



(21) 申请号 201980082325.X

(22) 申请日 2019.12.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113195450 A

(43) 申请公布日 2021.07.30

(30) 优先权数据
62/780,728 2018.12.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/066909 2019.12.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/131911 EN 2020.06.25

(73) 专利权人 细胞内治疗公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 李鹏

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 张翔 黄革生

(51) Int. Cl.
C07C 309/30 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2017132408 A1, 2017.08.03

CN 108883111 A, 2018.11.23

CN 101796051 A, 2010.08.04

CN 1370169 A, 2002.09.18

US 2010121114 A1, 2010.05.13

US 6713471 B1, 2004.03.30

US 6548493 B1, 2003.04.15

US 2016031885 A1, 2016.02.04

WO 2018126140 A1, 2018.07.05

Peng Li等. Discovery of a Tetracyclic Quinoxaline Derivative as a Potent and Orally Active Multifunctional Drug Candidate for the Treatment of Neuropsychiatric and Neurological Disorders.《J. Med. Chem.》.2014,第57卷(第06期),第2670-2682页.

Peng Li等. Discovery of a Tetracyclic Quinoxaline Derivative as a Potent and Orally Active Multifunctional Drug Candidate for the Treatment of Neuropsychiatric and Neurological Disorders.《J. Med. Chem.》.2014,第57卷(第06期),第2670-2682页.

审查员 安绍瑜

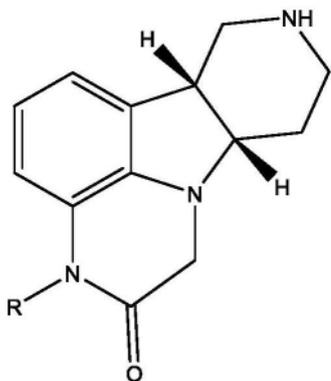
权利要求书3页 说明书43页

(54) 发明名称

取代的杂环稠合的 γ -咪啉的合成

(57) 摘要

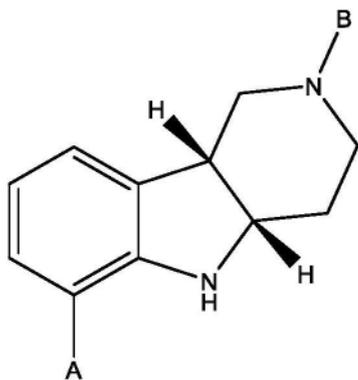
本发明提供了制备取代的杂环稠合的 γ -咪啉的改进方法、可用于制备它们的中间体以及制备这类中间体的方法和这类杂环稠合的 γ -咪啉。



其中R为H;和

(c) 在二甲亚砜溶剂中用适宜的烷基化剂将式1I化合物的哌啶氮烷基化,其中所述烷基化剂是通式Q-X的化合物,其中Q是3-(4-氟苯氧基)丙基,和其中X选自氯、溴、碘、C₁₋₄烷基磺酰氧基和任选取代的芳基磺酰氧基,得到游离碱形式的式1J化合物;和任选地(d)将游离形式的式1J化合物转化为酸加成盐形式的式1J化合物;

其中该方法还包括如下制备游离或盐形式的式1E'化合物的步骤:使游离或盐形式的式1D化合物



与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和(iv)单齿或二齿配体反应,形成式1E'化合物,其中所述过渡金属催化剂选自Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、(CH₃CN)₂PdCl₂、Pd[P(C₆H₅)₃]₄、Pd(dba)₂和Pd₂(dba)₃,和所述碱是C₁₋₄醇盐碱,和所述单齿或二齿配体是BINAP;

其中在步骤(c)中,游离碱形式的式1J化合物是通过包括以下步骤的方法从反应混合物中作为粗产物分离的:(i)用有机溶剂和水稀释反应混合物,(ii)分离有机层,并在真空下将其浓缩至小体积,和(iii)用非极性溶剂共蒸发残余物一次至五次,接着通过过滤收集固体;和

其中将所述游离碱形式的式1J的粗产物通过用乙腈或丙酮制浆和过滤、接着从丙酮-甲醇二元溶剂混合物中进行重结晶来进行进一步纯化,获得作为结晶游离碱固体的式1J化合物。

2. 根据权利要求1的方法,其中过渡金属催化剂是Pd(dba)₂或Pd₂(dba)₃。

3. 根据权利要求1的方法,其中B为式P-Z的基团,其中P选自CH₂、C(O)、C(O)O和S(O)₂,且其中Z为任选取代的烷基、芳基、烷基芳基或-OR',其中R'为烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基。

4. 根据权利要求3的方法,其中B为式P-Z的基团,其中P是C(O),且Z是-OR',其中R'为烷

基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基。

5. 根据权利要求3的方法,其中B为烷酰基或烷氧基羰基。

6. 根据权利要求3的方法,其中B选自叔丁氧羰基、苯氧基羰基、乙氧羰基或甲氧羰基,或任选取代的苄氧羰基。

7. 根据权利要求6的方法,其中所述保护基B为乙氧羰基。

8. 根据权利要求1的方法,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯为氯乙酸烷基酯或溴乙酸烷基酯。

9. 根据权利要求8的方法,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯的R'基团选自甲基和乙基。

10. 根据权利要求8的方法,其中所述卤代乙酸烷基酯为溴乙酸乙酯。

11. 根据权利要求1的方法,其中步骤(a)的碱为碳酸盐碱。

12. 权利要求11的方法,其中步骤(a)的碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾,或其混合物。

13. 根据权利要求1的方法,其中步骤(a)包括碘化钾或四乙基溴化铵。

14. 根据权利要求1的方法,其中用于步骤(a)的溶剂为丙酮。

15. 根据权利要求1的方法,其中所述脱保护步骤(b)中使用的酸是在AcOH中的33%w/w HBr。

16. 根据权利要求1的方法,其中步骤(b)最初产生式1I化合物的HBr酸加成盐形式,和其中步骤(b)还包括将式1I化合物的酸加成盐形式转化为相应的游离碱形式的中和步骤,任选其中所述中和步骤包括氨水碱。

17. 根据权利要求1的方法,其中在步骤(c)中,在通式Q-X的化合物中,X选自氯、溴、碘、甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基和4-卤代磺酰氧基。

18. 根据权利要求17的方法,其中X是氯。

19. 根据权利要求1的方法,其中步骤(c)的适宜的烷基化剂是1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷。

20. 根据权利要求17的方法,其中步骤(c)还包括有机碱或无机碱。

21. 根据权利要求1的方法,其中所述有机溶剂是乙酸乙酯,且其中所述非极性溶剂选自戊烷、正戊烷、己烷、正己烷、庚烷、正庚烷、环戊烷、环己烷或其组合。

22. 根据权利要求21的方法,其中所述非极性溶剂是正庚烷。

23. 根据权利要求21或22的方法,其中所述丙酮-甲醇混合物具有2:1至4:1的丙酮比甲醇的比例。

24. 根据权利要求1的方法,其中所述重结晶以20°C/小时的速率冷却进行。

25. 根据权利要求1的方法,其中步骤(c)于70-75°C进行3-5小时。

26. 根据权利要求1的方法,其中获得至少97%纯度且具有不超过0.08%w/w的1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯的游离碱形式的式1J化合物。

27. 根据权利要求26的方法,其中所述游离碱形式的式1J化合物包含小于410ppm的乙腈、3000ppm的甲醇、或5000ppm的丙酮。

取代的杂环稠合的 γ -咔啉的合成

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求于2018年12月17日提交的美国临时申请No.62/780,728的优先权和权益的国际申请,该美国临时申请通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及制备如本文所述的特定取代的杂环稠合的 γ -咔啉的方法,所述特定取代的杂环稠合的 γ -咔啉可用于治疗牵涉5-HT_{2A}受体、血清素转运蛋白(SERT)、涉及多巴胺D₁和/或D₂受体信号系统的途径和/或 μ -阿片受体的疾病。

