

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680006454.3

[43] 公开日 2008 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 101142216A

[22] 申请日 2006. 1. 12

[21] 申请号 200680006454.3

[30] 优先权

[32] 2005. 1. 13 [33] US [31] 60/643,712

[86] 国际申请 PCT/US2006/001020 2006. 1. 12

[87] 国际公布 WO2006/076455 英 2006. 7. 20

[85] 进入国家阶段日期 2007. 8. 29

[71] 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 陶菲克·加尔巴维

迪帕简·森古普塔

爱德华·A·拉里

娜奥米·S·卡托 马龙·卡洛斯

纳塔莉·罗德里格斯

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任
公司

代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 20 页 说明书 30 页

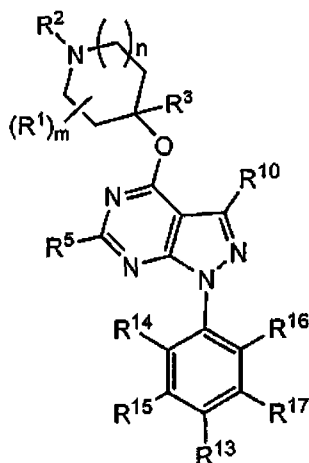
[54] 发明名称

制备吡唑并 [3,4-D] 嘧啶醚的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶醚化合物的方法, 这些吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶醚化合物是葡萄糖代谢的调节剂, 因此可用于治疗例如糖尿病和肥胖等代谢性疾病。

1、一种制备式 I 化合物的方法：



I

其中：

R^1 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤代烷基或卤素；

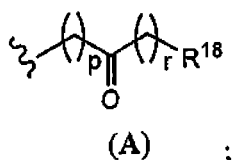
R^2 为 $-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$ 、 $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 、 $-C(O)NR^{25}-R^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)O-R^{24}$ 、 $-OC(O)-R^{24}$ 、 $-C(S)-R^{24}$ 、 $-C(S)NR^{25}-R^{24}$ 、 $-NR^{25}C(S)-R^{24}$ 、 $-C(S)O-R^{24}$ 、 $-OC(S)-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 或 $-S(O)_2-R^{24}$ ；

R^3 为 H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基视情况经 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基取代；

R^5 和 R^{10} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、羟基、羟基氨基或硝基；其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{1-4} 二烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、 C_{4-7} 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{2-6} 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基；并且其中所述 C_{1-7} 烷基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自 C_{1-4} 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R^{13} 为式 (A) 基团：



R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

R^{18} 为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团的取代基取代： C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和羟基；

R^{24} 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、杂芳基或杂环基，各自视情况经 1 至 5

个选自以下基团组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、卤素、杂芳基、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基、苯基、苯氧基和磺酸，其中所述 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、杂芳基、苯基和苯氧基各自视情况经 1 至 5 个选自下列基团组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、卤素、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基和苯基；

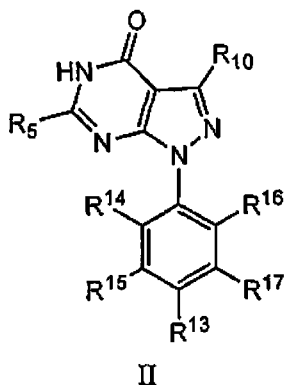
R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立为 H 或 C_{1-8} 烷基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

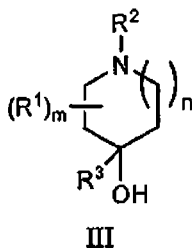
n 为 0 或 1；及

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

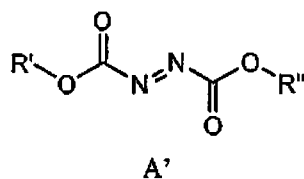
所述方法包括使式 II 化合物：



与式 III 化合物：



在经三取代磷和具有式 A' 的化合物存在下反应：



其中 R' 和 R'' 各自独立为 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基；以形成所述式 I 化合物。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中所述经三取代磷为三苯基磷。

3、如权利要求 1 所述的方法，其中 R' 和 R'' 均为丙-2-基。

4、如权利要求 1 所述的方法，其中所述磷分成两份或更多份添加。

5、如权利要求 1 所述的方法，其中所述式 A 化合物分成两份或更多份添加。

6、如权利要求 1 所述的方法，其中所述反应在约 35℃ 至约 65℃ 的温度下进行。

7、如权利要求 1 所述的方法，其中所述反应在溶剂中进行。

8、如权利要求 7 所述的方法，其中所述叔胺为 4-甲基吗啉。

9、如权利要求 7 所述的方法，其中所述醚溶剂为 THF。

10、如权利要求 1 所述的方法，其中式 A' 化合物与式 II 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1。

11、如权利要求 1 所述的方法，其中经三取代磷与式 II 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1。

12、如权利要求 1 所述的方法，其中式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比率为约 1:1。

13、如权利要求 1 所述的方法，其中：

R² 为 -C(O)O-R²⁴；

R³ 为 H；

R⁵ 为 H；

R¹⁰ 为 H；

R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇ 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立为 H、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基、氰基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、羟基或硝基；

n 为 1；及

m 为 0。

14、如权利要求 1 所述的方法，其中：

R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$;

R^3 为 H;

R^5 为 H;

R^{10} 为 H;

R^{13} 为甲基磺酰基;

R^{14} 为 F;

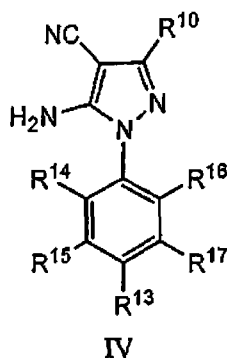
R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自为 H;

R^{24} 为丙-2-基;

n 为 1; 及

m 为 0。

15、如权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 II 化合物通过包括下列的方法制备: 使式 IV 化合物:



与 R^5CO_2H 反应以形成所述式 II 化合物。

16、如权利要求 15 所述的方法, 其进一步包括硫酸。

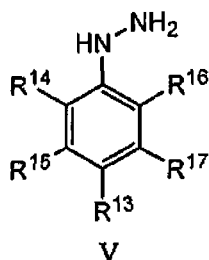
17、如权利要求 15 所述的方法, 其中所述式 IV 化合物的所述反应在水性溶剂存在下进行。

18、如权利要求 15 所述的方法, 其中所述式 IV 化合物的所述反应在约 80°C 至约 120°C 的温度下进行。

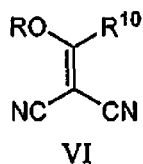
19、如权利要求 15 所述的方法, 其中 R^5CO_2H 相对于所述式 IV 化合物以摩尔过量提供。

20、如权利要求 15 所述的方法, 其中 R^5 为 H。

21、如权利要求 15 所述的方法, 其中所述式 IV 化合物通过包括下列的方法制备: 使式 V 化合物:



与式 VI 化合物反应:



其中 R 为 C₁₋₄ 烷基; 以形成所述式 IV 化合物。

22、如权利要求 21 所述的方法, 其中式 V 化合物的所述反应在醇中进行。

23、如权利要求 22 所述的方法, 其中所述醇为甲醇。

24、如权利要求 21 所述的方法, 其中所述式 V 化合物的所述反应在碱不存在下进行。

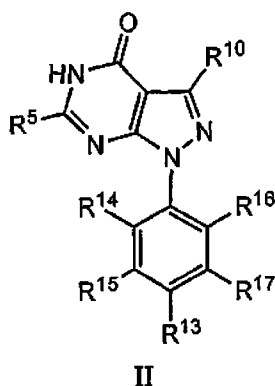
25、如权利要求 21 所述的方法, 其中所述式 V 化合物与所述式 VI 化合物的摩尔比率为约 1:1。

26、如权利要求 21 所述的方法, 其中所述式 V 化合物和所述式 VI 化合物在约 -20 °C 至约 10 °C 的温度下化合。

27、如权利要求 21 所述的方法, 其中 R 为甲基或乙基。

28、如权利要求 21 所述的方法, 其中 R¹⁰ 为 H。

29、一种制备式 II 化合物的方法:



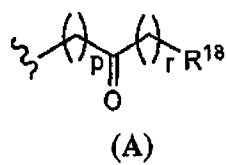
其中:

R⁵ 和 R¹⁰ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、羟基、羟基氨基或硝基; 其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代: C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基硫基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰

基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₁₋₄ 二烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇ 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、芳基磺酰基、甲脒基、C₂₋₆ 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基；并且其中所述 C₁₋₇ 烷基和 C₁₋₄ 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自 C₁₋₄ 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R¹³ 为式 (A) 基团：



R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

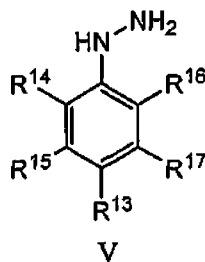
R¹⁸ 为 H、C₁₋₅ 酰基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团

的取代基取代： C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和羟基；及

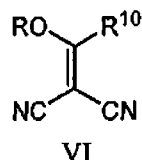
p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

所述方法包括：

a) 使式 V 之化合物：



与式 VI 化合物：



其中 R 为 C_{1-4} 烷基；在碱不存在下反应，以形成所述式 IV 化合物；及

b) 使所述式 IV 化合物与 R^5CO_2H 反应，以形成所述式 II 化合物。

30、如权利要求 29 所述的方法，其中式 V 化合物的所述反应在醇中进行。

31、如权利要求 30 所述的方法，其中所述醇为甲醇。

32、如权利要求 29 所述的方法，其中所述式 V 化合物与所述式 VI 化合物的摩尔比率为约 1:1.1。

33、如权利要求 29 所述的方法，其中所述式 V 化合物和所述式 VI 化合物在约 -20℃ 至约 10℃ 的温度下化合。

34、如权利要求 29 所述的方法，其中 R 为甲基或乙基。

35、如权利要求 29 所述的方法，其中 R^{10} 为 H。

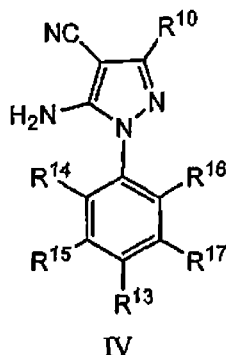
36、如权利要求 29 所述的方法，其中所述式 IV 化合物的所述反应在水性溶剂的存在下进行。

37、如权利要求 29 所述的方法，其中所述式 IV 化合物的所述反应在约 80℃ 至约 120℃ 的温度下进行。

38、如权利要求 29 所述的方法，其中所述 R^5CO_2H 相对于所述式 IV 化合物以摩尔过量提供。

39、如权利要求 29 所述的方法，其中 R^5 为 H。

40、一种制备式 IV 化合物的方法：



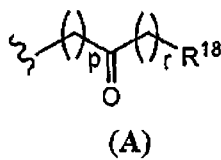
其中:

R^{10} 为 H、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、羟基、羟基氨基或硝基；其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{1-4} 二烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷硫基脲基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、 C_{4-7} 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{2-6} 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脲基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基

亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基；并且其中所述 C_{1-7} 烷基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自 C_{1-4} 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R^{13} 为式 (A) 基团：



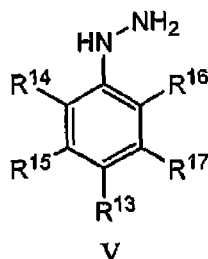
R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

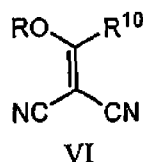
R^{18} 为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团的取代基取代： C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和羟基；及

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

所述方法包括使式 V 之化合物：



与式 VI 化合物：



其中 R 为 C_{1-4} 烷基；在碱不存在下反应，以形成所述式 IV 化合物。

41、如权利要求 40 所述的方法，其中式 V 化合物的所述反应在醇中进行。

42、如权利要求 40 所述的方法，其中所述醇为甲醇。

43、如权利要求 40 所述的方法，其中所述式 V 化合物与所述式 VI 化合物的摩尔

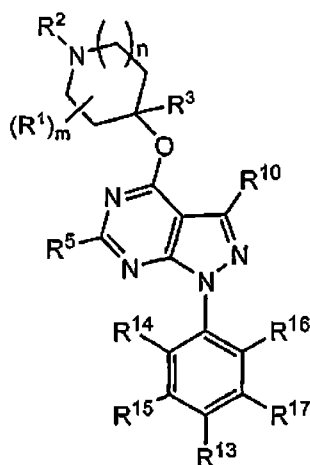
比率为约 1:1.1。

44、如权利要求 40 所述的方法，其中所述式 V 化合物和所述式 VI 化合物在约 -20 °C 至约 10 °C 的温度下化合。

45、如权利要求 40 所述的方法，其中 R 为甲基或乙基。

46、如权利要求 40 所述的方法，其中 R¹⁰ 为 H。

47、一种制备式 I 化合物的方法：



I

其中：

R¹ 为 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤代烷基或卤素；

R² 为 -R²⁴、-CR²⁵R²⁶C(O)-R²⁴、-C(O)CR²⁵R²⁶-R²⁴、-C(O)-R²⁴、-CR²⁵R²⁶C(O)NR²⁷-R²⁴、-NR²⁷C(O)CR²⁵R²⁶-R²⁴、-C(O)NR²⁵-R²⁴、-NR²⁵C(O)-R²⁴、-C(O)O-R²⁴、-OC(O)-R²⁴、-C(S)-R²⁴、-C(S)NR²⁵-R²⁴、-NR²⁵C(S)-R²⁴、-C(S)O-R²⁴、-OC(S)-R²⁴、-CR²⁵R²⁶-R²⁴ 或 -S(O)₂-R²⁴；

