



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105753877 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(21)申请号 201610207838.7

(22)申请日 2013.03.11

(30)优先权数据

61/623,336 2012.04.12 US

(62)分案原申请数据

201380030552.0 2013.03.11

(71)申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 孙绍毅 傅健民

苏鲁旦·乔德亨瑞

伊凡·威廉·希穆恩

迈克尔·爱德华·格里姆伍德

泰里克·苏黑·曼索尔

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 何可

(51)Int.Cl.

C07D 491/20(2006.01)

C07D 209/34(2006.01)

C07D 491/107(2006.01)

权利要求书21页 说明书76页

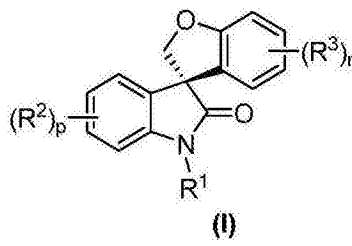
(54)发明名称

用作治疗剂的螺-羟吡啶化合物的不对称合
成

(57)摘要

本发明涉及某些螺-羟吡啶衍生物的不对称
合成,所述螺-羟吡啶衍生物可用于治疗和/或预
防诸如疼痛的钠通道介导的疾病或疾病状况。

1. 制备式(I)的化合物或其药物可接受的盐的方法:



所述式(I)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

P和r各自独立地为1、2、3或4;

R¹为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂环基、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)ₘ-R⁵(其中m为0、1或2)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂或-R⁹-O-R⁹-OR⁵;

或者R¹为被-C(O)N(R⁶)R⁷取代的芳烷基,其中:

R⁶为氢、烷基、芳基或芳烷基;且

R⁷为氢、烷基、卤代烷基、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

或者R⁶和R⁷与它们连接的氮一起形成N-杂环基或N-杂芳基;

且其中R⁶和R⁷的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、杂环基和杂芳基的取代基取代;

或者R¹为任选被一个或多个选自-R⁸-OR⁵、-C(O)OR⁵、卤素、卤代烷基、烷基、硝基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂芳基的取代基取代的芳烷基;

或者R¹为-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹或-R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹,其中:

各个R¹⁰为氢、烷基、芳基、芳烷基或杂芳基;

各个R¹¹为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁹-OC(O)R⁵、-R⁹-C(O)OR⁵、-R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵、-R⁹-C(O)R⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、-R⁹-OR⁵,或-R⁹-CN;且

R¹²为氢、烷基、芳基、芳烷基或-C(O)R⁵;

且其中R¹⁰和R¹¹的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、硝基、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)R⁵、杂环基和杂芳基的取代基取代;

或者R¹为杂环基烷基或杂芳基烷基,其中所述杂环基烷基或杂芳基烷基任选被一个或多个选自氧代、烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴、-R⁸-S(O)ₘR⁴(其中m为0、1或2)、-R⁸-CN或-R⁸-NO₂的取代基取代;

各个R²独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)ₘR⁴、-OS(O)₂CF₃、-R⁸-C(O)R⁴、-C(S)

R^4 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ ，其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2；

且其中 R^2 的各个环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 和 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 的取代基取代，其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2；

或者任何两个相邻的 R^2 与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^2 如上所定义；

各个 R^3 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ ，其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2；

或者任何两个相邻的 R^3 与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^3 如上所定义；

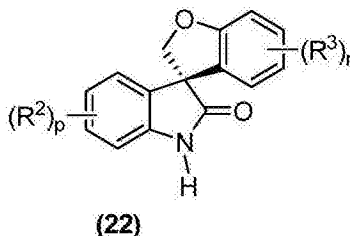
各个 R^4 和 R^5 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

或者当 R^4 和 R^5 各自与所述相同氮原子连接时，则 R^4 和 R^5 与它们连接氮原子一起可形成N-杂环基或N-杂芳基；

各个 R^8 为键或直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；且

各个 R^9 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；

其中所述方法包括在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物或其药物可接受的盐处理式(22)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(I)的化合物：



所述式(22)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物；

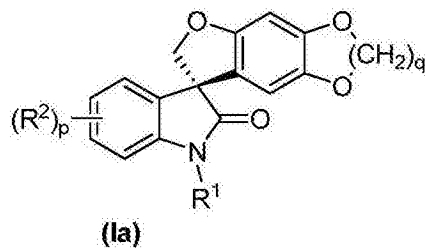
其中p、r、 R^2 和 R^3 各自如上述针对式(I)的化合物所描述的；

X- R^1

(2)

其中X为卤素且R¹为上述针对式(I)的化合物所描述的。

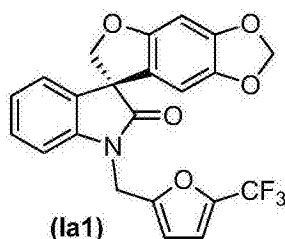
2. 如权利要求1所述的方法,其中式(I)的化合物为式(Ia)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(Ia)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

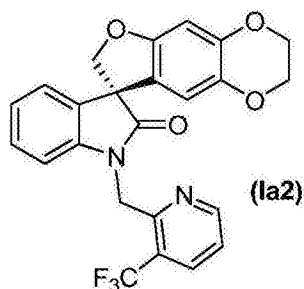
其中q为1或2且p、R¹和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述式(Ia)的化合物为式(Ia1)的化合物或其药物可接受的盐:



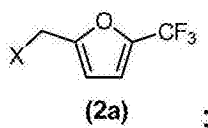
所述式(Ia1)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

4. 如权利要求2所述的方法,其中所述式(Ia)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物式(Ia2)的化合物或其药物可接受的盐:



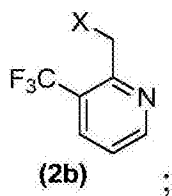
所述式(Ia2)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述式(2)的化合物为式(2a)的化合物:



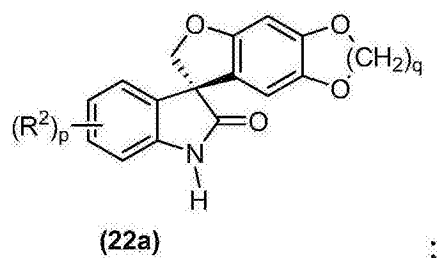
其中X为卤素。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述式(2)的化合物为式(2b)的化合物:



其中X为卤素。

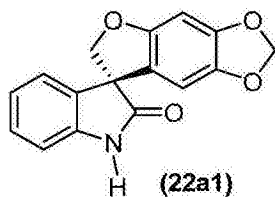
7. 如权利要求1所述的方法, 其中所述式(22)的化合物为式(22a)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(22a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

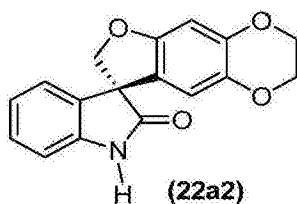
其中q为1或2且p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物所定义的。

8. 如权利要求7所述的方法, 其中所述式(22a)的化合物为式(22a1)的化合物或其药物可接受的盐:



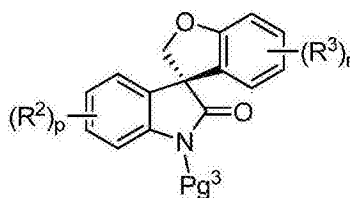
所述式(22a1)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

9. 如权利要求7所述的方法, 其中所述式(22a)的化合物为式(22a2)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(22a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

10. 如权利要求1所述的方法, 其还包括在使用式(2)的化合物处理式(22)的化合物之前的脱保护步骤, 其中所述脱保护步骤包括在适合的氮脱保护条件下处理式(21)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(22)的化合物:

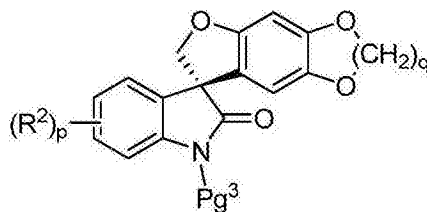


(21)

所述式(21)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中p、r、R²和R³各自如权利要求1中针对式(I)的化合物所定义的且Pg³为氮保护基。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述式(21)的化合物为式(21a)的化合物或其药物可接受的盐:

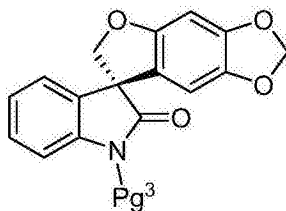


(21a)

所述式(21a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中q为1或2,p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述式(21a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物式(21a1)的化合物或其药物可接受的盐:

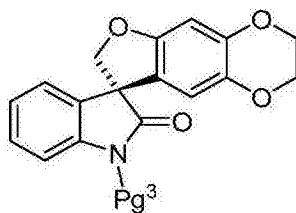


(21a1)

所述式(21a1)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg³为氮保护基。

13. 如权利要求11所述的方法,其中所述式(21a)的化合物为式(21a2)的化合物或其药物可接受的盐:

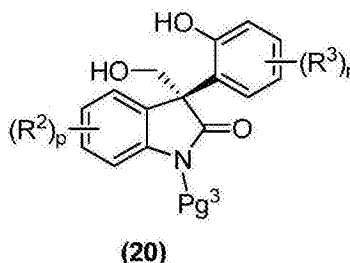


(21a2)

所述式(21a2)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg³为氮保护基。

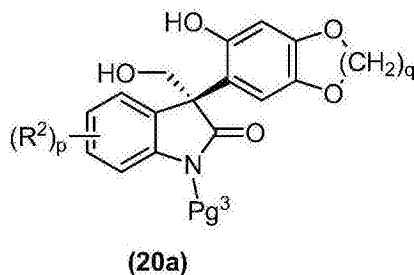
14. 如权利要求10所述的方法,其还包括在式(21)的化合物的脱保护之前的分子内环化步骤,其中所述分子内环化步骤包括在适合的光延反应条件下处理式(20)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(21)的化合物:



所述式(20)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中p、r、R²和R³各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基。

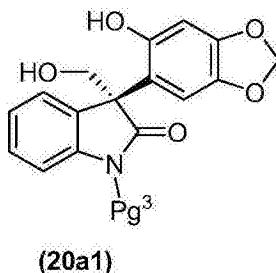
15. 如权利要求14所述的方法,其中所述式(20)的化合物为式(20a)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(20a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中q为1或2,p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基。

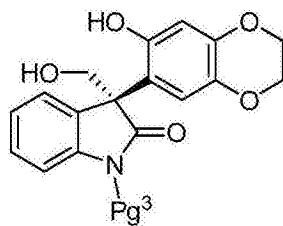
16. 如权利要求15所述的方法,其中所述式(20a)的化合物为式(20a1)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(20a1)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg³为氮保护基。

17. 如权利要求15所述的方法,其中所述式(20a)的化合物为式(20a2)的化合物或其药物可接受的盐:

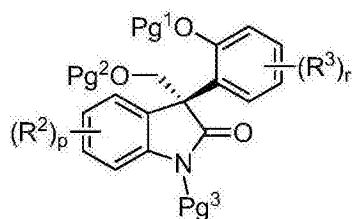


(20a2)

所述式(20a2)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg³为氮保护基。

18. 如权利要求14所述的方法,其还包括在标准光延反应条件下处理式(20)的化合物之前的脱保护步骤,其中所述脱保护步骤包括在适合的脱保护条件下处理式(19)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(20)的化合物:



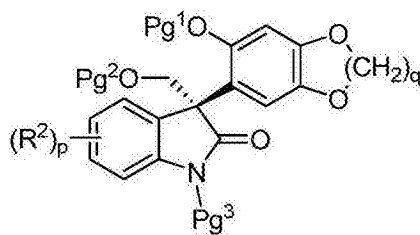
(19)

;

所述式(19)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中p、r、R²和R³各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的, Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述式(19)的化合物为式(19a)的化合物或其药物可接受的盐:

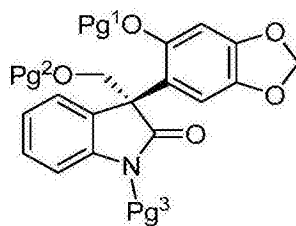


(19a)

所述式(19a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中q为1或2, p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的, Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述式(19a)的化合物为式(19a1)的化合物或其药物可接受的盐:

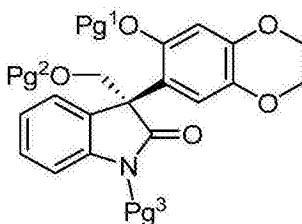


(19a1)

所述式(19a1)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述式(19a)的化合物为式(19a2)的化合物或其药物可接受的盐:

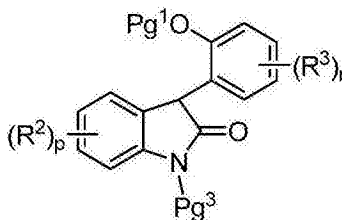


(19a2)

所述式(19a2)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基。

22. 如权利要求18所述的方法,其还包括在式(19)的化合物的脱保护之前的C-烷基化步骤,其中所述步骤包括,在包含存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(19)的化合物:



(18)

所述式(18)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

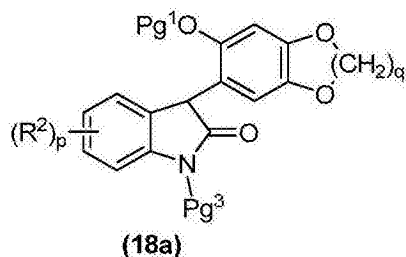
其中p、r、R²和R³各自如权利要求1中针对式(I)的化合物所定义的,Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基;

Pg²OCH₂X

(10)

其中X为卤素且Pg²为氧保护基。

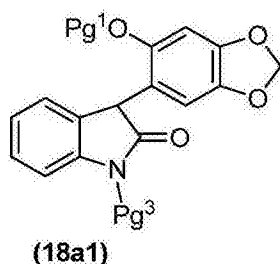
23. 如权利要求22所述的方法,其中所述式(18)的化合物为式(18a)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(18a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 q 为1或2, p 和 R^2 各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的, Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

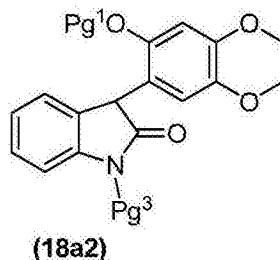
24.如权利要求23所述的方法,其中所述式(18a)的化合物为式(18a1)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(18a1)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

25.如权利要求23所述的方法,其中所述式(18a)的化合物为式(18a2)的化合物或其药物可接受的盐:

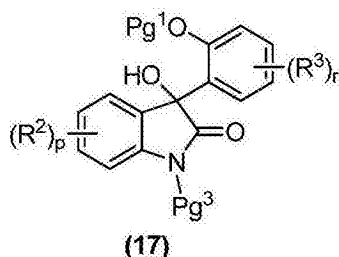


所述式(18a2)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

26.如权利要求22所述的方法,其中所述相转移催化剂为奎尼丁的季铵盐或辛可宁的季铵盐。

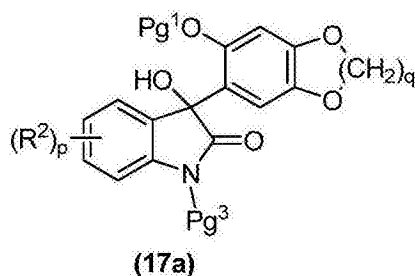
27.如权利要求22所述的方法,其还包括在使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物之前的脱羟基步骤,其中所述脱羟基步骤包括在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(18)的化合物:



所述式(17)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的， Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

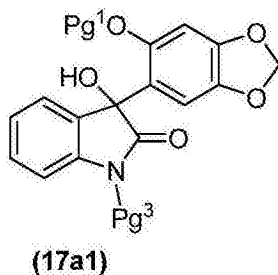
28. 如权利要求27所述的方法，其中所述式(17)的化合物为式(17a)的化合物或其药物可接受的盐：



所述式(17a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 q 为1或2， p 和 R^2 各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的， Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

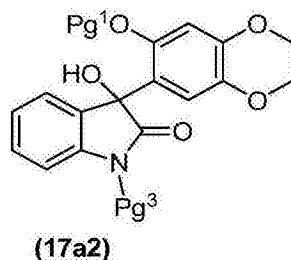
29. 如权利要求28所述的方法，其中所述式(17a)的化合物为式(17a1)的化合物或其药物可接受的盐：



所述式(17a1)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

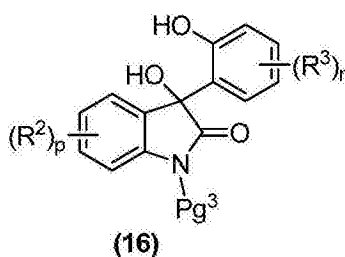
30. 如权利要求28所述的方法，其中所述式(17a)的化合物为式(17a2)的化合物或其药物可接受的盐：



所述式(17a2)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。

31. 如权利要求27所述的方法,其还包括在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物之前的保护步骤,其中所述保护步骤包括在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(17)的化合物:



所述式(16)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

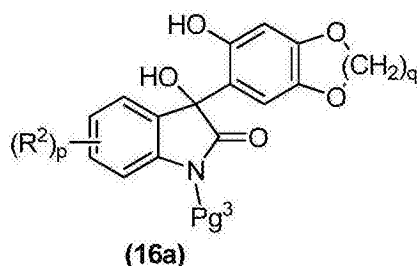
其中p、r、R²和R³各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基；

Pg¹X

(7)；

其中X为卤素且Pg¹为氧保护基。

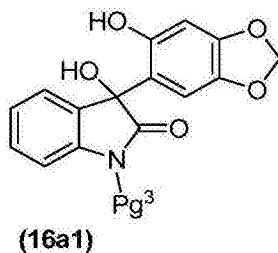
32. 如权利要求31所述的方法,其中所述式(16)的化合物为式(16a)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(16a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中q为1或2,p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基。

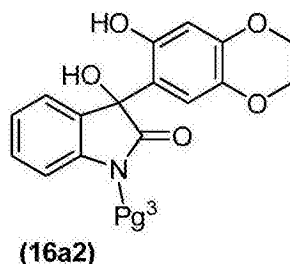
33. 如权利要求32所述的方法,其中所述式(16a)的化合物为式(16a1)的化合物或其药物可接受的盐:



所述式(16a1)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中Pg³为氮保护基。

34. 如权利要求32所述的方法,其中所述式(16a)的化合物为式(16a2)的化合物或其药物可接受的盐:

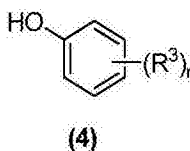


所述式(16a2)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中Pg³为氮保护基。

35. 如权利要求31所述的方法,其还包括在使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物之前的格氏加成步骤,其中所述格氏加成步骤包括下列子步骤:

(a) 在适合的条件下使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物以形成中间体格氏加成产物:



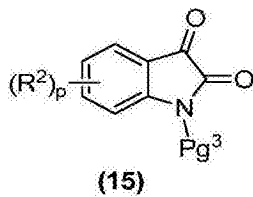
其中r和R³如上述针对式(I)的化合物描述的;

RMgX

(5)

其中X为碘、溴或氯且R为烷基;

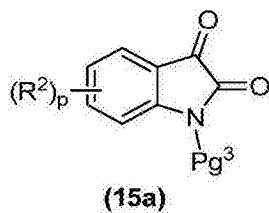
(b) 在适合的格氏反应条件下使用在上述子步骤a)中形成的中间体格氏加成产物处理式(15)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(16)的化合物:



其中p和R²为上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。

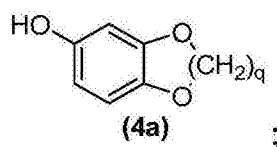
36. 如权利要求35所述的方法,其中所述式(15)的化合物为式(15a)的化合物或其药物

可接受的盐：



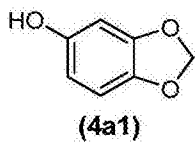
其中p和R²各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的且Pg³为氮保护基。

37. 如权利要求35所述的方法, 其中所述式(4)的化合物为式(4a)的化合物:

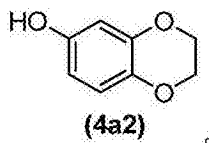


其中q为1或2。

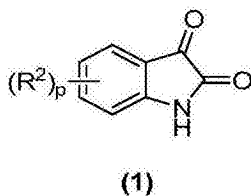
38. 如权利要求37所述的方法, 其中所述式(4a)的化合物为式(4a1)的化合物:



39. 如权利要求37所述的方法, 其中所述式(4a)的化合物为式(4a2)的化合物:



40. 如权利要求35所述的方法, 其还包括在使用格氏加成产物处理式(15)的化合物之前的保护步骤, 其中所述保护步骤包括在适合的氮保护条件下使用式(14)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(15)的化合物:



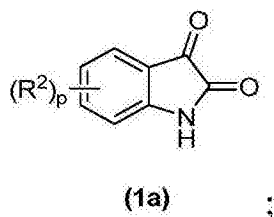
其中p和R²如上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐定义的;

X-Pg³

(14);

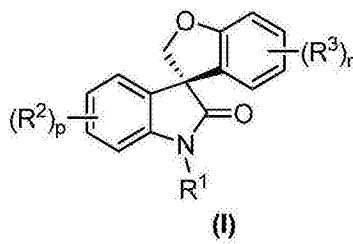
其中X为卤素且Pg³为氮保护基。

41. 如权利要求40所述的方法, 其中所述式(1)的化合物为式(1a)的化合物或其药物可接受的盐:



其中 p 和 R^2 各自如权利要求1中针对式(I)的化合物定义的。

42. 制备式(I)的化合物或其药物可接受的盐的方法:



所述式(I)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中:

p 和 R 各自独立地为1、2、3或4;

R^1 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂环基、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ (其中 m 为0、1或2)、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 或 $-R^9-O-R^9-OR^5$;

或者 R^1 为被 $-C(O)N(R^6)R^7$ 取代的芳烷基,其中:

R^6 为氢、烷基、芳基或芳烷基;且

R^7 为氢、烷基、卤代烷基、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

或者 R^6 和 R^7 与它们连接的氮一起形成N-杂环基或N-杂芳基;

且其中 R^6 和 R^7 的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、杂环基和杂芳基的取代基取代;

或者 R^1 为任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、卤素、卤代烷基、烷基、硝基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂芳基的取代基取代的芳烷基;

或者 R^1 为 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 或 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$,其中:

各个 R^{10} 为氢、烷基、芳基、芳烷基或杂芳基;

各个 R^{11} 为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 或 $-R^9-CN$;且

R^{12} 为氢、烷基、芳基、芳烷基或 $-C(O)R^5$;

且其中 R^{10} 和 R^{11} 的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、硝基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、杂环基和杂芳基的取代基取代;

或者 R^1 为杂环基烷基或杂芳基烷基,其中所述杂环基烷基或杂芳基烷基任选被一个或多个选自氧代、烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (其中 m 为0、1或2)、 $-R^8-CN$ 或 $-R^8-NO_2$ 的取代基取代;

各个 R^2 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-

R^8-CN 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ ，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

且其中 R^2 的各个环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 和 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 的取代基取代，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

或者任何两个相邻的 R^2 与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^2 如上所定义；

各个 R^3 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ ，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

或者任何两个相邻的 R^3 与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^3 如上所定义；

各个 R^4 和 R^5 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

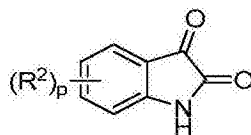
或者当 R^4 和 R^5 各自与所述相同氮原子连接时，则 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起可形成N-杂环基或N-杂芳基；

各个 R^8 为键或直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；且

各个 R^9 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；

其中所述方法包括下列步骤：

(a)在适合的氮保护条件下使用式(14)的化合物处理式(1)的化合物以提供式(15)的化合物：



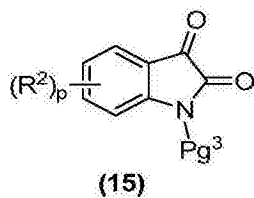
(1)

其中 p 和 R^2 各自为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐定义的；

$X-Pg^3$

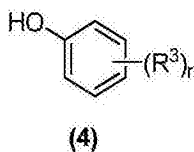
(14)

其中 X 为卤素且 Pg^3 为氮保护基；



其中 p 和 R^2 各自如上述针对式(I)的化合物描述的且 Pg^3 为氮保护基或其药物可接受的盐；

(b)在适合的格氏反应条件下使用从在适合条件下使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物所形成的中间体格氏加成产物来处理式(15)的化合物以提供式(16)的化合物或其药物可接受的盐：

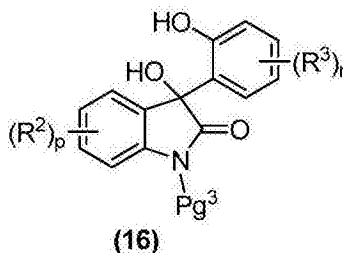


其中 r 和 R^3 各自为上述针对式(I)的化合物定义的；

$RMgX$

(5)

其中 R 为烷基且 X 为碘、溴或氯；



所述式(16)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

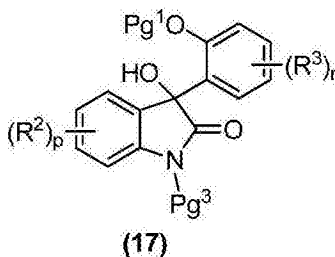
其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如针对式(I)的化合物描述的且 Pg^3 为氮保护基；

(c)在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物以提供式(17)的化合物或其药物可接受的盐：

Pg^1X

(7)

其中 X 为卤素且 Pg^1 为氧保护基；

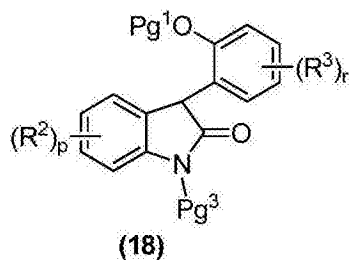


所述式(17)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；

其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如上述针对式(I)的化合物定义的， Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基；

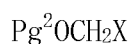
(d)在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物以提供式(18)的化合物或其药物可接

受的盐：



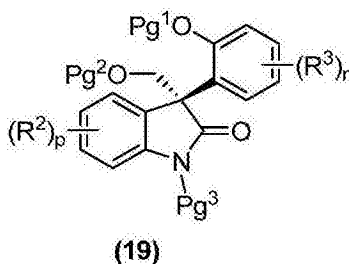
所述式(18)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物；
其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如上述针对式(I)的化合物描述的， Pg^1 为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基；

(e)在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物以提供式(19)的化合物或其药物可接受的盐：



(10)

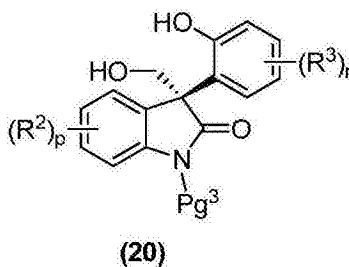
其中 Pg^2 为氧保护基且 X 为卤素；



所述式(19)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物；

其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如上述针对式(I)的化合物描述的， Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基；

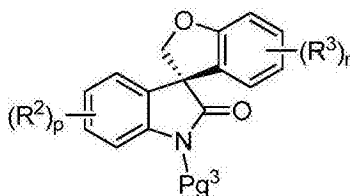
(f)在适合的脱保护条件下处理式(19)的化合物以提供式(20)的化合物或其药物可接受的盐：



所述式(20)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物；

其中 p 、 r 、 R^2 和 R^3 各自如上述针对式(I)的化合物描述的且 Pg^3 为氮保护基；

(g)在适合的光延反应条件下处理式(20)的化合物以提供式(21)的化合物或其药物可接受的盐：

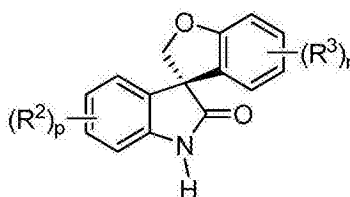


(21)

所述式(21)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

(h)在适合的氮脱保护条件下处理式(21)的化合物以提供式(22)的化合物或其药物可接受的盐:



(22)

所述式(22)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的;以及

(i)在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(22)的化合物以提供式(I)的化合物或其药物可接受的盐:

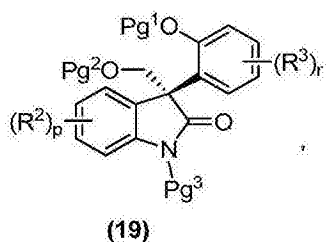


(2)