[0004] 发明背景

[0005] 已知取代的杂环稠合的 γ -咔啉在治疗中枢神经系统障碍中是5-HT₂受体、特别是5-HT_{2A}受体的激动剂或拮抗剂。这些化合物已经在美国专利No.6,548,493;7,238,690;6,552,017;6,713,471;7,183,282;U.S.RE39680和U.S.RE39679中公开为可用于治疗与5-HT_{2A}受体调节相关的病症的新化合物,所述病症例如为肥胖、焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛相关的病症、社交恐惧、胃肠病症如胃肠道运动性功能障碍和肥胖。美国专利8,309,722和美国专利7,081,455还公开了制备取代的杂环稠合的 γ -咔啉的方法和这些 γ -咔啉作为血清素激动剂和拮抗剂用于控制和预防中枢神经系统障碍如成瘾行为和睡眠障碍的用途。

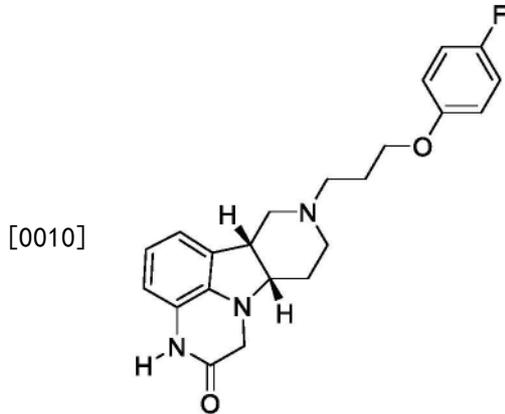
[0006] 另外,美国专利8,598,119公开了特定取代的杂环稠合的 γ -咔啉用于治疗患有精神病或帕金森病的患者中的精神病和抑郁障碍以及睡眠、抑郁和/或情感障碍的组合的用途。除了与精神病和/或抑郁相关的病症外,该专利申请公开并要求保护了这些化合物以低剂量选择性拮抗5-HT_{2A}受体而不影响或最低程度影响多巴胺D₂受体的用途,从而可用于治疗睡眠障碍而没有与多巴胺D₂途径的高占用率有关的副作用或与常规镇静-催眠剂(例如苯并二氮杂䓬类)相关的其它途径(例如GABA_A受体)的副作用,包括但不限于出现药物依赖、肌肉张力减退、虚弱、头痛、视力模糊、眩晕、恶心、呕吐、上腹部不适、腹泻、关节痛和胸痛。美国专利8,648,077还公开了制备这些取代的杂环稠合的 γ -咔啉的甲苯磺酸加成盐晶体的方法。

[0007] 此外,最近的证据表明,前述取代的稠合杂环 γ -咔啉可以以类似于氯胺酮的方式部分地通过经由mTOR1信号传导的NMDA受体拮抗起作用。氯胺酮是一种选择性的NMDA受体拮抗剂。氯胺酮通过与普通精神病性单胺(血清素、去甲肾上腺素和多巴胺)无关的系统起作用,这是其作用快得多的主要原因。氯胺酮直接拮抗突触外谷氨酸能NMDA受体,这还间接导致AMPA型谷氨酸受体的活化。下游作用涉及脑源性神经营养因子(BDNF)和mTORC1激酶途径。与氯胺酮类似,最近的证据提示:与本公开内容的那些化合物有关的化合物通过D1受体的活化增强了大鼠内侧前额叶皮质锥体神经元中NMDA和AMPA诱导的电流,这与mTORC1信号传导增加有关。国际申请PCT/US2018/043100公开了某些取代的稠合杂环 γ -咔啉的这种作用,以及与其相关的有用的治疗适应症。

[0008] 公开US2017/319580公开了另外的取代的稠合的 γ 咔啉。这些较新的化合物保留

了先前公开的化合物的多种独特的药理学活性,包括血清素受体抑制、SERT抑制和多巴胺受体调节。然而,发现这些化合物出人意料地也显示出对 μ -阿片受体的显著活性。这些新化合物的类似物也已经公开在例如公开W02018/126140和W02018/126143中。

[0009] 例如,如下所示的式A化合物是一种有效的血清素5-HT_{2A}受体拮抗剂和 μ -阿片受体部分激动剂或偏向激动剂。该化合物还与多巴胺受体、特别是多巴胺D1受体相互作用。



式 A

[0011] 还相信式A化合物经由其D₁受体活性还可以增强经由mTOR途径的NMDA和AMPA介导的信号传导。因此,式A化合物可用于治疗或预防中枢神经系统障碍,但是在本领域需要具有这种独特的生物化学和药理学性质的另外的化合物,特别是与式A化合物相比可具有巧妙改变的药理学或药物动力学性质的那些化合物。

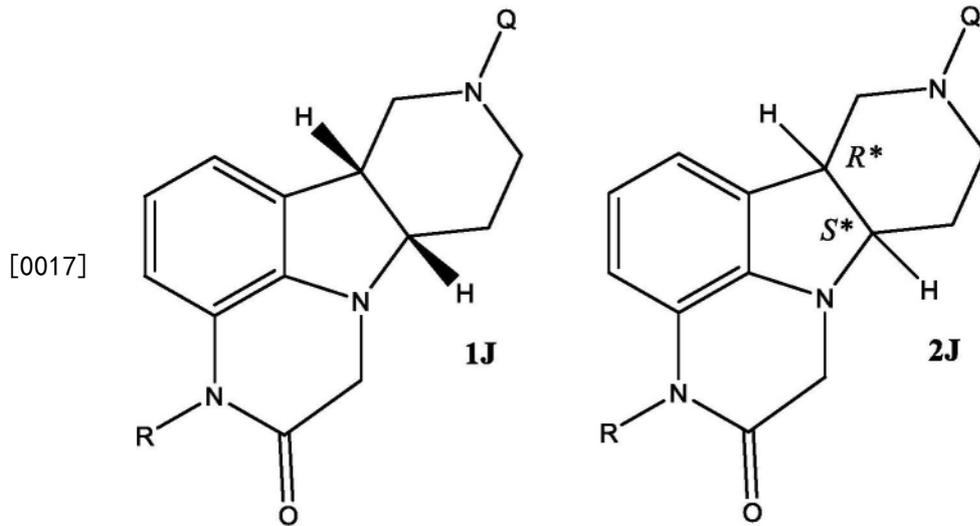
[0012] 游离或可药用盐形式的取代的杂环耦合的 γ -咪啉的制备、用于其制备的中间体如对映异构纯的2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪啉型中间体以及用于制备所述中间体和所述取代的杂环耦合的 γ -咪啉的方法公开在美国专利7,183,282、8,309,722、8,779,139、9,315,504和9,751,883中,所述文献各自的全部内容通过引用并入本文。

[0013] 本公开内容提供了以高纯度、高收率和高经济效率制备特定的耦合的 γ -咪啉的方法。

[0014] 发明简述

[0015] 本发明提供了用于制备游离或可药用盐形式的取代的杂环耦合的 γ -咪啉的改进方法、用于制备它们的中间体如对映异构纯的2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪啉型中间体以及用于制备所述中间体的方法和所述取代的杂环耦合的 γ -咪啉,公开在本申请中。

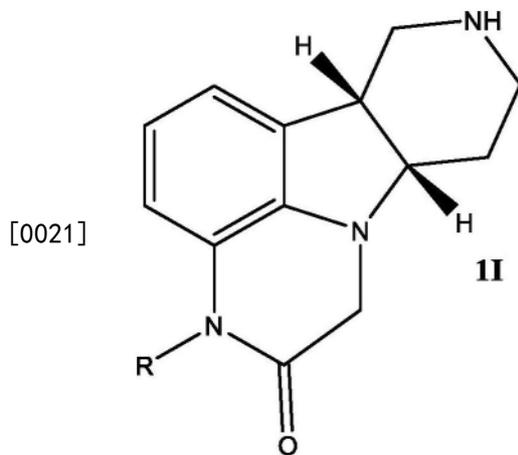
[0016] 本发明产生的取代的杂环耦合的 γ -咪啉及其可药用盐由式1J和2J所示的核心结构表示:



[0018] 其中R选自H,Q选自4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基和3-(4-氟苯氧基)丙基。可以理解,在式2J(和本文通篇中类似式2的)化合物中,所示立体化学为绝对立体化学,其例如对应于式2I化合物中的4aS,9bR构型和式2J化合物中的6bR,10aS构型。相反,可以理解,在式1J(和本文通篇中类似式1的)化合物中,所示立体化学是两个相邻立体中心的相对立体化学。因此,例如,在以上所示的式1J化合物中,式子表示具有6bR,4aS构型的化合物和具有6bS,4aR构型的化合物或其组合。