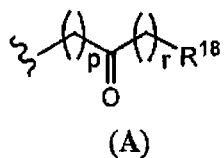
R³ 为 H、C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基，其中所述 C₁₋₈ 烷基视情况经 C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基或杂芳基取代；

R⁵ 和 R¹⁰ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、羟基、羟基氨基或硝基；其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基硫基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₁₋₄ 二烷基硫基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基硫基脒基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷

基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇ 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、芳基磺酰基、甲脒基、C₂₋₆ 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基；并且其中所述 C₁₋₇ 烷基和 C₁₋₄ 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自 C₁₋₄ 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R¹³ 为式 (A) 基团：



R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

R¹⁸ 为 H、C₁₋₅ 酰基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团的取代基取代：C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₈ 二烷基氨基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基和羟基；

R^{24} 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、杂芳基或杂环基，各自视情况经 1 至 5 个选自以下基团组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、杂芳基、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基、苯基、苯氧基和磺酸，其中所述 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、杂芳基、苯基和苯氧基各自视情况经 1 至 5 个选自下列基团组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基和苯基；

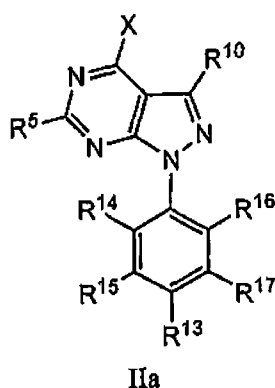
R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立为 H 或 C_{1-8} 烷基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

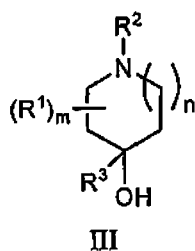
n 为 0 或 1；及

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

所述方法包括使式 IIa 化合物：



其中 X 为卤素；与式 III 化合物：



在醇盐的存在下反应，以形成所述式 I 化合物。

48、如权利要求 47 所述的方法，其中所述醇盐为甲醇盐、乙醇盐、丙醇盐、异丙醇盐、正丁醇盐、异丁醇盐或叔丁醇盐。

49、如权利要求 47 所述的方法，其中所述醇盐为叔丁醇钠。

50、如权利要求 47 所述的方法，其中所述反应在溶剂中进行。

51、如权利要求 50 所述的方法，其中所述溶剂包含甲苯。

52、如权利要求 47 所述的方法，其中所述反应在低于约 30°C 的温度下进行。

53、如权利要求 47 所述的方法，其中所述式 III 化合物与所述式 IIa 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1。

54、如权利要求 47 所述的方法，其中醇盐与所述式 IIa 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1。

55、如权利要求 47 所述的方法，其中 X 为 Cl。

56、如权利要求 47 所述的方法，其中：

R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$ ；

R^3 为 H；

R^5 为 H；

R^{10} 为 H；

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、 C_{4-7} 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基、氰基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、羟基或硝基；

n 为 1；及

m 为 0。

57、如权利要求 47 所述的方法，其中：

R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$ ；

R^3 为 H；

R^5 为 H；

R^{10} 为 H；

R^{13} 为甲基磺酰基；

R^{14} 为 F；

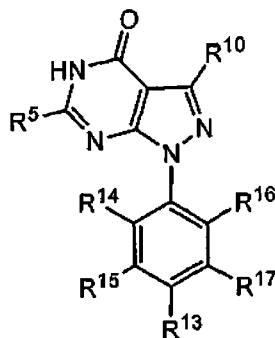
R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自为 H；

R^{24} 为丙-2-基;

n 为 1; 及

m 为 0。

58、如权利要求 47 所述的方法, 其中所述式 IIa 化合物通过包括下列的方法制备:
使式 II 化合物:



II

与卤化试剂反应, 以形成所述式 IIa 化合物。

59、如权利要求 58 所述的方法, 其中所述卤化试剂为氯化试剂。

60、如权利要求 58 所述的方法, 其中所述卤化试剂为 POCl_3 。

61、如权利要求 58 所述的方法, 其中所述式 II 化合物与卤化试剂的所述反应在催化剂存在下进行。

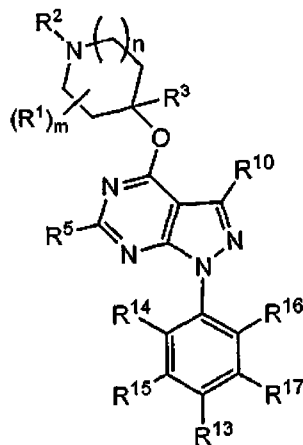
62、如权利要求 61 所述的方法, 其中所述催化剂为二甲基甲酰胺。

63、如权利要求 58 所述的方法, 其中所述式 II 化合物的所述反应在约 80°C 至约 140°C 的温度下进行。

64、如权利要求 58 所述的方法, 其中卤化试剂与式 II 化合物的量的摩尔比率为约 50:1 至约 2:1。

65、如权利要求 58 所述的方法, 其中式 II 化合物与催化剂的量的摩尔比率为约 1.3:1 至约 1.2:1。

66、一种制备式 I 化合物的方法:



I

其中:

R^1 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤代烷基或卤素;

R^2 为 $-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}C(O)NR^{27}-R^{24}$ 、 $-NR^{27}C(O)CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 、 $-C(O)NR^{25}-R^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)O-R^{24}$ 、 $-OC(O)-R^{24}$ 、 $-C(S)-R^{24}$ 、 $-C(S)NR^{25}-R^{24}$ 、 $-NR^{25}C(S)-R^{24}$ 、 $-C(S)O-R^{24}$ 、 $-OC(S)-R^{24}$ 、 $-CR^{25}R^{26}-R^{24}$ 或 $-S(O)_2-R^{24}$;

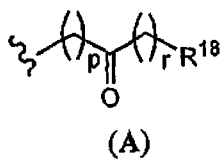
R^3 为 H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 环烷基, 其中所述 C_{1-8} 烷基视情况经 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基取代;

R^5 和 R^{10} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、羟基、羟基氨基或硝基; 其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{1-4} 二烷基硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基;

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基硫基甲酰胺、胍基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、 C_{4-7} 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇; 并且其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{2-6} 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基; 并且其中所述 C_{1-7} 烷基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自

C₁₋₄ 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R¹³ 为式 (A) 基团：



R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基脲基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

R¹⁸ 为 H、C₁₋₅ 酰基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团的取代基取代：C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₈ 二烷基氨基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基和羟基；

R²⁴ 为 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、苯基、杂芳基或杂环基，各自视情况经 1 至 5 个选自由以下基团组成的群组的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷硫基脲基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、卤素、杂芳基、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基、苯基、苯氧基和磺酸，其中所述 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、杂芳基、苯基和苯氧基各自视情况经 1 至 5 个选自由下列基团组成的群组的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷硫基脲基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、卤素、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基和苯基；

R²⁵、R²⁶ 和 R²⁷ 各自独立为 H 或 C₁₋₈ 烷基；

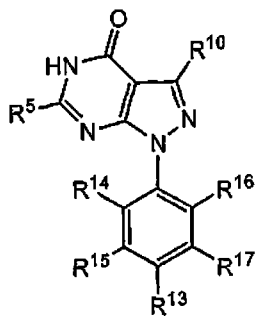
m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0 或 1；及

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

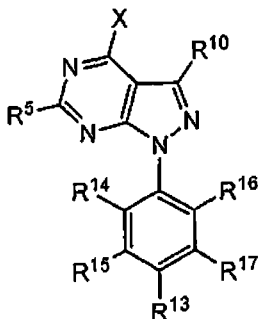
所述方法包括：

a) 使式 II 化合物：



II

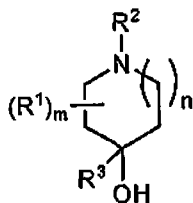
与卤化剂在催化剂的存在下反应，以形成式 IIa 化合物，



IIa

其中 X 为卤素；及

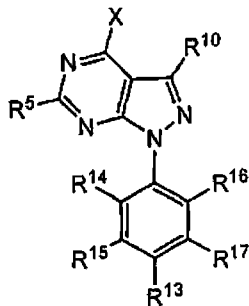
b) 使所述式 IIa 化合物与式 III 化合物：



III

在醇盐的存在下反应，以形成所述式 I 化合物。

67、一种制备式 IIa 化合物的方法：



IIa

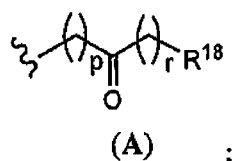
其中：

X 为卤素；

R^5 和 R^{10} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、羟基、羟基氨基或硝基；其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{1-4} 二烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷硫基脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、 C_{2-6} 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、 C_{4-7} 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、芳基磺酰基、甲脒基、 C_{2-6} 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、苯基和膦酰氧基；并且其中所述 C_{1-7} 烷基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺各自视情况经 1 至 5 个选自 C_{1-4} 烷氧基和羟基的取代基取代；或

R^{13} 为式 (A) 基团：



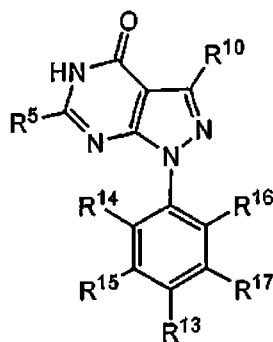
R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、羟基或硝基；或

两个相邻 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连结的原子一起形成 5、6 或 7 元稠合环烷基、环烯基或杂环基，其中所述 5、6 或 7 元稠合基团视情况经卤素取代；

R^{18} 为 H、 C_{1-5} 酰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} -烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基或苯基，并且其中所述杂芳基或苯基视情况经 1 至 5 个独立选自下列基团的取代基取代： C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和羟基；

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3；

所述方法包括使式 II 化合物：



II

与卤化剂在经二取代酰胺催化剂的存在下反应，以形成所述式 IIa 化合物。

68、如权利要求 67 所述的方法，其中所述卤化试剂为氯化试剂。

69、如权利要求 67 所述的方法，其中所述卤化试剂为 $POCl_3$ 。

70、如权利要求 67 所述的方法，其中所述催化剂包含二甲基甲酰胺。

71、如权利要求 67 所述的方法，其中所述式 II 化合物的所述反应在约 80°C 至约 140°C 的温度下进行。

72、如权利要求 67 所述的方法，其中卤化试剂与式 II 化合物的量的摩尔比率为约 50:1 至约 2:1。

73、如权利要求 67 所述的方法，其中式 II 化合物与催化剂的量的摩尔比率为约 1.3:1 至约 1.2:1。

制备吡唑并[3,4-D]嘧啶醚的方法

技术领域

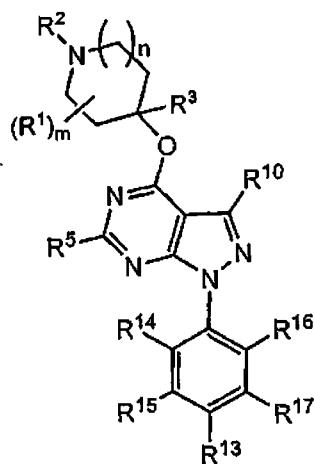
本发明涉及制备吡唑并[3,4-d]嘧啶醚化合物的方法，这些吡唑并[3,4-d]嘧啶醚化合物是葡萄糖代谢的调节剂，因此可用于治疗例如糖尿病和肥胖等代谢性疾病。

背景技术

人们已对 G 蛋白偶合受体的调节加以充分的研究用以控制各种代谢性疾病。受体 RUP3 为例如 GenBank 中描述的 G 蛋白偶合受体（参见，例如登录号 XM_066873 和 AY288416），已证明它的小分子调节剂可用于治疗或预防某些代谢性疾病。具体而言，阐述于美国专利第 10/890,549 号中的吡唑并[3,4-d]嘧啶醚和类似的化合物已证明是有效的 RUP3 受体调节剂并且用于治疗各种代谢相关疾病，例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、脂质代谢障碍或 X 症候群。芳族醚也可用于在哺乳动物中控制体重增加、控制食物摄取以及引发饱腹感。这些 RUP3 调节剂在治疗或预防许多常见疾病方面有希望的性质证明需要更有效的制备这些化合物的方法。本文中阐述的方法正是针对此需求和其他当前需求。

