方法来制备：

[0128] 使式2P的化合物：

[0129] 

2P

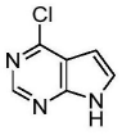
[0130] 与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应，

[0131] 其中P^1是氨基保护基团。

[0132] 在一些实施方案中，格氏催化剂是铁催化剂。在一些实施方案中，铁催化剂是乙酰丙酮铁(III)。在一些实施方案中，相对于式2P的化合物，使用约1至约2摩尔当量的MeMgBr。在一些实施方案中，相对于式2P的化合物，使用约1％至约10％摩尔当量的格氏催化剂。在一些实施方案中，式2P的化合物与MeMgBr的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中，用于式2P的化合物与MeMgBr的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中，用于式2P的化合物与MeMgBr的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。在一些实施方案中，式2P的化合物与MeMgBr的反应在约-10℃至约30℃的温度下进行。

[0133] 在一些实施方案中，式2P的化合物通过包括以下的方法来制备：

[0134] 保护式12a的化合物：

[0135] 

12a

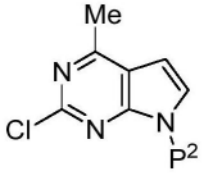
[0136] 以形成式2P的化合物。

[0137] 在一些实施方案中，保护包括使式12a的化合物与碱金属氢化物和P^1-Y反应，其中Y是卤基。在一些实施方案中，P^1-Y是$(R^1)_3Si$-Y，其中Y是卤基且R^1是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，P^1是$(R^1)_3Si$，其中R^1是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^1是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基。在一些实施方案中，P^1是叔丁基二甲基甲硅烷基。在一些实施方案中，碱金属氢化物是氢化钠。在一些实施方案中，相对于式12a的化合物，使用约1至约2摩尔当量的碱金属氢化物。在一些实施方案中，相对于式12a的化合物，使用约1至约2摩尔当量的P^1-Y。在

一些实施方案中,式12a的化合物与碱金属氢化物和P^1-Y的反应在约-10℃至约20℃的温度下进行。在一些实施方案中,式12a的化合物与碱金属氢化物和P^1-Y的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式12a的化合物与碱金属氢化物和P^1-Y的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式12a的化合物与碱金属氢化物和P^1-Y的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0138] 在一些实施方案中,式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0139] 使式23P的化合物还原:

[0140] 

23P

[0141] 以形成式1a的化合物或其盐;

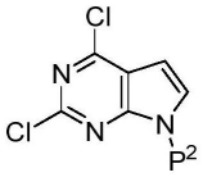
[0142] 其中P^2是氨基保护基团。注意,由还原产生的HCl导致保护基团P^2的去除。

[0143] 在一些实施方案中,式23P的化合物的还原通过包括使式23P的化合物与氢气在催化剂存在下反应的方法来完成。例如,用于式23P的化合物与氢气的反应所存在的催化剂是碳载Pd^0。在一些实施方案中,相对于式23P的化合物,催化剂的量是约5重量%至约15重量%。在一些实施方案中,式23P的化合物与氢和催化剂的反应在约40℃至约70℃的温度下进行。在一些实施方案中,式23P的化合物与氢和催化剂的反应在约50℃至约60℃的温度下进行。在一些实施方案中,式23P的化合物与氢和催化剂的反应在约50℃至约55℃的温度下进行。在一些实施方案中,式23P的化合物与氢气和催化剂的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式23P的化合物与氢和催化剂的反应所存在的溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中,用于式23P的化合物与氢和催化剂的反应所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,用于式23P的化合物与氢和催化剂的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于式23P的化合物与氢和催化剂的反应所存在的溶剂组分包含甲醇。

[0144] 在一些实施方案中,式1a的化合物或其盐是盐酸盐。

[0145] 在一些实施方案中,式23P的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0146] 使式22P的化合物:

[0147] 

22P

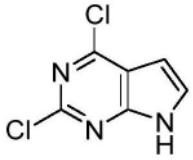
[0148] 与MeMgCl在格氏催化剂存在下反应,

[0149] 其中P^2是氨基保护基团。

[0150] 在一些实施方案中,格氏催化剂是铁催化剂。在一些实施方案中,铁催化剂是乙酰丙酮铁(III)。在一些实施方案中,相对于式22P的化合物,使用约1至约2摩尔当量的MeMgCl。在一些实施方案中,相对于式22P的化合物,使用约1%至约10%摩尔当量的格氏催化剂。在一些实施方案中,式22P的化合物与MeMgCl的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式22P的化合物与MeMgCl的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式22P的化合物与MeMgCl的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。在一些实施方案中,式22P的化合物与MeMgCl的反应在约-10℃至约30℃的温度下进行。

[0151] 在一些实施方案中,式22P的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0152] 保护式22a的化合物:

[0153] 

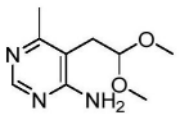
22a,

[0154] 以形成式22P的化合物。

[0155] 在一些实施方案中,保护包括使式22a的化合物与碱金属氢化物和P^2-Y反应,其中Y是卤基。在一些实施方案中,P^2是$(R^1)_3Si$,其中R^1是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^1是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基。在一些实施方案中,P^2是叔丁基二甲基甲硅烷基。在一些实施方案中,碱金属氢化物是氢化钠。在一些实施方案中,相对于式22a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的碱金属氢化物。在一些实施方案中,相对于式22a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的P^2-Y。在一些实施方案中,式22a的化合物与碱金属氢化物和P^2-Y的反应在约-10℃至约20℃的温度下进行。在一些实施方案中,式22a的化合物与碱金属氢化物和P^2-Y的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式22a的化合物与碱金属氢化物和P^2-Y的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式22a的化合物与碱金属氢化物和P^2-Y的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0156] 在一些实施方案中,式1a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0157] 使式18a的化合物:

[0158] 

18a

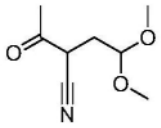
[0159] 与酸反应以形成式1a的化合物或其盐。

[0160] 在一些实施方案中,用于式18a的化合物的反应所存在的酸是强酸。在一些实施方案中,用于式18a的化合物的反应所存在的酸是盐酸。在一些实施方案中,式18a的化合物与酸的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中,用于式18a的化合物与酸的反应所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,用于式18a的

化合物与酸的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于式18a的化合物与酸的反应所存在的溶剂组分包含异丙醇。

[0161] 在一些实施方案中,式18a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0162] 使式17a的化合物:

[0163] 

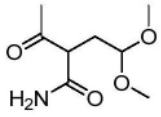
17a

[0164] 与乙酸甲脒和原甲酸三乙酯反应以形成式18a的化合物或其盐。

[0165] 在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约10至约15摩尔当量的乙酸甲脒。在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约10、约11、约12、约13、约14或约15摩尔当量的乙酸甲脒。在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约12摩尔当量的乙酸甲脒。在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约6至约10摩尔当量的原甲酸三乙酯。在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约6、约7、约8、约9或约10摩尔当量的原甲酸三乙酯。在一些实施方案中,相对于式17a的化合物,使用约8摩尔当量的原甲酸三乙酯。在一些实施方案中,式17a的化合物与乙酸甲脒和原甲酸三乙酯的反应在约100℃至约150℃的温度下进行。在一些实施方案中,温度是约110℃至约120℃。在一些实施方案中,式17a的化合物与乙酸甲脒和原甲酸三乙酯的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中,极性质子溶剂包含醇。在一些实施方案中,极性质子溶剂包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,极性质子溶剂包含1-丁醇。

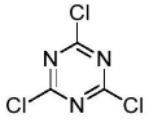
[0166] 在一些实施方案中,式17a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0167] 使式20a的化合物:

[0168] 

20a

[0169] 与式21a的化合物:

[0170] 

21a

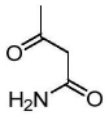
[0171] 反应以形成式17a的化合物。

[0172] 在一些实施方案中,相对于式20a的化合物,使用约0.4至约1摩尔当量的式21a的化合物。在一些实施方案中,式20a的化合物与式21a的化合物的反应在室温下进行。在一些实施方案中,式20a的化合物与式21a的化合物的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式20a的化合物与式21a的化合物的反应

所存在的溶剂组分包含二甲基甲酰胺。

[0173] 在一些实施方案中,式20a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0174] 使式19a的化合物:

[0175] 

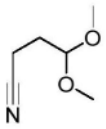
19a

[0176] 与溴-1,1-二甲氧基乙烷和碱反应以形成式20a的化合物。

[0177] 在一些实施方案中,用于式19a的化合物与溴-1,1-二甲氧基乙烷的反应所存在的碱是碱金属碳酸盐。在一些实施方案中,用于式19a的化合物与溴-1,1-二甲氧基乙烷的反应所存在的碱是碳酸铯。在一些实施方案中,相对于式19a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的碱。在一些实施方案中,相对于式19a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的溴-1,1-二甲氧基乙烷。在一些实施方案中,式19a的化合物与溴-1,1-二甲氧基乙烷的反应在约70℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式19a的化合物与溴-1,1-二甲氧基乙烷的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式19a的化合物与溴-1,1-二甲氧基乙烷的反应所存在的溶剂组分包含二甲基甲酰胺。

[0178] 在一些实施方案中,式17a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0179] 使式16a的化合物:

[0180] 

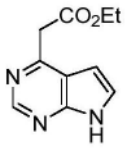
16a

[0181] 与乙酸乙酯和碱反应以形成式17a的化合物。

[0182] 在一些实施方案中,用于式16a的化合物与乙酸乙酯的反应所存在的碱是碱金属醇盐。在一些实施方案中,用于式16a的化合物与乙酸乙酯的反应所存在的碱是叔丁醇钾。在一些实施方案中,相对于式16a的化合物,使用约1至约3摩尔当量的碱。在一些实施方案中,相对于式16a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的乙酸乙酯。在一些实施方案中,相对于式16a的化合物,使用约2摩尔当量的碱。在一些实施方案中,式16a的化合物与乙酸乙酯和碱的反应在室温下进行。在一些实施方案中,式16a的化合物与乙酸乙酯和碱的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式16a的化合物与乙酸乙酯的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式16a的化合物与乙酸乙酯的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0183] 在一些实施方案中,式5a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0184] 使式27a的化合物:

[0185] 

27a

[0186] 在碱存在下在水中水解。

[0187] 在一些实施方案中,用于式27a的化合物的水解所存在的碱是碱金属氢氧化物。在一些实施方案中,用于式27a的化合物的水解所存在的碱是氢氧化钠。在一些实施方案中,相对于式27a的化合物,使用约1至约2摩尔当量的碱。在一些实施方案中,相对于式27a的化合物,使用约1.5摩尔当量的碱。在一些实施方案中,式27a的化合物的水解在室温下进行。在一些实施方案中,式27a的化合物的水解在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式27a的化合物的水解所存在的溶剂组分包含四氢呋喃、丙酮或其组合。

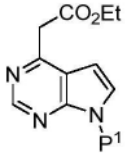
[0188] 在一些实施方案中,式5a的化合物或其盐是式5a的化合物的钠盐。在一些实施方案中,式5a的化合物或其盐是式5a的化合物。

[0189] 在一些实施方案中,式27a的化合物的水解产物是式5a的化合物的钠盐。在一些实施方案中,所述方法进一步包括使式5a的化合物的钠盐与强酸反应以形成式5a的化合物。

[0190] 在一些实施方案中,式5a的化合物通过包括使式5a的化合物的钠盐与强酸反应的方法来制备。在一些实施方案中,用于使式5a的化合物的钠盐反应所存在的强酸是盐酸。在一些实施方案中,式5a的化合物的钠盐与强酸的反应和式27a的化合物的水解在单个罐中进行。

[0191] 在一些实施方案中,式27a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0192] 使式26P的化合物:

[0193] 

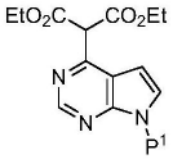
26P

[0194] 与强酸反应,其中P^1是氨基保护基团。

[0195] 在一些实施方案中,P^1是对甲苯磺酰基。在一些实施方案中,用于式26P的化合物的反应所存在的强酸是盐酸。在一些实施方案中,式26P的化合物与强酸的反应在室温下进行。在一些实施方案中,式26P的化合物与强酸的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式26P的化合物与强酸的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于式26P的化合物与强酸的反应所存在的溶剂组分包含乙醇。

[0196] 在一些实施方案中,式26P的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0197] 使式25P的化合物:

[0198] 

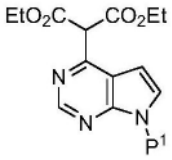
25P

[0199] 与碱金属醇盐反应以形成式26P的化合物,其中P^1是氨基保护基团。

[0200] 在一些实施方案中,相对于式25P的化合物,使用约0.1摩尔当量的碱金属醇盐。在一些实施方案中,式25P的化合物与碱金属醇盐的反应在室温下进行。在一些实施方案中,碱金属醇盐是乙醇钠。在一些实施方案中,式25P的化合物与碱金属醇盐的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中,用于式25P的化合物与碱金属醇盐的反应所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,用于式25P的化合物与碱金属醇盐的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于式25P的化合物与碱金属醇盐的反应所存在的溶剂组分包含乙醇。

[0201] 在一些实施方案中,式27a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0202] 使式25P的化合物:

[0203] 

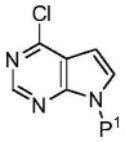
25P

[0204] 与碱金属醇盐反应以形成式27a的化合物。

[0205] 在一些实施方案中,相对于式25P的化合物,使用约1至约2摩尔当量的碱金属醇盐。在一些实施方案中,相对于式25P的化合物,使用约1摩尔当量的碱金属醇盐。在一些实施方案中,式25P的化合物与碱金属醇盐的反应在约50℃至约80℃的温度下进行。在一些实施方案中,式25P的化合物与碱金属醇盐的反应在溶剂组分中进行,其中用于式25P的化合物与碱金属醇盐的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于式25P的化合物与碱金属醇盐的反应所存在的溶剂组分包含乙醇。

[0206] 在一些实施方案中,式25P的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0207] 使式2P的化合物:

[0208] 

2P

[0209] 与丙二酸二乙酯和碱反应,其中P^1是氨基保护基团。

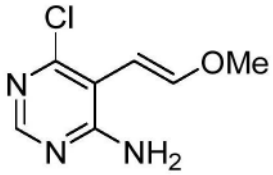
[0210] 在一些实施方案中,用于式2P的化合物与丙二酸二乙酯的反应所存在的碱是碱金属碳酸盐。在一些实施方案中,用于式2P的化合物与丙二酸二乙酯的反应所存在的碱是碳

酸铯。在一些实施方案中,式2P的化合物与碱的反应在约40℃至约70℃的温度下进行。在一些实施方案中,式2P的化合物与碱的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式2P的化合物与丙二酸二乙酯得反应所存在的溶剂组分包含二甲基甲酰胺。

[0211] 在一些实施方案中,式2P的化合物通过包括保护式12a的化合物以形成式2P的化合物的方法来制备。在一些实施方案中,保护包括使式12a的化合物与碱和P^1-Y反应,其中Y是卤基。在一些实施方案中,P^1是对甲苯磺酰基。在一些实施方案中,用于式12a的化合物与P^1-Y的反应所存在的碱是碱金属氢氧化物。在一些实施方案中,用于式12a的化合物与P^1-Y的反应所存在的碱是氢氧化钠。在一些实施方案中,保护式12a的化合物在溶剂组分中进行,其中溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式12a的化合物与P^1-Y的反应所存在的溶剂组分包含丙酮。

[0212] 在一些实施方案中,式12a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0213] 使式11a的化合物:

[0214] 

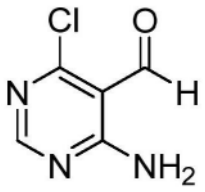
11a

[0215] 或其盐与强酸反应。

[0216] 在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐的反应所存在的强酸是盐酸。在一些实施方案中,式11a的化合物或其盐与强酸的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐与强酸的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。在一些实施方案中,式11a的化合物或其盐与强酸的反应在四氢呋喃的回流温度下进行。

[0217] 在一些实施方案中,式11a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0218] 使式10a的化合物:

[0219] 

10a

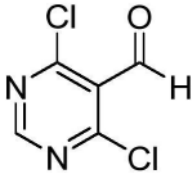
[0220] 或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻和碱反应。

[0221] 在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻的反应所存在的碱是碱金属醇盐。在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻的反应所存在的碱是叔丁醇钾。在一些实施方案中,式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻和碱的反应在约10℃至约30℃的温度下进行。在一些实

施方案中,式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻和碱的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式11a的化合物或其盐与(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0222] 在一些实施方案中,式10a的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0223] 使式9a的化合物:

[0224] 

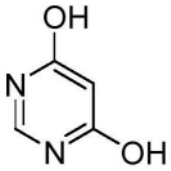
9a

[0225] 与氨反应。

[0226] 在一些实施方案中,式9a的化合物与氨的反应在约40℃至约70℃的温度下进行。在一些实施方案中,式9a的化合物与氨的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,在一些实施方案中,用于式9a的化合物与氨的反应所存在的溶剂组分包含甲苯。

[0227] 在一些实施方案中,式9a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0228] 使式8a的化合物:

[0229] 

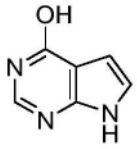
8a

[0230] 与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应。

[0231] 在一些实施方案中,用于与式8a的化合物反应所存在的维尔斯迈尔试剂通过包括使二甲基甲酰胺与氯化剂反应的方法来制备。在一些实施方案中,用于制备用于与式8a的化合物反应的维尔斯迈尔试剂的氯化剂选自草酰氯、磷酰氯、三光气、亚硫酰氯、硫酰氯和五氯化磷。在一些实施方案中,用于制备用于与式8a的化合物反应以形成式8a的化合物的维尔斯迈尔试剂的氯化剂是磷酰氯。在一些实施方案中,相对于式8a的化合物,使用约4至约6摩尔当量(例如,5摩尔当量)的氯化剂。在一些实施方案中,相对于式8a的化合物,使用约1至约3摩尔当量(例如2摩尔当量)的二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,二甲基甲酰胺与氯化剂的反应在约-10℃至约20℃(例如,约0℃至约10℃)的温度下制备。在一些实施方案中,式8a的化合物与维尔斯迈尔试剂的反应在约80℃至约130℃(例如,约90℃至约120℃,或约95℃至约115℃)的温度下进行。

[0232] 在一些实施方案中,式12a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0233] 使式15a的化合物:

[0234] 

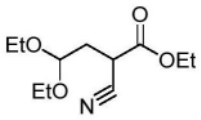
15a

[0235] 与氯化剂反应。

[0236] 在一些实施方案中,用于与式15a的化合物反应所存在的氯化剂选自草酰氯、磷酰氯、三光气、亚硫酰氯、硫酰氯和五氯化磷。在一些实施方案中,用于与式15a的化合物反应所存在的氯化剂是磷酰氯。在一些实施方案中,式15a的化合物与氯化剂的反应在约50℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式15a的化合物与氨的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于与式15a的化合物反应所存在的溶剂组分包含甲苯。

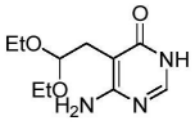
[0237] 在一些实施方案中,式15a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0238] (i)使式14a的化合物:

[0239] 

14a

[0240] 与乙酸甲脒和碱金属醇盐反应以产生式14aa的化合物:

[0241] 

14aa;以及

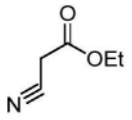
[0242] (ii)使式14aa的化合物与强酸反应。

[0243] 在一些实施方案中,用于与式14a的化合物反应所存在的碱金属醇盐是乙醇钠。在一些实施方案中,式14a的化合物与乙酸甲脒和碱金属醇盐的反应在约50℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式14a的化合物与乙酸甲脒和碱金属醇盐的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中,用于式14a的化合物与乙酸甲脒和碱金属氢氧化物的反应所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中,用于式14a的化合物与乙酸甲脒和碱金属氢氧化物的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中,用于与式14a的化合物反应所存在的溶剂组分包含乙醇。

[0244] 在一些实施方案中,用于式14aa的化合物的反应所存在的强酸是盐酸。

[0245] 在一些实施方案中,式14a的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0246] 使式13a的化合物:

[0247] 

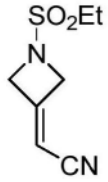
13a

[0248] 与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠反应。

[0249] 在一些实施方案中,式13a的化合物与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠的反应在约80℃至约100℃的温度下进行。在一些实施方案中,式13a的化合物与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式13a的化合物与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠的反应所存在的溶剂组分包含二甲亚砜。

[0250] 在一些实施方案中,式3的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0251] 使式6的化合物:

[0252] 

6

[0253] 与肼反应。

[0254] 在一些实施方案中,肼是水合肼。

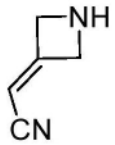
[0255] 在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约1至约3摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约1.5至约2.5摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约2至约2.2摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约2.1摩尔当量的肼。

[0256] 在一些实施方案中,式6的化合物的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含非质子有机溶剂。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含乙腈。

[0257] 在一些实施方案中,式6的化合物与肼的反应在约20℃至约30℃的温度下进行。在一些实施方案中,式6的化合物与肼的反应在环境温度下进行。

[0258] 在一些实施方案中,式6的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0259] 使式55的化合物:

[0260] 

55

[0261] 或其盐与乙磺酰氯反应以形成式6的化合物。

[0262] 在一些实施方案中,相对于式55的化合物或其盐,使用约1至约2摩尔当量的乙磺酰氯。在一些实施方案中,相对于式55的化合物或其盐,使用约1.5摩尔当量的乙磺酰氯。

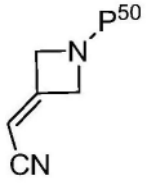
[0263] 在一些实施方案中,式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应在碱存在下进行。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的碱是叔胺。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的碱是三-(C_{1-6}烷基)胺。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的碱是二异丙基乙胺。