[0019] 在一些实施方案中,本发明涉及游离或盐形式的如下所示的式1I化合物,其可用作例如制备式1J化合物的中间体:

[0020] 式1I化合物:



[0022] 其中:

[0023] R为H;

[0024] 为游离或盐形式,例如酸加成盐形式,任选固体形式。

[0025] 在一些实施方案中,本发明进一步涉及下式的化合物:

[0026] 1.1式1I,其中所述化合物是游离碱形式。

[0027] 1.2式1I,其中所述化合物为酸加成盐形式。

[0028] 1.3式1.2,其中所述酸加成盐形式为氢卤酸盐形式(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐或氢氟酸盐,例如碱与酸的摩尔比为1:1至3:1)。

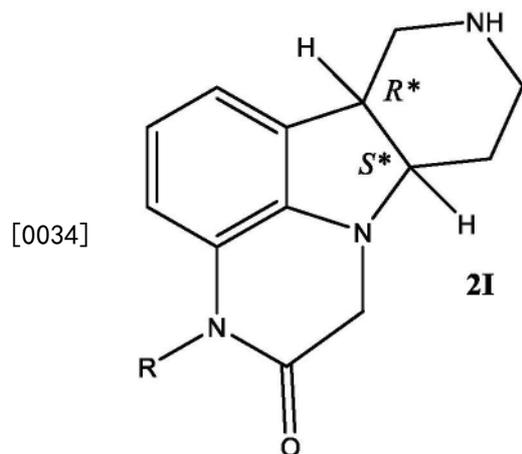
[0029] 1.4式1.3,其中所述酸加成盐形式为盐酸盐。

[0030] 1.5前述式中任一者,其中所述化合物为固体形式,例如固体无定形形式或固体结晶形式。

[0031] 1.6前述式中任一者,其中所述化合物为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%和直到100%的顺式立体异构体,和/或其中所述化合物具有至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%或大于97%或大于99%、或大于99.5%、或大于99.9%和直到100%的对映异构过量(e.e.) (即,对于以上所示的4aS,9bR对映异构体而言)。

[0032] 在一些实施方案中,本发明涉及游离或盐形式的如下所示的式2I化合物,其可用作例如制备式2J化合物的中间体:

[0033] 式2I化合物:



[0035] 其中:

[0036] R为H;

[0037] 为游离或盐形式,例如酸加成盐形式,任选固体形式。

[0038] 本发明进一步涉及下式的化合物:

[0039] 2.1式2I,其中所述化合物为游离碱形式。

[0040] 2.2式2I,其中所述化合物为酸加成盐形式。

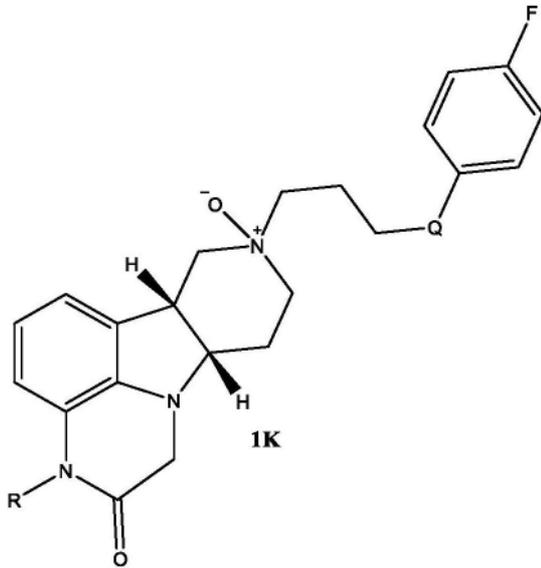
[0041] 2.3式2.2,其中所述酸加成盐形式为氢卤酸盐形式(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐或氢氟酸盐,例如碱与酸的摩尔比为1:1至3:1)。

[0042] 2.4式2.3,其中所述酸加成盐形式为盐酸盐。

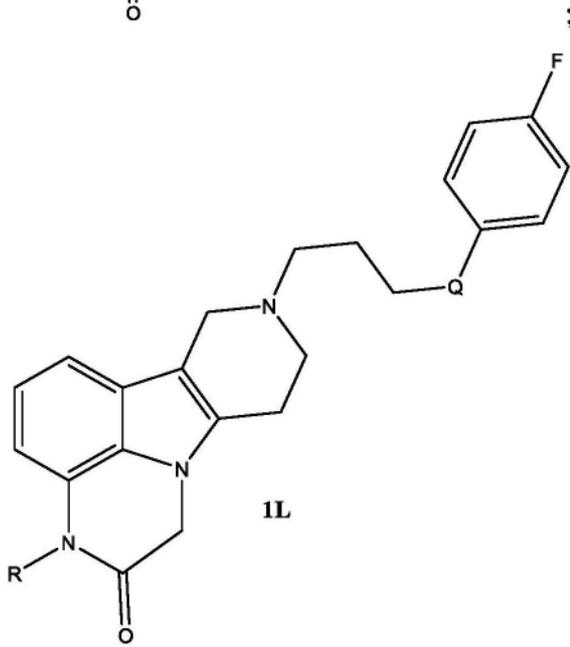
[0043] 2.5前述式中任一者,其中所述化合物为固体形式,例如固体无定形形式或固体结晶形式。

[0044] 2.6前述式中任一者,其中所述化合物为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%和直到100%的顺式立体异构体。

[0045] 本发明进一步提供了以下化合物,其可以在制备式1J化合物的方法中作为杂质形成:

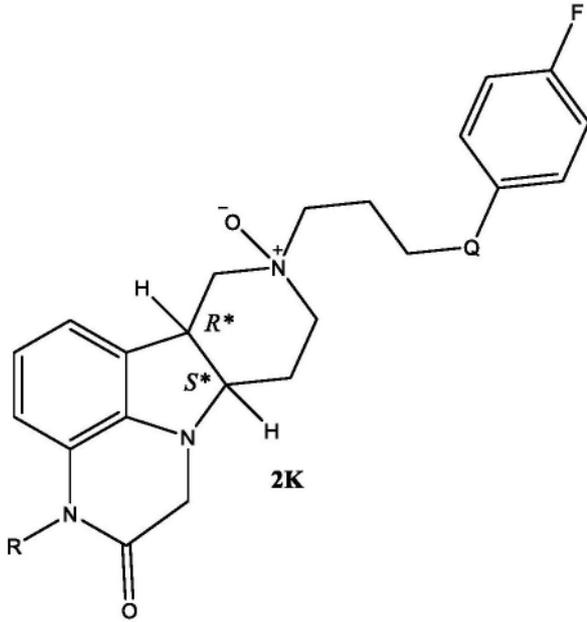


[0046]

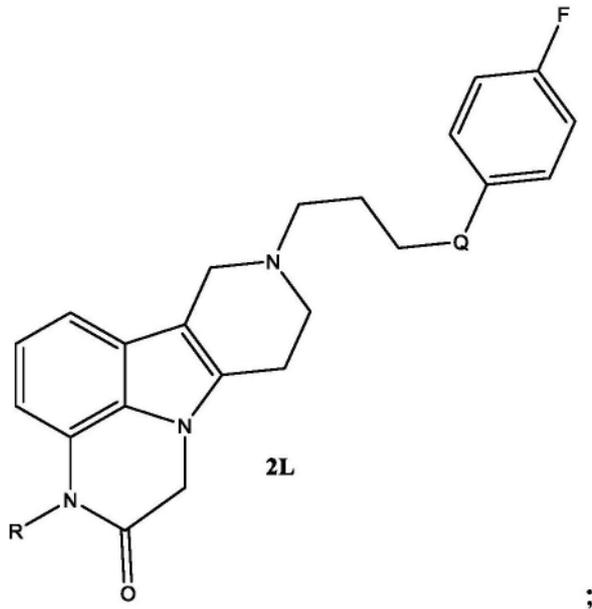


[0047] 其中,在所述化合物1K和1L的每一个中,基团R为H,基团Q选自-O-和-(C=O)-。

[0048] 本发明进一步提供了以下化合物,其可以在制备式2J化合物的方法中作为杂质形成:

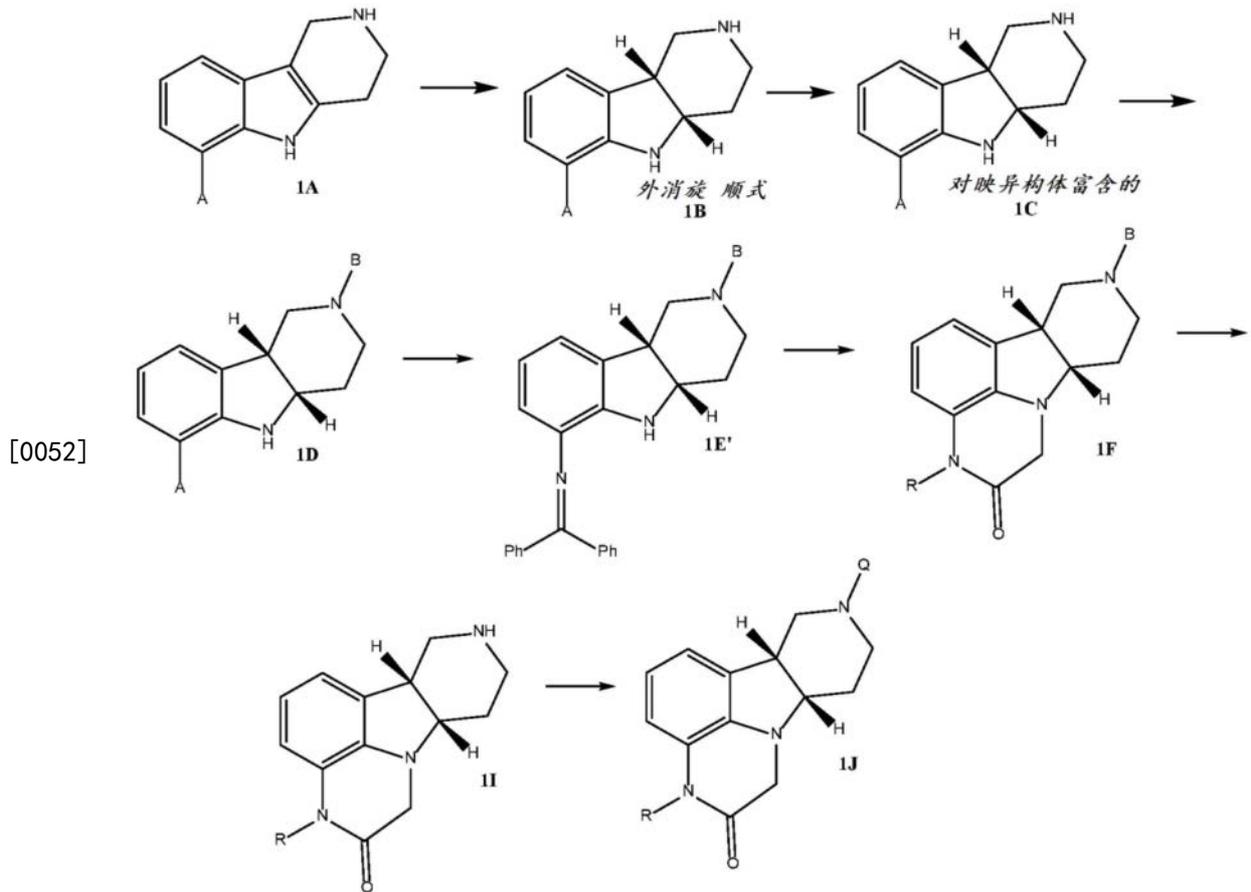


[0049]



[0050] 其中,在所述化合物2K和2L的每一个中,基团R为H,基团Q选自 -O- 和 - (C=O) -。

[0051] 在一些实施方案中,本发明涉及制备式1J化合物的方法,如以下流程所示:



[0053] 其中对于化合物1A至1J的每一个而言,独立地:

[0054] (i)A选自Br、Cl和I;

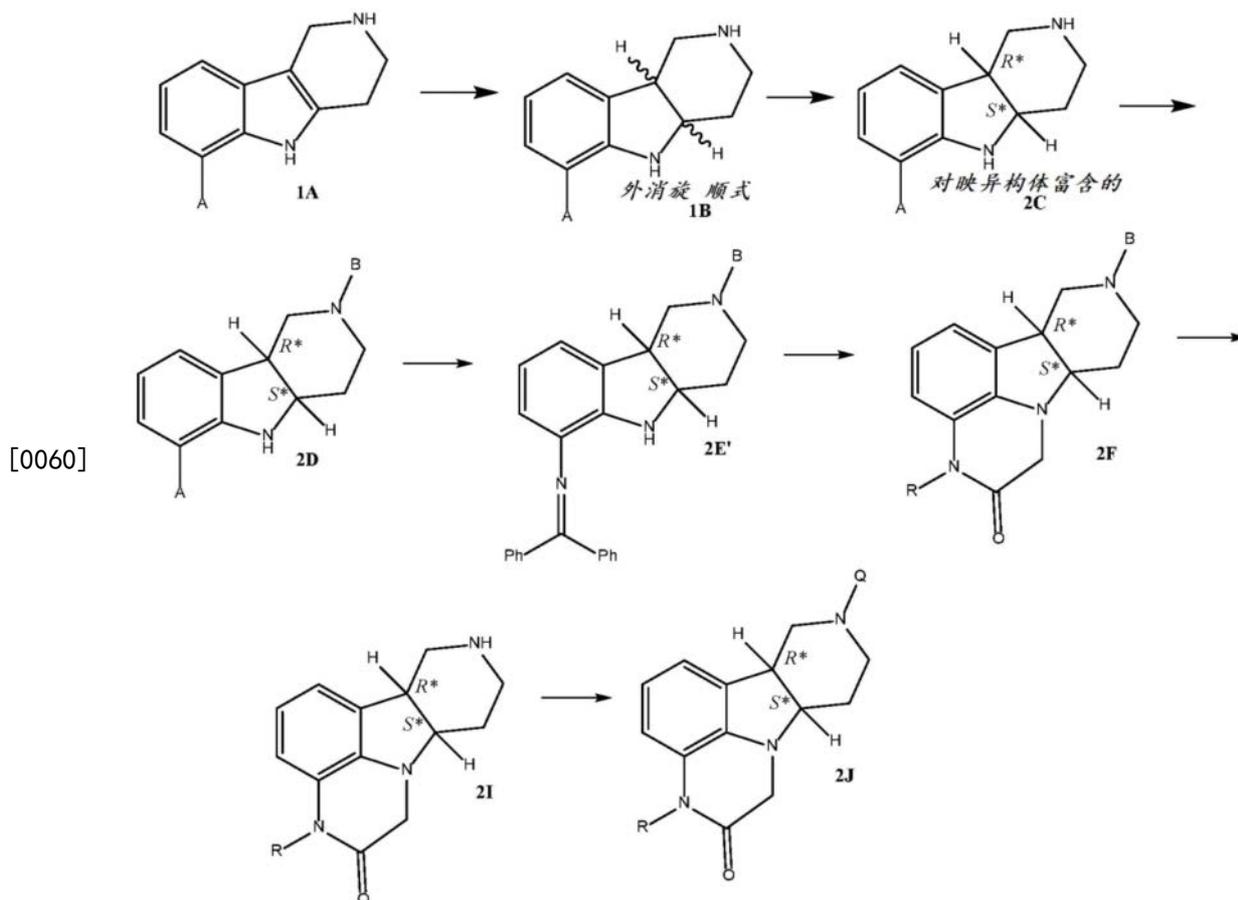
[0055] (ii)R为H;

[0056] (iii)B为保护基,如本文所定义;和

[0057] (iv)Q选自4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基和3-(4-氟苯氧基)丙基;

[0058] 其中化合物1A、1B、1C、1D、1E'、1F、1I和1J各自独立地为游离碱或盐形式(例如酸加成盐形式)。可以理解,化合物1B基本上、实质上或完全地是外消旋顺式异构体,即,含有近似等量的两种顺式对映异构体,基本上或完全排除任意反式异构体。还可以理解,化合物1C基本上、实质上或完全地是单一顺式对映异构体,特别是4aS, 9bR对映异构体(如上所绘),基本上或完全排除相反的顺式对映异构体或任意反式立体异构体。