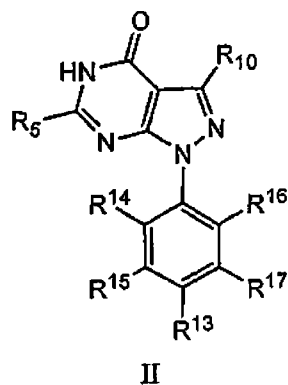
发明内容

本发明尤其提供制备式 I 化合物的方法：

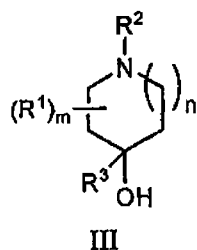


I

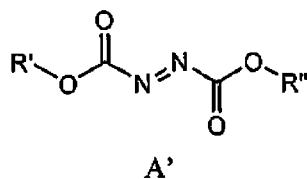
其中组成变量在本文中提供；所述方法包括使式 II 化合物：



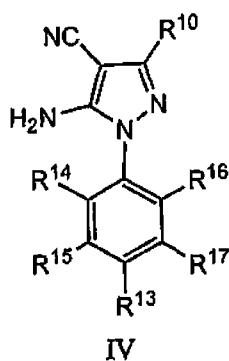
与式 III 化合物:



在经三取代磷和具有式 A' 的化合物存在下反应:

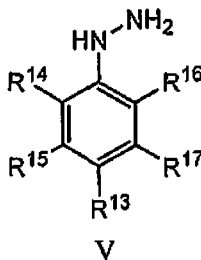


其中 R' 和 R'' 各自独立为 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基; 以形成所述式 I 化合物。
本发明进一步提供制备式 II 化合物的方法; 所述方法包括使式 IV 化合物:

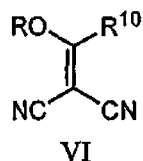


与 R⁵CO₂H 反应以形成所述式 II 化合物。

本发明进一步提供一种制备式 IV 化合物的方法, 所述方法通过使式 V 化合物:

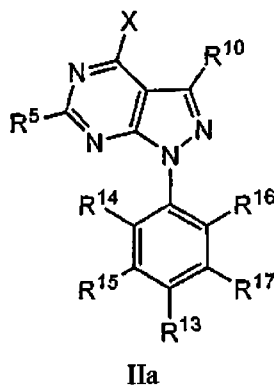


与式 VI 化合物反应：



从而形成所述式 IV 化合物。

本发明进一步提供制备式 I 化合物的方法，所述方法包括使式 IIa 化合物：



其中组成变量在本文中提供，与式 III 化合物在碱的存在下反应，以形成所述式 I 化合物。

本发明进一步提供制备式 IIa 的方法，所述方法通过使式 II 化合物与卤化试剂反应以形成所述式 IIa 化合物。

本发明进一步提供由本文所述方法制备的单体化合物试样。

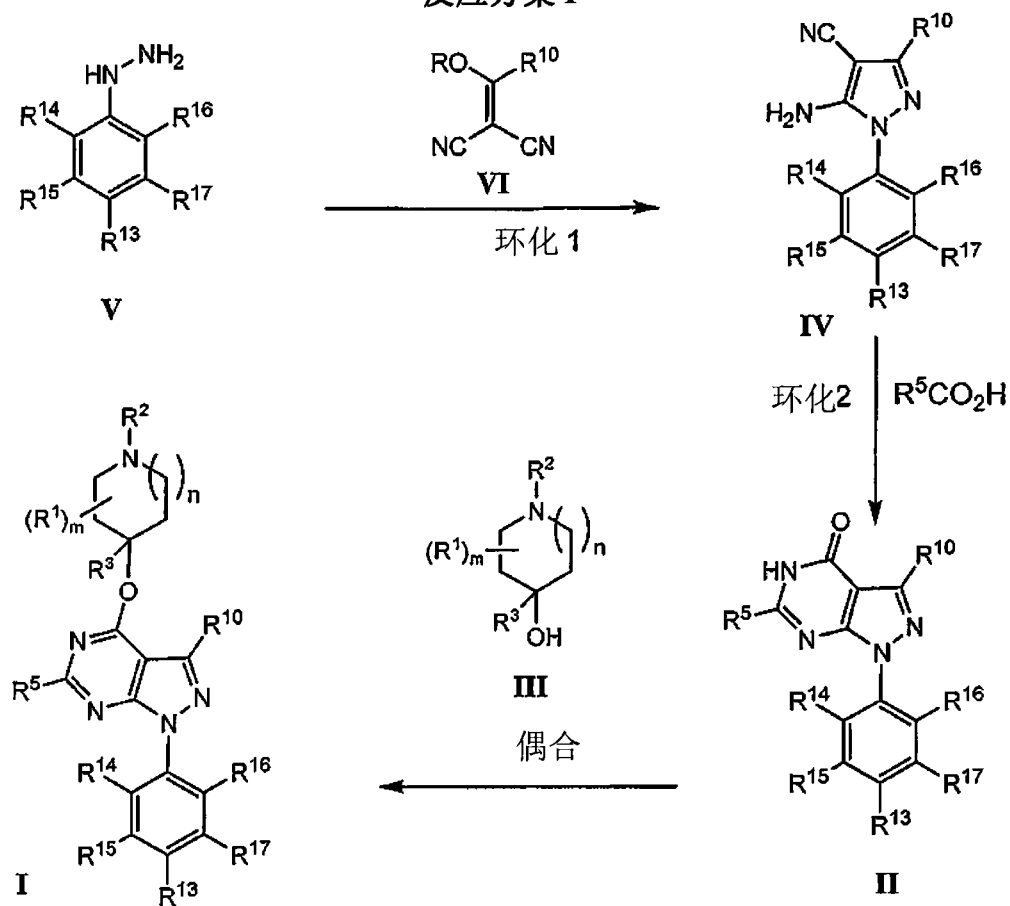
附图说明

具体实施方式

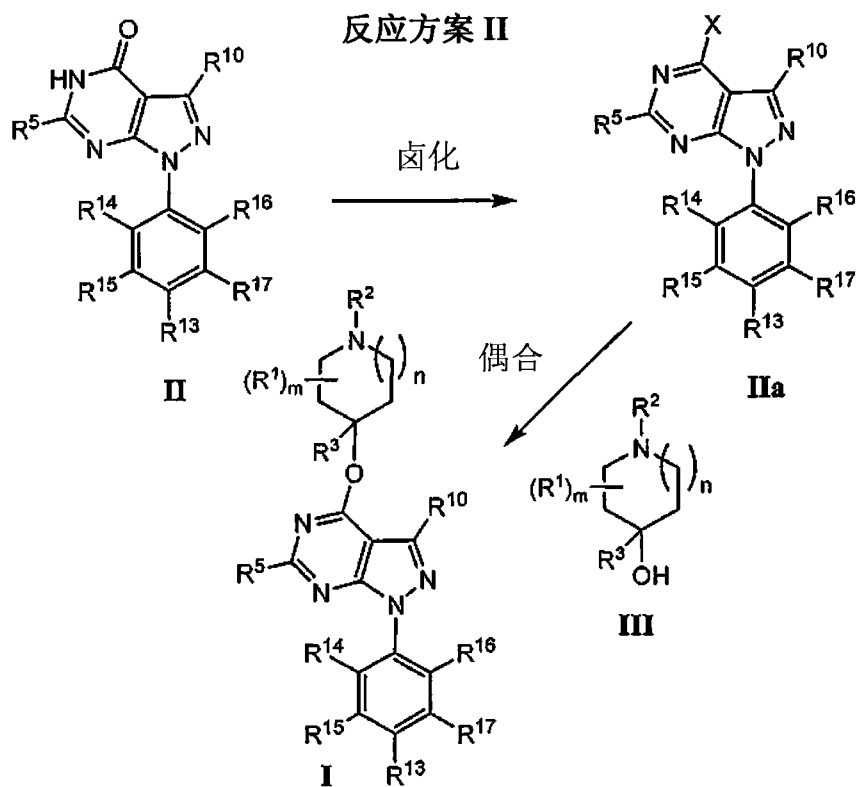
本发明涉及制备芳族醚的方法和中间体，所述芳族醚可用作 RUP3 调节剂来治疗例如糖尿病和肥胖等代谢性疾病。

下文在反应方案 I 和 II 中提供本发明实例方法和中间体，其中本发明中所绘示化合物的组成成员定义如下。

反应方案 I



反应方案 II



本发明提供例如在反应方案 I 和 II 中例示的包括式 I、II、IIa、III、IV、V 和 VI 或其盐形式在内的方法，其中：

X 为卤素；

R 为 C₁₋₄ 烷基；

R¹ 为 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤代烷基或卤素；

R² 为 -R²⁴、-CR²⁵R²⁶C(O)-R²⁴、-C(O)CR²⁵R²⁶-R²⁴、-C(O)-R²⁴、-CR²⁵R²⁶C(O)NR²⁷-R²⁴、-NR²⁷C(O)CR²⁵R²⁶-R²⁴、-C(O)NR²⁵-R²⁴、-NR²⁵C(O)-R²⁴、-C(O)O-R²⁴、-OC(O)-R²⁴、-C(S)-R²⁴、-C(S)NR²⁵-R²⁴、-NR²⁵C(S)-R²⁴、-C(S)O-R²⁴、-OC(S)-R²⁴、-CR²⁵R²⁶-R²⁴ 或 -S(O)₂-R²⁴；

R³ 为 H、C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基，其中所述 C₁₋₈ 烷基视情况经 C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基或杂芳基取代；

R⁵ 和 R¹⁰ 各自独立为 H、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、羟基、羟基氨基或硝基；其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基视情况经 1、2、3 或 4 个选自下列基团的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₁₋₄ 二烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、卤素、羟基、羟基氨基和硝基；

R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇ 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；并且其中所述 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、芳基磺酰基、甲脒基、C₂₋₆ 二烷基氨基、杂环基、杂环基-羰基、杂芳基、苯氧基和苯基视情况经 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷

卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、卤素、杂环基、羟基、羟基氨基、硝基和苯基；

R²⁵、R²⁶ 和 R²⁷ 各自独立为 H 或 C₁₋₈ 烷基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0 或 1；及

p 和 r 各自独立为 0、1、2 或 3。

应了解本发明为清楚起见而描述于分开实施例内容中的某些特征也可在单一实施例中组合提供。相反，本发明为简洁起见描述于单一实施例内容中的各种特征也可分开提供或以任何适当子组合提供。关于本文所述普通化学式[例如，I、(A)、A'、II、III、IV、V 等]中所包含的变量（例如，n、m、R₁、R₂、R₃、R₅、R₁₀、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇ 等）代表的化学基团及本文中所揭示方法步骤的实施例的所有组合均正如同明确揭示所述组合至所述组合涵盖产生稳定化合物（即，可分离、表征且测试生物活性的化合物）的化合物的程度一样涵盖于本发明中。此外，阐述所述变量的实施例中列举化学基团的所有子组合以及方法步骤的所有子组合也均如同本文明确揭示化学基团和方法步骤的此等子组合中的每一个一样涵盖于本发明中。

在某些实施例中，n 为 1。

在某些实施例中，m 为 0。

在某些实施例中，R² 为 -C(O)O-R²⁴。

在某些实施例中，R² 为 -C(O)O-R²⁴ 而 R²⁴ 为 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

在某些实施例中，R² 为 -C(O)O-R²⁴ 而 R²⁴ 为 C₁₋₄ 烷基。

在某些实施例中，R² 为 -C(O)O-R²⁴ 而 R²⁴ 为甲基、乙基或丙-1-基、丙-2-基。

在某些实施例中，R² 为 -C(O)O-R²⁴ 而 R²⁴ 为丙-2-基。

在某些实施例中，R³ 为 H。

在某些实施例中，R⁵ 为 H。

在某些实施例中，R¹⁰ 为 H。

在某些实施例中，R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷硫基脒基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、C₂₋₆ 二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇ 氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇。

在某些实施例中，R¹³ 为 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₆ 酰基磺酰胺、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷硫基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、

C₁₋₄烷基磺酰胺、C₁₋₄烷基亚磺酰基或C₁₋₄烷基磺酰基。

在某些实施例中，R¹³为C₁₋₄烷基亚磺酰基或C₁₋₄烷基磺酰基。

在某些实施例中，R¹³为C₁₋₄烷基磺酰基。

在某些实施例中，R¹³为甲基磺酰基或乙基磺酰基。

在某些实施例中，R¹³为甲基磺酰基。

在某些实施例中，R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自独立为H、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₂₋₆炔基、氰基、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、羟基或硝基。

在某些实施例中，R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自独立为H、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、氰基、卤素、羟基或硝基。