[0264] 在一些实施方案中,式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的溶剂组分包含非质子有机溶剂。在一些实施方案中,用于式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应所存在的溶剂组分包含乙腈。

[0265] 在一些实施方案中,式55的化合物或其盐与乙磺酰氯的反应在约-10℃至约30℃的温度下进行。在一些实施方案中,温度是约0℃至约5℃。在一些实施方案中,温度是约0℃至约5℃,然后升温至室温。

[0266] 在一些实施方案中,式55的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0267] 使式54的化合物脱保护:

[0268] 

54

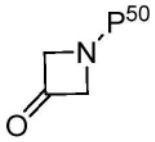
[0269] 以形成式55的化合物或其盐,其中P^{50}是保护基团。

[0270] 在一些实施方案中,P^{50}是R^{50}-O-C(O)-,其中R^{50}是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{50}是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基。在一些实施方案中,P^{50}是叔丁基-O-C(O)-。在一些实施方案中,式54的化合物的脱保护包括用强酸处理式54的化合物。在一些实施方案中,用于式54的化合物的脱保护所存在的强酸是HCl。在一些实施方案中,式54的化合物的脱保护在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式54的化合物的脱保护所存在的溶剂组分包含极性质子溶剂和有机溶剂。在一些实施方案中,用于式54的化合物的脱保护所存在的溶剂组分包含非质子有机溶剂。在一些实施方案中,用于式54的化合物的脱保护所存在的溶剂组分包含水和乙腈。在一些实施方案中,式54的化合物的脱保护在环境温度下进行。

[0271] 在一些实施方案中,式55的化合物或其盐是式55的化合物的盐酸盐。

[0272] 在一些实施方案中,式54的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0273] 使式7的化合物:

[0274] 

7

[0275] 与氰甲基磷酸二乙酯和碱反应以形成式54的化合物。

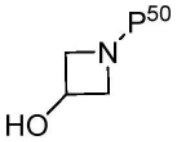
[0276] 在一些实施方案中,相对于式7的化合物,使用约1至约1.5摩尔当量的氰甲基磷酸二乙酯。在一些实施方案中,相对于式7的化合物,使用约1.2摩尔当量的氰甲基磷酸二乙酯。在一些实施方案中,用于式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯的反应所存在的碱是碱金属醇盐。在一些实施方案中,用于式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯的反应所存在的碱是叔丁醇钾。

[0277] 在一些实施方案中,式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯和碱的反应在约-20℃至约30℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,温度低于约-5℃。在一些实施方案中,温度是约-10℃至约-5℃,然后升温至室温。

[0278] 在一些实施方案中,式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯和碱的反应在溶剂组分中进行,其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯和碱的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中,用于式7的化合物与氰甲基磷酸二乙酯和碱的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0279] 在一些实施方案中,式7的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0280] 使式56的化合物氧化:

[0281] 

56

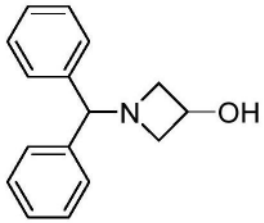
[0282] 以形成式7的化合物。

[0283] 在一些实施方案中,式56的化合物的氧化通过包括使式56的化合物与TEMPO在次氯酸钠存在下反应的方法来完成。在一些实施方案中,相对于式56的化合物,使用约0.005至约0.02当量的TEMPO。在一些实施方案中,相对于式56的化合物,使用约0.01当量的TEMPO。在一些实施方案中,式56的化合物的氧化在约-10℃至约20℃之间的温度下进行。在一些实施方案中,温度是约0℃至约5℃。

[0284] 在一些实施方案中,式56的化合物的氧化在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式56的化合物的氧化所存在的溶剂组分包含水和有机溶剂。在一些实施方案中,用于式56的化合物的氧化所存在的溶剂组分包含极性非质子溶剂。在一些实施方案中,用于式56的化合物的氧化所存在的溶剂组分包含乙酸乙酯。

[0285] 在一些实施方案中,式56的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0286] 使式57的化合物:

[0287] 

57

[0288] 或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯反应，

[0289] 其中P^{50}是叔丁基-O-C(O)-。

[0290] 在一些实施方案中，用于式57的化合物或其盐与氢和二碳酸二叔丁酯的反应所存在的催化剂是碳载Pd^0。

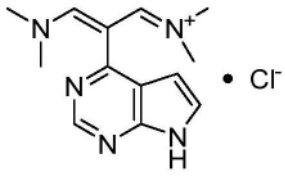
[0291] 在一些实施方案中，相对于式57的化合物，使用约1至约1.5摩尔当量的二碳酸二叔丁酯。在一些实施方案中，相对于式57的化合物，使用约1.1摩尔当量的二碳酸二叔丁酯。在一些实施方案中，式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应在约10psi至约50psi之间的压力下进行。在一些实施方案中，式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应在约30psi的压力下进行。在一些实施方案中，式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应在室温下进行。

[0292] 在一些实施方案中，式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应在溶剂组分中进行，其中所述溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中，用于式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应所存在的溶剂组分包含二-C_{1-6}烷基醚或4-10元杂环烷基醚。在一些实施方案中，用于式57的化合物或其盐与氢、催化剂和二碳酸二叔丁酯的反应所存在的溶剂组分包含四氢呋喃。

[0293] 在一些实施方案中，式57的化合物或其盐是式57的盐酸盐。

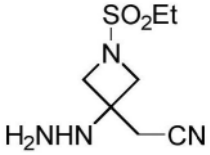
[0294] 在一些实施方案中，式57的化合物或其盐通过包括使二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷反应的方法来制备。在一些实施方案中，相对于2-(氯甲基)环氧乙烷，使用约1至约1.1摩尔当量的二苯基甲胺。在一些实施方案中，二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应在约20℃至约80℃之间的温度下进行。在一些实施方案中，二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应在室温下进行，然后加热至甲醇的回流温度。在一些实施方案中，二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应在溶剂组分中进行，其中所述溶剂组分包含极性质子溶剂。在一些实施方案中，用于二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应所存在的溶剂组分包含醇。在一些实施方案中，用于二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应所存在的溶剂组分包含式C_{1-6}烷基-OH。在一些实施方案中，用于二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷的反应所存在的溶剂组分包含甲醇。

[0295] 本公开进一步提供了制备巴瑞替尼或其盐的方法，所述方法包括使式2c的盐：

[0296] 

2c，

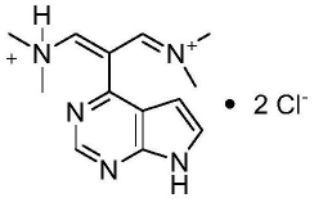
[0297] 与式3的化合物反应：

[0298] 

3，

[0299] 以形成巴瑞替尼或其盐。

[0300] 在一些实施方案中，式2c的盐通过包括以下的方法来制备：使式2d的盐：

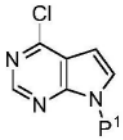
[0301] 

2d

[0302] 与碱反应以形成式2c的盐。

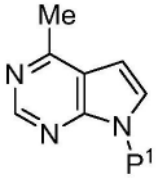
[0303] 在一些实施方案中，式2d的盐通过包括以下的方法来制备：

[0304] (a)使式2P的化合物：

[0305] 

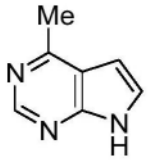
2P

[0306] 与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以形成式1aP的化合物：

[0307] 

1aP

[0308] (b)使式1aP的化合物脱保护以形成式1a的化合物：

[0309] 

1a

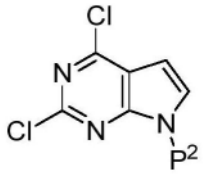
[0310] 或其盐;以及

[0311] (c)使式1a的化合物或其盐与由二甲基甲酰胺和氯化剂形成的维尔斯迈尔(Vilsmeier)试剂反应以形成式2d的盐;

[0312] 其中P^1是氨基保护基团。在一些实施方案中,P^1是三甲基甲硅烷基。

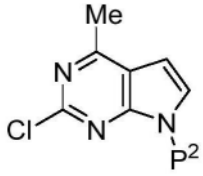
[0313] 在一些实施方案中,式2d的盐通过包括以下的方法来制备:

[0314] (a)使式22P的化合物:

[0315] 

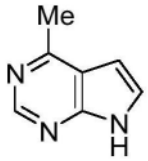
22P

[0316] 与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以形成式23P的化合物:

[0317] 

23P;

[0318] (b)使式23P的化合物还原以形成式1a的化合物:

[0319] 

1a

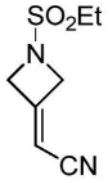
[0320] 或其盐;以及

[0321] (c)使式1a的化合物或其盐与由二甲基甲酰胺和氯化剂形成的维尔斯迈尔试剂反应以形成式2d的盐;

[0322] 其中P^2是氨基保护基团。在一些实施方案中,P^1是叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0323] 在一些实施方案中,式3的化合物或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0324] 使式6的化合物:

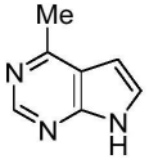
[0325] 

6

[0326] 与肼反应。

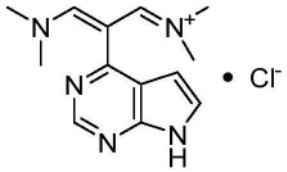
[0327] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括:

[0328] (a)使式1a的化合物或其盐:

[0329] 

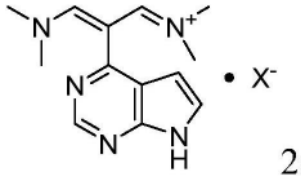
1a

[0330] 与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应以产生式2c的盐:

[0331] 

2c;

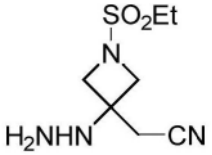
[0332] (b)使式2c的盐与式$M^+ClO_4^-$的盐反应以产生式2a的盐:

[0333] 

2a

[0334] 其中M^+式抗衡阳离子且X^-是ClO_4^-;以及

[0335] (c)使式2a的盐与式3的化合物:

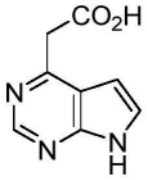
[0336] 

3,

[0337] 或其盐反应,以形成巴瑞替尼或其盐。

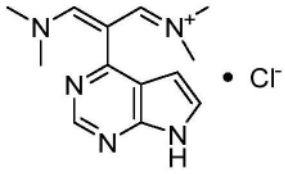
[0338] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备巴瑞替尼或其盐的方法,所述方法包括:

[0339] (a)使式5a的化合物:

[0340] 

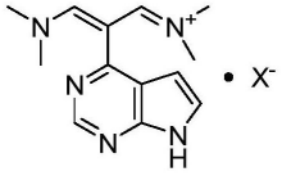
5a,

[0341] 与由二甲基甲酰胺形成的维尔斯迈尔试剂反应以产生式2c的盐：

[0342] 

2c；

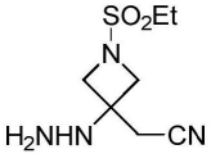
[0343] (b)使式2c的盐与式$M^+ClO_4^-$的盐反应以产生式2a的盐：

[0344] 

2a

[0345] 其中M^+式抗衡阳离子且X^-是ClO_4^-；以及

[0346] (c)使式2a的盐与式3的化合物：

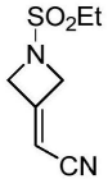
[0347] 

3,

[0348] 或其盐反应，以形成巴瑞替尼或其盐。

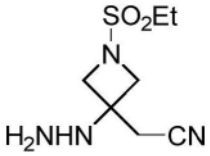
[0349] 在一些实施方案中，本文提供了一种制备巴瑞替尼或其盐的方法，所述方法包括：

[0350] (a)使式6的化合物：

[0351] 

6,

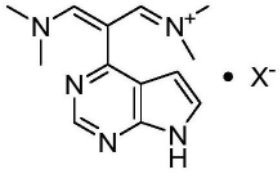
[0352] 与肼反应以产生式3的化合物：

[0353] 

3

[0354] 或其盐;以及

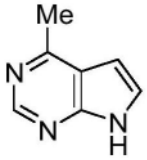
[0355] (b)使式3的化合物或其盐与式2a的盐反应:

[0356] 

[0357] 2a

[0358] 其中M^+是抗衡阳离子且X^-是ClO_4^-,以产生巴瑞替尼或其盐。

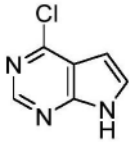
[0359] 在一些实施方案中,式1a的化合物:

[0360] 

1a

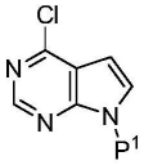
[0361] 或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0362] (a)使式12a的化合物:

[0363] 

12a

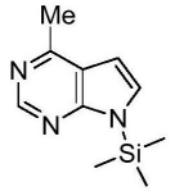
[0364] 与三甲基氯硅烷反应以产生式2P的化合物:

[0365] 

2P,

[0366] 其中P^1是三甲基甲硅烷基;

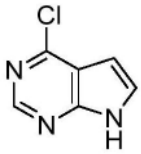
[0367] (b)使式12b的化合物与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以产生式12c的化合物:

[0368] 

12d；以及

[0369] (c)使式12d的化合物脱保护以形成式1a的化合物或其盐。

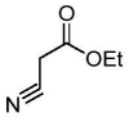
[0370] 在一些实施方案中,式12a的化合物：

[0371] 

12a

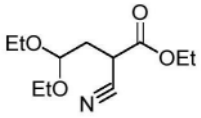
[0372] 通过包括以下的方法来制备：

[0373] (a)使式13a的化合物：

[0374] 

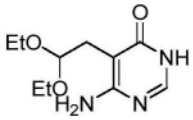
13a

[0375] 与溴乙醛二乙基缩醛和叔戊醇钠反应以产生式14a的化合物：

[0376] 

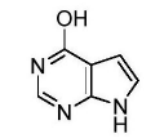
14a；

[0377] (b)使式14a的化合物与乙酸甲脒和碱金属醇盐反应以产生式14aa的化合物：

[0378] 

14aa；

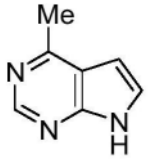
[0379] (c)使式14aa的化合物与强酸反应以产生式15a的化合物：

[0380] 

15a；以及

[0381] (d)使式15a的化合物与氯化剂反应以形成式12a的化合物。

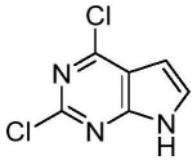
[0382] 在一些实施方案中,式1a的化合物:

[0383] 

1a

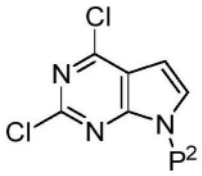
[0384] 或其盐通过包括以下的方法来制备:

[0385] (a)使式22a的化合物:

[0386] 

22a

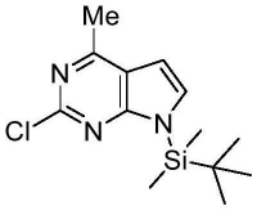
[0387] 与叔丁基二甲基氯硅烷和碱金属氢化物反应以产生式22P的化合物:

[0388] 

22P

[0389] 其中P^2是叔丁基二甲基甲硅烷基;

[0390] (b)使式22P的化合物与MeMgBr在格氏催化剂存在下反应以产生式23a的化合物:

[0391] 

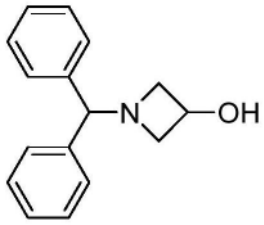
23a;以及

[0392] (c)用氢和钯碳还原式23a的化合物以形成式1a的化合物或其盐;

[0393] 其中P^2是氨基保护基团。

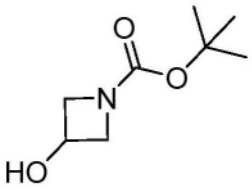
[0394] 在一些实施方案中,式6的化合物通过包括以下的方法来制备:

[0395] (a)使二苯基甲胺与2-(氯甲基)环氧乙烷反应以产生式57的化合物或其盐:

[0396] 

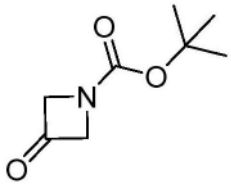
57;

[0397] (b)使式57的化合物或其盐与氢、钯碳和二碳酸二叔丁酯反应以产生式56a的化合物：

[0398] 

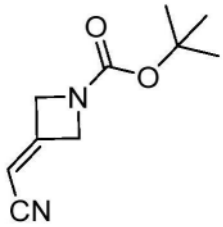
56a;

[0399] (c)使式56a的化合物氧化以产生式7a的化合物：

[0400] 

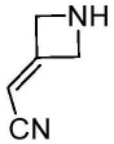
7a;

[0401] (d)使式7a的化合物与氰甲基磷酸二乙酯和碱反应以产生式54a的化合物：

[0402] 

54a;

[0403] (e)使式54a的化合物脱保护以产生式55的化合物或其盐：

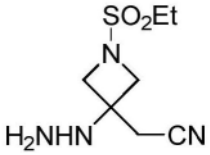
[0404] 

55;

[0405] 以及

[0406] (f)使式55的化合物或其盐与乙磺酰氯反应以形成式6的化合物。

[0407] 在一些实施方案中,本文提供了一种式3的化合物:

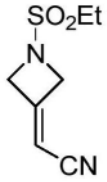
[0408] 

3,

[0409] 或其盐。

[0410] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备式3的化合物或其盐的方法,所述方法包括:

[0411] 使式6的化合物:

[0412] 

6

[0413] 与肼反应。

[0414] 在一些实施方案中,肼是水合肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约1至约3摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约1.5至约2.5摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约2至约2.2摩尔当量的肼。在一些实施方案中,相对于式6的化合物,使用约2.1摩尔当量的肼。在一些实施方案中,式6的化合物与肼的反应在溶剂组分中进行。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含有机溶剂。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含非质子有机溶剂。在一些实施方案中,用于式6的化合物与肼的反应所存在的溶剂组分包含乙腈。在一些实施方案中,式6的化合物与肼的反应在约20℃至约30℃的温度下进行。在一些实施方案中,式6的化合物与肼的反应在环境温度下进行。

[0415] 在本说明书中的各处,本发明化合物的取代基是以组或范围形式公开。本发明明确地意在包括此类组成员和范围成员的各个和每个单独的子组合。例如,术语“C_{1-6}烷基”明确意图个别地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。

[0416] 应进一步了解为清楚起见,在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或者以任何合适的子组合提供。

[0417] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“烷基”是指可为直链或支链的饱和烃基团。在一些实施方案中,烷基含有1至12、1至8或1至6个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基、正辛基等。在一些实施方案中,烷基部分是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基或2,4,4-三甲基戊基。在一些实施方案中,烷基部分是甲基。

[0418] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“卤基”和“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0419] 如本文所用,术语“4-10元杂环烷基醚”是指非芳族环或环系统,其任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分,所述环结构具有至少一个氧杂原子环成员和4-10个环成员。术语“杂环烷基”包括单环4-、5-、6-和7-元杂环烷基。4-10元杂环烷基醚的实例包括四氢呋喃、四氢吡喃、二噁烷等。

[0420] 可根据本领域已知的任何合适的方法来监测本文所述的方法。例如,可通过光谱手段,诸如核磁共振光谱法(例如,^{1}H或^{13}C)、红外光谱法或分光光度法(例如,UV-可见光);或通过色谱法诸如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)或其他相关技术来监测产物形成。

[0421] 如本文所用,术语“反应”和“接触”如本领域中所已知加以使用并且通常指以允许化学试剂在分子水平上相互作用以达成化学或物理转化的方式使其集合。在一些实施方案中,反应涉及两种试剂,其中相对于第一试剂使用一个或多个当量的第二试剂。本文所述方法的反应步骤可以持续一定时间并且在适于制备所鉴别产物的条件下进行。

[0422] 在一些实施方案中,试剂和中间体可以是盐。

[0423] 本公开的化合物还包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指通过将药学上可接受的酸或碱添加至本文公开的化合物中而形成的盐。如本文所用,短语“药学上可接受的”指某一物质从毒理学观点来看可为在药学应用中使用所接受并且不会不利地与活性成分相互作用。药学上可接受的盐(包括单盐和双盐)包括(但不限于)由如(但不限于)以下的有机酸和无机酸获得的盐:乙酸、乳酸、柠檬酸、肉桂酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、草酸、丙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙醇酸、丙酮酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、苯甲酸和类似已知的可接受酸。适合盐的列表见于Remington’s Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)中,其各自以引用方式整体并入本文。

[0424] 化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及适当保护基团的选择可由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学可见于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley&Sons,2007中,其以引用方式整体并入本文。为适应本文所述的保护基以及形成和裂解方法所作的调整可在必要时根据各种取代基来调整。

[0425] 本文描述的方法的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域中的技术人员容易地选择。适合溶剂可实质上不与起始物质(反应物)、中间体或产物在进行反应所处的温度(例如可在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度)下反应。给定反应可在一种溶剂或不止一种溶剂的混合物中进行。取决于具体反应步骤,可针对具体反应步骤选择合适的溶剂。在一些实施方案中,反应可在不存在溶剂下进行,如当至少一种试剂为液体或气体时。

[0426] 适合溶剂可包括卤化溶剂,如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、氯丁烷、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、α,α,α-三氟甲苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷、六氟苯、1,2,

4-三氯苯、1,2-二氯苯、氯苯、氟苯、其混合物等。

[0427] 适合溶剂可包括醚溶剂,诸如:二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、茴香醚、叔丁基甲基醚、其混合物及类似物。

[0428] 适合质子溶剂可以包括例如但不限于水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苯甲醇、苯酚、甘油其混合物等。

[0429] 适合非质子溶剂可包括例如但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯、六甲基磷酰胺、其混合物等。

