



(10) 授权公告号 CN 114375290 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 29

(21) 申请号 202080041935.8

(22) 申请日 2020.04.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114375290 A

(43) 申请公布日 2022.04.19

(30) 优先权数据
62/832,614 2019.04.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027655 2020.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/210613 EN 2020.10.15

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
专利权人 詹森药业有限公司

(72) 发明人 N·库尼埃 范瑜 S·科洛图钦
S·慕克吉 E·M·西蒙斯
A·辛格 魏依柔 肖毅 袁昌夏
郑斌 S·A·瓦格沙尔
D·F·D·布罗吉尼 D·C·T·曹
K·切尔尼琴科 S·F·E·勒梅尔
C·本·海姆

(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 213/61 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)

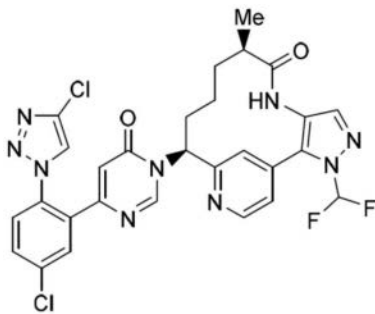
(56) 对比文件
CN 105294496 A, 2016.02.03
US 2012238549 A1, 2012.09.20

审查员 郭军霞

权利要求书10页 说明书62页

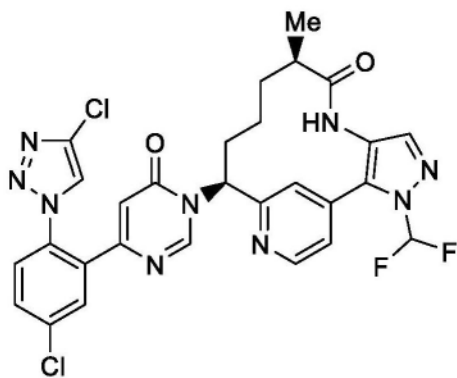
(54) 发明名称
制备化合物的新颖合成选项

(57) 摘要
本发明提供用于制备化合物(I)的合成中的
关键中间体的高效方法, 该方法可广泛应用且
可提供具有各种取代基的所选组分。



(I)

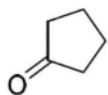
1. 一种用于制备化合物(I)的方法,



化合物(I)

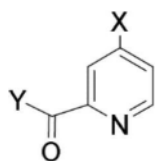
其包含以下步骤:

1) 使化合物1



化合物1

与下式化合物2



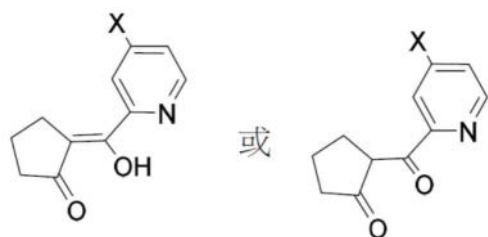
化合物2

其中

X选自Cl、Br及I;

Y选自 OR^9 、 $NHOC_{1-3}$ 烷基、Cl、Br及I;且

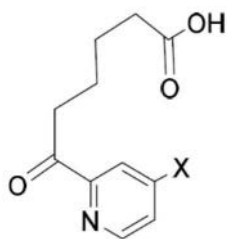
R^9 选自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 羟烷基;在合适溶剂中反应以生成下式化合物3a或3b



化合物3a

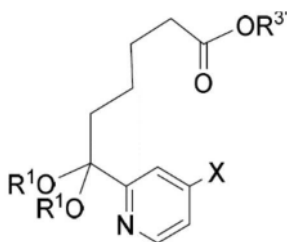
化合物3b;

2) 在酸的存在下,将化合物3a或3b转化为下式化合物4



化合物4;

3) 随后在醇溶剂中使化合物4与原甲酸三烷基酯反应以生成下式化合物5



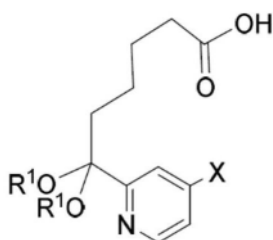
化合物5

其中

R^1 是 C_{1-6} 烷基;且

$R^{3'}$ 选自 C_{1-6} 烷基;

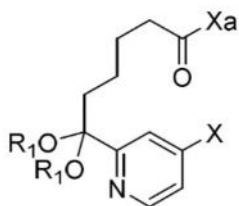
4) 在碱性条件下水解化合物5以形成下式化合物6



化合物6

其中 R^1 及X是如上文定义;

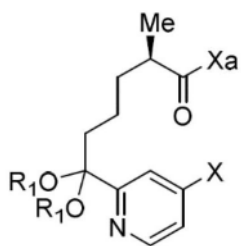
5) 随后活化化合物6的羧酸部分,且使其与手性助剂反应以形成下式化合物6a



化合物6a

其中Xa是手性助剂,且 R^1 及X是如上文定义;

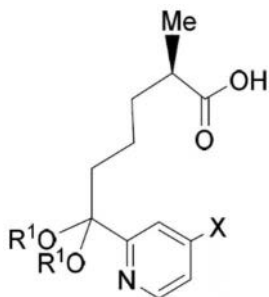
6) 随后在手性助剂的存在下,在甲基供体的存在下,使化合物6a与碱反应形成下式化合物6b



化合物6b

其中R¹、X及Xa是如上文定义；

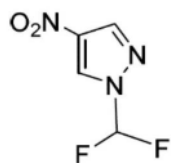
7) 移除Xa以获得下式化合物7



化合物7

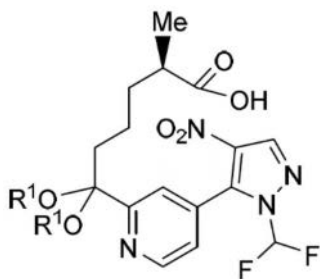
其中R¹及X是如上文定义；

8) 随后在金属催化剂的存在下使化合物7与化合物8反应



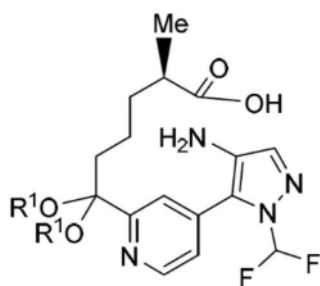
化合物8

以生成下式化合物9



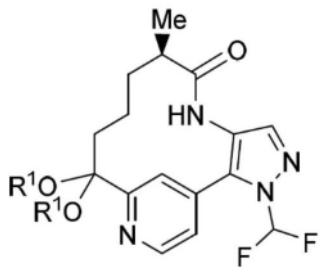
化合物9；

9) 还原化合物9中的硝基,形成下式化合物10



化合物10;

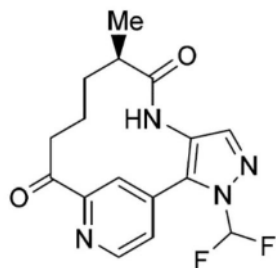
10) 使用合适偶合剂使化合物10环化以生成下式化合物11



化合物11

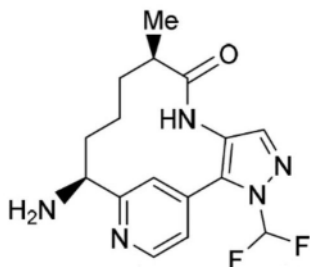
所述偶合剂选自PyBOP、HATU/HOBt、EDAC、草酰氯、特戊酸酐、特戊酰氯、DPPCL、DMC或TCFH;

11) 在酸的存在下,使酮官能基去遮蔽以生成化合物12



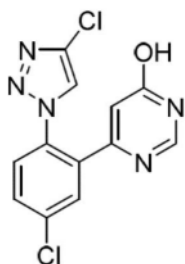
化合物12;

12a) 在还原剂的存在下,使用氨等效物或12b) 在胺源、不同再循环系统及辅因子的存在下,使用转氨酶还原化合物12以生成化合物13中的胺立体对称中心



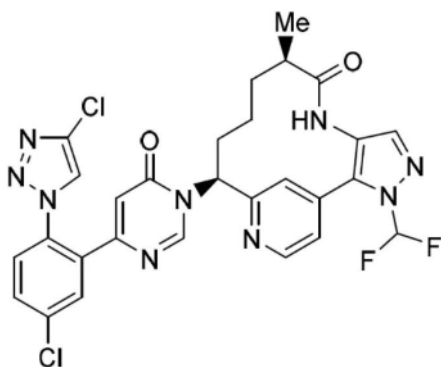
化合物13;

13) 其随后与化合物14偶合



化合物14

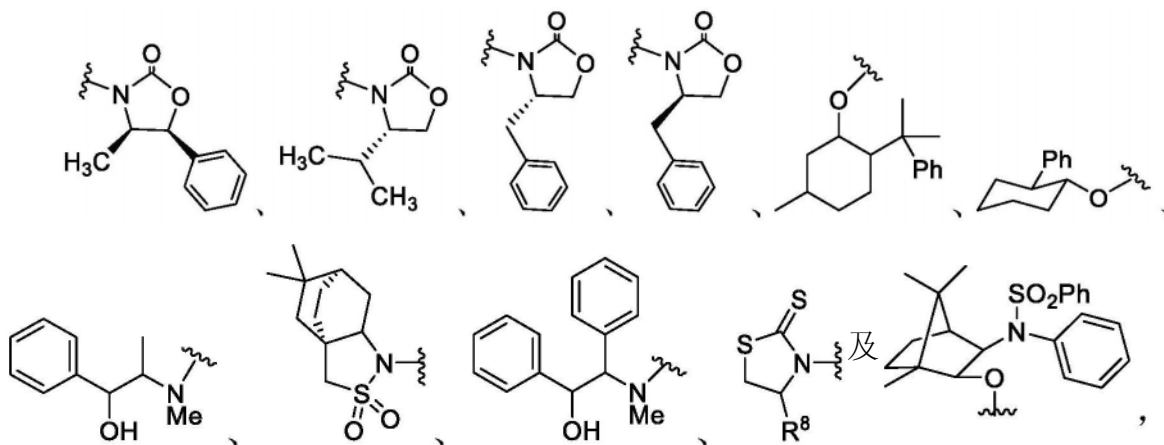
以生成化合物(I)



化合物(I)。

2.如权利要求1的方法,在步骤2)中,该酸选自硫酸、甲基磺酸(MSA)、苯磺酸、硝酸、盐酸、三氯乙酸及过氯酸。

3.如权利要求1的方法,在步骤5)中,其中Xa选自



其中

R⁸选自C₁₋₃烷基、苯基及苄基。

4.如权利要求1的方法,在步骤6)中,其中该甲基供体是甲基卤化物。

5. 如权利要求4的方法, 在步骤6) 中, 其中该甲基卤化物是MeI。

6. 如权利要求1的方法,在步骤8)中,其中该金属催化剂包含钯及膦配位体。

7.如权利要求6的方法,其中该膦配位体是XPhos或SPhos。

8.如权利要求1的方法,在步骤10)中,其中该偶合剂是氯-N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐(TCFH)。

9. 如权利要求1的方法, 在步骤12b) 中, 其中该胺转氨酶选自ATA-113、ATA-200、ATA-

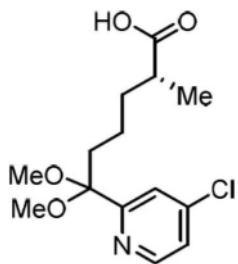
237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260。

10. 如权利要求1的方法,在步骤12b)中,其中该转氨反应是在磷酸(4-甲酰基-5-羟基-6-甲基吡啶-3-基)甲酯(PLP)的存在下进行。

11. 如权利要求1的方法,在步骤12b)中,其中该胺源选自异丙基胺、丙氨酸、3-氨基丁酸及甲基苄基胺。

12. 如权利要求11的方法,其中该胺源是异丙基胺。

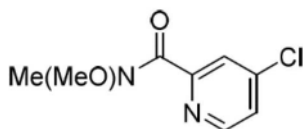
13. 一种制造化合物21的方法:



化合物21

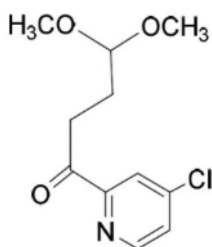
该方法包含以下步骤:

a) 使化合物15



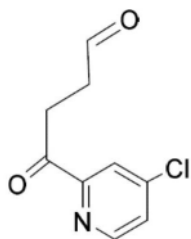
化合物15

与 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ 反应以生成化合物16

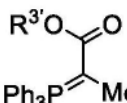


化合物16

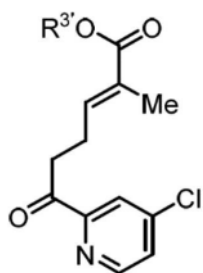
b) 在酸的存在下,将化合物16转化为化合物17



化合物17

c) 在合适溶剂的存在下,使化合物17与  或2-(二乙氧基磷酰基)丙酸甲酯或2-

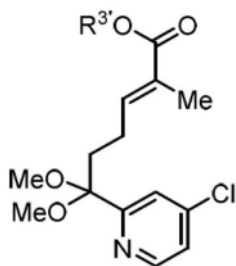
(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯反应以生成下式化合物18



化合物18

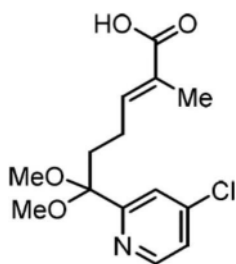
其中R^{3'}是C₁₋₆烷基；

d) 在酸的存在下使化合物18与原甲酸三甲酯反应以生成下式化合物19



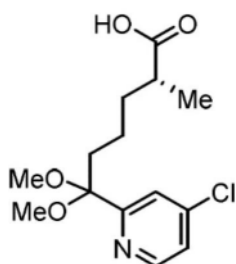
化合物19

e) 将化合物19转化以形成化合物20



化合物20

f) 在钌催化剂的存在下,使化合物20氢化以生成化合物21



化合物21。

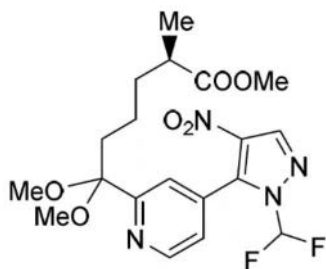
14. 如权利要求13的方法,在步骤b)中,其中该酸是TFA。

15. 如权利要求13的方法,在步骤d)中,其中该酸选自盐酸、硫酸、甲磺酸及对甲苯磺酸。

16. 如权利要求13的方法,在步骤f)中,其中该钌催化剂选自二氯[(R)-(+) -2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶][(1R,2R)-(+) -1,2-二苯基乙二胺]钌(II)、二氯[(R)-(+) -2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘][(1R,2R)-(+) -1,2-二苯基乙二

胺]钐(II)、二氯[(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘]钐(II)及二乙酸基[(r)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘]钐(II)。

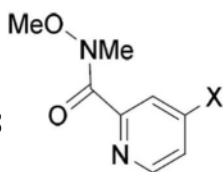
17. 一种用于制备化合物33的方法，



化合物33

该方法包含以下步骤：

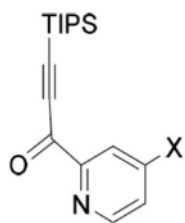
1) 使下式化合物28



化合物28

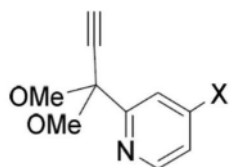
其中X选自F、Cl、Br及I，

与(三异丙基硅烷基)乙炔反应以生成下式化合物29



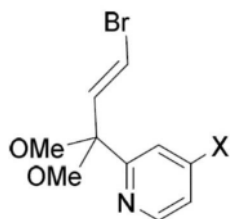
化合物29

2) 将化合物29转化为下式化合物30



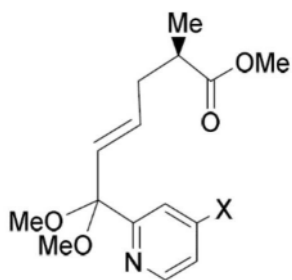
化合物30

3) 随后使化合物30与二氯化双(环戊二烯基)锆和N-溴丁二酰亚胺反应以生成下式化合物31



化合物31

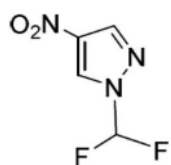
4) 随后使化合物31与溴化(S)-(-)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代基丙基锌反应,形成下式化合物32



化合物32

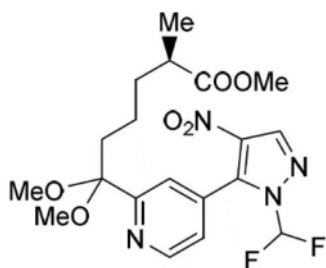
其中X是如步骤1)中所定义;

5) 随后在金属催化剂的存在下使化合物32与化合物8反应



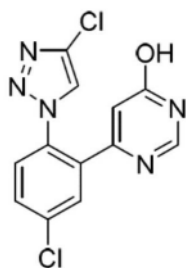
化合物8

以生成化合物33



化合物33。

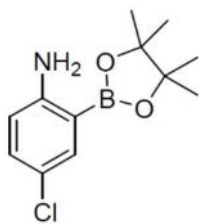
18. 如权利要求1的方法,其进一步包含制备化合物14:



化合物14

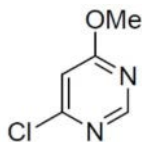
该方法包含以下步骤:

1) 使化合物43:



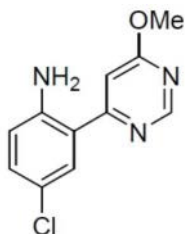
化合物43

与化合物44



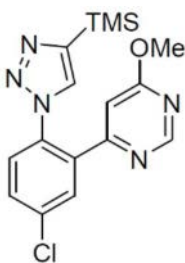
化合物44

在合适铃木偶合条件下于合适溶剂中反应以生成化合物45:



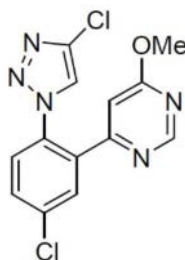
化合物45;

2) 将化合物45转化为叠氮化物,且在合适溶剂中使该叠氮化物与三甲基硅烷基乙炔及金属催化剂反应以生成化合物46:



化合物46;

3) 在合适溶剂中使化合物46与1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲反应以生成化合物47:



化合物47;

及

4) 在盐酸中使化合物47去甲基以生成该化合物14。

制备化合物的新颖合成选项

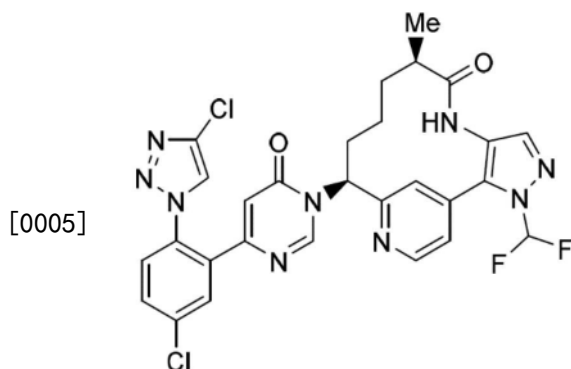
【技术领域】

[0001] 本发明大体是关于用于制备 (6R,10S)-10-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基]-6-氧代基-1(6H)-嘧啶基}-1-(二氟甲基)-6-甲基-1,4,7,8,9,10-六氢-11,15-(亚甲桥基) 吡唑并[4,3-b][1,7]二氮杂环十四炔-5(6H)-酮的若干改良的方法,制备物是用于治疗血栓性病症的FXIa抑制剂,该等病症包括静脉血栓症及深静脉血栓症。

[0002] 【先前技术】

[0003] 因子XIa是参与调节血液凝聚的血浆丝氨酸蛋白酶,其通过使组织因子(TF)与因子VII(FVII)结合以生成因子VIIa(FVIIa)而在体内生成。所得TF:FVIIa错合物活化因子IX(FIX)及因子X(FX),该等因子导致因子Xa(FXa)的生成。生成的FXa催化凝血酶原转换为少量凝血酶,随后通过组织因子路径抑制剂(TFPI)关闭此路径。随后经由通过催化量的凝血酶反馈活化因子V、VIII及XI进一步发展凝血过程。(Gailani, D. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007))。所致凝血酶的释放使血纤维蛋白原转化为纤维蛋白,纤维蛋白聚合以形成血凝块的结构框架,且活化血小板,血小板是凝血的关键细胞组分(Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。因此,因子XIa在发展此扩增环中发挥关键作用,且因此是抗血栓疗法的诱人目标。

[0004] 美国专利第9,453,018号揭示作为因子XIa抑制剂的大环化合物适用于治疗血栓性病征。化合物之一具有以下结构：



化合物(I)

[0006] 美国专利揭示用于制备大环化合物的多步骤合成方法。此方法包括使含吡啶的大环与嘧啶醇偶合以形成化合物(I)。揭示的方法亦包括死循环复分解方法,其使用诸如格拉布斯(II)(Grubbs(II))的催化剂。

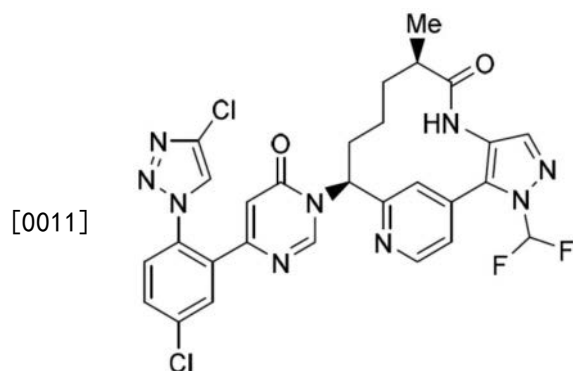
[0007] 美国专利第9,453,018号中揭示的多步骤合成难以适应大规模合成,诸如实验工厂或制造规模的生产。一个困难是格拉布斯(II)试剂因其高成本而无法轻易适应商业规模合成。此外,需要不断发现提供较高产率的方法,从而改良生产经济且/或减少浪费。优选地,新方法应采用较低廉的起始材料。

[0008] 相较于通常通过实验室规模方法制备,需要适用于制备更大量的化合物(I)的方法。相较于先前揭示的方法,亦需要提供更高化合物(I)产率的方法。

[0009] 本发明是针对此等方法的一者或二者,以及其他重要方面。

【发明内容】

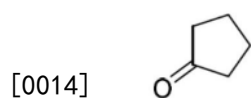
[0010] 在一个方面中,本发明提供一种用于制备化合物(I)的方法:



(I)

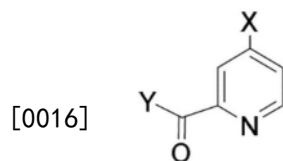
[0012] 其包含以下步骤:

[0013] 1) 使如下结构的化合物1



化合物1

[0015] 与下式化合物2



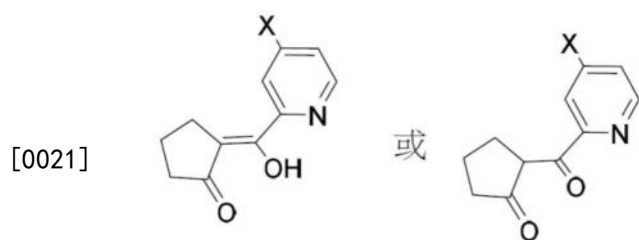
化合物2

[0017] 其中

[0018] X选自Cl、Br及I;

[0019] Y选自 OR^9 、 $NHOC_{1-3}$ 烷基、Cl、Br及I;且

[0020] R^9 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、经取代的苯基及经取代的苄基;在合适溶剂中反应以生成下式化合物3a或3b

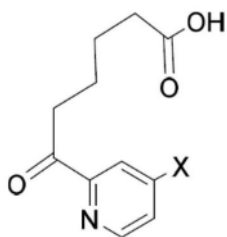


化合物3a

化合物3b;

[0022] 2) 在酸的存在下,将化合物3a或3b转化为下式化合物4

[0023]

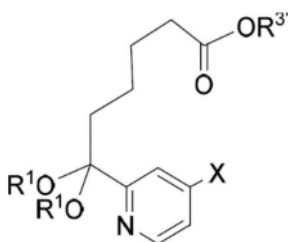


化合物4

[0024]

3) 随后在醇溶剂中使化合物4与原甲酸三烷基酯反应以生成下式化合物5

[0025]



化合物5

[0026]

其中

[0027]

R¹是C₁₋₆烷基；

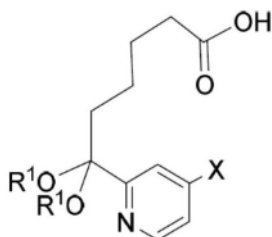
[0028]

且R³'选自C₁₋₆烷基、任选经取代的苯基及苄基；

[0029]

4) 其在碱性条件下酯水解或当R³'是经取代的苄基时,进行氢解形成下式化合物6

[0030]



化合物6

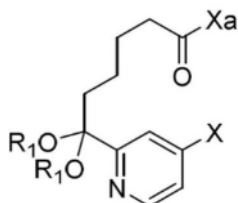
[0031]

其中R¹及X是如上文定义；

[0032]

5) 随后活化化合物6的羧酸部分,且使其与手性助剂反应以形成下式化合物6a

[0033]



化合物6a

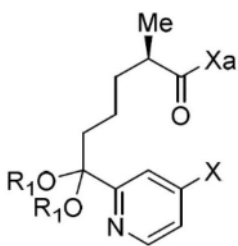
[0034]

其中Xa是手性助剂,且R¹及X是如上文定义；

[0035]

6) 随后在手性助剂的存在下,在诸如卤化烷基的甲基供体的存在下,使化合物6a与碱反应形成下式化合物7

[0036]

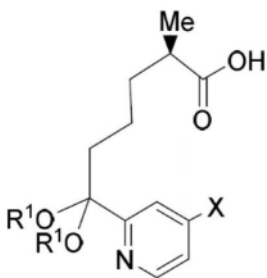


化合物6b

[0037] 其中R¹、X及Xa是如上文定义；

[0038] 7) 移除手性助剂Xa以获得下式化合物7

[0039]

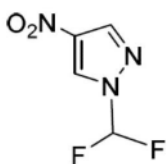


化合物7

[0040] 其中R¹及X是如上文定义；

[0041] 8) 随后在金属催化剂的存在下使化合物7与如下结构的化合物8反应

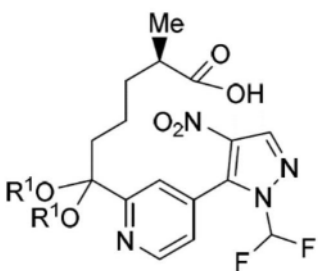
[0042]



化合物8

[0043] 以生成化合物9

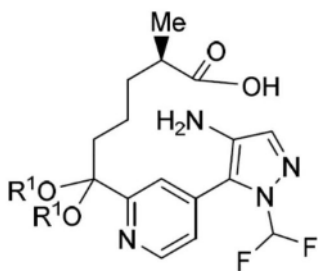
[0044]