在某些实施例中，R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自独立为H或卤素。

在某些实施例中，R¹⁴不为H。

在某些实施例中，R¹⁴为卤素。

在某些实施例中，R¹⁴为F。

在某些实施例中，R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自为H而R¹⁴不为H。

在某些实施例中，R¹³为C₁₋₄烷基磺酰基；R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自为H；而R¹⁴为卤素。

在某些实施例中，R为甲基或乙基；

在某些实施例中，R为乙基；

在某些实施例中，X为Cl；

在某些实施例中：

R²为-C(O)O-R²⁴；

R³为H；

R⁵为H；

R¹⁰为H；

R¹³为C₁₋₅酰基、C₁₋₆酰基磺酰胺、C₁₋₅酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₁₋₄烷硫基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺酰胺、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷硫基脒基、C₁₋₄烷基脒基、氨基、芳基磺酰基、甲脒基、C₁₋₆-烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷氧基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基甲酰胺、C₂₋₆二烷硫基甲酰胺、胍基、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄卤代烷基磺酰基、C₁₋₄卤代烷硫基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基磺酰基、杂环基-羰基、杂芳基、杂芳基羰基、羟基、硝基、C₄₋₇氧代-环烷基、苯氧基、苯基、磺酰胺、磺酸或硫醇；

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷各自独立为H、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₂₋₆炔基、氰基、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、羟基或硝基；

n为1；及

m为0。

在某些实施例中：

R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$ ；

R^3 为 H；

R^5 为 H；

R^{10} 为 H；

R^{13} 为 C_{1-5} 酰基、 C_{1-6} 酰基磺酰胺、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷硫基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基或 C_{1-4} 烷基磺酰基；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、氰基、卤素、羟基或硝基；

n 为 1；及

m 为 0。

在某些实施例中：

R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$ ；

R^3 为 H；

R^5 为 H；

R^{10} 为 H；

R^{13} 为 C_{1-4} 烷基亚磺酰基或 C_{1-4} 烷基磺酰基；

R^{14} 为卤素；

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自为 H；

R^{24} 为甲基、乙基或丙-1-基、丙-2-基；

n 为 1；及

m 为 0。

在某些实施例中， R^2 为 $-C(O)O-R^{24}$ ， R^3 为 H。

R^5 为 H；

R^{10} 为 H；

R^{13} 为甲基磺酰基；

R^{14} 为 F；

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自为 H；

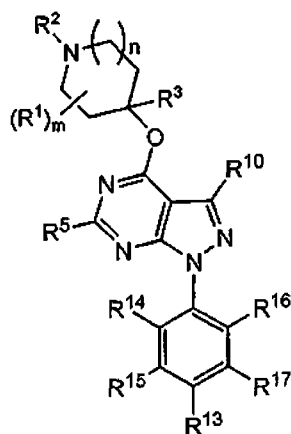
R^{24} 为丙-2-基；

n 为 1；及

m 为 0。

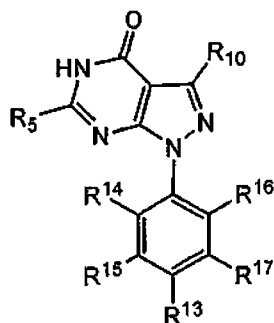
反应方案 I 的实施例

本发明尤其提供制备式 I 化合物的方法：



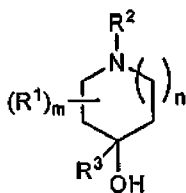
I

所述方法通过使式 II 化合物:



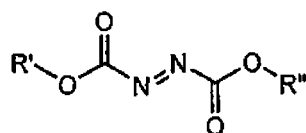
II

与式 III 化合物:



III

在经三取代磷和具有式 A' 的化合物存在下反应:



A'

其中 R' 和 R'' 各自独立为 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基; 而形成所述式 I 化合物。

所述经三取代磷可为任何适宜叔磷, 例如具有式 P(R)₃ 的磷, 其中每一 R 独立为 C₁₋₈ 烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 这些基团中的每一个可经一或多个卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基取代。在某些实施例中, 所述经三取代磷为三芳基磷。在某些实施例中, 所述经三取代磷为三苯基磷。

适宜式 A'化合物可容易地由所属领域的技术人员选出。在某些实施例中, R'和 R''各自独立为 C₁₋₁₀ 烷基。在某些实施例中, R'和 R''各自独立为 C₁₋₄ 烷基。在另外一些实施例中, R'和 R''均为丙-2-基。

在某些实施例中, 将式 III 化合物添加到含有式 II 化合物、式 A'化合物和所述经三取代磷的混合物中。另外的磷部分和/或另外的式 A'化合物部分可在初始反应后添加。在某些实施例中, 磷的总量可分成两份或更多份添加。在某些实施例中, 化合物 A'的总量可分成两份或更多份添加。

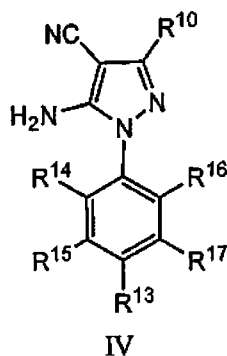
II 与 III 的反应可在任何适宜温度下进行。在某些实施例中, 所述反应在约 35 至约 65、约 40 至约 60 或约 45 至约 55°C 的温度下进行。

II 与 III 的反应视情况也可在溶剂中进行。适宜溶剂可容易地由所属领域的技术人员选出。溶剂实例包括极性到中度极性溶剂或高沸点溶剂, 例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷(NMP)或包括环状胺的叔胺。在某些实施例中, 所述溶剂包括环状胺。在某些实施例中, 所述环状胺为 N-烷基化吗啉, 例如 4-甲基吗啉。

II 与 III 的反应可在式 A'化合物与式 II 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1、约 1.8:1 至约 1.2:1 或约 1.8:1 至约 1.5:1 的情况下进行。在某些实施例中, 经三取代磷与式 II 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1、约 1.8:1 至约 1.2:1 或约 1.8:1 至约 1.5:1。在另外一些实施例中, 式 A'化合物与经三取代磷的摩尔比率为约 1:1。在另一些实施例中, 式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比率为约 1:1。

在某些实施例中, II 与 III 的反应可形成一副产物, 所述副产物为式 I 化合物的结构异构体(例如, 具有相同的分子量)。因此, 由本文所述方法制备的式 I 本体试样可包含有为式 I 化合物的结构异构体的化合物。式 I 制剂中的结构异构体副产物的量可为, 在所述本体试样中(例如)少于约 5 重量%、少于约 3 重量%、少于约 2 重量%、少于约 1 重量%、少于约 0.5 重量%、少于约 0.2 重量%、少于约 0.1 重量%、少于约 0.05 重量%、少于约 0.02 重量%或少于约 0.01 重量%。

本发明进一步提供制备式 II 化合物的方法, 所述方法通过使式 IV 化合物:



与 R⁵CO₂H 反应以形成所述式 II 化合物。

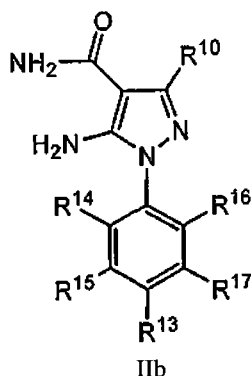
IV 与酸 R⁵CO₂H 的反应视情况可在任何容易由所属领域的技术人员选出的适宜溶

剂存在下进行。在某些实施例中,所述溶剂为极性溶剂和/或高沸点溶剂(例如,在 100 °C 以上沸腾)。适宜溶剂实例包括水性溶剂(水或含有大于约 5 重量%的水的水混合物)、二甲基亚砷(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷(NMP)、丙腈等。在某些实施例中,所述溶剂为水性溶剂,例如水。

IV 与酸 R^5CO_2H 的反应可视情况在例如硫酸等强酸存在下进行。在某些实施例中,所述强酸与式 IV 化合物相比以自约 0.5 当量至约 3 当量存在。在另一些实施例中,所述强酸与式 IV 化合物相比以自约 1 当量至约 2.5 当量存在。在另外一些实施例中,所述强酸与式 IV 化合物相比以约 2 当量存在。在某些实施例中,强酸的存在可使反应时间与不存在强酸的反应时间相比缩短约 7 至约 4 倍。

IV 与 R^5CO_2H 的反应可在任何适宜温度下进行。举例来说,所述反应的至少一部分可在高温下进行。在某些实施例中,所述温度为回流温度。在另一些实施例中,所述反应在约 80 至约 120 °C 的温度下实施。在另外一些实施例中,所述反应在约 80 至约 120 °C 的温度下进行,然后使所产生的混合物冷却至约 -20 至约 20 °C。冷却过程可相对较高,于短于约 2 小时、短于约 1 小时或短于约 0.5 小时内冷却所述混合物。

虽然不欲受理论限制,但我们相信,相对较快地冷却实质上预防或防止双环产物 II 的水解,所述水解反应为竞争性反应,似乎在中间温度(例如 70 至 80 °C)下占优势。II 水解的一副产物实例在式 IIb 中显示:



在某些实施例中,由本文所述方法制备的式 II 化合物的本体试样可含有可检测量的式 IIb 化合物。式 II 制剂中的式 IIb 化合物的量可为,本体试样的(例如)少于约 5 重量%、少于约 3 重量%、少于约 2 重量%、少于约 1 重量%、少于约 0.5 重量%、少于约 0.2 重量%、少于约 0.1 重量%、少于约 0.05 重量%、少于约 0.02 重量%或少于约 0.01 重量%。

由于式 IIb 副产物可能携带至式 I 制剂中,因此由本文所述方法制备的式 I 本体试样可含有可检测量的式 IIb 化合物。式 I 制剂中的式 IIb 化合物的量可为(例如)少于约 5 重量%、少于约 3 重量%、少于约 2 重量%、少于约 1 重量%、少于约 0.5 重量%、少于约 0.2 重量%、少于约 0.1 重量%、少于约 0.05 重量%、少于约 0.02 重量%或少于约 0.01 重量%。

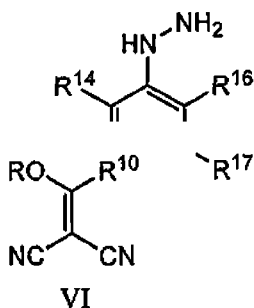
式 IIb 化合物和其他副产物可通过常用方法检测和定量, 包括, 举例来说, 质子核磁共振、高效液相色谱、质谱法等。根据本文所述方法制备的本体试样中式 IIb 化合物和其他副产物的量可通过例如重结晶或色谱技术等常用方式降低或实质消除。

本文所述术语“本体试样”与其中所述技术领域中的含义一致, 指根据给定方法或程序制备的产物的量。本体试样可为任何数量, 但通常自约 1 mg 以上至数千千克或更多。

IV 与酸 R^5CO_2H 的反应可另外在 R^5CO_2H 相对于式 IV 化合物以摩尔过量提供的情况下进行。在某些实施例中, 酸 R^5CO_2H 与式 IV 化合物的摩尔比率为约 100:1 至约 2:1; 约 70:1 至约 10:1; 约 50:1 至约 30:1; 约 45:1 至约 35:1 或约 40:1。在某些实施例中, 酸 R^5CO_2H 分两份或更多份添加。在某些实施例中, 举例来说, 当所述反应在高温下进行, 可蒸馏掉挥发性酸或其酯。因此, 可定期添加另外量的酸以相对于式 IV 化合物维持一摩尔过量。

在 R^5CO_2H 与式 IV 化合物的反应中, 所述反应可进行一段时间, 直到检测到式 II 产物。在某些实施例中, 实施所述反应, 直到约 50%以上、约 75%以上、约 80%以上、约 90%以上、约 95%以上、约 97%以上、约 98%以上或约 99%以上、约 99.5%以上(例如摩尔%)的式 IV 化合物转变成式 II 化合物。所述转变可通过例如 HPLC 等所属领域中常用的任何适宜方法定量和/或监测。

本发明进一步提供一种制备式 IV 化合物的方法, 所述方法通过使式 V 化合物:



与式 VI 化合物反应:

从而形成所述式 IV 化合物。

式 V 化合物与式 VI 丙二腈的反应视情况可在溶剂中进行。所属领域的技术人员可选择任何适宜溶剂。在某些实施例中, 所述溶剂为醇, 例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇等。在某些实施例中, 所述溶剂为甲醇。

式 V 化合物与式 VI 丙二腈的反应视情况可在不存在碱的情况下进行。可不存在的碱实例包括醇盐, 例如甲醇盐或乙醇盐 (例如以其碱金属盐或其他盐形式提供)。

另外, 式 V 化合物与式 VI 丙二腈的反应可在式 V 化合物与式 VI 丙二腈的摩尔比率为约 1:2 至约 1:1、约 1:1.5 至约 1:1、约 1:1.2 至约 1:1 或约 1:1.1 的情况下进行。