[0430] 适合烃溶剂包括苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷(例如正庚烷)、乙苯、间二甲苯、邻二甲苯或对二甲苯、辛烷、茚满、壬烷、萘、其混合物等。

[0431] 超临界二氧化碳和离子液体也可用作溶剂。

[0432] 本文所述方法的反应可以在可以易于由熟练技术人员确定的适当温度下进行。反应温度将取决于(例如)试剂和溶剂(如果存在)的熔点和沸点、反应的热力学(例如剧烈放热反应可能需要在低温下进行)以及反应的动力学(例如高活化能势垒可能需要高温)。“高温”是指高于室温(约22℃)的温度。

[0433] 本文所述方法的反应可以在空气中或在惰性氛围下进行。通常,含有实质上与空气反应的试剂或产物的反应可以使用熟练技术人员熟知的空气敏感性合成技术进行。

[0434] 在一些实施方案中,化合物的制备可以涉及添加酸或碱,以影响(例如)对所要反应的催化作用或如酸加成盐的盐形式的形成。

[0435] 示例酸可以是无机酸或有机酸。无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、4-硝基苯甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、丙炔酸、丁酸、2-丁炔酸、乙烯基乙酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸和癸酸。

[0436] 碱的实例包括碱金属氢氧化物(例如,氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾)和碱金属碳酸盐(例如,碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾)。一些示例强碱包括(但不限于)氢氧化物、烷氧化物、金属酰胺、金属氢化物、金属二烷基酰胺和芳基胺,其中:烷氧化物包括甲基、乙基和叔丁基氧化物的锂盐、钠盐和钾盐;金属酰胺包括氨基钠、氨基钾和氨基锂;金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂;并且金属二烷基酰胺包括被甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的酰胺的钠盐和钾盐。

[0437] 本公开还包括本文所述的化合物的盐形式。盐(或盐形式)的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;等等。一般而言,盐形式可通过使游离碱或酸与化学计量量或与过量的所需成盐无机或有机酸或碱在合适的溶剂或溶剂的各种组合中反应来制备。适合盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页,其公开内容特此以引用方式整体并入。

[0438] 在根据本文所述的方法制备化合物后,可使用常用分离和纯化操作,如浓缩、过滤、萃取、固相萃取、再结晶、层析及类似操作来分离期望产物。

[0439] 在一些实施方案中,本发明化合物及其盐大致上是分离的。“基本上分离”是指化合物与形成或检测到化合物的环境至少部分或基本上分离。部分分离可包括(例如)富含本发明化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法是本领域的常规方法。

[0440] 在一些实施方案中,巴瑞替尼、用于制备巴瑞替尼试剂的中间体及其盐可包括所述物质的无水形式和所述物质的溶剂化/水合形式。同一物质的不同形式具有与例如吸湿性、溶解度、稳定性等相关的不同本体特性。具有高熔点的形式通常具有良好的热力学稳定性,这有利于延长包含固体形式的药物制剂的保质期。熔点较低的形式通常热力学稳定性较差,但其优点在于它们具有增加的水溶性,从而转化为增加的药物生物利用度。弱吸湿性的形式因其对热和湿度的稳定性以及在长期储存过程中不易降解而是合乎需要的。

[0441] 在一些实施方案中,所公开的化合物或其盐是结晶的。如本文所用,“结晶”或“结晶形式”意指结晶物质的某种晶格构型。相同物质的不同结晶形式通常具有不同的晶格(例如,晶胞),这归因于每种结晶形式所特有的不同物理性质。在一些情况下,不同的晶格构型具有不同的水或溶剂含量。

[0442] 不同的固体形式或其盐可通过固态表征方法鉴定,诸如通过X射线粉末衍射(XRPD)。其他表征方法如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态气相吸附(DVS)、固态NMR等进一步有助于鉴定所述形式以及帮助确定稳定性和溶剂/水含量。

[0443] 反射(峰)的XRPD图谱通常被认为是特定结晶形式的指纹图谱。众所周知,取决于样品制备技术、晶体尺寸分布、所使用的各种过滤器、样品安装程序以及所使用的特定仪器,XRPD峰的相对强度可广泛变化。在一些情况下,取决于仪器的类型或设置,可能观察到新的峰或现有的峰可能消失。如本文所用,术语“峰”是指具有最大峰高度/强度的至少约4%的相对高度/强度的反射。此外,仪器变化和其他因素可影响2θ值。因此,诸如本文所报告的那些峰分配可以正负约0.2°(2θ)变化,并且本文中在XRPD的情况下使用的术语“基本上”和“约”意味着包括上述变化。

[0444] 同样,根据仪器、特定设置、样品制备等,与DSC、TGA或其他热实验相关的温度读数可变化约±3℃。因此,本文报道的具有“基本上”如任何附图所示的DSC热谱图的结晶形式被理解为适应这种变化。

[0445] 一般来说,术语“约”意指±10%。在一些实施方案中,术语“约”意指±5%。

[0446] 在一些实施方案中,固体形式和盐形式是基本上分离的。“基本上分离的”是指固体形式、其盐形式或结晶形式与形成或检测到其的环境至少部分或基本上分离。部分分离可包括例如富含固体形式和盐形式的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的固体形式和盐形式的组合物。用于分离固体形式及其盐形式的方法是本领域常规的。

[0447] 在一些实施方案中,本文所述的固体形式和盐形式可与其他物质如水和溶剂(例

如水合物和溶剂合物)一起存在或者可被分离。

[0448] 本文采用短语“药学上可接受的”来指在合理医学判断范围内、适于与人和动物组织接触而无过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些盐、材料、组合物和/或剂型。

[0449] 本文所述的反应可在可易于由熟练技术人员确定的适当温度下进行。反应温度将取决于(例如)试剂和溶剂(如果存在)的熔点和沸点、反应的热力学(例如剧烈放热反应可能需要在低温下进行)以及反应的动力学(例如高活化能势垒可能需要高温)。

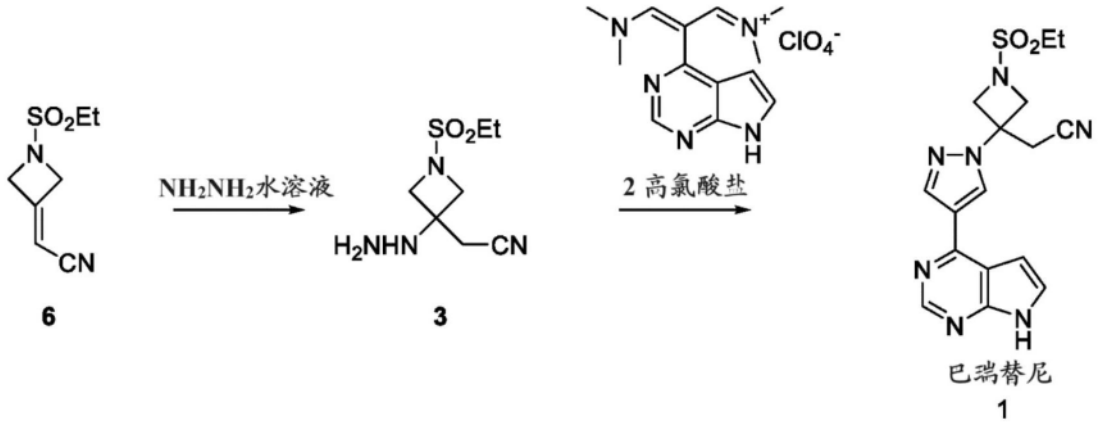
[0450] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”或“rt”为本领域中所了解,且通常指温度(例如反应温度)约为进行反应所处的房间的温度,例如约20℃至约30℃的温度。

[0451] 本文所述的保护基团(例如,P^1、P^2、P^{50}等)包括但不限于在Wuts和Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,John Wiley&Sons:New Jersey,第696-887页(并且具体来说第872-887页)(2007)中描述的胺的保护基团,所述文献以引用方式整体并入本文。如本文所述的保护基团的实例包括$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、苄氧基羰基(Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基(Teoc)、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧基羰基(Tsc)、叔丁氧基羰基(BOC)、1-金刚烷基氧基羰基(Adoc)、2-金刚烷基羰基(2-Adoc)、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基(Doc)、环己基氧基羰基(Hoc)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧基羰基(TcBOC)、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰基乙基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧基甲基(Bum)、苄氧基甲基(BOM)、2-四氢吡喃基(THP)、三(C_{1-4}烷基)甲硅烷基(例如,三(异丙基)甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基)、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-新戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、甲磺酰基等。在一些实施方案中,保护基团是三(C_{1-4}烷基)甲硅烷基(例如,三(异丙基)甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基)。在一些实施方案中,保护基团是叔丁基二甲基甲硅烷基。在一些实施方案中,保护基团是对甲苯磺酰基。

[0452] 将通过具体的实施例更详细地描述本发明。下列实施例是出于说明目的而提供,且不欲以任何方式限制本发明。本领域技术人员将很容易地认识到,可改变或修改各种非关键性参数以产生基本上相同的结果。

[0453] 实施例

[0454] 实施例1. 2-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(巴瑞替尼,化合物1)的制备

[0455] 

[0456] 步骤1. 2-(1-(乙基磺酰基)-3-肼基氮杂环丁烷-3-基)乙腈(化合物3):

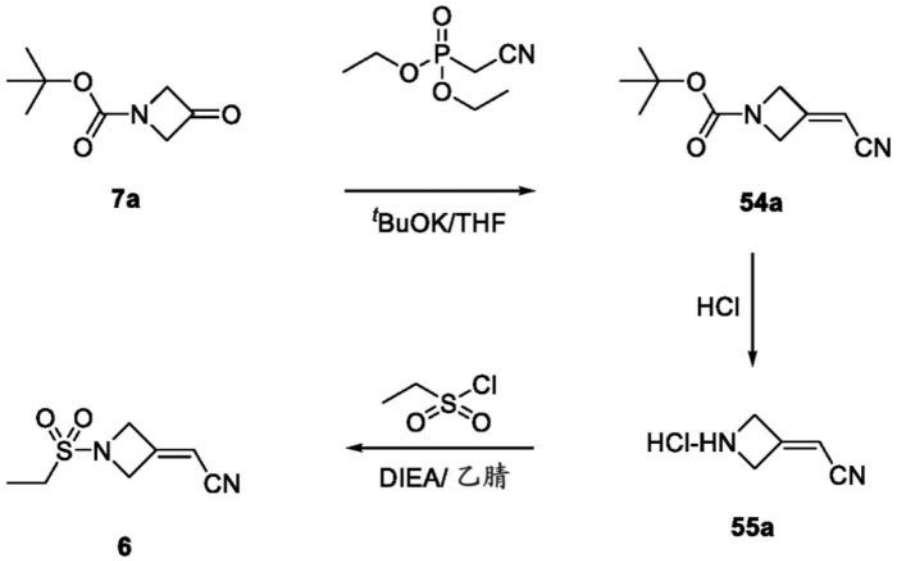
[0457] 在氮气下向烧瓶中装入2-(1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(化合物6,1.0g,5.37mmol)和乙腈(10mL)。将水合肼(0.66g,11.3mmol,2.1当量)在30分钟内缓慢添加至反应混合物中,同时将反应温度控制在低于25℃。反应在环境温度下搅拌2小时后完成。完成后,在真空中蒸发反应溶剂。将残余反应混合物用二氯甲烷(CH_2Cl_2,20mL)稀释并用盐水(10mL)洗涤。分离并收集有机层。用另一部分二氯甲烷(CH_2Cl_2,10mL)萃取水层,并收集有机层。在真空中蒸发合并的有机层。粗期望产物2-(1-(乙基磺酰基)-3-肼基氮杂环丁烷-3-基)乙腈(化合物3,0.82g,72%)以凝胶形式获得,其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。对于化合物3:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ3.97(d,J=8.8Hz,2H),3.68(d,J=8.9Hz,2H),3.35(br,3H),2.99(q,J=7.4Hz,2H),2.93(s,2H),1.33(t,J=7.4Hz,3H)ppm;^{13}C NMR($CDCl_3$,101MHz)δ117.22,57.43,55.36,45.72,24.69,7.86ppm;$C_7H_{14}N_4O_2S$(MW:218.28),LCMS(EI)m/e 219.2(M^++H)。

[0458] 步骤2. 2-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(巴瑞替尼,化合物1):

[0459] 向2-(1-(乙基磺酰基)-3-肼基氮杂环丁烷-3-基)乙腈(化合物3,0.84g,3.85mmol,1.32当量)于乙醇(8mL)中的溶液一次性添加高氯酸文那米定鎓(vinamidinium perchlorate)(化合物2高氯酸盐,1.0g,2.91mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌16小时。向反应混合物中添加正庚烷(16mL),并将所得混合物在环境温度下再搅拌1小时。过滤反应混合物并用正庚烷(10mL)洗涤固体。通过拉动空气通过湿滤饼干燥过夜后,获得呈棕色固体的期望产物2-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(巴瑞替尼,化合物1,1.2g,85%)。对于巴瑞替尼(化合物1):^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ12.15(s,1H),8.94(s,1H),8.72(s,1H),8.49(s,1H),7.63(d,1H),7.09(d,1H),4.62(d,2H),4.25(d,2H),3.71(s,2H),3.24(q,2H),1.26(t,3H)ppm;$C_{16}H_{17}N_7O_2S$(MW,371.42),LCMS(EI)m/e 372(M^++H)。

[0460] 实施例2. 2-(1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(化合物6)的制备

[0461]



[0462] 步骤1. 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物54a):

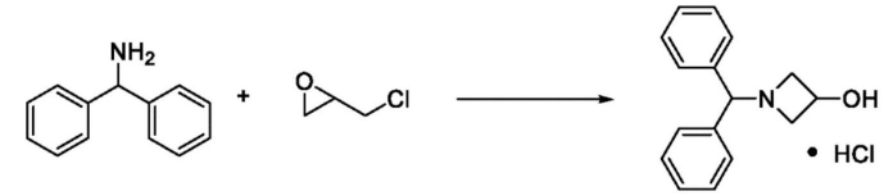
[0463] 在室温下向配备有温度计套管(thermowell)、加料漏斗和氮气保护管的四颈烧瓶

中添加氰甲基磷酸二乙酯(745g,4.20mol,1.20当量)和无水四氢呋喃(THF,9L)。用冰-甲醇浴将溶液冷却至-14℃,并在20分钟内添加1.0M叔丁醇钾(t-BuOK)于无水四氢呋喃(THF,3.85L,3.85mol,1.1当量)中的溶液,保持反应温度低于-5℃。将所得反应混合物在-10℃下搅拌3小时,并且在2小时内添加3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物7a,600g,3.50mol)于无水四氢呋喃(THF,2L)中的溶液,保持内部温度低于-5℃。将反应混合物在-5℃至-10℃下搅拌1小时,然后缓慢升温至室温并在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用水(4.5L)和饱和氯化钠水溶液(NaCl,4.5L)稀释并用乙酸乙酯(EtOAc,2x9L)萃取。将合并的有机层用盐水(6L)洗涤并且用无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。在减压下移除有机溶剂并将残余物用二氯甲烷(CH_2Cl_2,4L)稀释,随后吸附到硅胶(SiO_2,1.5Kg)上。将吸附在硅胶上的粗产物通过快速柱色谱(SiO_2,3.5Kg,0%-25% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物54a,414.7g,理论值679.8g,61%产率)。对于化合物54a:^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz),δ5.40(m,1H),4.70(m,2H),4.61(m,2H),1.46(s,9H)ppm;$C_{10}H_{14}N_2O_2$(MW,194.23),LCMS(EI)m/e 217(M^++Na)。

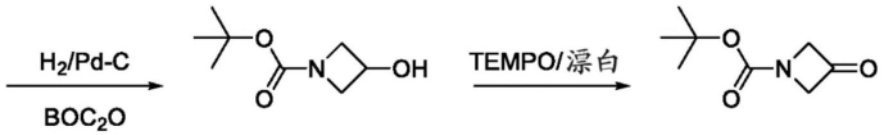
[0464] 步骤2. 2-(1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(化合物6):

[0465] 将3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物54a,1000g,5.2mol)在乙腈(7L)和3N HCl水溶液(7L)中的溶液在室温下搅拌18小时。当HPLC显示所有起始原料(3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯)被消耗时,将反应混合物在减压下浓缩至干。然后将含有粗所需脱保护产物(化合物55a)的残余物悬浮于乙腈(12L)中并将所得悬浮液冷却至0℃-5℃。然后缓慢添加二异丙基乙胺(DIEA,3.14L,18.03mol,3.5当量),同时保持内部温度低于5℃。将所得均匀溶液冷却至0℃,并在1小时内添加乙磺酰氯($EtSO_2Cl$,730mL,7.73mol,1.5当量),同时保持内部温度低于5℃。将所得反应混合物逐渐升温至室温并在室温下搅拌过夜。当HPLC显示反应完全时,将反应混合物在减压下浓缩至大约2L的体积。旋转蒸发仪的浴温设置为不超过45℃。然后将浓缩的残余物用二氯甲烷(CH_2Cl_2,10L)稀释,并将所得二氯甲烷溶液用氯化钠水溶液(10L)洗涤。将水相用二氯甲烷(CH_2Cl_2,5L)反萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥并在减压下将残余物吸附到硅胶(SiO_2,1Kg)上。将旋转蒸发仪的浴温设置为不超过45℃。然后将材料负载到硅胶柱(SiO_2,2.5Kg)上并用20%-60%于庚烷中的乙酸乙酯洗脱,得到呈灰白色固体的2-(1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(化合物6,882g,理论值968.4g,91%产率)。对于化合物6:^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ5.46(m,1H),4.77(m,2H),4.70(m,2H),3.05(q,2H),1.39(t,3H)ppm;$C_7H_{10}N_2O_2S$(MW,186.23),LCMS(EI)m/e 187(M^++H)。

[0466] 实施例3. 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物7a)的制备



[0467] **57a**



56a **7a**

[0468] 步骤1. 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(化合物57a):

[0469] 二苯基甲胺(2737g,15.0mol,1.04当量)于甲醇(MeOH,6L)中的溶液在室温下用来自加料漏斗的2-(氯甲基)环氧乙烷(1330g,14.5mol)处理。在最初添加期间,注意到轻微吸热。所得反应混合物在室温下搅拌3天,随后升温至回流再持续3天。当TLC显示确定反应完成时,首先将反应混合物冷却至室温并且接着在冰浴中冷却至0℃-5℃。通过过滤收集固体并用丙酮(4L)洗涤,得到第一批粗期望产物(1516g)。在减压下浓缩滤液并用丙酮(1L)稀释所得半固体。此固体接着通过过滤收集,得到第二批粗期望产物(221g)。发现粗产物1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(化合物57a,1737g,理论值3998.7g,43.4%产率)足够纯净以致不经进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物57a:^{1}HNMR(DMSO-d_6,300MHz),δ12.28(br.d,1H),7.7(m,5H),7.49(m,5H),6.38(d,1H),4.72(br.s,1H),4.46(m,1H),4.12(m,2H),3.85(m,2H)ppm;$C_{16}H_{18}ClNO$(57a的游离碱,$C_{16}H_{17}NO$ MW,239.31),LCMS(EI)m/e 240(M^++H)。

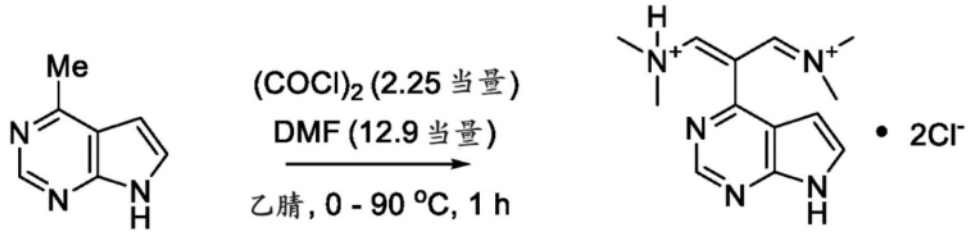
[0470] 步骤2. 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物56a):

[0471] 在室温下搅拌1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(化合物57a,625g,2.27mol)于10%碳酸钠水溶液(Na_2CO_3,5L)和二氯甲烷(CH_2Cl_2,5L)中的悬浮液,直到所有固体溶解。分离两个层,并且用二氯甲烷(CH_2Cl_2,2L)萃取水层。将合并的有机萃取物经硫酸钠(Na_2SO_4)干燥并在减压下浓缩。然后将这种所得的1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐的粗游离碱溶解于四氢呋喃(THF,6L)中,并将溶液放入大帕尔高压罐(Parr bomb)中。向帕尔高压罐中添加二碳酸二叔丁酯(BOC_2O,545g,2.5mol,1.1当量)和20%钯(Pd)/碳(125g,50%潮湿)。将容器用氢气(H_2)装填至30psi并且在室温下在稳定氢气氛围下(容器再装填3次以维持压力在30psi下)搅拌18小时。当HPLC显示反应完成时(当不吸收更多氢气时),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且将硅藻土垫用THF(4L)洗涤。将滤液在减压下浓缩以移除溶剂,并将残余物与最小量的二氯甲烷(CH_2Cl_2)一起负载到Biotage 150柱上。将柱用20-50%于庚烷中的乙酸乙酯洗脱,并且收集含有纯所需产物的级分并合并。在减压下移除溶剂,得到呈无色油状的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物56a,357g,理论值393.2g,90.8%产率),其在室温下在真空中静置时固化。对于化合物56a:^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz),δ4.56(m 1H),4.13(m,2H),3.81(m,2H),1.43(s,9H)ppm。

[0472] 步骤3. 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物7a):