化合物9

[0045] 9) 还原化合物9中的硝基,形成下式化合物10

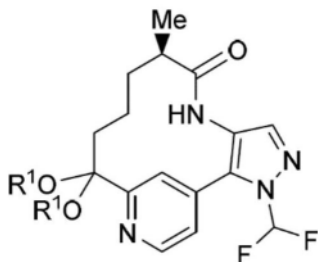
[0046]



化合物10

[0047] 10) 使用合适偶合剂使化合物10环化以生成化合物11

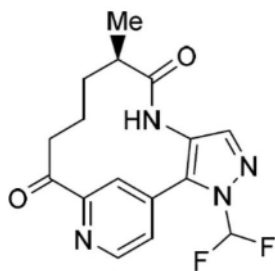
[0048]



化合物11

[0049] 11) 在酸的存在下,使酮官能基去遮蔽以生成化合物12

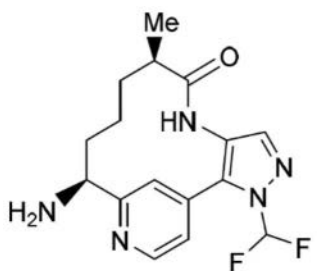
[0050]



化合物12

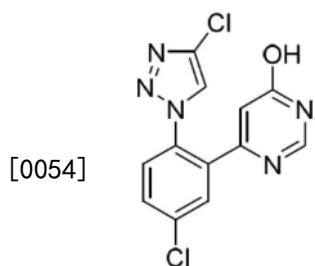
[0051] 12a) 在还原剂的存在下,使用氨等效物或12b) 在氨源、不同再循环系统及辅因子的存在下,使用转氨酶还原化合物12以生成化合物13中存在的氨立体对称中心

[0052]



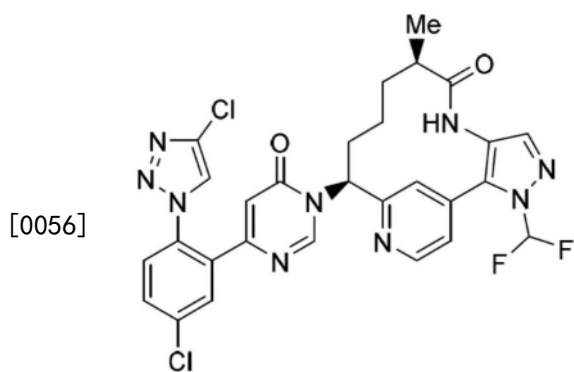
化合物13

[0053] 13) 其随后与如下结构的化合物14偶合



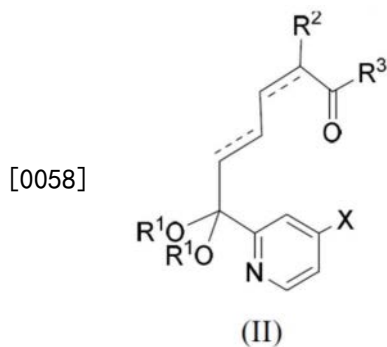
化合物14

[0055] 以生成化合物(I)：



化合物(I)。

[0057] 在又另一方面中,本发明提供式(II)化合物:

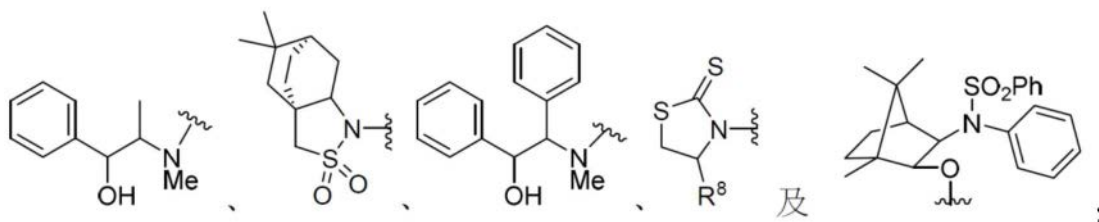
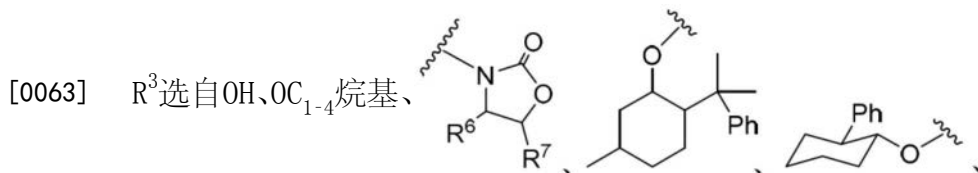


[0059] 或自由碱或盐的形式,其中

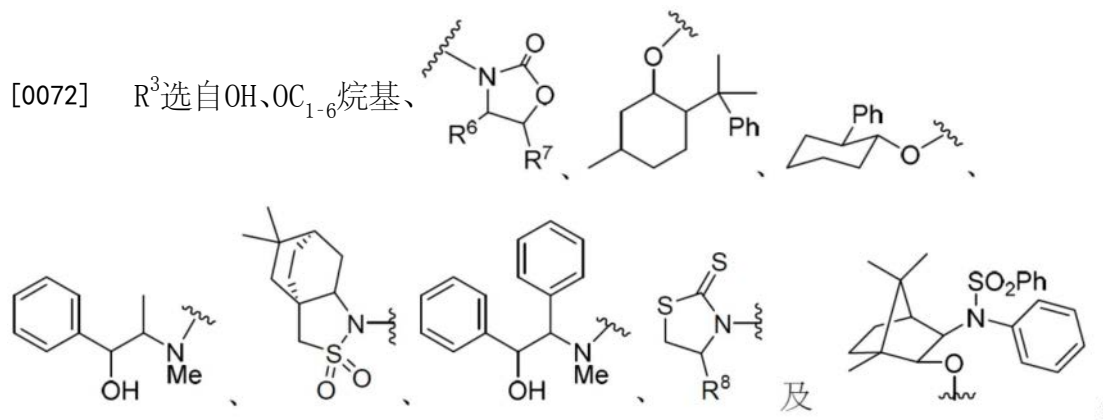
[0060] ----是任选存在的键,

[0061] R¹是C₁₋₆烷基,优选是Me;

[0062] R²是C₁₋₃烷基,优选是Me;

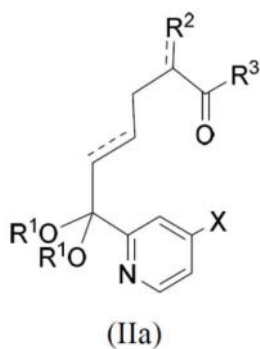


- [0064] 其中
 [0065] R^6 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；
 [0066] R^7 选自H及苯基；
 [0067] R^8 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且
 [0068] X选自F、Cl、Br及I。
 [0069] 在式(II)化合物的一些实施方案中：
 [0070] R^1 是 C_{1-6} 烷基；
 [0071] R^2 是 C_{1-3} 烷基；



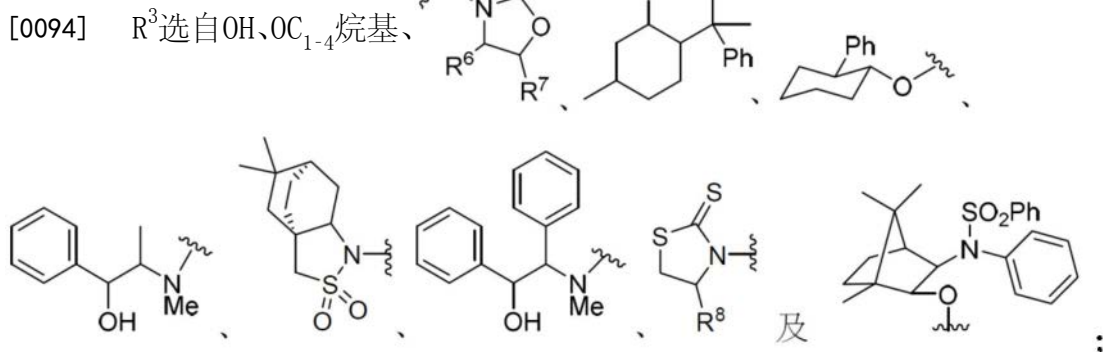
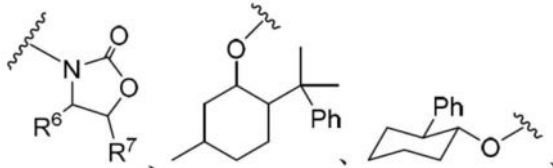
- [0073] 其中
 [0074] R^6 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；
 [0075] R^7 选自H及苯基；
 [0076] R^8 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且
 [0077] X选自F、Cl、Br及I。
 [0078] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中：
 [0079] R^1 是甲基；
 [0080] R^2 是甲基；
 [0081] R^3 是OH；且
 [0082] X是Cl。
 [0083] 在式(II)化合物的一些实施方案中：
 [0084] R^1 是甲基；
 [0085] R^2 是甲基；
 [0086] R^3 是OH；且
 [0087] X是Cl；该化合物呈其自由碱或其(1S,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙烷-1-醇盐或其二环己氨盐形式。
 [0088] 在又另一方面中,本发明提供式(IIa)化合物:

[0089]



[0090] 或自由碱或盐的形式,其中

[0091] ----是任选存在的键,

[0092] R^1 是 C_{1-6} 烷基,优选是Me;[0093] R^2 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烯基,优选是Me或 CH_2 ;[0094] R^3 选自OH、 OC_{1-4} 烷基、

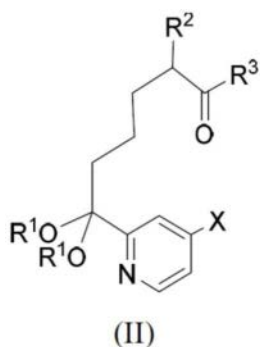
[0095] 其中

[0096] R^6 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基;[0097] R^7 选自H及苯基;[0098] R^8 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基;且

[0099] X选自F、Cl、Br及I。

[0100] 在一些实施方案中,制造式(II)化合物的方法:

[0101]



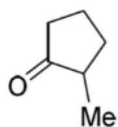
[0102] 其中

[0103] R^1 是甲基;[0104] R^2 是甲基;[0105] R^3 是OH;且

[0106] X是Cl;

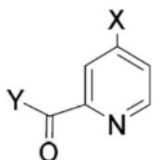
[0107] 该方法包含以下步骤:

[0108] a) 使下式化合物22



化合物22

[0109] 与下式化合物2



[0110]

化合物2

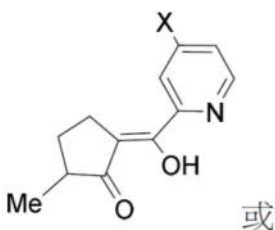
[0111] 其中

[0112] X选自Cl、Br及I;

[0113] Y选自 OR^9 、 $NHOC_{1-3}$ 烷基、Cl、Br及I;且

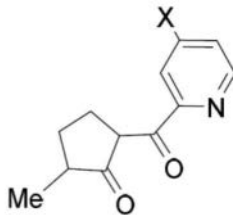
[0114] R^9 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、经取代的苯基及经取代的苄基;在合适溶剂中反应以生成下式化合物23

[0115]



化合物23a

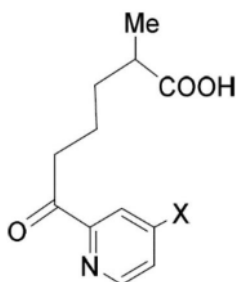
或



化合物23b

[0116] b) 在酸的存在下,将化合物23a或23b转化为下式化合物24

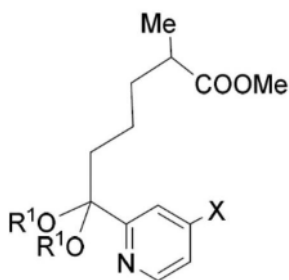
[0117]



化合物24

[0118] c) 随后使化合物24与原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯反应以生成下式化合物25

[0119]

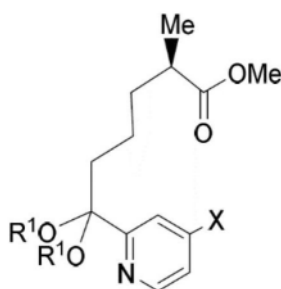


化合物25

[0120] 其中R¹是甲基或乙基,且X是如上文定义;

[0121] d) 使用酶将化合物25转化为下式化合物26

[0122]

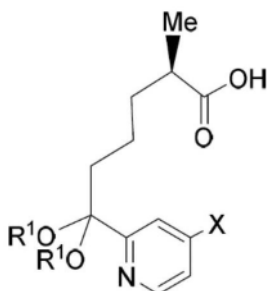


化合物26

[0123] 其中R¹及X是如上文定义;

[0124] e) 将化合物26水解为下式化合物27

[0125]



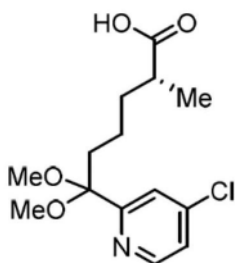
化合物27

[0126] 其中R¹及X是如上文定义。

[0127] 在制造式(II)化合物的方法的一些实施方案中,酶是脂肪酶。

[0128] 在一些实施方案中,制备具有化合物21的结构式(II)或式(IIa)化合物的方法:

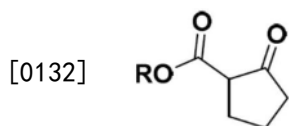
[0129]



化合物21

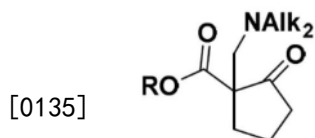
[0130] 该方法包含以下步骤:

[0131] 1) 使下式环戊烷酯衍生物



[0133] 其中R是C₁₋₆烷基，

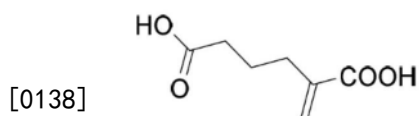
[0134] 与二烷基氨反应以生成下式化合物40



化合物40，

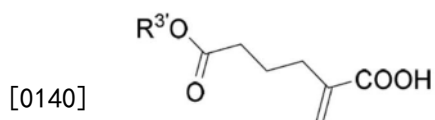
[0136] 其中Alk是C₁₋₆烷基；

[0137] 2) 将化合物40与第一碱组合以形成如下结构的化合物41



化合物41；

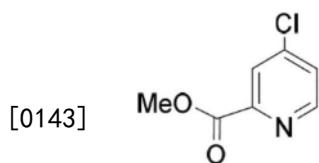
[0139] 3) 使化合物41与酸及醇R^{3'}OH反应以形成下式化合物40



化合物42

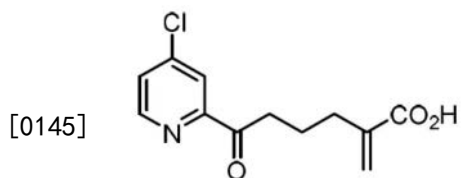
[0141] 其中R^{3'}是C₁₋₆烷基；

[0142] 4) 使化合物42与如下结构的化合物2a反应：



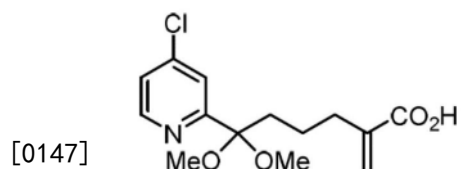
化合物2a

[0144] 反应是在第二碱的存在下进行以生成下式化合物18b



化合物18b；

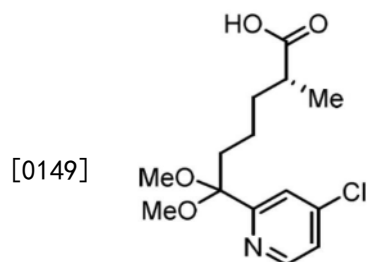
[0146] 5) 将化合物18b转化为如下结构的化合物20b



化合物20b;

及

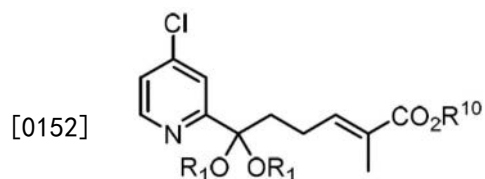
[0148] 6) 使化合物20b氢化以生成具有如下结构的式(II)化合物



化合物21。

[0150] 在制备具有化合物21的结构式(II)或式(IIa)化合物的方法的一些实施方案中,步骤(6)中的氢化包含手性Ru催化剂。

[0151] 在一些实施方案中,制备具有化合物19的化学式的式(II)或式(IIa)化合物的方法:



化合物19

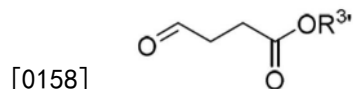
[0153] 其中

[0154] R_1 是 C_{1-6} 烷基;

[0155] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基;

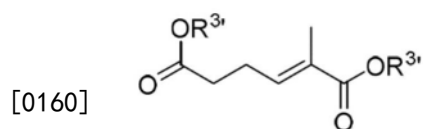
[0156] 包含以下步骤:

[0157] 1) 使下式化合物37:



化合物37

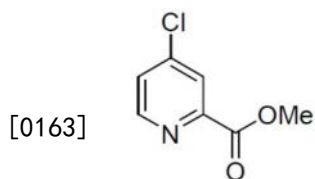
[0159] 与丙酮酸酯磷亚烷反应以形成下式化合物37:



化合物38

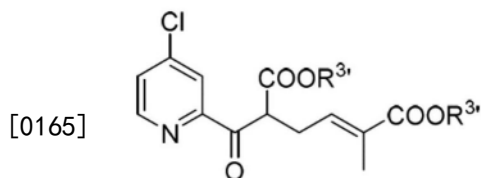
[0161] 其中 $R^{3'}$ 独立地是 C_{1-6} 烷基;

[0162] 2) 使化合物38与具有如下结构的化合物2a:



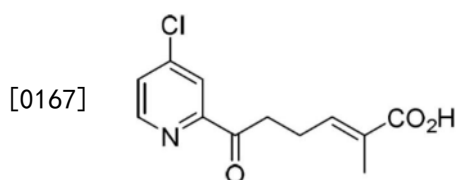
化合物2a

[0164] 在碱的存在下反应以形成下式化合物39:



化合物39;

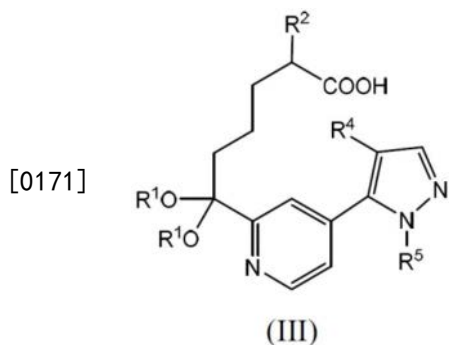
[0166] 3) 使用第一酸处理化合物39以形成如下结构的化合物18a:



[0168] 化合物18a;

[0169] 使化合物18a与C₁₋₆烷基醇及第二酸及任选存在的干燥剂反应以形成化合物19。

[0170] 在又另一方面中,本发明提供式(III)化合物:



[0172] 其中

[0173] R¹是C₁₋₆烷基;

[0174] R²是C₁₋₃烷基;

[0175] R⁴选自NO₂、N=O、NHOH及NH₂;且

[0176] R⁵选自CHF₂、CD₃及CH₃。

[0177] 在式(III)化合物的一些实施方案中,

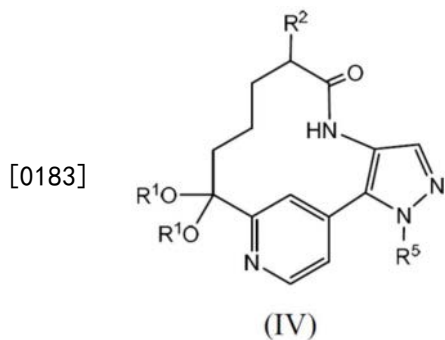
[0178] R¹是甲基;

[0179] R²是甲基;

[0180] R⁴选自NO₂及NH₂;且

[0181] R⁵是CHF₂。

[0182] 在又另一方面中,本发明提供式 (IV) 化合物:



[0184] 其中

[0185] R^1 是 C_{1-6} 烷基;

[0186] R^2 是 C_{1-3} 烷基;且

[0187] R^5 选自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

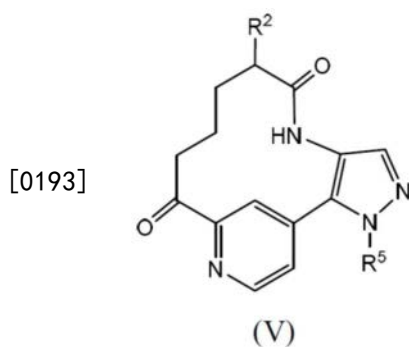
[0188] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中:

[0189] R^1 是甲基;

[0190] R^2 是甲基;且

[0191] R^5 是 CHF_2 。

[0192] 在又另一方面中,本发明提供式 (V) 化合物:



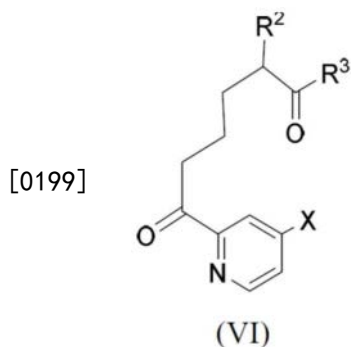
[0194] 其中

[0195] R^2 是 C_{1-3} 烷基;且

[0196] R^5 选自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

[0197] 在式 (V) 化合物的一些实施方案中, R^2 是甲基;且 R^5 是 CHF_2 。

[0198] 在又另一方面中,本发明提供式 (VI) 化合物:



[0200] 或自由碱或盐的形式,其中

原子(亦即, C_1-C_6 烷氧基)。合适烷氧基的实施例包括(但不限于)甲氧基($-O-CH_3$ 或 $-OMe$)、乙氧基($-OCH_2CH_3$ 或 $-OEt$)、叔丁氧基($-O-C(CH_3)_3$ 或 $-OtBu$)及类似基团。

[0217] 术语“芳基”是指含有6至10个环碳原子的单环或稠合双环组合体,其中各环是芳族环,例如,苯基或萘基。

[0218] 术语“取代基”是指选自以下的额外取代性基团:卤素(优选氟、氯或溴)、羟基、氨基、巯基及类似基团。本文描述为经取代的较低烷基或经取代的烷基的基团的优选取代基是卤素,优选是氟取代基。

[0219] 术语“还原剂”是指通过将氢原子添加至此碳中或将电子添加至此碳中而降低起始材料中的碳原子的氧化状态的任何试剂,且因此应对本领域中的普通技术者及专业者之一显而易见。“还原剂”的定义包括(但不限于):硼烷-二甲基硫化物络合物、9-硼二环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、儿茶酚硼烷、硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钠-甲醇络合物、硼氢化钾、羟基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、正丁基硼氢化锂、氰基硼氢化钠、硼氢化钙(II)、氢化锂铝、氢化二异丁基铝、氢化正丁基-二异丁基铝、氢化双-甲氧基乙氧基铝钠、三乙氧基硅烷、二乙氧基甲基硅烷、氢化锂、锂、钠、氢Ni/B及类似试剂。特定酸性及路易斯酸性试剂(Lewis acidic reagent)提升还原剂的活性。此类酸性试剂的实施例包括:乙酸、甲磺酸、盐酸及类似酸。此类路易斯酸性试剂的实施例包括:三甲氧基硼烷、三乙氧基硼烷、三氯化铝、氯化锂、三氯化钒、二环戊二烯基二氯化钛、氟化铯、氟化钾、氯化锌(II)、溴化锌(II)、碘化锌(II)及类似试剂。

[0220] 术语“可移除的保护基”或“保护基”是指当结合至诸如羟基或羧基的氧原子或氨基的氮原子的官能基时,阻止反应在此等官能基处进行的任何基团,且该保护基可通过习知化学或酶步骤移除以重建官能基。采用的特定可移除的保护基并非至关重要的。

[0221] 如本文使用,术语“配位体”是指连接钯的膦衍生物,诸如单齿或双齿芳基或烷基膦,其能够使钯原子络合。术语是本领域技术人员熟知的。

[0222] 如本文使用,术语“硅烷化(silylation/silylating)”是指引入烯基或含硅基团的方法。硅烷基包括(但不限于)叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、三异丙基硅烷基(TIPS)、三乙基硅烷基(TES)、三甲基硅烷基(TMS)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)、三异丙基硅烷基-氧基-甲基(TOM)及二-叔丁基硅烷基双(三氟甲磺酸酯)。

[0223] 如本文使用,术语“去硅化”是指移除硅烷基或含硅基团的方法。

[0224] 本发明的实施方案

[0225] 本发明是关于若干合成中间体及用于制备彼等中间体及化合物(I)的方法。

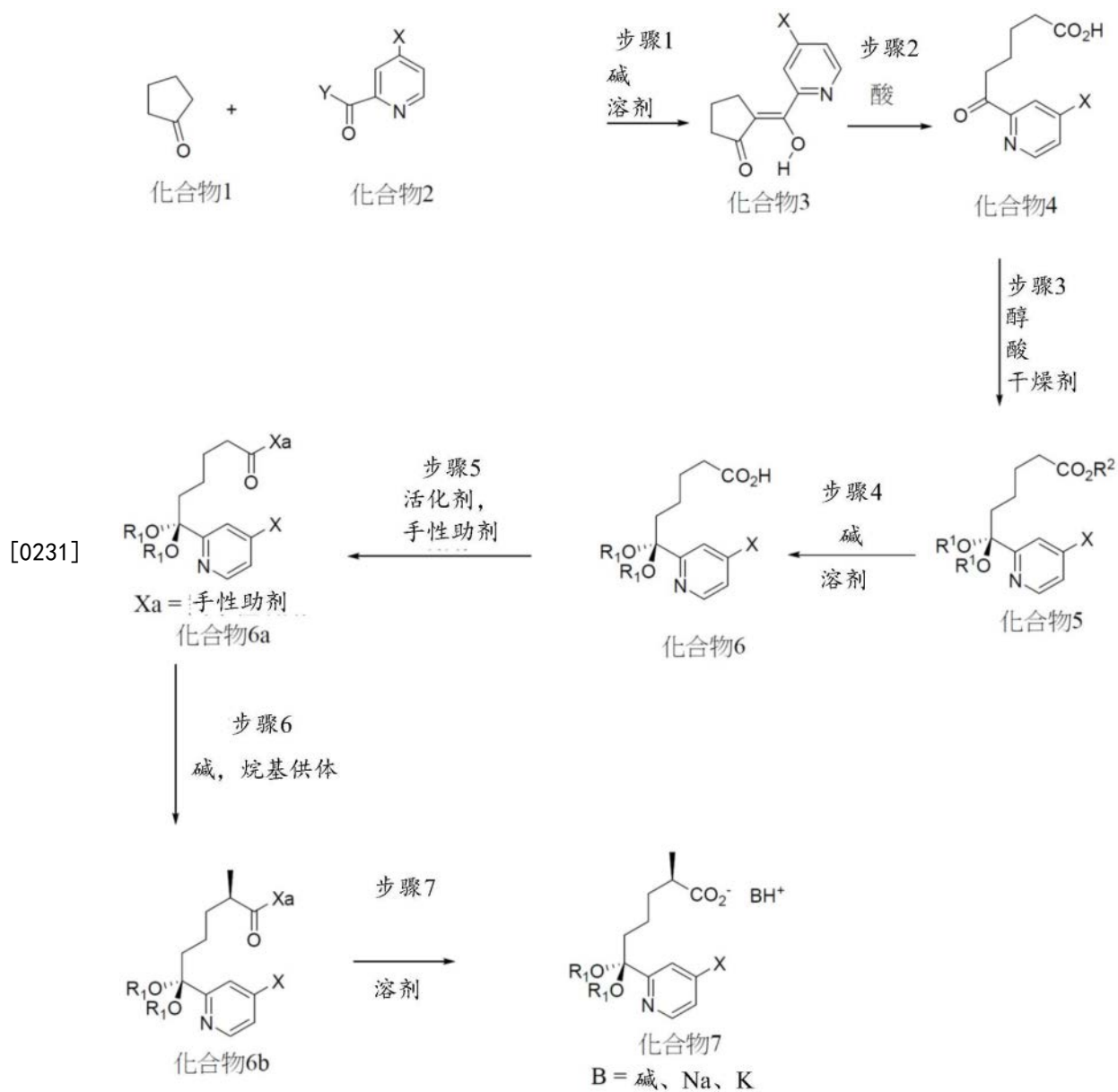
[0226] 此等例示性方法的一般方面是描述于方案及实施例中。以下方法的产物的各者均任选经分开、分离及/或纯化,随后将其用于后续方法。