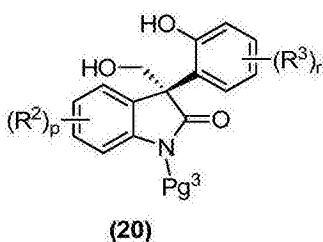
其中X为卤素且R¹如上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐描述的;

所述式(I)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

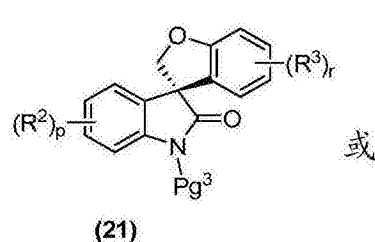
43. 式(19)的化合物、式(20)的化合物、式(21)的化合物或式(22)的化合物或其药物可接受的盐:



(19)

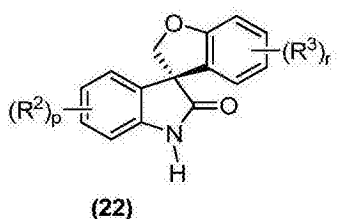


(20)



(21)

或



(22)

;

所述式(19)的化合物、式(20)的化合物、式(21)的化合物或式(22)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中:

各个p和R独立地1、2、3或4;

各个Pg¹和Pg²独立地为氧保护基;

各个Pg³为氮保护基;

各个R²独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-OS(O)₂CF₃、-R⁸-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-C(R⁴)₂C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_nR⁴、-N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、-R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵和-N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵,其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2;

且其中R²的各个环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵、-R⁸-C(O)R⁴、-R⁸-C(O)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴和-N(R⁵)S(O)_nR⁴的取代基取代,其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2;

或者任何两个相邻的R²与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的稠环,并且如果存在,其他R²如上所定义;

各个R³独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-OS(O)₂CF₃、-R⁸-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-C(R⁴)₂C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_nR⁴、-N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、-R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵和-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵,其中各个m独立地为0、1或2且各个n独立地为1或2;

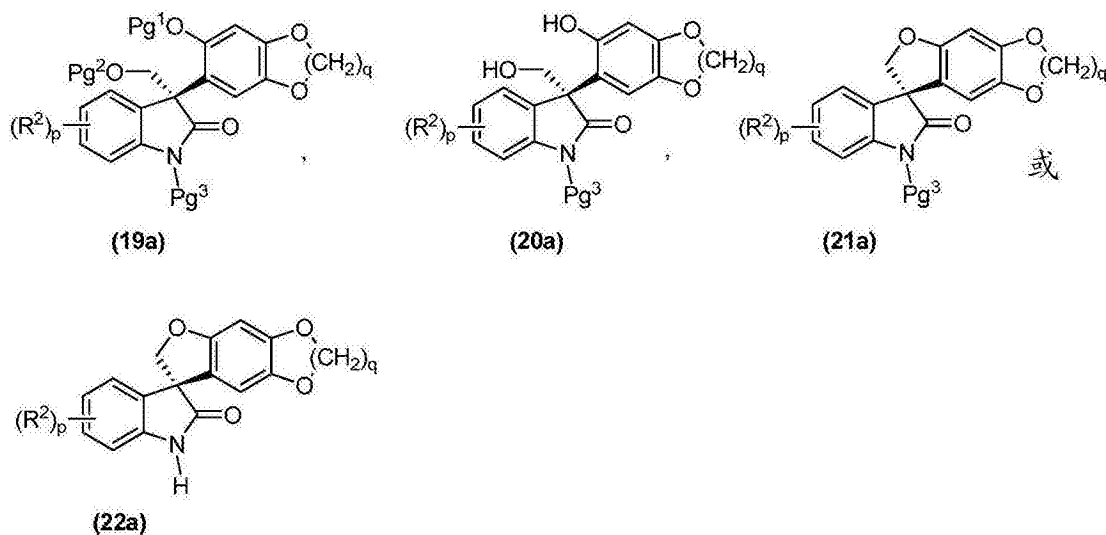
或者任何两个相邻的R³与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的稠环,并且如果存在,其他R³如上所定义;

各个R⁴和R⁵独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

或者当R⁴和R⁵各自与所述相同氮原子连接时,则R⁴和R⁵与它们连接的氮原子一起可形成N-杂环基或N-杂芳基;且

各个R⁸为键或直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链。

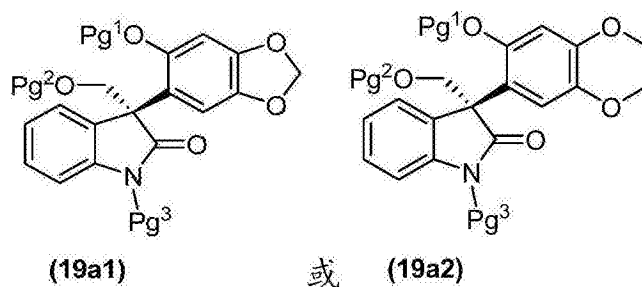
44. 如权利要求43所述的化合物,其具有式(19a)、式(20a)、式(21a)或式(22a)或其药物可接受的盐:



所述式(19a)、式(20a)、式(21a)或式(22a)为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中各个q独立地为1或2,各个Pg¹和各个Pg²独立地为氧保护基,各个Pg³为氮保护基,且各个p、各个R²和各个R³如上述权利要求42定义的。

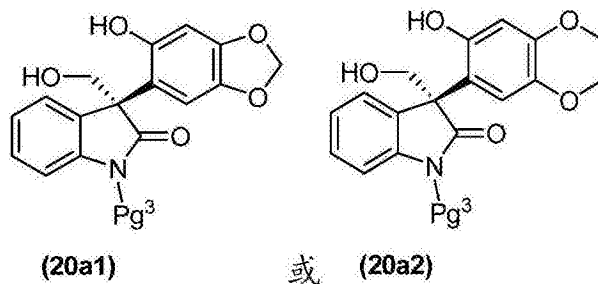
45. 如权利要求44所述的化合物,其具有式(19a1)或式(19a2)或其药物可接受的盐:



所述式(19a1)或式(19a2)为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中各个Pg¹和各个Pg²独立地为氧保护基且各个Pg³为氮保护基。

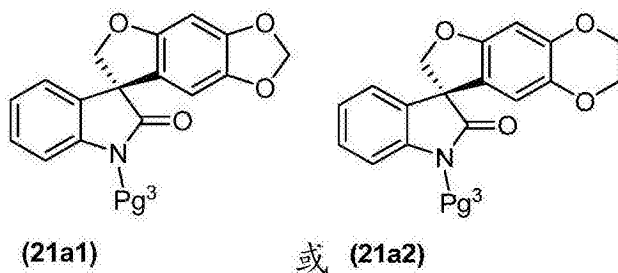
46. 如权利要求44所述的化合物,其具有式(20a1)或式(20a2)或其药物可接受的盐:



所述式(20a1)或式(20a2)为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中各个Pg³独立地为氮保护基。

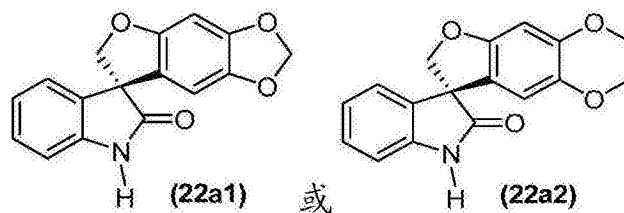
47. 如权利要求44所述的化合物,其具有式(21a1)或式(21a2)或其药物可接受的盐:



所述式(21a1)或式(21a2)为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物;

其中各个Pg³独立地为氮保护基。

48. 如权利要求44所述的化合物,其具有式(22a1)或式(22a2)或其药物可接受的盐:



所述式(22a1)或式(22a2)为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

用作治疗剂的螺-羟吡啶化合物的不对称合成

发明领域

[0001] 本发明涉及制备某些螺-羟吡啶化合物以及其中有关的各种中间体的改进方法。特别地,本发明涉及一些螺-羟吡啶化合物和它们药物可接受的盐的不对称合成,其可用于治疗诸如疼痛的钠通道介导的疾病或疾病状况以及与钠通道的调节有关的其他疾病和疾病状况。

[0002] 发明背景

[0003] 钠通道在维持正常和病理学状态中发挥一系列不同的作用,包括电压门控钠通道在产生异常神经元活动和神经性或病理性疼痛中发挥的长期公认的作用。外伤或疾病后对外周神经的损伤能导致钠通道活动的变化和异常传入活动的发展,其包括来自敏感的完整伤害感受器的轴索切断的(axotomised)传入和自发活动的异位放电。这些放电能产生对正常无害刺激或触摸痛的持久异常超敏反应。神经性疼痛的实例包括但不限于疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病神经病变、慢性下背部疼痛、幻肢疼痛和由癌症和化学疗法产生的疼痛、慢性骨盆疼痛、复合局部疼痛综合症和相关神经痛。

[0004] 在通过使用诸如加巴喷丁和最近的普瑞巴林的药物作为短期、一线的治疗来治疗神经性疼痛症状中已经取得一些进步。然而,通常用于神经性疼痛的药物疗法由于对通常使用的诸如NSAIDS和阿片类的疼痛减轻药物具有较少反应取得有限成功。因此,仍亟需探索新的治疗模式。

[0005] 仅剩余数量有限的在临床中具有最少不良事件的强有效钠通道阻断剂。仍然存在有效地且无不良副作用地治疗神经性疼痛和其他钠通道有关的病理学状态的尚未实现的医学需求。

[0006] 第WO 2006/110917号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045251号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045197号PCT公开的专利申请、第WO 2011/047174号PCT公开的专利申请和第WO 2011/002708号PCT公开的专利申请公开了某些螺-羟吡啶化合物。这些化合物在本文公开,是因为可用于治疗钠通道介导的疾病,优选地与疼痛相关的疾病、诸如癫痫症、焦虑症、抑郁症和躁郁症的中枢神经疾病状况;诸如心律不齐、心房纤颤和心室纤颤的心血管疾病状况;诸如不宁腿综合症的神经肌肉疾病状况;对中风的神经保护、神经创伤和多发性硬化症;和诸如红斑性肢痛病和家族性直肠疼痛综合症的通道病。

[0007] 制备这些化合物和包含它们的药物组合物的方法也在第WO 2006/110917号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045251号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045197号PCT公开的专利申请、第WO 2011/047174号PCT公开的专利申请、第WO 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开。

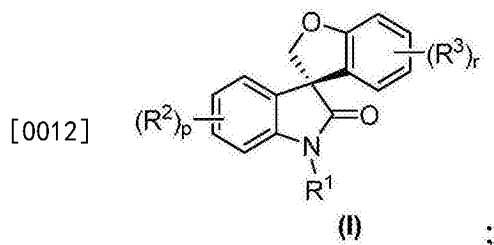
[0008] 因此,亟需制备某些螺-羟吡啶化合物的另外方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及某些对映异构体或其药物可接受的盐形式的螺-羟吡啶化合物的不对称合成。在第WO 2006/110917号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045251号PCT公开的专利申请、第WO 2011/047174号PCT公开的专利申请、第WO 2011/002708号PCT公开的专利申请、

第WO 2011/047173和/或第WO 2011/106729号PCT公开的专利申请中公开的这些化合物可用于治疗诸如疼痛的钠通道介导的疾病和疾病状况。

[0011] 因此,在一个方面中,本发明涉及制备分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(I)的化合物或其药物可接受的盐的方法:



[0013] 其中:

[0014] p和R各自独立地为1、2、3或4;

[0015] R^1 为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂环基、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ (其中m为0、1或2)、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 或 $-R^9-O-R^9-OR^5$;

[0016] 或者 R^1 为被 $-C(O)N(R^6)R^7$ 取代的芳烷基,其中:

[0017] R^6 为氢、烷基、芳基或芳烷基;且

[0018] R^7 为氢、烷基、卤代烷基、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

[0019] 或者 R^6 和 R^7 与它们连接的氮一起形成N-杂环基或N-杂芳基;

[0020] 并且其中 R^6 和 R^7 的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、杂环基和杂芳基的取代基取代;

[0021] 或者 R^1 为任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、卤素、卤代烷基、烷基、硝基、氰基、芳基、芳烷基、杂环基和杂芳基的取代基取代的芳烷基;

[0022] 或者 R^1 为 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 或 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$,其中:

[0023] 各个 R^{10} 为氢、烷基、芳基、芳烷基或杂芳基;

[0024] 各个 R^{11} 为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 或 $-R^9-CN$;且

[0025] R^{12} 为氢、烷基、芳基、芳烷基或 $-C(O)R^5$;

[0026] 并且其中 R^{10} 和 R^{11} 的各个芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、硝基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、杂环基和杂芳基的取代基取代;

[0027] 或者 R^1 为杂环基烷基或杂芳基烷基,其中所述杂环基烷基或杂芳基烷基任选被一个或多个选自氧代、烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (其中m为0、1或2)、 $-R^8-CN$ 或 $-R^8-NO_2$ 的取代基取代;

[0028] 各个 R^2 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ ，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

[0029] 并且其中 R^2 的各个环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 和 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 的取代基取代，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

[0030] 或者任何两个相邻的 R^2 与它们直接连接的相邻碳环原子可形成选自环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^2 如上所定义；

[0031] 各个 R^3 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ ，其中各个 m 独立地为0、1或2且各个 n 独立地为1或2；

[0032] 或者任何两个相邻的 R^3 与它们直接连接的相邻碳环原子一起可形成选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的稠环，并且如果存在，其他 R^3 如上所定义；

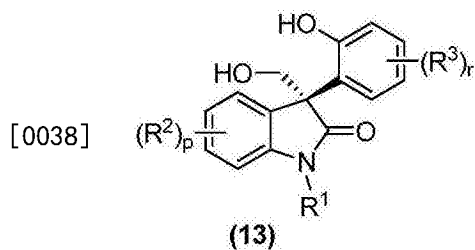
[0033] 各个 R^4 和 R^5 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0034] 或者当 R^4 和 R^5 各自与相同氮原子连接时，则 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起可形成N-杂环基或N-杂芳基；

[0035] 各个 R^8 为键或直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；且

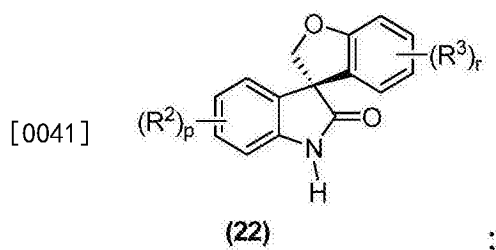
[0036] 各个 R^9 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链。

[0037] 制备分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物的一种方法包括在适合的光延反应条件下处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13)的化合物以提供上述式(I)的化合物：



[0039] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的。

[0040] 制备分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物的另一种方法包括在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22)的化合物以提供上述式(I)的化合物：



[0042] 其中p、r、R²和R³为上述针对式(I)的化合物描述的；

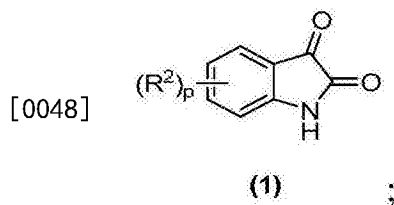
[0043] X-R¹

[0044] (2)；

[0045] 其中X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选为溴或氯且R¹为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐描述的。

[0046] 制备分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物的另一种方法；包括下列步骤：

[0047] (a)在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(1)的化合物以提供式(3)化合物：

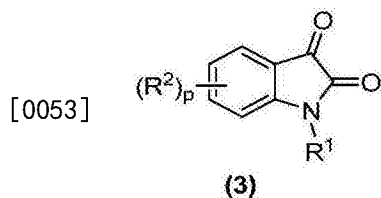


[0049] 其中p和R²为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐描述的；

[0050] X-R¹

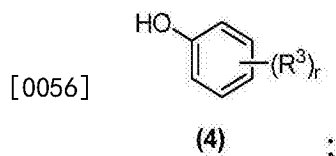
[0051] (2)；

[0052] 其中R¹为上述针对式(I)的化合物定义的且X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选为溴或氯；



[0054] 其中p、R¹和R²为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐描述的；

[0055] (b)在适合条件下使用在适合的格氏反应条件下从使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物形成的中间体产物处理式(3)的化合物以形成对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(6)的化合物：

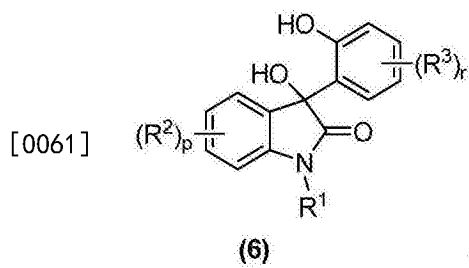


[0057] 其中r和R³如上述针对式(I)的化合物定义的；

[0058] RMgX

[0059] (5)；

[0060] 其中R为烷基且X为碘、溴或氯；



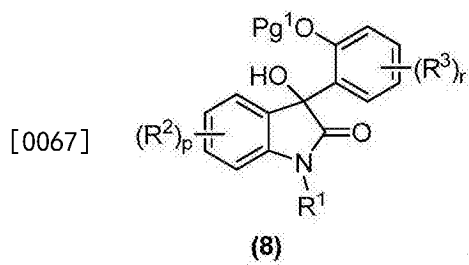
[0062] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的；

[0063] (c)在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(6)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(8)的化合物：

[0064] Pg¹X

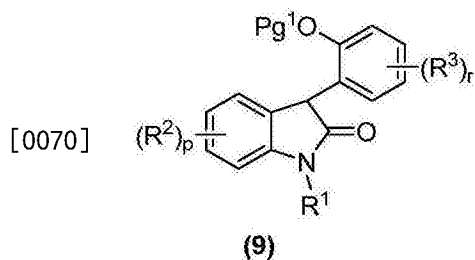
[0065] (7)；

[0066] 其中X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选为溴或氯且Pg¹为氧保护基；



[0068] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的且Pg¹为氧保护基；

[0069] (d)在适合的脱羟基条件下处理式(8)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(9)的化合物：



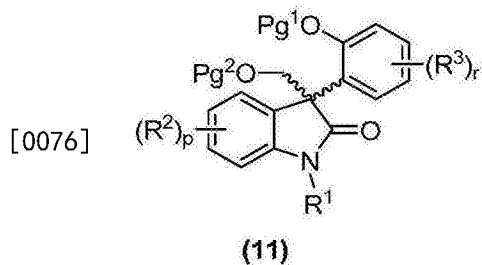
[0071] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的且Pg¹为氧保护基；

[0072] (e)在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(9)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11)的化合物：

[0073] Pg²OCH₂X

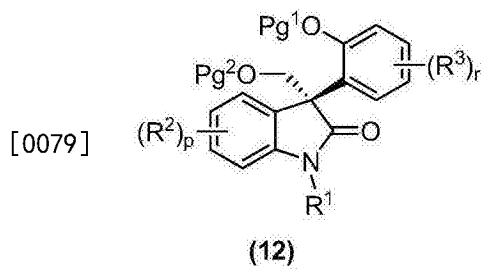
[0074] (10)；

[0075] 其中Pg²为氧保护基且X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选为溴或氯；



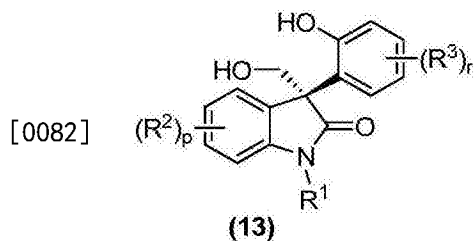
[0077] 其中p、r、R¹、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物定义的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基；

[0078] (f)在适合的重结晶条件下处理式(11)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12)的化合物：



[0080] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基；

[0081] (g)在适合的脱保护条件下处理式(12)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13)的化合物：

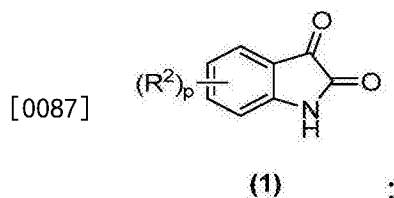


[0083] 其中p、r、R¹、R²和R³如上述针对式(I)的化合物定义的；

[0084] (h)在适合的光延反应条件下处理式(13)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物。

[0085] 制备分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物的另一种方法；包括下列步骤：

[0086] (a)在适合的氮保护条件下使用式(14)的化合物处理式(I)的化合物以提供式(15)的化合物或其药物可接受的盐：

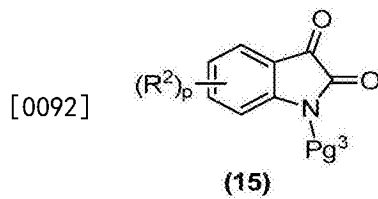


[0088] 其中p和R²各自为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐定义的；

[0089] X-Pg³

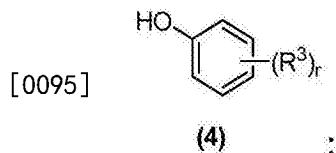
[0090] (14)；

[0091] 其中卤素，通常为碘、溴或氯，优选为溴或氯且Pg³为氮保护基；



[0093] 其中p和R²各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基；

[0094] (b)在适合的条件在适合的格氏反应条件下使用从使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物形成的中间体产物来处理式(15)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16)的化合物：

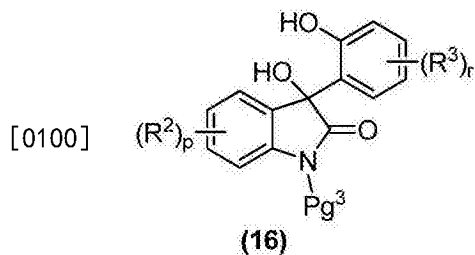


[0096] 其中r和R³各自为上述针对式(I)的化合物定义的；

[0097] RMgX

[0098] (5)；

[0099] 其中R为烷基且X为碘、溴或氯,优选为溴或氯;



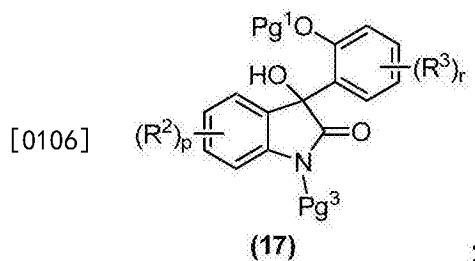
[0101] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

[0102] (c)在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17)的化合物:

[0103] Pg¹X

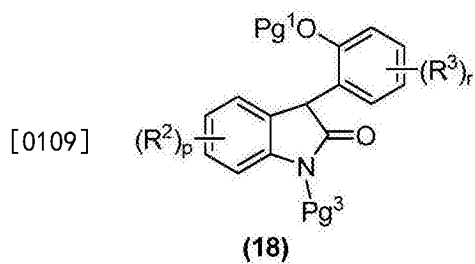
[0104] (7);

[0105] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯且Pg¹为氧保护基;



[0107] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的,Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基;

[0108] (d)在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18)的化合物:



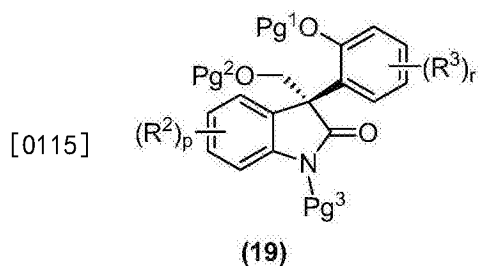
[0110] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的,Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基;

[0111] (e)在包括相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19)的化合物:

[0112] Pg²OCH₂X

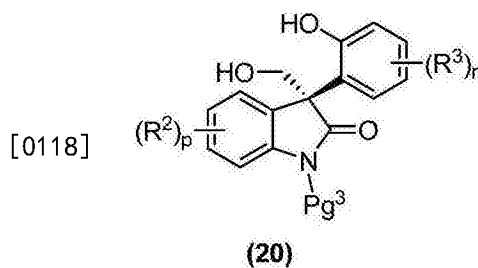
[0113] (10);

[0114] 其中Pg²为氧保护基且X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯;



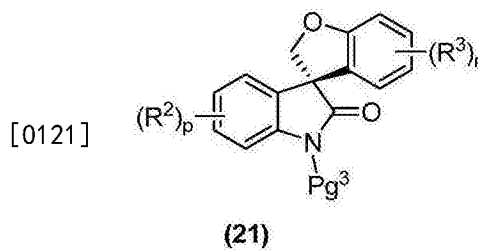
[0116] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物定义的, Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基;

[0117] (f)在适合的脱保护条件下处理式(19)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%, 优选地大于90%, 更优选地大于95%, 最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20)的化合物:



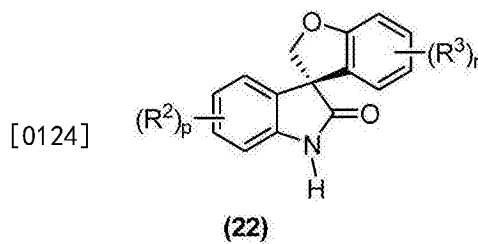
[0119] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

[0120] (g)在适合的光延反应条件下处理式(20)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%, 优选地大于90%, 更优选地大于95%, 最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21)的化合物:



[0122] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

[0123] (h)在适合的氮脱保护条件下处理式(21)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%, 优选地大于90%, 更优选地大于95%, 最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22)的化合物:



[0125] 其中p、r、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的;以及

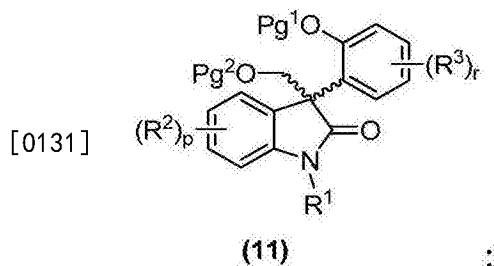
[0126] (i)在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(22)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的上述式(I)的化合物:

[0127] X-R¹

[0128] (2);

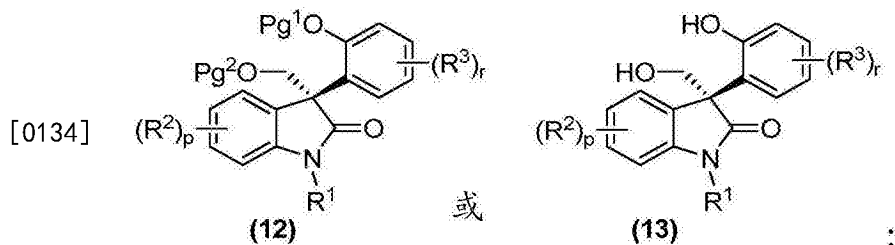
[0129] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯且R¹为上述针对式(I)的化合物或其药物可接受的盐描述的。

[0130] 本发明的另一方面是对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11)的化合物:



[0132] 其中p、r、R¹、R²和R³各自如上述针对式(I)的化合物描述的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。

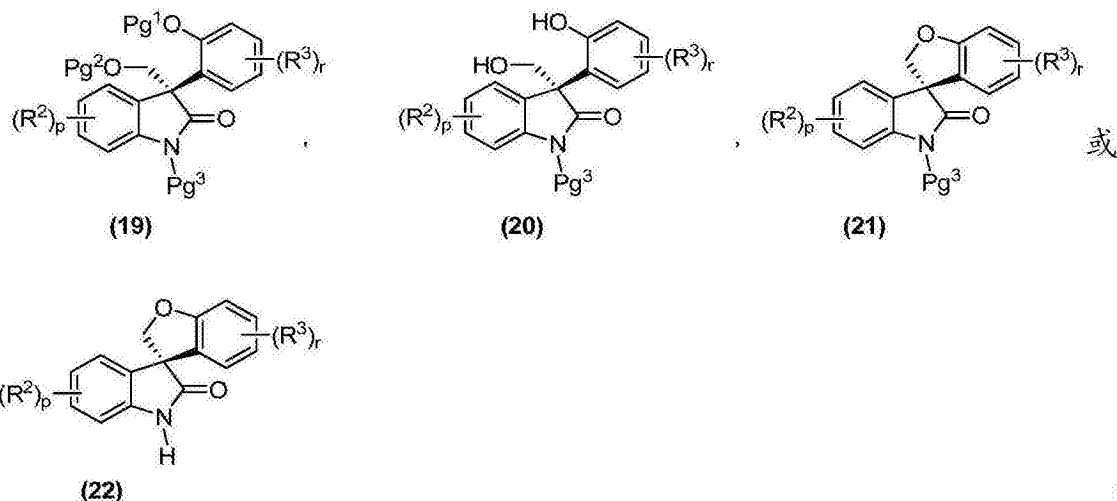
[0133] 本发明的另一方面是分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12)的化合物或式(13)的化合物:



[0135] 其中各个p、r、R¹、R²和R³为上述针对式(I)的化合物描述的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。

[0136] 本发明的另一方面是分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19)的化合物、式(20)的化合物、式(21)的化合物或式(22)的化合物:

[0137]



[0138] 其中各个 p 、 r 、 R^1 、 R^2 和 R^3 为上述针对式(I)的化合物描述的,各个 Pg^1 和各个 Pg^2 独立地为氧保护基,且各个 Pg^3 为氮保护基。

[0139] 下面更详细地描述本发明的这些方面和其他。

[0140] 发明详述

[0141] 定义

[0142] 如在说明书和附加权利要求中使用的,除非规定相反的情况下,下列术语具有指出的含义:

[0143] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不包含不饱和度,具有一至十二个碳原子,优选地一至八个碳原子,更优选地一至六个碳原子并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。当在说明书中具体规定时,烷基可任选被下列基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0144] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,包含至少一个双键,具有二至十二个碳原子,优选地二至八个碳原子并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。当在说明书中具体规定时,烯基可任选被下列基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0145] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链炔链基团,包含至少一个三键,具有二至十二个碳原子,优选地一至八个碳原子并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。当在说明书中具体规定时,炔基任选被一个或多个下列基团取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)或 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2),其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0146] “亚烷基”或“亚烷基链”是指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价炔链,仅由碳和氢组成,不包含不饱和度并且具有一至十二个碳原子,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键与分子的其余部分连接并且通过单键与基团连接。亚烷基链与分子的其余部分和与基团的连接点可通过链内的一个碳或任何两个碳。当在说明书中具体规定时,亚烷基链可任选被下列基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2)其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0147] “亚烯基”或“亚烯基链”是指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价炔链,仅由碳和氢组成,包含至少一个双键并且具有二至十二个碳原子,例如,亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基等。亚烯基链通过单键与分子的其余部分连接并且通过双键或单键与基团连接。亚烯基链与分子的其余部分以及与基团的连接点可通过链内的一个碳或任何两个碳。当在说明书中具体规定时,亚烯基链可任选被下列基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2),其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0148] “亚炔基”或“亚炔基链”是指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价炔链,仅由碳和氢组成,包含至少一个三键并且具有二至十二个碳原子,例如,亚丙炔基、正丁炔基等。亚炔基链通过单键与分子的其余部分连接并且通过双键或单键与基团连接。亚炔基链与分子的其余部分和与基团的连接点可通过链内的一个碳或任何两个碳。当在说明书中具体规定时,亚炔基链可任选被下列基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)$

R^{20} 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_tOR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2), 其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0149] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳香族环的烃环体系基团。出于本发明的目的,芳基基团可为单环、二环、三环或四环环体系,其可包括稠环或桥环体系。芳基基团包括但不限于芳基基团衍生自醋蒽烯、茚烯、醋菲烯、蒽、薹、苯、蒾、荧蒽、芴、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯、茈和苯并菲。当在说明书中具体规定时,芳基可任选被一个或多个独立地选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中t为1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$ (其中t为1至2)、 $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ (其中p为0至2)和 $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中t为1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代;各个 R^{21} 独立地为键或直链或支链亚烷基或亚烯基链;且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0150] “芳烷基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_c为一个或多个上述定义的芳基,例如,苄基、二苯基甲基等。当在说明书中具体规定时,芳烷基的亚烷基链部分可为任选取代的,如上述针对任选取代的亚烷基链描述的。当在说明书中具体规定时,芳烷基的芳基部分可为任选取代的,如上述针对任选取代的芳基描述的。

[0151] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基团，其可包括稠环或桥环体系，具有三至十五个碳原子，优选地具有三至十个碳原子并且其为饱和的或不饱和的并且通过单键与分子的其余部分连接。单环基团包括例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如，金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。当在说明书中具体规定时，环烷基可任选被一个或多个独立地选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ （其中t为1至2）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$ （其中t为1至2）、 $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ （其中p为0至2）和 $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ （其中t为1至2），其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代；各个 R^{21} 独立地为键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0152] “环烷基烷基”是指式-R_bR_g基团,其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_g为上述定义环烷基。当在说明书中具体规定时,亚烷基链和/或环烷基可为任选取代的,如上述针对任选取代的亚烷基链和任选取代的环烷基定义的。

[0153] “卤代”是指溴、氯、氟或碘。

[0154] “卤代烷基”是指被一个或多个上述定义的卤素取代的上述定义的烷基基团,例如,三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可为任选取代的,如上述针对烷基定义的。

[0155] “杂环基”是指由二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3-至18-元非芳香族环基团。除非说明书另外具体规定,杂环基可为单环、二环、三环或四环体系,其可包括稠环或桥环体系;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选被氧化;氮原子可任选被季铵化;并且杂环基可为部分或完全饱和的。这类杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、二氧杂环己烯基(dioxinyl)、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三氧杂环己烷基(trioxanyl)、三噻烷基、三嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。当说明书中具体规定时,杂环基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中t为1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t为1至2)、 $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ (其中p为0至2)和 $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中t为1至2),其中各个 R^{20} 独立地氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代;各个 R^{21} 独立地为键或直链或支链亚烷基或亚烯基链;且各个 R^{22} 为烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0156] “N-杂环基”是指包含至少一个氮并且其中杂环基与分子其余部分的连接点通过杂环基中的氮原子的上述定义的杂环基。当在说明书中具体规定时,N-杂环基可为任选取代的,如上述针对任选取代的杂环基描述的。

[0157] “杂环基烷基”是指式 $-R_bR_h$ 的基团,其中 R_b 为上述定义的亚烷基链且 R_h 为上述定义的杂环基基团,且如果杂环基为含氮杂环基,则杂环基可在氮原子处与烷基连接。当在说明书中具体规定时,杂环基烷基的亚烷基链可为任选取代的,如上述针对任选取代的烯烃链定义的。当在说明书中具体规定时,杂环基烷基的杂环基部分可为任选取代的,如上述针对任选取代的杂环基定义的。

[0158] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳香族环的5-至14-元环体系基团。出于本发明的目的,杂芳基基团可为单环、二环、三环或四环体系,其可包括稠环或桥环体系;并且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可任选被氧化;氮原子可任选被季铵化。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基(dioxepinyl)、1,4-苯并二氧六环基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑并亚硫酰基、咪唑基、噻吩

基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、吡咯基、吡咯酮基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹啉基、喹啉酮基、喹啉并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基和苯硫基(即,噻吩基)。当在说明书中具体规定时,杂芳基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫基、硝基、硫基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中 t 为1至2)、 $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$ (其中 p 为0至2)和 $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (其中 t 为1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代;各个 R^{21} 独立地为键或直链或支链亚烷基或亚烯基链;且各个 R^{22} 为烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0159] “N-杂芳基”是指包含至少一个氮并且其中杂芳基与分子其余部分的连接点通过杂芳基基团中的氮原子的上述定义的杂芳基基团。当在说明书中具体规定时,N-杂芳基基团可为任选取代的,如上述针对任选取代的杂芳基描述的。

[0160] “杂芳基烷基”是指式 $-R_bR_i$ 的基团,其中 R_b 为上述定义的亚烷基链且 R_i 为上述定义的杂芳基。当在说明书中具体规定时,杂芳基烷基的杂芳基部分可为任选取代的,如上述针对任选取代的杂芳基定义的。当在说明书中具体规定时,杂芳基烷基的亚烷基链部分可为任选取代的,如上述针对任选取代的亚烷基链定义的。

[0161] “药物可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

[0162] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学或者另外不期望的并且其可由无机酸和有机酸形成,所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,并且有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0163] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物上或者另外不期望的。这些盐是从无机碱或有机碱与游离酸的加成制备的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺

包括天然存在的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,例如氨水、异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱为异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0164] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意思是指足够稳定以在从反应混合物中分离后继续存在达到有效的纯度并且配制成有效的治疗剂的化合物。

[0165] 本文制备的化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可产生可根据绝对立体化学定义的对映异构体,例如氨基酸的(R)-或(S)-形式,或者(D)-或(L)-形式。本发明意于包括所有这种可能的对映异构体以及它们的外消旋和任选的纯化形式。可使用手性合成子或手性试剂制备任选活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体,或者使用常规技术拆分,例如,色谱法和分级结晶或者通过本文公开的技术。用于制备/分离分离的对映异构体的常规技术包括从适合的光学纯前体的手性合成,或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)的外消旋体(或者盐或衍生物的外消旋体)的拆分。

[0166] “立体异构体”是指由相同键结合的相同原子组成但具有不同三维结构的化合物,其不可相互转换。本发明包括各个立体异构体及其混合物并且包括“对映异构体”,其是指其分子彼此是不可重叠的镜像的两个立体异构体。

[0167] 名称“R”和“S”用于表示对映异构体的立体中心的原子的三维排列(或者构型)。在本文可以前缀或者后缀形式显示所述名称;可能它们可以或者不可与带连字号的对映异构体名称分开;它们可带或者可不带连字号;并且它们可或者不可被括号括住。名称或者前缀“(+)和(-)”在本文可用于指定平面偏振光通过化合物的旋转标识,(-)是指化合物为左旋的(向左旋转)。具有前缀(+)的化合物为右旋的(向右旋转)。

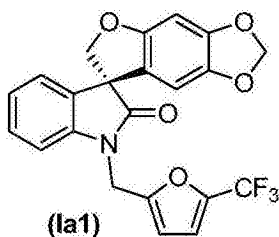
[0168] 当用于涉及外消旋化合物或混合物时“拆分(resolution)”或“拆分(resolving)”是指将外消旋体分离为它的两种对映异构体形式(即,(+)和(-);(R)和(S)形式)。

[0169] “对映异构体过量”或“ee”是指其中一种对映异构体以比另一种过量的形式存在,并且被定义为各个对映异构体的摩尔分数的绝对差的产物。通常将对映异构体过量表示为相对于另一对映异构体的混合物中存在的对映异构体的百分比。出于本发明的目的,通过本文公开的方法制备的化合物可以分离的(S)-对映异构体或非外消旋混合物形式存在,其中(S)-对映异构体以大于(R)-对映异构体的80%,优选地大于90%,更优选地大于95%且最优选地大于99%的对映异构体过量存在。

[0170] 本文使用的化学命名方案和结构图是使用ACD/版本9.07软件程序的I.U.P.A.C.命名系统的修改形式。对于本文使用的复杂化学名称,取代基在其连接的基团之前命名。例如,环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基骨架。在本文的化学结构图中,所有键是确定的,除了一些碳原子之外,其被认为与足够的氢原子结合以完成化合价。通过使用常规实心楔形键和虚线楔形键在本文指定立体化学,即实心楔形键表示所述键在纸平面上面并且虚线楔形键表示所述键在纸平面下面。波浪形键意图是指所述键或者在纸平面上面或者在纸平面下面。直线键表示包括所有可能的立体化学构型。

[0171] 因此,例如,本文的式(I)化合物即式(Ia1)的化合物:

[0172]



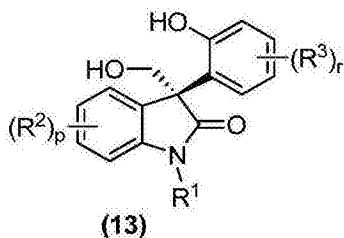
[0173] 在本文称为(S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮。

[0174] 发明的实施方案

[0175] 在本发明概述中上述公开的本发明的各个方面中,某些实施方案是优选的。

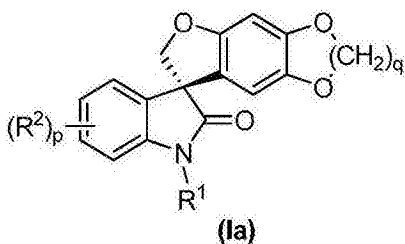
[0176] 本文描述的本发明的一个方面是制备分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的本发明概述中描述的式(I)的化合物的方法;其中所述方法包括在适合的光延反应条件下处理式(13)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的在本发明概述中描述的式(I)的化合物:

[0177]



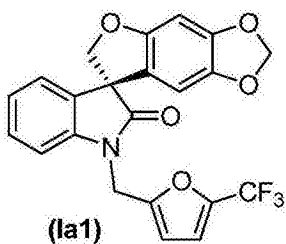
[0178] 其中p、r、R¹、R²和R³为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。式(I)的化合物优选为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(Ia)的化合物:

[0179]



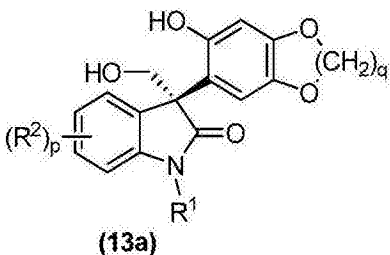
[0180] 其中q为1或2且p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地,式(I)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(Ia1)的化合物:

[0181]



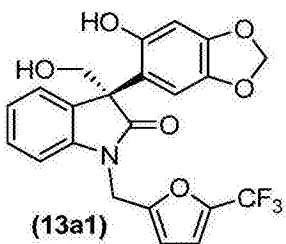
[0182] 式(13)的化合物优选为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13a)的化合物:

[0183]



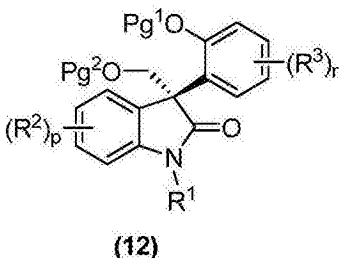
[0184] 其中q为1或2且p、 R^1 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地,式(13a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的对映异构体的(S)-对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13a1)的化合物:

[0185]

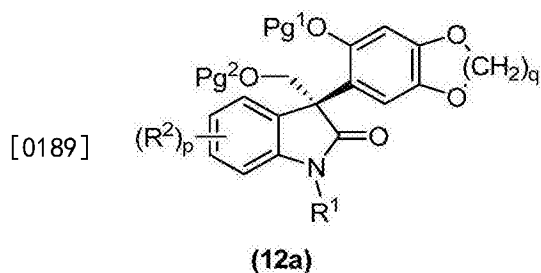


[0186] 上述用于在标准光延反应条件下处理式(13)的化合物以形成式(I)的化合物的方法还可包括在处理式(13)的化合物之前的脱保护步骤,其中所述脱保护步骤包括在适合的脱保护条件下处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12)的化合物以提供上述式(13)的化合物:

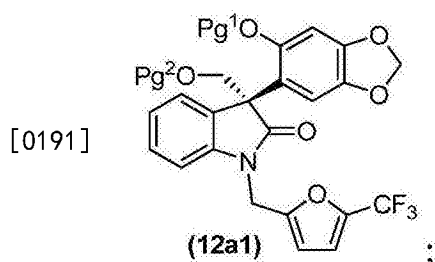
[0187]



[0188] 其中p、r、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的并且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基。优选地,式(12)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12a)的化合物:

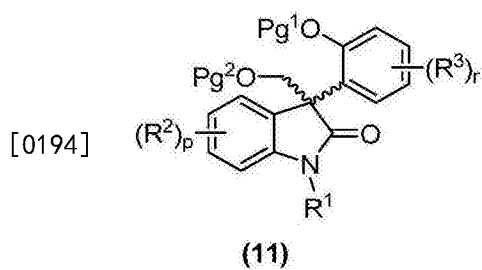


[0190] 其中q为1或2, Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地, 式(12a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%, 优选地大于90%, 更优选地大于95%, 最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12a1)的化合物:

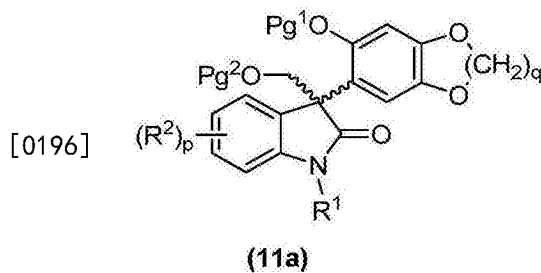


[0192] 其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。

[0193] 上述用于在适合的脱保护条件下处理式(12)的化合物以提供式(13)的化合物的方法还可包括在处理式(12)的化合物之前的重结晶步骤, 其中所述重结晶步骤包括在适合的重结晶条件下处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11)的化合物以提供上述式(12)的化合物:

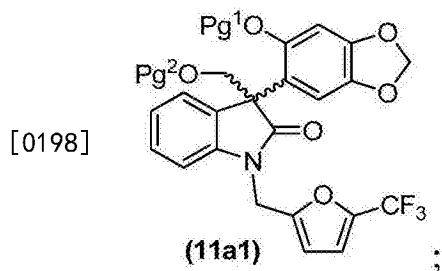


[0195] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。优选地, 式(11)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11a)的化合物:



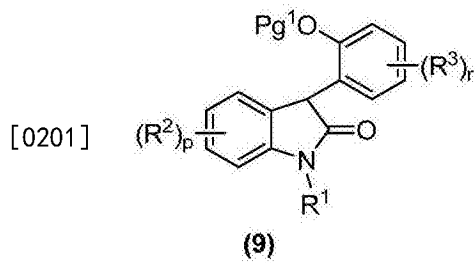
[0197] 其中q为1或2, p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。更优选地, 式(11a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或

对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11a1)的化合物:



[0199] 其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。

[0200] 上述用于在适合的重结晶条件下处理式(11)的化合物以提供式(12)的化合物的方法还可包括C-烷基化步骤在之前处理式(11)的化合物,其中所述C-烷基化步骤包括在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(9)的化合物以提供上述式(11)的化合物:

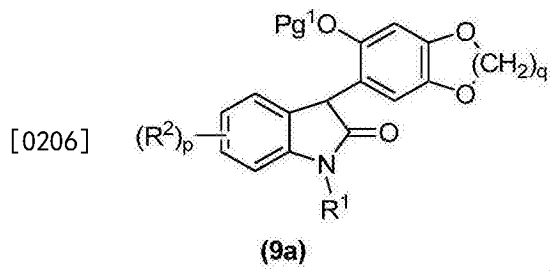


[0202] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基；

[0203] $\text{Pg}^2\text{OCH}_2\text{X}$

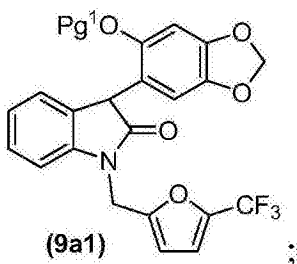
[0204] (10)。

[0205] 优选地,式(9)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(9a)的化合物:



[0207] 其中q为1或2,p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基。更优选地,式(9a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(9a1)的化合物:

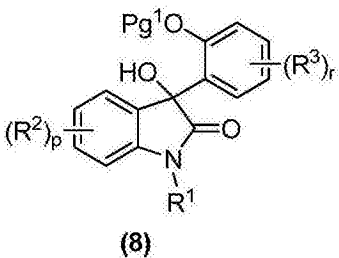
[0208]

[0209] 其中Pg¹为氧保护基。

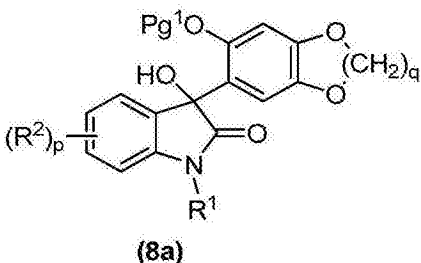
[0210] 优选地,用于上述C-烷基化步骤的相转移催化剂为奎尼丁的季铵盐或辛可宁的季铵盐。

[0211] 上述用于在适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(9)的化合物以提供式(II)的化合物的方法还可包括在处理式(9)的化合物之前的脱羟基步骤,其中所述脱羟基步骤包括在适合的脱羟基条件下处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(8)的化合物以提供上述式(9)的化合物:

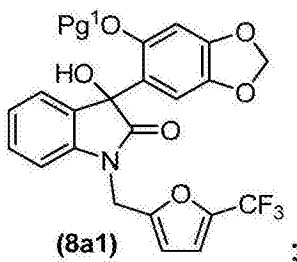
[0212]

[0213] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基。优选地,式(8)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(8a)的化合物:

[0214]

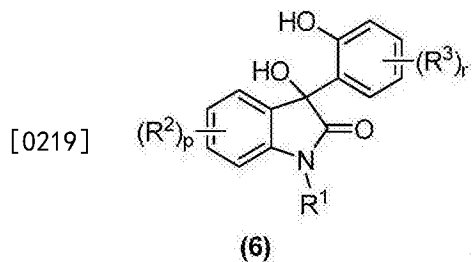
[0215] 其中q为1或2,p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基。更优选地,式(8a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(8a1)的化合物:

[0216]

[0217] 其中Pg¹为氧保护基。

[0218] 上述用于在适合的脱羟基条件下处理式(8)的化合物以提供式(9)的化合物的方

法还可包括在处理式(8)的化合物之前的保护步骤,其中所述保护步骤包括在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(6)的化合物以提供上述式(8)的化合物:

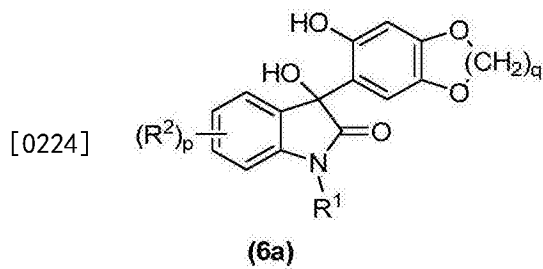


[0220] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的:

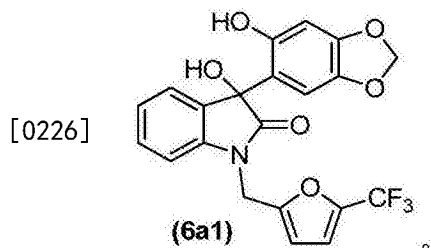
[0221] Pg¹X

[0222] (7);

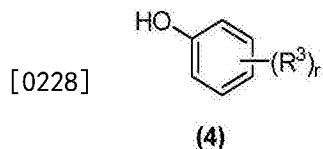
[0223] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg¹为氧保护基。优选地,式(6)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(6a)的化合物:



[0225] 其中q为1或2且p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地,式(6a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(6a1)的化合物:



[0227] 上述用于在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(6)的化合物以提供式(8)的化合物的方法还可包括格氏加成步骤,其中所述格氏加成步骤包括首先在适合的条件上使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物以形成中间体格氏加成产物:

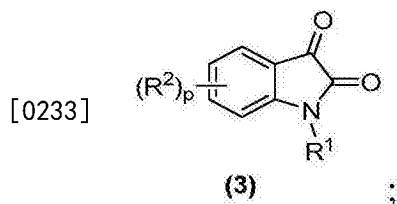


[0229] 其中r和R³为上述针对式(I)的化合物描述的;

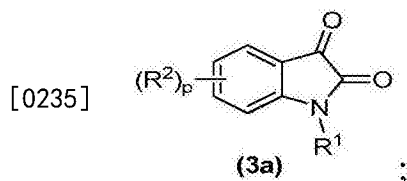
[0230] RMgX

[0231] (5);

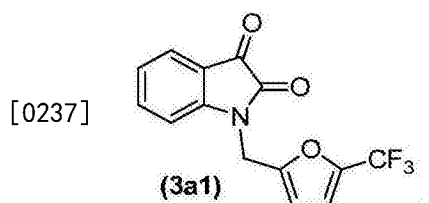
[0232] 其中X为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且R为烷基;然后使用上述在适合的格氏反应条件下形成的中间体格氏加成产物处理式(3)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(6)的化合物:



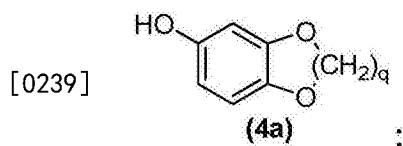
[0234] 其中p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。优选地,式(3)的化合物为式(3a)的化合物或其药物可接受的盐:



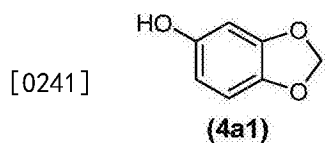
[0236] 其中p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地,式(3a)的化合物为式(3a1)的化合物或其药物可接受的盐:



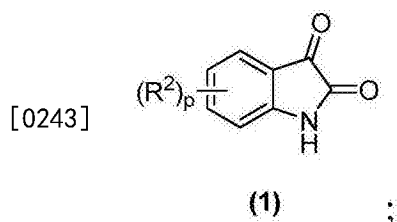
[0238] 优选地,式(4)的化合物为式(4a)的化合物:



[0240] 其中q为1或2。更优选地,式(4a)的化合物为式(4a1)的化合物:



[0242] 上述用于首先使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物以形成中间体格氏加成产物然后使用中间体格氏加成产物处理式(3)的化合物以提供上述式(6)的化合物的方法还可包括在处理式(3)的化合物或式(4)的化合物之前的N-烷基化步骤,其中所述N-烷基化步骤包括在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(3)的化合物:

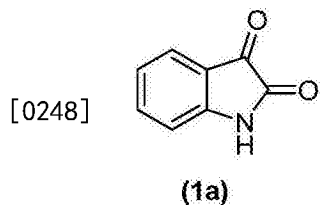


[0244] 其中 p 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的:

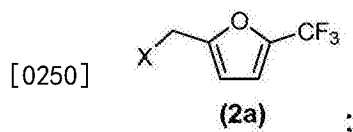
[0245] $X-R^1$

[0246] (2);

[0247] 其中 X 为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且 R^1 为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。优选地,式(1)的化合物为式(1a)的化合物或其药物可接受的盐:



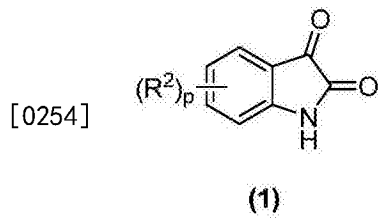
[0249] 优选地,式(2)的化合物为式(2a)的化合物:



[0251] 其中 X 为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯。

[0252] 本文描述的本发明的另一方面为制备式(I)的化合物的方法,如在本发明概述中描述的;其中所述方法包括下列步骤:

[0253] (a)在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐以提供式(3)的化合物或其药物可接受的盐:

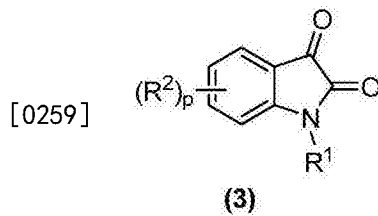


[0255] 其中 p 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的;

[0256] $X-R^1$

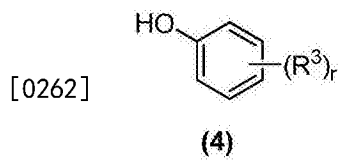
[0257] (2);

[0258] 其中 R^1 为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且 X 为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯;



[0260] 其中 p 、 R^1 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的;

[0261] (b)在适合的条件下使用在适合的格氏反应条件下从用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物形成的中间体格氏加成产物处理式(3)的化合物以形成对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(6)的化合物:

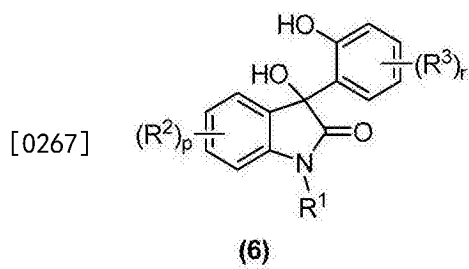


[0263] 其中r和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的；

[0264] RMgX

[0265] (5)；

[0266] 其中R为烷基且X为碘、溴或氯，优选为溴或氯；



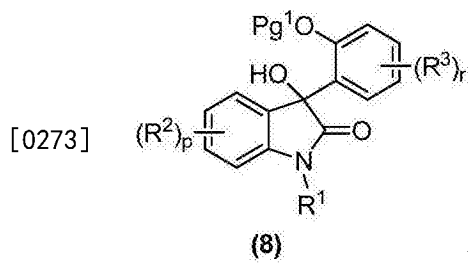
[0268] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的；

[0269] (c)在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(6)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(8)的化合物：