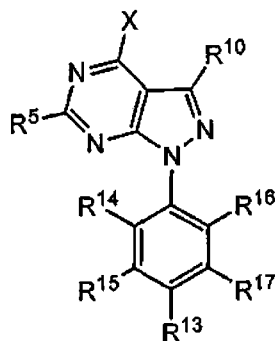
式 V 化合物与式 VI 丙二腈的反应可在任何由所属领域的技术人员容易选出的适宜温度下进行。举例来说, 所述反应可在低于约 0°C 的温度下进行, 例如约 -20 至约

10°C或约-10至约0°C。

式 III、IV 和 V 化合物可根据业内常用方法制备。这些化合物制备实例在美国专利第 10/890,549 号中提供, 所述专利的全部内容以引用方式并入本文中。

反应方案 II 的实施例

本发明进一步提供制备式 I 化合物的方法, 所述方法通过使式 IIa 化合物:



IIa

与式 III 化合物在碱存在下反应, 以形成所述式 I 化合物。

所述碱可为任何由所属领域的技术人员容易地选出的适宜碱。举例来说, 所述碱可为醇盐。可使用任何适宜醇盐, 例如, 举例来说, 甲醇盐、乙醇盐、丙醇盐、异丙醇盐、正丁醇盐、异丁醇盐、叔丁醇盐等的碱金属盐或其他盐。在某些实施例中, 所述醇盐为碱金属醇盐。在某些实施例中, 所述醇盐为叔丁醇盐。在某些实施例中, 所述醇盐为叔丁醇钠。其他适宜碱包括, 举例来说, 碱金属氢化物(例如, NaH)、碱金属酰胺(例如, 氨基钠)、碱金属碳酸盐(例如, Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等)等。

式 IIa 化合物与式 III 化合物的反应视情况可在溶剂中进行。适宜溶剂可容易地由所属领域的技术人员选出。举例来说, 所述溶剂可为芳族溶剂, 例如苯、甲苯、硝基苯、氯苯等。在某些实施例中, 所述溶剂包括甲苯。其他适宜溶剂包括极性到中度极性溶剂或高沸点溶剂, 例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷(NMP)、或叔胺, 包括环状胺, 例如 N-烷基化吗啉(例如 4-甲基吗啉)。

另外, 式 IIa 化合物与式 III 化合物的反应视情况可在低于约 40°C、低于约 30°C、低于约 20°C 或低于约 15°C 的温度下反应至少一段时间。

在某些实施例中, 式 III 化合物与式 IIa 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1、约 1.5:1 至约 1:1 或约 1.2:1。在另外一些实施例中, 醇盐与式 IIa 化合物的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1、约 1.5:1 至约 1:1、约 1.3:1 至约 1:1 或约 1.3:1。

本发明进一步提供制备式 IIa 的方法, 所述方法通过使式 II 化合物与卤化试剂反应以形成所述式 IIa 化合物。

所述卤化试剂可为任何能卤化式 IIa 化合物的试剂。业内熟知许多卤化试剂中的任一种。在某些实施例中, 所述卤化试剂为溴化或氯化试剂。某些实例性溴化试剂包括(例如): Br_2 、N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、三溴吡啶

鎔 (pyrHBr_3)、 POBr_3 等。氯化试剂实例包括 N-氯琥珀酰亚胺 POCl_3 等。在某些实施例中, 所述氯化剂为 POX_3 , X 为卤素, 例如 Cl 或 Br。在某些实施例中, 所述卤化试剂为 POCl_3 。

式 II 化合物与卤化试剂的反应视情况可在存在催化剂进行。在某些实施例中, 所述催化剂包括经二取代酰, 例如具有式 $\text{R}^{\text{cat}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ 的经合物, 其中 R^{cat} 为 H、 C_{1-8} 烷基、芳基、杂芳基等, 而每一 R' 和 R'' 独立为 C_{1-8} 烷基。在另外一些实施例中, 所述经二取代酰为二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基乙酰胺(DMA)。在某些实施例中, 所述经二取代酰为 DMF。

式 II 化合物与卤化试剂的反应可视情况在高温下进行。举例来说, 所述反应混合物可加热至回流。在某些实施例中, 至少一部分反应时间的温度可为约 80 至约 140°C。

在某些实施例中, 所述卤化试剂可相对于式 II 化合物的量以摩尔过量提供。举例来说, 所述卤化试剂与式 II 化合物量的摩尔比率可为约 50:1 至约 2:1、约 25:1 至约 2:1 或约 15:1 至约 7:1。在某些实施例中, 式 II 化合物与催化剂的量的摩尔比率为约 2:1 至约 1:1、约 1.5:1 至约 1.1:1 或约 1.3:1 至约 1.2:1。在某些实施例中, 所述催化剂分两份或更多份添加到反应混合物中。在另外一些实施例中, 催化剂各份的量实质相等。

定义

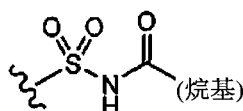
应了解本发明为清楚起见而描述于分开实施例内容中的某些特征也可在单一实施例中组合提供。相反, 本发明为简便起见而描述于结合单个实施例内容中的各种特征也可分开或以任何适合的子组合方式提供。

术语“ C_{i-j} ”表示术语所指部分中的碳原子数。举例来说, C_{1-8} 烷基 (其中 i 为 1, 且 j 为 8) 指的是具有 1 (C_1)、2 (C_2)、3 (C_3)、4 (C_4)、5 (C_5)、6 (C_6)、7 (C_7) 或 8 (C_8) 个碳原子的烷基。

术语“酰基”表示经烷基取代的羰基 ($\text{C}=\text{O}$), 其中烷基的定义与本文所述的定义相同。某些实例包括 (但不限于) 乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基 (即新戊酰基)、戊酰基等。

术语“酰氧基”表示经酰基取代的 -O-, 其中酰基具有与本文所述定义相同的定义。某些实例包括 (但不限于) 乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、仲丁酰氧基、叔丁酰氧基等。

术语“酰基磺酰胺”指的是在磺酰胺 N 原子上经酰基取代的磺酰胺, 其中酰基和磺酰胺的定义与本文所述的含义相同, 且酰基磺酰胺可由下式表示:



本发明的某些实施例包括 C_{1-5} 酰基磺酰胺、 C_{1-4} 酰基磺酰胺、 C_{1-3} 酰基磺酰胺或 C_{1-2} 酰基磺酰胺。酰基磺酰胺的实例包括 (但不限于) 乙酰基氨磺酰基 [$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$]、丙酰基氨磺酰基 [$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$]、异丁酰基氨磺酰基、丁

酰基氨磺酰基、2-甲基-丁酰基氨磺酰基、3-甲基-丁酰基氨磺酰基、2,2-二甲基-丙酰基氨磺酰基、戊酰基氨磺酰基、2-甲基-戊酰基氨磺酰基、3-甲基-戊酰基氨磺酰基、4-甲基-戊酰基氨磺酰基等。

术语“烯基”表示含有至少一个碳碳双键的烷基。在某些实施例中，烯基为 C_{2-6} 烯基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-3} 烯基或 C_2 烯基。术语“烯基”涵盖 E 和 Z 异构体。此外，术语“烯基”包括具有 1、2、3、4 或更多个双键的基团。因此，如果存在一个以上双键，那么所述双键可为全部 E 或全部 Z 或 E 与 Z 的混合物。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等。

本文所用术语“烷氧基”表示直接与氧原子连接的如本文所定义烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

术语“烷基”表示直链或支链烃基。在某些实施例中，烷基含有 1 至 8 个碳、1 至 7 个碳、1 至 6 个碳、1 至 5 个碳、1 至 4 个碳、1 至 3 个碳、1 或 2 个碳。烷基的实例包括（但不限于）甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即- $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、2-甲基丁基[即- $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、正己基等。

术语“烷基甲酰胺基”或“烷基甲酰胺”表示连接至酰胺基的氮或碳的单个烷基，其中烷基具有与本文中定义相同的定义。烷基甲酰胺可由以下式表示：



实例包括（但不限于）N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-仲丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺、N-叔丁基甲酰胺等。

术语“亚烷基”指的是二价烷基。在某些实施例中，亚烷基指的是（例如）- CH_2 -、- CH_2CH_2 -、- $CH_2CH_2CH_2$ -等。在某些实施例中，亚烷基指的是- CH -、- $CHCH_2$ -、- $CHCH_2CH_2$ -等，其中这些实例一般涉及“一个”。

术语“烷基亚磺酰基”表示经烷基取代的-S(O)-，其中所述烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括（但不限于）甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基等。

术语“烷基磺酰胺”指的是下列基团



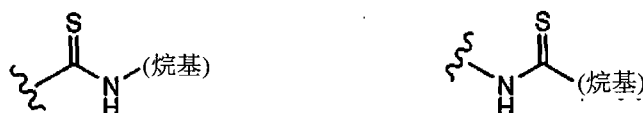
其中烷基具有与本文所述相同的定义。

术语“烷基磺酰基”表示经烷基取代的-S(O)₂-，其中所述烷基具有与本文所述相

同的定义。实例包括（但不限于）甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基等。

术语“烷硫基”表示经烷基取代的-S-，其中所述烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括（但不限于）甲基硫基（即 $\text{CH}_3\text{S}-$ ）、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基等。

术语“烷硫基甲酰胺”表示下式的硫代酰胺：



其中烷基具有与本文所述相同的定义。

术语“烷硫基脒基”表示下式基团： $-\text{NC}(\text{S})\text{N}-$ ，其中一或两个氮经相同或不同烷基取代，且烷基具有与本文所述相同的定义。烷硫基脒基的实例包括（但不限于） $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NCH}_3-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NCH}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NCH}_3-$ 等。

术语“烷基脒基”表示下式基团： $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ ，其中一或两个氮经相同或不同烷基取代，其中烷基具有与本文所述相同的定义。烷基脒基的实例包括（但不限于） $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 等。

术语“炔基”表示具有至少一个碳碳三键的烷基。在某些实施例中，炔基具有 2 至 8 个碳、2 至 7 个碳、2 至 6 个碳、2 至 5 个碳、2 至 4 个碳、2 至 3 个碳或 2 个碳。炔基的实例包括（但不限于）乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。此外，炔基可具有 1、2、3、4 或更多三键，从而例如形成二炔和三炔。

术语“氨基”表示基团 $-\text{NH}_2$ 。

术语“烷基氨基”表示经烷基取代的氨基，其中所述烷基具有与本文所述相同的含义。某些实例包括（但不限于）甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。

“芳基”表示单环或多环芳烃，例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在某些实施例中，芳基具有自 6 至约 20 个碳原子。

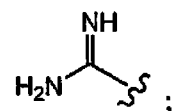
术语“芳烷基”表示经芳基取代的烷基。“芳烷基”的实例包括苯甲基、苯乙烯等。

术语“芳基甲酰胺基”表示在 N 原子上经芳基取代的酰胺基，其中芳基具有与本文中所给出定义相同的定义。实例为 N-苯基甲酰胺。

术语“芳基脒基”表示基团 $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ ，其中一个氮经芳基取代。

术语“苯甲基”表示基团 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

术语“甲脒基”指的是具有以下化学式的基团：



且在某些实施例中，一个或两个氢经另一基团置换。举例来说，一个氢可经羟基置换，产生 N-羟基甲脒基，或一个氢可经烷基置换，产生 N-甲基甲脒基、N-乙基甲脒基、N-丙基甲脒基、N-丁基甲脒基等。

术语“烷氧羰基”指的是羧酸的烷基酯，其中所述烷基如本文所定义。实例包括（但不限于）甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、仲丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、正戊氧羰基、异戊氧羰基、叔戊氧羰基、新戊氧羰基、正己氧羰基等。

术语“甲酰胺”是指基团-CONH₂。

术语“羧基（carboxy 或 carboxyl）”表示基团-CO₂H，也称为羧酸基。

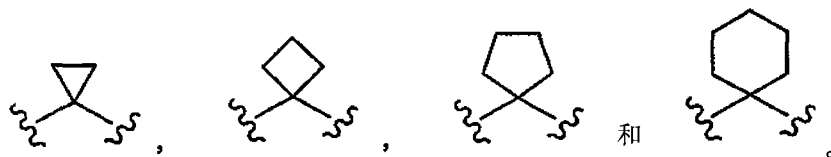
术语“氰基”表示基团-CN。

术语“环烯基”表示含有 3 至 6 个环碳原子和至少一个双键的非芳族环基；一些实施例含有 3 至 5 个碳原子；一些实施例含有 3 至 4 个碳原子。实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊烯基、环己烯基等。

术语“环烷基”表示含有（例如）3 至 14、1 至 10、3 至 8、3 至 7、3 至 6、3 至 5 或 3 至 4 个碳的饱和环烃。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊基、环己基、环庚基等。