[0473] 将3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物56a,50g,289mmol)于乙酸乙酯(400mL)中的溶液冷却至0℃。然后在0℃-5℃下将所得溶液用固体TEMPO(0.5g,3.2mmol,0.011当量)和溴化钾(KBr,3.9g,33.2mmol,0.115当量)于水(60mL)中的溶液处理。在将反应温度在保持0℃-5℃之间的同时,添加饱和碳酸氢钠水溶液($NaHCO_3$,450mL)和次氯酸钠水溶液(NaClO,10%-13%有效氯,450mL)。添加次氯酸钠的溶液后,反应混合物的颜色立即改变。当添加额外量的次氯酸钠溶液时,反应混合物的颜色逐渐消褪。当TLC显示所有起始材料消耗时,反应混合物的颜色不再改变。反应混合物接着用乙酸乙酯(EtOAc,500mL)稀释并且分离两个层。将有机层用水(500mL)和氯化钠饱和水溶液(500mL)洗涤并且经硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。接着在减压下移除溶剂,得到粗产物3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物7a,48g,理论值49.47g,97%产率),发现其足够纯净并且不经进一步纯化即直接用于后续反应中。对于粗化合物7a:^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz),δ4.65(s,4H),1.42(s,9H)ppm。

[0474] 实施例4.(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(化合物2氯化物盐酸盐或化合物2d)的制备

[0475] 

1a 2d

[0476] 将草酰氯(21.88g,15.1mL,169mmol,2.25当量)于无水乙腈(65mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃-5℃。将无水DMF(70.8g,75.0mL,969mmol,12.9当量)逐滴添加至溶液中以形成相应的维尔斯迈尔试剂。添加DMF期间,将内部温度控制至低于10℃。移除冰浴并将反应混合物在40分钟内逐渐升温至环境温度。将甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1a,10.0g,75.1mmol)在环境温度下以固体形式一次性装入原位生成的维尔斯迈尔试剂中,并将所得浆液在环境温度下搅拌5-10分钟以确保完全混合,然后升温至85℃-90℃。将反应混合物在85℃-90℃下搅拌一小时,然后逐渐冷却至环境温度。装入无水四氢呋喃(THF,100mL),并将所得浆液在环境温度下搅拌两小时,然后在0℃-5℃下搅拌两小时。通过过滤收集固体,用THF与MTBE的一比一混合物(2x100mL)洗涤,并真空干燥至恒重,得到呈黄色至棕色结晶固体(形式I)的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(2d,24.38g,理论值23.72g,根据HPLC面积%为98.9%,根据NMR%为90.2wt%,92.6%产率),其含有6%-7%的DMF和乙腈以及1%-2%的水,并且无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2d:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.65(s,1H),8.99(s,1H),8.48(s,2H),7.99-7.94(m,1H),6.84(dd,J=3.6,1.6Hz,1H),3.48(s,6H),2.82(s,6H)ppm;^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δ163.8,151.3,147.6,145.0,132.1,117.5,102.9,91.6,48.9,42.1ppm;$C_{13}H_{19}Cl_2N_5$(MW,对于化合物2c为279.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0477] 通过XRPD、DSC和TGA对化合物2d的结晶形式I进行表征。

[0478] X射线粉末衍射(XRPD):X射线粉末衍射(XRPD)从Bruker D8Advance ECO X射线粉末衍射仪(XRPD)仪器获得。XRPD的一般实验步骤是:(1)在1.5418 Å和LYNXEYE™检测器下

来自铜的X射线辐射;(2)X射线功率在40kV,25mA;并且(3)将样品粉末分散在零背景样品架上。XRPD的一般测量条件是:起始角度3度;停止角度30度;采样0.015度;并且扫描速度2度/分钟。

[0479] 根据XRPD分析证实化合物2d的结晶形式I是结晶固体。化合物2d结晶形式I的XRPD图谱显示于图1中,并且峰值数据在表1中给出。

[0480] 表1.化合物2d形式I的XRPD峰数据

[0481]

2θ (°)	相对强度(%)
7.4	14.9
9.2	1.9
11.0	3.4
11.5	0.8
12.5	40.1
13.1	11.4
14.1	28.9
14.6	34.0
15.0	10.2
15.5	1.0
15.9	17.3

[0482]

2θ (°)	相对强度(%)
17.3	2.8
17.7	18.4
18.5	57.3
19.0	10.2
19.5	0.6
20.5	19.1
20.8	42.2
21.1	3.2
21.3	1.8
22.2	53.8
23.0	15.9
23.1	3.6
24.1	11.5
24.3	26.7
24.9	3.2
25.3	18.9
25.5	16.9
26.0	22.4
26.3	100
27.2	1.9
27.9	81.5
28.2	6.3
28.8	11.7
29.2	19.8
29.5	3.9

[0483] 差示扫描量热法(DSC):DSC是从带有自动进样器的TA Instruments Differential Scanning Calorimetry,Discovery DSC2500获得的。DSC仪器条件如下:20℃-300℃,10℃/min;Tzero铝样品盘和盖子;和氮气流量为50mL/min。化合物2d结晶形式I的DSC分析揭示一个吸热峰,其中起始温度为55.6℃且最大值为100.6℃。化合物2d结晶形式I的DSC热谱图提供于图2中。

[0484] 热重分析(TGA):TGA是从带有自动进样器的TA Instruments Thermogravimetric Analyzer,Discovery TGA5500获得的。TGA的一般实验条件是:以10℃/min从25℃斜升至300℃;氮气吹扫气体流量为25mL/min;铂样品架。化合物2d结晶形式I的TGA分析揭示在100℃以下8.0%重量损失,并且在175℃以上由于分解重量损失显著。化合物2d结晶形式I的TGA热谱图提供于图3中。

[0485] 实施例5:(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲胺盐酸盐(化合物2d)的替代制备

[0486] 将草酰氯(43.76g,30.2mL,338mmol,2.25当量)于无水乙腈(130mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃-5℃。将无水DMF(141.6g,140.0mL,1938mmol,12.9当量)逐滴添加至溶液中

以形成相应的维尔斯迈尔试剂。在添加DMF期间,将内部温度控制在10℃以下。移除冰浴,并在40分钟内将反应混合物逐渐升温至环境温度。将甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(化合物1a盐酸盐,25.44g,150mmol)在环境温度下以固体形式一次性装入原位生成的维尔斯迈尔试剂中,并将所得浆液在环境温度下搅拌5-10分钟以确保完全混合,然后升温至85℃-90℃。将反应混合物在85℃-90℃下搅拌一小时,然后逐渐冷却至环境温度。装入无水四氢呋喃(THF,200mL),并将所得浆液在环境温度下搅拌48小时,然后在0℃-5℃下搅拌2小时。通过过滤收集固体,用THF与MTBE的一比一混合物(2x200mL)洗涤,并真空干燥至恒重,得到呈黄色至棕色结晶固体(形式II)的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(化合物2d),46.17g,理论值47.43g,根据HPLC面积%为99.5%,根据NMR为95.2wt%,92.7%产率),其含有2.3%的DMF和乙腈以及0.8%的水,并且无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2d:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.65(s,1H),8.99(s,1H),8.48(s,2H),7.99-7.94(m,1H),6.84(dd,J=3.6,1.6Hz,1H),3.48(s,6H),2.82(s,6H)ppm;^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δ163.8,151.3,147.6,145.0,132.1,117.5,102.9,91.6,48.9,42.1ppm;$C_{13}H_{19}Cl_2N_5$(MW,对于化合物2c为279.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0487] 通过XRPD、DSC和TGA对化合物2d的结晶形式II进行表征。

[0488] X射线粉末衍射(XRPD):X射线粉末衍射(XRPD)从Bruker D8Advance ECO X射线粉末衍射仪(XRPD)仪器获得。XRPD的一般实验步骤是:(1)在1.5418 Å和LYNXEYE™检测器下来自铜的X射线辐射;(2)X射线功率在40kV,25mA;并且(3)将样品粉末分散在零背景样品架上。XRPD的一般测量条件是:起始角度3度;停止角度30度;采样0.015度;并且扫描速度2度/分钟。

[0489] 根据XRPD分析证实化合物2d的结晶形式II是结晶固体。化合物2d结晶形式II的XRPD图谱提供于图4中,并且峰数据在表2中给出。

[0490] 表2.化合物2d形式II的XRPD峰数据

[0491]

2θ (°)	相对强度(%)
7.3	7.3
11.1	0.9
11.5	49.6
11.9	17.0
13.3	29.2
14.6	3.3
15.5	27.3
15.8	26.5
16.1	13.1
16.4	1.5
17.4	32.8
17.9	8.1
18.2	6.4
19.1	19.5
19.4	16.2
19.6	14.9
20.7	5.3
21.4	40.8
22.0	35.6
22.4	10.8
22.6	26.2
23.2	71.6
23.8	4.9
24.0	8.0

[0492]

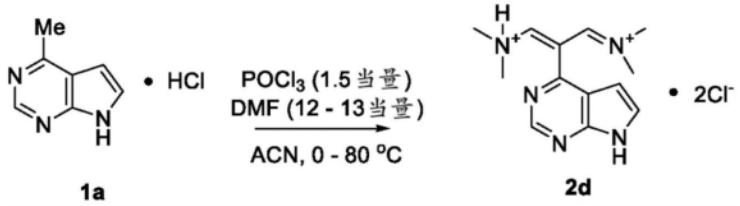
2θ (°)	相对强度(%)
24.9	70.7
25.5	100
26.0	1.7
26.4	0.9
26.7	21.1
27.0	15.3
27.4	4.6
27.9	12.6
29.1	23.1
29.5	4.2

[0493] 差示扫描量热法(DSC):DSC是从带有自动进样器的TA Instruments Differential Scanning Calorimetry,Discovery DSC2500获得的。DSC仪器条件如下:20℃-300℃,10℃/min;Tzero铝样品盘和盖子;和氮气流量为50mL/min。化合物2d结晶形式II的DSC分析揭示一个吸热峰,其中起始温度为46.6℃且最大值为99.2℃。化合物2d结晶形式

II的DSC热谱图提供于图5中。

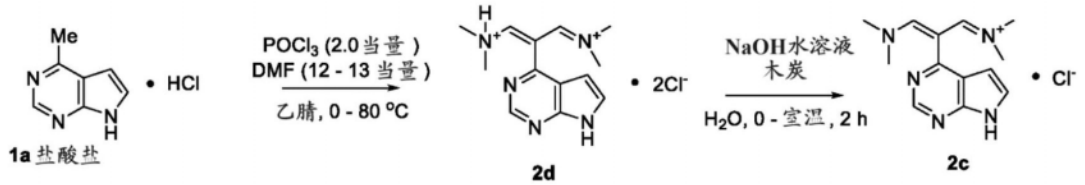
[0494] 热重分析(TGA):TGA是从带有自动进样器的TA Instruments Thermogravimetric Analyzer,Discovery TGA5500获得的。TGA的一般实验条件是:以10℃/min从25℃斜升至300℃;氮气吹扫气体流量为25mL/min;铂样品架。化合物2d结晶形式II的TGA分析揭示在150℃以下4.7%重量损失,并且在175℃以上由于分解重量损失显著。化合物2d结晶形式II的TGA热谱图提供于图6中。

[0495] 实施例6:(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲胺盐酸盐(2d)的替代制备

[0496] 

[0497] 将磷酰氯($POCl_3$,17.25g,10.5mL,112.5mmol,1.5当量)于无水乙腈(65mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃-5℃。将无水DMF(70.8g,70.0mL,968mmol,12.9当量)逐滴添加至溶液中以形成相应的维尔斯迈尔试剂。在添加DMF期间,将内部温度控制在10℃以下。移除冰浴,并将反应混合物逐渐升温至环境温度。将甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(化合物1a盐酸盐,12.72g,75.0mmol)在环境温度下以固体形式一次性装入原位生成的维尔斯迈尔试剂中,并将所得浆液在环境温度下搅拌5-10分钟以确保完全混合,然后升温至75℃-80℃。将反应混合物在75℃-80℃下搅拌一小时,然后逐渐冷却至环境温度。装入无水四氢呋喃(THF,100mL),并将所得浆液在环境温度下搅拌两小时,然后在0℃-5℃下搅拌两小时。通过过滤收集固体并用THF与MTBE的一比一混合物(2x100mL)洗涤,得到呈黄色至棕色结晶(形式I)固体的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(化合物2d,27.83g,理论值23.72g,根据HPLC面积%为96.1%,根据NMR为69.0wt%,81.0%产率),其含有11.49%的DMF和乙腈以及1.38%的水,并且无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2d:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.65(s,1H),8.99(s,1H),8.48(s,2H),7.99-7.94(m,1H),6.84(dd,J=3.6,1.6Hz,1H),3.48(s,6H),2.82(s,6H)ppm;^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δ163.8,151.3,147.6,145.0,132.1,117.5,102.9,91.6,48.9,42.1ppm;$C_{13}H_{19}Cl_2N_5$(MW,对于化合物2c为279.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

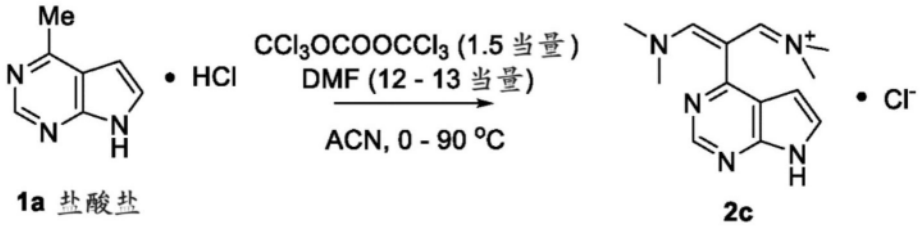
[0498] 实施例7:(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2氯化物或化合物2c)的制备,使用$POCl_3$

[0499] 

[0500] 将磷酰氯($POCl_3$,23.0g,14.0mL,150mmol,2.0当量)于无水乙腈(65mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃-5℃。将无水DMF(70.8g,70.0mL,968mmol,12.9当量)逐滴添加至溶液中以形成相应的维尔斯迈尔试剂。在添加DMF期间,将内部温度控制在10℃以下。移除冰浴,

并将反应混合物逐渐升温至环境温度。将甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(化合物1a盐酸盐,12.72g,75.0mmol)在环境温度下以固体形式一次性装入原位生成的维尔斯迈尔试剂中,并将所得浆液在环境温度下搅拌5-10分钟以确保完全混合,然后升温至75℃-80℃。将反应混合物在75℃-80℃下搅拌一小时,然后逐渐冷却至环境温度。装入无水四氢呋喃(100mL),并将所得浆液在环境温度下搅拌两小时,然后在0℃-5℃下搅拌两小时。通过过滤收集固体并用THF与MTBE的一比一混合物(2x100mL)洗涤,得到呈黄色至棕色湿饼的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(化合物2d)。然后将湿饼溶解于水(120mL)中,并通过在0℃-5℃下用50%氢氧化钠水溶液(NaOH,19.06g)处理而将所得水溶液的pH调节至7-8。然后用木炭(5.5g)处理中和的水溶液并在环境温度下搅拌12小时。通过硅藻土床过滤除去木炭,并用水(50mL)洗涤硅藻土床。所得水溶液,其含有期望产物(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c,根据HPLC面积%纯度>99.0%),无需进一步处理即可用于后续反应中。

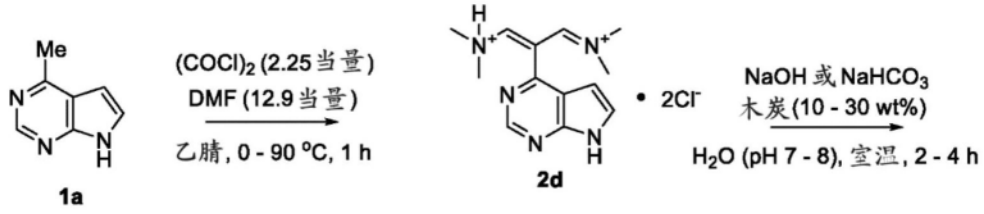
[0501] 实施例8:使用三光气合成(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c)

[0502] 

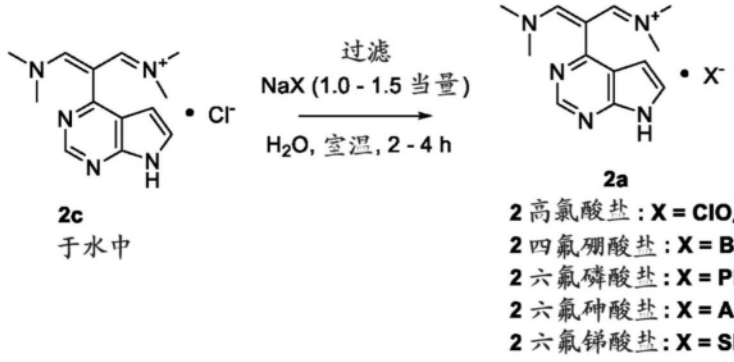
1a 盐酸盐 2c

[0503] 将三光气($(CCl_3O)_2CO$,37.4g,126mmol,1.5当量)于无水乙腈(73mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃-5℃。将无水DMF(79.0g,84mL,1083mmol,12.9当量)逐滴添加至溶液中以形成相应的维尔斯迈尔试剂。添加DMF期间,将内部温度控制至低于10℃。移除冰浴并将反应混合物在40分钟内逐渐升温至环境温度。将甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(化合物1a盐酸盐,14.25g,84.0mmol)在环境温度下以固体形式一次性装入原位生成的维尔斯迈尔试剂中,并将所得浆液在环境温度下搅拌5-10分钟以确保完全混合,然后升温至80℃-90℃。将反应混合物在80℃-90℃下搅拌一小时,然后逐渐冷却至环境温度。装入无水四氢呋喃(THF,112mL),并将所得浆液在环境温度下搅拌12小时,然后在0℃-5℃下搅拌2小时。通过过滤收集固体,用THF与MTBE的一比一混合物(2x200mL)洗涤,并真空干燥至恒重,得到呈黄色至棕色无定形固体的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c),28.3g,理论值23.5g,根据HPLC面积%为98.8%,根据HPLC为64.9wt%,78.2%产率),其含有19.7%的DMF和0.8%的水,并且无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2c:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.65(s,1H),8.99(s,1H),8.48(s,2H),7.99-7.94(m,1H),6.84(dd,J=3.6,1.6Hz,1H),3.48(s,6H),2.82(s,6H)ppm;^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δ163.8,151.3,147.6,145.0,132.1,117.5,102.9,91.6,48.9,42.1ppm;$C_{13}H_{19}Cl_2N_5$(MW,对于化合物2c为279.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0504] 实施例9:(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵盐的制备



[0505]



[0506] (E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐):

[0507] 在环境温度下向(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c,2.94g,10.525mmol)于水(8.06mL)中的溶液添加高氯酸钠($NaClO_4$,1.933g,15.79mmol,1.50当量)。在20℃-25℃下搅拌12小时后,将浆液在冰浴中冷却2小时。过滤固体,用冷H_2O(3x2mL)洗涤并真空干燥得到呈白色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.50-12.17(s,1H),8.94-8.73(s,1H),8.08-7.87(s,2H),7.77-7.57(dd,J=3.4,2.3Hz,1H),6.56-6.31(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.54-3.04(s,6H),2.45-2.17(s,6H)ppm;$C_{13}H_{18}ClN_5O_4$(MW,对于化合物2高氯酸盐为343.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e244.2(M^+,基峰)。

[0508] (E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵四氟硼酸盐(化合物2四氟硼酸盐):

[0509] 在环境温度下向(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c,2.94g,10.525mmol)于水(8.06mL)中的溶液添加四氟硼酸钠($NaBF_4$,1.733g,15.79mmol,1.50当量)。在20℃-25℃下搅拌12小时后,将浆液在冰浴中冷却2小时。过滤固体,用冷H_2O(3x2mL)洗涤并真空干燥得到呈白色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵四氟硼酸盐(化合物2四氟硼酸盐,1.80g,理论值3.49g,51.6%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39-12.34(s,1H),8.85-8.80(s,1H),7.99-7.94(s,2H),7.71-7.65(dd,J=3.4,2.2Hz,1H),6.52-6.46(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.34-3.29(s,6H),2.38-2.33(s,6H)ppm;^{11}B NMR(DMSO-d_6,128MHz)δ-1.27ppm;^{19}F NMR(DMSO-d_6,376.5MHz)δ-148.23and-148.28ppm;$C_{13}H_{18}BF_4N_5$(MW,对于化合物2四氟硼酸盐为331.13,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0510] (E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲

铵六氟磷酸盐(化合物2六氟磷酸盐):

[0511] 在0℃-5℃下向粗(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵盐酸盐(化合物2d,25.61g,91.6mmol)于水(80mL)中的溶液(通过如实施例4中所述的相应维尔斯迈尔反应由4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(12.19g,91.6mmol)产生)添加氢氧化钠(NaOH)水溶液,以将溶液pH调节至7-8。向所得水溶液中添加木炭(7.69g),并将混合物在环境温度下搅拌2-4小时。通过硅藻土床过滤除去木炭,并用水(15mL)洗涤湿木炭饼。然后在环境温度下向合并的水溶液中添加六氟磷酸钠($NaPF_6$,20.08g,120mmol,1.31当量)。在20℃-25℃下搅拌1小时后,将浆液在冰浴中冷却30分钟。过滤固体,用冷H_2O(2x25mL)洗涤并真空干燥得到呈白色结晶固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵六氟磷酸盐(化合物2六氟磷酸盐,24.30g,理论值35.81g,67.9%产率,根据HPLC面积%为98.7%),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。粗化合物2六氟磷酸盐可通过从水中重结晶来进行纯化以产生呈白色结晶固体的纯产物。对于化合物2六氟磷酸盐^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.36(s,1H),8.83(s,1H),7.97(br s,2H),7.68(dd,J=3.2,2.6Hz,1H),6.48(dd,J=3.4,1.8Hz,1H),3.32(s,6H),2.36(br s,6H)ppm;^{13}C NMR(125MHz,DMSO-d_6)δ163.7,152.9,151.4,151.0,128.9,120.7,101.5,99.8,48.9,40.0ppm;^{19}F NMR(DMSO-d_6,470.6MHz)δ-70.2(d,^{1}J(PF)=711.1Hz)ppm;^{31}P NMR(DMSO-d_6,162MHz)δ-144.19(七重峰,^{1}J(PF)=711Hz)ppm。$C_{13}H_{18}F_6N_5P$(MW,对于化合物2六氟磷酸盐为389.29,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。通过XRPD、DSC和TGA表征化合物2六氟磷酸盐的结晶度。