[0059] 在一些实施方案中,本发明涉及制备式2J化合物的方法,如以下流程所示:



[0061] 其中对于化合物2A至2J的每一个而言,独立地:

[0062] (i) A选自Br、Cl和I;

[0063] (ii) R为H;

[0064] (iii) B为保护基,如本文所定义;和

[0065] (iv) Q选自4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基和3-(4-氟苯氧基)丙基;

[0066] 其中化合物1A、1B、2C、2D、2E'、2F、2I和2J各自独立地为游离碱或盐形式(例如酸加成盐形式)。可以理解,化合物1B基本上、实质上或完全地是外消旋顺式异构体,即,含有近似等量的两种顺式对映异构体,基本上或完全排除任意反式异构体。还可以理解,化合物2C基本上、实质上或完全地是单一顺式对映异构体,基本上或完全排除相反的顺式对映异构体或任意反式立体异构体。

[0067] 在一些实施方案中,本发明涉及制备游离或盐形式的如上所示的式1J化合物的方法,如下:

[0068] 3.1式1J,其中Q为4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基。

[0069] 3.2式1J,其中Q为3-(4-氟苯氧基)丙基。

[0070] 3.3式1J或3.1-3.2中任一者,其中式1J化合物为游离碱形式,例如固体游离碱形式。

[0071] 3.4式1J或3.1-3.2中任一者,其中式1J化合物为盐形式。

[0072] 3.5式1J或3.1-3.2中任一者,其中式1J化合物为酸加成盐形式。

[0073] 3.6式1J或3.1-3.2中任一者,其中式1J化合物为甲苯磺酸盐或盐酸盐形式,例如以1:1至1:3比例的游离碱比酸。

[0074] 3.7式1J或3.1-3.6中任一者,其中式1J化合物为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%、直到100%的顺式立体异构体。

[0075] 3.8式1J或3.1-3.7中任一者,其中式1J化合物为基本上对映异构纯的形式,例如至少90% e.e., 优选至少95% e.e., 至少97% e.e., 或至少99% e.e., 或至少99.5% e.e., 或至少99.9% e.e., 直到100% e.e.。

[0076] 在一些实施方案中,本发明涉及制备游离或盐形式的如上所示的式2J化合物的方法,如下:

[0077] 4.1式2J,其中Q为4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基。

[0078] 4.2式2J,其中Q为3-(4-氟苯氧基)丙基。

[0079] 4.3式2J或4.1-4.3中任一者,其中式2J化合物为游离碱形式,例如固体游离碱形式。

[0080] 4.4式2J或4.1-4.2中任一者,其中式2J化合物为盐形式。

[0081] 4.5式2J或4.1-4.2中任一者,其中式2J化合物为酸加成盐形式。

[0082] 4.6式2J或4.1-4.2中任一者,其中式2J化合物为甲苯磺酸盐或盐酸盐形式,例如以1:1至1:3比例的游离碱比酸。

[0083] 4.7式2J或4.1-4.6中任一者,其中式2J化合物为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%、直到100%的顺式立体异构体。

[0084] 4.8式2J或4.1-4.7中任一者,其中式2J化合物为基本上对映异构纯的形式,例如至少90% e.e., 优选至少95% e.e., 至少97% e.e., 或至少99% e.e., 或至少99.5% e.e., 或至少99.9% e.e., 直到100% e.e.。

[0085] 在第一方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1J或3.1-3.8中任一者的化合物的方法(方法1J),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式1F中间体;(b)使式1F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式1I(或1.1-1.6中任一者)的化合物;和(c)用适宜的烷基化剂将式1I化合物的哌啶氮烷基化,得到游离或盐形式的式1J(或3.1-3.8中任一者)的化合物;和任选地(d)将游离形式的式1J化合物转化为盐形式如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式1J(或3.1-3.8中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括将式1D化合物转化为式1E'化合物的步骤。

[0086] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2J或4.1-4.8中任一者的化合物的方法(方法2J),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F中间体;(b)使式2F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式2I(或2.1-2.6中任一者)的化合物;和(b)用适宜的烷基化剂将式1I化合物的哌啶氮烷基化,得到游离或盐形式的式2J(或4.1-4.8中任一者)的化合物;和任选地(d)将游离形式的式2J化合物转化为盐形式如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式2J(或4.1-4.8中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括将式2D化合物转化

为式2E'化合物的步骤。

[0087] 在第二方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1I或1.1-1.6中任一者的化合物的方法(方法1I),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式1F中间体;和(b)使式1F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式1I(或1.1-1.6中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括使式1D化合物转化为式1E'化合物的步骤。

[0088] 在第二方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2I或2.1-2.6中任一者的化合物的方法(方法2I),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F中间体;和(b)使式2F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式2I(或2.1-2.6中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括使式2D化合物转化为式2E'化合物的步骤。

[0089] 在第三方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1F化合物的方法(方法1F),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1D化合物与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和任选的(iv)单齿或二齿配体反应,形成游离或盐形式的式1E'化合物;和(b)使游离或盐形式的式1E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式1F化合物。

[0090] 在第三方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2F化合物的方法(方法2F),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2D化合物与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和任选的(iv)单齿或二齿配体反应,形成游离或盐形式的式2E'化合物;和(b)使游离或盐形式的式2E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F化合物。

[0091] 在另一个方面,本公开内容提供了式1I或1.1及以下等任一个的化合物和/或式1F化合物和/或式1E'化合物在制备式1J或3.1-3.8中任一者的化合物的方法中的用途。

[0092] 在另一个方面,本公开内容提供了式2I或2.1及以下等任一个的化合物和/或式1F化合物和/或式1E'化合物在制备式2J或4.1-4.8中任一者的化合物的方法中的用途。

[0093] 在另一个方面,本公开内容提供了包含基本上纯形式的式1J或2J化合物的活性药物组合物。

[0094] 发明详述

[0095] 在一个方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1I或1.1-1.6中任一者的化合物的方法(方法1I),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)

反应,形成游离或盐形式的式1F中间体;和(b)使式1F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式1I(或1.1-1.6中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括使式1D化合物转化为式1E'化合物的步骤。

[0096] 任选地,步骤(a)和(b)在未分离或未纯化式1F中间体的情况下进行。在一些实施方案中,步骤(a)和(b)在单个反应容器或一组连接的反应容器中依次进行。

[0097] 在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2I或2.1-2.6中任一者的化合物的方法(方法2I),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F中间体;和(b)使式2F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式2I(或2.1-2.6中任一者)的化合物。

[0098] 任选地,步骤(a)和(b)在未分离或未纯化式2F中间体的情况下进行。在一些实施方案中,步骤(a)和(b)在单个反应容器或一组连接的反应容器中依次进行。

[0099] 可用于方法1I或2I的步骤(a)的碱可以是布朗斯台德碱(Bronsted base)或路易斯碱,仅作为实例包括胺碱(例如三乙胺、三甲胺、N,N'-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO))、氢化物(例如氢化钠、氢化锂或氢化钾)、醇盐(例如叔丁醇钠或叔丁醇钾)、碳酸盐(例如碳酸钠或碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯)或磷酸盐(例如磷酸钾)。在优选的实施方案中,碱是碱金属或碱土金属(例如钠、钾、铯、钡等)的碳酸盐。在特别优选的实施方案中,所述碱是碳酸钾。

[0100] 用于方法1I或2I的脱保护步骤(b)的条件必然随保护基B的选择而变化,可以包括例如酸或碱催化或催化氢化。因此,例如,当保护剂是酰基如烷酰基或烷氧基羰基(例如乙氧羰基)或芳酰基时,脱保护可以例如通过用碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)水解来完成。或者,酰基保护剂如叔丁氧羰基可以例如通过用适宜的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理而除去。芳基甲氧基羰基保护剂如苄氧羰基可以通过例如在催化剂如铂或钯炭上氢化或通过用路易斯酸如三(三氟乙酸)硼处理而除去。对于可用于所述脱保护步骤的试剂的其它实例,参见Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis”(出版社:John Wiley&Sons)。