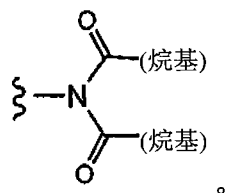
术语“环烷基烷基”表示经环烷基取代的烷基。

术语“环亚烷基”指的是二价环烷基。某些实施例中，两个键结基团在同一碳上，例如：



在某些实施例中，两个键结基团在不同碳上。

术语“二酰基氨基”表示经两个酰基取代的氨基，其中酰基可相同或不同，例如：



二酰基氨基的实例包括（但不限于）二乙酰基氨基、二丙酰基氨基、乙酰基丙酰基氨基等。

术语“二烷基氨基”表示经两个相同或不同的烷基取代的氨基，其中烷基具有与本文所述相同的定义。某些实例包括（但不限于）二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙

基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等。

术语“二烷基甲酰胺基”或“二烷基甲酰胺”表示经两个相同或不同的烷基取代的酰胺。二烷基甲酰胺基可由以下基团表示：



二烷基甲酰胺的实例包括(但不限于)*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基-*N*-乙基甲酰胺、*N,N*-二乙基甲酰胺、*N*-甲基-*N*-异丙基甲酰胺等。

术语“二烷基磺酰胺”指的是下文所示的下列基团中的一个：



实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

术语“二烷基硫基甲酰胺基”或“二烷基硫基甲酰胺”表示经两个相同或不同的烷基取代的硫酰胺，其中烷基具有与本文所述相同的定义。二烷基硫基甲酰胺基实例可由以下基团表示：



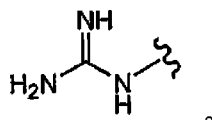
二烷基硫基甲酰胺的实例包括(但不限于)*N,N*-二甲硫基甲酰胺、*N*-甲基-*N*-乙硫基甲酰胺等。

术语“二烷基磺酰氨基”是指经两个本文所定义的烷基磺酰基取代的氨基。

术语“亚乙炔基”指的是 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 。

术语“甲酰基”是指基团 -CHO 。

术语“胍”指的是具有以下化学式的基团：



术语“卤代烷氧基”表示经卤代烷基取代的 -O- 。实例包括(但不限于)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等。

术语“卤代烷基”表示其中烷基经一或一个以上卤素取代的如本文所定义烷基。卤代烷基的实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等。

术语“卤代烷基甲酰胺”表示经一个或一个以上卤素取代的本文所定义的烷基甲酰胺。

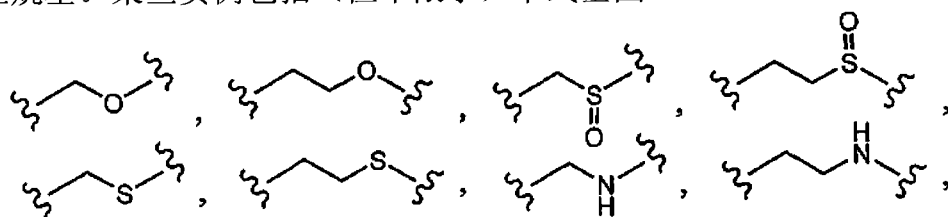
术语“卤代烷基亚磺酰基”表示经卤代烷基取代的亚磺基-S(O)-，其中所述卤代烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括（但不限于）三氟甲基亚磺酰基、2,2,2-三氟乙基亚磺酰基、2,2-二氟乙基亚磺酰基等。

术语“卤代烷基磺酰基”表示经卤代烷基取代的-S(O)₂-，其中卤代烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括（但不限于）三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基等。

术语“卤代烷基硫基”表示经卤代烷基取代的-S-，其中所述卤代烷基具有与本文所述相同的含义。实例包括（但不限于）三氟甲硫基（即 CF₃S-）、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基等。

术语“卤素（halogen 或 halo）”表示氟、氯、溴或碘基。

术语“杂亚烷基”指的是被选自 O、S、S(O)、S(O)₂ 和 NH 的含杂原子基团中断或附接的亚烷基。某些实例包括（但不限于）下式基团：



和类似基团。

术语“杂芳基”表示可为单环、两个稠合环或三个稠合环的芳族环系统，其中至少一个环碳为选自（但不限于）O、S 及 N 组成的群组的杂原子取代，其中所述 N 可视情况经 H、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、异喹啉、喹啉、喹喔啉等。在某些实施例中，所述杂原子为 O、S、NH，实例包括（但不限于）吡咯、吲哚等。

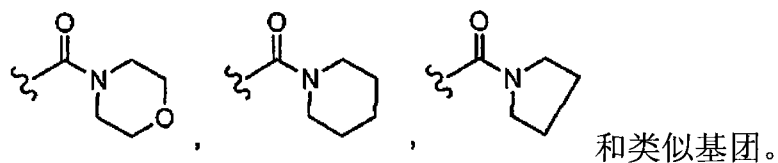
术语“杂芳基烷基”表示经杂芳基取代的烷基。

术语“杂环基”表示非芳族环烃（即如本文所定义的环境基或环烯基），其中一个或一个以上（例如一、二或三个）环碳经选自（但不限于）由 O、S、N 组成的群组的杂原子置换，其中所述 N 视情况可经 H、O、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代，且环碳原子视情况经氧或硫取代，由此形成羰基或硫羰基。所述杂环基可为 3、4、5、6 或 7 元环。杂环基的实例包括（但不限于）氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、吡丁啶-1-基、吡丁啶-2-基、吡丁啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、[1,3]-二氧戊环-2-基等。

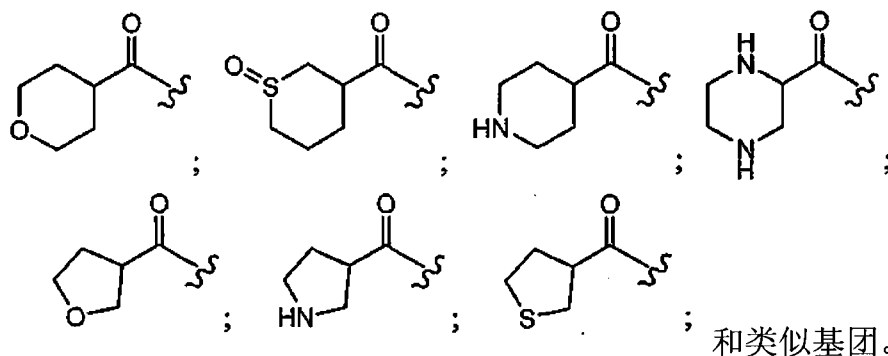
术语“杂环烷基”表示经杂环基取代的烷基。

术语“杂环基-羰基”表示经如本文定义的杂环基取代的羰基。在某些实施例中，

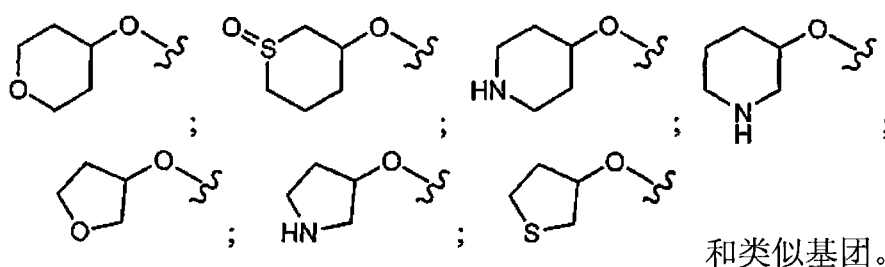
所述杂环基的环氮键结于羰基，形成酰胺。实例包括（但不限于）



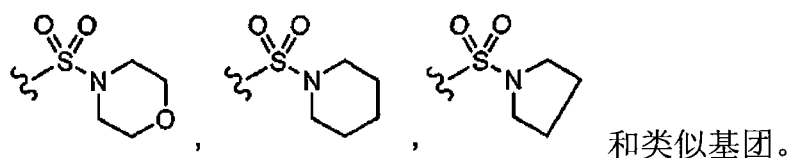
在某些实施例中，环碳键结于羰基，形成酮基。实例包括（但不限于）



术语“杂环基-氧基”指经如本文定义的杂环基取代的-O-。实例包括下列：



术语“杂环基磺酰基”表示经具有环氮原子的杂环基取代的 SO_2 ，其中所述环氮原子直接键结于 SO_2 基团，形成磺酰胺。实例包括（但不限于）

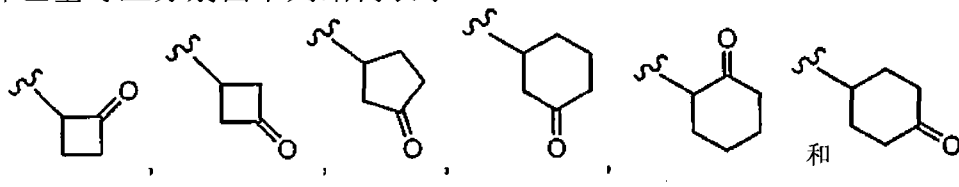


术语“羟基”是指基团-OH。

术语“羟氨基”是指基团-NHOH。

术语“硝基”是指基团- NO_2 。

术语“氧代-环烷基”是指其中一个环碳原子经羰基置换的如本文所定义环烷基。氧代-环烷基的实例包括但不限于：2-氧代-环丁基、3-氧代-环丁基、3-氧代-环戊基、4-氧代-环己基等且分别由下列结构表示：

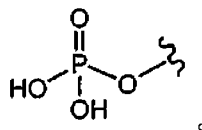


术语“全氟烷基”表示式- $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ 的基团。全氟烷基的实例包括 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等。

术语“苯氧基”是指基团 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 。

术语“苯基”是指基团 C_6H_5- 。

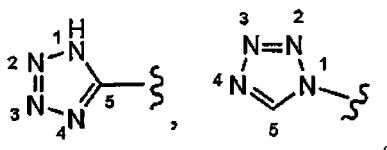
术语“磷酸基”指的是具有以下化学结构的基团：



术语“磺酰胺”指的是基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

术语“磺酸”指的是基团 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

术语“四唑基”是指下式五元杂芳基：



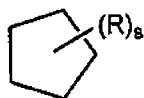
在某些实施例中，四唑基进一步在 1 或 5 位上分别经选自由烷基、卤代烷基和烷氧基组成的群组的基团取代。

术语“硫醇”表示基团 $-\text{SH}$ 。

本文所用术语“反应”按业内已知来使用且通常指将化学试剂集合在一起以能够使其在分子水平相互作用而达成至少一种化学试剂的化学或物理转变。

本文所用术语“经取代”指在分子或基团中用非氢部分置换氢部分。

对于其中变量出现一次以上的化合物来说，各变量可为选自定义所述变量的马库西群组（Markush group）的不同部分。举例来说，在描述一种结构具有两个同时存在于同一化合物上的 R 基团的情况下，所述两个 R 基团可表示选自定义 R 的马库西群组的不同部分。在另一实例中，当视情况多个取代基指定为以下形式时：



则应了解取代基 R 可发生在环上 S 次，且 R 在每次出现时可为不同部分。

本文所用术语离去基团是指在化学反应期间可经另一部分（例如）通过亲核攻击而置换的部分。离去基在业内众所周知，且包括（例如）卤素，包括氯、溴、碘等。

本文中所述的方法可根据所属领域中已知的任何适合方法加以监控。举例来说，可通过光谱法（例如核磁共振光谱法（如 ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱法、分光光度法（如 UV-可见光）、或质谱测定法）或通过色谱法（例如高效液相色谱法（HPLC）或薄层色谱法）监测产物形成。

在某些实施例中，化合物的制备可涉及各种化合物基团的保护和去保护。对保护和去保护的需要以及适合保护基的选择可易于由所属领域的技术人员确定。保护基的化学结构可见于（例如）Greene 和 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley & Sons, 1999 中，其全部内容以引用的方式并入本文中。本文所述方法的

反应可在可由有机合成领域技术人员容易地进行选择的适宜溶剂中实施。在实施所述反应的温度（例如自所述溶剂的冻结温度至所述溶剂的沸腾温度的范围内的温度）下，适宜溶剂与起始材料（反应物）、中间体、或产物实质上不反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中实施。端视特定的反应步骤，可对一特定反应步骤的适宜溶剂进行选择。在某些实施例中，反应可在不存在溶剂的情况下实施，例如当至少一试剂为液体或气体时。

适合的溶剂可包括卤化溶剂，例如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、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、六氟苯、1,2,4-三氯苯、邻二氯苯、氯苯、氟苯、氟三氯甲烷、氯三氟甲烷、溴三氟甲烷、四氟化碳、二氯氟甲烷、氯二氟甲烷、三氟甲烷、1,2-二氯四氟乙烷和六氟乙烷。

适合的醚溶剂包括：二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、呋喃、二乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二乙醚二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲基二甲醚、苯甲醚或叔丁基甲醚。

适合的质子溶剂可包括（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-、2-、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、苄醇、苯酚或丙三醇。

适合的非质子溶剂可包括（例如但不限于）四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(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、二甲基亚砷、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、或六甲基磷酰胺。

适合的烃溶剂包括：苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、间-、邻-、或对-二甲苯、辛烷、茚满、壬烷或萘。