[0227] 通常,诸如温度、反应时间、溶剂、检查程序及类似者的反应条件应是待进行的特定反应的领域中常见的彼等条件。通常,温度应是 $-100^{\circ}C$ 至 $200^{\circ}C$,溶剂应是非质子性的或质子性的,且反应时间应是10秒至10日。检查通常由以下组成:淬灭任何未反应的试剂,随后划分水/有机层系统(提取)且分离含有产物的层。

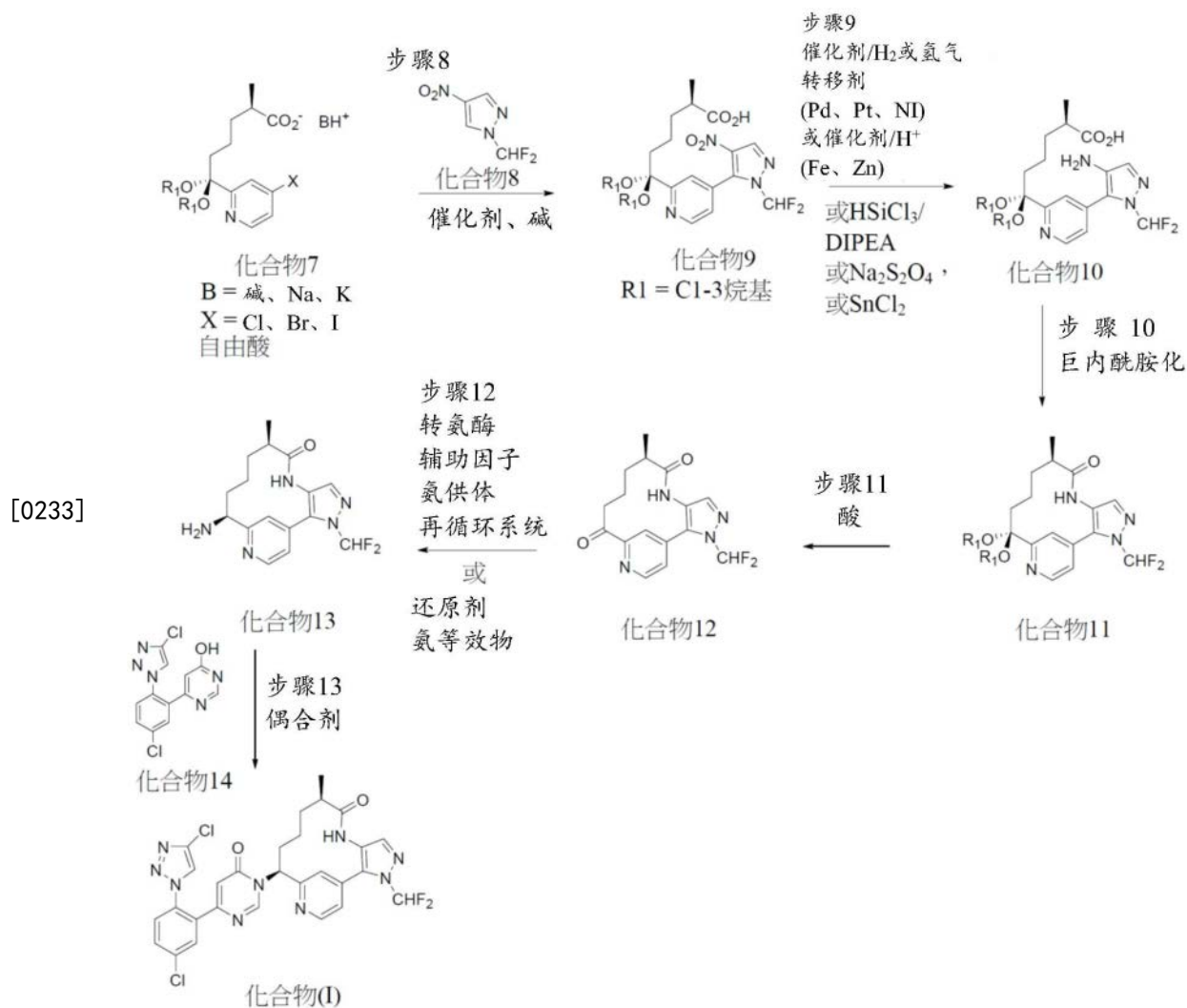
[0228] 通常,在接近室温的温度(约 $20^{\circ}C$)下进行氧化及还原反应,但针对金属氢化物还原温度常降低至 $0^{\circ}C$ 至 $-100^{\circ}C$,用于还原的溶剂通常是非质子的,且用于氧化的溶剂可能是质子的或非质子的。调节反应时间以实现所需转化。

[0229] 在一个实施方案中,本发明提供一种用于制备化合物(I)的方法。用于制备衍生物的代表性一般方法概括于下文方案1及方案2中。

[0230] 方案1



[0232] 方案2



[0234] 现将更详细地描述上文方案中阐释的制备方法的各步骤。

[0235] 步骤1

[0236] 用于此方法的起始材料是化合物1及化合物2。对于其中根据文献方法制备起始材料的彼等实施方案，起始材料优选在反应前经纯化。在合适溶剂中于碱性条件下使化合物1及化合物2反应以形成化合物3。具有诸如Li⁺、Na⁺及K⁺的抗衡阳离子的烷氧化物碱是合适的，诸如甲氧化物、乙氧化物、叔丁氧化物、戊醇化物、第三戊醇化物。

[0237] 合适溶剂的实施例包括(但不限于)极性非质子性溶剂，诸如原甲酸二甲酯、二甲亚砜及N-甲基吡咯啉酮；醚溶剂，诸如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、甲基叔丁醚(MTBE)、二乙氧基甲烷及(CPME)；烃，诸如苯、甲苯、己烷及庚烷；卤化溶剂，诸如二氯甲烷及1,2-二氯乙烷；乙酸酯，诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯及乙酸丁酯，及其他溶剂，诸如乙腈、甲基乙烯酮、N,N-二甲基乙酰胺；极性非质子性溶剂，诸如及其混合物。优选溶剂包括醚溶剂，诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃及二乙氧基甲烷。

[0238] 反应可在约-78℃至约0℃下进行。优选地，反应是在约-50℃至约-20℃下进行。

[0239] 步骤2

[0240] 随后在酸性条件下或水性酸性条件下使化合物3经历逆克莱森反应(retro-Claisen reaction)以生成化合物4。合适酸包括(但不限于)甲酸、乙酸、苯磺酸(BSA)、硝

酸、过氯酸、甲磺酸(MSA)、三氟乙酸(TFA)、柠檬酸、盐酸(HCl)、硫酸(H_2SO_4)及磷酸(H_3PO_4)。优选地,酸是MSA。

[0241] 反应温度可在相对较广范围内变化。反应通常在 0°C 至 80°C 的温度下进行。优选地,反应是在约 20°C 至约 65°C 下进行。

[0242] 步骤3

[0243] 随后在原甲酸三烷基酯的存在下使用醇溶剂、酸催化剂、任选存在的干燥剂将化合物4转化为其对应酯及缩酮。在一些实施方案中,醇溶剂是 C_{1-6} 醇溶剂,诸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇及己醇。酸催化剂可选自HCl、氯化三甲基硅烷基(TMSCl)、吡啶对甲苯磺酸(PPTS)、对甲苯磺酸(PTSA),可能需要干燥剂且其可选自 Na_2SO_4 及 MgSO_4 ,且原甲酸三烷基酯可选自(但不限于)原甲酸三甲酯(TMOF)及原甲酸三乙酯(TEOF)。

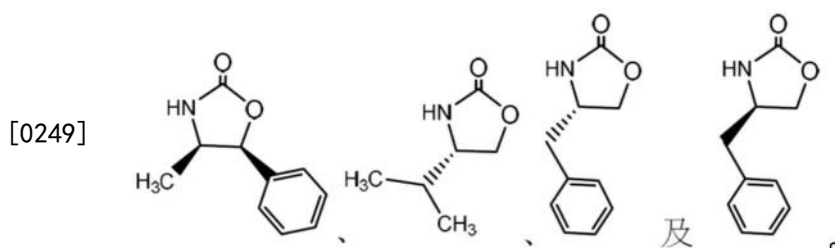
[0244] 步骤4

[0245] 随后在水及在碱性条件下稳定的合适有机溶剂(诸如甲苯、NMP)的存在下于碱性条件下使化合物5中的酯水解。合适碱是具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 或 NH_4^+ 作为抗衡阳离子的氢氧化物。具有抗衡阴离子的氢氧化物的非限制性实施例是KOH、NaOH及LiOH。

[0246] 步骤5

[0247] 使化合物6中的羧酸进一步与活化剂反应以形成活化的物质,该物质在碱的存在下与手性助剂直接反应以形成化合物6a。典型活化剂是氯化酰基(诸如氯化三甲基乙酰基、氯化异丙基)、酸酐(诸如特戊酸酐、异丙基酸酐)或诸如氯化草酰基及氯化磺酰基的试剂。

[0248] 手性助剂包括(但不限于)噁唑烷酮、8-苯基甲醇、反苯基环己烷、樟脑磺内酰胺、假麻黄碱(R,R)或(S,S)或假麻黄酰胺(R,R)或(S,S)、烷基四氢噻唑-2-硫酮衍生物或N-(3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-苯基苯磺酰胺。在一个实施方案中,手性助剂是选自以下的噁唑烷酮



[0250] 碱可选自例如DIPEA、TEA、LDA、正BuLi、第二BuLi或第三buLi、叔丁氧化钾于合适溶剂中,存在或不存在诸如LiCl的无机盐。

[0251] 步骤6

[0252] 使用烷基化试剂及强碱使化合物6a烷基化以形成化合物6b。活化剂的非限制性实施例包括卤化烷基、硫酸二烷基、四氢硼酸三烷基锡。优选地,烷基化试剂是卤化甲基,诸如MeI。合适碱是NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA。溶剂可选自醚溶剂(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶剂(甲苯)或极性非质子性溶剂或其组合。随后在碱性条件下使用诸如LiOH、NaOH及KOH的氢氧化碱移除手性助剂以制造化合物7。

[0253] 步骤7

[0254] 将化合物7分离为氨碱或Na或K的碱性盐于所需溶剂中。合适碱是二苄基氨、DABCO、二环己基氨、乙醇氨、乙二醇氨、咪唑、精氨酸、赖氨酸、三木甲氨、丙氨酸、NaOH、KOH、

LiOH。合适溶剂是醚溶剂 (THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶剂 (甲苯)、酮溶剂 (丙酮、MIBK、MEK) 或酯溶剂 (EtOAc、PrOAc)、乙腈及醇溶剂 (MeOH、EtOH、IPA)。或者, 化合物7可分离为自由酸。

[0255] 步骤8

[0256] 随后在金属催化剂及碱的存在下使化合物7与化合物8反应以生成化合物9。金属催化剂可衍生自Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、Ni或Cu。诸如膦 (亦即, CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos) 或N-杂环碳烯 (亦即, IMes、Ipr) 的配位体可帮助反应。合适碱包括有机碱 (亦即, Et₃N、DIPEA)、无机碱 (亦即, KOPiv、KOAc、K₂CO₃) 或衍生自无机碱与羧酸的碱 (亦即, K₂CO₃/PivOH、Cs₂CO₃/PivOH、K₂CO₃/PhCO₂H)。合适溶剂是醚溶剂 (亦即, THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶剂 (亦即, 甲苯、苯) 或极性非质子性溶剂 (亦即, DMF、DMAc、NMP)。

[0257] 步骤9

[0258] 随后在醚溶剂或醇溶剂中于氢气或诸如甲酸铵或甲酸钠的氢转移剂的存在下在诸如木炭、氧化铝的支撑物上使用诸如Pd、Pt、Rh的金属催化剂使化合物9经历硝基还原步骤以形成化合物10。亦可使化合物9经历HSiCl₃/DIPEA、SnCl₂或Na₂S₂O₄以制造化合物10。

[0259] 步骤10

[0260] 随后使用合适羧基活化剂、碱于合适溶剂中使化合物10经历巨内酰胺化步骤。合适偶合剂是用于使氨与酸偶合以形成酰胺的熟知偶合剂的任一者。偶合剂的非限制性实施例包括PyBOP、HATU/HOBt、EDAC、氯化草酰基、诸如特戊酸酐的酸酐、诸如氯化特戊酸的酸氯化物或诸如DPPCL、DMC或TCFH的活化剂。合适溶剂通常是醚溶剂 (THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶剂 (甲苯)。

[0261] 步骤11

[0262] 在步骤11中, 在水性酸性条件下将化合物11中的酮官能基去遮蔽以提供化合物12。酸的非限制性实施例包括HCl、HBr及TFA。

[0263] 步骤12

[0264] 随后使化合物12经历还原性氨化步骤以提供化合物13。此转化可使用诸如BH₃、NaBH₃CN、Pd/C、Pt/C的还原剂实现, 其中若使用Pd/C或Pt/C则存在诸如氨或如氯化铵的铵盐、氢转移盐 (诸如甲酸铵或氢气) 的氨供体。

[0265] 亦可在诸如异丙基氨、丙氨酸、3-氨基丁酸及甲基苄基氨的氨源存在下且在诸如PLP的辅因子的存在下使用转氨酶实现还原性氨化。对于后者, 优选溶剂是水性DMSO。可使用不同再循环系统, 诸如转氨酶/乳酸脱氢酶/葡萄糖脱氢酶及转氨酶/氨基酸脱氢酶/甲酸脱氢酶。转氨酶的非限制性实施例是ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260。

[0266] 本揭示内容的方法中使用的转氨酶通常包含的氨基酸序列与选自ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260的任一者的参考氨基酸序列的相同度是至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。在一些实施方案中, 转氨酶是工程改造的转氨酶多肽, 相较于参考序列 (例如, ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260), 其包含的氨基酸序列具有一或多个氨基酸残基差异。在一些实施方案中, 能够在高度严苛条件下杂交的多核苷酸编码相较于参考序列 (例如, ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-

256及ATA-260)具有上文描述的相同度百分比及一或多个残基差异的转氨酶多肽。

[0267] 在本文描述的方法中,转氨酶使用氨基供体以形成产物化合物。在一些实施方案中,反应条件中的氨基供体包含选自异丙基氨(本文中亦称为“IPM”)的化合物或任何其他适用于有关反应的氨基供体。在一些实施方案中,氨基供体是IPM。

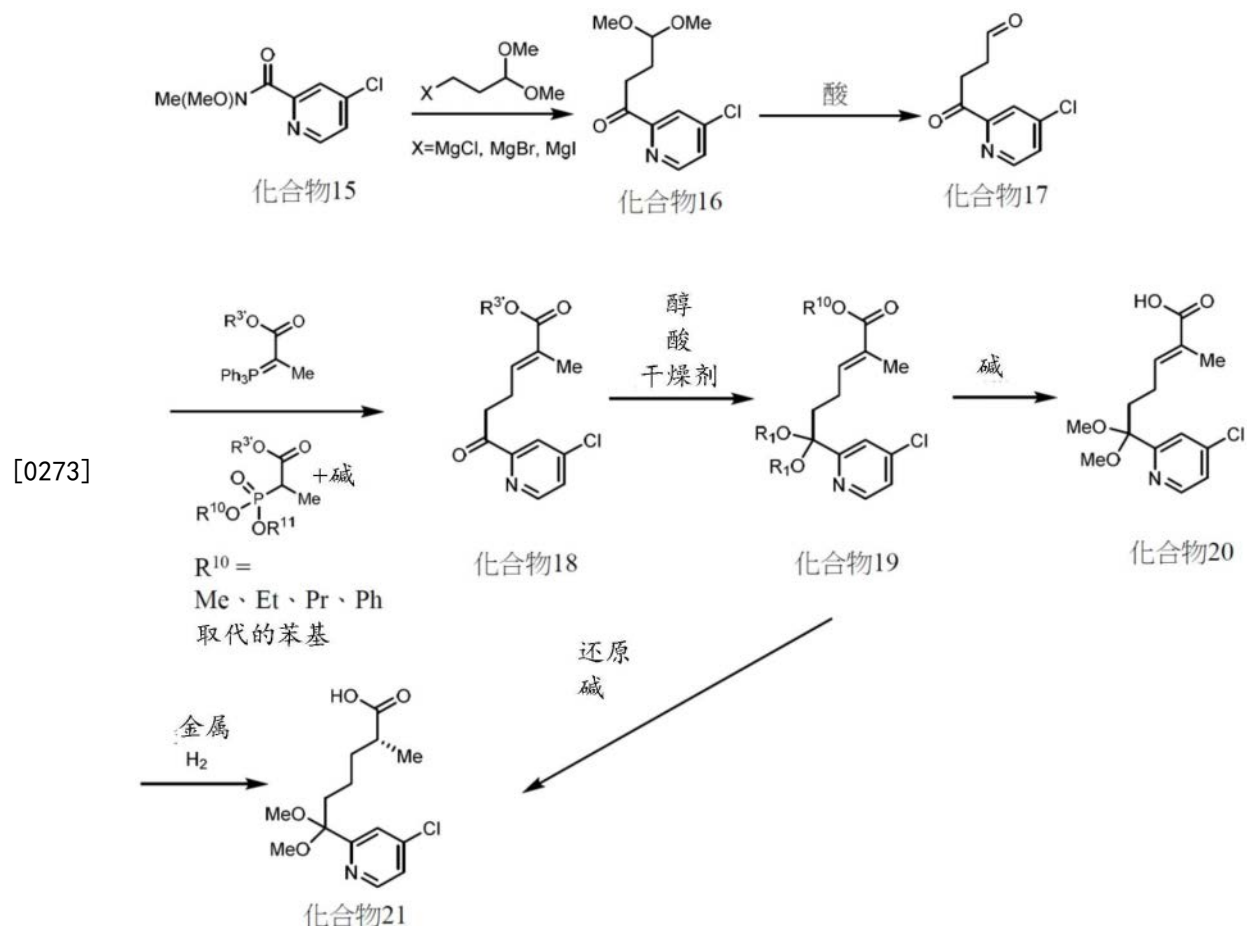
[0268] 方法的合适反应条件亦通常包含反应混合物中存在辅因子。因转氨酶通常使用维生素B₆家族的成员,故而反应条件可包含选自以下的辅因子:吡哆醛-5'-磷酸(亦已知为吡哆醛-磷酸、PLP、P5P)、吡哆醇(PN)、吡哆醛(PL)、吡哆氨(PM)及其磷酸化对应物;磷酸吡哆醇(PNP)及磷酸吡哆氨(PMP)。在一些实施方案中,合适反应条件可包含存在选自以下的辅因子:PLP、PN、PL、PM、PNP及PMP。在一些实施方案中,辅因子是PLP。

[0269] 步骤13

[0270] 如W0 2015/116886中描述,最终化合物13与化合物14偶合以产生化合物(I)。

[0271] 在上文方法中,可在步骤1-13中采用额外步骤。此外,可在方案1及2中采用不同合成方法以制备关键中间体。方案3显示用于制备化合物7(方案1)的特定实施例(呈化合物21)的不同方法。

[0272] 方案3

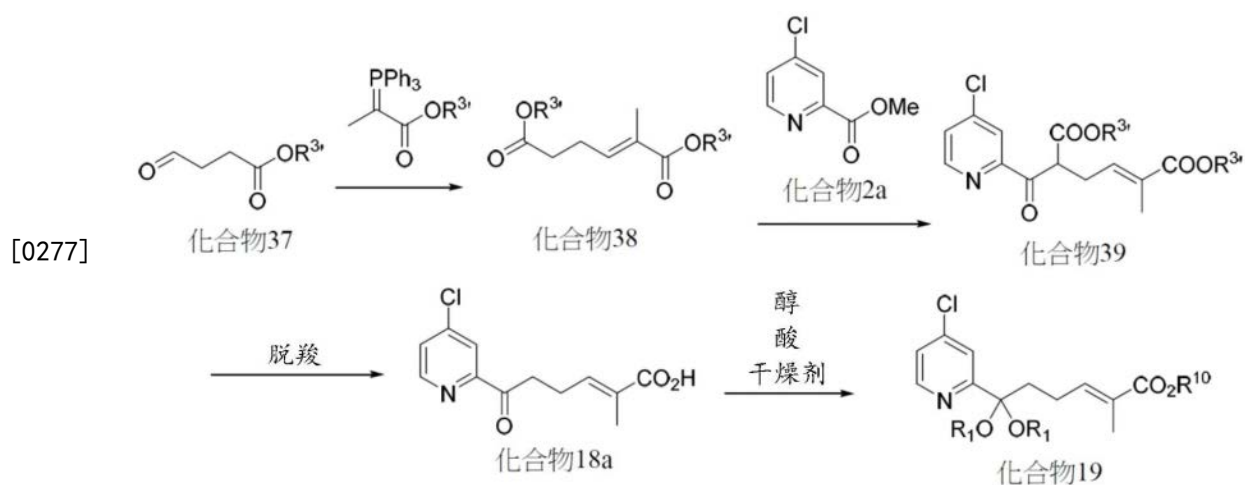


[0274] 可通过在诸如THF的合适溶剂中于诸如Mg的金属的存在下且于诸如I₂的引发剂的存在下使化合物15与3-氯-1,1-二甲氧基丙烷、3-溴-1,1-二甲氧基丙烷或3-碘-1,1-二甲氧基丙烷偶合以形成化合物16。随后在水及合适溶剂的存在下,使用诸如TFA、MSA、BSA、PTSA、PPTS的有机酸或诸如HCl、HBr的无机酸使缩酮水解以提供化合物17。随后在合适溶剂

中于诸如NaH或KOtBu的碱的存在下使化合物17中的醛与诸如2-(三苯基-15-亚磷酰基)丙酸甲酯或2-(三苯基-15-亚磷酰基)丙酸乙酯的三苯基磷亚烷反应,或者与诸如2-(二乙氧基磷酰基)丙酸甲酯或2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯的磷酸酯衍生物反应以生成化合物18。随后使用诸如C₁₋₆醇的醇溶剂及诸如HCl、氯化三甲基硅烷基(TMSCl)、吡啶对甲苯磺酸(PPTS)、对甲苯磺酸PTSA的酸作为催化剂及诸如Na₂SO₄、MgSO₄、原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)的任选存在的干燥剂将化合物18中的酮保护为其对应缩酮化合物19。随后在水的存在下于碱性条件下将酯水解为化合物20。合适碱是具有Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、NH₄⁺作为抗衡阳离子的氢氧化物。最终,在H₂的存在下,使用金属催化还原化合物20中的烯烃以生成化合物21。金属优选是Ru或Rh。通过使用合适手性配位体诱导甲基碳中心处的手性。或者,可通过处理烯还原酶且在碱性条件下使酯水解以还原化合物19。

[0275] 可通过选择性缩合制备化合物19(方案4)。

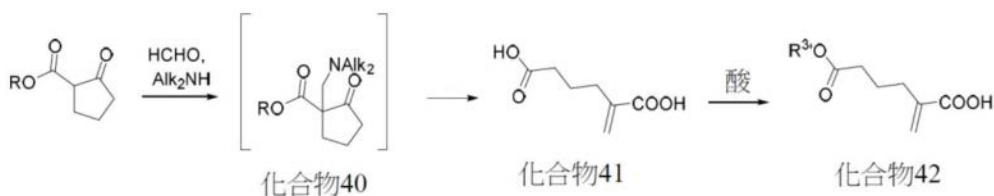
[0276] 方案4



[0278] 可通过在合适溶剂中于诸如NaH或KOtBu的碱的存在下使醛37与诸如2-(三苯基-15-亚磷酰基)丙酸甲酯或2-(三苯基-15-亚磷酰基)丙酸乙酯的三苯基磷亚烷偶合或者与诸如2-(二乙氧基磷酰基)丙酸甲酯或2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯的磷酸酯衍生物反应以生成化合物38从而形成化合物38。在合适溶剂中于诸如LiHMDS、LDA、tBuOK的碱的存在下使获得的双酯38与具有化合物2a的结构化合物2反应以生成化合物39。在合适溶剂中于诸如HCl、MSA、H₃PO₄的酸的存在下使此化合物进一步脱羧以生成化合物18a,随后将化合物18a转化为如上文描述的化合物19。

[0279] 在另一实施方案中,可始于环戊酯衍生物制备化合物21(方案5)。

[0280] 方案5



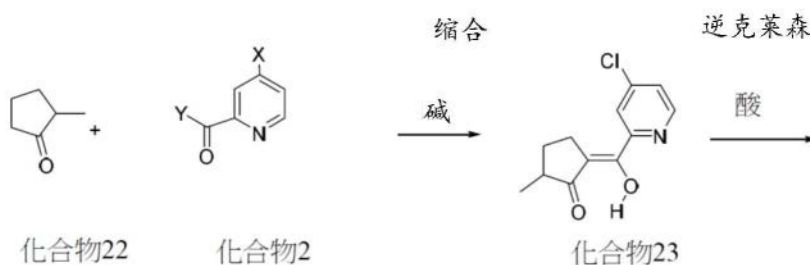
[0281]