[0101] 在优选的实施方案中,保护基B是氨甲酸酯保护基,例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基或叔丁氧羰基。在所述实施方案中,方法1I或2I的步骤(b)可以优选使用酸性水溶液如盐酸水溶液或氢溴酸水溶液、或者使用非水性酸性介质如在有机溶剂(例如甲醇、THF、二噁烷、乙醚、乙酸或其混合物)中的氯化氢或溴化氢、或者使用强有机酸(例如纯三氟乙酸(TFA)或在适宜有机溶剂如二噁烷中的TFA)进行。在优选的实施方案中,非水酸性介质是溶解在有机溶剂(例如乙酸)中的氢溴酸。

[0102] 在一些实施方案中,方法1I或2I的步骤(b)在酸性条件下进行,得到酸加成盐形式的式1I或2I化合物。例如,反应可以使用盐酸或氢溴酸进行,得到式1I或2I化合物的盐酸盐或氢溴酸盐。在其它实施方案中,方法1I或2I的步骤(b)在酸性条件下进行,并将反应混合物用适宜的碱进行中和或碱化,以获得游离碱形式的式1I或2I化合物。进行所述中和或碱化的适宜的碱包括无机碱,如氢氧化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐(例如铵、碱金属或碱土金属碱,包括NaOH、KOH、LiOH、 NH_4OH 、 $Ca(OH)_2$ 、CaO、MgO、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、

LiHCO_3 、 CaCO_3 、 MgCO_3 、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 等),任选地为水溶液(如氢氧化钠水溶液、碳酸钠水溶液或氨水)。

[0103] 在一些实施方案中,方法1I或2I分别提供了式1I或2I化合物的结晶游离碱或结晶酸加成盐,例如盐酸盐或氢溴酸盐。本发明人出人意料地发现:与制备这些化合物的现有技术方法相比,使用方法1I或2I或方法5.1-5.42中一者或多者导致生产具有低得多的过渡金属杂质(例如铜)污染水平的式1I或2I化合物。例如,使用本发明的方法可以导致生产含有小于约50ppm铜或小于约10ppm铜或小于约5ppm铜或约0ppm铜的式1I或2I化合物。

[0104] 在第一方面的特定实施方案中,本公开内容提供了:

[0105] 5.1方法1I或2I,其中式1I或2I化合物分别是根据式1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物。

[0106] 5.2方法1I或2I或5.1,其中式1E'和1F或2E'和2F化合物的保护基B是式P-Z的基团,其中P选自 CH_2 、 $\text{C}(0)$ 、 $\text{C}(0)0$ 和 $\text{S}(0)_2$,并且其中Z为任选取代的烷基、芳基、烷基芳基或-OR',其中R'为烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基。

[0107] 5.3方法5.2,其中保护基B为酰基(例如烷酰基或烷氧基羰基),例如叔丁氧羰基、苯氧基羰基、乙氧羰基或甲氧羰基,或任选取代的苄氧羰基。

[0108] 5.4方法5.3,其中保护基B为乙氧羰基。

[0109] 5.5方法5.2,其中保护基B为任选取代的苄基,例如苄基、4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

[0110] 5.6方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯为氯乙酸烷基酯或溴乙酸烷基酯。

[0111] 5.7方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯的R'基团选自甲基和乙基。

[0112] 5.8方法5.6或5.7,其中卤代乙酸烷基酯为溴乙酸乙酯。

[0113] 5.9方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯以1.0至2.0当量、例如1.0至1.5当量、或1.1至1.3当量或约1.25当量的量存在。

[0114] 5.10方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)的碱是布朗斯台德碱,例如选自胺、醇盐、碳酸盐和磷酸盐及其混合物。

[0115] 5.11方法5.10,其中步骤(a)的碱为碳酸盐碱,例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐,或其混合物。

[0116] 5.12方法5.11,其中步骤(a)的碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾,或其混合物。

[0117] 5.13方法5.12,其中步骤(a)的碱包括碳酸钾,任选为1.0至3当量、例如1至2当量、或约1.3至1.5当量的量。

[0118] 5.14方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)包括碱金属或铵的碘化物或溴化物,例如选自碘化钠、碘化钾、碘化锂、溴化钠、溴化钾、溴化锂或四烷基溴化铵或碘化铵(例如四丁基溴化铵或碘化铵)。

[0119] 5.15方法5.14,其中步骤(a)包括碘化钾。

[0120] 5.16方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中用于步骤(a)的溶剂为丙酮、二噁烷或甲苯。

- [0121] 5.17方法5.16,其中用于步骤(a)的溶剂为丙酮。
- [0122] 5.18方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中脱保护步骤(b)是酸或碱介导的裂解反应、水解反应(例如酸或碱催化)或氢化反应。
- [0123] 5.19方法5.18,其中脱保护步骤(b)为酸性水解,例如水性或非水性酸性水解。
- [0124] 5.20方法5.19,其中所述酸性水解包括酸,例如选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸,任选过量的酸(例如10-30摩尔当量的酸)。
- [0125] 5.21方法5.19,其中所述酸性水解包括在非水溶剂如乙酸、醚或THF中的酸。
- [0126] 5.22方法5.19,其中所述酸性水解包括在水性溶剂如水或水-醇混合物(例如水-甲醇或水-乙醇)中的酸。
- [0127] 5.23方法5.22,其中所述脱保护步骤(b)包括使用在乙酸中的氢溴酸(例如在AcOH中的33%w/w HBr)。
- [0128] 5.24方法5.18-5.23中任一者,其中所述脱保护步骤包括使用氢溴酸或溴化氢,并且所述步骤还包括用极性溶剂(例如乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其组合,或依次的一种或多种)洗涤初始或最终产物,以从所述产物中除去溴。
- [0129] 5.25方法5.18-5.24中任一者,其中步骤(b)最初产生式1I或2I化合物的酸加成盐形式(例如HCl或HBr盐),和其中步骤(b)还包括将式1I或2I化合物的酸加成盐形式转化为相应的游离碱形式的中和步骤。
- [0130] 5.26方法5.25,其中所述中和步骤包括将式1I或2I化合物的酸加成盐形式与无机碱(例如铵、碱金属或碱土金属的氢氧化物、醇盐、碳酸盐或碳酸氢盐)合并。
- [0131] 5.27方法5.26,其中所述无机碱为氢氧化铵,任选为氨水形式(例如25%w/v的氨水)。
- [0132] 5.28方法5.18,其中所述脱保护步骤(b)是碱介导的裂解,例如包括在有机溶剂中的有机碱(例如哌啶)。
- [0133] 5.29方法5.18,其中所述脱保护步骤(b)是氢化反应,例如包括过渡金属催化剂(例如铂或钯)和氢的催化氢。
- [0134] 5.30方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中所述式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)作为固体获得,例如作为无定形或结晶固体(游离碱或酸加成盐形式)。
- [0135] 5.31方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以基本上纯的形式获得,例如大于90重量%纯,或例如大于95重量%纯,直到100重量%纯。
- [0136] 5.32方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中所述式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以游离形式(即,游离碱形式)获得,任选地作为结晶固体。
- [0137] 5.33方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以盐形式、例如酸加成盐形式获得。
- [0138] 5.34方法5.33,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)作为选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐或甲磺酸盐的加成盐获得,例如碱与酸的摩尔比为1:1至2:1。
- [0139] 5.35方法5.34,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)

作为盐酸盐或氢溴酸盐获得,例如作为固体盐酸盐或氢溴酸盐或者结晶固体盐酸盐或氢溴酸盐获得。

[0140] 5.36方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中所述方法在未分离或未纯化式1F或2F中间体的情况下进行。

[0141] 5.37方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中步骤(a)和(b)在单个反应容器或一组连接的反应容器中依次进行。

[0142] 5.38方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以具有小于约50ppm铜、或小于约10ppm铜、或小于约5ppm铜或约0ppm铜的形式获得。

[0143] 5.39方法1I或2I或5.1及以下等任一者,其中所述方法还包括用如本文所述的适宜烷基化剂将式1I或2I化合物的哌啶氮烷基化以得到游离或盐形式的式1J或2J化合物的步骤(c)。

[0144] 5.40方法5.39,其中由步骤(c)获得游离碱形式的式1J或2J化合物,并且其中所述方法还包括将所述游离碱形式的式1J或2J化合物转化成盐形式如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式1J或2J化合物的步骤(d)。