[0270] Pg¹X

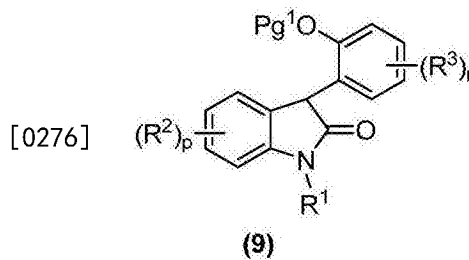
[0271] (7)；

[0272] 其中X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选地为溴或氯且Pg¹为氧保护基；



[0274] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基；

[0275] (d)在适合的脱羟基条件下处理式(8)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(9)的化合物：



[0277] 其中p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg¹为氧保护基；

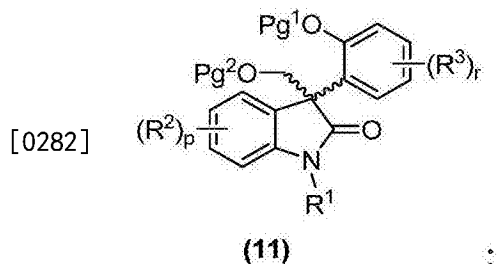
[0278] (e)在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理

式(9)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11)的化合物:

[0279] $\text{Pg}^2\text{OCH}_2\text{X}$

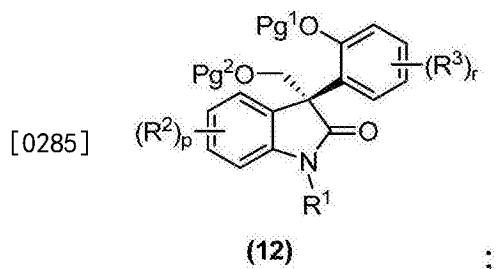
[0280] (10);

[0281] 其中 Pg^2 为氧保护基且X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯;



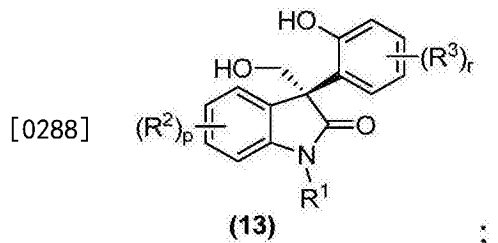
[0283] 其中p、r、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基;

[0284] (f)在适合的重结晶条件下处理式(11)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12)的化合物:



[0286] 其中p、r、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基;

[0287] (g)在适合的脱保护条件下处理式(12)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13)的化合物:

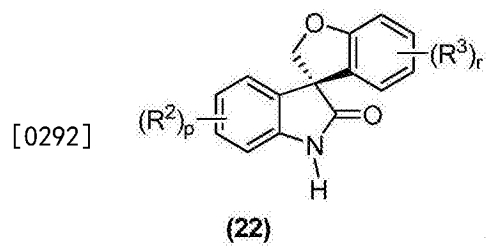


[0289] 其中p、r、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的;

[0290] (h)在适合的光延反应条件下处理式(13)的化合物以提供上述定义的分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形

式的式(I)的化合物。

[0291] 制备在本发明概述中描述的式(I)的化合物的优选方法为方法其中所述方法包括在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(I)的化合物：

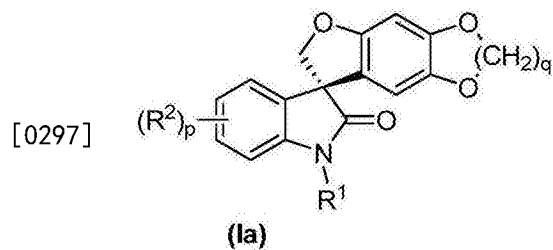


[0293] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的；

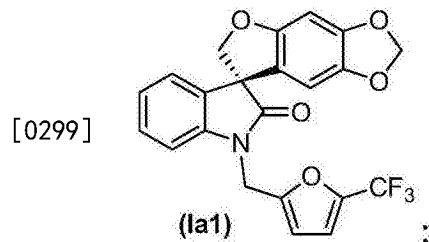
[0294] X-R¹

[0295] (2)；

[0296] 其中X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选地为溴或氯且R¹为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。优选地，式(I)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(Ia)的化合物：

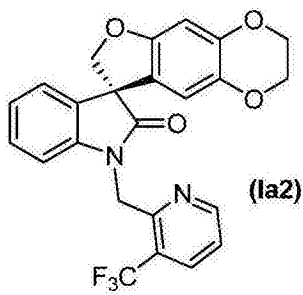


[0298] 其中q为1或2且p、R¹和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地，式(Ia)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(Ia1)的化合物：



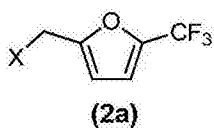
[0300] 或者式(Ia)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%，优选地大于90%，更优选地大于95%，最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(Ia2)的化合物：

[0301]



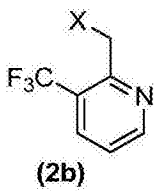
[0302] 优选地,式(2)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(2a)的化合物:

[0303]



[0304] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,或者式(2)的化合物为式(2b)的化合物:

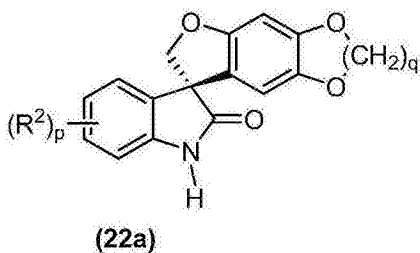
[0305]



[0306] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯。

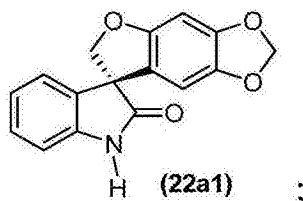
[0307] 优选地,式(22)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22a)的化合物:

[0308]



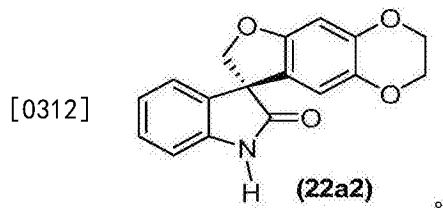
[0309] 其中q为1或2且p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。更优选地,式(22a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22a1)的化合物:

[0310]

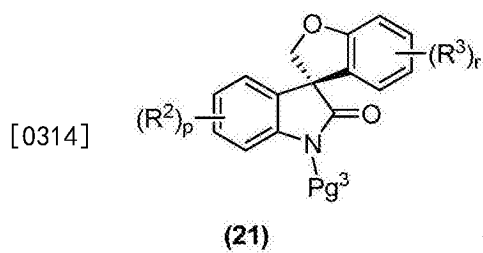


[0311] 或者分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混

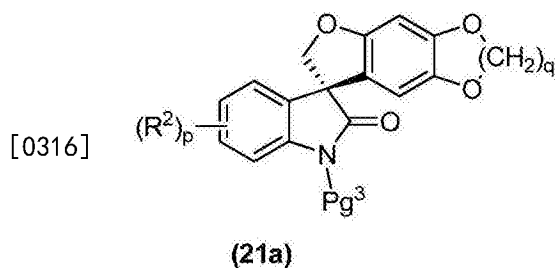
合物或其药物可接受的盐形式的式(22a2)的化合物:



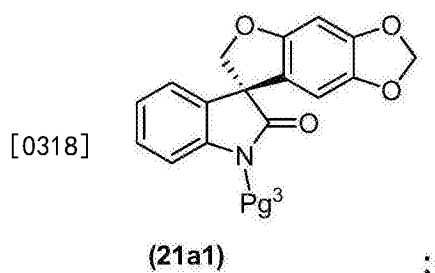
[0313] 上述用于在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物处理式(22)的化合物以提供上述式(I)的化合物的方法还可包括在处理式(22)的化合物之前的脱保护步骤,其中所述脱保护步骤包括在适合的氮脱保护条件下处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21)的化合物以提供上述式(22)的化合物:



[0315] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。优选地,式(21)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21a)的化合物:

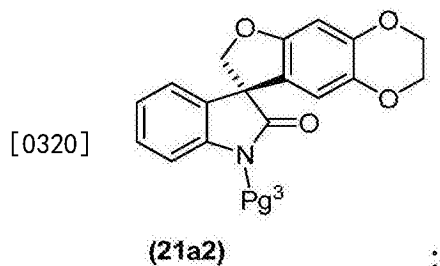


[0317] 其中q为1或2,p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。更优选地,式(21a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21a1)的化合物:



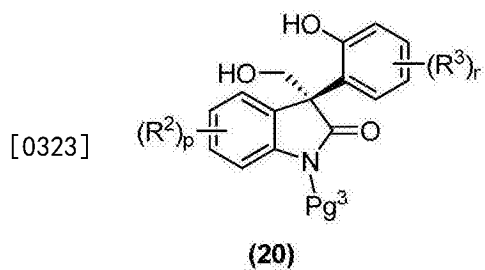
[0319] 其中Pg³为氮保护基,或者式(21a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对

映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21a2)的化合物:

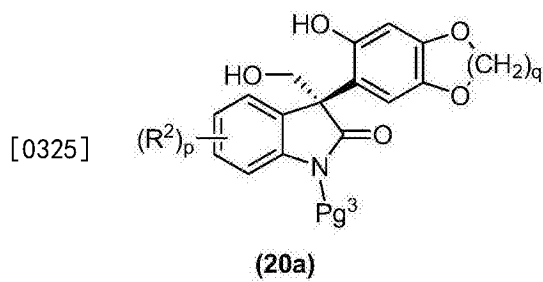


[0321] 其中Pg³为氮保护基。

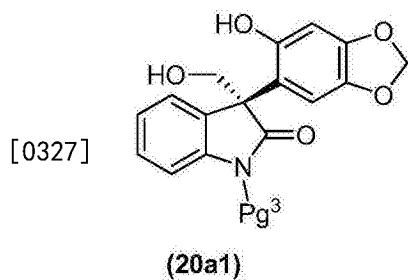
[0322] 上述用于在适合的氮脱保护条件下处理式(21)的化合物以提供式(22)的化合物的方法还可包括在处理上述式(21)的化合物之前的分子内环化步骤,其中所述分子内环化步骤包括在适合的光延反应条件下处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20)的化合物以提供上述式(21)化合物:



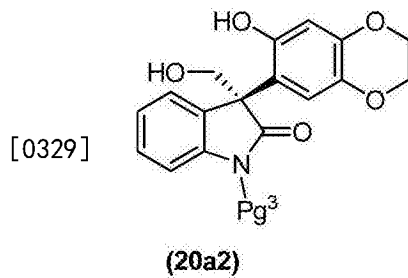
[0324] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。优选地,式(20)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20a)的化合物:



[0326] 其中q为1或2,p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。更优选地,式(20a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20a1)的化合物:

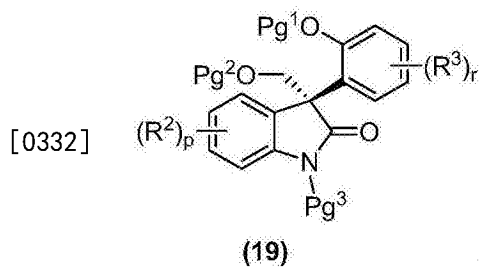


[0328] 其中Pg³为氮保护基,或者式(20a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20a2)的化合物:

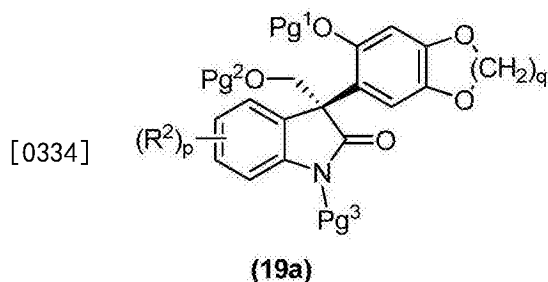


[0330] 其中Pg³为氮保护基。

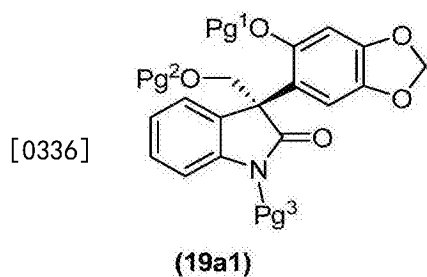
[0331] 上述用于在标准光延反应条件下处理式(20)的化合物以提供上述式(21)的化合物的方法还可包括在处理上述式(20)的化合物之前的脱保护步骤,其中所述脱保护步骤包括在适合的脱保护条件下处理分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19)的化合物以提供上述式(20)的化合物:



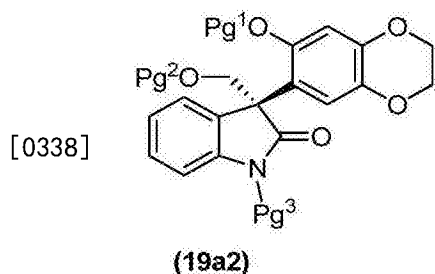
[0333] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的,Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基。优选地,式(19)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19a)的化合物:



[0335] 其中 q 为1或2, p 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。更优选地,式(19a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19a1)的化合物:

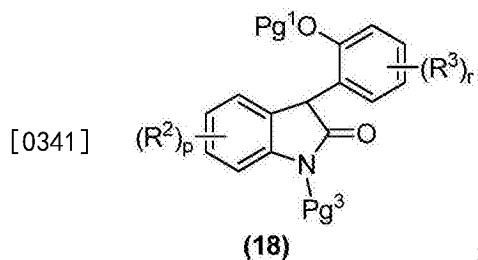


[0337] 其中 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基,或者式(19a)的化合物为分离的(S)-对映异构体或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19a2)的化合物:



[0339] 其中 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基且 Pg^3 为氮保护基。

[0340] 上述用于在适合的脱保护条件下处理式(19)的化合物以提供上述式(20)的化合物的方法还可包括在处理式(19)的化合物之前的C-烷基化步骤,其中所述C-烷基化步骤包括在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18)的化合物以提供上述式(19)的化合物:

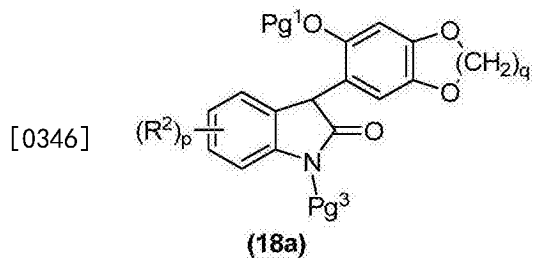


[0342] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基:

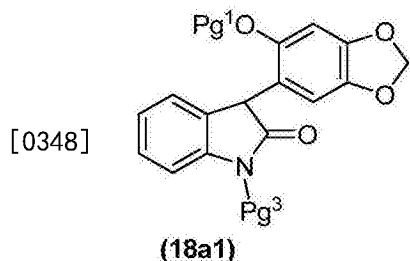
[0343] Pg²OCH₂X

[0344] (10);

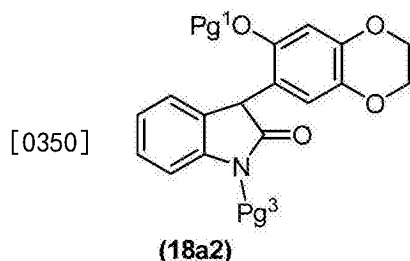
[0345] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg²为氧保护基。优选地,式(18)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18a)的化合物:



[0347] 其中q为1或2,p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。更优选地,式(18a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18a1)的化合物:



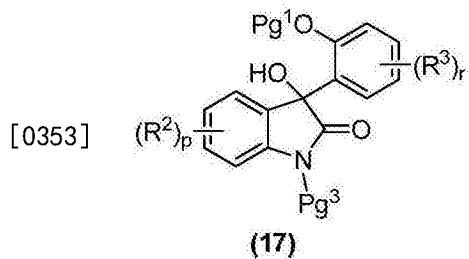
[0349] 其中Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基,或者式(18a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18a2)的化合物:



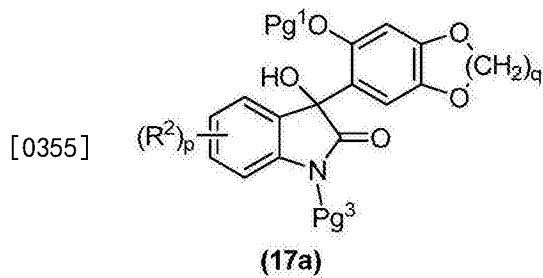
[0351] 其中Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。优选地,用于该步骤的相转移催化剂为奎尼丁的季铵盐或辛可宁的季铵盐。

[0352] 上述用于在适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物以

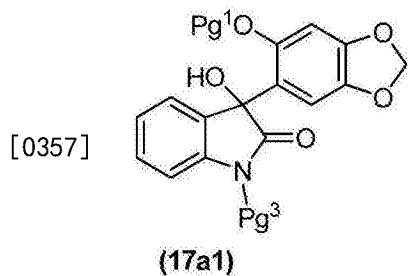
提供上述式(19)的化合物的方法还可包括在处理上述式(18)的化合物之前的脱羟基步骤,其中所述脱羟基步骤包括在适合的脱羟基条件下处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17)的化合物以提供上述式(18)的化合物:



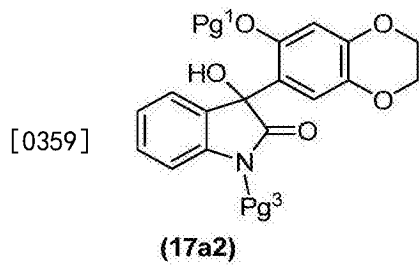
[0354] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。优选地, 式(17)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17a)的化合物;



[0356] 其中q为1或2, p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。更优选地, 式(17a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17a1)的化合物:



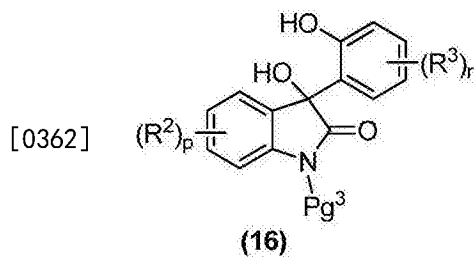
[0358] 其中Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基, 或者式(17a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17a2)的化合物:



[0360] 其中Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基。

[0361] 上述用于在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物以提供上述式(18)的化合

物的方法还可包括在之前处理上述式(17)的化合物的保护步骤,其中所述保护步骤包括在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16)的化合物以提供上述式(17)的化合物:

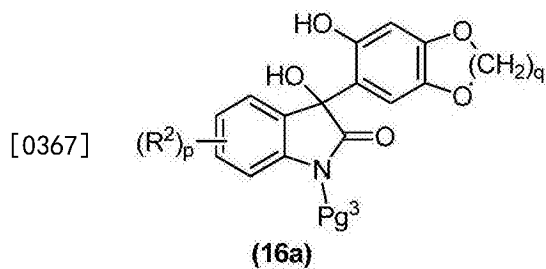


[0363] 其中p、r、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

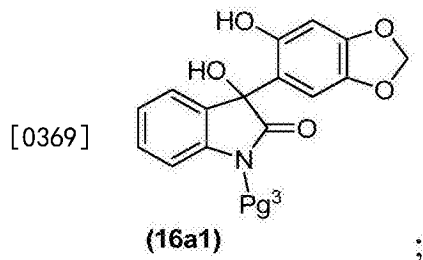
[0364] Pg¹X

[0365] (7);

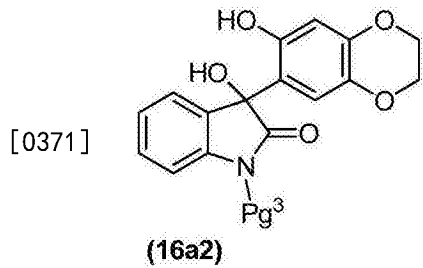
[0366] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg¹为氧保护基。优选地,式(16)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16a)的化合物:



[0368] 其中q为1或2,p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基。更优选地,式(16a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16a1)的化合物;

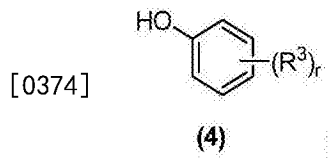


[0370] 其中Pg³为氮保护基,或者式(16a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16a2)的化合物:



[0372] 其中 Pg^3 为氮保护基。

[0373] 上述用于在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物以提供上述式(17)的化合物的方法还可包括在处理上述式(16)的化合物之前的格氏加成步骤,其中所述格氏加成步骤包括首先在适合的条件上使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物以形成中间体格氏加成产物:

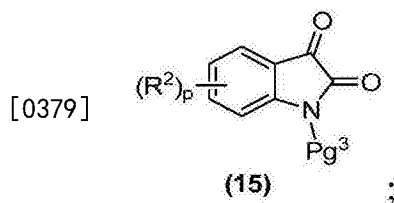


[0375] 其中 r 和 R^3 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的;

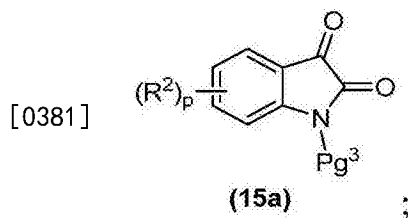
[0376] RMgX

[0377] (5);

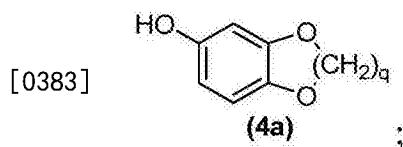
[0378] 其中 X 为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且 R 为烷基;然后在适合的格氏反应条件下使用在上述子步骤a)中形成的中间体格氏加成产物处理式(15)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(16)的化合物:



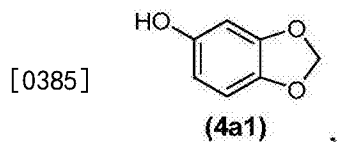
[0380] 其中 p 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且 Pg^3 为氮保护基。优选地,式(15)的化合物为式(15a)的化合物或其药物可接受的盐:



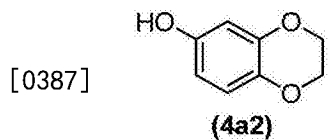
[0382] 其中 p 和 R^2 各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的且 Pg^3 为氮保护基。优选地,式(4)的化合物为式(4a)的化合物:



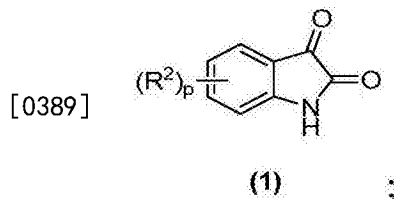
[0384] 其中 q 为1或2。更优选地,式(4a)的化合物为式(4a1)的化合物:



[0386] 或者式(4a)的化合物为式(4a2)的化合物:



[0388] 上述用于首先使用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物以形成中间体格氏加成产物然后使用中间体格氏加成产物处理式(15)的化合物以提供上述式(16)的化合物的方法还可包括在处理上述式(4)的化合物或式(15)的化合物之前的保护步骤,其中所述保护步骤包括在适合的氮保护条件下使用式(14)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐以提供上述式(15)的化合物:

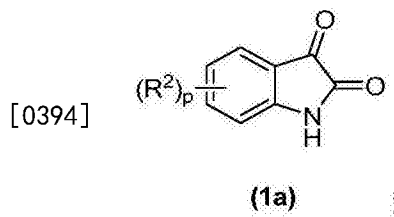


[0390] 其中p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的;

[0391] X-Pg³

[0392] (14);

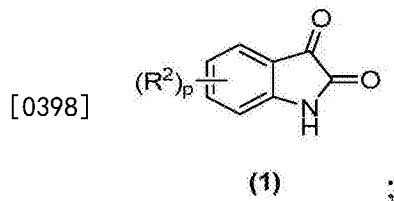
[0393] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg³为氮保护基。优选地,式(1)的化合物为式(1a)的化合物或其药物可接受的盐:



[0395] 其中p和R²各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。

[0396] 制备在本发明概述中描述的式(I)的化合物的另一优选方法包括下列步骤:

[0397] (a)在适合的氮保护条件下使用式(14)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐以提供式(15)的化合物或其药物可接受的盐:

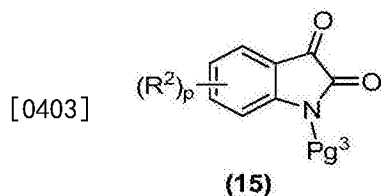


[0399] 其中p和R²各自为上述针对式(I)的化合物定义的:

[0400] X-Pg³

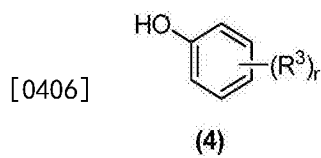
[0401] (14);

[0402] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg³为氮保护基;



[0404] 其中p和R²各自为上述针对式(I)的化合物和Pg³为氮保护基描述的；

[0405] (b)在适合的条件上使用从在适合的格氏反应条件下用式(5)的格氏试剂处理式(4)的化合物形成的中间体格氏加成产物处理式(15)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(16)的化合物：

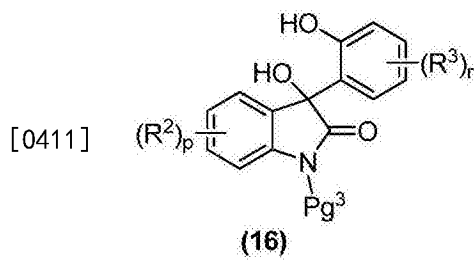


[0407] 其中r和R³各自为上述针对式(I)的化合物定义的；

[0408] RMgX

[0409] (5)；

[0410] 其中R为烷基且X为碘、溴或氯，优选为溴或氯：



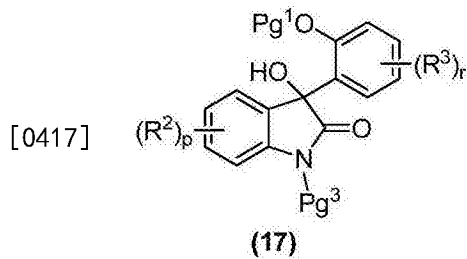
[0412] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基；

[0413] (c)在适合的保护条件下使用式(7)的化合物处理式(16)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(17)的化合物：

[0414] Pg¹X

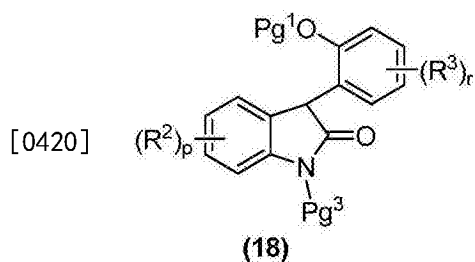
[0415] (7)；

[0416] 其中X为卤素，通常为碘、溴或氯，优选地为溴或氯且Pg¹为氧保护基；



[0418] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的，Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基；

[0419] (d)在适合的脱羟基条件下处理式(17)的化合物以提供对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(18)的化合物：



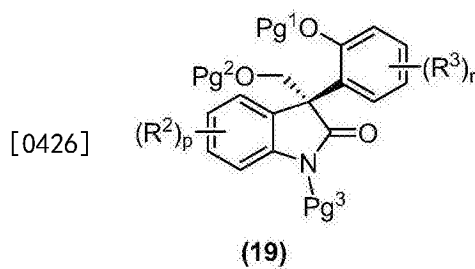
[0421] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的, Pg¹为氧保护基且Pg³为氮保护基;

[0422] (e)在包括存在相转移催化剂的适合的C-烷基化条件下使用式(10)的化合物处理式(18)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19)的化合物:

[0423] Pg²OCH₂X

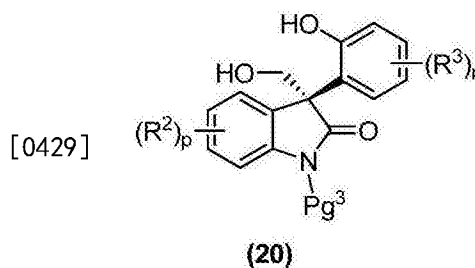
[0424] (10);

[0425] 其中Pg²为氧保护基且X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯;



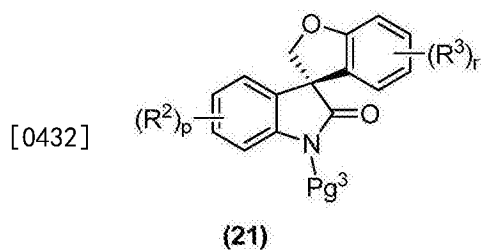
[0427] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的, Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且Pg³为氮保护基;