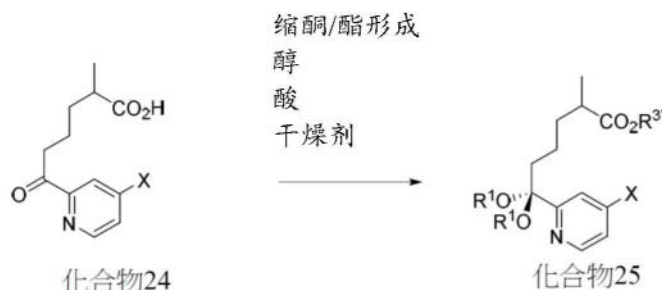
[0282] 通过使环戊酯衍生物与甲醛及二烷基氨偶合以形成化合物40。碱性条件下的进一步处理提供二酸衍生物化合物41。酯化以形成化合物42、与化合物2a偶合且进行酸性处理后,获得丙烯酸酯衍生物化合物18b。随后使用诸如 C_{1-6} 醇的醇溶剂、诸如HCl、氯化三甲基硅烷基(TMSCl)、吡啶对甲苯磺酸(PPTS)、对甲苯磺酸PTSA的酸作为催化剂及诸如 Na_2SO_4 、 $MgSO_4$ 、原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)的任选存在的干燥剂将化合物18b中的酮保护为其对应缩酮。随后在水的存在下于碱性条件下将酯水解为化合物20b。合适碱包括具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+ 作为抗衡阳离子的氢氧化物或自由羧酸。最终,在 H_2 的存在下,使用金属催化还原化合物20b中的烯烃以生成化合物21。金属优选是Ru或Rh。通过使用合适手性配位体诱导甲基碳中心处的手性。或者,可通过用烯还原酶处理获得所需镜像异构物。

[0283] 在另一实施方案中,可经由酶拆分途径制备的化合物7的特定实施例(方案1)、化合物27(方案7)是如反应方案6及7中显示。

[0284] 方案6



[0285]



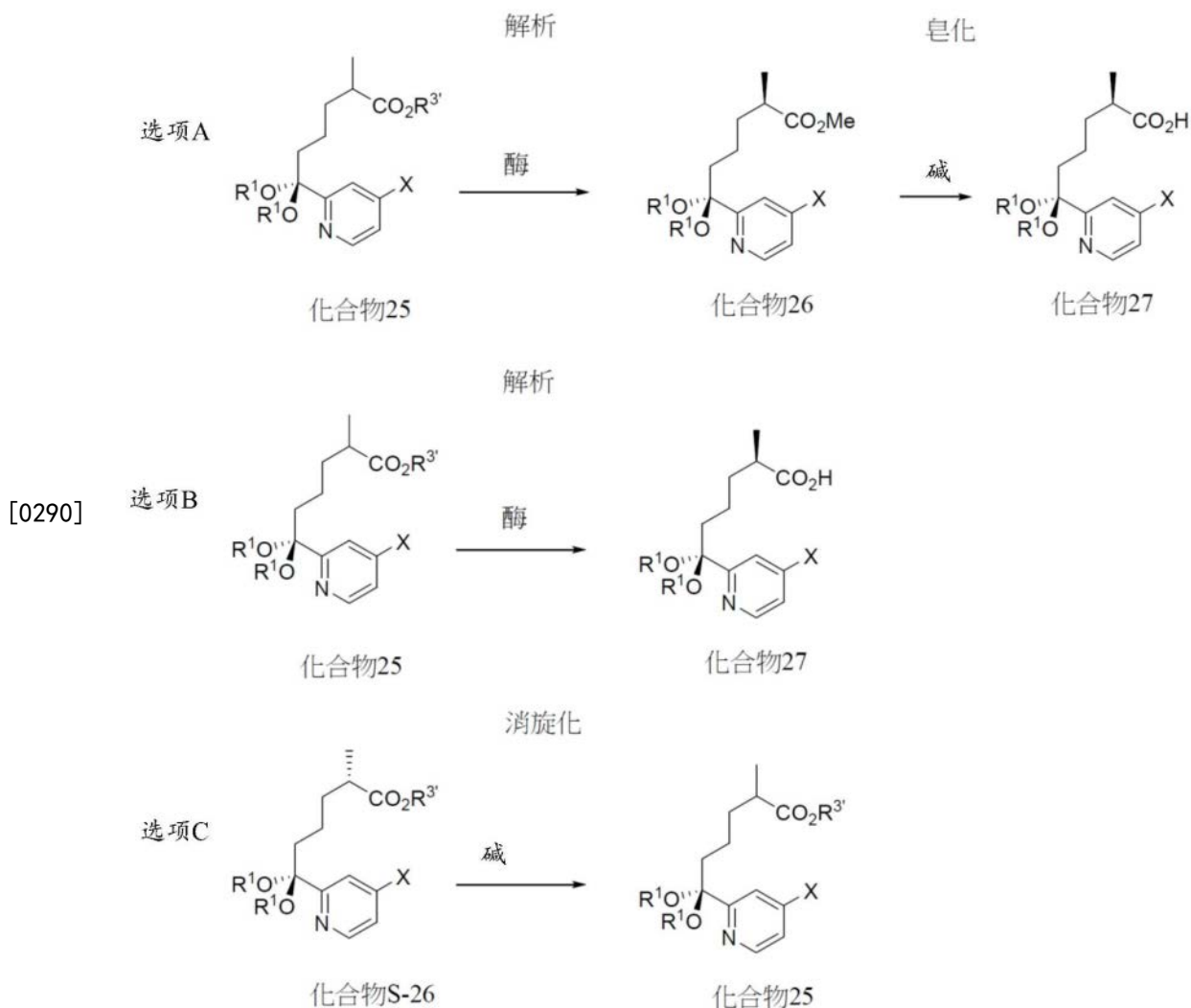
[0286] 在合适溶剂中于碱性条件下使化合物22与化合物2反应以形成化合物23。如烷氧化物(甲氧化物、乙氧化物、叔丁氧化物、戊醇化物、第三戊醇化物)具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 作为抗衡阳离子的碱以及诸如醚溶剂(THF、2-MeTHF、MTBE、CPME)、芳族溶剂(甲苯)或双极性非质子性溶剂的溶剂是合适的。在碱性条件或水性酸性条件下使化合物23进行逆克莱森反应以获

得化合物24。合适酸是(但不限于) H_2SO_4 、MSA、BSA、硝酸、TFA或过氯酸。

[0287] 随后使用醇溶剂(C1-6醇)及诸如(但不限于) HCl 、氯化三甲基硅烷基(TMSCl)、吡啶对甲苯磺酸(PPTS)、对甲苯磺酸PTSA的酸作为催化剂及诸如 Na_2SO_4 、 MgSO_4 的任选存在的干燥剂及诸如原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)的原甲酸三烷基酯将化合物24转化为其对应酯及缩酮化合物25。

[0288] 随后如方案7中显示使化合物25经历酶法解析。

[0289] 方案7



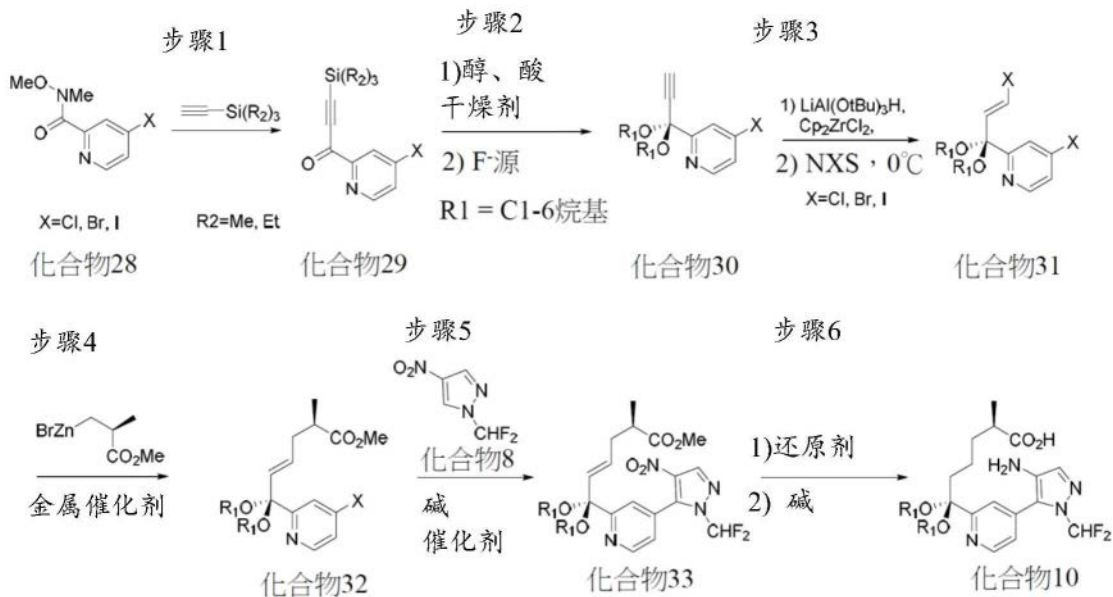
[0291] 使消旋化合物25经历酶法解析步骤。在所需镜像异构物化合物26未反应时,使消旋混合物化合物25中的非所需镜像异构物进行水解。随后使用诸如 NaOH 的水性碱使化合物26水解以提供化合物27。优选地,水解酶是脂肪酶MH Amano 10SD,其显示良好选择性(>90%镜像异构过量)。

[0292] 在选项B中,使消旋化合物25经历酶法解析步骤。在非所需镜像异构物未反应至一定程度时,消旋混合物化合物25中的所需镜像异构物进行水解以形成化合物27。

[0293] 在选项C中,在碱的存在下使选项B中生成的未反应的非所需镜像异构物化合物S-26消旋化以形成可在上文选项A或选项B中用作起始材料的化合物25。

[0294] 在另一实施方案中,通过方案8中显示的方法制备中间化合物10,该方法不同于方案1中的方法。

[0295] 方案8



[0297] 步骤1

[0298] 在强碱及合适溶剂中使化合物28与硅烷基保护的乙炔偶合以产生化合物29。碱可为强锂化碱, 诸如烷基锂化碱或芳基锂化碱。烷基及芳基锂化碱的非限制性实施例是甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂及苯基锂。溶剂可为醚溶剂, 诸如THF。

[0299] 步骤2

[0300] 随后, 使用醇溶剂 (C_{1-6} 醇) 及诸如HCl、氯化三甲基硅烷基 (TMSCl)、吡啶对甲苯磺酸 (PPTS)、对甲苯磺酸PTSA的酸作为催化剂及诸如 Na_2SO_4 、 MgSO_4 的任选存在的干燥剂及诸如原甲酸三甲酯 (TMOF) 或原甲酸三乙酯 (TEOF) 的原甲酸三烷基酯将酮部分保护为其对应缩酮。随后在诸如THF、2-MeTHF的合适溶剂中使用诸如TBAF、HF、TEA、HF的氟源使保护性硅烷基团去保护以生成化合物30。

[0301] 步骤3

[0302] 随后在两个阶段中使用 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}/\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ 接着使用诸如N-氯丁二酰亚胺、N-溴丁二酰亚胺或N-碘丁二酰亚胺的卤化物供体将化合物30中的三键衍生为其对应乙烯基卤化物化合物31。

[0303] 步骤4

[0304] 随后使化合物31经历与可商购的溴化(S)-(-)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代基丙基锌的金属催化交错偶合以产生化合物32。金属催化剂的非限制性实施例包括Pd(II)盐, 诸如 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 或预连接的金属, 诸如二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯。

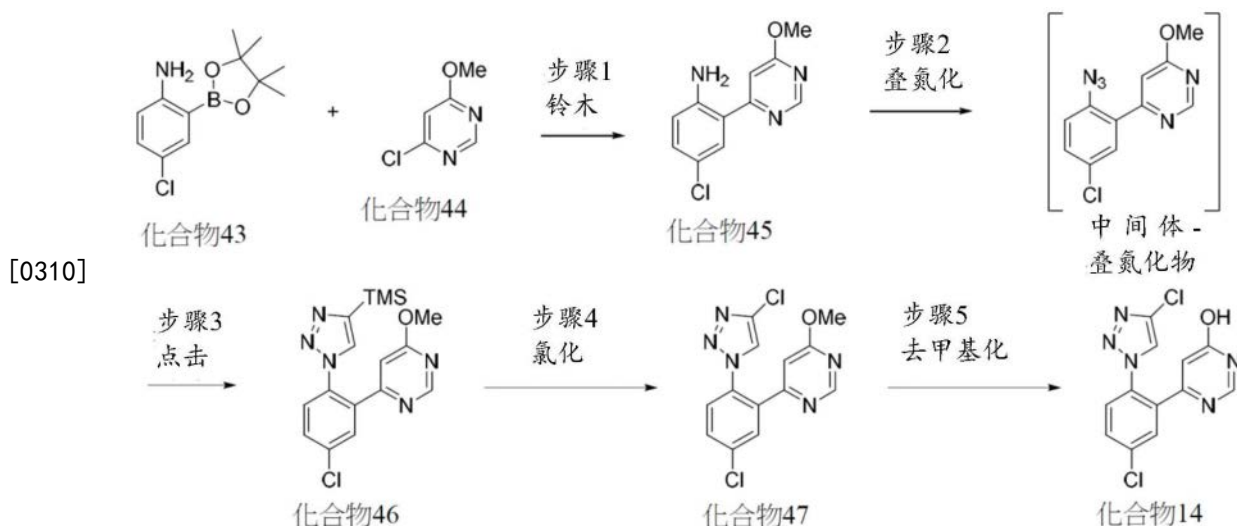
[0305] 步骤5

[0306] 随后在金属催化剂及碱的存在下使化合物32与化合物8反应以产生化合物33。金属催化剂可衍生自Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、Ni或Cu。诸如膦(亦即, CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos)或N-杂环碳烯(亦即, IMes、Ipr)的配位体可帮助反应。合适碱包括有机碱(亦即, Et_3N 、DIPEA)、无机碱(亦即, KOPiv 、 KOAc 、 K_2CO_3)或衍生自无机碱与羧酸的碱(亦即, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PhCO}_2\text{H}$)。合适溶剂是醚溶剂(亦即, THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶剂(亦即, 甲苯、苯)或极性非质子性溶剂(亦即, DMF、DMAc、NMP)。

[0307] 步骤6

[0308] 随后使化合物33经历还原条件以使其能够还原双键及硝基官能基,且随后水解甲酯以获得化合物10。在诸如MeOH、EtOH、IPA的质子性溶剂中于氢气的存在下使用诸如Pd或Pt的金属的还原可为有效的。通过在水或水与可混溶的有机溶剂的存在下使用诸如LiOH、NaOH、KOH的氢氧化碱处理甲酯以进行酯水解。

[0309] 方案9



[0311] 步骤1

[0312] 可在合适铃木偶合条件、例如在诸如甲醇、DMF或乙腈的合适溶剂中于诸如Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂或Pd(dppf)Cl₂-DCM络合物的合适量的钯催化剂的存在下自化合物43及化合物44合成化合物45。

[0313] 步骤2及3

[0314] 可通过使用合适炔是化合物叠氮化且随后进行点击化学以制造化合物46。使化合物45经历叠氮化条件,例如TMSN₃/tBuON₃以提供中间叠氮化物,随后在例如CuOAc或碘化铜(I)的铜(I)催化剂的存在下用三甲基硅烷基乙炔处理该叠氮化物以制造三唑化合物46。

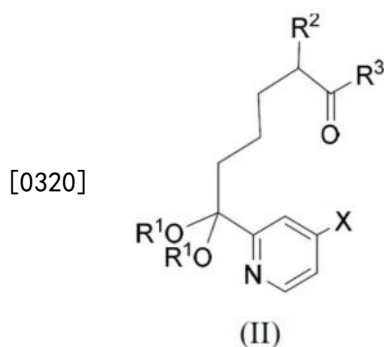
[0315] 步骤4

[0316] 可通过在合适溶剂中与1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲反应自硅烷基化合物46制造化合物47。合适溶剂包括极性非质子性溶剂,诸如THF或DMF。

[0317] 步骤5

[0318] 可通过在例如浓缩的盐酸的盐酸中反应自化合物47制造化合物14。

[0319] 在另一实施方案中,本发明提供一种式(II)化合物:



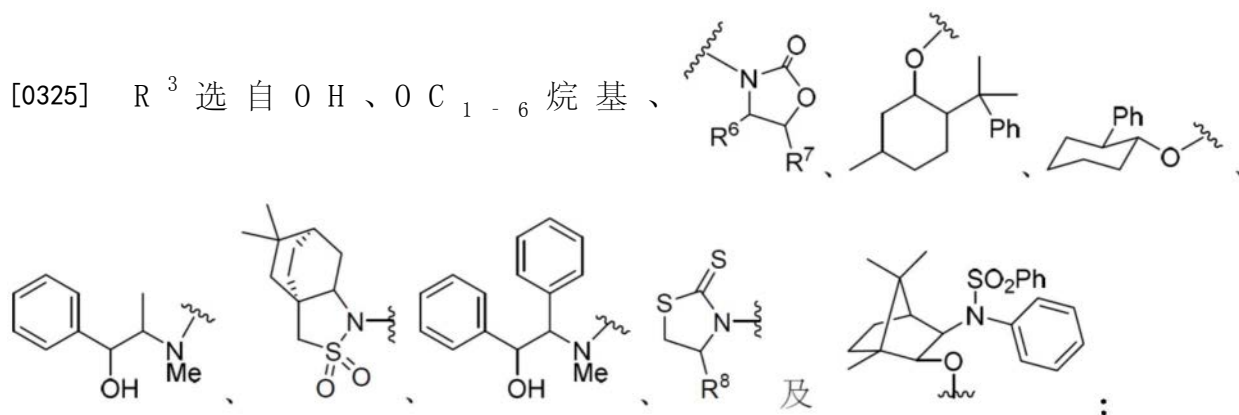
[0321] 其呈碱或盐的形式,其中

[0322] ----是任选存在的键,

[0323] R^1 是 C_{1-6} 烷基;

[0324] R^2 是 C_{1-3} 烷基;烯基

[0325] R^3 选自OH、 OC_{1-6} 烷基、



[0326] 其中

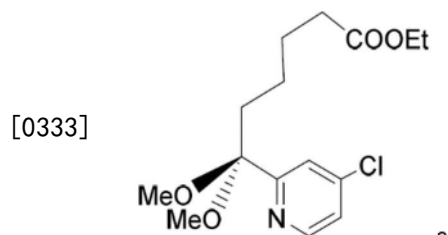
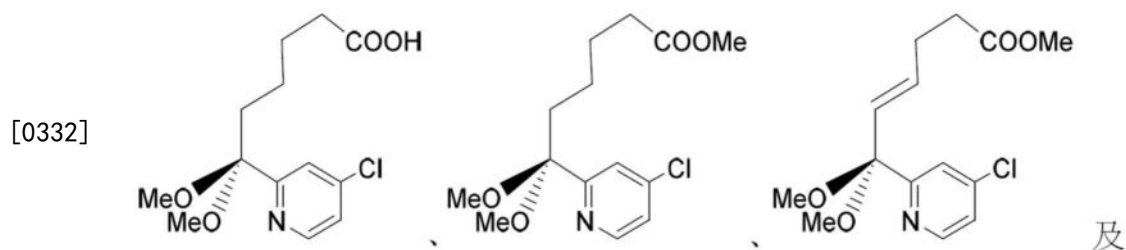
[0327] R^6 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基;

[0328] R^7 选自H及苯基;

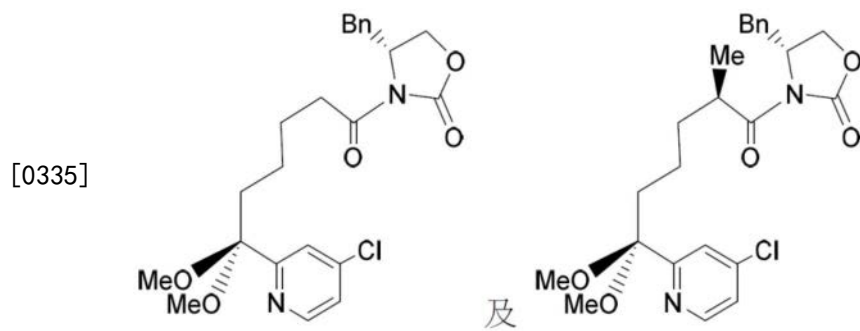
[0329] R^8 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基;且

[0330] X选自F、Cl、Br及I。

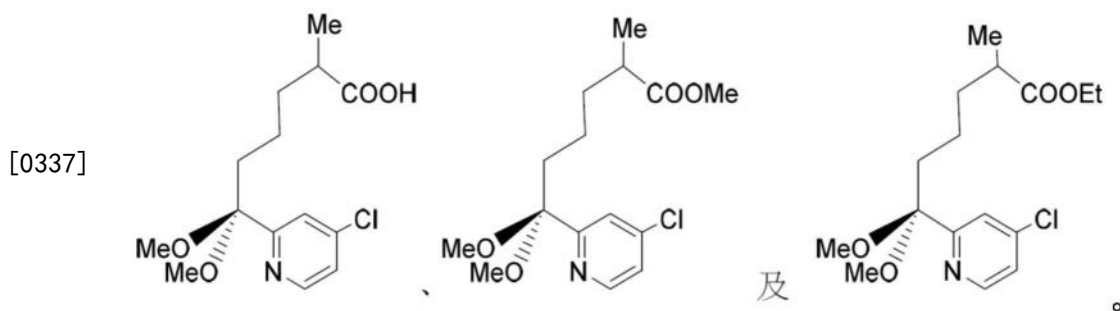
[0331] 在另一实施方案中,本发明提供一种选自由以下组成的群的化合物



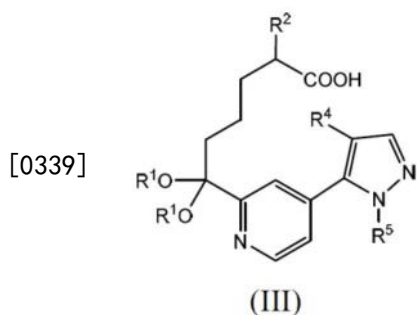
[0334] 在另一实施方案中,本发明提供一种具有选自由以下组成的群的结构化合物



[0336] 在另一实施方案中,本发明提供一种选自由以下组成的群的化合物



[0338] 在另一实施方案中,本发明提供一种式(III)化合物:



[0340] 其中

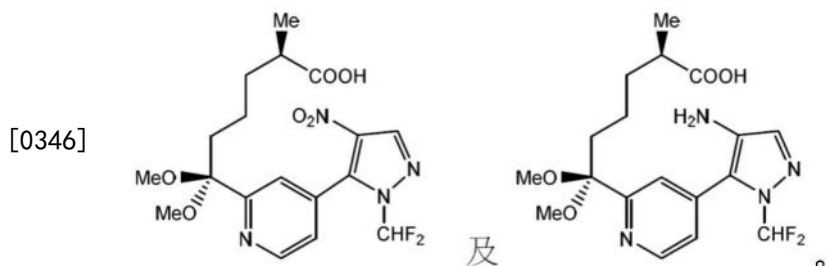
[0341] R¹是C₁₋₆烷基;

[0342] R²是C₁₋₃烷基;

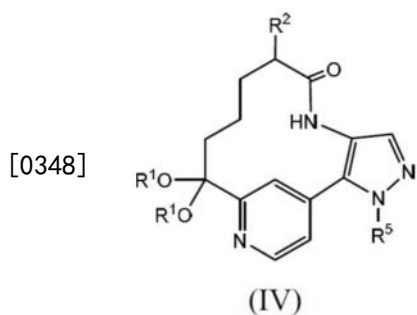
[0343] R^4 选自 NO_2 、 $N=O$ 、 $NHOH$ 及 NH_2 ;且

[0344] R⁵选自CHF₂、CD₃及CH₃。

[0345] 在另一实施方案中,本发明提供一种选自由以下组成的群的化合物



[0347] 在另一实施方案中,本发明提供一种式(IV)化合物:



[0349] 其中

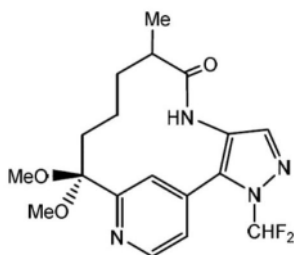
[0350] R¹是C₁₋₆烷基;

[0351] R²是C₁₋₃烷基;且

[0352] R⁵选自CHF₂、CD₃及CH₃。

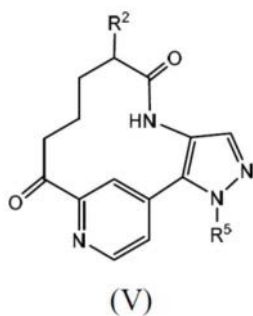
[0353] 在另一实施方案中,本发明提供一种选自有以下组成的群的化合物

[0354]



[0355] 在另一实施方案中,本发明提供一种式(V)化合物:

[0356]



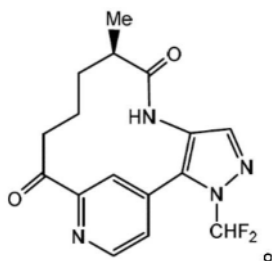
[0357] 其中

[0358] R^2 是 C_{1-3} 烷基;且

[0359] R^5 选自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

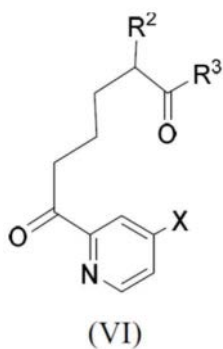
[0360] 在另一实施方案中,本发明提供一种化合物

[0361]



[0362] 在另一实施方案中,本发明提供一种式(VI)化合物:

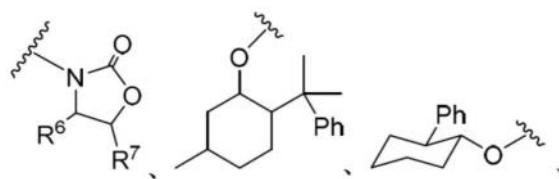
[0363]