[0145] 5.41方法5.39或5.40,其中所述方法提供了分别如式3.1-3.8或4.1-4.8所述的式1J或2J化合物。

[0146] 5.42方法1I或2I或5.1至5.41中任一者,其进一步包括如本文通篇任意实施方案中所述的任意或所有以下步骤:

[0147] a. 如下制备式1A化合物:使游离或盐形式的2-溴苯肼与游离或盐形式的4-哌啶酮(任选以水合形式)反应,任选在乙酸溶剂中反应;

[0148] b. 如下制备游离或盐形式的式1C或2C化合物:(a)将式1A化合物还原成式1B化合物,任选其中所述还原包括使式1A化合物与三乙基甲硅烷和甲磺酸反应,和(b)通过手性盐拆分或手性色谱法分离式1B的立体异构体,得到式1C或2C化合物,任选其中手性盐拆分使用S-扁桃酸在单个拆分步骤中进行;

[0149] c. 如下制备游离或盐形式的式1D或2D化合物:在碱的存在下,用保护剂保护式1C或2C化合物的哌啶胺;

[0150] d. 如下制备游离或盐形式的式1E'或2E'化合物:使(a)二苯酮亚胺、(b)过渡金属催化剂、(c)碱和任选的(d)单齿或二齿配体与式1D或2D化合物反应。

[0151] 在另一个方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1J或3.1-3.8中任一者的化合物的方法(方法1J),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式1F中间体;(c)使式1F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式1I(或1.1-1.6中任一者)的化合物;和(c)用适宜的烷基化剂将式1I化合物的哌啶氮烷基化,得到游离或盐形式的式1J(或3.1-3.8中任一者)的化合物;和任选地(d)将游离形式的式1J化合物转化为盐形式、例如可药用盐形式、例如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式1J(或3.1-3.8中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括将式1D化合物转化为式1E'化合物的步骤。

[0152] 在第二方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2J或4.1-4.8中任一者的化合物的方法(方法2J),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2E'化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R'为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)任选的碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F中间体;(b)使式2F化合物的哌啶氮脱保护,得到游离或盐形式的式2I(或2.1-2.6中任一者)的化合物;和(c)用适宜的烷基化剂将式1I化合物的哌啶氮烷基化,得到游离或盐形式的式2J(或4.1-4.8中任一者)的化合物;和任选地(d)将游离形式的式2J化合物转化为盐形式、例如可药用盐形式、例如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式2J(或4.1-4.8中任一者)的化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括使式2D化合物转化为式2E'化合物的步骤。

[0153] 在所有方面,方法1J和2J的步骤(a)和(b)可以分别根据以上对方法1I和2I、包括方法5.1-5.42中任一者的描述来进行。

[0154] 适用于方法1J或2J的步骤(c)的烷基化剂包括通式Q-X的化合物,其中Q选自4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基和3-(4-氟苯氧基)丙基,并且其中X是任意适宜的离去基团。离去基团是本领域已知的适合于亲核取代反应的实体。在一些实施方案中,X选自氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基)和任选取代的芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基、4-卤代磺酰氧基等)。

[0155] 在一些实施方案中,方法1J或2J的步骤(c)可进一步包含适宜的碱。适宜的碱包括但不限于有机碱,例如胺碱(例如氨、三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺或4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-壬-5-烯(DBN)、1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-5-烯(DBU));或无机碱,如氢化物(如氢化钠、氢化锂或氢化钾)、醇盐(如叔丁醇钠、叔丁醇钾或叔丁醇锂)、芳基酚盐(例如苯酚锂、苯酚钠或苯酚钾)或者碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐或氢氧化物(如钠、镁、钙、钾、铯或钡的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物或磷酸盐)。任选地,步骤(c)还可包含无机碘化物盐,例如碘化钾或碘化钠,优选碘化钾。适宜的溶剂包括极性质子和/或极性非质子溶剂,例如乙腈、二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物。在优选的实施方案中,步骤(c)包括式1I或2I化合物与烷基化剂1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷和选自三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾和碳酸钠的碱的反应。当使用碱时,碱的量可以是催化量(例如0.01当量)到过量(例如10或更多当量)的任意量。在一些实施方案中,反应用1.0至10.0当量的碱、例如3.0至10.0或4.0至6.0当量的碱进行。

[0156] 由方法1J或2J的步骤(c)得到的式1J或2J化合物可以作为游离碱或盐获得。适宜的盐形式包括酸加成盐,如磷酸盐、硫酸盐、氢卤酸盐(例如盐酸盐)和羧酸盐(例如乙酸盐或甲酸盐)。式1J或2J化合物的游离碱形式或盐形式可以通过任意适宜的方法获得、例如分离或纯化。在一些实施方案中,步骤(c)的反应在过量碱的存在下进行,这可以允许从反应混合物中分离出式1J或2J化合物的游离碱(例如通过水性/有机萃取,和/或通过色谱法,和/或通过从适宜的溶剂沉淀,和/或通过蒸发反应溶剂)。在一些实施方案中,步骤(c)的反应在没有碱的存在下或在少于1当量(例如0.5当量或更少,或催化量)的碱的存在下进行。特别是当在没有碱的存在下进行,步骤(c)可以产生式1J或2J化合物的酸加成盐,其中盐的酸性组分衍生自烷基化剂。例如,如果式1I或2I化合物用如上定义的烷基化剂Q-X并且在

没有添加的碱的存在下处理,则所得的式1J或2J化合物可以作为相应于基团X的酸加成盐获得(例如,如果X是氯,则式1J或2J化合物可以以盐酸加成盐的形式获得)。在一些实施方案中,在步骤(c)的反应期间使用等摩尔量或仅适度过量的碱,但在纯化之前或期间加入过量的酸(例如盐酸),导致获得了作为酸加成盐(例如盐酸盐)的式1J或2J化合物。

[0157] 在一些实施方案中,方法1J或2J的步骤(c)得到了游离形式(即,游离碱形式)的式1J或2J化合物,将该形式分离和/或纯化,然后任选地进行步骤(d)以将所述式1J或2J化合物的游离碱形式转化为所述式1J或2J化合物的盐形式、例如可药用盐形式(例如酸加成盐)。在一些实施方案中,进一步分离和/或纯化所述式1J或2J化合物的酸加成盐形式。不受理论的束缚,相信初始分离游离形式的式1J或2J化合物、然后随后将该化合物转化成盐形式(例如酸加成盐形式)产生了具有较高纯度和/或可加工性的最终产物(式1J或2J化合物)。

[0158] 方法1J或2J的步骤(d)可以通过使式1J或2J化合物的游离碱形式与适当的酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来进行,得到例如本发明的式1J或2J的可药用酸加成盐。适当的酸通常是本领域已知的,可以包括例如盐酸或甲苯磺酸。当使用一价酸(例如盐酸或甲苯磺酸)时,步骤(d)可以产生单加成盐或二加成盐,这取决于所用的酸与游离碱的摩尔当量(例如1:1的游离碱比酸至1:2的游离碱比酸)。

[0159] 在该方面的特定实施方案中,本公开内容提供了:

[0160] 6.1方法1J或2J,其中式1I或2I化合物分别是根据式1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物。

[0161] 6.2方法1J或2J或6.1,其中式1E' 和1F或2E' 和2F化合物的保护基B是式P-Z的基团,其中P选自 CH_2 、C(O)、C(O)O和S(O)₂,并且其中Z为任选取代的烷基、芳基、烷基芳基或-OR',其中R' 为烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基。

[0162] 6.3方法6.2,其中保护基B为酰基基团(例如烷酰基或烷氧基羰基),例如叔丁氧羰基、苯氧基羰基、乙氧羰基或甲氧羰基,或任选取代的苄氧羰基。

[0163] 6.4方法6.3,其中保护基B为乙氧羰基。

[0164] 6.5方法6.2,其中保护基B为任选取代的苄基,例如苄基、4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

[0165] 6.6方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯为氯乙酸烷基酯或溴乙酸烷基酯。

[0166] 6.7方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯的R' 基团选自甲基和乙基。

[0167] 6.8方法6.6或6.7,其中卤代乙酸烷基酯为溴乙酸乙酯。

[0168] 6.9方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)的卤代乙酸烷基酯以1.0至2.0当量、例如1.0至1.5当量、或1.1至1.3当量、或约1.25当量的量存在。