[0512] X射线粉末衍射(XRPD):X射线粉末衍射(XRPD)从Bruker D8Advance ECO X射线粉末衍射仪(XRPD)仪器获得。XRPD的一般实验步骤是:(1)在1.5418 Å和LYNXEYE™检测器下来自铜的X射线辐射;(2)X射线功率在40kV,25mA;并且(3)将样品粉末分散在零背景样品架上。XRPD的一般测量条件是:起始角度3度;停止角度30度;采样0.015度;并且扫描速度2度/分钟。根据XRPD分析证实化合物2六氟磷酸盐是结晶固体。化合物2六氟磷酸盐的XRPD图谱显示于图7中,并且峰值数据在表3中给出。

[0513] 表3.化合物2六氟磷酸盐的XRPD峰数据

[0514]

2θ (°)	相对强度(%)
8.2	0.7
8.9	0.4
10.8	3.2
12.0	2.9
12.9	0.3
13.5	0.3
13.9	5.5
14.3	100
15.2	3.0

[0515]

2θ (°)	相对强度(%)
15.5	0.5
16.6	19.9
17.0	5.7
17.6	5.4
18.1	24.1
19.4	0.2
20.1	36.3
20.4	26.7
20.6	3.3
21.3	28.2
21.5	38.7
22.1	10.7
22.4	5.6
22.9	1.1
23.5	11.5
24.0	6.1
24.2	12.3
24.7	23.1
25.0	10.7
26.3	26.8
26.6	2.6
26.9	0.3
27.3	5.8
27.5	1.9
27.8	1.7
28.1	0.3
28.3	1.5
28.6	6.7
28.8	1.8
29.0	0.9
29.5	0.4

[0516] 差示扫描量热法(DSC):DSC是从带有自动进样器的TA Instruments Differential Scanning Calorimetry,Discovery DSC2500获得的。DSC仪器条件如下:20℃-300℃,10℃/min;Tzero铝样品盘和盖子;和氮气流量为50mL/min。化合物2六氟磷酸盐结晶样品的DSC分析揭示由于熔融所致的一个吸热峰,其中起始温度为231.7℃且最大值在232.7℃;以及由于分解所致的第二吸热峰,其中起始温度为241.1℃且最大值在242.1℃。化合物2六氟磷酸盐的DSC热谱图提供于图8中。

[0517] 热重分析(TGA):TGA是从带有自动进样器的TA Instruments Thermogravimetric Analyzer,Discovery TGA5500获得的。TGA的一般实验条件是:以10℃/min从25℃斜升至

300℃;氮气吹扫气体流量为25mL/min;铂样品架。化合物2六氟磷酸盐结晶样品的TGA分析揭示在250℃以上由于分解所致的显著重量损失。化合物2六氟磷酸盐的TGA热谱图提供于图9中。

[0518] (E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵六氟砷酸盐(化合物2六氟砷酸盐):

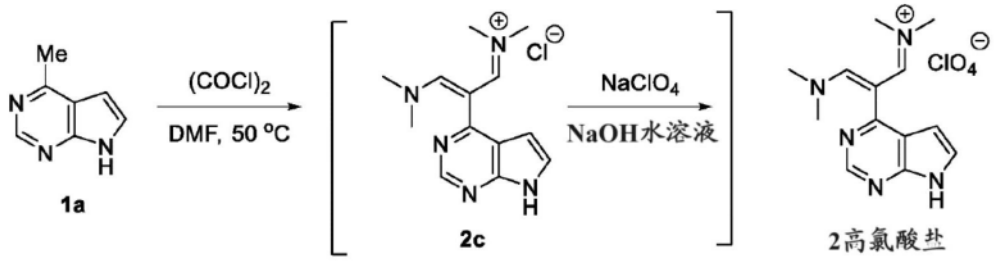
[0519] 在环境温度下向(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c,2.94g,10.525mmol)于水(8.06mL)中的溶液添加六氟砷酸钠($NaAsF_6$,3.35g,15.79mmol,1.50当量)。在20℃-25℃下搅拌12小时后,将浆液在冰浴中冷却2小时。过滤固体,用冷H_2O(3x2mL)洗涤并真空干燥得到呈白色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵六氟砷酸盐(化合物2六氟砷酸盐,4.51g,理论值4.56g,99%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2六氟砷酸盐:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),8.83(s,1H),7.97(s,2H),7.76-7.57(t,J=2.9Hz,1H),6.59-6.36(dd,J=3.2,1.8Hz,1H),3.32(s,6H),2.35(s,6H)ppm;^{19}F NMR(DMSO-d_6,376.5MHz)δ-62.16(四重峰,^{1}J(AsF)=937.5Hz)ppm;$C_{13}H_{18}F_6N_5As$(MW,对于化合物2六氟砷酸盐为433.23,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0520] (E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵六氟锑酸盐(化合物2六氟锑酸盐):

[0521] 在环境温度下向(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基氯化甲铵(化合物2c,2.94g,10.525mmol)于水(8.06mL)中的溶液添加六氟锑酸钠($NaSbF_6$,4.08g,15.79mmol,1.50当量)。在20℃-25℃下搅拌12小时后,将浆液在冰浴中冷却2小时。过滤固体,用冷H_2O(3x2mL)洗涤并真空干燥得到呈白色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵六氟锑酸盐(化合物2六氟锑酸盐,2.61g,理论值5.05g,51.7%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2六氟锑酸盐:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H),8.83(s,1H),7.98(s,2H),7.68(s,1H),6.49(s,1H),3.32(s,6H),2.35(s,6H)ppm;^{19}F NMR(DMSO-d_6,376.5MHz)δ-166.86ppm;$C_{13}H_{18}F_6N_5Sb$(MW,对于化合物2六氟锑酸盐为480.07,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0522] 实施例10:(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐)的替代制备

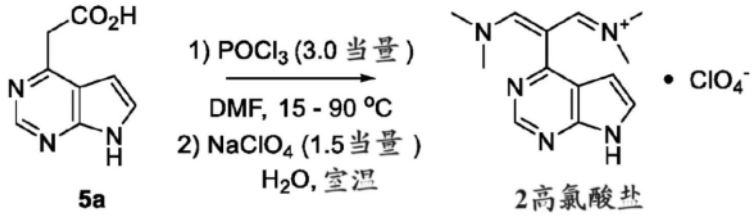
[0523] 方法1

[0524] 

[0525] 在15分钟内将草酰氯(20.0mL,228mmol,3.04当量)缓慢装入至DMF(107mL,1378mmol,18.4当量),同时保持内部温度低于50℃。添加后,将所得浆液冷却至环境温度并

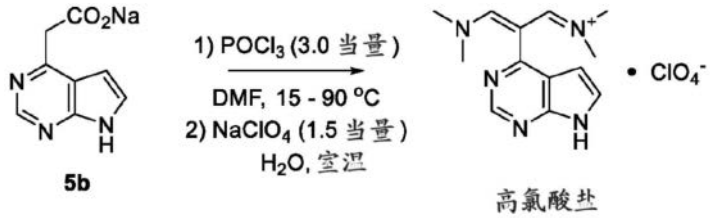
在环境温度下搅拌2小时。在环境温度下将4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,10.0g,75mmol)添加至浆液中,并将所得反应混合物在环境温度下搅拌16小时且然后在50℃下搅拌5.5小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并用冰(60g)淬灭。将淬灭的反应混合物在真空下浓缩成残余物,然后将其溶解于水(50mL)中。然后在环境温度下将高氯酸钠($NaClO_4$,20.23g,165mmol,2.2当量)添加至所述水溶液中。将所得混合物在冰浴中冷却,然后缓慢添加氢氧化钠(NaOH,7.5g,188mmol,2.5当量)。通过过滤收集固体,用水(30mL)洗涤并真空干燥得到呈灰色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐,18.7g,理论值25.78g,72.5%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.50-12.17(s,1H),8.94-8.73(s,1H),8.08-7.87(s,2H),7.77-7.57(dd,J=3.4,2.3Hz,1H),6.56-6.31(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.54-3.04(s,6H),2.45-2.17(s,6H)ppm;$C_{13}H_{18}ClN_5O_4$(MW,对于化合物2高氯酸盐为343.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0526] 方法2

[0527] 

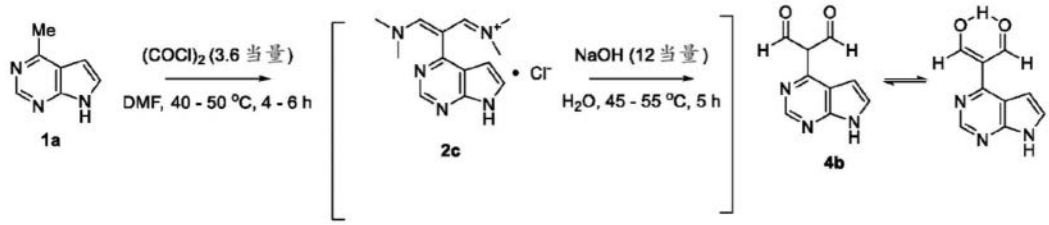
[0528] 在环境温度下向2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸(化合物5a,354mg,2.0mmol)于无水DMF(2.92g,3.1mL,40mmol,20当量)中的溶液添加磷酰氯($POCl_3$,920mg,0.56mL,6.0mmol,3.0当量)。然后将所得反应混合物升温至80℃-90℃并在80℃-90℃下搅拌30分钟。当反应完成时,将反应混合物冷却至环境温度。通过倒入冰(10g)中来淬灭冷却的反应混合物。然后将溶液在减压下浓缩,并将所得残余物用水(3mL)处理。将水溶液用NaOH水溶液中和至pH 7-8,然后用活性炭(50mg)处理。将混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后通过硅藻土床过滤。用水(2mL)洗涤硅藻土床。然后在环境温度下将合并的滤液和洗涤溶液用固体高氯酸钠处理($NaPF_4$,367mg,3.0mmol,1.5当量)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,然后在0℃-5℃下搅拌1小时。然后通过过滤收集固体,用水(2x2mL)洗涤,真空干燥得到呈灰色固体的粗期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐),330mg,理论值688mg,48%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于化合物2高氯酸盐:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.50-12.17(s,1H),8.94-8.73(s,1H),8.08-7.87(s,2H),7.77-7.57(dd,J=3.4,2.3Hz,1H),6.56-6.31(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.54-3.04(s,6H),2.45-2.17(s,6H)ppm;$C_{13}H_{18}ClN_5O_4$(MW,对于化合物2高氯酸盐为343.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

[0529] 方法3

[0530] 

[0531] 在环境温度下向2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸钠(化合物5b,1.70g,8.54mmol)于无水DMF(12.48g,13.2mL,171mmol,20当量)中的溶液添加磷酰氯($POCl_3$,3.93g,2.4mL,25.6mmol,3.0当量)。然后将所得反应混合物升温至80℃-90℃并在80℃-90℃下搅拌30分钟。当反应完成时,将反应混合物冷却至环境温度。通过倒入冰(40g)中来淬灭冷却的反应混合物。然后将溶液在减压下浓缩,并将所得残余物用水(10mL)处理。将水溶液用NaOH水溶液中和至pH 7-8,然后用活性炭(200mg)处理。将混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后通过硅藻土床过滤。用水(5mL)洗涤硅藻土床。然后在环境温度下将合并的滤液和洗涤溶液用固体高氯酸钠处理($NaPF_4$,1.57g,12.8mmol,1.5当量)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,然后在0℃-5℃下搅拌1小时。然后通过过滤收集固体,用水(2x5mL)洗涤,真空干燥得到呈灰白色固体的期望产物,(E)-N-(3-(二甲基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)亚烯丙基)-N-甲基甲铵高氯酸盐(化合物2高氯酸盐,1.3g,理论值2.94g,44.3%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.50-12.17(s,1H),8.94-8.73(s,1H),8.08-7.87(s,2H),7.77-7.57(dd,J=3.4,2.3Hz,1H),6.56-6.31(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.54-3.04(s,6H),2.45-2.17(s,6H)ppm;$C_{13}H_{18}ClN_5O_4$(MW,对于化合物2高氯酸盐为343.77,并且对于不含阴离子的化合物2为244.32)LCMS(EI)m/e 244.2(M^+,基峰)。

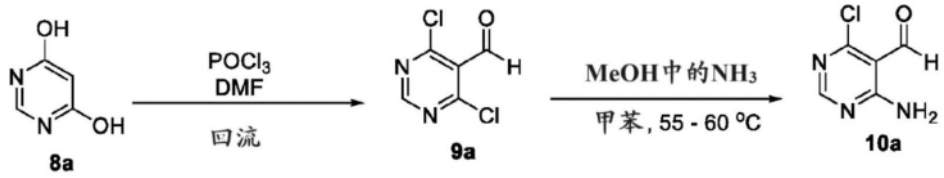
[0532] 实施例11:2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二醛((E)-3-羟基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯醛(化合物2b)的制备

[0533] 

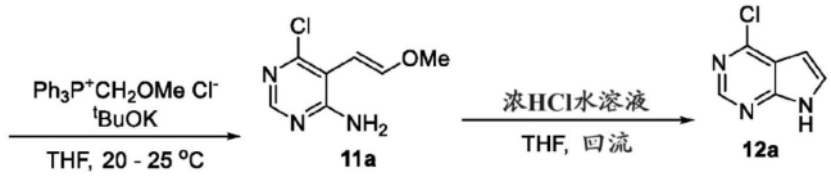
[0534] 将草酰氯(12.00ml,137mmol,3.64当量)逐滴添加至DMF(50mL,646mmol,17.18当量)中,同时保持内部温度低于50℃。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟。将4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,5.00g,37.6mmol)以固体形式一次性添加,并将所得反应混合物在室温下搅拌3添并在50℃下搅拌4小时。一旦反应完成,就将反应混合物冷却至室温并用冰(30g)淬灭。将氢氧化钠(NaOH,16.1g,403mmol,10.72当量)添加至淬灭的反应混合物中并将混合物在室温下搅拌26小时。添加另外的氢氧化钠(NaOH,2.2g,55.0mmol,1.46当量)并将混合物在40℃下搅拌4小时。一旦水解反应完成,就将混合物在冰浴中冷却至0℃-5℃,然后添加浓HCl溶液以将pH调节至5-6。将混合物逐渐升温至环境温度并在环境温度下搅拌2小时。通过过滤收集固体,用冷水洗涤,并真空干燥得到呈灰色粉末的粗期望产物,2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二醛((E)-3-羟基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯醛,(化合物2b,6.33g,理论值7.113g,89%产率),其无需进一步纯化即可直接用

于后续反应中。对于化合物2b:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.74(br s,2H),9.52(s,2H),8.73(s,1H),7.53(dd,J=3.4,2.3Hz,1H),7.46(dd,J=3.5,1.7Hz,1H)ppm;$C_9H_7N_3O_2$(MW,189.17)LCMS(EI)m/e 190.1(M^+,基峰)。

[0535] 实施例12:4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a)的制备



[0536]



[0537] 步骤1. 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(化合物9a):

[0538] 在配备有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器、热电偶和N_2吹入NaOH洗涤水溶液的5L 4颈烧瓶中,装入磷酰氯($POCl_3$,1L,10.572mol,4.82当量)并在冰/盐浴中冷却。然后在0℃±2℃下将N,N-二甲基甲酰胺(DMF,320mL,4.138mol,1.85当量)逐滴添加至烧瓶中。在大约0.5小时内添加大约100mL DMF后,发生结晶并且反应温度从0℃增加至10℃。停止添加,并将混合物重新冷却至大约2℃。在低于8℃的温度下,在2.5小时内添加剩余的DMF。悬浮液变得非常稠,使得搅拌变得困难。当DMF添加完成时,将混合物在3-5℃下搅拌0.5小时。逐份添加呈固体的4,6-二羟基嘧啶(化合物8a,250g,2.232mol)。添加约三分之一的4,6-二羟基嘧啶后,反应混合物变得更加流动,并且发生缓慢的放热现象,其中反应温度在0.5小时内增加至大约12℃。剩余的4,6-二羟基嘧啶在0.25小时内逐份添加,其中反应温度从12℃增加至27℃。反应温度保持在25℃-27℃,间歇冷却,在此期间黄色悬浮液变得稀薄,然后再次变稠。约1小时后放热现象平息后,缓慢加热反应混合物。在约55℃时,反应混合物变得非常粘稠,并发生第二次温和的放热现象。移除加热套,同时反应温度继续增加至约63℃,并在此温度下保持几分钟,然后滴加。重新开始加热混合物直到达到温和回流(约100℃)。在约95℃时,开始稳定、相当快速的HCl气体释放,并且反应混合物逐渐变稀并变暗。约0.5小时后,形成澄清的棕色溶液,回流温度在1.25小时内缓慢增加至115℃。总共回流2.5小时后,将反应混合物冷却至环境温度并在环境温度下搅拌过夜。在减压下除去过量的$POCl_3$(尽可能多)(浴温45-50℃)。将粘稠的残余棕色油非常缓慢地倒入20L分液漏斗中的冷H_2O(5L)中,根据需要添加冰以维持水性混合物接近室温。用EtOAc(2x3L,随后1x2L)萃取水性混合物。将合并的EtOAc萃取物用H_2O(2x2.5L)、饱和$NaHCO_3$水溶液(1L)、盐水(1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩(浴温在35℃下),得到呈黄橙色固体的粗4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(化合物9a,270g,理论值395g,68.4%)。通过Kugelrohr蒸馏(烘箱温度在90-100℃,225毫托)纯化此粗物质的20g部分,得到15.3g呈白色固体的纯4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(化合物9a),其在室温下静置时呈黄色。对于4,6-二氯嘧啶-5-甲醛:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.46(s,1H),8.89(s,1H)ppm。

[0539] 步骤2. 4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛(化合物10a):

[0540] 在环境温度下在1.25小时内将7M NH_3于MeOH(265mL,1.855mol,2.0当量)中的溶

液添加至4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(化合物9a,163.7g,0.9301mol)于甲苯(3L)中的溶液。反应温度从20℃缓慢增加至26℃并形成黄色悬浮液。施加温和冷却以维持反应温度低于26℃。将悬浮液在环境温度下搅拌3.5小时,然后通过过滤收集固体。将固体用EtOAc(1L)洗涤。在减压下浓缩滤液,并将固体用甲苯和正庚烷(2:1v/v,600mL)研磨,过滤并干燥,得到71.1g呈黄色固体的4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛。从反应混合物中过滤的原始固体含有额外量的4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛。通过在EtOAc(1.25L)中搅拌1.5小时,过滤,然后在THF(750mL)中搅拌1小时并过滤,从过滤的固体中萃取产物。将EtOAc和THF滤液两者在减压下浓缩,并将所得固体用甲苯和正庚烷(2:1v/v,450mL)研磨,过滤并干燥,得到呈黄色固体的额外44.1g 4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛。4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛(115.2g,理论值146.5g)的合并产率是78.6%。对于4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛:^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),8.71(bs,1H),8.55(bs,1H),8.39(s,1H)ppm;$C_5H_4ClN_3O$(MW,157.56),LCMS(EI)m/e 158(M^++H)。

[0541] 步骤3. 6-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(化合物11a):

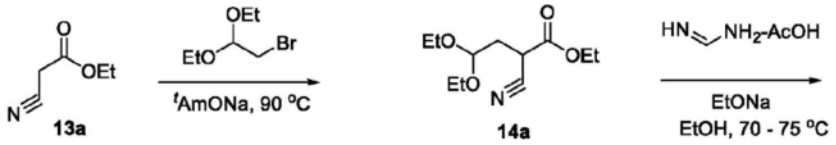
[0542] 将(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(276.0g,0.807mol,1.1当量)于THF(1.5L)中的悬浮液在冰/盐浴中冷却至-2℃,并在-2℃至-3℃下在1.5小时内添加1M于THF(807mL,0.807mol,1.1当量)中的叔丁醇钾(KO^{t}Bu)。将深红橙色混合物在-2℃至-3℃下搅拌1小时。然后将4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛(化合物10a,115.2g,0.7338mol,1.0当量)以固体形式逐份添加至反应混合物中,使用THF(200mL)冲洗容器和漏斗。在添加过程中,反应温度从-3℃增加至13℃,并形成棕色。当反应温度降至10℃时,移除冷却浴,并将反应混合物升温至环境温度并在环境温度下搅拌42小时。将反应混合物冷却至-2℃,然后通过缓慢添加饱和NH_4Cl水溶液(750mL)淬灭。在减压下浓缩混合物以除去大多数THF。将残余物在EtOAc(3L)与H_2O(1L)之间进行分配。过滤有机相以除去界面处的不溶性物质,然后用2N HCl(4x250mL)、随后用3N HCl(2x250mL)萃取。将合并的HCl萃取物用EtOAc(500mL)反萃取,然后通过硅藻土过滤以除去不溶性物质。将滤液在冰/盐水浴中冷却,用6N NaOH水溶液调节至pH 8并用EtOAc(3x1L)萃取。将合并的EtOAc萃取物用盐水(1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,与木炭(10g)和硅胶(10g)一起搅拌1小时。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(1L)洗涤硅藻土垫。将滤液浓缩,将残余EtOAc与正庚烷(500mL)共蒸发。将所得棕褐色固体在高真空下泵送2小时,得到粗6-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(化合物11a,72.3g,理论值136.2g,53.1%)。粗期望产物化合物11a不经进一步纯化即用于以下反应中。将粗产物化合物11a(2.3g)的样品通过硅胶柱色谱纯化,用0%-35% EtOAc/正庚烷洗脱,得到1.7g呈白色固体的纯6-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(化合物11a),发现其是E/Z异构体的1:2混合物。对于6-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)对于E-异构体:δ8.02(s,1H),7.08(bs,2H),6.92(d,1H,J=13.1),5.35(d,1H,J=13.0Hz),3.68(s,3H)ppm,对于Z-异构体:δ8.06(s,1H),7.08(bs,2H),6.37(d,1H,J=6.8Hz),5.02(d,1H,J=6.7Hz),3.69(s,3H)ppm;$C_7H_8ClN_3O$(MW,185.61),LCMS(EI)m/e 186/188(M^++H)。