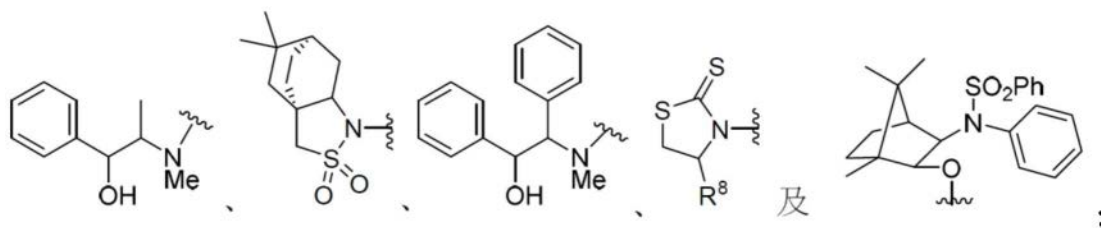


[0364] 其中

[0365] R^2 是 C_{1-3} 烷基;

[0366] R^3 选自OH、 OC_{1-6} 烷基、





[0367] 其中

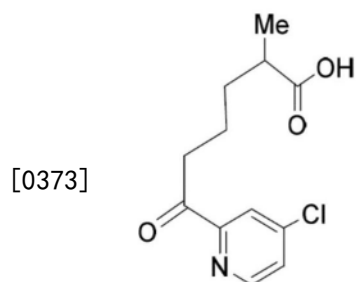
[0368] R^6 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

[0369] R^7 选自H及苯基；

[0370] R^8 选自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

[0371] X选自F、Cl、Br及I。

[0372] 在另一实施方案中,本发明提供一种具有以下结构的化合物。



化合物34。

【实施例】

[0374] 为了更好地阐释本发明,提供以下实施例。除非另外指示,否则使用脱水技术在氮气氛围下进行所有反应。除非另外指示,否则在自供货商收到试剂时使用。引用的产量是针对分离的材料,且未针对含水量进行修正。使用 $CH_3CN/H_2O/MeOH$ 作为移动相(含有0.05% TFA或0.1% NH_4OAc) 在岛津系统(Shimadzu system)上通过正相或反相HPLC监测反应。

[0375] 方法A

[0376] 层析条件

[0377]	仪器	岛津(Shimadzu)	
	管柱	Waters XSELECT CS 苯基-己基3.5 μm 4.6 $\times$ 150 mm	
	管柱温度	40 $^{\circ}C$	
	流速	1.5毫升/分钟	
	注射体积	10 μL	
	波长	220 nm, 260 nm (使用260 nm计算)	
	移动相A	0.01M乙酸铵于水中-乙腈(95:5)	
	移动相B	0.01M乙酸铵于水中-乙腈(5:95)	

[0378] 梯度

[0379]	时间(分钟)	%A	%B
--------	--------	----	----

0	100	0
6	90	10
11	10	90
12.5	10	90
12.6	100	0
15	100	0

[0380] 方法B

[0381] 层析条件

[0382]	仪器	岛津
	管柱	ASCENTIS Express C18 2.7 um 4.6×50 mm

	管柱温度	25℃
	流速	1.5毫升/分钟
[0383]	注射体积	10 μL
	波长	254 nm
	移动相A	0.05% TFA于CAN中:水(5:95)
	移动相B	0.05% TFA于ACN中:水(95:5)

[0384] 梯度

[0385]	时间(分钟)	%A	%B
	0	100	0
	10	0	100
	15	100	0

[0386] 方法C

[0387] 层析条件

	管柱	Phenomenex Kinetex XB-C18 2.6微米, 4.6×50 mm
	管柱温度	25℃
	流速	1.0毫升/分钟
[0388]	注射体积	5-10 μL
	波长	220 nm
	移动相A	0.01M NH ₄ OAc于MeOH中:水(20:80)
	移动相B	0.01M NH ₄ OAc于MeOH中:水:ACN (20:5:75)

[0389] 梯度

[0390]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	95	5
2	5	80	20
3	8	80	20
4	9	60	40
5	20	0	100

[0391] 方法D

[0392] 层析条件

[0393]

管柱	Waters Sunfire 3.5 um 4.6×150 mm
管柱温度	25℃
流速	1.0毫升/分钟
注射体积	5-10 μL
波长	220 nm
移动相A	0.05%TFA于水中:CH ₃ CN (95:5)

[0394]

移动相B	0.05%TFA于水中:CH ₃ CN (5:95)
------	---------------------------------------

[0395] 梯度

[0396]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	60	40
2	2	60	40
3	10	10	90
4	11	10	90

[0397] 方法E

[0398] 层析条件

[0399]

管柱	Lux Cellulose-3, 4.6×150mm, 3微米
管柱温度	25℃
流速	0.8毫升/分钟
注射体积	10μL
波长	220nm
移动相A	0.05% TFA于水中:CH ₃ CN (95:5)
移动相B	0.05% TFA于水中:CH ₃ CN (5:95)

[0400] 梯度:

[0401]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0	90	10
2	15	90	10
3	16	0	100

[0402] 方法F

[0403] 层析条件

[0404]

管柱	Ascentis Express C18 2.7um 4.6×150mm
管柱温度	35℃
流速	0.8毫升/分钟
注射体积	5-10μL
波长	265nm
移动相A	0.05%甲酸于MeOH中:水(20:80)
移动相B	0.05%甲酸于ACN中:MeOH(80:20)

[0405] 梯度:

[0406]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	6	60	40

[0407]

3	13	60	40
4	18	10	90
5	20	10	90
6	20.1	90	10
7	24.0	90	10

[0408] 方法G

[0409] 层析条件

[0410]

管柱	Zorbax Eclipse Plus C8 1.8um 4.6×50mm
管柱温度	25℃
流速	1.2毫升/分钟
注射体积	5-10μL
波长	220nm
移动相A	0.05%TFA于水中:CH3CN(95:5)
移动相B	0.05%TFA于水中:CH3CN(5:95)

[0411] 梯度:

[0412]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	95	5
2	2	95	5
3	6	0	100

[0413] 方法H

[0414] 层析条件

[0415]

管柱	Chiralpak IG-3, 4.6×150mm, 3um
管柱温度	30℃
流速	1.0毫升/分钟
注射体积	10μL
波长	220nm
移动相A	0.1% DEA于庚烷中
移动相B	0.1% DEA于IPA中

[0416] 梯度:

[0417]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	2	90	10
3	20	60	40
4	24	60	40
5	24.1	90	10

[0418] 方法I

[0419] 层析条件

[0420]

管柱	Phenomenex Kinetix C18, 150×4.6 mm, 2.6 μm
管柱温度	30℃
流速	1.0毫升/分钟
注射体积	10 μL
波长	270 nm
移动相A	0.1% TFA于水中
移动相B	0.1% TFA于ACN中:水(70:30)

[0421] 梯度:

[0422]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	10	70	30
3	15	60	40

4	20	50	50
5	30	50	50
6	40	10	90

[0423] 方法J

[0424] 层析条件-

管柱	Waters Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 μm 4.6 $\times$ 150 mm
管柱温度	25 $^{\circ}\text{C}$
流速	1.2毫升/分钟
注射体积	10 μL
波长	228 nm, 258 nm (使用228 nm进行转换计算)
移动相A	0.05% TFA于水中-乙腈(95:5)
移动相B	0.05% TFA于水中-乙腈(5:95)

[0425] 梯度:

	时间(分钟)	%A	%B
1	0	80	20
2	10	0	100

[0427] 方法K

[0428] 层析条件-

管柱	ChiralPak AD-3R 3.0 μm 4.6 $\times$ 150 mm
管柱温度	25 $^{\circ}\text{C}$
流速	0.8毫升/分钟

[0429]

注射体积	10 μL
波长	220 nm, 258 nm (使用228/258 nm计算)
移动相A	0.01M乙酸铵于水中-乙腈(95:5)
移动相B	0.01M乙酸铵于水中-乙腈(5:95)

[0430]

[0431] 梯度:

	时间(分钟)	%A	%B
1	0	60	40
2	15	60	40

[0432]

[0433] 方法L

[0434] 层析条件-

[0435]

管柱	Phenomenex Lux Cellulose-3 3.0 μ m 4.6 $\times$ 150 mm
管柱温度	25°C
流速	0.8毫升/分钟
注射体积	10 μ L
波长	228 nm, 258 nm (使用228 nm计算)
移动相A	0.05% TFA于水中-乙腈(95:5)
移动相B	0.05% TFA于水中-乙腈(5:95)

[0436] 梯度:

[0437]

	时间(分钟)	%A	%B
1	0	90	10
2	15	90	10
3	18	0	100
4	22	0	100

[0438] 在Bruker DRX-600、DRX-500或DRX 400仪器上且参考残余未氘化溶剂记录NMR波谱。在Water ZQ ES仪器上记录低分辨率质谱(LRMS)。

[0439] 如本文使用,缩写定义如下:“1 $\times$ ”是一次,“2 $\times$ ”是两次,“3 $\times$ ”是三次,“°C”是摄氏度,“eq”是等效物,“g”是克,“mg”是毫克,“L”是升,“mL”是毫升,“ μ L”是微升,“N”是正常的,“M”是摩尔,“mmol”是毫摩尔,“min”是分钟,“h”是小时,“rt”是室温,“RT”是滞留时间,“atm”是大气压,“psi”是磅/每平方吋,“conc.”是浓度,“sat”或“sat’d”是饱和的,“MW”是分子量,“mp”是熔点,“ee”是镜像异构物超越量,“MS”或“Mass Spec”是质谱分析法,“ESI”是电喷射离子化质谱法,“HR”是高分辨率,“HRMS”是高分辨率质谱分析法,“LCMS”是液体层析法质谱分析法,“HPLC”是高压液体层析法,“RP HPLC”是反相HPLC,“TLC”或“tlc”是薄层层析法,“NMR”是核磁共振谱法,“nOe”是核奥弗豪色谱法(nuclear Overhauser effect spectroscopy),“ ^1H ”是质子,“ δ ”是 Δ ,“s”是单重,“d”是双重,“t”是三重,“q”是四重,“m”是多重,“br”是宽泛的,“Hz”是赫兹,且“ α ”、“ β ”、“R”、“S”、“E”及“Z”是本领域技术人员熟习的立体化学符号。

[0440]

Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	异丙基
Bu	丁基
i-Bu	异丁基
t-Bu	叔丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
AcOH或HOAc	乙酸
AlCl ₃	氯化铝
AIBN	偶氮双异丁腈
BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯
BH ₃	硼烷
BOP试剂	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷
BSA	苯磺酸
n-BuOH	正丁醇
CBz	苄氧基
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
mCPBA或m-CPME	间氯过氧苯甲酸 环戊基甲醚
CPME	环戊基甲醚
Cp ₂ ZrCl ₂	二氯化二(环戊二烯基)锆(IV)
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
CX-A	二(1-金刚烷基)-正丁基膦
Cy ₂ NMe	N-环己基-N-甲基环己氨
DABCO	1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷

[0441]

DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCEPhos	双(2-二环己基膦基苯基)醚
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙氨
DIC或DIPCDI	二异丙基碳二酰亚氨
DIEA、DIPEA或氏碱	二异丙基乙胺
DMAc	二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMC	氯化2-氯-4,5-二氢-1,3-二甲基-1H-咪唑鎓
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPPCl	氯化二苯基膦酸
DuPhos	(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂)苯
EDAC	盐酸N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二酰亚氨
DCE	1,2-二氯乙烷或乙烯二氯化物
EDTA	乙二氨四乙酸
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	三氟甲磺酸(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂)苯(1,5-环辛二烯) 铑(I)
Et ₃ N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
Grubbs (II)	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(苯基亚甲基) (三环己基膦)钌
HBr	氢溴酸
HCl	盐酸
HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
HEPES	4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
H ₂ SO ₄	硫酸
IMes	1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-基亚烷基
Ipr	1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-基亚烷基

[0442]

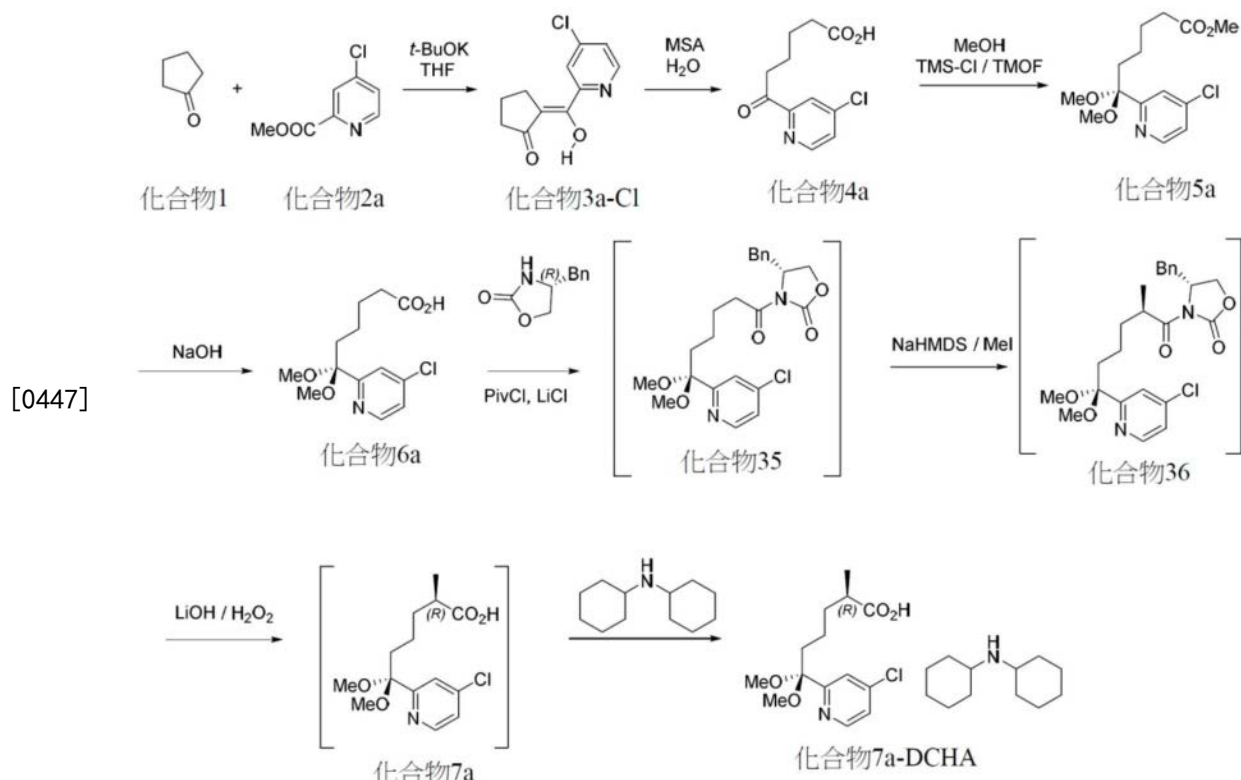
	基
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KOAc	乙酸钾
KOPiv	特戊酸钾
KHMDS	双(三甲基硅烷基)酰胺钾
K ₂ HPO ₄	磷酸氢钾
K ₃ PO ₄	三碱磷酸钾
LAH	氢化锂铝
LDA	锂二异丙基氨
LG	脱离基
LiAl(OtBu) ₃ H	三-四-丁氧基氢化锂铝
LiHMDS	锂双(三甲基硅烷基)氨
LiOH	氢氧化锂
Me	甲基
MeCN	乙腈
MEK	甲基乙基酮(或丁酮)
MIBK	甲基异丁基酮(或4-甲基戊-2-酮)
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
MIBK	甲基异丁基酮(或4-甲基戊-2-酮)
MSA	甲磺酸
MTBE、TBME	甲基叔丁醚
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸镁
MsOH或MSA	甲磺酸
NaBH ₃ CN	氰基氢硼化钠
NaCl	氯化钠
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaHMDS	双(三甲基硅烷基)氨钠
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	N-溴代丁二酰亚胺
NCS	N-氯丁二酰亚胺
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化铵
NH ₄ OH	氢氧化铵

[0443]	NMP	1-甲基吡咯啉-2-酮
	Pd	钯
	[Pd(allyl)Cl] ₂	氯化烯丙基钯二聚体
	PdCl ₂ (MeCN) ₂	二氯双(乙腈)钯(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亚基丙酮)二钯(0)
	Pd(dba) ₂	双(二苯亚基丙酮)钯(0)
	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
	Pd/C	钯于碳上
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)
	Pd tetrakis	四(三苯基膦)钯
	Ph ₃ PCl ₂	二氯三苯基磷烷
	PG	保护基
	PLP	磷酸(4-甲酰基-5-羟基-6-甲基吡啶-3-基)甲酯
	POCl ₃	氧基氯化磷(V)
	Pt	铂
	Pt/V/C	铂钒于碳上
	PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷
	PPTS	对甲苯磺酸吡啶
	PTFE	聚四氟乙烯
	i-PrOH或IPA	异丙醇
	n-PrOAc	乙酸正丙酯
	PTSA	对甲苯磺酸
	[RuCl(异丙基 甲苯)((R)-H8-binap)]Cl	氯[(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘](异丙基甲苯)钌(II)氯化物
	SiO ₂	氧化硅
	SnCl ₂	氯化锡(II)
	SPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基
	TCFH	六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	TMSCl	氯化三甲基硅烷基
	THF	四氢呋喃
	TEOF	正甲酸三乙酯
	TMOF	正甲酸三甲酯
	TMSCHN ₂	三甲基硅烷基重氮甲烷
	TRIS	三(羟基甲基)氨基甲烷
	Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽
[0444]	XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯基

[0445] 中间化合物3a-C1、4a、5a、6a、7a、35及36的制备描述于方案10(上文描述的一般方

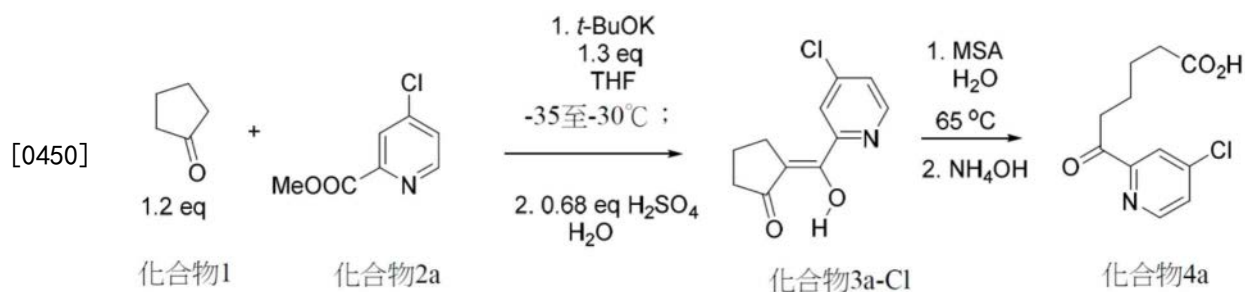
案1的实施方案)及实施例1-4中。形成化合物(I)的一般方案2的实施方案描述于下文实施例5-12中。

[0446] 方案10



[0448] 实施例1

[0449] 合成化合物3a-Cl



[0451] 将化合物2a (540g, 3053mmol, 限量试剂) 加载配备有氮气入口、温度探针及顶置式搅拌器的20L反应器中,随后加载THF (4500mL),且开始搅拌以实现化合物2a的溶解。随后添加化合物1 (287.4g, 3382mmol, 1.2eq),接着用THF (50mL) 清洗。

[0452] 用冷却器将溶液冷却至-35℃。随后以温度不超过-30℃的速率添加叔丁氧化钾于THF溶液中 (1M, 3650mL, 1.3eq)。

[0453] 在-35至-30℃下保持反应物质持续1小时直至反应完成。将水 (3635mL) 载入另一20L反应器中,随后添加浓缩硫酸 (193.3g, 0.69eq)。将反应器套管温度设为10℃,且将批料冷却至12℃。经由输送管将来自冷冻反应器 (-35至-30℃) 的冷却溶液载入含有冷却的水性H₂SO₄的20L反应器中,保持温度<10℃。完成输送后,随后在真空下于20至25℃下蒸馏出THF至~7.5L体积。此时形成固体。过滤浆液且用水 (2000mL, 3.7V) 洗涤。获得1,061g呈黄褐色固体的化合物3a-Cl。

[0454] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 14.97 (br s, 0.5H), 8.73 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.98 (d, $J=24.1\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.75 (dd, $J=32, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 0.5H), 2.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=12.3, 8.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H)。

[0455] $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的LRMS计算值是224.05,观察值是224.28。

[0456] 实施例2

[0457] 合成化合物4a

[0458] 将70wt%MSA溶液(1074g, 7823mmol, 2.83eq)载入20L冷冻反应器中,随后载入水(4900mL)。将反应混合物加热至65℃。随后将化合物3a-C1的湿滤饼载入反应器中,且在65℃下加热反应物质持续3小时直至结束。随后将反应物质冷却至20-25℃,且添加 NH_4OH (28wt%)水溶液(489g, 3907mmol, 1.41eq)。使用pH探针调整pH至5.06。将所得浆液加热至44℃,且在44℃下保持整夜。将反应物质冷却至20-25℃,且过滤浆液,且用水(3000mL, 6V)洗涤所得滤饼。使用真空炉(50℃, 100mmHg)干燥湿滤饼2日以获得590g呈白色固体的化合物4a。

[0459] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 12.01 (br s, 1H), 8.75-8.67 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 3.16 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.25 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

[0460] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的LRMS计算值是242.06,观察值是242.24。

[0461] 实施例3

[0462] 合成化合物5a及6-C1



[0464] 将MeOH(4L)及化合物4a(367.3g, 1500mmol, 98.9质量%)载入20L反应器中。随后添加3L MeOH。随后,添加原甲酸三甲酯(734mL, 6700mmol, 100质量%, 4.5eq.),随后用MeOH(400mL)清洗。载入氯化三甲基硅烷(367mL, 2880mmol, 100质量%, 1.92eq.),随后添加MeOH(200mL)。将反应物加热至49℃内部温度持续12小时。

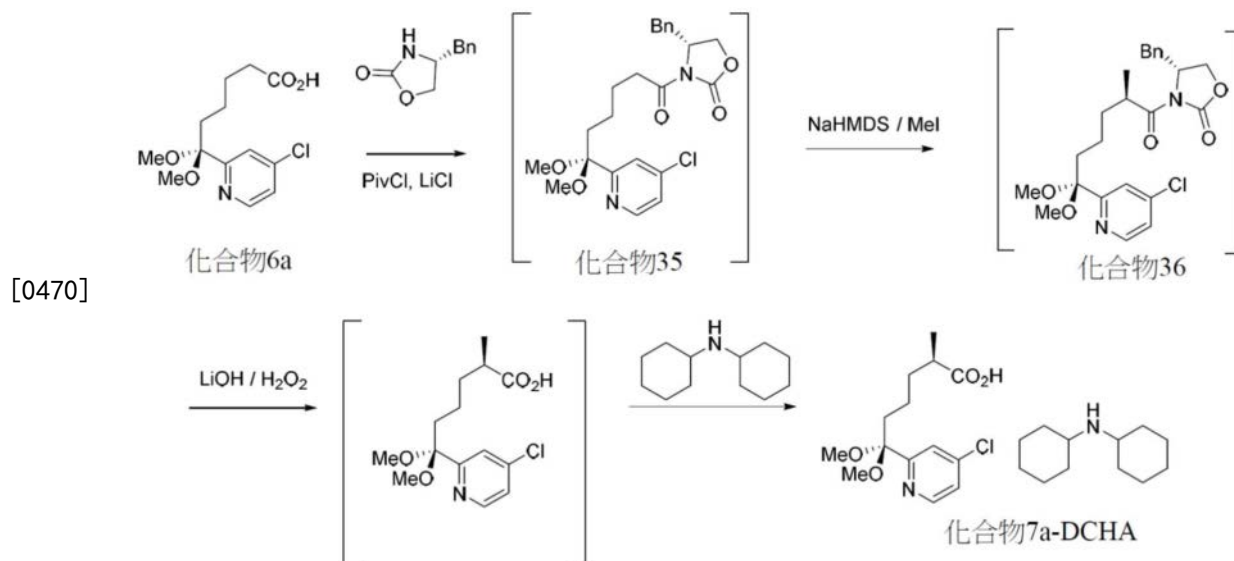
[0465] 将NaOH(10N)1220mL添加至另一20L反应器中,随后添加1620mL H_2O ,且将反应物质冷却至0℃。将含有化合物5a的反应物内含物转移至含有水性NaOH的反应物中。内部温度自5℃提升至22℃。使用700mL MeOH清洗主反应器,且将内含物转移至淬灭反应器中。搅拌反应物4小时。将反应器回暖至20℃的套管温度,搅拌。随后载入MTBE(2570mL)。停止搅拌且收集水性产物富集层且继续推进。随后将2985mL的20wt%柠檬酸添加至搅拌的水相中。当到达5.3的pH时,形成浆液,且随后过滤。获得387.1g呈固体的化合物6-C1(89.6%产率)。

[0466] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (br s, 1H), (8.61 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.02 (br d, $J=16.9\text{Hz}$, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)

[0467] $C_{12}H_{15}ClNO_3^+[M-CH_3O]^+$ 的LRMS计算值是256.07, 观察值是256.24。

[0468] 实施例4

[0469] 合成化合物7a-DCHA



[0471] 将化合物6a (87.88g, 305mmol, 限量试剂) 载入2L化学玻璃反应器中, 随后载入无水THF (1760mL)。蒸馏出THF, 下至10Vol。溶液的KF是<200ppm。添加额外THF (880mL) 以及三乙胺, CAS121-44-8 (106.4mL, 2.5eq)。将溶液冷却至0℃, 且以温度不超过5℃的速率经由添加漏斗添加氯化三甲基乙酰基, CAS 3282-30-2 (44.13g, 1.2eq)。保持30分钟后, 添加氯化锂 (16.16g, 1.2eq)。熟化15分钟后, 一次加载呈固体的手性助剂, CAS 102049-44-7 (64.86g, 1.2eq)。允许浆液在3小时内升温至20℃, 且熟化整夜。随后在真空下蒸馏出THF至800mL的最终体积。载入甲苯 (530mL), 随后载入饱和NH₄Cl水溶液 (270mL) 及水 (270mL)。混合15分钟后, 分离2个相, 且丢弃下层水相。用7wt % NaHCO₃ (270mL) 及水 (270mL) 洗涤有机相。相分离后, 丢弃下层水相。蒸馏有机层, 下至220mL。且随后添加无水THF (1860mL)。使溶液流过0.45微米精细过滤。

[0472] 随后使含有化合物35的溶液冷却至-45℃。且以温度不超过-39℃的速率添加甲基碘化物 (95.4g, 2.2eq), 随后添加1N NaHMDS于THF中 (458mL, 1.5eq)。保持反应物质6小时。随后用一份乙酸溶液 (29.30g, 1.6eq) 于无水THF (88mL) 中中和反应混合物。用14wt % NaCl溶液 (530mL) 洗涤有机反应物质且随后用7.0wt % NaHCO₃溶液 (530mL) 洗涤。洗涤后, 将含有化合物36的有机溶液浓缩至220mL。