也可将超临界二氧化碳用作溶剂。

本文所述方法的反应可适当温度下实施，所述温度可由所属领域的技术人员容易地确定。反应温度应取决于（例如）所述试剂和溶剂（若存在）的熔点和沸点；所述反应的热力学（例如，剧烈放热的反应可能需要在低温下实施）；和所述反应的动力学（例如，高度活化能障可能需要高温）。“高温”指高于室温（约 25℃）的温度而“低温”指低于室温的温度。

本文所述方法的反应可在空气中或在惰性气氛下实施。通常，包含实质上与空气反应的试剂或产物的反应可使用所属领域的技术人员熟知的空气敏感合成技术实施。

在某些实施例中，化合物的制备可包括添加酸或碱以（例如）催化所期望反应或形成盐形式（例如酸加成盐）。

实例性酸可为无机酸或有机酸。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、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、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。

实例性碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾。某些实例性强碱包括（但不限于）氢氧化物、醇盐、金属氮化物、金属氢化物、金属二烷基氮化物和芳基胺，其中：醇盐包括甲醚、乙醚和叔丁基醚的锂盐、钠盐和钾盐；金属氮化物包括氨基钠、氨基钾和氨基锂；金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂；且金属二烷基氮化物包括经甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基硅烷基和环己基取代的氮化物的钠盐和钾盐。

本文所述化合物可以是不对称的（例如具有一或多个立构中心）。除非另外指明，否则应涵盖所有立体异构体（例如对映异构体和非对映异构体）。包含经不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。自光学活性起始材料制备光学活性形式的方法为业内人士所了解，例如通过外消旋混合物的拆解或通过立体选择性合成。

本文所述方法可以是立体选择性的，以使任何以一或多种富集一种立体异构体的手性试剂起始的给定反应可形成同样富集一种立体异构体的产物。所述反应的实施应使所述反应的产物可实质上保留一或多个存在于起始材料中的手性中心。所述反应的实施也可使所述反应的产物包含相对于存在于所述起始材料中的相应手性中心实质上反转的手性中心。

化合物的外消旋混合物的拆解可通过此项技术中已知的众多方法中的任一方法进行。实例方法包括使用“手性拆解酸”（具光学活性的成盐有机酸）进行分级重结晶。用于分级重结晶方法的适宜拆解剂为（例如）具光学活性的酸，例如 D 和 L 型酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种具光学活性的樟脑磺酸，例如 α -樟脑磺酸。适合用于分级结晶方法的其他分离剂包括立体异构体纯形式的 α -甲基苯甲基胺（例如 *S* 和 *R* 形式，或非对映异构体纯形式）、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙基胺、1,2-二氨基环己烷等。

外消旋混合物的拆解也可通过在用具光学活性的拆解剂（例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸）填充的柱上进行洗脱而实施。适合的洗脱溶剂组合物可由所属领域的技术人员确定。

本发明化合物也可包括在中间体或最终化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同的原子序数但具有不同质子数的原子。举例来说，氢的同位素包括氕和氘。

本发明化合物也可包括互变异构形式，例如酮-烯醇互变异构体。各互变异构形式可处于平衡中或在空间排列上通过适合的取代锁定为一种形式。

本发明也包括本文所述化合物的盐形式。盐（或盐形式）的实例包括（但不限于）碱性残余物（例如胺）的矿物盐或有机酸盐、酸性残余物（例如羧酸）的碱金属盐或有机盐和诸如此类。一般而言，所述盐形式可通过使游离碱或酸与化学计算量的或过

量的所期望成盐无机或有机酸或碱在一适宜溶剂或各种溶剂组合中反应而制备。适合盐的名单可见于 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 页和 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) (各自以全文引用的方式并入本文中)。

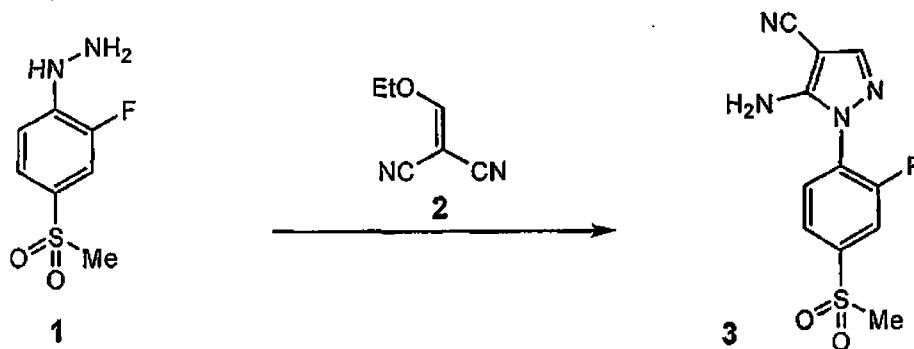
当根据本文所述方法实施化合物的制备时, 可使用通常分离和纯化操作(例如浓缩、过滤、萃取、固相萃取、重结晶、色谱法等)来分离期望的产物。

本文将通过具体实例对本发明进行更详尽地阐述。提供以下实例的目的是为了进行说明而并非欲以任何方式限制本发明。所属领域的技术人员应可容易地确认多种非关键参数, 可对所述参数进行改变或修改以获得基本上相同的结果。

实例

实例 1

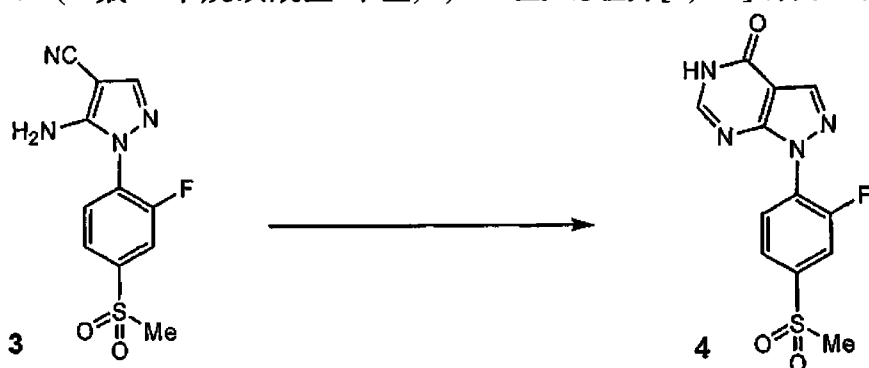
5-氨基-1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(3)的制备



在进行反应器夹套冷却的情况下, 向 2-氟-4-甲基磺酰基苯基肼(1) (4.0336 Kg; 1 当量) (购自, 例如 Peakdale Molecular 有限公司)存在于甲醇 (12.7723 Kg)中的搅拌悬浮液中以低至足以使反应混合维持在一 -10°C 至 0°C 的速度添加乙氧基亚甲基丙二腈 (2.6564 Kg, 1.101 当量)存在于甲醇 (11.212 Kg) 中的悬浮液。在添加结束后, 于 -6°C 下搅拌反应物, 然后将其加热到回流并保持 5 小时, 此时反应混合物给出 105:1 的吡唑 (3): 肼 (1) HPLC 峰面积比率。然后在大气压力下蒸出反应混合物中的溶剂 (20.5153 Kg), 留下具有为初始体积的 20% 以下的残余物。所得混合物直接用于下一步骤中。

实例 2

实例 2A: 1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(4)的制备

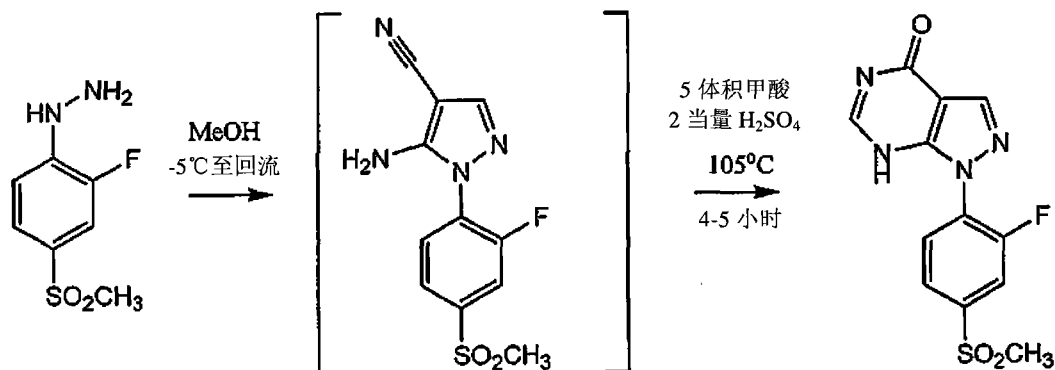


在进行反应器夹套冷却的情况下以低至足以使反应混合物维持在 25℃至 35℃下的速度向含有吡唑(3)的来自实例 1 的浓缩反应混合物中添加甲酸(36.3924 Kg, 40.0 当量)并且然后添加水(2.832 Kg)。于在大气压力下自经搅拌反应混合物蒸馏出另外的 6.345 Kg 溶剂后, 在进行反应器夹套冷却的情况下以低至足以使反应混合物维持在 25℃至 35℃的温度下的速度添加更多甲酸(1.8245 Kg)并且然后添加更多的水(0.564 Kg)。然后在大气压力下自经搅拌反应混合物蒸出少量的剩余挥发物, 直到达成 100℃的回流温度。在回流 6 小时后, 反应混合物给出 670 :1 的产物(4):吡唑(3) HPLC 峰面积比率。另外的唯一可检测组份具有是产物(4)的 HPLC 峰面积的 0.41%的 HPLC 峰面积。在反应混合物在 70 分钟钟自回流冷却到 0℃后, 添加水(10.0 Kg)并过滤出沉淀的产物, 用 20℃水(约 40 Kg) 冲洗, 直到冲洗过滤液的 pH 为至少 5, 然后在 45℃和< 40 托下干燥到恒重, 得到产物(4)。

实例 2B: 1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(4)的制备

对(4)实施类似的制备, 其中在达成至(4)的完全转化(>99%)后使经回流反应混合物在约 70-80℃的保持温度下保持过夜。在此制备中, 检测到约 30%的确认为 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲酸酐的杂质(HPLC %峰面积)。通过另外在甲酸(25 mL)中回流约 7 小时纯化此含 4a 的不纯制剂 4 (5.01 g)。每回流 1 小时后便收集一次试样。每一试样均揭示存在 4a 以及约等量的 1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-5-甲酰基氨基-1H-吡唑-4-甲酸酐; 然而在回流过程中杂质的总量不断降低, 直到在 7 小时后达成基本上彻底的转化。

实例 2C: 1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1,7-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(4)的制备

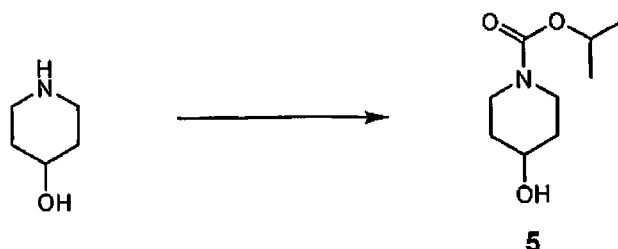


向装备有顶置搅拌回流冷凝器和氮气覆盖扩散器的 1 升底部加料夹套玻璃反应器中添加(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-肼(50.0 g, 0.244 mol)并辅以甲醇 (200 mL, 4 vol Eq (体积当量))。所得反应混合物为淡浆液并随后冷却到-5℃。在一不同的容器中制备乙氧基亚甲基丙二腈(EMM) (32.9 g, 0.270 mol)存在于甲醇(205 mL, 4.1 Vol. Eq.)中的悬浮液。将所得 EMM/MeOH 悬浮液以使反应温度维持在约-5℃的速度滴加到含有(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-肼的反应物中。然后使反应混合物保持在约-5℃的, 直到所有的起始材料((2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-肼)耗尽, 通常约 2-4 小时。使所得反应混合物加热至回流约 2-4, 直到至中间体 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(上

文显示在括号中的)的完全转化大于 99%。然后在 65℃ 的最大夹套温度下在全室真空(<20 托)下使反应混合物汽提到近乎干燥, 得到软的橙色固体。然后将所述固体溶于甲酸(250 mL, 5 Vol. Eq.)和硫酸(24.0 g, 0.245 mol)中, 得到暗红色透明溶液。将所述溶液加热到回流(105-110℃)并保持到直至反应结束(约 4-5 小时)。硫酸的添加显示, 中间体 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈在 1 小时内几乎完全转化成另一中间体 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺以及标题化合物而不存在未知的中间体(m/z 327 ($m + H$)⁺)。随后, 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺消失而出现标题化合物, 直至反应结束。在反应结束后, 将反应混合物冷却到 65℃ 并缓慢添加水(100 mL, 2 Vol Eq.), 以有助于产物沉淀。因略微放热, 所以缓慢添加水, 而迅速添加将使得反应混合物过稠。较缓慢添加使反应物保持可搅拌性。较高温度添加可减轻任何搅拌问题。使反应物在 20-25℃ 下搅拌 1-2 小时并过滤。过滤极为迅速。冷却到 0-5℃ 可能有助于额外的产率。用水(2 x 100 mL)冲洗滤饼, 随后用碳酸氢钠(5%水溶液, 1 x 150 mL) 冲洗, 以中和残余的酸。再次用水(1 x 150 mL)冲洗滤饼并在 65℃ 和全室真空(<20 托)下干燥过夜, 得到 67.4 克 HPLC 纯度约 100.0% 的干燥淡褐色/白色标题化合物。总摩尔产率为 89.2%。