[0543] 步骤4. 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a):

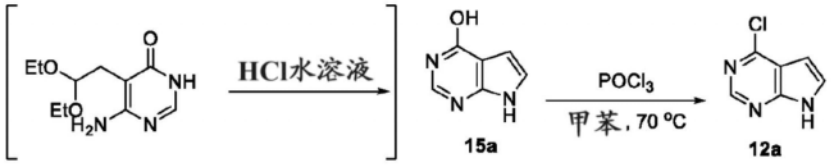
[0544] 将浓盐酸水溶液(HCl,5mL)添加至粗6-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(化合物11a,70.0g,0.3784mol)于THF(700mL)中的溶液中,并将所得反应混合物加热至回流持续7.5小时。加热后形成轻质悬浮液,所述悬浮液逐渐重新溶解。当通过HPLC监测认为反应完成时,将反应混合物冷却至环境温度并在环境温度下搅拌过夜。将固体$NaHCO_3$(15g)添加

至反应混合物,并将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。添加木炭(7g)、硅胶(7g)和Na_2SO_4(20g),并将混合物加热至40℃持续1小时。然后将混合物冷却至环境温度并通过硅藻土过滤,用THF(1L)洗涤硅藻土垫。在减压下浓缩滤液,并且在减压下干燥所得固体,得到呈黄棕色固体的粗4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a,58.1g,理论值58.1g,100%)。在50℃-55℃下将此粗期望产物化合物12溶解于EtOAc(1.0L)中并用活性炭(3g)处理。将混合物在温热时通过硅藻土过滤,并将硅藻土垫用温热EtOAc(250mL)洗涤。将滤液浓缩至约500mL并将悬浮液在环境温度下静置过夜。随后将悬浮液冷却至0-5℃持续2小时,然后通过过滤收集固体。将固体干燥,得到呈黄棕色晶体的纯4-氯-7H-[吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a,54.5g,理论值58.1g,94%)。对于化合物12a:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.58(bs,1H),8.58(s,1H),7.69(d,1H,J=3.5Hz),6.59(d,1H,J=3.5Hz)ppm;LCMS(EI)m/e 154/156(M^++H)。

[0545] 实施例13:4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a)的替代制备



[0546]



[0547] 步骤1. 2-氰基-4,4-二乙氧基丁酸乙酯(化合物14a):

[0548] 在5℃下向氰基乙酸乙酯(化合物13a,182Kg,1609摩尔)和DMSO(325Kg)的混合物中逐份添加叔戊醇钠(^{t}AmONa,158.8Kg)。然后将混合物升温至70℃-75℃并装入氰基乙酸乙酯(191Kg,1689摩尔;总共3298摩尔,5.0当量)。将混合物在70℃-75℃下搅拌30分钟,然后添加溴乙醛二乙基缩醛(130.4Kg,665.2摩尔)。然后将所得反应混合物加热至90℃并在90℃下搅拌,直到反应完成。将反应混合物冷却至5℃并添加16%氯化铵(NH_4Cl)水溶液。将混合物搅拌30分钟,然后装入乙酸乙酯(490Kg)。将有机相分离并用水(695Kg)洗涤。用乙酸乙酯(455Kg)萃取水相。将合并的有机相用17%氯化钠水溶液(NaCl,318Kg)和盐水(325Kg)洗涤。将有机溶液经硫酸钠(Na_2SO_4)干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物溶解于石油醚(390Kg)中并在60℃下用木炭处理。过滤混合物并将滤液浓缩至干,得到呈黄色至棕色油状物的粗2-氰基-4,4-二乙氧基丁酸乙酯(化合物14a,146.6Kg,理论值152.5Kg,96.1%),其无需进一步纯化即直接用于后续反应中。

[0549] 步骤2. 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(化合物15a):

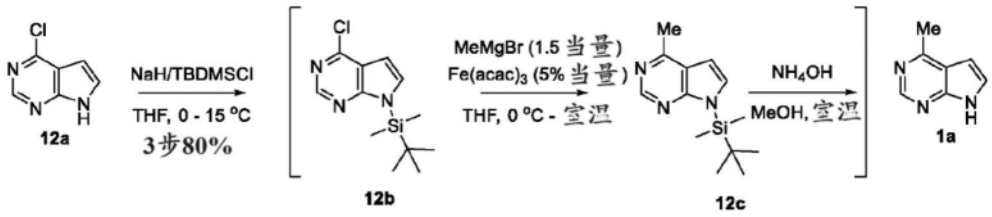
[0550] 向反应器中装入18%乙醇钠(EtONa)于乙醇(1558Kg)中的溶液和乙酸甲脒(153.5Kg,1474.4摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,然后装入2-氰基-4,4-二乙氧基丁酸乙酯(化合物14a,269.8Kg,1176.7摩尔,1.25当量)。将反应混合物加热至75℃并在75℃下搅拌,直至检测不到未反应的2-氰基-4,4-二乙氧基丁酸乙酯(化合物14)。将混合物冷却至0℃并装入21%氯化铵(NH_4Cl,783Kg)水溶液。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟并在减压下浓缩。将残余溶液冷却至20℃-30℃并过滤。将滤饼用水(493Kg)重新浆化并过滤。将固体悬浮在水(474Kg)中并添加浓盐酸(HCl,89.2Kg)。将混合物在20℃下搅拌1小时,然

后升温至30℃直至环化反应完成。然后将混合物冷却至5℃并添加氢氧化铵(NH_4OH,72Kg)水溶液。添加后,将混合物在5℃下搅拌1小时,然后过滤。用水洗涤湿滤饼并在真空烘箱中干燥,得到呈灰白色至黄色固体的7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(化合物15a,99.6Kg,理论值159Kg,62.6%),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。

[0551] 步骤3. 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a):

[0552] 在环境温度下将7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(化合物15a,99.6Kg,737摩尔)添加至DIEA(128.4Kg,99.5 3摩尔,1.35当量)于甲苯(500Kg)中的溶液,并将所得混合物冷却至0℃。然后在0℃下将$POCl_3$(338Kg,2202摩尔,3.0当量)添加至混合物中,并将所得反应混合物加热至70℃并在70℃下搅拌直至反应完全。将反应混合物冷却至30℃并添加水(3500Kg)、碳酸钠(Na_2CO_3,700Kg)和2-甲基四氢呋喃(MeTHF,1200Kg)。然后过滤所得混合物。分离滤液的有机相并用盐水(424Kg)洗涤,经硫酸钠(Na_2SO_4)干燥并过滤。浓缩滤液以除去大约1000Kg MeTHF。在60℃下将剩余溶液用木炭(28Kg)处理1小时并过滤。将滤液浓缩成粘稠浆液,冷却至0℃并过滤。将滤饼在减压下干燥,得到呈黄色至棕色晶体的纯4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a,71.9Kg,理论值113.2Kg,63.5%)。通过这种合成方法制造的4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a)在所有可比较的方面与通过实施例12获得的化合物相同。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.58(bs,1H),8.58(s,1H),7.69(d,1H,J=3.5Hz),6.59(d,1H,J=3.5Hz)ppm;LCMS(EI)m/e 154/156(M^++H)。

[0553] 实施例14. 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a)的制备

[0554] 

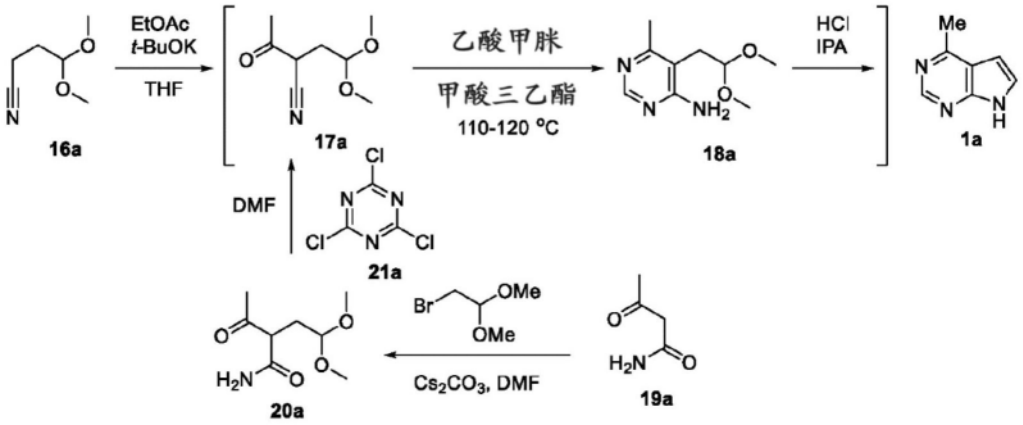
[0555] 将氢化钠(NaH,60%于矿物油中的悬浮液,309,7726mmol,1.211当量)于THF(4.0L)中的悬浮液在冰浴中冷却至0℃-5℃,然后装入4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a,980.0g,6381mmol)。将混合物在0℃-15℃下搅拌30分钟,然后在0℃-15℃下装入TBDMS-Cl(1165g,7728mmol,1.211当量)于THF中的溶液。将所得混合物在0℃-15℃下搅拌1-2小时。将混合物冷却至-10℃并装入乙酰丙酮铁(III)($Fe(acac)_3$,113g,319mmol,0.05当量)。将甲基溴化镁于THF中的溶液(3260mL,9780mmol,1.53当量)缓慢装入混合物中,并将内部温度控制至低于15℃。将所得反应混合物在15℃-30℃下搅拌持续2小时。一旦偶联反应完成,就装入氯化铵水溶液(NH_4Cl,8.0L)以淬灭反应混合物,并且在淬灭期间将内部温度控制至低于10℃。将甲基叔丁基醚(MTBE,5.0L)装入淬灭的反应混合物中,并将所得混合物通过硅藻土床过滤。用MTBE(2x500mL)洗涤硅藻土床。分离合并的滤液和洗涤溶液的两相并用MTBE(2x5.0L)萃取水相。将合并的有机萃取物在减压下浓缩并将残余物溶解于甲醇(MeOH,5.0L)中。然后用26%-28%氢氧化铵(NH_4OH,1.0L)水溶液处理所述溶液,并将所得混合物在15℃-40℃下搅拌16小时。当N-TBDMS-脱保护反应完成时,将反应混合物在减压下浓缩并装入正庚烷(2x4.0L)以在共沸条件下除去水。然后用正庚烷(8.0L)处理残余物并将所得混合物在环境温度下搅拌至少一小时。通过过滤收集固体并用正庚烷(2x1.0L)洗涤,得到呈棕色粉末的粗期望产物,4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,840g,理论值

849.6g,98.9%),将其通过在乙酸乙酯与正庚烷的混合物中重结晶而进行纯化。

[0556] 将粗甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,1640g)于甲醇(MeOH,8.0L)中的溶液用木炭(2.0Kg)处理,并将所得混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土床过滤并用MeOH(2x8.0L)洗涤硅藻土床。将合并的甲醇溶液在减压下浓缩并向残余物中添加乙酸乙酯(8.0L)。将所得溶液在减压下浓缩以除去大部分乙酸乙酯(大约6.0L),然后引入正庚烷(8.0L)。将所得混合物在环境温度搅拌14小时。通过过滤收集固体,用乙酸乙酯与正庚烷的混合物洗涤,然后用正庚烷洗涤,并干燥至恒重,得到呈黄色至浅棕色结晶粉末的纯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,1325g,理论值1640g,对于通过重结晶纯化而言为80.8%,并且对于总体而言为80%)。对于化合物1a:^{1}H NMR(DMSO-d_6,500MHz)δ12.10(br s,1H),8.61(s,1H),7.47(dd,J=3.3,2.5Hz,1H),6.62(s,dd,J=3.5,1.7Hz,1H),2.64(s,3H)ppm;^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δ158.7,151.3,151.2,126.5,117.6,99.6,21.3ppm;$C_7H_7N_3$(MW,133.15)LCMS(EI)m/e 134.1(M^++H,基峰)。

[0557] 实施例15. 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a)的替代制备

[0558]



[0559] 步骤1. 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a):

[0560] 将叔丁醇钾(18.31g,163mmol,2.12当量)于THF(100mL)中的混浊混合物在冰浴中冷却,然后在15分钟内装入4,4-二甲氧基丁腈(化合物16a,10.00g,77mmol)和乙酸乙酯(7.46g,85mmol,1.1当量)于THF(20mL)中的溶液。使混合物升温至室温并在环境温度下搅拌3小时。然后在环境温度下将原位生成的2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁腈用乙酸甲脒(65.0g,624mmol,8.1当量)、1-丁醇(80mL)和原甲酸三乙酯(56.2mL,337mmol,4.38当量)处理。将所得混合物加热至110℃-120℃并在110℃-120℃下搅拌1小时。添加另外的原甲酸三乙酯(26.5mL,159mmol,2.06当量)。将混合物在110℃下再搅拌16小时。在24小时内分三份添加另外的乙酸甲脒(31.38g,302mmol,3.92当量)和原甲酸三乙酯(56.5mL,115mmol,1.5当量)。将混合物再加热24小时并在减压下浓缩为残余物。用水(150mL)和MeTHF(210mL)处理残余物。使所得混合物通过硅藻土床(12g)。分离滤液的两个相并用MeTHF(175mL x 2)萃取水相。将合并的有机萃取物在减压下浓缩,并将所得残余物用HCl于IPA中的溶液(5.5M,50.8g)、水(31mL)和浓HCl(12M,15.6g)处理。将混合物在室温下搅拌3天。添加浓NH_4OH水溶液(38.6g,28%-30%)并将混合物浓缩为残余物,将其用THF(170mL,2x150mL)研磨。合并滤液并浓缩为残余物,将其溶解于DCM(30mL)中并通过硅胶(SiO_2,120g)上柱色谱法纯化,用0%-100%于DCM中的EtOAc洗脱,得到呈灰白色结晶固体的期望产物,4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a,5.1g,理论值10.25g,三步49.8%),其在所有可比较的方面与通过

实施例14获得的化合物相同。

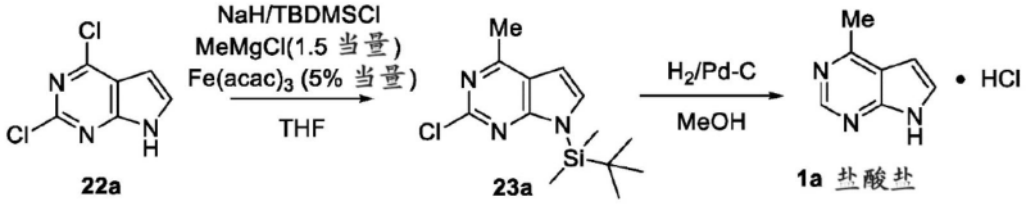
[0561] 步骤2. 2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁酰胺(化合物20a):

[0562] 在环境温度下用碳酸铯(Cs_2CO_3,16.11g,49.5mmol,1.0当量)处理3-氧代丁酰胺(化合物19a,5.0g,49.5mmol)于DMF(15mL)中的溶液。将所得混合物在环境温度下搅拌。然后将2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(8.36g,49.5mmol,1.0当量)添加至混合物中,并将所得反应混合物加热至80℃持续5-8小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后用水(20mL)淬灭。然后用乙酸乙酯(3x20mL)萃取淬灭的反应混合物并将合并的有机萃取物用水(2x10mL)洗涤,用无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶(SiO_2)柱色谱法纯化残余物,得到呈粘稠油状物的2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁酰胺(化合物20a,5.8g,理论值9.37g,61.9%),其含有一些残余DMF。对于2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁酰胺:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ6.70(s,1H),6.30(s,1H),4.28(dd,1H),3.47(t,1H),3.23(s,6H),2.25(s,3H),2.19,(m,1H),2.00(m1H);$C_8H_{15}NO_4$(MW,189.21),LCMS(EI)m/e 190.2(M^++H)。

[0563] 步骤3. 2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁腈(化合物17a):

[0564] 将2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁酰胺(化合物20a,1.0g,4.23mmol)于DMF(4mL)中的溶液用氰尿酰氯(化合物21a,0.39g,2.11mmol,0.5当量)处理。将所得反应混合物在环境温度搅拌1小时。一旦反应完成,就用水(10mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取淬灭的反应混合物。将合并的有机萃取物用水(2x10mL)洗涤,用无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶(SiO_2)柱色谱法纯化残余物,得到呈粘稠油状物的2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁腈(化合物17a,280mg,理论值724mg,38.7%)。对于2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁腈:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400Mhz,获得酮和烯醇形式的混合物)δ10.7(br.s,对于烯醇形式的-OH为1/2H),4.38(m,1H),3.25(m,对于两个OMe为6H并且对于酮形式的-CH-为1/2H),2.25-2.50(m,2H),2.15和2.25(s,3H);$C_8H_{13}NO_3$(MW,171.196),LCMS(EI)m/e 172.2(M^++H)。通过这种方法生成的2-乙酰基-4,4-二甲氧基丁腈(化合物17a)与乙酸甲脒反应,然后用HCl处理,得到根据上述实施例14的4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1a)。

[0565] 实施例16. 4-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)盐酸盐(化合物1a盐酸盐)的制备

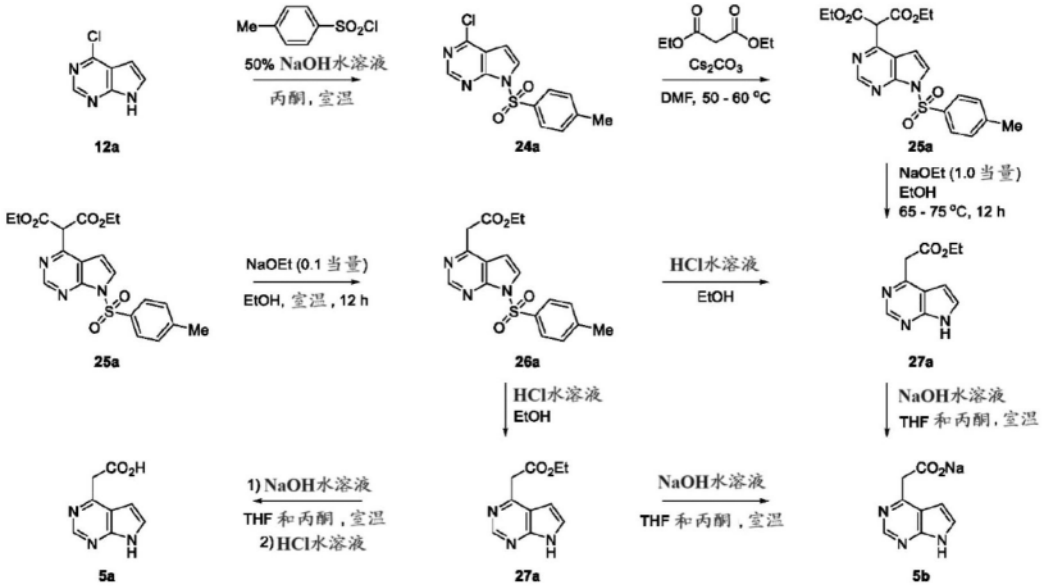
[0566] 

[0567] 在氮气下向反应器中装入2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物22a,200g,1.064摩尔)和THF(1.2L)。将反应器中的内容物冷却至低于-5℃,然后逐份添加60%于矿物油中的NaH(51g,1.28摩尔,1.2当量)。添加NaH期间,内部温度保持在-5℃至5℃。添加后,继续搅拌30分钟,然后通过保持内部温度在-5℃至5℃而缓慢添加TBDMS-Cl(193g,1.28摩尔,1.2当量)于THF(200mL)中的溶液。继续搅拌反应混合物30分钟,然后添加Fe(acac)$_3$(18.8g,53.2mmol,0.05当量),然后在-5℃至5℃下添加3.0M的MeMgCl于THF(532mL,1.596摩尔,1.5当量)中的溶液。将反应混合物再保持1小时后,此时IPC通过HPLC显示偶联反应完成后,将反应混合物倒入EDTA二钠盐二水合物(200g)于水(2.0L)中的溶液中,同时控制内

部温度低于15℃。用甲基叔丁基醚(MTBE,2.0L)稀释双相混合物,用硅藻土(150g)处理,并通过离心机过滤。用MTBE洗涤固体滤饼并使滤液进行相分离。将水相分离并且用MTBE(1.0L)萃取。合并有机相,并依次用3%柠檬酸水溶液(2×400mL)和盐水(600mL)洗涤。在经Na_2SO_4干燥后,将有机相过滤并浓缩至干。将残余物用石油醚(2.0L)溶解,并通过硅胶薄层过滤除去任何不溶性物质。将滤液浓缩,得到呈油状残余物的粗期望产物,7-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-氯-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物22a,300g),其无需进一步纯化即可直接用于后续反应中。