[0473] 添加THF (880mL), 且将溶液冷却至0℃。随后添加30wt % H₂O₂溶液 (64.18g, 1.82eq), 随后在10分钟内添加氢氧化锂溶液 (12.42g于110mL水中)。保持6小时后, 获得10wt % 亚硫酸钠溶液 (63.48g, 2.0eq于580mL水中)。使混合物熟化1小时。随后通过蒸馏移除THF直至收集~700mL。

[0474] 随后使用10N NaOH将pH调节至约9.5。添加甲苯 (540mL)。混合双相混合物15分钟, 且随后停止。用360mL饱和NaHCO₃进一步提取分离的有机层。将组合的水性层重载反应器, 且用MTBE (720mL) 提取。丢弃有机层。

[0475] 将含有化合物7a的产物富集水性层重载反应器, 且添加MTBE (900mL)。使用柠檬酸将pH调节至4.4。

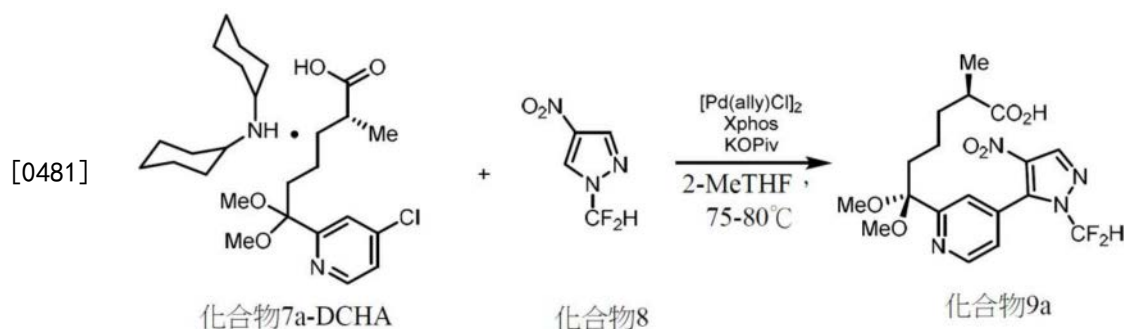
[0476] 通过蒸馏移除MTBE,且基于化合物7a的输入(效价已修正)用MeCN/MTBE 4:1 (6体积)替代。精细过滤所得液流,且用精细过滤剂过滤溶液。随后添加一份二环己基氨(相对于化合物7a,至多1.5eq)。将浆液加热至55℃且保持30分钟。随后将反应物质冷却至0℃。在N₂保护下于布氏漏斗(Buchner funnel)上过滤浆液,用2.0体积的冷却MeCN(0℃)洗涤,在真空下干燥,随后在50℃下于真空炉中保持24小时。获得61g呈白色固体的化合物7a-DCHA(在盐形成步骤中是88.2%,在四个步骤中自化合物6a的总体产率是61.6%。化合物7是化合物7:二环己基氨的1:1.5错合物)。

[0477] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): 8.52 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 2.0Hz, 1H), 3.16 (d, J=3.0Hz, 6H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.33-1.10 (m, 16H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H)。

[0478] C₁₃H₁₇ClNO₃⁺[M-CH₃O]⁺的LRMS计算值是270.09,观察值是270.24。

[0479] 实施例5

[0480] 合成化合物9a



[0482] 将2MeTHF (500mL)、催化剂[Pd(allyl)Cl]₂ (1.57g, 0.05eq)及Xphos (4.48g, 0.055eq.)按顺序加载配备有顶置式搅拌器、热电偶及氮气入口的2L清洁反应器中以在20℃下生成大致均匀的淡黄色溶液。将盐化合物7a-DCHA (98.2g, 1.0eq.)及吡咯化合物8 (32.3g, 1.15eq.)逐份添加至反应器中以生成白色悬浮液。30分钟后,将一份KOPiv (32.3g, 1.3eq.)添加至溶液中,且用冒N₂泡30分钟的2-MeTHF (500mL)清洗反应器。在N₂下,使溶液回流10小时以生成黑色悬浮液。将粗产物冷却至20℃,且用K₃PO₄ (550mL, 20%aq.)淬灭至10.0与10.5之间的pH,分离水性层,且用K₃PO₄-K₂HPO₄缓冲溶液 (800mL, pH 10.2, aq.)洗涤有机层。组合水性层,且过滤以生成黑色溶液。向水溶液中添加2-MeTHF (1300mL)及活性炭 (13.9g, Darco G-60),且在30分钟内逐份使用柠檬酸 (254g, 3.4eq.)使溶液酸化至pH 5-6。在20℃下搅拌悬浮液30分钟。过滤悬浮液,且保留有机层,且在真空下浓缩至300mL,且在80℃下于150毫巴真空下用nBuOH (1000mL)交换溶剂。将所得溶液的浓度调节至170-180mg/mL (500mL, 不超过5%wt 2-MeTHF于溶液中)。在10小时内将此溶液逐渐冷却至0℃,且在0℃下另外保持10小时以生成白色浆液。使浆液滤过Nutsche过滤器,且用nBuOH (100mL)清洗反应器,且用所得悬浮液清洗滤饼。用庚烷 (100mL)清洗滤饼且在炉中干燥(室内真空50℃24小时)。以83%产率获得分离的化合物9a (73.2g, 95wt%)。

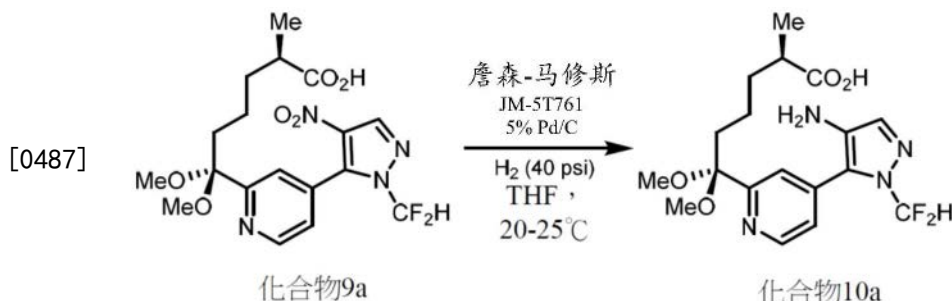
[0483] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.89-8.80 (m, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 7.88-7.52 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.50 (dt, J=3.5, 1.8Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.00-0.84 (m, 5H). ¹³C NMR

(101MHz, DMSO- d_6) δ 177.3, 158.9, 149.5, 139.3, 138.3, 135.0, 132.8, 123.5, 123.0, 110.5 (t, $J=253.9$ Hz, 1C), 103.0, 48.2, 48.2, 38.4, 34.0, 32.9, 20.4, 16.6。

[0484] LRMS, $[M-O\text{Me}]^+ C_{17}H_{19}F_2N_4O_5^+$: 397.36, 397.13。

[0485] 实施例6

[0486] 合成化合物10a



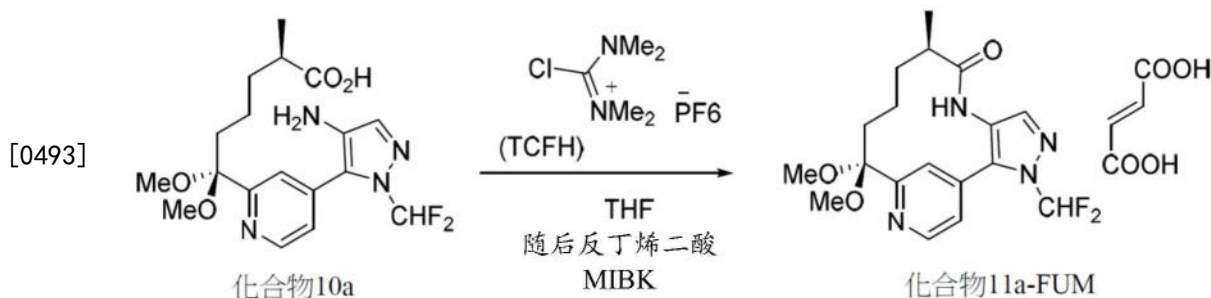
[0488] 将THF (900mL)、Pd/C (4.6g, 10%wt, 0.1eq.) 及化合物9a (46.0g, 1.0eq.) 按顺序加载配备有顶置式搅拌器、热电偶及氮气入口的压力反应器中以在20℃下生成悬浮液。用 N_2 及 H_2 掠过反应器各三次。在 H_2 (40psi) 下, 用力搅拌溶液18小时。自反应器排出粗产物, 且滤过Nutsche过滤器。浓缩THF溶液至澄清油状化合物10a (101g, 40%wt), 产率是95%。取少量样本且彻底浓缩以用于光谱分析。

[0489] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, $J=59.1$ Hz), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)。

[0490] LRMS, $[M+H]^+ C_{18}H_{25}F_2N_4O_4^+$: 399.18。

[0491] 实施例7

[0492] 合成化合物11a-FUM



[0494] 向1L反应器添加600mL THF, 随后载入氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐 (TCFH, 17.1g, 59.7mmol, 98.0质量%, 1.52eq)。使用额外200mL THF清洗反应器中的所有TCFH。向悬浮液添加N,N-二异丙基乙基氨 (14.6mL, 83.7mmol, 100质量%, 2.13eq) 且在室温下搅拌。将化合物10a于THF中的溶液 (44.9g, 39.2mmol, 34.8质量%, 1.00eq) 加载50mL注射器中, 且使用注射器-泵在10小时内将溶液添加至反应器中 (ca. 5毫升/小时速率)。

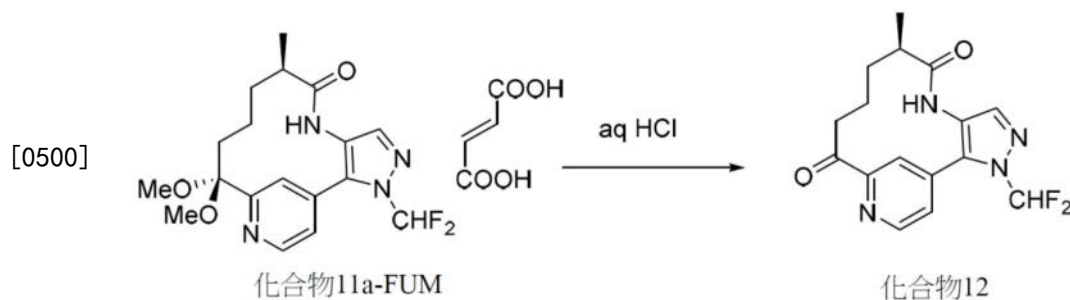
[0495] 将反应液流 (~ 50mL, 相当于1g化合物11a输入) 的溶剂自THF替换为MIBK (~ 20mL)。用aq. K_2HPO_4 (15%, 15mL) 洗涤有机层, 随后添加1.2eq (与输入Compound 11a的mol/mol) 的固态反丁烯二酸。随后在真空下将混合物浓缩至 ~ 8mL。形成经过滤的黄褐色产物浆液, 用MIBK (2mL) 洗涤滤饼, 且随后用庚烷 (2mL) 洗涤, 在真空下干燥。产量 = 1.01g (自化合物11a输入效价修正75.3%)。效价 = 74.2wt%, ee = 97.3%。

[0496] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.31-13.02 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 1H), 0.88 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 0.46 (br s, 1H)

[0497] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2^+[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ 的LRMS计算值是349.15, 观察值是349.08。

[0498] 实施例8

[0499] 合成化合物12



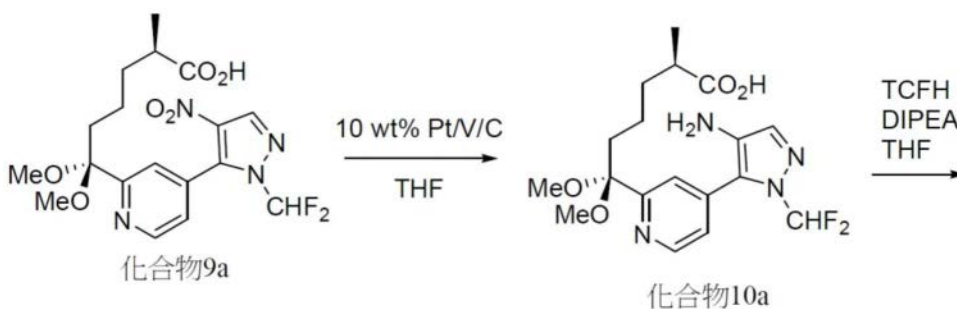
[0501] 向化合物11a-FUM (0.50g, 67wt%, 96ee%) 于水 (5mL) 中的浆液中添加环戊基甲醚 (2.5mL), 随后添加三氟乙酸 (0.23mL, 3.5eq)。将所得混合物加热至45℃持续5小时。随后将混合物冷却至环境温度, 且过滤。用水 (2.5mL) 清洗反应器, 向洗涤的滤饼施加清洗。组合过滤物且使相分离。用HCl水溶液 (0.5N, 2.0mL) 提取所得有机相。使酸性水性提取物与先来自反应的酸性水相组合。通过添加固体 K_3PO_4 (~2g) 将组合的水溶液的pH调节至9-10。搅拌所得混合物2小时, 且过滤。用水 (5mL $\times$ 2) 及MTBE (5mL $\times$ 2) 洗涤过滤的滤饼, 且在真空下干燥, 提供化合物12 (0.25g, 78%, 97.2ee%)。

[0502] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (t, $J=59.7\text{Hz}$, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.82 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.68 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.21 (br s, 3H)。

[0503] LRMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$: 335.18。

[0504] 实施例9

[0505] 可选择地合成化合物12



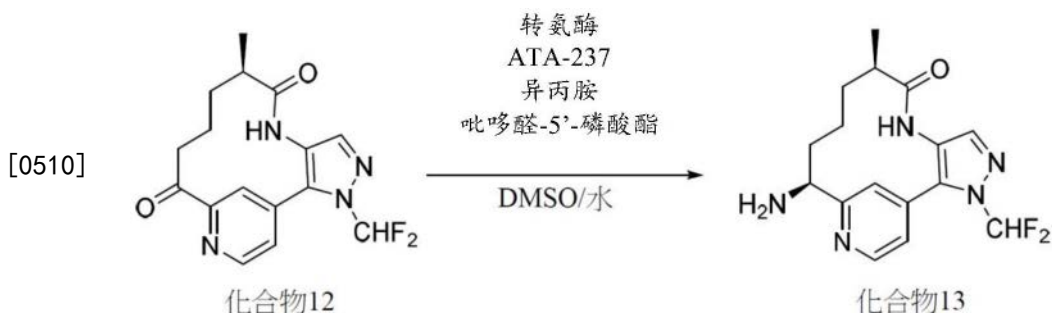
[0506]



[0507] 将化合物9a (75.0g 169mmol)、THF (525mL) 及Pt/V/C (~50%湿润, 10wt%, 7.5g) 添加至加压的1L容器中。用N₂及H₂掠过反应器各三次。在H₂下 (1.5巴), 在20℃下用力搅拌溶液1小时, 随后升温至40℃持续16小时。自反应器排出混合物且过滤, 浓缩所得溶液, 且通过用THF连续蒸馏以共沸方式蒸馏出水。将THF (1.2L) 连续添加至另一反应器中, 随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐 (TCFH, 70g, 1.52eq.) 及N,N二异丙基氨 (103mL, 3.5eq.)。用力搅拌混合物且加热至55℃。在20小时内向此混合物中加入化合物10于THF中的溶液 (~50毫升/小时)。随后浓缩混合物, 且进行溶剂向乙腈的转换以实现约4L/kg化合物11于乙腈中。随后, 载入盐酸水溶液 (3N, 23mL), 且在55℃下加热反应混合物15小时以形成粗制化合物22。将反应物冷却至10℃, 随后载入270mL二氯甲烷、540mL水及盐酸 (10.8N, 71mL)。搅拌1小时后, 使相分离且丢弃底部有机层。在10℃下向水性层添加氢氧化钾 (22.5wt%, ~169mL) 直至pH提高至3.0。在pH 3下搅拌1小时后, 进一步将氢氧化钾 (22.5wt%, ~17mL) 添加至反应物中, 直至pH到达9.5。通过过滤分离化合物12, 用169mL水及114mL EtOH清洗, 且随后干燥。

[0508] 实施例10

[0509] 合成化合物13



[0511] 在反应过程中, 使用具有水循环器以保持35℃的反应温度的125mL夹套式反应器。使用校准的pH稳态将pH控制在7.5且将4M水性异丙基氨载入反应器中。将酮化合物12 (5.0g, 50g/L)、DMSO (30mL, 30%) 及一水合吡哆醛-5-磷酸 (53mg, 最终浓度2.0mM) 载入反应

器中。制备1M盐酸异丙基氨溶液于水中,且将63mL(最终浓度0.7M)载入反应器中。搅拌反应混合物2.0分钟。反应物是均质的。将氨转氨酶ATA-237(0.5g)溶解于4.0mL的1M盐酸异丙基氨溶液中,且添加至反应器中。另外用3.0mL的1M盐酸异丙基氨溶液清洗酶容器,且将其加载相同反应器中。用滴管吸出20 μ L样本,用980 μ L甲醇稀释,形成漩涡,在14000 $\times$ g下离心2.0分钟,滤过0.2 μ M PTFE过滤器且通过HPLC分析以用于转化率及de。8小时后反应停止(99.7%转化率)。

[0512] 将反应混合物酸化至pH 1.3(6N HCl, 3.6mL)。制备硅藻土护垫,且将反应混合物滤过硅藻土。过滤后,用30mL水清洗反应器及硅藻土护垫,且溶液与滤液一同倒出。用130mL 2-甲基四氢呋喃提取反应混合物,且丢弃2-甲基四氢呋喃溶液。用10N氢氧化钠(4.4mL)将水性层的pH提高至10.5。用150mL正丁醇提取水性层(152mL)(有机层的体积是190mL,水性层的体积是105mL)且使层分离。再次用100mL正丁醇提取水性层(105mL),且使水性层与有机层分离(水性层的体积是75mL,有机层的体积是125mL)。

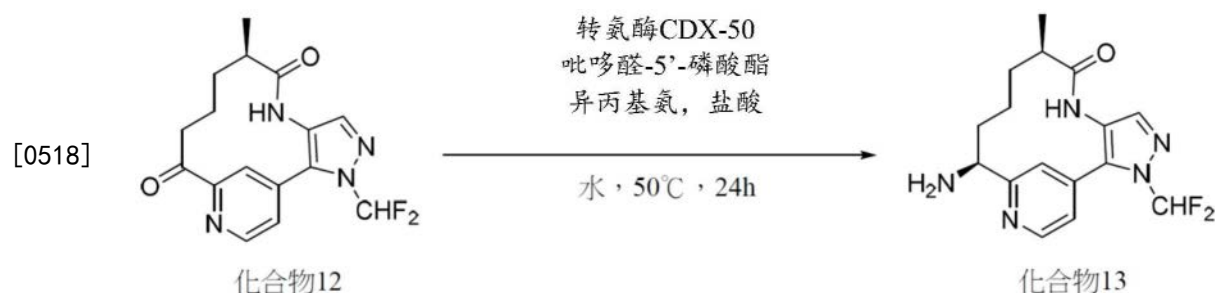
[0513] 倒出有机层,且将溶剂浓缩为40g黏性液体。在4 $^{\circ}$ C下使残余物凝固1小时。将残余物悬浮于240mL MTBE中,且用力搅拌。过滤沉淀物,且丢弃滤液。搅拌沉淀物(6.6g)与50mL水,且将pH提高至8.5。沉淀所需化合物,过滤且用MTBE洗涤。减小滤液体积(15mL),将pH提高至9.0,且过滤沉淀的化合物,且用MTBE洗涤。将两种产物混合,且在35 $^{\circ}$ C下于真空炉中干燥整夜。分离出3.94g呈灰色固体的所需化合物13,产率是78.8%,AP 99.3,de>99.9%,效价97%。

[0514] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.33(s, 1H), 8.76-8.62(m, 1H), 7.94(t, $J_{\text{H-F}}=57.8\text{Hz}$, 1H), 7.84(s, 1H), 7.42-7.33(m, 1H), 7.33-7.24(m, 1H), 4.02-3.86(m, 1H), 2.61-2.52(m, 1H), 2.15(br s, 2H), 1.86-1.66(m, 2H), 1.52-1.33(m, 2H), 1.15-0.95(m, 1H), 0.89-0.73(m, 3H), 0.27-0.06(m, 1H)

[0515] LRMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}^+$: 336.24。

[0516] 实施例11

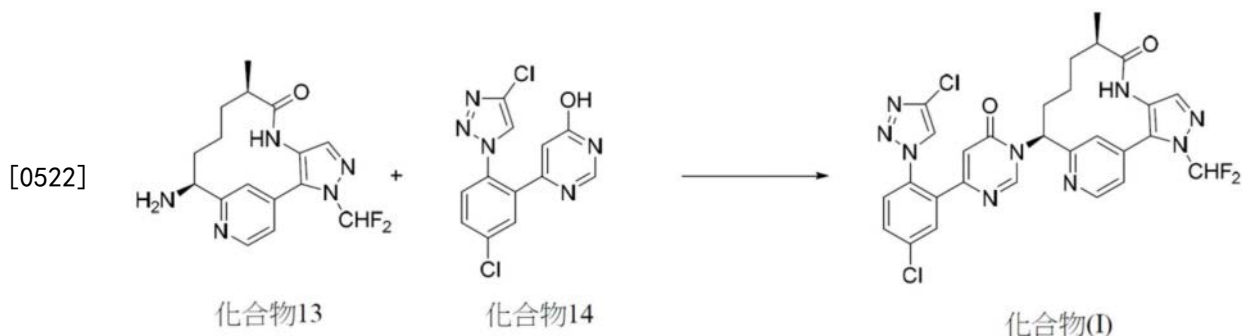
[0517] 可选择地合成化合物13



[0519] 在25 $^{\circ}$ C下于90分钟内将盐酸(12N, 22.6m, 3.35eq.)加入装有139mL水的500mL反应器中。随后添加异丙基氨(4.05eq, 25.88mL)直至pH达到10.5。随后载入化合物12(25g)及吡哆醛-5'-磷酸(0.01g/g, 0.25g), 随后载入转氨酶CDX-50(0.02g/g, 0.50g)。将反应混合物加热至50 $^{\circ}$ C, 且搅拌24小时。加载盐酸(12N, 0.6eq, 4mL)以及1g硅藻土(4wt%)。将反应混合物加热至80 $^{\circ}$ C持续2小时, 随后在过滤及清洗前冷却至20 $^{\circ}$ C。丢弃固体残余物, 且将混合物加热至50 $^{\circ}$ C。随后加入氢氧化钾溶液(10wt%, 65mL, 1.55eq)直至pH达到9.5。随后在3小时内将混合物冷却至20 $^{\circ}$ C。通过过滤分离化合物13, 用水清洗且干燥。

[0520] 实施例12

[0521] 合成化合物(I)



[0523] 向含有化合物14 (0.019g, 0.062mmol)、HATU (33.0mg, 0.087mmol) 于无水ACN (0.5mL) 中的闪烁瓶中添加DBU (15μL, 0.100mmol)。30分钟后, 添加化合物13 (0.021g, 0.062mmol) 的液体于0.5mL CH₃CN及DMF (0.1mL) 中。在室温下搅拌所得溶液2小时, 随后通过反相层析术纯化以生成呈其三氟乙酸盐的化合物(I)。

[0524] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 8.91-8.83 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (t, J=58Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0525] LRMS, [M+H]⁺C₂₈H₂₃Cl₂F₂N₉O₂⁺: 626.09。

[0526] 实施例13

[0527] 制备化合物21

[0528] 如方案3中描述, 可通过以下反应步骤制备化合物7:

[0529] a). 合成化合物16



[0531] 将镁 (8.73g, 359mmol, 1.35eq.) 及I₂的结晶加入1L三颈烧瓶中。在N₂下将无水THF (100mL) 载入反应烧瓶中。通过J-化学温度计监测反应温度。用THF (150mL) 稀释3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷 (65.8g, 356mmol, 1.35eq.) 且载入添加漏斗中。在20℃下将3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷溶液 (20mL) 添加至烧瓶中, 用力搅拌全部淡棕色悬浮液以利用搅拌棒与镁片之间的摩擦引发反应。30分钟后, 淡棕色消失, 且溶液温度上升至45至50℃。随后将反应物温度保持在55至62℃之间, 同时自添加漏斗缓慢添加3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷溶液。1.5小时后, 完成添加, 且将全部溶液保持于60℃下另外持续两小时。将溶液放入水浴中, 且冷却至25℃。将4-氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、化合物15 (53.3g, 264mmol, 1.0eq.) 于THF (150mL) 中载入添加漏斗中。在20分钟内将基质溶液添加至格任亚溶液 (Grignard solution) 中以生成泛红黄色溶液, 将内部温度保持在最高35℃以下。15分钟后, HPLC及TLC均显示反应结束。将水 (20mL) 缓慢添加至粗制混合物中以沉淀出全部棕色胶状固体。将全部粗产物滤过硅藻土护垫, 且用总量100mL的THF洗涤两次。在Na₂SO₄上干燥粗制溶液。在30-

35℃下于真空下浓缩粗产物获得呈黄色油的化合物16。

[0532] 可选:在不纯化的情况下,粗产物有利于下一反应。为了获得光谱:随后使用己烷/EA 1:0至10:1在ISCO纯化系统上纯化粗产物以生成所需产物。

[0533] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=5.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.51 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)。

[0534] LRMS: $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2]^+$, 212.05, 212.10。

[0535] b). 合成化合物18-Et

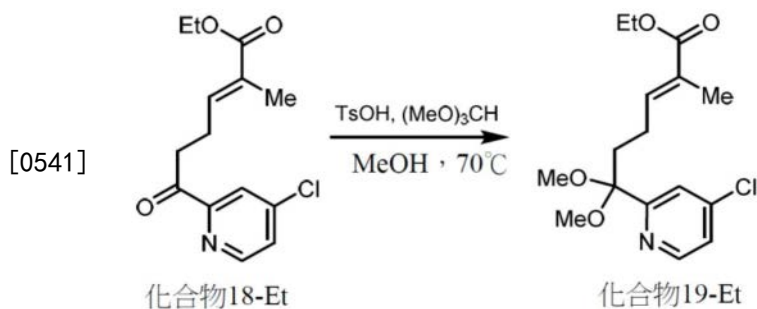


[0537] 在250mL圆底烧瓶中,在20℃下用水(20mL)及THF(80mL)稀释化合物16(7.61g, 38.5mmol, 1eq.)。在室温下向溶液添加三氟乙酸(8.5mL, 110mmol, 2.7eq.)。将溶液迅速升温至50℃。4小时后,溶液变为深棕色,HPLC及TLC显示反应结束。将额外水(60mL)添加至烧瓶中。在25℃下,将碳酸氢钠(9.6g, 114mmol, 2.8eq.)缓慢添加至粗产物中以将介质中和至pH 7。用EtOAc(100mL)提取粗制材料三次,且用卤水(50mL)洗涤组合的有机粗产物一次。用 Na_2SO_4 干燥粗产物。过滤粗产物,且将其浓缩为直接用于下一步骤的深色油。在20℃下将 CH_2Cl_2 (75mL)添加至粗产物中。向含有化合物17的溶液添加一份乙基-2-(三苯基亚磷烷基)丙酸酯(14.2g, 38.2mmol, 0.93eq.)。将反应物保持在20℃下持续8小时。将粗产物浓缩至干燥且用1:1己烷:EtOAc稀释,滤出固体沉淀物,且用MTBE(20mL)洗涤两次。将组合的粗产物浓缩为黑色油,且使用己烷/EA 1:0至5:1在ISCO纯化系统(200g二氧化硅胶)上纯化以生成呈黄色油的所要化合物18-Et(8.21g, 70.3%)。