[0428] (f)在适合的脱保护条件下处理式(19)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20)的化合物:



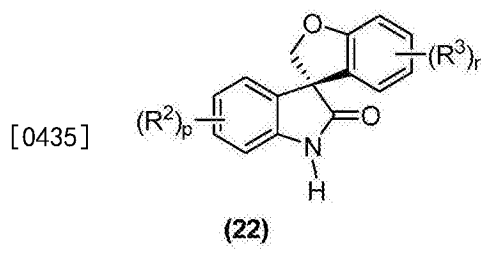
[0430] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基;

[0431] (g)在适合的光延反应条件下处理式(20)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21)的化合物:



[0433] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的且Pg³为氮保护基；

[0434] (h)在适合的氮脱保护条件下处理式(21)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22)的化合物:



[0436] 其中p、r、R²和R³各自为上述针对式(I)的化合物描述的;以及

[0437] (i)在适合的N-烷基化条件下使用式(2)的化合物或其药物可接受的盐处理式(22)的化合物以提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(I)的化合物:

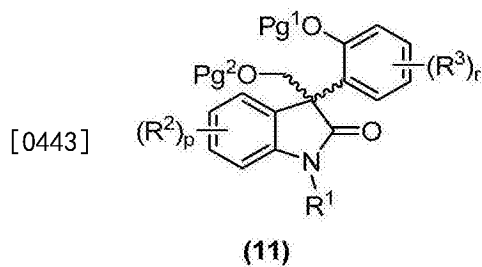
[0438] X-R¹

[0439] (2);

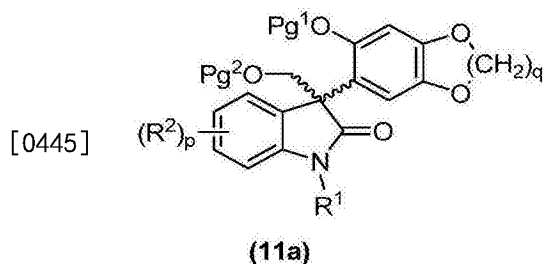
[0440] 其中X为卤素,通常为碘、溴或氯,优选地为溴或氯且R¹为上述针对式(I)的化合物描述的。

[0441] 在本发明概述中描述的本发明的另一方面提供了可用于本文描述的方法的中间体。

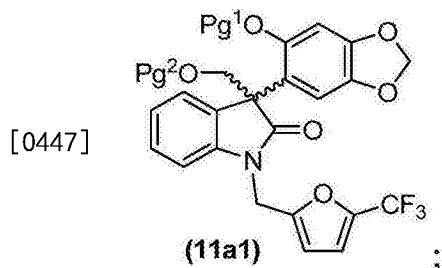
[0442] 一种中间体为式(11)的化合物:



[0444] 其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基且p、r、R¹、R²和R³各自为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。优选地,式(11)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11a)的化合物:

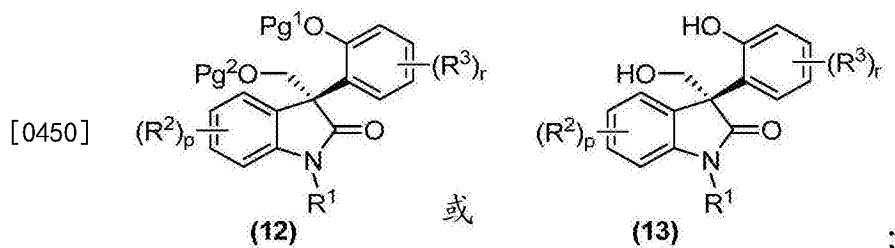


[0446] 其中 q 为1或2, p 、 R^1 和 R^2 各自为上述针对式(11)的化合物定义的且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基。优选地,式(11a)的化合物为对映异构体的外消旋混合物或对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(11a1)的化合物:

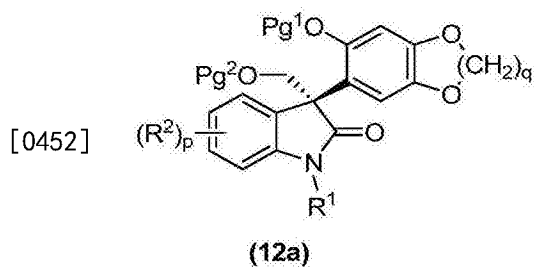


[0448] 其中 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基。

[0449] 其他中间体为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12)的化合物或式(13)的化合物:

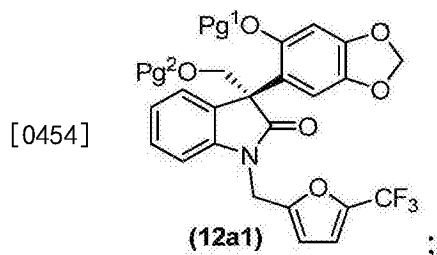


[0451] 其中各个 Pg^1 和 Pg^2 独立地为氧保护基,且各个 p 、 r 、 R^1 、 R^2 和 R^3 为上述在发明概述中针对式(I)的化合物定义的。优选地,式(12)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12a)的化合物:

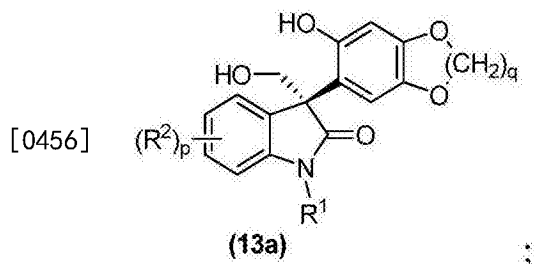


[0453] 其中 q 为1或2, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基且 p 、 R^1 和 R^2 各自为上述针对式(12)的化合物定义的。更优选地,式(12a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异

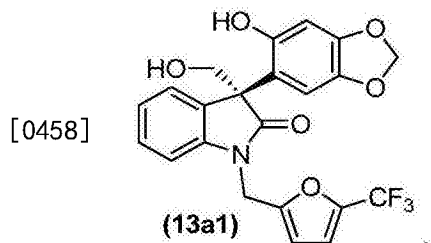
构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(12a1)的化合物:



[0455] 其中Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基。优选地,式(13)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13a)的化合物:

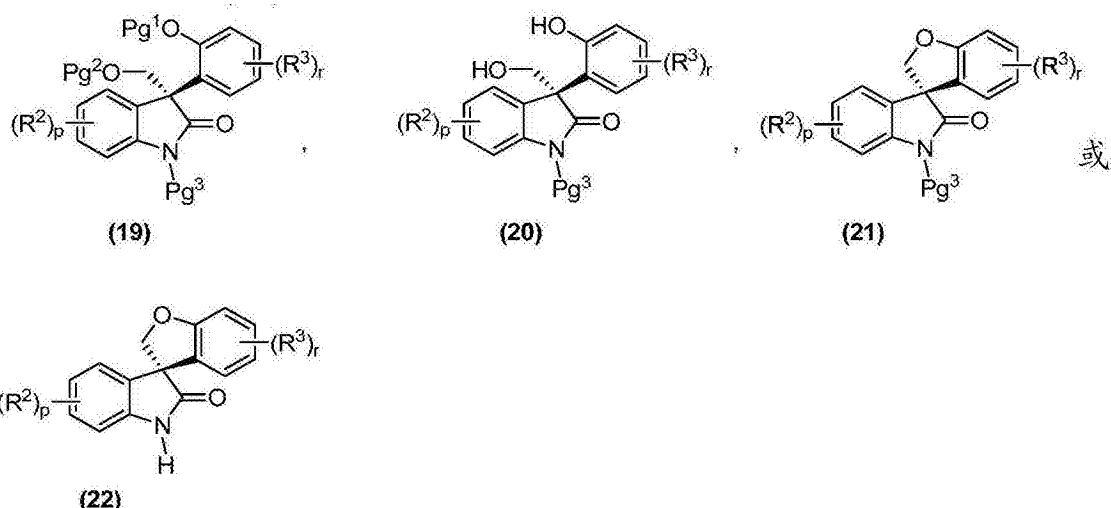


[0457] 其中q为1或2且p、R¹和R²各自为上述针对式(13)的化合物定义的。更优选地,式(13a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(13a1)的化合物:



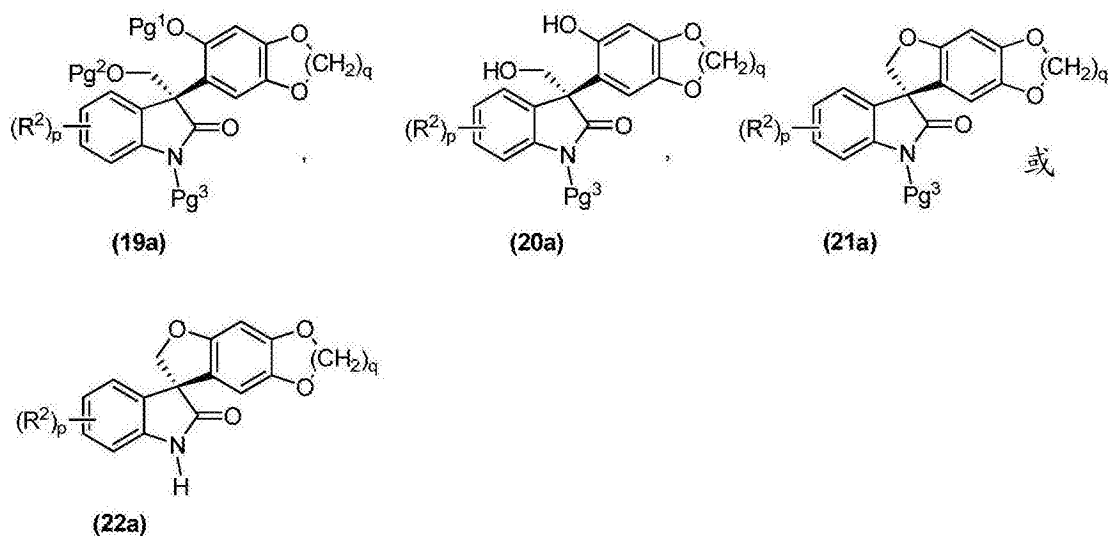
[0459] 可用于本发明的方法的其他中间体为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19)的化合物、式(20)的化合物、式(21)的化合物或式(22)的化合物:

[0460]



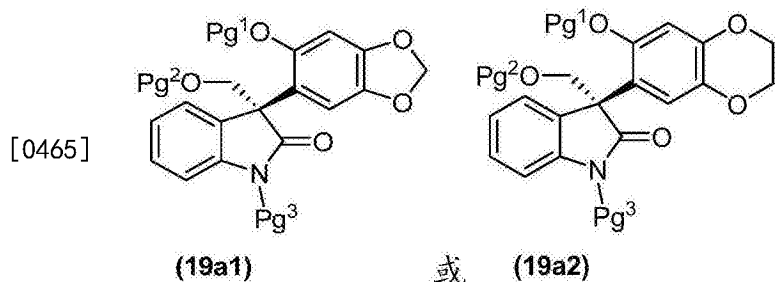
[0461] 其中各个 Pg^1 和 Pg^2 独立地为氧保护基,各个 Pg^3 为氮保护基,且各个 p 、 r 、 R^2 和 R^3 为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的。优选地,式(19)的化合物、式(20)的化合物、式(21)的化合物和式(22)的化合物分别为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19a)、式(20a)、式(21a)和式(22a)的化合物:

[0462]



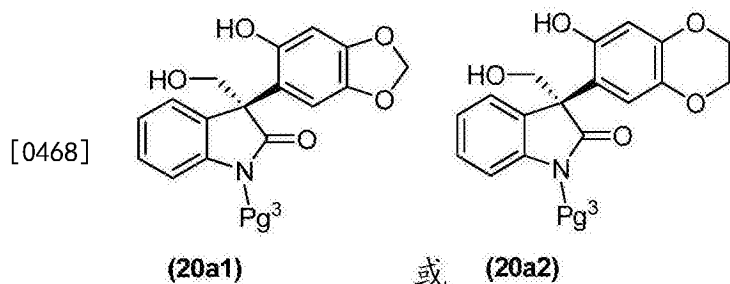
[0463] 其中各个 q 独立地为1或2,各个 Pg^1 和各个 Pg^2 独立地为氧保护基,各个 Pg^3 为氮保护基,且各个 p 、各个 R^2 和各个 R^3 为在上述权利要求80中定义的。

[0464] 优选地,式(19a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(19a1)或式(19a2)的化合物:



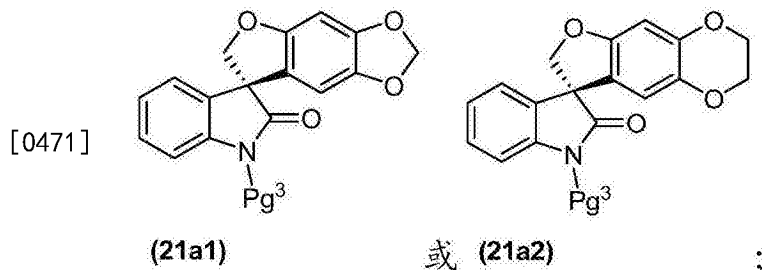
[0466] 其中各个Pg¹和各个Pg²独立地为氧保护基且各个Pg³为氮保护基。

[0467] 优选地,式(20a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(20a1)或式(20a2)的化合物:



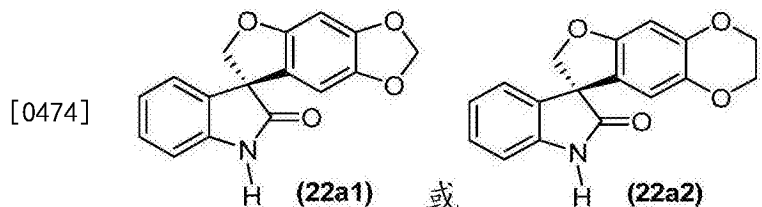
[0469] 其中各个Pg³独立地为氮保护基。

[0470] 优选地,式(21a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(21a1)或式(21a2)的化合物:



[0472] 其中各个Pg³独立地为氮保护基。

[0473] 优选地,式(22a)的化合物为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物或其药物可接受的盐形式的式(22a1)或式(22a2)的化合物:



[0475] 在下文发明方法中更详细地描述本发明方法的包括各个上述步骤的合适条件的具体实施方案。

[0476] 发明方法

[0477] 本发明的方法涉及上述发明概述中阐述的分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%且最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的(S)-对映异构体和(R)-对映异构体的非外消旋混合物形式的式(I)的化合物的不对称合成。

[0478] 应当理解,本领域技术人员能够通过使用适合的起始组分并且根据需要修改合成参数以与下面描述类似的方式制备下文未具体例示的本发明的其他化合物。通常,可从诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等的来源获得起始组分,或者根据本领域技术人员已知的来源合成起始组分(参见例如,Smith, M.B. 和 J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (高等有机化学: 反应、机理和结构), 第5版(Wiley, 2000年十二月))或者如在本文或在第WO 2006/110917号PCT公开的专利申请、第WO 2010/45251号PCT公开的专利申请、第WO 2010/045197号PCT公开的专利申请、第WO 2011/047174和第WO 2011/002708号PCT公开的专利申请中描述的制备起始组分。

[0479] 还应当理解,在下列描述中,描述的分子式的取代基和/或变量的组合是允许的,只要这种组合产生稳定的化合物。

[0480] 如本文使用的,“适合的光延反应条件”通常是指允许通过在三苯基膦或另外适合的膦以及偶氮二甲酸衍生物的存在下将酸性组分与醇(或者伯、仲或苄醇)缩合形成C-O键的反应条件,所述偶氮二羧酸衍生物例如但不限于偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙基酯(DIAD)或偶氮二甲酸二苄基酯(DBAD)。“适合的光延反应条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中被进一步描述并且在Hughes, D.L., *Org. Prep.* (1996), 28, 127-164和Kumara Swamy, K.C. 等人, “Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications (光延和相关反应: 进展和应用)”, *Chem. Rev.* (2009), 109, 2551-2651中进一步描述。

[0481] 如本文使用的“适合的脱保护条件”通常是指允许保护基的简单断裂的反应条件。例如,通常通过催化氢化进行苄基保护基的断裂并且能在氢气或氢转移剂(例如,甲酸铵或异丙醇)的存在下使用多相钯/碳(Pd/C)催化剂在温和条件下进行具有良好选择性的苄基保护基的断裂。保护基的有效去除依赖大多数活性和选择性催化剂的选择和最佳的反应条件设置。“适合的脱保护条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中被进一步描述并且在Greene, T.W. 和 Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的格林氏保护基) (2006), 第4版, Wiley 中详细地进一步描述。

[0482] 如本文使用的“适合的重结晶条件”通常是指允许从溶液中形成固体(即,晶体)的结晶过程的反应条件。“适合的重结晶条件”还是指允许分离化学固体-液体的反应条件,由此发生来自液体溶液的溶质质量转化为纯的固体晶体相。通过溶剂中溶质的溶解度条件的变化获得适合的晶体,所述溶剂包括但不限于乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃或乙醚。在有高溶解度的溶质溶于溶剂的情况下还能使用溶剂的混合物,随后添加在其中溶质难溶但杂质可溶的反溶剂,从而产生纯的晶体固体相。还可通过向包含相同溶质的溶液添加前面结晶物质的晶种来诱导结晶。这些晶种在进一步结晶发生时充当成核位置,加速形成纯的固体结晶相的过程。“适合的重结晶条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中进一步描述并且在Mersmann, A., *Crystallization Technology Handbook* (结晶技术手册) (2001), CRC;

第2版中进一步详细描述。

[0483] 如本文使用的“适合的C-烷基化条件”通常是指允许任选取代的烷基从一个分子转移至以形成碳-碳键的反应条件。例如,可在碱的存在下使用烷基化剂处理下面例示的反应方案中的中间体,所述烷基化试剂例如但不限于苄基卤化物,所述碱例如但不限于甲醇钠,以产生其中形成碳-碳键的产物。能在其中一种或多种底物溶于溶剂其中所述碱不溶的相转移条件下进行C-烷基化反应,通常使用有机溶剂,例如但不限于甲苯、乙酸乙酯、二氧六环或乙醚,无机碱例如但不限于氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾、碳酸氢钠、碳酸铯或碳酸钾。能以固体形式使用所述碱或者将所述碱溶于水以形成不溶性水溶液。相转移催化剂用于将碱从不溶相转移至其中它能与底物反应并且实现C-烷基化的可溶有机相。相转移催化剂通常是在有机溶剂和水性溶剂中具有有限溶解度的大有机阳离子,所述溶剂例如但不限于四烷基卤化铵和四烷基卤化磷。“适合的C-烷基化条件”在本文在反应方案1和反应方案2的描述中进一步描述并且在Smith, M.B.和J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (高等有机化学: 反应、机理和结构), 第5版(Wiley, 2000年十二月)中进一步详细描述。

[0484] 如本文使用的“适合的脱羟基条件”通常是指在强酸的存在下允许醇的脱水的反应条件,所述强酸例如但不限于三氟乙酸或硫酸。“适合的脱羟基条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中被进一步描述并且在Smith, M.B.和J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (高等有机化学: 反应、机理和结构), 第5版(Wiley, 2000年十二月)中进一步详细描述。

[0485] 如本文使用的“适合的N-烷基化条件”通常是指允许在还原剂的存在下相关氮的烷基化并且通常为还原胺化的反应条件,所述还原剂例如但不限于硼氢化钠和醛或者使用碱的烷基化,所述碱例如但不限于碳酸钾和烷基化剂,所述烷基化剂例如但不限于苄基卤化物。“适合的N-烷基化条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中进一步描述并且在Greene, T.W.和P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的Greene氏保护基)(2006), 第4版, Wiley中详细地进一步描述。

[0486] 如本文使用的“适合的格氏加成条件”通常是指允许有机卤化镁(即,格氏试剂)与酮或醛加成以分别形成叔醇或仲醇的反应条件下。“适合的格氏加成条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中进一步描述并且在Smith, M.B.和J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (高等有机化学: 反应、机理和结构), 第5版(Wiley, 2000年十二月); Garst, J.F.和Ungvary, F., “Mechanism of Grignard reagent formation (格氏试剂形成的机理)”; 和Grignard Reagents (格氏试剂); Richey, R.S. 编; John Wiley & Sons: 纽约, 2000; pp 185-275中进一步详细描述。

[0487] 本领域技术人员理解,在下面描述的过程中,可能需要通过适合的保护基保护中间体化合物的官能团。这类官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。氧原子的适合的保护基(“氧保护基”)包括但不限于三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氮原子的适合的保护基(“氮保护基”)包括但不限于二苯甲基(二苯基甲基)、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。硫原子的适合的保护基(“硫保护基”)包括-C(O)-R(其中R为烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。羧酸的适合的保护基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。

[0488] 可根据本领域技术人员已知和本文描述的标准技术添加或去除保护基。

[0489] 如本文使用的“氧保护基”、“氮保护基”、“适合的保护条件”和“适合的脱保护条件”在本文的反应方案1和反应方案2的描述中进一步描述并且在Greene, T.W. 和 P.G.M.Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的格林氏保护基) (2006), 第4版, Wiley中进一步详细描述。

[0490] 与第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的合成相比, 本文描述的式(I)的化合物的不对称合成的优点如下:

[0491] 1. 本文公开的不对称合成不需要模拟移动床(SMB)色谱技术用于拆分式(I)的化合物的外消旋混合物的对映异构体, 由此省略高成本的步骤。

[0492] 2. 在较早的步骤将手性引入至化合物中, 由此去除不期望的中间体和最终产物。

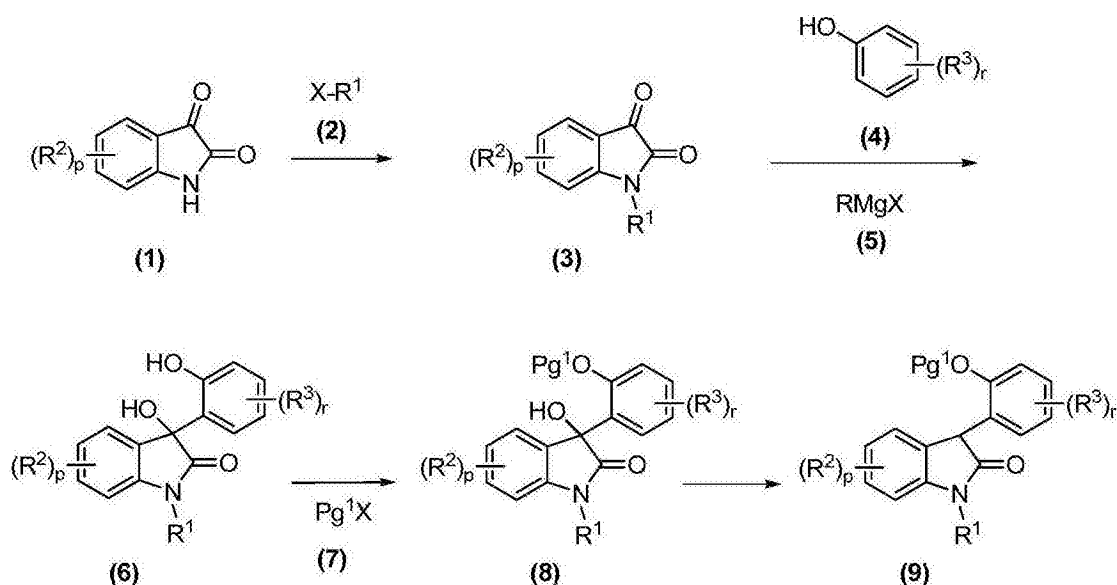
[0493] 3. 对于不对称合成式(I)的化合物的总产率比公开的方法更高。

[0494] 4. 用于合成式(I)的化合物的总成本由于减少所需溶剂的量而低于公开的方法。

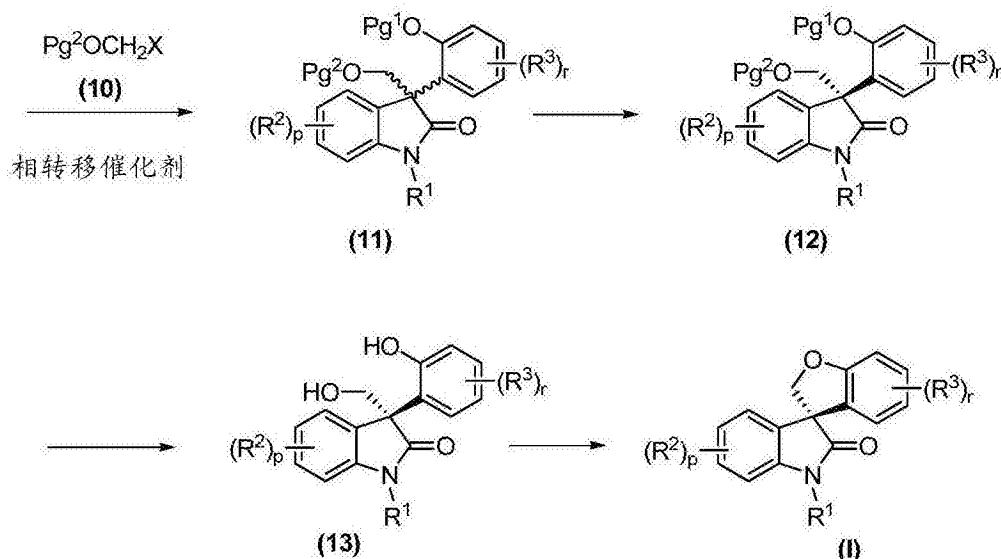
[0495] A. 通过方法A的式(I)、式(Ia)和式(Ia1)的化合物的不对称的合成

[0496] 能通过下面反应方案1中描述的“方法A”制备在本发明概述中描述的式(I)的化合物, 其中p、r、R¹、各个R²和各个R³为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的, R为烷基, 各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯, 优选为溴或氯, 除了式(5)的格氏试剂之外, 其中X为碘、溴或氯, 优选地为溴或氯且Pg¹和Pg²各自独立地为诸如苄基、烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三苯基甲硅烷基的氧保护基:

[0497] 反应方案1



[0498]



[0499] 式(1)、(2)、(4)、(5)、(7)和(10)的化合物可商购,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。

[0500] 通常,根据上述反应方案1中的方法A制备式(I)的化合物,通过首先在适合的N-烷基化条件下使用过量摩尔量的式(2)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐,例如,在诸如乙腈、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环或二甲氧基乙烷的极性质子惰性溶剂中,在诸如碳酸铯、无水碳酸钾、氯化钠或氯化钙的碱的存在下,在约15℃至约30℃的温度下并且伴随约1小时至约16小时的搅拌。通过诸如过滤的标准分离技术从反应混合物中分离生成的式(3)的化合物。

[0501] 然后,使用稍过量摩尔量的中间体格氏加成产物处理如此形成的式(3)化合物以提供式(6)的化合物,所述中间体格氏加成产物在诸如约0℃至约25℃的温度的适合的格氏反应条件下,通过在诸如四氢呋喃、乙醚或二氧六环的极性质子惰性溶剂中使用稍微摩尔

过量的式(5)的格氏试剂处理在诸如四氢呋喃、二氧六环、二甲氧基乙烷、乙醚、叔丁基甲基醚或二氯甲烷的极性质子惰性溶剂中的式(4)的化合物而进行制备,通过诸如萃取、过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离所述式(6)的化合物。

[0502] 然后,在诸如在约0℃至约5℃的温度的适合的氧保护条件下(即,保护步骤),在诸如碳酸铯或碳酸钾的碱的存在下,使用稍微摩尔过量的式(7)的化合物(其中Pg¹为氧保护基、优选地为苄基)处理在诸如二甲基甲酰胺、乙腈或四氢呋喃的极性质子惰性溶剂中的式(6)的化合物约15分钟至约1小时,随后升温至环境温度并搅拌约1小时至约24小时。通过诸如沉淀和过滤的标准技术从生成的式(8)的化合物中分离反应混合物。