[0568] 将粗7-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-氯-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物22a,300g,1.064摩尔)和5%钯碳(Pd/C,30g)于甲醇(1.8L)中的混合物在1atm氢气下在50℃-55℃下剧烈搅拌3小时。在IPC通过HPLC确认反应完成后,将反应混合物冷却至20℃-25℃并过滤。用甲醇洗涤滤饼并将滤液浓缩至干。将残余物悬浮于乙酸乙酯(EtOAc,225mL)中并在10℃-15℃下搅拌1小时。通过过滤收集固体,用乙酸乙酯洗涤并在40℃-45℃下真空干燥,得到呈淡黄色结晶粉末的4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(化合物1a盐酸盐,151.5g,理论值180.5g,两步84%产率)。对于化合物1a盐酸盐:^{1}H NMR(DMSO-d_6,500MHz)δppm 13.54(br s,1H),9.04(s,1H),7.95(dd,J=3.4,2.4Hz,1H),7.13(s,dd,J=3.4,1.5Hz,1H),2.97(s,3H);^{13}C NMR(DMSO-d_6,125MHz)δppm 154.0,151.0,144.0,131.6,117.2,103.1,17.6;$C_7H_8ClN_3$(MW,169.61;对于游离碱$C_7H_7N_3$,MW 133.15)LCMS(EI)m/e 134.1(M^++H,基峰)。

[0569] 实施例17. 2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸钠(5b)和2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸(化合物5a)的制备

[0570] 

[0571] 步骤1. 4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物24a):

[0572] 在环境温度下向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物12a,18.0g,117mmol)于丙酮(180mL)中的悬浮液中添加50%氢氧化钠水溶液(NaOH,14.07g,176mmol,1.5当量)。然后在环境温度下搅拌所得混合物直至产生澄清溶液。在环境温度下将对甲苯磺酰氯(pTsCl,25.7g,135mmol,1.15当量)添加至所述溶液中,并将所得反应混合物在环境温度下搅拌1小时。当反应完成时,过滤反应混合物,并用丙酮洗涤固体,然后弃去。然后在减压下浓缩滤

液,并将残余物用甲基叔丁基醚(MTBE,180mL)和正庚烷(180mL)处理。将所得混合物在氮气下在环境温度下搅拌1小时。通过过滤收集固体,用正庚烷(180mL)洗涤,并在真空烘箱中干燥至恒重,得到呈灰白色粉末的期望产物,4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物24a,32.1g,理论值36.0g,89.2%产率),其无需进一步纯化即可用于后续反应中。对于4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.78(s,1H),8.10(d,2H),7.79(d,1H),7.34(d,2H),6.72(d,1H),2.41(s,3H)ppm;$C_{13}H_{10}ClN_3O_2S$(MW,307.75),LCMS(EI)m/e 308.1(M^++H)。

[0573] 步骤2. 2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二酸二乙酯(化合物25a):

[0574] 在环境温度下将4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物24a,7.0g,22.75mmol)和丙二酸二乙酯(5.46g,34.1mmol,1.5当量)于无水DMF(30mL)中的溶液用固体碳酸铯(Cs_2CO_3,18.53g,56.9mmol,2.5当量)处理。将所得反应混合物升温至50℃-60℃,并在50℃-60℃下搅拌2-3小时。当反应完成时,将反应混合物冷却至环境温度,然后用水(H_2O,80mL)处理。然后将淬灭的反应混合物在环境温度下搅拌1小时,然后在0℃-5℃下搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水(50mL)洗涤,然后用正庚烷(50mL)洗涤,并在真空烘箱中在40℃下干燥至恒重,得到呈灰白色粉末的期望产物,2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二酸二乙酯(化合物25a,6.2g,理论值9.81g,63.2%产率),其无需进一步纯化即用于后续反应中。对于2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二酸二乙酯:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.98(s,1H),8.12(d,2H),7.77(d,1H),7.34(d,2H),6.72(d,1H),5.10(s,1H),4.25(m,4H),2.42(s,3H),1.27(m,6H)ppm;$C_{20}H_{21}N_3O_6S$(MW,431.46),LCMS(EI)m/e 432.3(M^++H)。

[0575] 步骤3. 2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物26a):

[0576] 在环境温度下将2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二酸二乙酯(化合物25a,4.0g,9.27mmol)于乙醇(EtOH,20mL)中的溶液用21%乙醇钠于乙醇中的溶液(NaOEt,21wt%,0.30g,0.927mmol,0.10当量)处理,并将所得反应混合物在环境温度下搅拌12小时。将反应混合物用0.1N盐酸水溶液(10mL)淬灭并将所得混合物在减压下浓缩。然后通过硅胶(SiO_2)柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色粉末的期望产物,2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物26a,2.08g,理论值3.33g,62.6%产率),其无需进一步纯化即用于后续反应中。对于2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.96(s,1H),8.11(d,2H),7.75(d,1H),7.33(d,2H),6.70(d,1H),4.19(q,2H),4.30(s,2H),2.41(s,3H),1.25(t,3H)ppm;$C_{17}H_{17}N_3O_4S$(MW,359.40),LCMS(EI)m/e 360.2(M^++H)。

[0577] 步骤4. 2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物27a):

[0578] 在环境温度下将2-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙二酸二乙酯(化合物25a,4.0g,9.27mmol)于乙醇(EtOH,20mL)中的溶液用21%乙醇钠于乙醇中的溶液(NaOEt,21wt%,3.0g,9.27mmol,1.0当量)处理。将所得反应混合物加热至65℃-75℃并在65℃-75℃下搅拌12小时。将反应混合物用1.0N盐酸水溶液淬灭并将所得混合物在减压下浓缩。然后通过硅胶(SiO_2)柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色粉末的期望产物,2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物27a,1.3g,理论值1.9g,68.3%产率),其无需进

一步纯化即用于后续反应中。对于2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ11.40(br s,1H),8.90(s,1H),7.42(d,1H),6.65(d,1H),4.23(q,2H),4.13(s,2H),1.27(t,3H)ppm;$C_{10}H_{11}N_3O_2$(MW,205.22),LCMS(EI)m/e 206.2(M^++H)。

[0579] 步骤5. 2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸钠(化合物5b):

[0580] 在环境温度下将2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物27a,1.2g,5.85mmol)于丙酮(10mL)和THF(10mL)中的溶液用6N氢氧化钠水溶液(6N NaOH,1.462mL,8.77mmol,1.5当量)处理。将所得反应混合物在环境温度下搅拌5小时。通过过滤收集固体并将分离的固体悬浮于甲醇(MeOH,4.0mL)中。然后向所得悬浮液中添加丙酮(15mL)并将混合物在环境温度下搅拌1小时。通过过滤收集固体,用丙酮(2x5mL)洗涤,并真空干燥得到呈灰白色粉末的期望产物,2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸钠(化合物5b,1.1g,理论值1.164g,94.5%产率),其无需进一步纯化即用于后续反应中。对于2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸钠:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.36(s,1H),7.37(d,1H),6.40(d,1H),3.61(s,2H)ppm;$C_8H_6N_3NaO_2$(MW,199.15;对于相应的酸$C_8H_7N_3O_2$,MW 177.16),LCMS(EI)m/e 178.1(M^++H)。

[0581] 步骤6. 2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸(化合物5a):

[0582] 在环境温度下将2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物27a,1.2g,5.85mmol)于丙酮(10mL)和THF(10mL)中的溶液用6N氢氧化钠水溶液(6N NaOH,1.462mL,8.77mmol,1.5当量)处理。将所得反应混合物在环境温度下搅拌5小时。然后将反应混合物用1N盐酸水溶液(1N HCl,9.0mL)处理,然后在减压下浓缩。然后通过硅胶(SiO_2)柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的期望产物,2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸(化合物5a,0.83g,理论值1.04g,79.8%产率),其不经进一步纯化即用于后续反应中。对于2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ12.01(br s,1H),8.56(s,1H),7.36(d,1H),6.57(d,1H),3.66(s,2H)ppm;$C_8H_7N_3O_2$(MW,177.16),LCMS(EI)m/e 178.1(M^++H)。

[0583] 根据上文的描述,除本文所述的那些之外的对本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将是显而易见的。意欲此类修改也处于所附权利要求书的范围之内。本申请中引用的各参照案,包括所有专利、专利申请和公布皆以全文引用的方式并入本文。

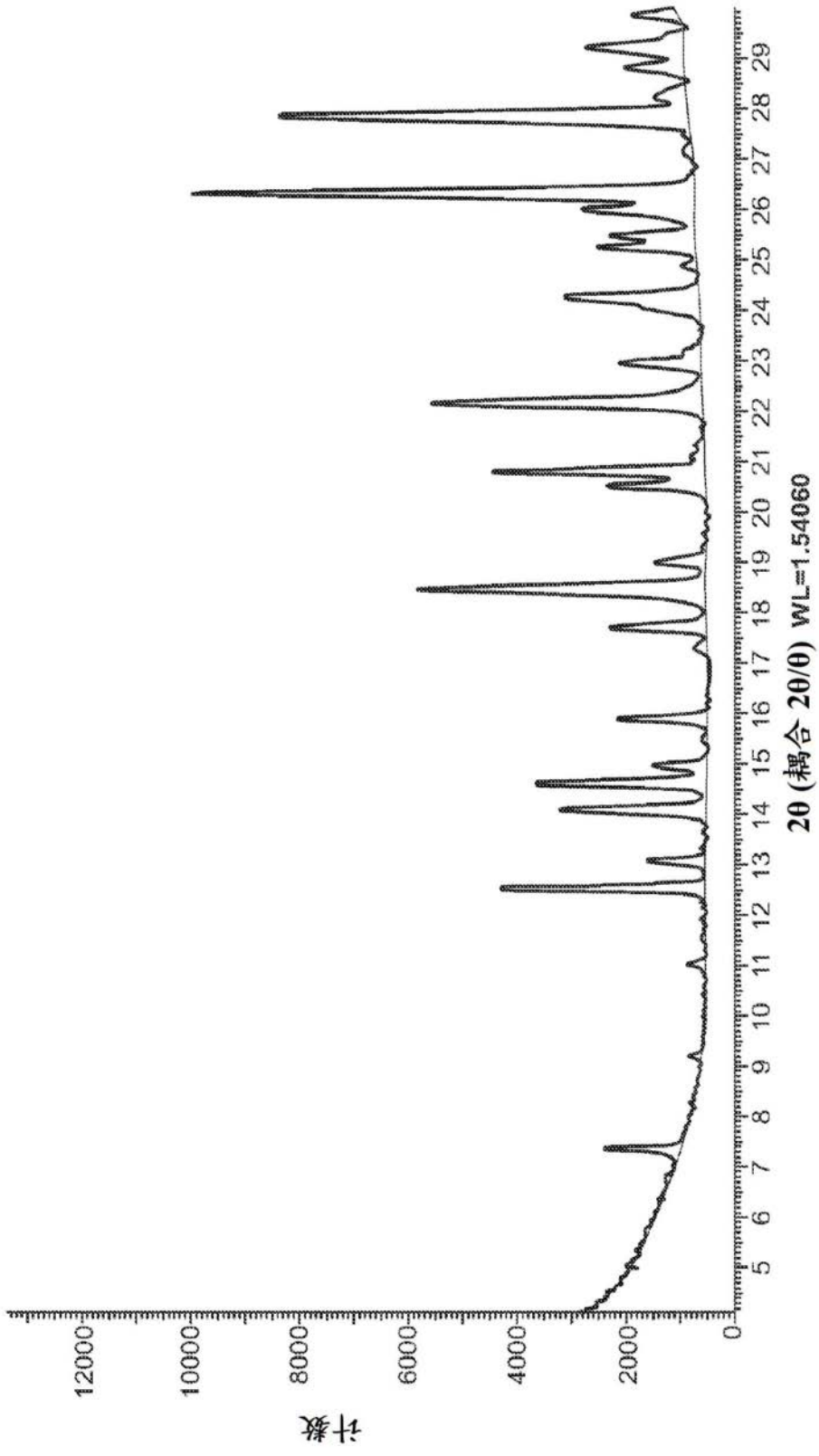

计数
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
2θ (耦合 2θ/θ) WL=1.54060

图1

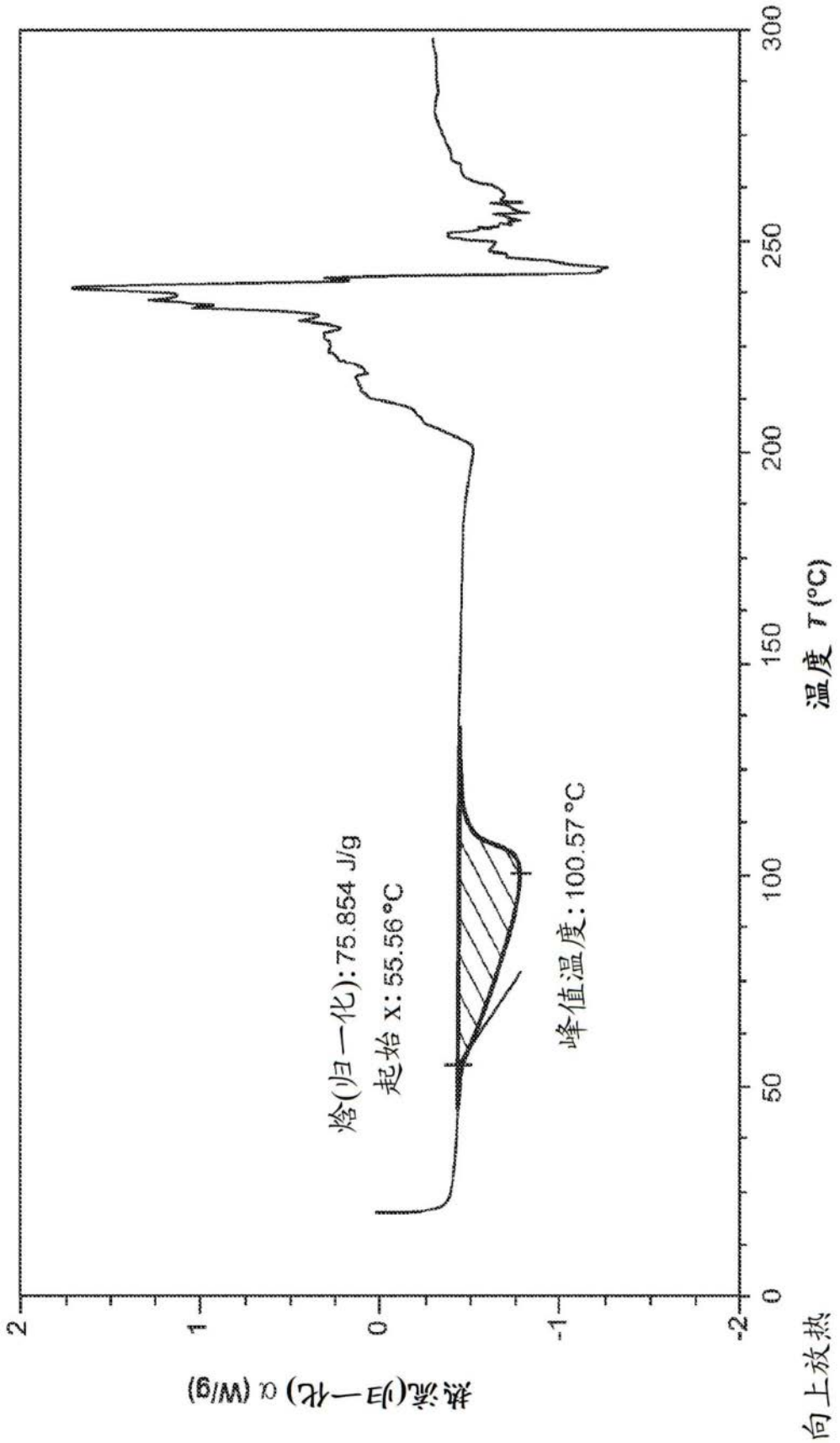

热流(归一化) α (W/g)
向上放热
温度 T (°C)
2
1
0
-1
-2
0
50
100
150
200
250
300
焓(归一化):75.854 J/g
起始 x:55.56 °C
峰值温度:100.57 °C

图2

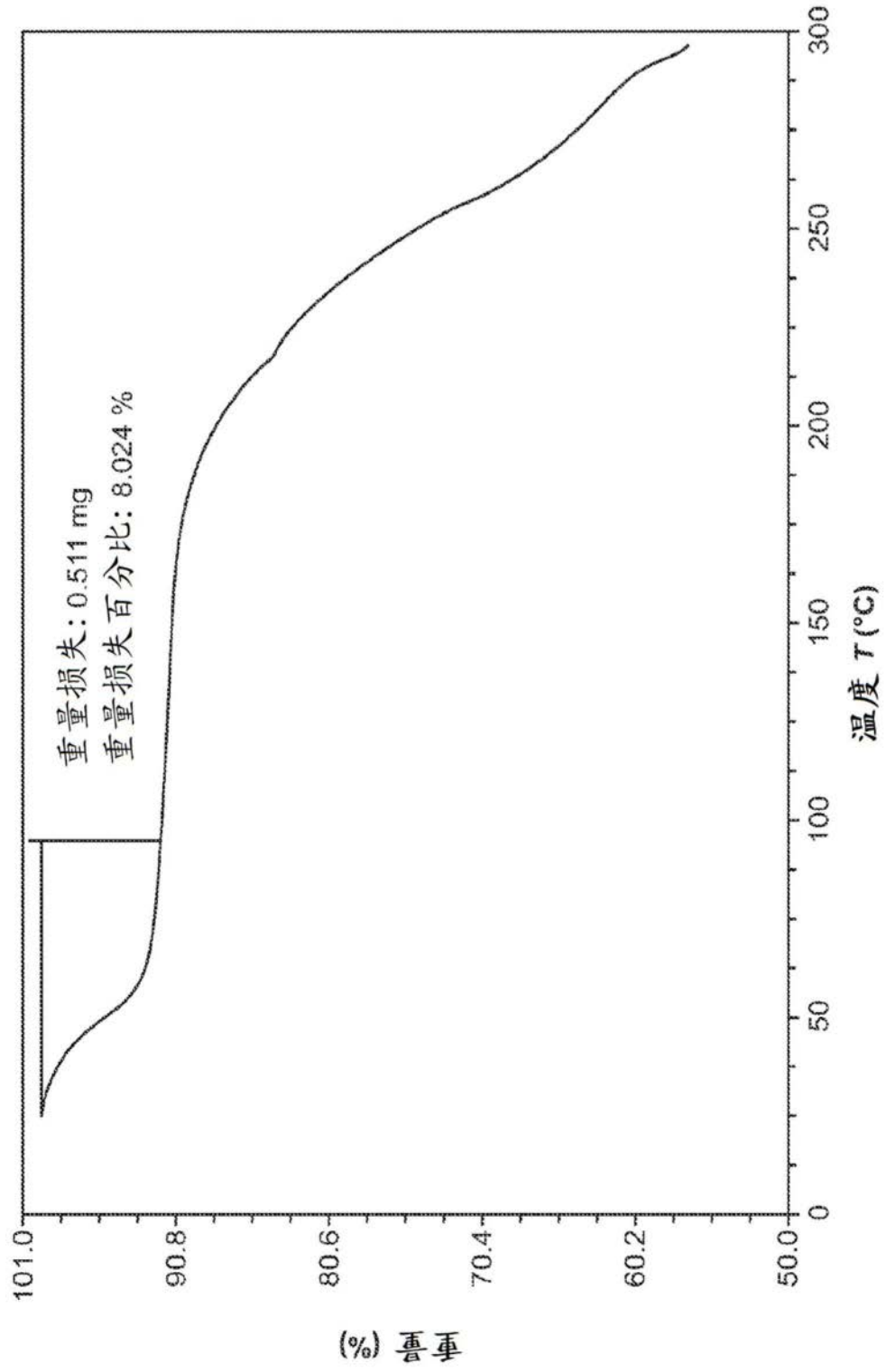

重量损失: 0.511 mg
重量损失百分比: 8.024 %
101.0
90.8
80.6
70.4
60.2
50.0
重量 (%)
0
50
100
150
200
250
300
温度 T (°C)