[0538] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H)。

[0539] LRMS: $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3]^+$, 282.09, 282.21。

[0540] c). 合成化合物19-Et



[0542] 在20℃下向化合物18-Et(9.55g, 33.9mmol, 1.0eq.)添加对甲苯磺酸(2.35g, 13.5mmol, 0.40eq.)、原甲酸三甲酯(24mL, 220mmol, 6.4eq.)及甲醇(95mL)。使溶液回流60

小时。将粗产物冷却至0℃,且添加氢氧化钠(1.7mL,17mmol,0.5eq.)以使介质中和至pH 7。将粗产物蒸发为黏性油,且用MTBE(200mL)稀释。用水及卤水洗涤粗产物一次。在Na₂SO₄上干燥粗产物且过滤。过滤粗产物,且使用己烷/EA 1:0至4:1在ISCO(80g二氧化硅)上掠过以生成化合物19-Et(8.1g,73%产率)及乙基(E)-6-(4-氯-2-吡啶基)-2-甲基-6-氧代基-己-2-酸酯(1.2g,13%)。

[0543] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.50(d,J=4.0Hz,1H),7.63(d,J=0.8Hz,1H),7.17(dd,J=0.8及4.0Hz,1H),6.45(dt,J=8.0及0.4Hz,1H),4.06(q,J=7.8Hz,2H),3.12(s,6H),2.22-2.11(m,2H),1.85-1.73(m,2H),1.61(s,3H),1.19(t,J=7.8Hz,3H)。

[0544] LRMS:[C₁₆H₂₂ClNO₄-OCH₃]⁺,297.11,297.10。

[0545] d).合成化合物20

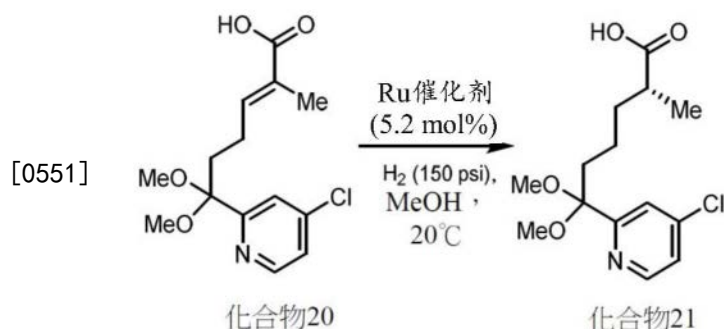


[0547] 在20℃下于乙醇(10mL)中稀释淡黄色油化合物19-Et(1.14g,3.48mmol,1.0eq.)。在室温下向上文溶液中添加氢氧化钠(2mol/L)于水(2mL,4mmol,1.1eq.)中。将溶液加热至60℃持续12小时。将HCl(1mol/L)(4mL)添加至粗产物中,且蒸发全部粗产物以生成白色膏状物。随后将饱和水性NH₄Cl(20mL)添加至粗产物中,且用2-甲基THF(10mL)提取两次。在Na₂SO₄上干燥粗产物且过滤,浓缩以生成粉色粗产物。过滤粗产物,且使用己烷/EA 1:0至2:1在ISCO(8g二氧化硅)上掠过以生成呈白色晶体的化合物20(1.05g,100%)。

[0548] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.61(s,1H),7.73(s,1H),7.28(s,1H),6.80-6.65(m,1H),3.21(s,6H),2.29-2.20(m,2H),1.95-1.85(m,2H),1.70(s,3H)。

[0549] LRMS:[C₁₄H₁₇ClNO₄-OCH₃]⁺,268.08,268.18。

[0550] e).合成化合物21



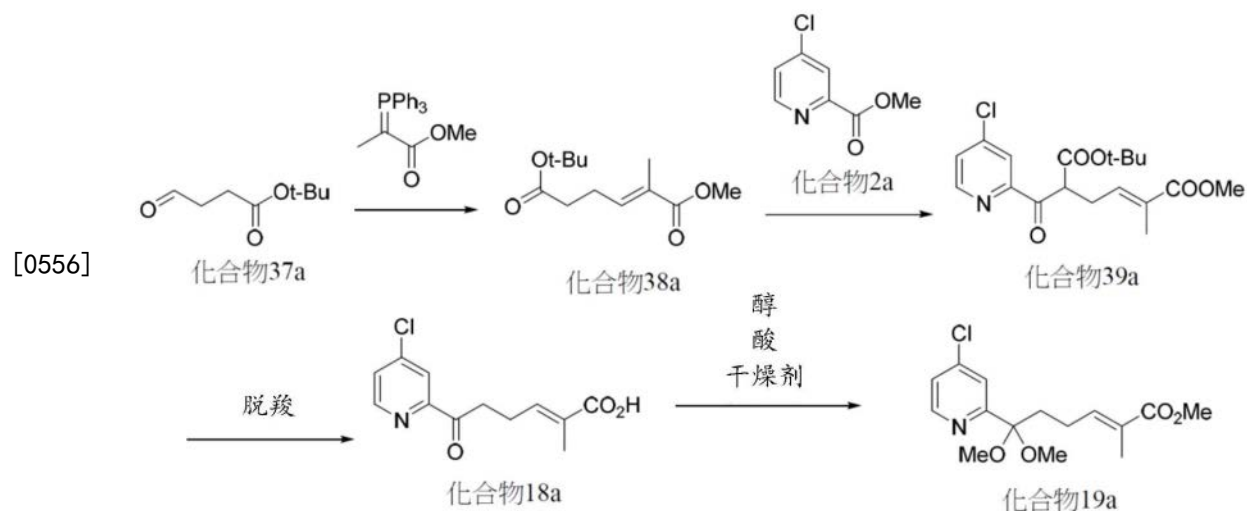
[0552] 将化合物20(632mg,2.11mmol,1.0eq.)及加压反应器放入手套箱中。随后,向手套箱中添加催化剂二乙酰基[(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基]钌(II)(95mg,0.109mmol,5.2mmol%)及甲醇(5mL),且将小瓶放入反应器中且密封。将反应器置于氢化架上且用氢气掠过数次。在室温下于150psi H₂下进行反应。12小时后,自反应器中取出反应物,且溶液变为泛红的黑色。TLC及LCMS显示反应结束。在浓缩粗产物后,将粗产物置于具有

己烷/EA 1:0至1:1的ISCO(二氧化硅,8g)上以生成呈棕色固体的所需产物化合物21(0.63g,99%)。手性HPLC确定所需产物的92%ee。

[0553] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=5.2$ and 1.8Hz , 1H), 3.17(s, 6H), 2.39-2.31(m, 1H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.35-1.20(m, 1H), 1.07(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.98-0.90(m, 1H)。

[0554] LRMS: $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4-\text{OCH}_3]^+$, 270.18, 270.19。

[0555] 实施例14



[0557] 将化合物37a(2.8g)及2-(三苯基-15-亚磷酰基)丙酸甲酯(11g)溶解于DCM(100mL)中,且在室温下搅拌4小时。完成转化后,在低压下移除溶剂,且通过二氧化硅胶层析术纯化获得的残余物以产生6.9g所需化合物38a。

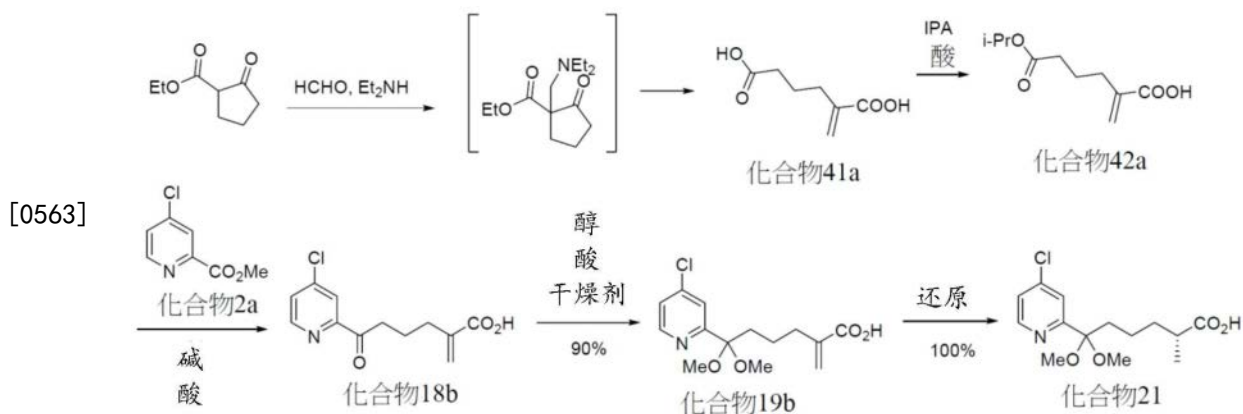
[0558] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 6.69ppm, (1H, m); 3.72ppm (3H, s), 2.45-2.41 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.43 (9H, s)。

[0559] 将化合物38a(3g)及化合物2a(3.4g)溶解于THF(30mL)中,且将反应混合物冷却至 -10°C 。随后逐滴添加LiHMDS(29mL, 2.207eq)。完成转化后,用饱和 NH_4Cl (150mL)淬灭反应混合物,且进一步用EtOAc(250mL*2)提取。在 Na_2SO_4 上干燥有机层,过滤且浓缩。将获得的粗制化合物39a(11g)溶解于ACN(220mL)、水(110mL)及甲磺酸(100.5g, 34.967eq)中。使反应物升温至 65°C 直至完成转化。冷却至室温后,用浓缩NaOH溶液将pH调节至5-7。用EtOAc(500mL*2)提取有机层,在 Na_2SO_4 上干燥,且过滤以提供化合物18a(10.8g)。

[0560] 将获得的化合物18a溶解于TMSCl(24.4g, 4.928eq)、原甲酸三甲酯(3.39g, 8.064eq)及MeOH(200mL)中。使反应混合物升温至 $45-50^\circ\text{C}$,且搅拌整夜。冷却至室温后,用饱和 NaHCO_3 溶液(200mL)中和反应混合物。用DCM(3*400mL)提取水性层,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤且在低压下还原。使用石油醚/EtOAc(50:1至3:1)在二氧化硅胶上通过管柱层析术纯化获得的残余物以提供化合物19a(10.4g)。

[0561] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 8.56ppm (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70ppm (1H, s), 7.24ppm (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 6.52ppm (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 3.68ppm (3H, s), 3.18ppm (6H, s), 3.24-3.20 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m)。

[0562] 实施例15



[0564] 在氮气下将多聚甲醛 (1.44g, 1.5eq) 载入反应器中, 随后载入 MeOH (25ml, 5vol), 接着载入 2-氧代基环戊烷-1-羧酸乙酯 (5g, 1eq) 且最后载入二乙氨 (7.02ml, 2.1eq)。在 20-25℃ 下搅拌反应混合物至少 3.5 小时。完成转化后, 载入氢氧化钠 (6M, 26.6ml, 5eq), 且在 20-25℃ 下搅拌至少 2 小时直至完成转化。在真空下蒸馏出 MeOH。随后将 MTBE (25ml, 5vol) 加载反应混合物中, 且搅拌 10 分钟。可确定各层, 随后排出且丢弃上层有机层。将 6M HCl 水溶液添加至下层水性层至 pH2。加载 EtOAc (25ml, 5vol), 且搅拌反应混合物至少 10 分钟。相分离后, 用水洗涤。将有机层浓缩至干燥以生成化合物 41a, 在室温下将化合物 41a 直接溶解于 iPrOH (50mL, 10vol.) 及 H₂SO₄ (1eq.) 中, 且搅拌 72 小时。用 20% aq. K₂HPO₄ 将反应混合物的 pH 调节至 7.3。相分离后, 用 20% aq. K₂HPO₄ (10vol.) 稀释 iPrOH 层, 且用甲苯洗涤。最后, 用 2M H₂SO₄ 将水性层的 pH 调节至 4.7。用甲苯提取所需化合物 42a, 且在低压下移除溶剂后进行分离。

[0565] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.33ppm (1H, s); 6.69 (1H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 2.37-2.29 (4H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 1.24 (6H, d=4Hz)。

[0566] 在 20-25℃ 下将 4-氯吡啶甲酸甲酯 (0.86g, 1eq) 载入氮气掠过的 3 颈烧瓶中, 随后在 20-25℃ 下载入化合物 42a (1g, 1eq) 且在 20-25℃ 下载入 THF (10mL, 10vol)。冷却至 -30℃ 后, 在 30 分钟内, 保持温度 ≤ -25℃, 逐滴加载 1M LiHMDS 于 THF (12.49mL, 2.5eq) 中, 且在 -20℃ 下搅拌至少 1 小时。完全转化后, 保持 T < -10℃, 逐滴添加乙酸 (0.9mL, 3eq), 且反应混合物可升温至 RT。添加 EtOAc (50mL, 50vol), 且用水及卤水洗涤有机层。在低压下浓缩后, 缓慢添加水溶液 (15mL, 15vol) 及硫酸 (6.7mL, 25eq)。随后将反应混合物加热至 65℃, 在 65℃ 下保持至少 17 小时。将反应混合物冷却至 20-25℃。完成转化后, 用水 (10mL, 10vol) 稀释反应混合物, 且用 33% 氢氧化铵中和至 pH4。收集呈固体的化合物 18b 且干燥。

[0567] ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ8.7ppm (1H), 7.9ppm (1H), 7.8ppm (1H), 6.0ppm (1H), 5.6ppm (1H), 3.1ppm (2H), 2.3ppm (2H), 1.8ppm (2H)。

[0568] 将化合物 18b (5g) 溶解于 TMOF (4eq)、H₂SO₄ (1.1eq)、MeOH (4vol) 中, 且在 50℃ 下搅拌整夜。完成转化后, 添加 NaOH (6.4M, 8eq) 且搅拌 2 小时。在低压下蒸馏 MeOH 后, 将 DCM 添加至反应混合物中, 且使用 30% aq 柠檬酸将 pH 调节至 5。提取 DCM 后, 水洗, 将有机层浓缩至干燥。将获得的残余物溶解于 MeCN (2.5vol) 中, 且加热至 45℃。将反应物缓慢冷却至 0℃, 且搅拌 1 小时。最后, 以 2.5vol 份数添加水 (10vol)。过滤且洗涤滤饼后, 获得呈固体的化合物 19b, 产率是 88%。

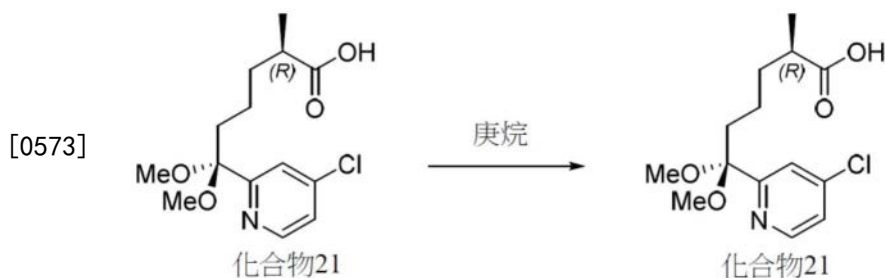
[0569] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.6ppm (1H), 7.8ppm (1H), 7.6ppm (1H), 7.2ppm (1H),

5.5ppm(1H), 3.2ppm(6H), 2.2ppm(2H), 2.1ppm(2H), 1.1ppm(2H)。

[0570] 将[RuCl(异丙基甲苯)((R)-H8-binap)]Cl(0.0003mmol)于DCM储备溶液(100 μ L)中添加至5mL配备有磁性搅拌器的小瓶中。随后,添加化合物19b(0.075mmol)作为MeOH/DCM 3/1的储备溶液(1mL),接着添加TEA(0.375mmol)。将小瓶加盖,且转移至B48平行反应器中。在H₂氛围下(40巴)于25℃下进行反应整夜(ca.16小时)。通过HPLC分析反应物,提供所需化合物21。

[0571] 实施例16

[0572] 使化合物21结晶

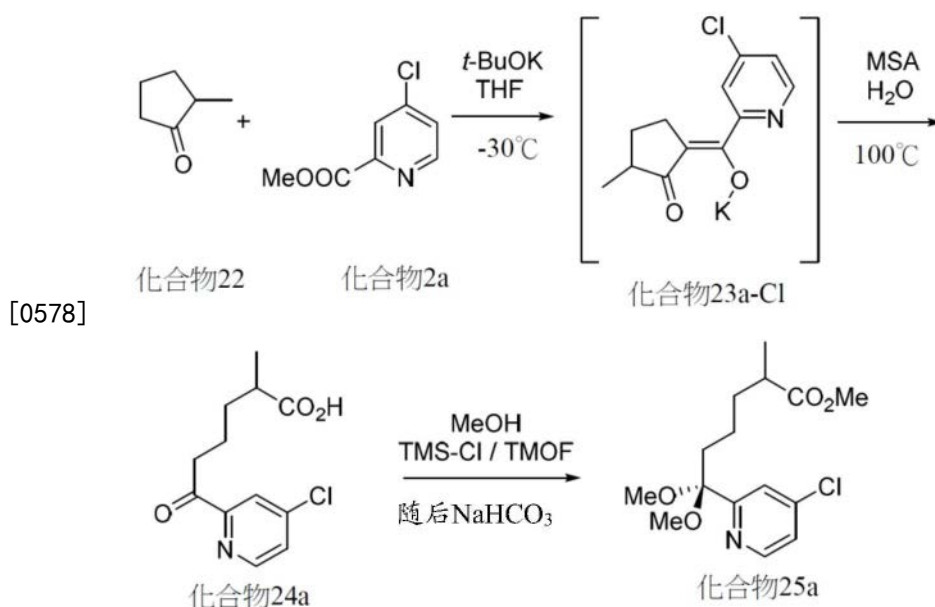


[0574] 将粗制化合物21(1.0g)悬浮于25-30mL庚烷中,且搅拌至40℃至澄清溶液。冷却至35℃后,接种反应混合物,且搅拌混合物2-4小时,且随后在8-10小时内冷却至-5℃。在-5℃下保持6-10小时后,过滤滤饼,洗涤,在30℃下于炉中干燥。mp:64℃。

[0575] 实施例17

[0576] 合成化合物27的酶方法

[0577] a).合成化合物24a及25a



[0579] 在-30℃下,将叔丁氧化钾(1mol/L)于THF(1200g,1330mmol,1mol/L)中添加至2-甲基环戊酮、化合物22(93.30g,931.7mmol,98质量%)、化合物2a(158.02g,902.55mmol,98质量%)的混合物浆液中。在-24至30℃之间搅拌所得黄色浆液1小时。将硫酸(13.14mol/L)于水(92g,660.2mmol,13.14mol/L)中及水(800g,44407.9mmol,100质量%)载入另一4L反应器中,且预冷却至0℃。将含有化合物23a-Cl的黄色浆液倒入冷却酸溶液中,且产生浆液。在真空下(115毫巴)使用设为45℃的套管在15℃下蒸馏出THF。将500mL水添加至浆液(~

1L) 中。收集沉淀的固体,且丢弃水溶液。将收集的固体重载至反应器中,同时载入320mL MSA及1L水。将浆液加热至65℃,且所有固体在60分钟后均溶解。在65℃下保持深色溶液3小时,随后将其冷却至室温,接着冷却至0℃。形成浆液且过滤。收集化合物24a且在室温下干燥,获得总量139.8g的灰棕色固体。将滤液重载至反应器中,且用28wt % NH₄OH将pH调节至5.1。在pH调节期间形成固体,且在室温下过滤。获得额外41g灰色固体的化合物24a。

[0580] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.07 (1H, s), 8.70 (d, J=5.31Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.94, 1.77Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.18, 2.15Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.82Hz, 3H)。

[0581] LRMS: [C₁₂H₁₄ClNO₃+H]⁺, 258.24, 256.25。

[0582] 随后将178.27g化合物24a载入2L反应器中,接着载入3.4L MeOH、380mL TMOF、210mL TMSCl。将混合物加热至49℃,套管设为57℃。在50℃下另外保持4小时后,将深色溶液冷却至10℃,且随后载入NaHCO₃ (2.6L饱和) 溶液于20L反应器中,总体积6.5L。

[0583] 在真空下于35℃下使用套管蒸馏出大部分MeOH溶剂至3.3L体积。随后添加2L MTBE。使有机层与水性层分离,且浓缩以提供207g呈有色液体的化合物25a。

[0584] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.60 (d, J=5.05Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.31, 2.02Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (br s, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.93 (d, J=7.07Hz, 3H), 0.79 (m, 2H)。

[0585] LRMS: [C₁₅H₂₂ClNO₄-OCH₃]⁺, 284.76。

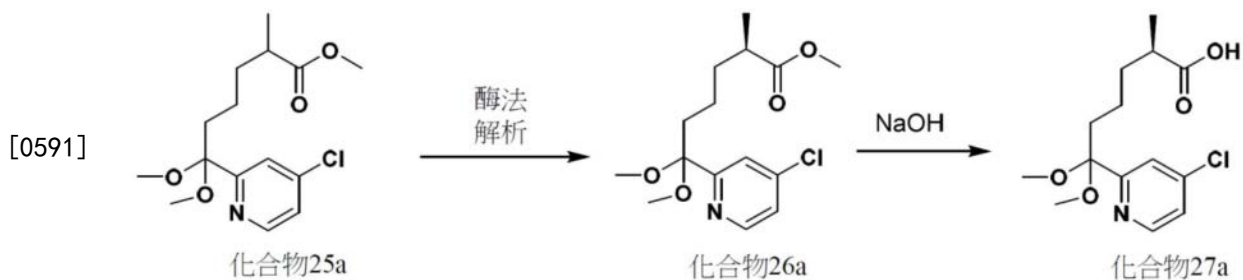
[0586] 公斤级批材

[0587] 在0℃下于5小时内于N₂下将叔丁氧化钾(258kg, 0.73X, 1.1eq.) 逐份添加至2-甲基环戊酮、化合物22(235kg, 0.66X, 1.16eq.) 及化合物2a(354kg, 1.0X) 于2-Me-THF(2103L, 5.1X, 5.9V) 中的混合物中。2小时后,在0℃下于4小时内用水(2839kg, 8X, 8V; 预冷却至3-8℃) 淬灭反应混合物。分离水性层,且在0℃下用甲苯(3003L, 2613kg, 7.4X, 8.5V) 洗涤。在0℃下于5.5小时内通过加入5% H₂SO₄水溶液(1970kg, 5.6X, 0.49eq.) 将pH调节至7.0-9.0(8.68),随后在0℃下于2小时内通过加入0.5% H₂SO₄溶液(611kg, 1.7X, 0.02eq.) 进一步将pH调节至4.0-6.0(4.92)。在0℃下搅拌混合物30分钟,随后通过离心过滤且用水(1495kg, 4.2X, 4.2V) 清洗以获得565kg化合物23的湿润固体。

[0588] 将化合物23(7.60kg, 正确含量测定=7.50g, 32.37mmol) 添加至含有MSA(7.60kg, 79.08mol)、H₂O(90.00g, 90ml) 及ACN(29.25kg, 37L) 的反应混合物中。将反应混合物加热至68℃且搅拌5小时。将反应混合物冷却至20℃,随后将25%氨溶液(5.50kg) 逐份加入反应混合物中且搅拌1小时。在30分钟内将2.5%氨溶液(1.50g) 逐份加入至反应混合物中至pH4.8。将反应混合物加热至43℃持续8小时,随后过滤以获得40kg化合物24a。

[0589] 在370L MeOH中将37.0kg化合物24a与3.0eq CH(OMe)₃及2.0eq TMSCl混合。在30-35℃下搅拌混合物24小时后,将反应混合物冷却至20-25℃,且在20-30℃下通过2.2eq TEA淬灭。随后,在低于40℃下于真空下将反应混合物浓缩至100L。将370L MTBE及300L H₂O添加至残余物中。相分离后,收集有机层。且使用200L H₂O洗涤有机相。在低于40℃下于真空下将有机相浓缩至70L。随后将1V DMSO添加至残余物中,且在低于40℃下于真空下将混合物浓缩至70L以获得86.4kg化合物25a的浓缩DMSO溶液。

[0590] b). 二甲氧基甲酯的酶法解析:



[0592] 在反应过程中,使用具有将反应温度保持在35℃的水循环器的带套250mL反应器。校准的pH状态用于将pH保持在7.0。将5.0g化合物25a、4.0ml (2%) DMSO及180ml磷酸钠缓冲液 (0.1M, pH 7.0) 载入250mL反应器中。连续供应5N氢氧化钠用于将反应保持在pH7.0。将脂酶MH Amano 10SD 1.0g溶解于10mL相同缓冲液中,且将其添加至反应器中。使用另外6.0mL缓冲液清洗酶容器,且将其加载相同反应器中。用滴管吸出样本 (80μL),用1.920mL甲醇稀释,形成漩涡,离心2分钟,过滤且通过非手性及手性HPLC分析。23小时后反应停止,且通过使用10N氢氧化钠将pH提高至8.2。用200mL乙酸乙酯提取反应物。将全部二甲氧基甲酯提取至有机层中。再次用pH8.5的钠钾缓冲液 (2×50mL) 提取有机层以移除酸。用卤水 (50mL)、水 (50mL) 洗涤有机层,且在无水硫酸钠上干燥。过滤溶液,在真空下移除溶剂且在真空炉中干燥残余物整夜。分离1.88g呈泛棕色液体的化合物26a,产率37.6%, ee 98.7%。

[0593] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.31 (sxt, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.94 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.74 (m, 2H)。

[0594] LRMS: $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4 - \text{OCH}_3]^+$, 284.2/286.1。