[0503] 通过在适合的条件下在诸如二氯甲烷的极性质子惰性溶剂中或者没有任何溶剂处理式(8)的化合物实现式(8)的化合物中羟吡啶环(即,脱羟基步骤)的C3位处羟基的去除,例如使用诸如三乙基硅烷或三苯基硅烷的硅烷试剂在例如但不限于三氟乙酸的酸的存在下处理以产生式(9)的化合物,通过诸如浓缩和萃取的标准分离技术将其从反应混合物中分离。

[0504] 通过不对称相转移催化的C-烷基化制备式(11)的化合物,其中在诸如甲苯的非极性溶剂中将小于等摩尔量,优选地小于20%的诸如奎尼丁或辛可宁的季铵盐,优选地辛可宁的季铵盐的相转移催化剂和诸如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化铯,优选地氢氧化钾的过量的碱的混合物冷却至约-20℃至约25℃的温度。在约5分钟至约2小时的时间内,伴随搅拌向该混合物加入式(9)的化合物和过量摩尔量的式(10)的化合物(其中Pg²为氧保护基、优选地为苄基)的溶液。通过诸如萃取、随后酸洗涤、浓缩和过滤的标准分离条件从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的式(11)的化合物。

[0505] 通过在诸如但不限于无水甲苯、四氢呋喃的适合的溶剂中回流辛可宁和诸如但不限于9-氯甲基蒽或1-溴甲基萘的适合的烷基卤化物的悬浮液制备辛可宁的季铵盐。通过使用诸如但不限于乙醚或甲醇的适合的溶剂结晶分离产物(E. J. Corey和M. C. Noe, Org. Synth. 2003;80:38-45)。

[0506] 然后,在回流温度下,在诸如乙醇的质子溶剂中溶解式(11)的化合物并使其冷却至环境温度。然后,将式(11)的外消旋化合物的晶种加入至冷却的溶液。溶液的结晶提供分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的式(12)的化合物。

[0507] 然后,在适合的脱保护(还原)条件下将式(12)的化合物脱保护,例如在环境温度下,在诸如四氢呋喃或乙醇的质子极性溶剂中,在诸如三乙基硅烷的硅烷试剂的存在下,在诸如低级烷醇的四氢呋喃、乙酸乙酯或二氧六环的混合物,优选地乙醇和四氢呋喃的1:1混合物的质子/极性质子惰性溶剂混合物中处理式(12)的化合物、10%钨/碳和诸如乙酸、甲酸或三氟乙酸的弱酸的混合物。通过诸如过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的生成的式(13)的化合物。

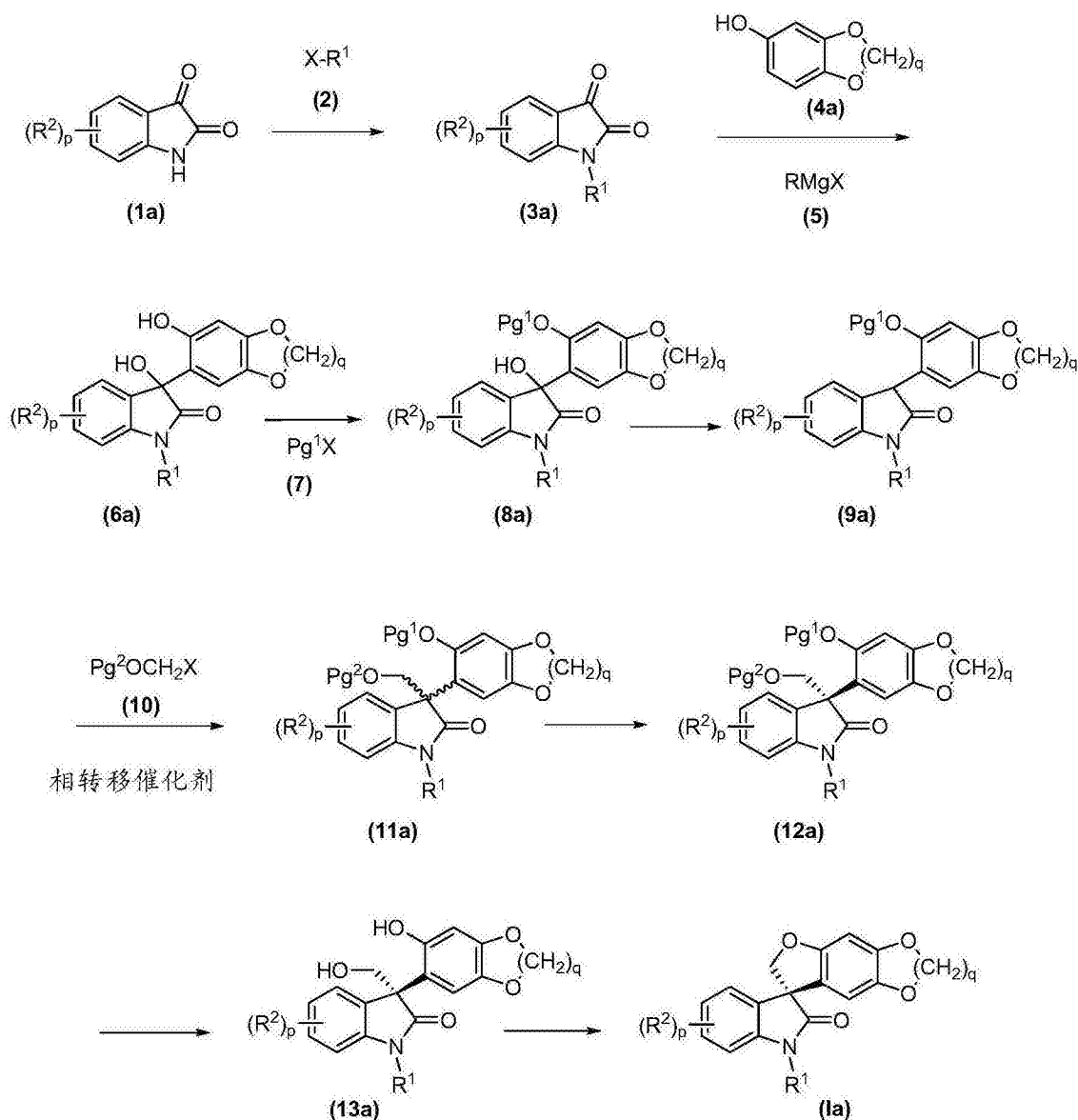
[0508] 通过处理式(13)的化合物至适合的光延反应条件获得式(13)的化合物的分子内环化以提供式(I)的化合物,例如使用磷试剂,优选地,但不限于三苯基膦、三丁基膦、2-(二苯基膦基)吡啶、4-(二苯基膦基)二甲基苯胺和4-(N,N-二甲基氨基)苯基二苯基膦和偶氮二羧酸酯,例如但不限于偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙基酯、偶氮二羧酸二叔丁基酯或四甲基偶氮二甲酰胺,在极性质子惰性溶剂,优选地,但不限于四氢呋喃、二氯甲烷或乙酸乙酯中。通过诸如萃取、过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的生成的式(I)的化合物。

[0509] 关于当R¹基团不参与诸如当将式(12)的化合物脱保护以形成式(13)的化合物的还原时的竞争副反应时的产率和对映异构体过量的期望的产物,上述方法A特别有效。

[0510] 在上述反应方案1中阐述的制备式(I)的化合物的具体方法在下面反应方案1A中例示用于制备式(Ia)的化合物,除了式(5)的格氏试剂(其中X为碘、溴或氯,优选地为溴或氯)之外,其中p、R¹和R²为上述在发明概述中针对式(I)的化合物定义的,q为1或2,各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,且Pg¹和Pg²各自独立地为诸如氢、苄基、烷基、甲氧基甲基(MOM)、苄氧基甲基(BOM)、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基或三苯基甲硅烷基的氧保护基。

[0511] 反应方案1A

[0512]

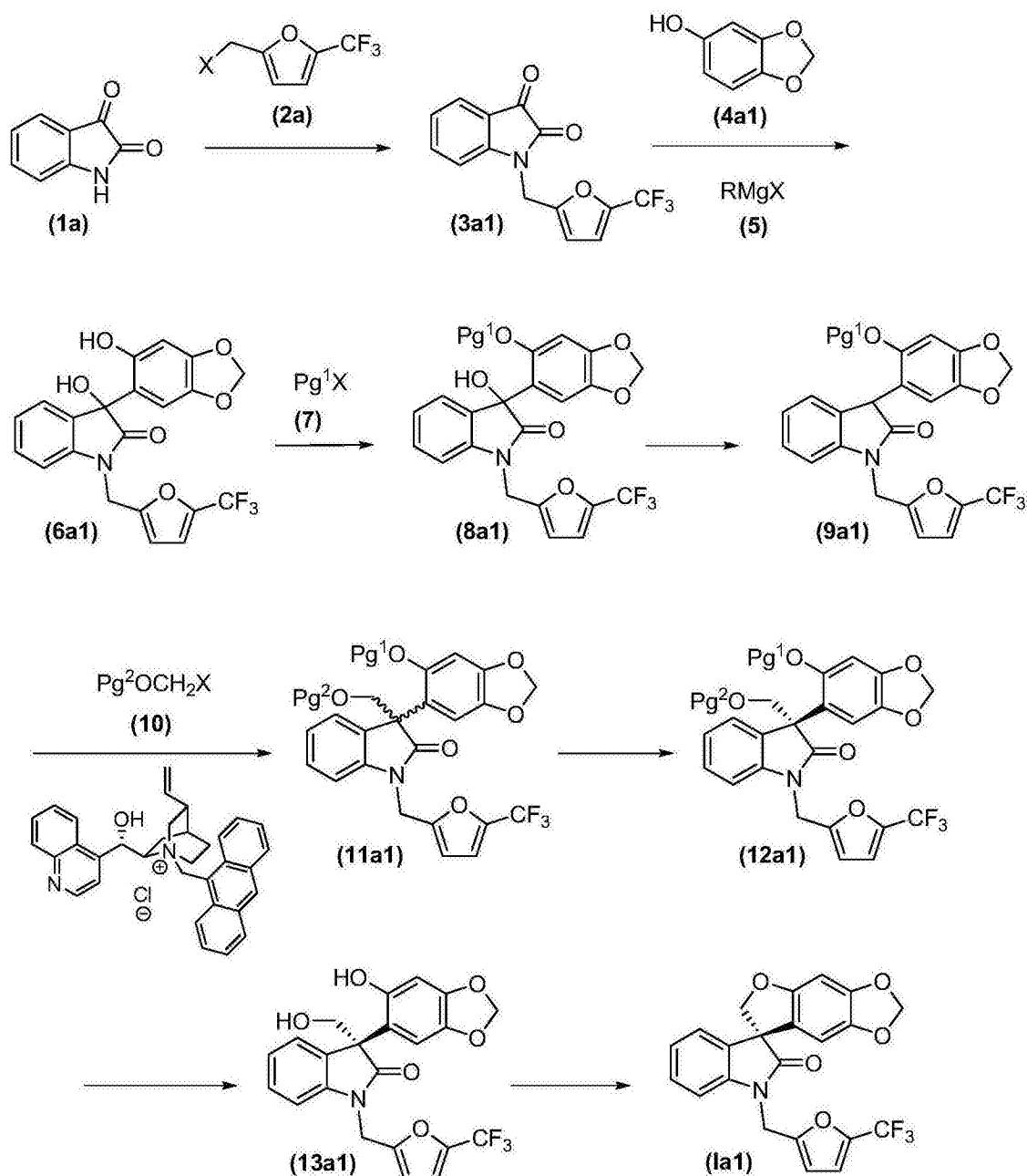


[0513] 式(1a)和(4a)的化合物可商业获得,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。

[0514] 上述反应方案1A中阐述的制备式(I)的化合物的更具体的方法在下面反应方案1A1中例示用于制备式(1a1)的化合物,除了式(5)的格氏试剂(其中X为碘、溴或氯,优选为溴或氯,R为烷基)之外,其中各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基、优选地为苄基:

[0515] 反应方案1A1

[0516]



[0517] 式(2a)和(4a1)的化合物可商业获得,或能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。能根据本领域技术人员已知的方法或者通过本文公开的方法制备cinchonium相转移催化剂。

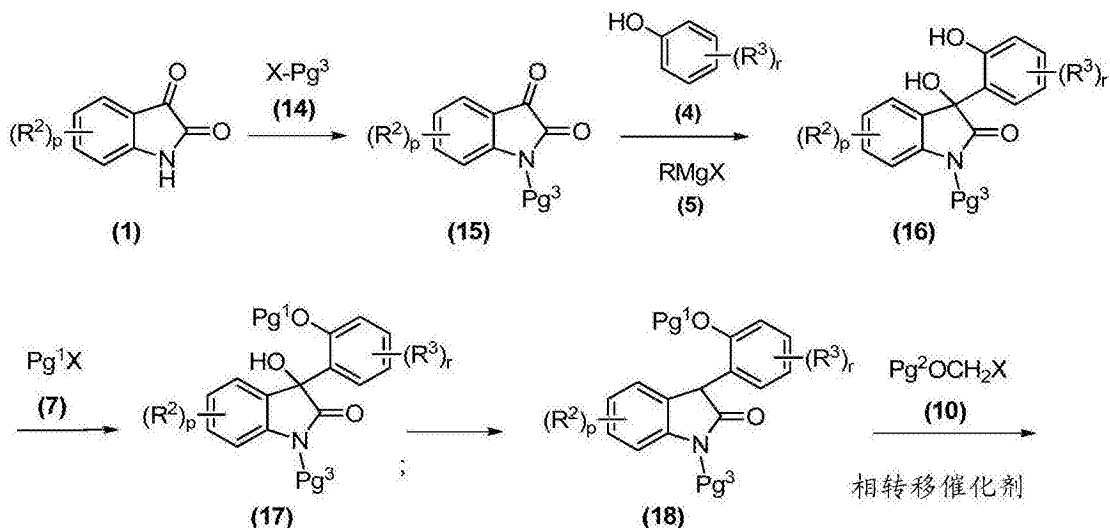
[0518] 在下面实施例中更详细地描述用于上述反应方案1A1的具体的实验条件和参数。

[0519] B.通过方法B的式(I)的化合物、式(Ia)和式(Ia2)的不对称的合成

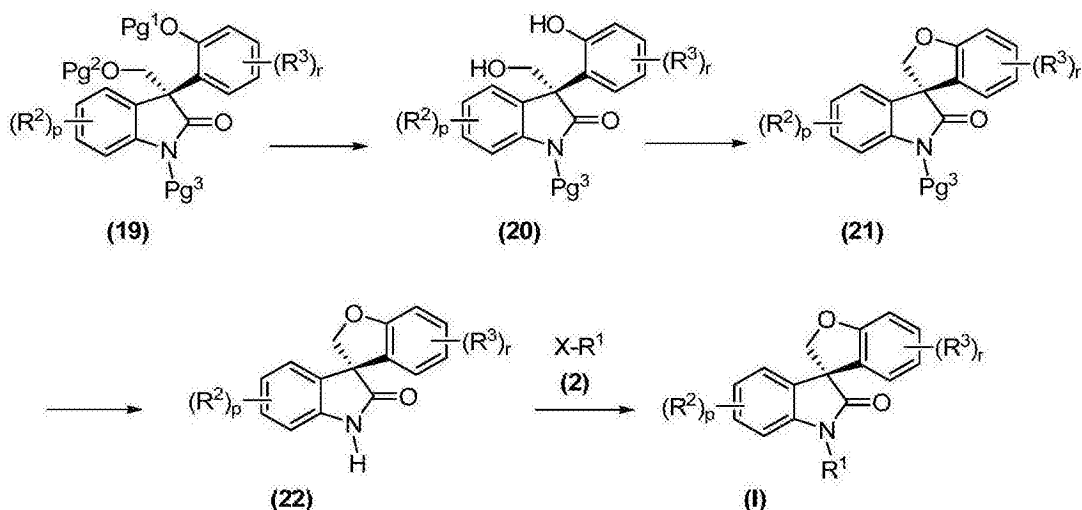
[0520] 能通过下面反应方案1中描述的方法B制备在本发明概述中描述的式(I)的化合物,其中p、r、R¹、各个R²和各个R³为在本发明概述中针对式(I)的化合物描述的,R为烷基、各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,除了式(5)的格氏试剂之外,其中X为

碘、溴或氯,优选地为溴或氯且Pg¹和Pg²各自独立地为诸如氢、苄基、烷基、MOM、BOM、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基或三苯基甲硅烷基的氧保护基且Pg³为诸如二苯甲基(二苯基甲基)或苄基、叔丁氧基羰基、对甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基的氮保护基:

[0521] 反应方案2



[0522]



[0523] 式(1)、(14)、(4)、(5)、(7)、(10)和(2)的化合物可商业获得,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。

[0524] 通常,根据上述反应方案2中的方法B,通过首先在诸如氢氧化钠的碱的存在下,在诸如二甲基甲酰胺的极性质子惰性溶剂中,在约0℃至约50℃,优选地约0℃至约5℃或优选地约15℃至35℃的温度下,使用摩尔过量的在环境温度下的诸如二甲基甲酰胺极性质子惰性溶剂中的式(14)的化合物处理式(1)的化合物或其药物可接受的盐来制备式(I)的化合物。在约2小时至16小时的时间内将反应混合物加热至约环境温度至约60℃的温度。然后,将反应混合物冷却至约0℃至5℃的温度并通过添加水淬灭。或者,冷却的反应混合物用于下一步而无需水淬灭反应。然后,通过诸如沉淀、过滤、水洗涤和溶剂蒸发的标准分离技术

从反应混合物中分离生成的式(15)的化合物。

[0525] 然后,使用稍过量摩尔量的中间体格氏加成产物处理如此形成的式(15)化合物以提供式(16)的化合物,所述中间体格氏加成产物在诸如约0℃至约25℃的温度的适合的格氏反应条件下,通过在诸如四氢呋喃、二氧六环或乙醚的极性质子惰性溶剂中使用诸如异丙基氯化镁的式(5)的格氏试剂处理在诸如四氢呋喃或二氧六环和二甲氧基乙烷的极性质子惰性溶剂中的式(4)的化合物来制备,通过诸如萃取、过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离所述式(16)的化合物。

[0526] 然后,在诸如环境温度的适合的氧保护条件下(即,保护步骤),在诸如碳酸铯或碳酸钾的碱的存在下,使用稍微摩尔过量的式(7)的化合物(其中Pg¹为氧保护基、优选地为苄基)处理在诸如二甲基甲酰胺或乙腈的极性质子惰性溶剂中的式(16)的化合物约2小时至约16小时或者约90小时。通过诸如沉淀和过滤的标准技术从反应混合物中分离生成的式(17)的化合物。

[0527] 通过在适合的条件下在诸如二氯甲烷、二氯乙烷的极性质子惰性溶剂中或者没有任何溶剂处理式(17)的化合物实现式(17)的化合物中羟吡啶环(即,脱羟基步骤)的C3位处羟基的去除,例如使用诸如三乙基硅烷或三苯基硅烷的硅烷试剂在例如但不限于三氟乙酸或乙酸的酸的存在下处理以产生式(18)的化合物,通过诸如浓缩和萃取的标准分离技术将其从反应混合物中分离。

[0528] 通过不对称相转移催化的C-烷基化制备式(19)的化合物,其中在诸如甲苯的非极性溶剂中将小于等摩尔量,优选地小于20%的诸如奎尼丁或辛可宁的季铵盐,优选地辛可宁的季铵盐的相转移催化剂和诸如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化铯,优选地氢氧化钾的过量的碱的水溶液冷却至约-25℃至约25℃的温度。在约5分钟至约2小时的时间内,伴随搅拌向该混合物加入式(18)的化合物和过量摩尔量的式(10)的化合物(优选地其中Pg²为氧保护基、优选地为苄基)的诸如甲苯/四氢呋喃的非极性/极性质子惰性溶剂混合物,优选地1:1的溶液。通过诸如使用诸如乙酸乙酯的有机溶剂萃取,随后酸洗涤、浓缩和过滤的标准分离条件,从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的式(19)的化合物。

[0529] 能通过诸如但不限于无水甲苯或四氢呋喃的适合的溶剂中回流辛可宁和诸如但不限于9-氯甲基蒽或1-溴甲基萘的适合的烷基卤化物的悬浮液制备辛可宁的季铵盐。通过过滤或通过使用诸如但不限于乙醚或甲醇的适合的溶剂结晶分离产物(E.J.Corey和M.C.Noë,Org.Synth.2003;80:38-45)。

[0530] 然后,在适合的脱保护(还原)条件下将式(19)的化合物脱保护,例如,在诸如乙醇或甲醇的低级烷醇的四氢呋喃或乙酸乙酯的混合物,优选地乙醇和四氢呋喃的1:1混合物的质子/极性质子惰性溶剂混合物中使用诸如三乙基硅烷或三苯基硅烷的硅烷试剂处理式(19)的化合物,诸如但不限于10%钡/碳或氢氧化钡(II)的适合的金属催化剂和诸如乙酸、甲酸或三氟乙酸的弱酸的混合物,在诸如四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醇、甲醇的质子/极性质子惰性溶剂中,在环境温度下,或在大气压力或在15psi下使用氢气。通过诸如过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映

异构体的非外消旋混合物形式的生成的式(20)的化合物。

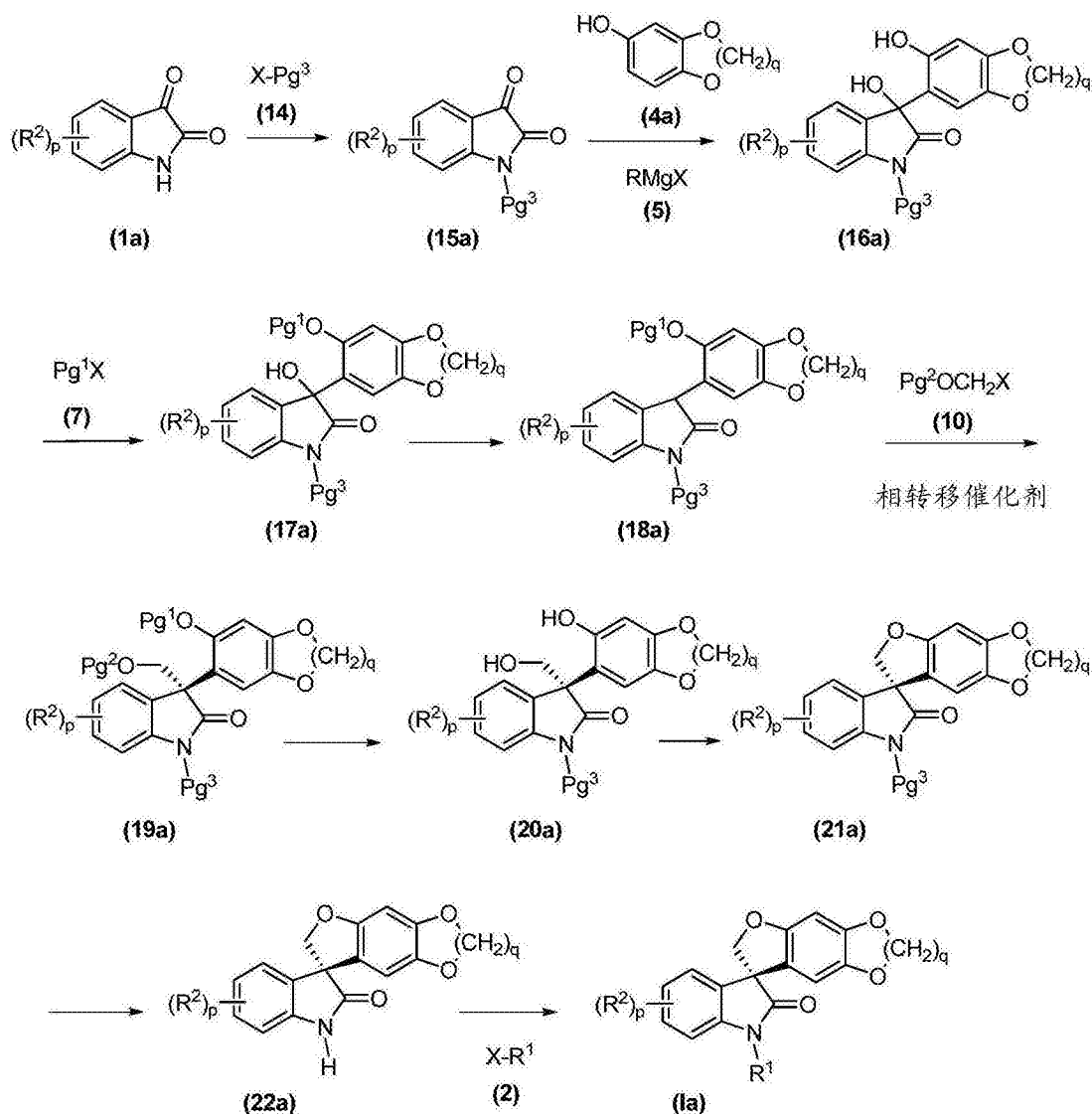
[0531] 通过在优选地,但不限于四氢呋喃、二氯甲烷或乙酸乙酯的极性质子惰性溶剂中诸如使用优选地,但不限于三苯基膦、三丁基膦、2-(二苯基膦基)吡啶、4-(二苯基膦基)二甲基苯胺和4-(N,N-二甲基氨基)苯基二苯基膦的膦试剂和诸如但不限于偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙基酯、偶氮二羧酸二叔丁基酯、偶氮二羧酸二正丁基或四甲基偶氮二甲酰胺的偶氮二羧酸酯处理式(20)的化合物至适合的光延反应条件实现式(20)化合物的分子内环化以提供式(21)的化合物。通过诸如萃取、酸洗涤、过滤和浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的生成的式(21)的化合物。

[0532] 在适合的脱保护条件下将式(21)的化合物脱保护,例如在诸如三氟乙酸的酸的存在下使用诸如三乙基硅烷的硅烷试剂处理式(21)的化合物并且在回流下加热反应混合物约30分钟至3小时。然后,将反应混合物冷却至环境温度并浓缩。然后,通过诸如萃取和浓缩的标准分离技术从浓缩液中分离出分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物形式的式(22)的化合物。

[0533] 在诸如碳酸铯的碱的存在下,在诸如二甲基甲酰胺的极性质子惰性溶剂中使用过量摩尔量的式(2)的化合物或其药物可接受的盐处理式(22)的化合物。将生成的反应混合物加热至约50℃至100℃,优选地至约80℃的温度,时间为约30分钟至约3小时。然后,将反应混合物冷却至环境温度,然后通过诸如过滤、萃取、浓缩的标准分离技术从反应混合物中分离式(I)的化合物并通过柱层析纯化为分离的(S)-对映异构体,或具有大于80%,优选地大于90%,更优选地大于95%,最优选地大于99%的对映异构体过量的(S)-对映异构体的对映异构体的非外消旋混合物。

[0534] 在上述反应方案2中阐述的制备式(I)的化合物的特殊方法在下面反应方案2A中例示用于制备式(Ia)的化合物,其中p、R¹和R²如上述针对本发明概述中描述的式(I)的化合物定义的,q为1或2,各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,除了式(5)的格氏试剂(其中X为碘、溴或氯,优选为溴或氯,R为烷基)之外,且Pg¹和Pg²各自独立地为诸如氢、苄基、烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三苯基甲硅烷基的氧保护基且Pg³为诸如二苯甲基(二苯基甲基)的氮保护基:

[0535] 反应方案2A



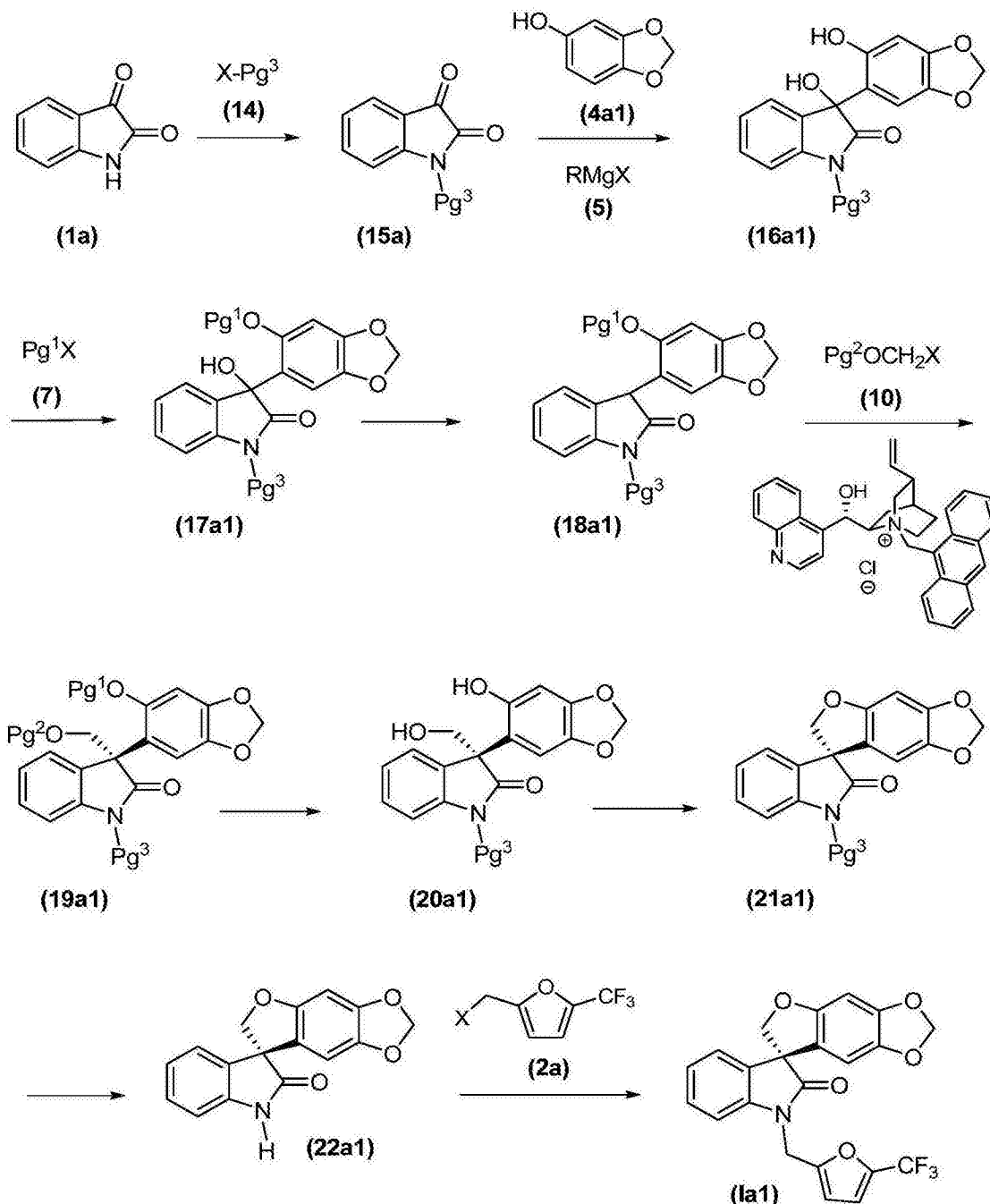
[0536]

[0537] 式(1a)和(4a)的化合物可商业获得,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。

[0538] 在上述反应方案2A中阐述的制备式(I)的化合物的更具体的方法在下面反应方案2A1中例示用于制备式(1a1)的化合物,其中各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,除了式(5)的格氏试剂(其中X为碘、溴或氯,优选为溴或氯,R为烷基)之外,且Pg¹和Pg²各自独立地为氧保护基,优选地为苄基且Pg³为氮保护基,优选地为二苯甲基(二苯基甲基):

[0539] 反应方案2A1

[0540]



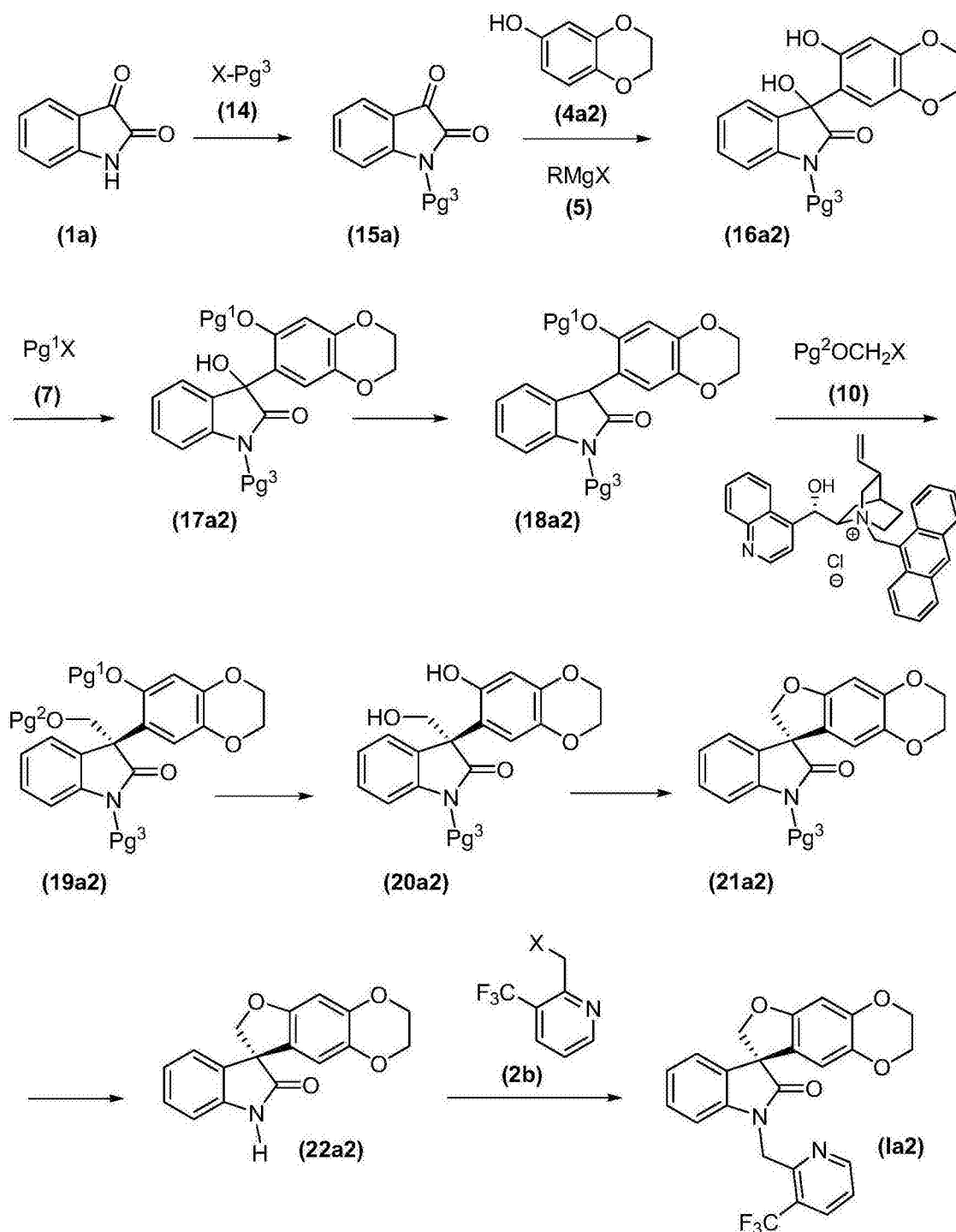
[0541] 式(2a)和(4a1)的化合物可商业获得,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。能根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备cinchonium相转移催化剂。

[0542] 在上述反应方案2A中阐述的制备式(I)的化合物的另一更具体的方法在下面反应方案2A2中例示用于制备式(1a2)的化合物,其中各个X独立地为卤素、通常为碘、溴或氯,优选为溴或氯,除了式(5)的格氏试剂(其中X为碘、溴或氯,优选为溴或氯,R为烷基)之外,且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地为氧保护基、优选地为苄基且 Pg^3 为氮保护基、优选地为二苯甲基(二苯

基甲基):

[0543] 反应方案2A2

[0544]



[0545] 式(2b)和(4a2)的化合物可商业获得,或者能根据本领域技术人员已知的方法或者通过第W0 2006/110917号PCT公开的专利申请、第W0 2010/45251号PCT公开的专利申请、第W0 2010/045197号PCT公开的专利申请、第W0 2011/047174号PCT公开的专利申请和第W0 2011/002708号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。

[0546] 可将上述反应方案中公开的几个步骤合并。例如,从式(15a)的化合物形成式(18a)的化合物的步骤和/或能将从式(16a)的化合物形成式(19a)的化合物的步骤合并。此

外,能将从式(18a)的化合物形成式(1a1)的化合物的步骤合并;然而,这样的合并需要快速柱层析用于纯化产物。

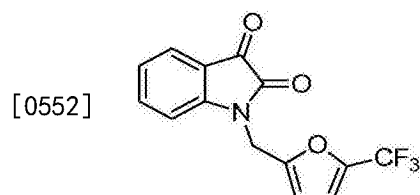
[0547] 可通过本领域技术人员已知的方法使用适合的无机或有机碱或酸处理将如被制备的可以游离碱或酸形式存在的所有上述和下述化合物转化为它们的药物可接受的盐。可通过标准技术将下面制备的化合物的盐转化为它们的游离碱或游离酸形式。应当理解,本发明化合物的所有盐意图在本发明的范围内。此外,能通过本领域技术人员已知的方法或者通过本文公开的方法分别将包含酸或酯基团的本发明的所有化合物转化为相应的酯或酸。

[0548] 提供涉及中间体、起始原料和/或本发明的化合物的制备的下列实施例作为指南以有助于实施本发明并且不意图作为对本发明范围的限制。

[0549] 实施例1

[0550] 1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1H-吡啶-2,3-二酮的合成

[0551] 式(3a1)的化合物



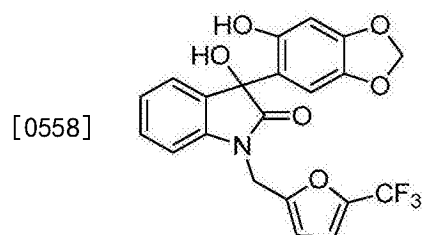
[0553] A. 使用碳酸铯(1330g, 4080mmol)和乙腈(4500mL)填充氮气-吹扫的10L反应器。向该搅拌的混合物加入靛红(500g, 3400mmol), 随后加入2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(983mL, 4080mmol)。将搅拌的混合物加热至28℃时间为16h, 然后过滤并真空浓缩。将生成的物质溶于向其加入水的N,N-二甲基甲酰胺。将悬浮液过滤以定量产率产生橙色固体形式的1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1H-吡啶-2,3-二酮(953g)。

[0554] B. 或者, 向靛红(5.0g, 34mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液加入2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(5.2mL, 38mmol)和无水碳酸钾(11.7g, 85mmol), 同时在环境温度下在氮气环境下搅拌。在1.5h之后, 将反应混合物过滤并伴随剧烈搅拌将滤液倾入水(1350mL)中。将固体过滤并用水洗涤以定量产率获得橙色固体形式的1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1H-吡啶-2,3-二酮(10.0g): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.59(m, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.05(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.75(m, 1H), 6.46(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.94(s, 2H); MS(ES $^+$) m/z 295.9(M+1)。

[0555] 实施例2

[0556] 3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0557] 式(6a1)的化合物



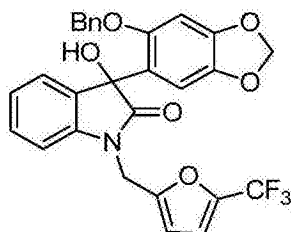
[0559] 向冷却的(0℃)芝麻酚(87.7g, 635mmol)的四氢呋喃(750mL)溶液滴加2.0M溶液的异丙基氯化镁的四氢呋喃(265mL, 530mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟并通过滴液漏斗加入1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1H-吡啶-2,3-二酮(125g, 423mmol)的四氢呋喃(450mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌40分钟,使其升温至环境温度,搅拌16h并使用乙酸乙酯(300mL)稀释。使用饱和氯化铵水溶液(3×300mL)和盐水(3×300mL)洗涤混合物,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩真空至干燥并在乙醚中研磨剩余物以产生无色固体形式的3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(162g), 88%产率: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.91(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.24-7.19(m, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 1H), 6.71-6.70(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.33-6.32(m, 1H), 6.26(s, 1H), 5.88-5.86(m, 2H), 4.90(q, J=16.3Hz, 2H), 4.43(s, 1H); MS(ES-) m/z 431.8(M-1)。

[0560] 实施例3

[0561] 3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-羟基-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0562] 式(8a1)的化合物

[0563]



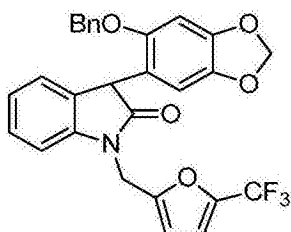
[0564] 在30分钟内,向冷却的(0℃)3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(105g, 242mmol)和碳酸钾(67.4g, 488mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(500mL)混合物滴加苄基溴(35mL, 290mmol)。使混合物升温至环境温度,搅拌22h并伴随剧烈搅拌倾入冰冷的水(2500mL)中。将生成的悬浮液过滤并使用水(3000mL)和己烷(1000mL)洗涤无色固体,再悬浮于水(2000mL)中并搅拌3天。将悬浮液过滤并使用水(1500mL)洗涤以产生无色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-羟基-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(125g), 99%产率: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.40(s, 1H), 7.32-7.23(m, 4H), 7.08-6.93(m, 4H), 6.65(d, J=7.8Hz, 1H), 6.57-6.56(m, 1H), 6.44(s, 1H), 6.18-6.16(m, 1H), 5.93(s, 2H), 4.64-4.53(m, 3H), 3.65-3.60(m, 2H); MS(ES+) m/z 505.8(M-18)。

[0565] 实施例4

[0566] 3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0567] 式(9a1)的化合物

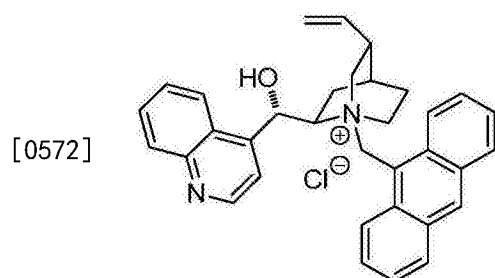
[0568]



[0569] 向冷却的(0℃)3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-羟基-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(58.0g, 111mmol)的二氯甲烷(350mL)溶液加入三乙基硅烷(150mL)和三氟乙酸(300mL)。使溶液升温至环境温度,搅拌17h并浓缩真空。在乙醚(100mL)中研磨剩余物以产生无色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(33.4g), 59%产率:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.29-7.20(m, 4H), 7.04-6.97(m, 4H), 6.75(d, J=7.8Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.62-6.61(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.21-6.20(m, 1H), 5.91-5.90(m, 2H), 4.84-4.65(m, 4H), 4.21-4.13(m, 1H); MS(ES⁺)m/z 507.8(M+1)。

[0570] 实施例5

[0571] (9S)-1-(苄基)-9-甲基-9-脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(相转移催化剂)的合成



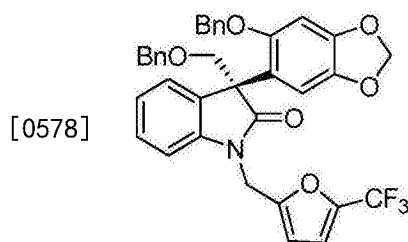
[0573] A. 将在铝箔包装的烧瓶中的辛可宁(31.3g, 106mmol)和9-氯甲基苄(25.3g, 112mmol)的无水甲苯(320mL)的悬浮液在回流下加热3.5h。使反应冷却至环境温度并加入乙醚(400mL)。将悬浮液冷却至10℃并将生成的沉淀物过滤并使用乙醚/甲苯(1:1v/v, 200mL), 随后乙醚(200mL)洗涤。在乙醇(400mL)连同脱色炭(46g)中将固体在回流下加热1h。通过硅藻土垫过滤热溶液并使用乙醇(150mL)冲洗垫。固体在冷却至环境温度后结晶。通过过滤收集固体以产生浅黄色固体形式的(9S)-1-(苄基)-9-甲基-9-脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(27.2g), 49%产率。将滤液浓缩至70mL的体积, 诱导另外批次的晶体的形成, 将所述批次的晶体过滤以产生另外的(9S)-1-(苄基)-9-甲基-9-脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(5.6g) 10%产率:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.29(d, J=8.8Hz, 1H), 8.93(d, J=8.4Hz, 1H), 8.87-8.86(m, 1H), 8.42(d, J=9.0Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(d, J=4.4Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.46(d, J=8.3Hz, 1H), 7.33-6.91(m, 7H), 6.49(d, J=13.3Hz, 1H), 5.64-5.53(m, 1H), 5.03(d, J=10.5Hz, 1H), 4.87(d, J=17.2Hz, 1H), 4.76-4.68(m, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.37-2.27(m, 1H), 1.99-1.65(m, 4H), 1.52(br s, 1H), 1.41-1.33(m, 1H), 0.67-0.60(m, 1H); MS(ES⁺)m/z 484.9(M-35)。

[0574] B. 或者, 在氮气环境下将辛可宁(130g, 442mmol)、9-氯甲基苄(157g, 663mmol)和无水甲苯(1.4L)的混合物在回流下加热18h并使其冷却至环境温度。加入甲基叔丁基醚(1.9L)并将混合物在15-25℃下搅拌0.5h, 在此期间固体沉积。通过过滤收集固体, 使用甲苯(100mL)洗涤并低于60℃真空干燥12h以产生无色固体形式的(9S)-1-(苄基)-9-甲基-9-脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(156g), 67%产率:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.29(d, 1H), 8.93(d, 1H), 8.86(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.57(t, 2H), 7.46(d, 1H), 7.33-6.91(m, 7H), 6.49(d, 1H), 5.58(ddd, 1H), 5.03(d, 1H), 4.87(d, 1H), 4.76-4.68(m, 1H), 4.43(t, 1H), 4.24(t, 1H), 2.48(t, 1H), 2.37-2.27(m, 1H), 1.99-1.65(m, 4H), 1.52(br s, 1H), 1.41-1.33(m, 1H), 0.67-0.60(m, 1H); MS(ES⁺)m/z 484.9(M-35)。

[0575] 实施例6

[0576] (3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0577] 式(12a1)的化合物



[0579] A. 使用氮气将50%w/w氢氧化钾水溶液(73mL, 650mmol)、甲苯(250mL)和(9S)-1-(莰-9-基甲基)脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(1.04g, 2.00mmol)的混合物脱气并在冰/盐浴中冷却至内温-10℃。在1.5h内,通过注射器泵向该混合物滴加3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(10.1g, 19.9mmol)和苄基氯甲基醚(3.6mL, 26mmol)的脱气甲苯(110mL)的溶液。将混合物再搅拌0.5h,使用乙酸乙酯(100mL)稀释并将相分离。使用1N盐酸(3×150mL)和盐水(2×150mL)洗涤有机相,在硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩以产生粘性物质,然后通过硅胶垫将其过滤。使用己烷/乙酸乙酯(1:1v/v, 300mL)洗涤垫。将滤液真空浓缩并在乙醚和己烷的混合物中研磨剩余物以产生无色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。通过真空浓缩至干燥从滤液中获得第二批次的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮并在乙醚和己烷的混合物中研磨剩余物以产生无色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。将混合的固体溶于乙醇(120mL),在回流下加热并使生成的溶液冷却至环境温度。向该溶液加入外消旋3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的晶种并使混合物在环境温度下静置24h。通过过滤去除晶体并将滤液真空浓缩以产生无色固体形式的(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(9.50g, >99.5% ee), 66%产率。通过上述步骤将固体再次重结晶以产生另外批次的无色固体形式的(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(1.70g, >99.5% ee), 14%产率。

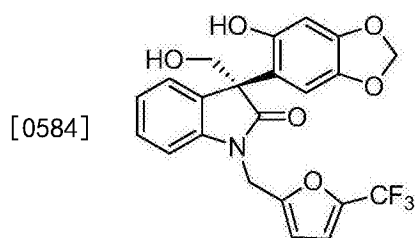
[0580] B. 或者,使用氮气将50%w/w氢氧化钾水溶液(146mL, 1300mmol)、甲苯(500mL)和(9S)-1-(莰-9-基甲基)脱氧辛可宁-1-鎓-9-醇氯化物(0.51g, 0.98mmol)的混合物脱气并在冰/盐浴中冷却至内温-18℃。在2h内,通过注射器泵向该混合物滴加3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(20.0g, 39.4mmol)和苄基氯甲基醚(6.0mL, 43mmol)的脱气的甲苯(220mL)溶液。将混合物再搅拌15分钟,使用乙酸乙酯(250mL)稀释并将相分离。使用1N盐酸(3×200mL)和盐水(3×250mL)洗涤有机相,在硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将剩余物溶于乙醇

(285mL),加入脱色炭(21g)并将混合物在回流下加热1h。趁热通过硅藻土垫将混合物过滤。将滤液真空浓缩并将剩余物溶于乙醇(300mL)。将混合物在回流下加热并使其冷却至环境温度。向该溶液加入外消旋3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的晶种并使混合物在环境温度下静置24h。通过过滤去除晶体并将滤液真空浓缩至干燥。在乙醚中研磨剩余物以产生无色固体形式的(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(17.0g),69%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.36-7.26(m,4H),7.21-7.15(m,4H),7.01-6.97(m,4H),6.89-6.86(m,2H),6.46-6.43(m,2H),6.35-6.34(m,1H),5.93-5.88(m,3H),4.77(d,J=16.9Hz,1H),4.57(d,J=10.6Hz,1H),4.44(d,J=10.5Hz,1H),4.38(q,J=12.1Hz,2H),4.06(dd,J=8.4,19.7Hz,2H),3.34(d,J=16.9Hz,1H);MS(ES+)m/z 627.8(M+1);ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC,Chiralpak IA,2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0581] 实施例7

[0582] (3S)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0583] 式(13a1)的化合物



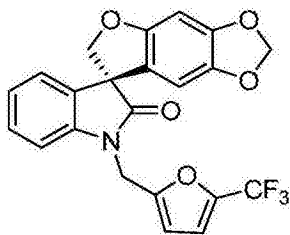
[0585] 在环境温度下,在75分钟内通过注射器泵向(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(10.3g,16.4mmol)、10%w/w钯/碳、50%湿粉(4.0g,1.9mmol)和乙酸(4.7mL,82mmol)的1:1v/v乙醇/四氢呋喃(170mL)脱气混合物的混合物滴加三乙基硅烷(5.9mL,37mmol)的脱气四氢呋喃(50mL)的溶液。在环境温度下再搅拌2.5h之后,在15分钟内加入另外的三乙基硅烷(0.26mL,1.6mmol)的四氢呋喃(5mL)。将混合物在环境温度下再搅拌3.5h并通过硅藻土垫过滤混合物并使用乙酸乙酯(100mL)洗涤所述垫,将滤液真空浓缩以产生无色固体形式的(3S)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮,将其向前进行而不进一步纯化:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ9.79(s,1H),7.44-7.37(m,2H),7.30-7.24(m,1H),7.02(d,J=7.8Hz,1H),6.69-6.68(m,1H),6.57(s,1H),6.54(s,1H),6.30-6.29(m,1H),5.88-5.84(m,2H),4.96(q,J=16.5Hz,2H),4.76(dd,J=8.8,10.8Hz,1H),4.15-4.08(m,1H),1.83-1.79(m,1H);MS(ES+)m/z 447.8(M+1)。

[0586] 实施例8

[0587] (7S)-1'-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮的合成

[0588] 式(1a1)的化合物

[0589]



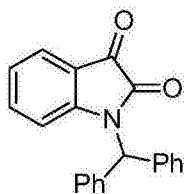
[0590] 向冷却的(0℃)根据实施例7中描述的步骤制备的(3S)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(16.4mmol)和2-(二苯基膦基)吡啶(5.2g, 20mmol)的无水四氢呋喃(170mL)溶液加入偶氮二羧酸二叔丁基酯(4.5g, 20mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后使用乙酸乙酯(170mL)稀释反应,使用3N盐酸(7×50mL)和盐水(2×100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。将剩余物溶于乙醇(80mL),加入脱色炭(15g)并将混合物在回流下加热1h。趁热通过硅藻土垫将混合物过滤。将滤液真空浓缩并在乙醚/己烷的混合物中研磨剩余物以产生无色固体形式的(7S)-1'-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]螺-[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(1.30g), 18%产率。真空浓缩来自研磨的母液,加入三氟乙酸(20mL)并将混合物在环境温度下搅拌3h。使用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物,使用饱和氯化铵水溶液(100mL)、3N盐酸(4×60mL)和盐水(2×100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。通过使用乙酸乙酯的己烷梯度洗脱的柱层析纯化剩余物以产生另外的无色固体形式的(7S)-1'-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基]螺-[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(2.6g)(37%产率,2步骤的总产率55%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ7.29-6.96(m, 4H), 6.73(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.09(s, 1H), 5.85(br s, 2H), 5.06(d, J=16.0Hz, 1H), 4.93-4.84(m, 2H), 4.68-4.65(m, 1H); MS(ES+)m/z 429.8(M+1); ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC, Chiralpak IA, 2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0591] 实施例9

[0592] 1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮的合成

[0593] 式(15a)的化合物

[0594]



[0595] A. 在30分钟内,在0℃下向己烷-洗涤的氢化钠(34.0g, 849mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(400mL)悬浮液滴加靛红(99.8g, 678mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(400mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1h并在15分钟内滴加二苯甲基溴(185g, 745mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液。使反应混合物升温至环境温度,搅拌16h并在60℃下加热2h。将混合物冷却至0℃并加入水(500mL)。将混合物倾入水(2L)中,导致沉淀物沉积。通过抽滤收集固体并使用水(2000mL)洗涤以产生橙色固体形式的1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(164g), 77%产率。

[0596] B. 或者,在80℃下,在30分钟内向靛红(40.0g, 272mmol)、碳酸铯(177g, 543mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(270mL)的混合物滴加二苯甲基溴(149g, 544mmol)的N,N-二甲基甲酰胺

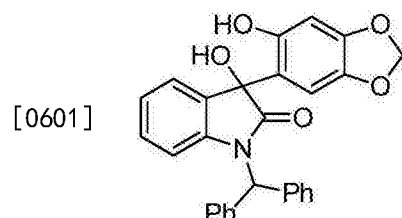
胺(200mL)溶液。将反应混合物在80℃下加热3h,使其冷却至环境温度并通过硅藻土垫过滤。使用乙酸乙酯(1000mL)冲洗垫。使用饱和氯化铵水溶液(4×200mL)、1N盐酸(200mL)和盐水(4×200mL)洗涤滤液,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。使用乙醚研磨剩余物以产生橙色固体形式的1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(59.1g),69%产率。将来自研磨的母液真空浓缩并在乙醚中研磨剩余物以产生另外部分的1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(8.2g),10%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.60(d,J=7.4Hz,1H),7.34-7.24(m,11H),7.05-6.97(m,2H),6.48(d,J=8.0Hz,1H);MS(ES+)m/z 313.9(M+1)。

[0597] C.或者,将靛红(500g,3.4mol)和无水N,N-二甲基甲酰胺(3.5L)的混合物在15-35℃下搅拌0.5h。加入碳酸铯(2.2kg,6.8mol)并将混合物在55-60℃下搅拌1h。加入二苯基甲基溴(1.26kg,5.1mol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(1.5L)溶液并将生成的混合物在80-85℃下搅拌1h,使其冷却至环境温度并过滤。使用乙酸乙酯(12.5L)洗涤滤饼。向合并的滤液和洗涤物加入1N盐酸(5L)。将相分离并使用乙酸乙酯(2.5L)萃取水相。使用1N盐酸(2×2.5L)和盐水(3×2.5L)洗涤合并的有机萃取物并真空浓缩至约750mL的体积。加入甲基叔丁基醚(2L)并将混合物冷却至5-15℃,导致固体沉积。通过过滤收集固体,使用甲基叔丁基醚(250mL)洗涤并在50-55℃下真空干燥16h以产生橙色固体形式的1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(715g),67%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.60(d,J=7.4Hz,1H),7.34-7.24(m,11H),7.05-6.97(m,2H),6.48(d,J=8.0Hz,1H);MS(ES+)m/z 313.9(M+1)。