图3

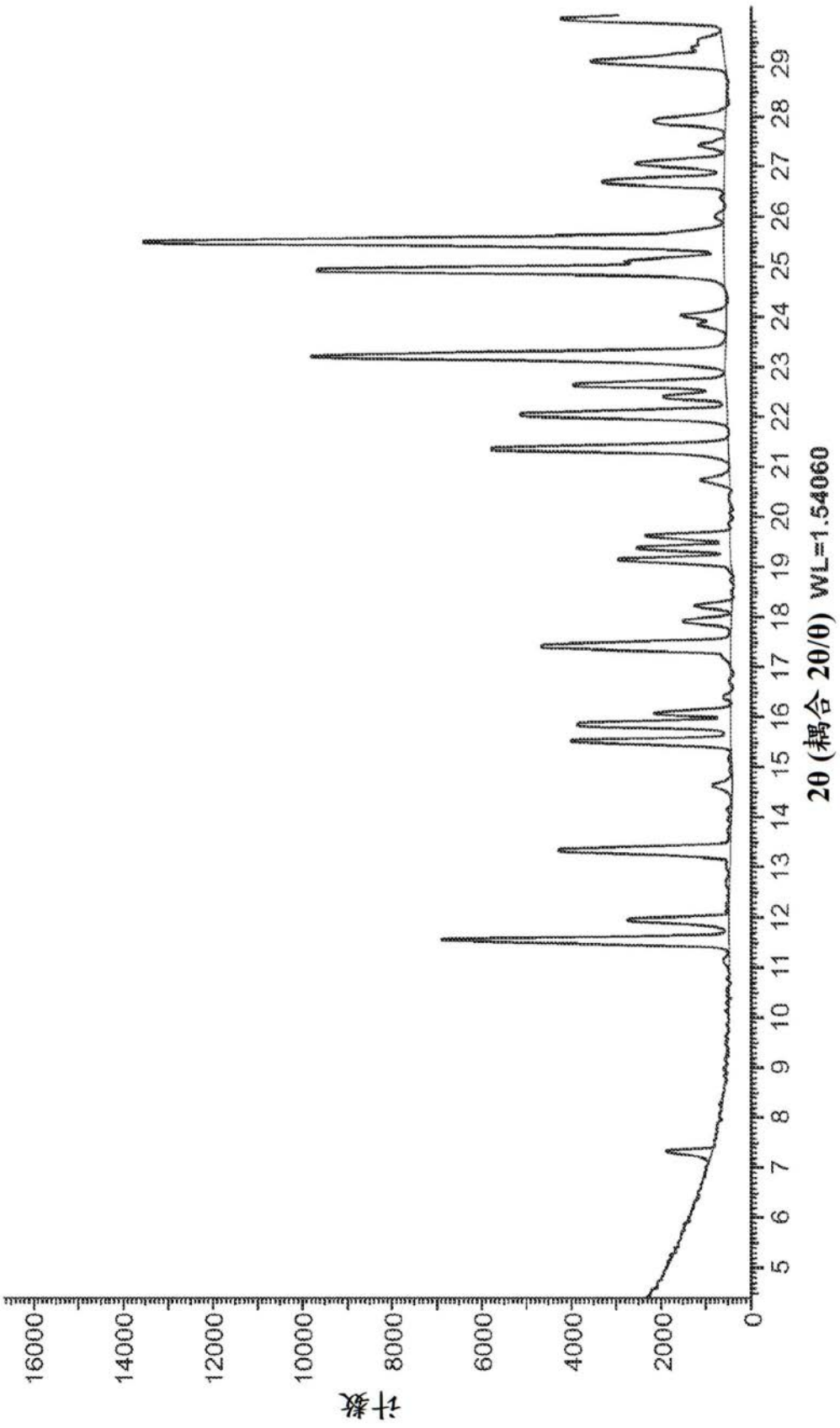

计数
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
2θ (耦合 2θ/θ) WL=1.54060

图4

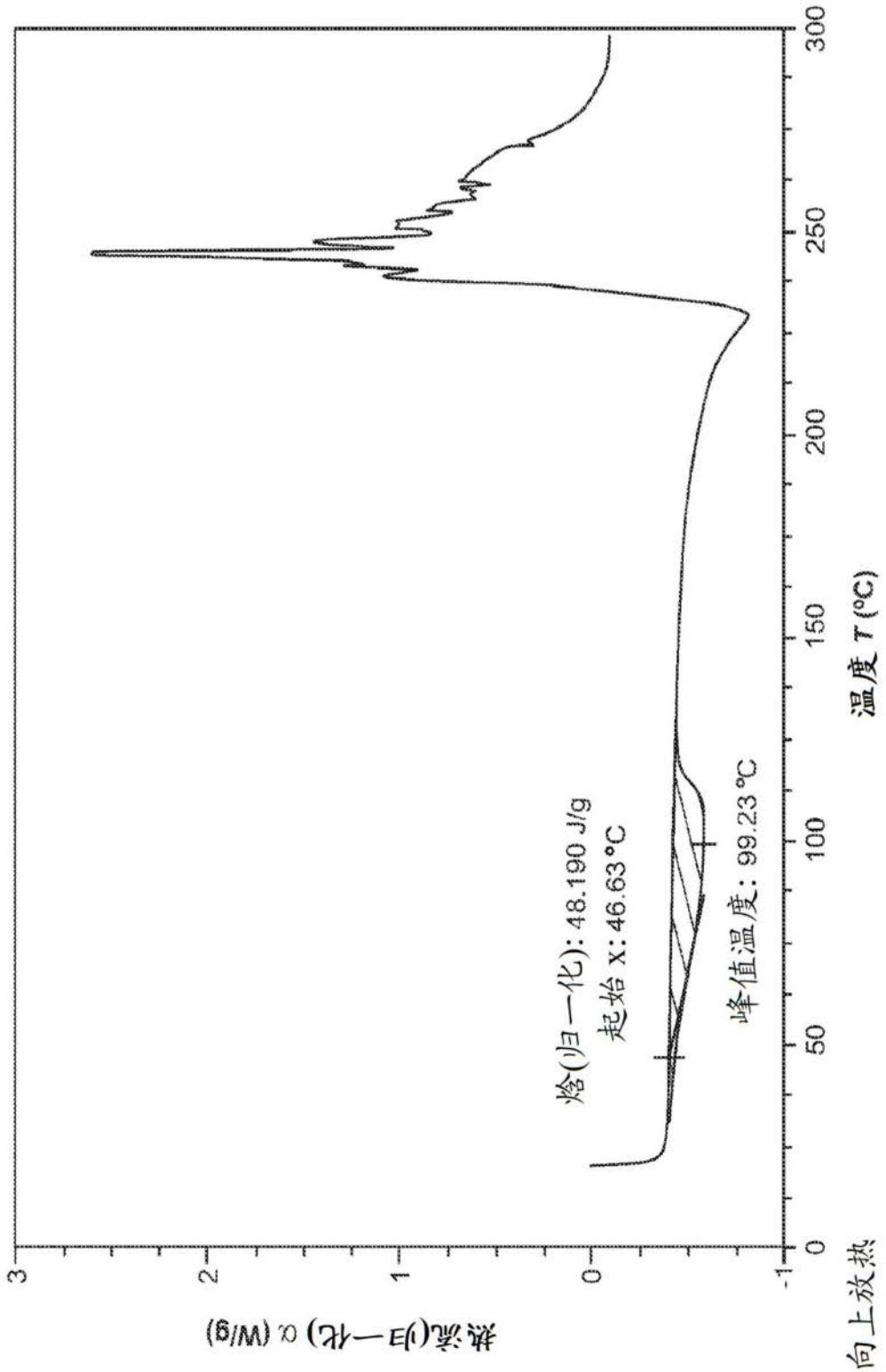

热流(归一化) α (W/g)
3
2
1
0
-1
向上放热
0
50
100
150
200
250
300
温度 T (°C)
焓(归一化): 48.190 J/g
起始 x: 46.63 °C
峰值温度: 99.23 °C

图5

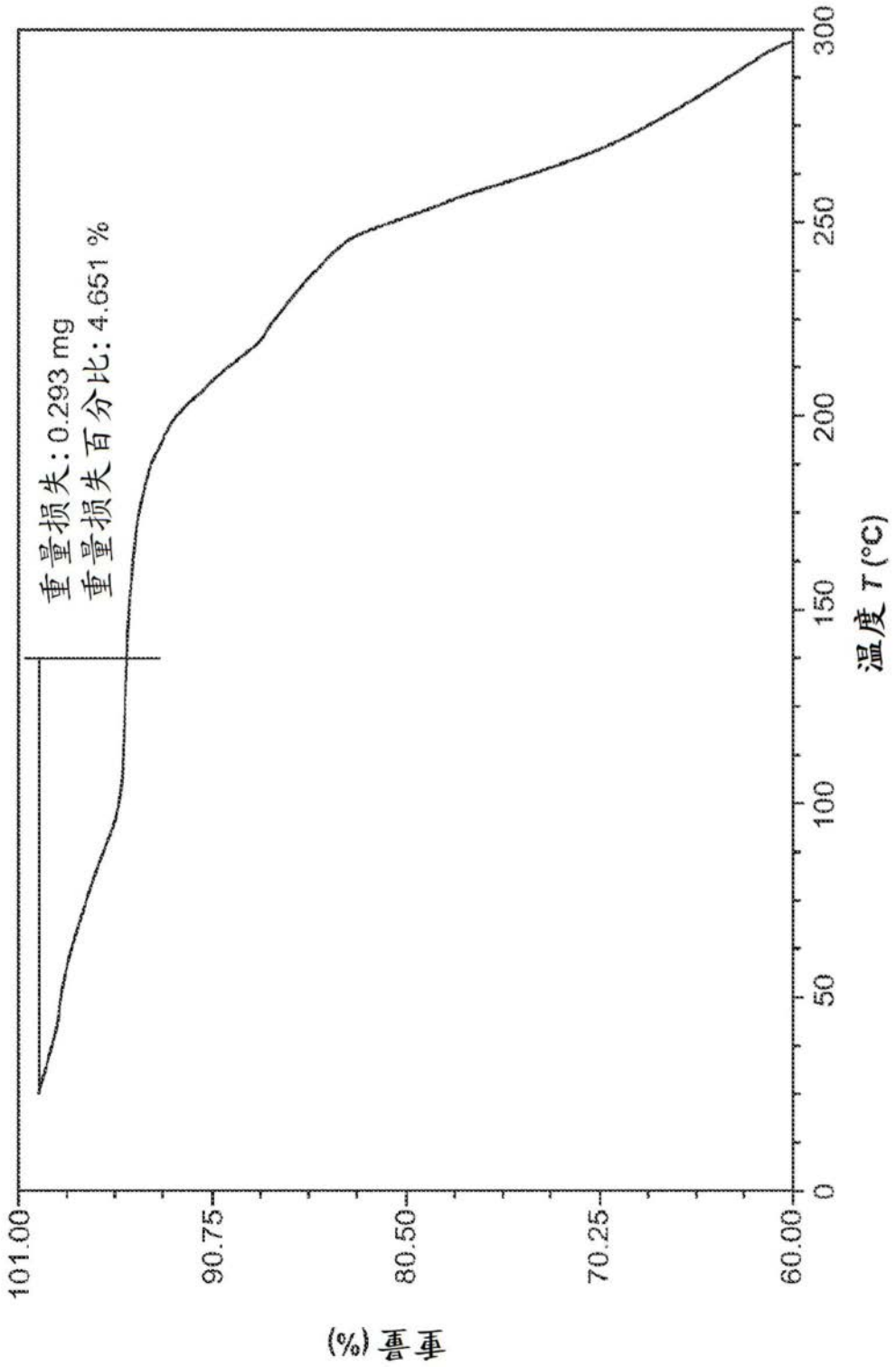

重量损失: 0.293 mg
重量损失百分比: 4.651 %
101.00
90.75
80.50
70.25
60.00
重量 (%)
0
50
100
150
200
250
300
温度 T (°C)

图6

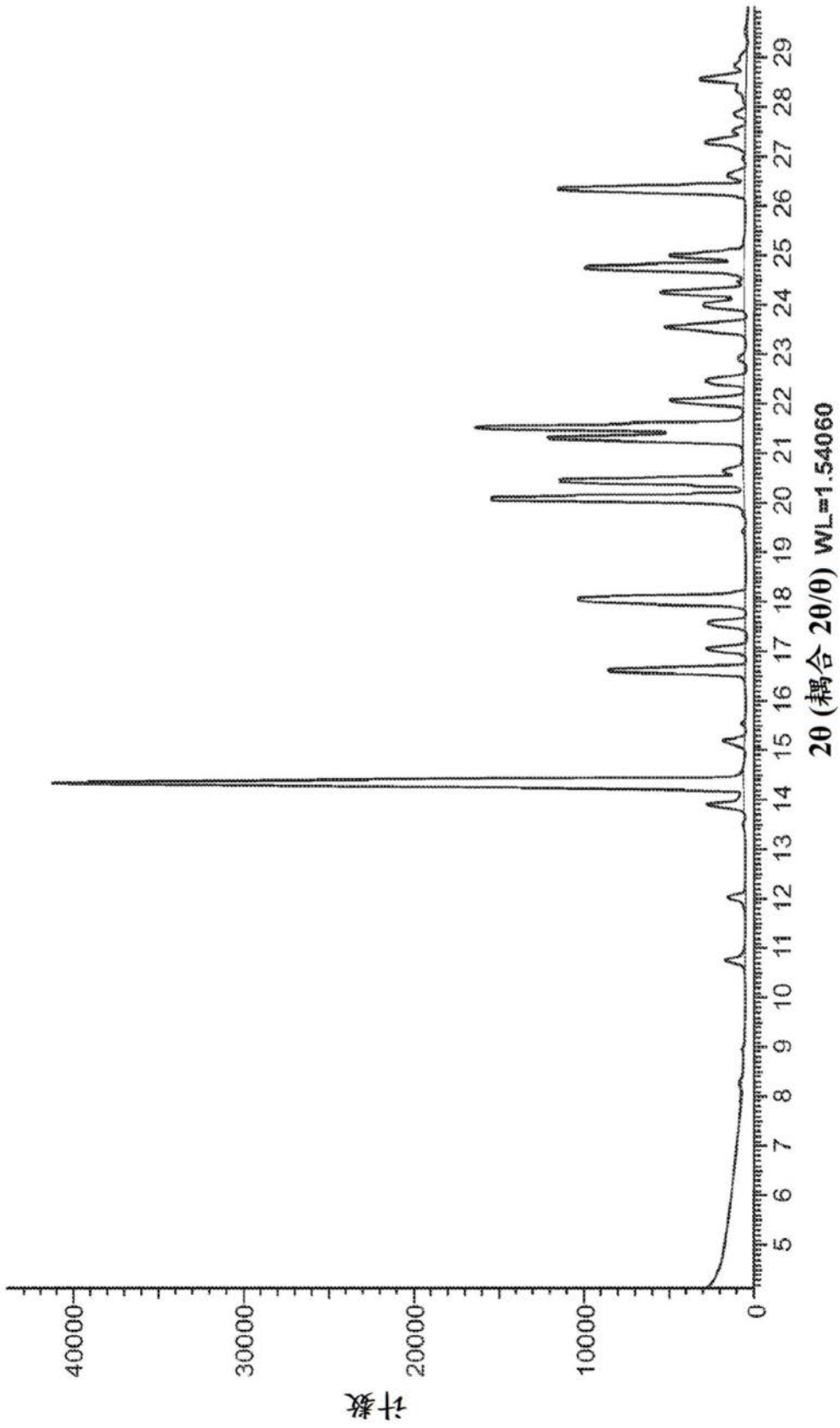

计数
40000
30000
20000
10000
0
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
2θ (耦合 2θ/θ) WL=1.54060

图7

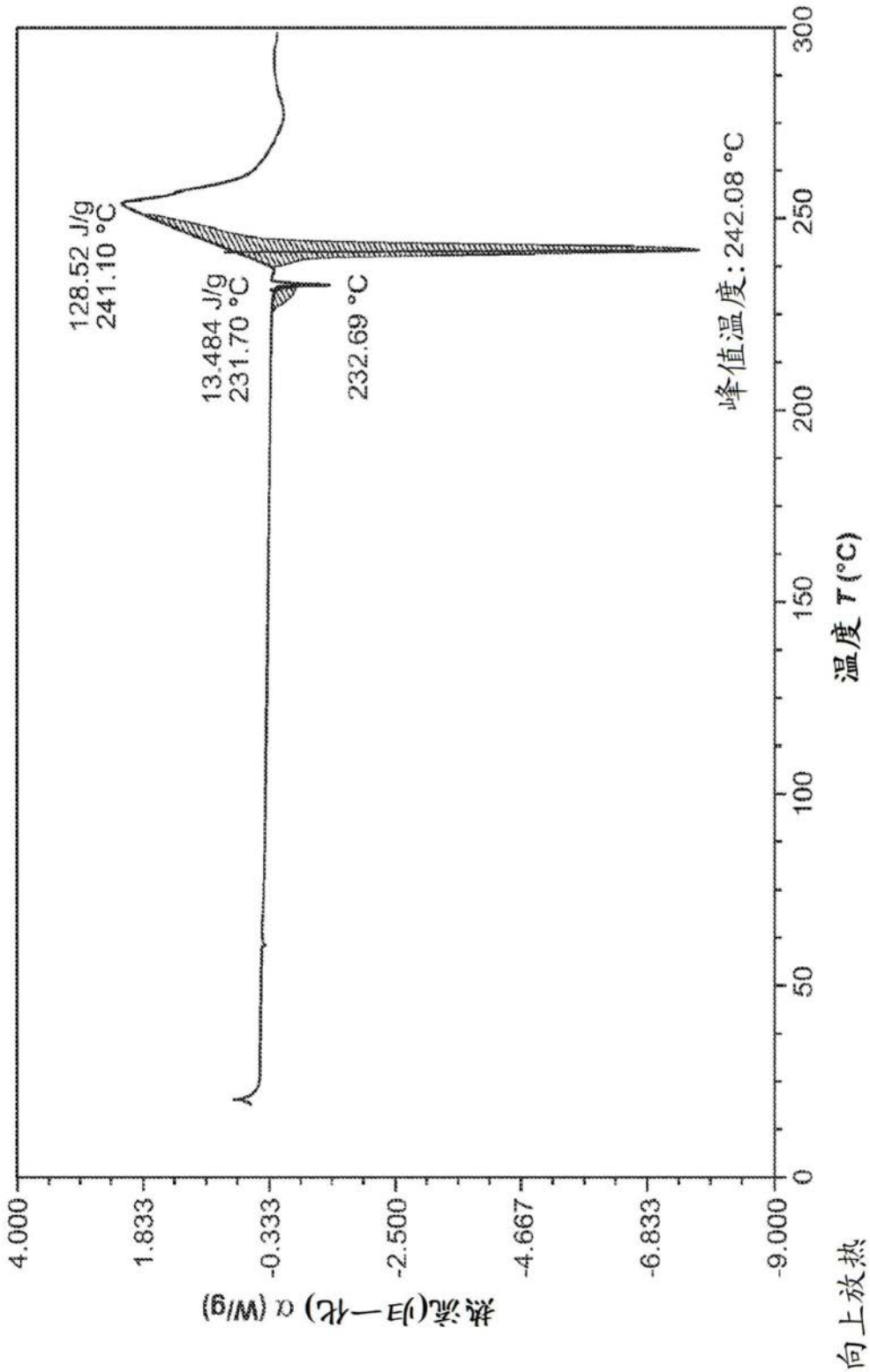

128.52 J/g
241.10 °C
13.484 J/g
231.70 °C
232.69 °C
峰值温度：242.08 °C
4.000
1.833
-0.333
-2.500
-4.667
-6.833
-9.000
0
50
100
150
200
250
300
温度 T (°C)
热流(向上放热) α (W/g)

图8

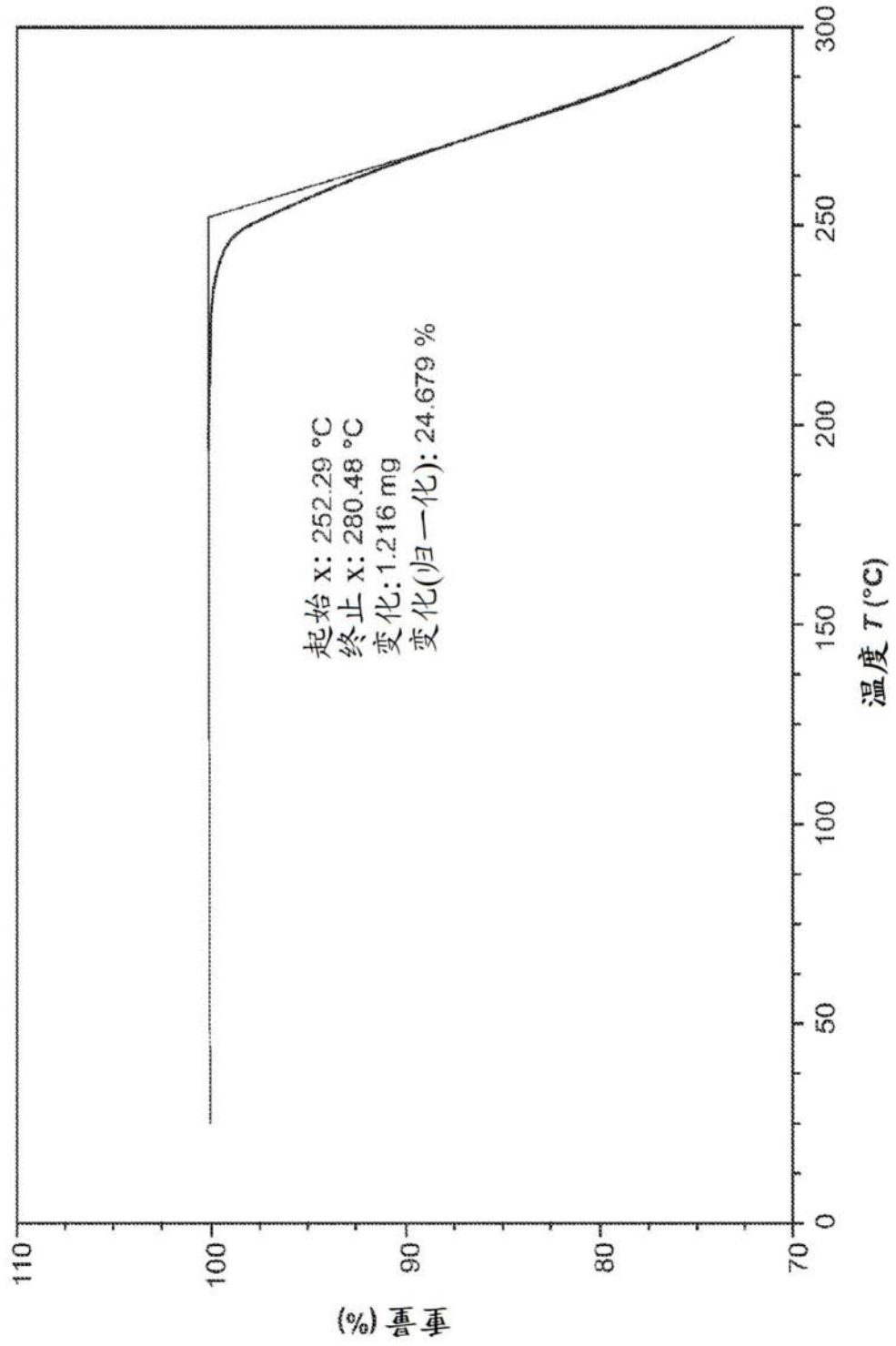

起始 x: 252.29 °C
终止 x: 280.48 °C
变化:1.216 mg
变化(归一化): 24.679 %
重量 (%)
温度 T (°C)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300

图9