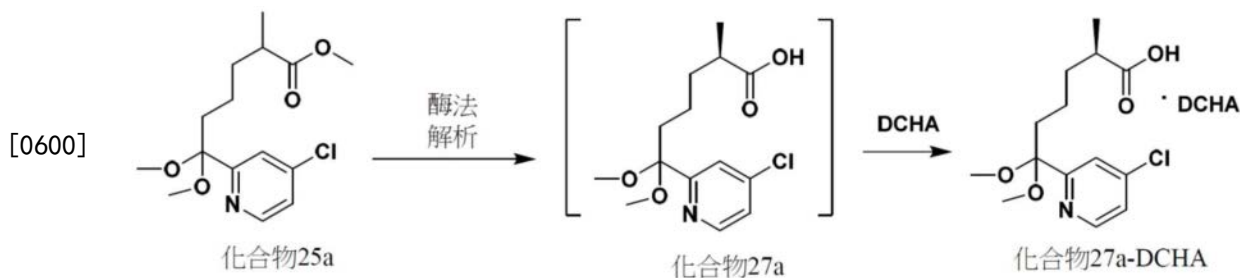
[0595] c). 水解化合物26a以生成化合物27a:

[0596] 将化合物26a (1.0g)、甲醇 (20mL)、水 (5.0mL) 及500μL (0.2g) 的10N氢氧化钠载入反应瓶中。在室温下搅拌反应物5小时。取出样本 (30μL),用甲醇 (970μL) 稀释,形成漩涡,过滤且通过HPLC分析。大部分反应 (~98%转化) 在<2小时内停止,且在水解期间未观测到消旋作用。将反应混合物浓缩为油,用20mL水稀释 (pH 12.7)。用MTBE (2×50mL) 提取反应混合物,且丢弃MTBE。冷却水性层,且用850μL的6N HCl将其酸化至pH 3.8。用MTBE (2×50mL) 提取水性层,用卤水 (25mL) 及水 (2×25mL) 洗涤MTBE溶液。在无水硫酸钠上干燥MTBE溶液,过滤,移除溶剂,且在真空炉中干燥残余物整夜。分离940mg呈黏性黄色液体的化合物27a,产率98.3%, AP 97且 ee 98%。

[0597] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.60 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.18 (sxt, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J=10.6, 5.8\text{Hz}$, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.87-0.75 (m, 2H)。

[0598] LRMS: $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4]^-$, 300.1。

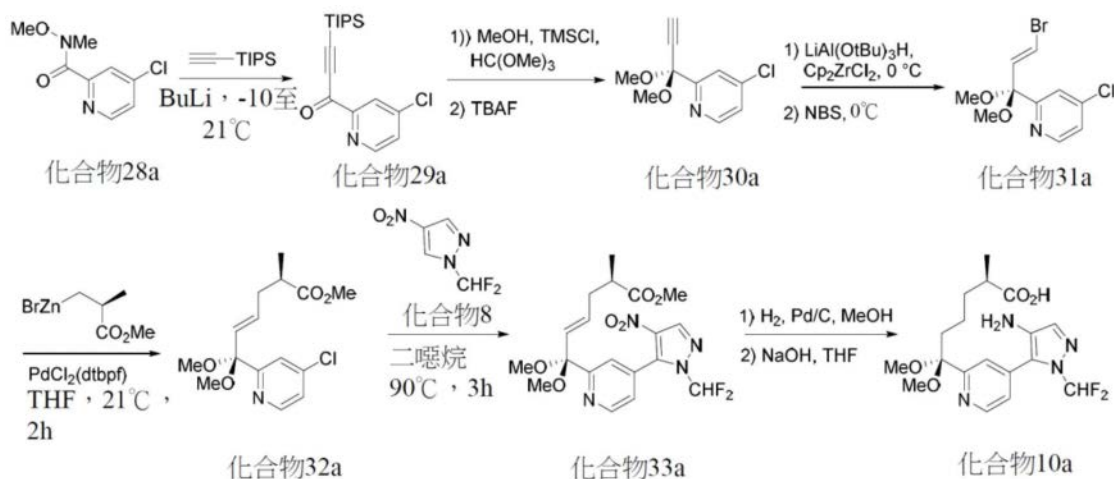
[0599] 可选择的酶法解析



[0601] 在20-25℃下,将13.5L托利斯缓冲液0.1M及50mM $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 与2.5w%酶(Almac水解酶L90酶,亦称为AL-L90,可商购自ALMAC Group Ltd.,Craigavon,Northern Ireland,UK)混合。将混合物的pH调整至7.2-7.8。将混合物加热至38-42℃,且将pH保持在7.2-7.8。在38-42℃下将一份1.5kg化合物25a于1.5L DMSO中的溶液添加至混合物中。22小时后,转化率是49%。将反应混合物冷却至5℃,且将混合物保持在0-10℃持续16小时。发展:在0-10℃下将9L CAN添加至反应混合物中。随后,通过20% K_2CO_3 将pH调节至10.0,且将0.25×硅藻土添加至混合物中。搅拌20-30分钟后,过滤反应混合物,且用3L MTBE及3L水清洗滤饼。收集滤液,且将15L MTBE添加至混合物中以进行相分离。用15L水洗涤有机层两次。组合水相,且通过20%柠檬酸调节pH=5.5。将15L MTBE添加至混合物中以进行相分离。随后通过20%柠檬酸调节水性层,使其pH=5.5,且再次使用15L MTBE进行相分离。组合有机相,且用15L方法水洗涤。收集有机相,且过滤以移除水性层。随后将有机相浓缩至4.5L。使用15L MTBE进行两次共沸蒸馏至4.5L。将7.5L MTBE及3L ACN添加至残余物中以形成盐。盐形成:将混合物加热至50-55℃,且在50-55℃下将DCHA (0.75eq)添加至混合物中。在50-55℃下搅拌1小时后,以10℃/小时冷却反应混合物。在38.2℃下将1.8%晶种添加至混合物中。缓慢沉淀出白色固体。在38℃下保持3小时后,继续以10℃/小时冷却混合物。在0-5℃下保持10小时后,过滤混合物。使用1.5L预冷却ACN清洗滤饼。干燥38小时后,获得1.245kg化合物27a-DCHA白色固体,其具有99.3%纯度、99.4% ee及43.61%分离的产率。

[0602] 实施例18

[0603] 合成化合物10



[0605] a). 合成化合物29a

[0606] 在-10℃下将正丁基锂(2.5mol/L)于己烷(22mL, 55.0mmol, 2.50mol/L)中缓慢添加至(三异丙基硅烷基)乙炔(10.5g, 57.6mmol, 100质量%)于THF(60mL)中的溶液中。添加

后,将混合物升温至21℃。随后在21℃下添加化合物28a (10.0g, 49.8mmol, 100质量%) 于THF (35mL) 中的溶液中。1小时后,HPLC分析显示剩余8%酰胺起始材料。随后添加双(三甲基硅烷基) 酰胺锂 (1M于THF中, 8mL)。1小时后,HPLC分析显示反应完成。将混合物冷却至0-5℃,且在5-15℃下将其添加至15%水性柠檬酸 (500g) 与庚烷 (0.6L) 的混合物中。用3%水性柠檬酸 (200mL) 及水 (0.2L) 洗涤有机层,在MgSO₄上干燥,且浓缩以生成15.8g呈橙色油的化合物29a,产率是98.5%。

[0607] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ8.68 (1H, d, J = 4.5Hz) , 8.15 (1H, s) , 7.50 (1H, d, J = 4.5Hz) , 1.25-1.05 (21H, m) 。

[0608] LRMS: [C₁₇H₂₄ClNOSi+H]⁺, 322.23/324.11。

[0609] b). 合成化合物30a

[0610] 在21℃下将原甲酸三甲酯 (2.0mL, 18mmol) 添加至化合物29a (3.00g, 9.32mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液中,随后添加氯三甲基硅烷 (3.0mL, 24mmol)。随后在60℃下加热混合物。1小时后,HPLC分析显示起始材料消耗完。将混合物冷却至21℃,且将其添加至己烷 (200mL) 及NaHCO₃ (15g) /Na₂CO₃ (5g) 水溶液于水 (200mL) 中的混合物中。随后在MgSO₄上干燥分离的有机相,且浓缩以生成3.45g呈橙色油的[3-(4-氯-2-吡啶基)-3,3-二甲氧基-丙-1-炔基]-三异丙基-硅烷 (3.45g, 9.38mmol, 100%产率)。粗制中间体用于后续在不进一步纯化的情况下使TIPS去保护基。

[0611] 在21℃下,将1M氟化四丁基铵于THF (12mL, 12.0mmol, 1.00mol/L) 中添加至[3-(4-氯-2-吡啶基)-3,3-二甲氧基-丙-1-炔基]-三异丙基-硅烷 (3.20g, 8.70mmol, 100质量%) 于2-MeTHF (10mL) 及TBME (10mL) 中的溶液中。10分钟后,HPLC分析显示起始材料消耗完。将深色混合物添加至TBME (0.2L) 与K₂HPO₄/K₃PO₄ (20g/5g于130mL水中) 的水溶液的混合物中。在MgSO₄上干燥分离的有机相,且浓缩。通过管柱层析术 (20至60% EtOAc/庚烷; Rf 0.39于50% EtOAc/庚烷中) 纯化所得残余物以生成1.65g呈淡色固体的化合物30a,产率是90%。

[0612] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ8.61 (1H, d, J = 5.0Hz) , 7.75 (1H, s) , 7.32 (1H, d, J = 5.0Hz) , 3.37 (6H, s) , 2.74 (1H, s) 。

[0613] LRMS: [C₁₀H₁₀ClNO₂-OCH₃]⁺, 180.25/182.06。

[0614] c). 合成化合物31a

[0615] 在7至15℃下将三-叔丁氧基铝氢化锂 (1mol/L) 于THF (71mL, 71mmol, 1mol/L) 中添加至二氯化双(环戊二烯基) 锆 (20.7g, 70.9mmol, 99质量%) 于THF (200mL) 中的溶液中,且在0-5℃下搅拌1小时。随后在0-5℃下添加化合物30a (12.5g, 59.1mmol, 100质量%)。在5-10℃下混合10分钟后,将混合物升温至21℃,且在该温度下搅拌0.5小时。随后将深棕色溶液混合物冷却至0-5℃,且添加两份 (第一次6g,随后5g) 呈固体的NBS (11g, 61.8mmol, 100质量%)。

[0616] 在5-10℃下搅拌2小时后,将反应混合物添加至EtOAc/庚烷 (180mL/60mL) 与15% NH₄Cl水溶液 (250mL) 的混合物中。在硅藻土床上过滤所得浆液,且用EtOAc (30mL × 2) 清洗生产线。自组合的滤液中移除水相。用5% K₂HPO₄水溶液洗涤所得有机相,在MgSO₄上干燥,且浓缩。通过管柱层析术 (0-30% EtOAc/庚烷; 产物的Rf 0.4于30% EtOAc/庚烷中) 纯化残余物以生成13.2g呈灰色固体的化合物31a (13.2g, 45.1mmol, 76.4%产率)。

[0617] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ8.57 (1H, d, J = 5.2Hz) , 7.67 (1H, s) , 7.26 (1H, d, J =

5.2Hz), 6.78 (1H, d, J=13.5Hz), 6.11 (1H, d, J=13.5Hz), 3.24 (6H, s)。

[0618] LRMS: $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2\text{-OCH}_3\text{-Br}]^+$, 182.09/184.22。

[0619] d). 合成化合物32a

[0620] 在5-10℃下, 将溴化(S)-(-)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代基丙基锌(0.5mol/L)于THF(94mL, 47mmol, 0.50M)中载入化合物31a(12.0g, 41.0mmol, 100质量%)于THF(50mL)中的溶液中。通过用N₂吹泡3分钟使混合物脱气。随后在5-10℃下添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钡(0.68g, 1.03mmol, 100质量%)。通过用N₂吹泡5分钟使所得混合物脱气。在5℃下保持15分钟后, 使深色溶液升温至21℃。16小时后, 将TBME(150mL)添加至反应混合物中, 随后添加NH₄Cl水溶液(25%, 200g)。在MgSO₄上干燥深色有机相, 且浓缩。通过管柱层析术(5-60% EtOAc/庚烷; Rf 0.28于1:1EtOAc/庚烷中)纯化所得残余物以生成呈橙色油的化合物32a(11.7g, 37.3mmol, 100质量%, 90.9%产率)。

[0621] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.65 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=5.2Hz), 5.98 (1H, dt, J=15.6, 7.3Hz), 5.45 (1H, d, J=15.6Hz), 3.62 (3H, s), 3.21 (6H, s), 2.63-2.52 (1H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 1.13 (3H, d, J=7.0Hz)。

[0622] LRMS: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 282.19/284.23。

[0623] e). 合成化合物33a

[0624] 准备催化: 将二乙酰氧基钯(440mg, 1.960mmol)及双(1-金刚烷基)-丁基-膦(708mg, 1.975mmol)添加至12mL二噁烷中。通过用N₂吹泡0.5h使混合物脱气。将化合物32a(6.2g, 20mmol, 100质量%)、化合物8(4.0g, 25mmol)、特戊酸(1.1g, 11mmol, 100质量%)、碳酸钾(8.1g, 59mmol)混合于60mL二噁烷中, 且通过用N₂吹泡0.5h使所得混合物脱气。随后将上文预混合且脱气的催化剂转移至包括基质的混合物中。通过用N₂吹泡0.5h使所得混合物脱气, 随后在90℃下加热, 且在该温度下保持3小时, 随后冷却至21℃。过滤所得混合物, 且用TBME(25mL)清洗生产线。浓缩合并的滤液。通过管柱层析术(Rf 0.36于60% EtOAc/庚烷中; 10-80% EtOAc/庚烷)纯化所得残余物以生成7.6g呈棕色油的化合物33a(7.6g, 16mmol, 98质量%, 86%产率)。

[0625] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ8.86 (1H, d, J=4.7Hz), 8.33 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=4.7Hz), 7.13 (1H, t, J=57.6Hz), 5.97 (1H, dt, J=15.7, 7.6Hz), 5.53 (1H, d, J=15.7Hz), 3.59 (3H, s), 3.23 (6H, s), 2.65-2.52 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=7.0Hz)。

[0626] LRMS: $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{-OCH}_3]^+$, 409.18。

[0627] f). 合成化合物10a

[0628] 将化合物33(6.3g, 14mmol)于MeOH(50mL)中的溶液及磁性搅拌棒加载100mL加压烧瓶中。通过真空/再填充N₂ 6次使该瓶脱气。随后添加Pd/碳, 10wt%; 50%湿润; (1.35g, 0.634mmol, 5质量%)。用N₂, 随后用H₂使容器脱气。氢气气压设定为80psi, 且反应温度是55℃。在该压力及温度下保持12小时后, 过滤混合物, 且用MeOH(35mL)清洗生产线。浓缩组合的滤液。将所得残余物溶解于THF(60mL)中, 且添加水性NaOH(1mol/L)。在40℃下加热混合物, 且在该温度下保持6小时。随后将混合物冷却至21℃。添加2-MeTHF(100mL)。通过添加85% H₃PO₄将混合物的pH调节至pH~6。移除水性层, 且在MgSO₄上干燥有机层, 且浓缩。通过管柱层析术(0-10% MeOH/DCM; Rf 0.4于10% MeOH/DCM中)纯化所得残余物以生成4.85g呈

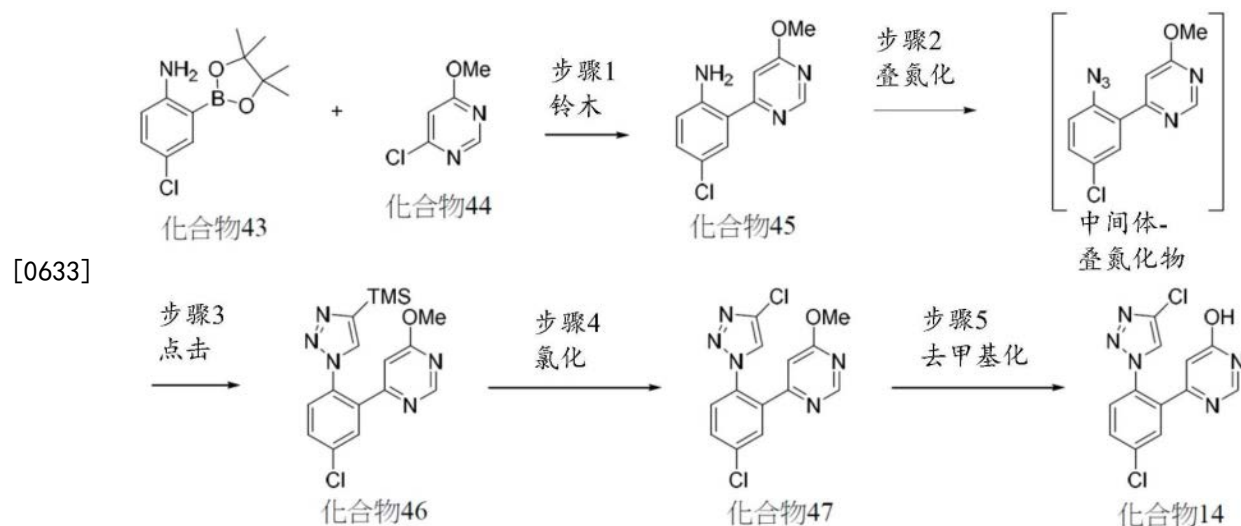
发泡固体的化合物10a(4.85g,12.2mmol,89.7%产率)。

[0629] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, $J=59.1\text{Hz}$), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)。

[0630] LRMS: $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$:399.18。

[0631] 实施例19

[0632] 合成化合物14



[0634] 铃木

[0635] 将乙腈(500mL,5L/kg)、化合物43(100g,1.0eq)、化合物44(60g,1.05eq)、1,1,3,3-四甲基胍(93.2g,2.05eq)及水(70.8g,10eq)载入2L反应器中。用氮气流吹扫反应器顶部空间。将Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(3.2g,1mol%)添加至反应混合物中,且在1-7小时内将反应器加热至65℃,且在该温度下搅拌1-17小时。反应完成后,将1,3,5-三嗪-2,4,6(1H,3H,5H)-三硫酮钠盐(TriNaTMT)(10g,10w/w%)溶解于水(50mL,0.5L/kg)中,且添加至反应混合物中。随后在0.5-4小时内将温水(280mL,2.8L/kg)缓慢加入反应混合物中,同时将内部温度保持在60-65℃。熟化1-4小时后,随后在2-6小时内将温水(350mL,3.5L/kg)缓慢加入反应混合物中,同时将内部温度保持在60-65℃。随后在4-6小时内将反应混合物冷却至10-15℃,且在10-15℃下进一步熟化1-3小时。随后过滤浆液,且用冷却的MeCN/水溶液(2:1v/v比,5L/kg)洗涤滤饼。在45-50℃下于真空下干燥化合物45滤饼整夜。

[0636] 典型结果:90-95%产率,98a%纯度,>95%含量测定。

[0637] 移除PD

[0638] 将粗制化合物45固体(100g,1.0eq)、2-甲基四氢呋喃(MeTHF,1.5L,15L/kg)及N-乙酰基L-半胱氨酸水溶液(32g于1.5L水中)载入5L反应器中。在20-30℃下搅拌所得混合物1-2小时,且滤过硅藻土(30g,0.3kg/kg)。将双相混合物静置0.5-2小时,且分离两层。将上层留在反应器中,且再次载入N-乙酰基L-半胱氨酸水溶液(32g于1.5L水中)。在20-30℃下搅拌所得混合物1-2小时,将双相混合物静置0.5-2小时,且分离两层。将上层留在反应器中,且载入水性碳酸氢钠(70g于1L水中)。在20-30℃下搅拌所得混合物1-2小时,将双相混合物静置0.5-2小时,且分离两层。将上层留在反应器中,且载入水性硫酸钠(100g于1L水中)。在20-30℃下搅拌所得混合物1-2小时,将双相混合物静置0.5-2小时,且分离两层。将上层留在

反应器中,且用MeTHF (1L,10L/kg) 稀释,且在真空下将所得溶液浓缩至500-600mL (5-6L/kg)。随后用MeTHF (1L,10L/kg) 稀释溶液,且在真空下将所得溶液浓缩至500-600mL (5-6L/kg)。随后用MeTHF (1L,10L/kg) 稀释溶液,且药理学水含量 (KF) 低于0.1%。

[0639] 典型结果:90-95%产率,98a%纯度。

[0640] 叠氮化/点击

[0641] 将化合物45MeTHF溶液 (100g于1.5L MeTHF中)、MeTHF (1.5L,15L/kg) 及MeCN (1L,10L/kg) 载入反应器中,且将所得混合物冷却至5-10℃。将TMSN₃ (59.0g,1.2eq) 缓慢加入反应器中。将tBuON₃ (53.0g,1.2eq) 缓慢加入反应器中,且在5-15℃下搅拌混合物4-8小时。将NaOH水溶液 (100g于1L水中) 缓慢添加至混合物中,随后将混合物升温至20-30℃,搅拌20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将上层留在反应器中,且将NaOH水溶液 (100g于1L水中) 缓慢添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将上层留在反应器中,且将NaOH水溶液 (100g于1L水中) 缓慢添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将上层留在反应器中,且将NaOH水溶液 (100g于1L水中) 缓慢添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将上层留在反应器中,且药理学残余叠氮化物 (残余N₃<3ppm)。随后将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 添加至混合物中,随后搅拌混合物20-30分钟,且在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,药理学pH (pH<9),且将有机叠氮化物溶液冷却至5-15℃。用氮气吹泡20-40分钟后,将三乙胺 (95.0g,2.2eq) 缓慢加载反应混合物中,同时将温度保持在5-15℃。将三乙基硅烷基乙炔 (50.0g,1.2eq) 缓慢加载反应混合物中,同时将温度保持在5-15℃,且用氮气吹扫反应器直至氧含量低于0.1%。将碘化铜 (8.0g,10mol%) 载入反应器中,随后再次用氮气吹拂直至氧含量低于0.1%。在5-15℃下搅拌反应混合物8-16小时。反应完成后,将反应混合物升温至20-30℃,且添加1,3,5-三嗪-2,4,6 (1H,3H,5H) -三硫酮钠盐 (TriNaTMT) (10g,10w/w%)。在20-30℃下搅拌0.5-1.5小时后,将混合物滤过硅藻土 (30g,0.3kg/kg),且用MeTHF (250mL,2.5L/kg) 冲洗滤饼。将氨水溶液 (100g于1L水中) 载入反应器中,随后在20-30℃下搅拌20-30分钟,且使其在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,将硫酸钠水溶液 (100g于1L水中) 载入反应器中,随后在20-30℃下搅拌20-30分钟,且使其在20-30℃下静置30-60分钟。相分离后,使上层滤过硅藻土 (30g,0.3kg/kg)。用MeTHF (0.5L,5L/kg) 洗涤硅藻土滤饼后,在45℃下于低压下将混合物浓缩至500-700mL (5-7L/kg)。将N-庚烷 (1L,10L/kg) 逐滴添加至反应器中,且在低压下于45℃下将所得混合物浓缩至500-700mL (5-7L/kg)。将N-庚烷 (1L,10L/kg) 逐滴添加至反应器中,且在低压下于45℃下将所得混合物浓缩至500-700mL (5-7L/kg)。随后将反应混合物升温至55-60℃,且在该温度下持续搅拌2-4小时。在3-8小时内将反应器冷却至5-15℃后,在5-15℃下使浆液熟化,且过滤。用正庚烷 (1L,10L/kg) 洗涤化合物46滤饼,且在40-45℃下于低压下干燥6-12小时。

[0642] 典型结果:85-90%产率,98a%纯度,>95%含量测定。

[0643] 氯化

[0644] 将冷却至-15-(-5℃)的化合物46(100g,1.0eq)、DMF(500mL,5L/kg)及纯净水(5g,1.0eq)载入反应器中。逐份载入1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(DCDMH,13.7g,0.75eq),同时将内部温度保持在5℃的下。随后将内部温度调节至0-10℃,且在该温度下搅拌混合物5-12小时。反应完成后,在0.5-1.5小时内将水(70mL,0.7L/kg)加入反应混合物中,同时将内部温度保持在15℃的下。将化合物47晶种(0.1g,0.001kg/kg)添加至反应混合物中,随后在0-10℃下熟化1-2小时。在0-10℃下于3-8小时内加入水(530mL,L/kg),且在0-10℃下使浆液熟化4-6小时。过滤混合物,且用冷水(0.5L于0-10℃下)洗涤滤饼。在40-50℃下于低压下干燥粗制化合物47持续8-15小时。

[0645] 典型结果:90-95%产率,98a%纯度,>95%含量测定。

[0646] 化合物47再结晶

[0647] 将化合物47粗产物(100g,1.0eq)、DCM(0.5L,5L/kg)载入反应器中,且在20-30℃下搅拌所得溶液0.5-2小时。将所得混合物滤过装有木炭的过滤筒且循环3-8小时,且随后在低压下浓缩至300-360mL(3.0-3.6L/kg)。随后将混合物升温至35-45℃,且回流20-40分钟,随后在1-4小时内冷却至0-10℃且在0-10℃下进一步熟化0.5-2小时。随后在1-3小时内于0-10℃下将N-庚烷(1.6L,16L/kg)载入至反应器中,且在0-10℃下使浆液熟化1-3小时。过滤浆液后,用正庚烷(500mL,5L/kg)洗涤纯净化合物47滤饼,且在40-50℃下于低压下干燥6-12小时。

[0648] 典型结果:90-95%产率,>99.5a%纯度,>95%含量测定。

[0649] 去甲基

[0650] 将纯净化合物47(100g,1.0eq)、水性HCl(35w/w%,320g,10eq)载入反应器中,且在1-3小时内使反应器升温至40-50℃,且在该温度下搅拌10-18小时。反应完成后,在40-50℃下于2-6小时内将氨水溶液(50g于500mL中)逐滴添加至反应器中以实现pH=5-7。随后在1-3小时内将反应混合物冷却至0-10℃,且在该温度下熟化1-3小时。过滤浆液后,用冷水(1L于0-10℃下,10L/kg)洗涤粗制化合物14滤饼,且在40-50℃下于低压下干燥12-24小时。

[0651] 典型结果:90-95%产率,>99.5a%纯度,>95%含量测定。

[0652] 化合物14再结晶

[0653] 将粗制化合物14(100g,1.0eq)、丙酮(1.4L,14L/kg)载入反应器中,且使反应器升温至50-60℃,且在该温度下搅拌1-3小时。在接种化合物14(0.5g,0.005kg/kg)后,在4-8小时内于50-60℃下加入正庚烷(1.7L,17L/kg),且在该温度下搅拌混合物1-2小时,随后在2-4小时内冷却至5-15℃。过滤后,用冷却正庚烷(0.5L,5L/kg)洗涤纯净化合物14滤饼,且在80-90℃下于低压下干燥8-16小时。

[0654] 典型结果:90-95%产率,>99.9a%纯度,>95%含量测定。