实例 3

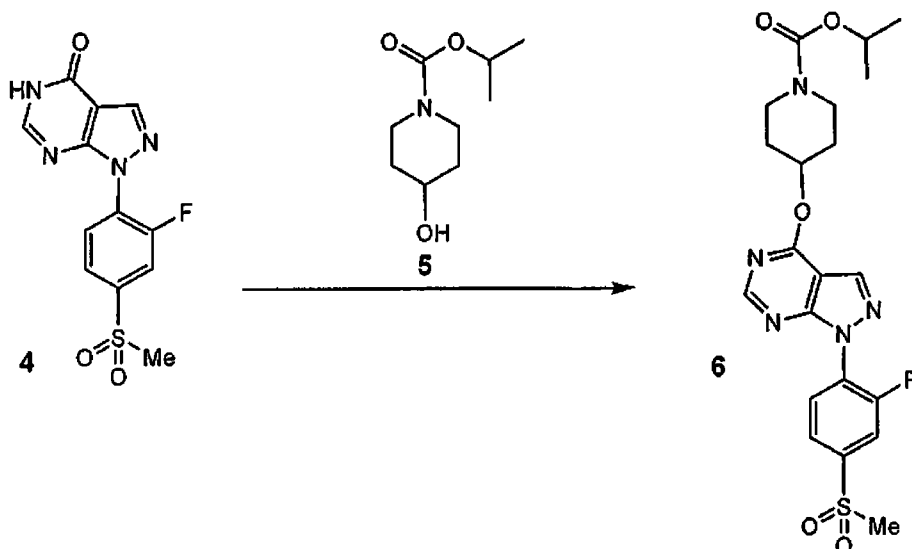
4-羟基哌啶-1-甲酸异丙酯(5)的制备



在进行反应器夹套冷却的情况下以低至足以使反应混合物温度保持在 10℃ 至 17℃ 的速度向 4-羟基哌啶(53.8 g, 1.000 eq)、三乙胺 (71.8 g, 1.334 当量)和乙酸乙酯(498.8 g)的搅拌混合物中添加纯的氯甲酸异丙酯(78.0 g, 1.1966 当量)。当添加结束后, 在 20℃ 下搅拌反应混合物 18 小时。然后添加水(100 g)并将所得混合物搅拌 15 分钟, 然后分离各相。通过以 150 rpm 搅拌 15 分钟用两份 100 克的 20 wt% NaCl 水溶液冲洗有机相, 然后分离出所述冲洗水溶液。在用水 (100 g) 最后冲洗后, 通过在降低的压力下在旋转蒸发器上蒸发来浓缩有机相, 得到淡琥珀色油状产物 (91.1 g, 产率 92.0 %), 通过 GC 测定纯度为 96.8%。在 117-120℃、0.3-1.0 托下蒸馏此粗产物, 在 112℃ 至 119℃ 下收集得到回收率为 95.7% 的无色油状产物(2)。

实例 4

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯(6)的制备

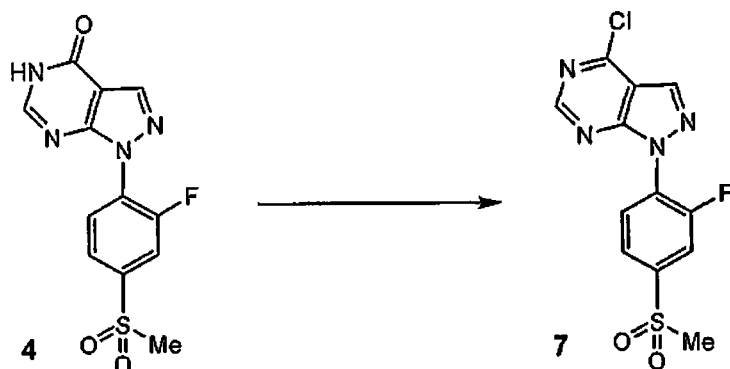


在进行反应器夹套冷却的情况下以低至足以使反应混合物保持在 20℃至 30℃的速度将偶氮二甲酸二异丙酯 (2.9812 Kg, 1.1713 当量) 添加到(4) (3.8806 Kg, 1.000 当量)、三苯基膦(3.8532 Kg, 1.1671 当量)和 4-甲基吗啉 (24.7942 Kg)的搅拌悬浮液中。将所得悬浮液在约 25℃下搅拌 30 分钟, 然后加热至 50-55℃约 2 小时。然后在低至足以使反应混合物保持在 45-55℃下的速度向所述反应混合物中添加 4-羟基哌啶-1-甲酸异丙酯(5) (2.7164 Kg, 1.15255 当量)在 4-甲基吗啉(3.0302 Kg)中的溶液。在(5)的添加已结束 1.5 小时后且然后在约 1.5 小时再次向经搅拌反应混合物中添加更多三苯基膦(1.4856 Kg, 0.4500 当量, 然后 0.8897 Kg, 0.2695 当量)和更多偶氮二甲酸二异丙酯(1.1445 Kg, 0.4497 当量, 然后 0.6894Kg, 0.2709 当量), 同时仍继续使反应混合物保持 50-55℃下。在所述温度下又搅拌约 6 小时后, (6): (4) HPLC 峰面积比率大于 9:1, 并且通过将反应混合物冷却到 0-5℃并在所述温度下搅拌约 4 小时来结晶产物。过滤结晶产物, 用 4-甲基吗啉 (4.3802 Kg, 2℃)并且然后用水(10.4754 Kg, 环境温度)冲洗, 然后通过冷却到 2℃并且在所述温度下搅拌约 2 小时自 4-甲基吗啉(20.7215 Kg, 约 75℃)重结晶。过滤重结晶产物, 用 4-甲基吗啉(4.5893 Kg, 2℃)并且然后用水(10.4955 Kg, 环境温度)冲洗, 然后通过冷却到 25℃并且在所述温度下搅拌约 18 小时自沸腾的无水甲醇(35 Kg)重结晶。通过过滤收集重结晶产物, 用无水乙醇(7.657 Kg)和水(3.8276 Kg)的 2℃混合物冲洗, 并在 70℃、< 40 托下干燥至恒重, 得到产物(6) (3.4269 Kg, 产率 57.0%)。

以与此实例中所述相同的方式实施类似反应, 只是使用 THF 作为溶剂并且分批添加三苯基膦、DIAD 和 4-羟基哌啶-1-甲酸异丙酯, 这可增强可搅拌性和摩尔效率。所述技术先前重复的多次结晶操作由在醇和水性溶剂混合物中的一次结晶代替, 这使产物 (6) 的总产率更高并且纯度一致。

实例 5

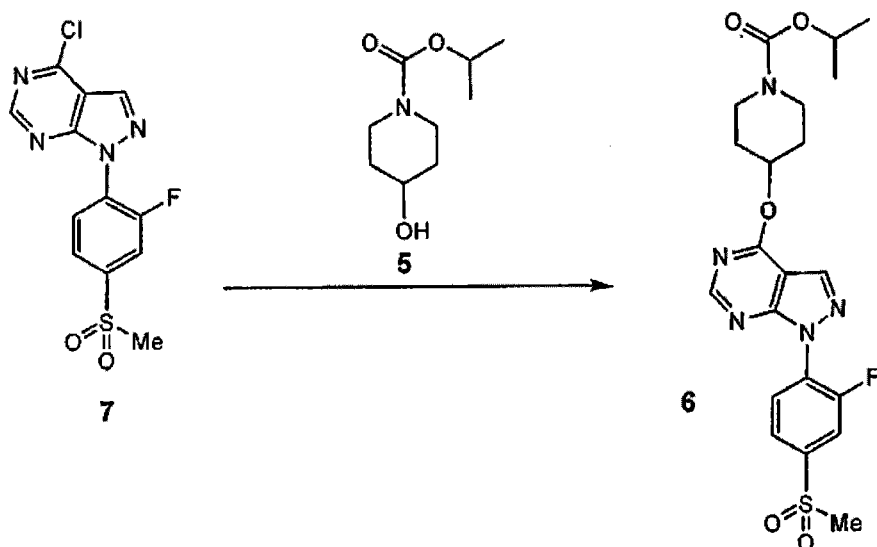
4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(7)的制备



于氮气下将 POCl_3 (379.1g, 2.59 mol) 转移到装备有机械搅拌器、冷凝器和连接于冷凝器上方的试管的 1 L 圆底烧瓶中, 所述冷凝器中装有干燥剂 (燥石膏)。将 1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(4) (100 g, 0.324 mol) 添加到所述反应容器中, 搅拌内容物并获得一浆液。添加二甲基甲酰胺(DMF; 9.43g, 0.129 mol) 并将反应混合物加热到回流 (设定在 130°C 的油浴)。在回流 3 小时后, 添加另外数量的 DMF (9.43g, 0.129 mol)。将所得混合物再回流 2 小时, 然后逐渐冷却到 55°C 。随后添加丙酮 (270 mL)。将所述混合物进一步冷却到 23°C , 获得沉淀, 通过过滤分离出沉淀。通过在搅拌下缓慢滴加到冰水 (1.5 L) 中猝灭滤液。在猝灭期间, 通过使用冰盐浴使内部温度保持在 0°C 或以下。通过过滤分离出自经猝灭混合物结晶出的产物 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(7)。合并自两次过滤获得的固体并用水(2 X 500 mL)、10% NaHCO_3 水溶液(2 X 500 mL)和水(2 X 500 mL)冲洗, 直到滤液为中性。在室温下将经冲洗的固体真空干燥过夜并溶于二氯甲烷(600 mL)中。过滤所得的混合物以除去任何残余起始材料(4)。将己烷(200 mL)添加到滤液中并通过在降低的压力下旋转蒸发除去二氯甲烷。过滤自所述己烷溶液结晶的产物以获得(7) (95g; 90%)。HPLC 分析, 99.26% (纯度, 以峰面积计); ^1H NMR (Bruker 400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, Ar-H), 7.96 (m, 3H, Ar-H), 3.14 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 质谱(电喷射), m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$)。

实例 6

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯(6)的另一可选择制备方法



将甲苯(1.6 L)转移到装备有机械搅拌器、氮气入口和温度探针的 4 L 夹套反应容器中。在搅拌下将 4-氯-1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(7) (97.0g, 0.297 mol)添加到在氮气中的所述反应容器中, 获得一浆液。在室温下添加氨基甲酸酯即 4-羟基-哌啶-1-甲酸异丙酯(5) (66.57g, 0.356 mol)。将反应器冷却到 12℃并在搅拌下添加叔丁醇钠(37.09 g, 0.386 mol)。因为是放热反应, 所以内部温度逐渐增加到 34℃。然后使内部温度降低到 23-25℃。反应混合物变成稠浆液, 将其在室温下搅拌 2.5 小时。过滤来自反应混合物的沉淀, 用甲苯(250 mL)并且随后用水(3 X 500 mL)冲洗, 在室温下真空干燥过夜。将所述干燥固体产生在室温下在 EtOH (500 mL)中制成浆液, 过滤并用水冲洗, 直到滤液为中性。将冲洗后的固体产物溶在回流的 EtOH (1.3 L)中并使所产生的透明溶液逐渐冷却到室温。结晶出产物(6)并通过过滤将其分离出, 在 40℃、20 托下在真空炉中干燥过夜, 得到 105.5 g 产物(6) (74%)。HPLC 分析, >99% (纯度, 以峰面积计)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 7.93 (m, 3H, Ar-H), 5.62 (m, 1H, -O-CH-), 4.95 (m, 1H, CH₃-CH-CH₃), 3.91 (m, 2H, -CH₂-), 3.37 (m, 2H, -CH₂-), 3.12 (s, 3H, -SO₂CH₃), 2.09 (m, 2H, -CH₂-), 1.87 (m, 2H, -CH₂-), 1.27 (d, 6H, J=8 Hz, CH₃-CH-CH₃); 质谱 (电喷射) m/z 478 (M+H)。

除本文所述的实施例外, 所属领域的技术人员根据上述阐释内容应可构想出本发明的各种修改方案。本发明也欲将这样的修改方案涵盖在随附权利要求书的范围内。本发明所引用的各参考文献的全部内容均以引用的方式并入本文中。