[0598] 实施例10

[0599] 1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0600] 式(16a1)的化合物



[0602] A.在0℃下向芝麻酚(33.1g,239mmol)的无水四氢呋喃(500mL)溶液滴加2M异丙基氯化镁的四氢呋喃(104mL,208mmol)溶液,随后1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(50.0g,160mmol)和四氢呋喃(100mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌5h,使用乙酸乙酯(1500mL)稀释,使用饱和氯化铵水溶液(400mL)和盐水(2×400mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。使用乙醚和己烷的混合物研磨剩余物以产生无色固体形式的1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(70.7g),98%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ9.12(br s,1H),7.45-7.43(m,1H),7.30-7.22(m,10H),7.09-7.07(m,2H),6.89(s,1H),6.56-6.55(m,1H),6.47-6.46(m,1H),6.29-6.28(m,1H),5.86(s,2H),4.52(br s,1H);MS(ES+)m/z433.7(M-17)。

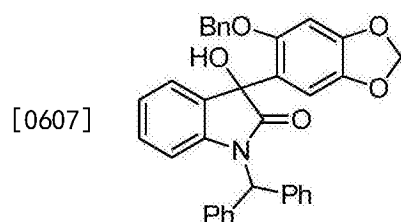
[0603] B.或者,将芝麻酚(0.99kg,7.2mol)和无水四氢呋喃(18L)的混合物在15-35℃下搅拌0.5h并冷却至-5-0℃。加入异丙基氯化镁(2.0M的四氢呋喃溶液,3.1L,6.2mol),随后1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(1.50kg,4.8mol)和另外的无水四氢呋喃(3L)。将混合物在15-25℃下搅拌5h。加入乙酸乙酯(45L)和饱和氯化铵水溶液(15L)。将混合物在15-25

℃下搅拌0.5h并使其静置0.5h。将相分离并使用盐水(2.3L)洗涤有机相并真空浓缩至约4L的体积。加入甲基叔丁基醚(9L)并将混合物真空浓缩至约4L的体积。加入庚烷(6L)并将混合物在15-25℃下搅拌2h,导致固体沉积。通过过滤收集固体,使用甲基叔丁基醚(0.3L)洗涤并在50-55℃下真空干燥7h以产生浅白色固体形式的1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(2.12kg),98%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 9.12(br s,1H),7.45-7.43(m,1H),7.30-7.22(m,10H),7.09-7.07(m,2H),6.89(s,1H),6.56-6.55(m,1H),6.47-6.46(m,1H),6.29-6.28(m,1H),5.86(s,2H),4.52(br s,1H);MS(ES+)m/z 433.7(M-17)。

[0604] 实施例11

[0605] 3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0606] 式(17a1)的化合物



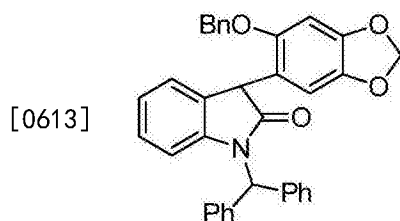
[0608] A.将1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(30.0g,66.5mmol)、苄基溴(8.3mL,70mmol)和碳酸钾(18.4g,133mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)混合物在环境温度下搅拌16h。将反应混合物过滤并使用N,N-二甲基甲酰胺(100mL)洗涤固体。将滤液倾入水(1000mL)中并通过抽滤收集生成的沉淀物并使用水洗涤以产生浅褐色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(32.0g),83%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.28(m,9H),7.22-7.14(m,6H),7.10-6.93(m,3H),6.89-6.87(m,2H),6.53(d,J=7.6Hz,1H),6.29(br s,1H),5.88(s,1H),5.85(s,1H),4.66(d,J=14.2Hz,1H),4.51(d,J=14.1Hz,1H),3.95(s,1H);MS(ES+)m/z 542.0(M+1),523.9(M-17)。

[0609] B.或者,在20-30℃下,向1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(2.1kg,4.6mol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(8.4L)溶液加入碳酸钾(1.3kg,9.2mol),随后苄基溴(0.58L,4.8mol)。将混合物在20-30℃下搅拌80h并过滤。使用N,N-二甲基甲酰胺(0.4L)洗涤滤饼并将滤液倾入水(75L),导致固体沉积。将混合物在15-25℃下搅拌7h。通过过滤收集固体,使用水(2L)洗涤并在50-60℃下真空干燥48h以产生浅白色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(2.11kg),84%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.28(m,9H),7.22-7.14(m,6H),7.10-6.93(m,3H),6.89-6.87(m,2H),6.53(d,J=7.6Hz,1H),6.29(br s,1H),5.88(s,1H),5.85(s,1H),4.66(d,J=14.2Hz,1H),4.51(d,J=14.1Hz,1H),3.95(s,1H);MS(ES+)m/z 542.0(M+1)。

[0610] 实施例12

[0611] 3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0612] 式(18a1)的化合物



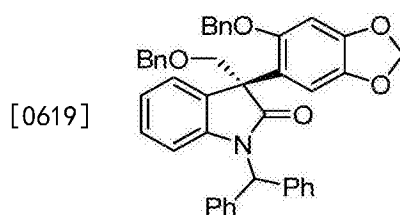
[0614] A. 向3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(32.0g, 57.7mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液加入三氟乙酸(50mL), 随后三乙基硅烷(50mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h并真空浓缩。将剩余物溶于乙酸乙酯(250mL), 使用饱和氯化铵水溶液(3×100mL)和盐水(3×100mL)洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。使用乙醚研磨剩余物以产生无色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(19.0g), 61%产率: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.23(m, 15H), 7.10-6.88(m, 4H), 6.50-6.45(m, 3H), 5.86(s, 2H), 4.97-4.86(m, 3H); MS(ES+) m/z 525.9(M+1)。

[0615] B. 或者, 在20-30℃下向3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(2.0kg, 3.7mol)的二氯甲烷(7L)溶液加入三氟乙酸(2.5L), 随后三乙基硅烷(3.1L)。将混合物在15-35℃下搅拌4h并真空浓缩至干燥。向剩余物加入乙酸乙酯(16L)并将混合物在15-35℃下搅拌0.5h, 使用饱和氯化铵水溶液(3×7L)和盐水(3×7L)洗涤并真空浓缩至约7L的体积。加入甲基叔丁基醚(9L)并将混合物真空浓缩至约9L的体积并在10-20℃下搅拌2.5h, 在此期间固体沉积。通过过滤收集固体, 使用甲基叔丁基醚(0.4L)洗涤并在50-55℃下真空干燥7h以产生浅白色固体形式的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(1.26kg), 65%产率: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.23(m, 15H), 7.10-6.88(m, 4H), 6.50-6.45(m, 3H), 5.86(s, 2H), 4.97-4.86(m, 3H); MS(ES+) m/z 525.9(M+1)。

[0616] 实施例13

[0617] (3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0618] 式(19a1)的化合物



[0620] A. 在1h内, 向在冰/盐浴中冷却至内温-18℃的氮气脱气的50%w/w氢氧化钾水溶液(69.6mL, 619mmol)、甲苯(100mL)和(9S)-1-(苄基-9-基甲基)脱氧辛可宁-1-酮-9-醇氯化物(0.50g, 0.95mmol)的混合物滴加氮气脱气的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(10.0g, 19.0mmol)和苄基氯甲基醚(2.9mL, 21mmol)的甲苯/四氢呋喃(1:1v/v, 80mL)溶液。将反应混合物搅拌3.5h并使用乙酸乙酯(80mL)稀释。使用1N盐酸(3×150mL)和盐水(2×100mL)洗涤有机相, 在无水硫酸钠上干燥,

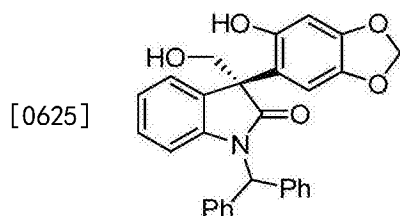
过滤并真空浓缩以产生无色固体形式的(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(12.6g),定量产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42(d,2H),7.24-6.91(m,21H),6.69-6.67(m,2H),6.46(d,J=7.7Hz,1H),6.15(s,1H),5.83-5.81(m,2H),4.53-4.31(m,3H),4.17-4.09(m,3H);MS(ES+)m/z 646.0(M+1);ee(对映异构体过量)90%(HPLC,Chiralpak IA,2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0621] B.或者,使用干燥氮气将50%w/v氢氧化钾水溶液(4.2kg)、甲苯(12L)和(9S)-1-(苄基-9-基甲基)脱氧辛可宁-1-鎗-9-醇氯化物(0.06kg,0.1mol)的混合物脱气并冷却至-18至-22℃。在-18至-22℃下,在3h内向该混合物加入冷的(-18至-22℃)、氮气脱气的3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(1.2kg,2.3mol)和苄基氯甲基醚(0.43kg,2.8mol)的甲苯(10L)和四氢呋喃(10L)溶液。将混合物在-18至-22℃下搅拌5h,使其升温至环境温度并使用乙酸乙酯(10L)稀释。将相分离并使用1N盐酸(3×18L)和盐水(2×12L)洗涤有机层并真空浓缩至干燥以产生无色固体形式的(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(1.5kg),定量产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42(d,2H),7.24-6.91(m,21H),6.69-6.67(m,2H),6.46(d,J=7.7Hz,1H),6.15(s,1H),5.83-5.81(m,2H),4.53-4.31(m,3H),4.17-4.09(m,3H);MS(ES+)m/z 646.0(M+1);ee(对映异构体过量)90%(HPLC,ChiralPak IA)。

[0622] 实施例14

[0623] (3S)-1-(二苯基甲基)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0624] 式(20a1)的化合物



[0626] A.在环境温度下,在氢气(1atm)下将(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(8.8g,14mmol)、10%w/w钨/碳(50%湿粉,3.5g,1.6mmol)和乙酸(3.9mL,68mmol)的乙醇/四氢呋喃(1:1v/v,140mL)的氮气脱气的混合物的混合物搅拌4h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并使用乙酸乙酯(100mL)冲洗垫。将滤液真空浓缩以产生无色固体形式的(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮,将其向前进行而不进一步纯化:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 9.81(br s,1H),7.35-7.24(m,11H),7.15-7.01(m,3H),6.62(s,1H),6.54-6.47(m,2H),5.86-5.84(m,2H),4.76(d,J=11.0Hz,1H),4.13-4.04(m,1H),2.02(s,1H);MS(ES+)m/z 465.9(M+1);ee(对映异构体过量)93%(HPLC,Chiralpak IA,2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

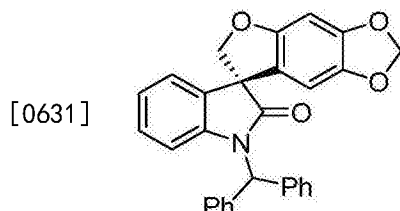
[0627] B.或者,使用(3S)-3-[6-(苄氧基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(0.1kg,0.15mol)、四氢呋喃(0.8L)、乙醇

(0.4L)、乙酸(0.02L)和20%w/w氢氧化钾(II)/碳(0.04kg)填充玻璃衬里氢化反应器。使用氮气将反应器吹扫三次。然后,使用氢气将反应器吹扫三次,然后使用氢气加压至50-55lb/in²。在50-55lb/in²的氢气环境下将混合物在20-30℃下搅拌5h。吹扫反应器并将混合物过滤。将滤液真空浓缩至约0.2L的体积并加入甲基叔丁基醚(0.4L)。将混合物真空浓缩至约0.2L的体积并加入甲基叔丁基醚(0.2L),随后庚烷(0.25L)。将混合物在环境温度下搅拌2h,在此期间固体沉积。通过过滤收集固体,使用庚烷(0.05L)洗涤并在低于50℃下真空干燥8h以产生无色固体形式的(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(0.09kg),95%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 9.81(br s,1H),7.35-7.24(m,11H),7.15-7.01(m,3H),6.62(s,1H),6.54-6.47(m,2H),5.86-5.84(m,2H),4.76(d,J=11.0Hz,1H),4.13-4.04(m,1H),2.02(s,1H);MS(ES+)m/z 465.9(M+1);ee(对映异构体过量)91%(HPLC,ChiralPak IA)。

[0628] 实施例15

[0629] (7S)-1'-(二苯基甲基)螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮的合成

[0630] 式(21a1)的化合物



[0632] A.向冷却的(0℃)根据实施例14描述的步骤制备的(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(13.6mmol)和2-(二苯基膦基)吡啶(4.3g,16mmol)的无水四氢呋喃(140mL)溶液加入偶氮二羧酸二叔丁基酯(3.8g,17mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h,使用乙酸乙酯(140mL)稀释,使用3N盐酸(6×50mL)和盐水(2×100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。使用乙醚和己烷的混合物研磨剩余物以产生无色固体形式的(7S)-1'-(二苯基甲基)螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(4.55g),2步骤75%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.34-7.24(m,10H),7.15-7.13(m,1H),7.04(s,1H),6.99-6.95(m,2H),6.50-6.48(m,2H),6.06(s,1H),5.85-5.83(m,2H),4.96(d,J=8.9Hz,1H),4.69(d,J=8.9Hz,1H);MS(ES+)m/z 447.9(M+1);ee(对映异构体过量)93%(HPLC,Chiralpak IA,2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

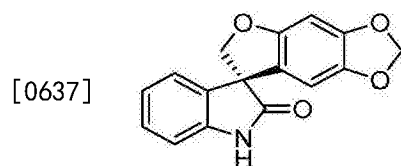
[0633] B.或者,在2h内向冷却的(0-5℃)(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(6-羟基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(1.0kg,2.1mol)和2-(二苯基膦基)吡啶(0.66kg,2.5mol)的无水四氢呋喃(20L)溶液加入偶氮二羧酸二叔丁基酯(0.62kg,2.7mmol)的无水四氢呋喃(5L)溶液。将混合物在0-5℃下搅拌4h并使其升温至环境温度。使用乙酸乙酯(20L)稀释混合物,使用3N盐酸(6×8L)和盐水(2×12L)洗涤并真空浓缩至约1.5L的体积。加入甲基叔丁基醚(4L)并将混合物真空浓缩至约1.5L的体积。加入甲基叔丁基醚(2L)和庚烷(2L)并将混合物在环境温度下搅拌2h,在此期间固体沉积。通过过滤收集固体,使用庚烷(0.5L)洗涤并在低于50℃下真空干燥8h以产生无色固体形式的

(7S)-1'-(二苯基甲基)螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(0.76kg),79%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.34-7.24(m,10H),7.15-7.13(m,1H),7.04(s,1H),6.99-6.95(m,2H),6.50-6.48(m,2H),6.06(s,1H),5.85-5.83(m,2H),4.96(d,J=8.9Hz,1H),4.69(d,J=8.9Hz,1H);MS(ES+)m/z 447.9(M+1);ee(对映异构体过量)92%(HPLC,ChiralPak IA)。

[0634] 实施例16

[0635] (7S)-螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮的合成

[0636] 式(22a1)的化合物



[0638] A.向(7S)-1'-(二苯基甲基)螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(4.55g,10.2mmol)的三氟乙酸(80mL)溶液加入三乙基硅烷(7mL)。将反应混合物在回流下加热2.5h,使其冷却至环境温度并真空浓缩。使用乙醚和己烷的混合物研磨剩余物以产生无色固体形式的(7S)-螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(2.30g),80%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.27(br s,1H),7.31-7.26(m,1H),7.17-7.15(m,1H),7.07-7.02(m,1H),6.96-6.94(m,1H),6.53-6.52(m,1H),6.24-6.23(m,1H),5.88-5.87(m,2H),4.95(d,J=8.6Hz,1H),4.68(d,J=8.9Hz,1H);MS(ES+)m/z 281.9(M+1);ee(对映异构体过量)99%(HPLC,Chiralpak IA,2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

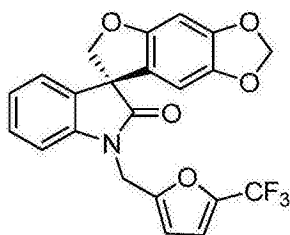
[0639] B.或者,在氮气环境下将(7S)-1'-(二苯基甲基)螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(0.70kg,1.6mol)、三氟乙酸(12L)和三乙基硅烷(1.1L)的混合物在回流下加热3h,使其冷却至环境温度并真空浓缩至干燥。向剩余物加入乙酸乙酯(0.3L)、甲基叔丁基醚(1L)和庚烷(3.5L),导致固体沉积。通过过滤收集固体,在二氯甲烷(3L)中处理,在环境温度下搅拌1h并过滤。将滤液真空浓缩至干燥。在乙酸乙酯(0.3L)、甲基叔丁基醚(1L)和庚烷(3.5L)中处理剩余物,导致固体沉积。通过过滤收集固体并在低于50℃下真空干燥8h以产生无色固体形式的(7S)-螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(0.40kg),91%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.27(br s,1H),7.31-7.26(m,1H),7.17-7.15(m,1H),7.07-7.02(m,1H),6.96-6.94(m,1H),6.53-6.52(m,1H),6.24-6.23(m,1H),5.88-5.87(m,2H),4.95(d,J=8.6Hz,1H),4.68(d,J=8.9Hz,1H);MS(ES+)m/z 281.9(M+1);ee(对映异构体过量)98.6%(HPLC,ChiralPak IA)。

[0640] 实施例17

[0641] (7S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮的合成

[0642] 式(Ia1)的化合物

[0643]



[0644] A. 向(7S)-6H-螺[[1,3]二氧杂环戊烯基[4,5-f]苯并呋喃-7,3'-吡啶]-2'-酮(1.80g, 6.41mmol)和2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(1.47g, 6.41mmol)的丙酮(200mL)混合物加入碳酸铯(3.13g, 9.61mmol)。将反应混合物在回流下加热2h并趁热通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩以产生无色固体形式的(7S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(2.71g), 定量产率(通过HPLC 97%纯度)。从甲醇和己烷的混合物中将产物结晶以产生无色针状物形式的(7S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(1.46g), 53%产率。将母液真空浓缩并在甲醇和己烷中进行第二次结晶以产生另外的无色固体形式的(7S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(0.469g), 17%产率(总产率70%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.29-6.96(m, 4H), 6.73(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.09(s, 1H), 5.85(br s, 2H), 5.06(d, J=16.0Hz, 1H), 4.93-4.84(m, 2H), 4.68-4.65(m, 1H); MS(ES+) m/z 429.8(M+1); ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC, Chiralpak IA, 2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

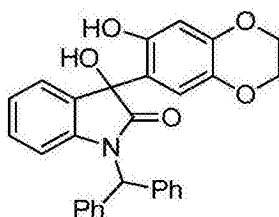
[0645] B. 或者, 向(7S)-螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(0.40kg, 1.4mol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5L)溶液加入碳酸铯(1.2kg, 3.4mol), 随后2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)呋喃(0.24L, 1.7mol)。将混合物在80-85℃下加热3h, 使其冷却至环境温度并通过硅藻土垫过滤。使用乙酸乙酯(8L)洗涤垫。使用水(4L)、饱和氯化铵水溶液(2×4L)和盐水(2×4L)洗涤合并的滤液和洗涤物并真空浓缩至干燥。通过从叔丁基甲基醚(0.4L)和庚烷(0.8L)中重结晶纯化剩余物, 随后在40-50℃下真空干燥生成的固体8h以产生无色固体形式的(7S)-1'-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲基}螺[呋喃基[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(0.37kg), 61%产率。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.29-6.96(m, 4H), 6.73(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.09(s, 1H), 5.85(br s, 2H), 5.06(d, J=16.0Hz, 1H), 4.93-4.84(m, 2H), 4.68-4.65(m, 1H); MS(ES+) m/z 429.8(M+1); ee(对映异构体过量)>99%(HPLC, Chiralpak IA)。

[0646] 实施例18

[0647] 1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0648] 式(16a2)的化合物

[0649]

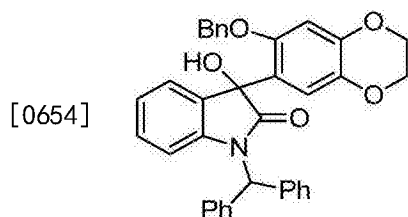


[0650] 向冷却的(0℃)2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基-6-醇(54.0g,355mmol)的四氢呋喃(600mL)溶液滴加2M溶液的异丙基氯化镁的四氢呋喃(178mL,356mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌45min并加入1-(二苯基甲基)-1H-吡啶-2,3-二酮(85.8g,274mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h,使其升温至环境温度并再搅拌16h。将混合物冷却至0℃并加入2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基-6-醇(54.0g,355mmol)、异丙基氯化镁(2M的四氢呋喃溶液,178mL,356mmol)和四氢呋喃(600mL)的混合物。将反应在0℃下搅拌2.5h,使其升温至环境温度并再搅拌20h。加入水(250mL)并使用乙酸乙酯(1000mL)稀释混合物,使用饱和氯化铵水溶液(3×500mL)和盐水(3×500mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。使用乙醚研磨剩余物以产生无色固体形式的1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(117g),92%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.94(br s,1H),7.47-7.44(m,1H),7.31-7.19(m,10H),7.10-7.07(m,2H),6.89(s,1H),6.60-6.59(m,1H),6.47-6.44(m,1H),6.38-6.37(m,1H),4.35(s,1H),4.20-4.19(m,2H),4.14-4.13(m,2H);MS(ES+)m/z 447.8(M-17)。

[0651] 实施例19

[0652] 3-[7-(苄氧基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0653] 式(17a2)的化合物



[0655] 向1-(二苯基甲基)-3-羟基-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(70g,150mmol)和碳酸钾(41.6g,301mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(420mL)混合物加入苄基氯(26mL,230mmol)。将反应混合物在50℃下加热4.5h,使其冷却至环境温度并倾入冰-水(2.5L)中,导致沉淀物沉积。通过抽滤收集固体,使用水(2L)洗涤并使用乙醚和己烷的混合物研磨以产生无色固体形式的3-[7-(苄氧基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-(二苯基甲基)-3-羟基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(73.2g),87%产率:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.35-7.13(m,16H),7.06-6.88(m,4H),6.46(d,1H),6.23(s,1H),4.69(d,J=13.9Hz,1H),4.55(d,J=14.4Hz,1H),4.16(s,4H),3.58(s,1H);MS(ES+)m/z 537.8(M-17)。

[0656] 实施例20

[0657] 3-[7-(苄氧基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0658] 式(18a2)的化合物



[0661] 实施例21

[0663] 式(19a2)的化合物

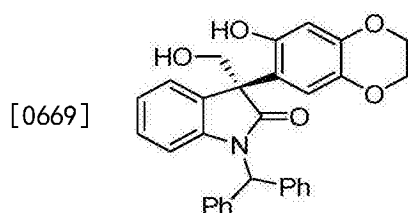


95

[0666] 实施例22

[0667] (3S)-1-(二苯基甲基)-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的合成

[0668] 式(20a2)的化合物

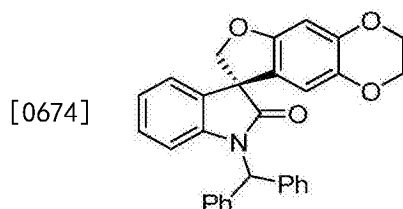


[0670] 向(3S)-3-[7-(苄氧基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-3-[(苄氧基)甲基]-1-(二苯基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(9.74g, 14.8mmol)的氮气脱气的四氢呋喃(100mL)溶液加入10%w/w钨/碳(60%湿粉, 4.50g, 2.54mmol)。在氢气环境(101b/in²计)下将反应混合物在Parr装置中摇动16h并通过硅藻土垫过滤。使用乙酸乙酯(200mL)冲洗垫并将滤液真空浓缩。使用乙醚(100mL)研磨剩余物以产生无色固体形式的(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(6.70g), 95%产率: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.00(br s, 1H), 7.34(br s, 9H), 6.98-6.81(m, 5H), 6.24-6.22(m, 2H), 5.13(br s, 1H), 4.18(s, 5H), 3.94-3.91(m, 1H), 2.51(s, 1H); MS(ES⁺)m/z 479.9(M+1); ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC, Chiralpak IA, 2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0671] 实施例23

[0672] (8S)-1'-(二苯基甲基)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮的合成

[0673] 式(21a2)的化合物



[0675] 向冷却的(0℃)(3S)-1-(二苯基甲基)-3-(7-羟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-(羟基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(6.3g, 14mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液加入2-(二苯基膦基)吡啶(3.98g, 15.1mmol), 随后在5分钟之后加入偶氮二羧酸二异丙基酯(3.05g, 15.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h并真空浓缩。在乙酸乙酯(200mL)中处理剩余物, 使用3N盐酸(3×100mL)和盐水(3×100mL)洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。在四氢呋喃(100mL)和3N氢氧化钠水溶液(100mL)的混合物中将剩余物在环境温度下搅拌1h, 然后使用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机相分离, 使用盐水(3×100mL)洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。在乙醚中研磨剩余物以产生无色固体形式的(8S)-1'-(二苯基甲基)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(5.13g), 85%产率: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.45-7.26(m, 10H), 7.20(d, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.59-6.53(m, 2H), 6.03(s, 1H), 4.86(d, J=9.3Hz, 1H), 4.73(d, J=9.4Hz, 1H), 4.18-4.11(m, 4H); MS(ES⁺)m/z 461.9

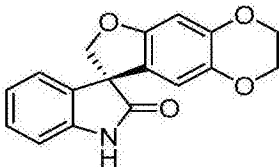
(M+1)。

[0676] 实施例24

[0677] (8S)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮的合成

[0678] 式(22a2)的化合物

[0679]



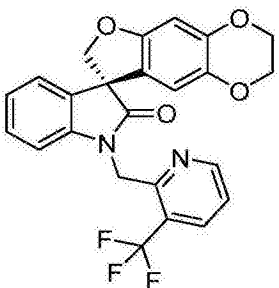
[0680] 向(8S)-1'-(二苯基甲基)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(5.13g, 11.1mmol)的三氟乙酸(17mL)溶液加入三乙基硅烷(8.9mL)。将反应混合物在回流下加热5h,使其冷却至环境温度并真空浓缩。使用乙醚研磨剩余物以产生浅褐色固体形式的(8S)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(2.7g), 82%产率:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.78(s, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.15(d, J=7.1Hz, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H), 6.51(br s, 1H), 6.32(br s, 1H), 4.92(d, J=9.0Hz, 1H), 4.65(d, J=9.0Hz, 1H), 4.20-4.12(m, 4H); MS(ES⁺) m/z 295.9(M+1); ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC, Chiralpak IA, 2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0681] 实施例25

[0682] (8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮的合成

[0683] 式(Ia2)的化合物

[0684]



[0685] 向(8S)-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(2.58g, 8.7mmol)的1,4-二氧六环(100mL)溶液加入碳酸铯(7.12g, 21.9mmol)和2-(溴甲基)-3-(三氟甲基)吡啶(3.08g, 9.60mmol)。将混合物在回流下加热3h,使其冷却至环境温度并再搅拌16h。通过硅藻土垫过滤混合物并使用乙酸乙酯(200mL)冲洗垫。将滤液真空浓缩并使用己烷和乙醚的混合物研磨剩余物以产生浅褐色固体形式的(8S)-1'-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3-二氢螺[呋喃基[2,3-g][1,4]苯并二氧杂环己烯基-8,3'-呋喃]-2'(1'H)-酮(3.08g), 77%产率:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.64-8.62(m, 1H), 7.96(d, J=7.7Hz, 1H), 7.32-7.12(m, 3H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.61-6.58(m, 2H), 6.48-6.47(m, 1H), 5.40(d, J=17.4Hz, 1H), 5.12(d, J=17.4Hz, 1H), 5.00-4.96(m, 1H), 4.73-4.70(m, 1H), 4.18-4.11(m, 4H); MS(ES⁺) m/z 454.9(M+1); ee(对映异构体过量)>99.5%(HPLC, Chiralpak IA, 2.5%乙腈的甲基叔丁基醚)。

[0686] 在本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、PCT公开的专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开以其整体通过引用并入本文。

[0687] 尽管已经相当详细地描述前述发明以有助于理解,但很明显在附加权利要求范围内可实施一些改变和修改。因此,认为所描述的实施方案为例示性的而非限制性的,并且本发明不局限于本文提供的细节,并且可在附加权利要求的范围和等效物内进行修改。