[0169] 6.10方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)的碱是布朗斯台德碱,例如选自胺碱、醇盐、碳酸盐和磷酸盐及其混合物。

[0170] 6.11方法6.10,其中步骤(a)的碱为碳酸盐碱,例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐,或其混合物。

[0171] 6.12方法6.11,其中步骤(a)的碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾,或其

混合物。

[0172] 6.13方法6.12,其中步骤(a)的碱包括碳酸钾,任选地为1.0至3当量、例如1至2当量、或约1.3至1.5当量的量。

[0173] 6.14方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)包括碱金属或铵的碘化物或溴化物,例如选自碘化钠、碘化钾、碘化锂、溴化钠、溴化钾、溴化锂或四烷基溴化铵或碘化铵(例如四丁基溴化铵或碘化铵)。

[0174] 6.15方法6.14,其中步骤(a)包括碘化钾。

[0175] 6.16方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中用于步骤(a)的溶剂为丙酮、二噁烷或甲苯。

[0176] 6.17方法6.16,其中用于步骤(a)的溶剂为丙酮。

[0177] 6.18方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中脱保护步骤(b)是酸或碱介导的裂解反应、水解反应(例如酸或碱催化)或氢化反应。

[0178] 6.19方法6.18,其中脱保护步骤(b)为酸性水解,例如水性或非水性酸性水解。

[0179] 6.20方法6.19,其中所述酸性水解包括酸性催化剂,例如选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸,任选过量的酸(例如10-30摩尔当量的酸)。

[0180] 6.21方法6.19,其中所述酸性水解包括在非水溶剂如乙酸、醚或THF中的酸。

[0181] 6.22方法6.19,其中所述酸性水解包括在水性溶剂如水或水-醇混合物(例如水-甲醇或水-乙醇)中的酸。

[0182] 6.23方法6.22,其中所述脱保护步骤(b)包括使用在乙酸中的氢溴酸(例如在AcOH中的33%w/w HBr)。

[0183] 6.24方法6.18-6.23中任一者,其中所述脱保护步骤包括使用氢溴酸或溴化氢,并且所述步骤还包括用极性溶剂(例如乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其组合,或依次的一种或多种)洗涤初始或最终产物,以从所述产物中除去溴。

[0184] 6.25方法6.18-6.24中任一者,其中步骤(b)最初得到式1I或2I化合物的酸加成盐形式(例如HCl或HBr盐),并且其中步骤(b)还包括将式1I或2I化合物的酸加成盐形式转化为相应的游离碱形式的中和步骤。

[0185] 6.26方法6.25,其中所述中和步骤包括将式1I或2I化合物的酸加成盐形式与无机碱(例如铵、碱金属或碱土金属的氢氧化物、醇盐、碳酸盐或碳酸氢盐)合并。

[0186] 6.27方法6.26,其中所述无机碱为氢氧化铵,任选为氨水形式(例如25%w/v的氨水)。

[0187] 6.28方法6.18,其中所述脱保护步骤(b)是碱介导的裂解,例如包括在有机溶剂中的有机碱(例如哌啶)。

[0188] 6.29方法6.18,其中所述脱保护步骤(b)是氢化反应,例如包括过渡金属催化剂(例如铂或钯)和氢的催化氢。

[0189] 6.30方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)作为固体获得,例如作为无定形或结晶固体(游离碱或酸加成盐形式)。

[0190] 6.31方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以基本上纯的形式获得,例如大于90重量%纯,或例如大于95

重量%纯,大于98.5%纯,直到100重量%纯。

[0191] 6.32方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以游离形式(即,游离碱形式)获得,任选地作为结晶固体。

[0192] 6.33方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以盐形式、例如酸加成盐形式获得。

[0193] 6.34方法6.33,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)作为选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐或甲磺酸盐的加成盐获得,例如碱与酸的摩尔比为1:1至2:1。

[0194] 6.35方法6.34,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)作为盐酸盐或氢溴酸盐获得,例如作为固体盐酸盐或氢溴酸盐或者结晶固体盐酸盐或氢溴酸盐获得。

[0195] 6.36方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法在未分离或未纯化式1F或2F中间体的情况下进行。

[0196] 6.37方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(a)和(b)在单个反应容器或一组连接的反应容器中依次进行。

[0197] 6.38方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1I或2I化合物(例如1.1-1.6或2.1-2.6中任一者的化合物)以具有小于约50ppm铜、或小于约10ppm铜、或小于约5ppm铜或约0ppm铜的形式获得。

[0198] 6.39方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述式1J或2J化合物分别为式3.1-3.8或4.1-4.8的化合物。

[0199] 6.40方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(c)的适宜的烷基化剂为通式Q-X的化合物,其中Q选自4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基和3-(4-氟苯氧基)丙基,并且其中X为任意适宜的离去基团(例如本领域已知的适合于亲核取代反应的官能团)。

[0200] 6.41方法6.40,其中基团X选自氯、溴、碘、C₁₋₄烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基)和任选取代的芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基、4-卤代磺酰氧基等)。

[0201] 6.42方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1J或2J化合物的基团Q为4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基。

[0202] 6.43方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1J或2J化合物的基团Q为3-(4-氟苯氧基)丙基。

[0203] 6.44方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述烷基化剂为4-氯-4'-氟丁酰苯或1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷。

[0204] 6.45方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(c)包含1至3当量、例如1至2当量、或1.25至1.75当量或约1.5当量、例如1.35至1.65当量的量的烷基化剂(例如1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷)。

[0205] 6.46方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(c)还包括适宜的碱,例如有机碱(例如胺碱)或无机碱(例如氢化物、醇盐、芳基酚盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐或氢氧化物碱)。

[0206] 6.47方法6.46,其中步骤(c)的碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钠和碳酸钾。

[0207] 6.48方法6.47,其中步骤(c)的碱为三乙胺或二异丙基乙胺。

[0208] 6.49方法6.48,其中三乙胺或二异丙基乙胺的存在量为1至10当量、例如2至10当量、或4至6当量、或约5当量、例如4.5-5.5当量。

[0209] 6.50方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中步骤(c)进一步包括无机碘化物盐(例如碘化钾或碘化钠),任选地为0.75至1.5当量、或1至1.25当量、或约1当量、例如0.9-1.1当量的量。

[0210] 6.51方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中用于步骤(d)的溶剂为二甲亚砜。

[0211] 6.52方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1J或2J化合物是从步骤(c)以游离碱形式获得的。

[0212] 6.53方法6.52,其中游离碱形式的式1J或2J化合物是通过包括以下步骤的方法从反应混合物中分离的:(i)用有机溶剂(例如乙酸乙酯)和水稀释反应混合物,(ii)分离有机层,并在真空下将其浓缩至小体积,和(iii)用非极性溶剂(例如戊烷、正戊烷、己烷、正己烷、庚烷、正庚烷、环戊烷、环己烷或其组合)共蒸发残余物一次至五次(例如三次),接着通过过滤收集固体。

[0213] 6.54方法6.53,其中用于分离式1J或2J化合物的方法包括从适宜的溶剂(例如乙腈、丙酮和/或甲醇)中沉淀粗产物以得到游离碱固体的步骤(例如用所述溶剂将粗产物制浆,过滤回收产物固体,和/或从所述溶剂中重结晶产物)。

[0214] 6.55方法6.54,其中所述粗产物从二元溶剂混合物、例如丙酮-甲醇或丙酮-乙酸乙酯中重结晶,溶剂之间比例为5:1至1:5。

[0215] 6.56方法6.55,其中重结晶溶剂为丙酮-甲醇,丙酮比甲醇的比例为2:1至4:1,例如3:1的丙酮比甲醇。

[0216] 6.57方法6.54-6.56中任一者,其中所述方法包括用乙腈将粗产物制浆,接着用二元溶剂(例如丙酮-甲醇)重结晶。

[0217] 6.58方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中式1J或2J化合物是从步骤(c)以盐的形式、例如酸加成盐(例如盐酸盐)获得的。

[0218] 6.59方法6.52-6.58中任一者,其中由步骤(c)获得游离碱形式的式1J或2J化合物,并且其中所述方法还包括将所述游离碱形式的式1J或2J化合物转化成盐形式如酸加成盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)的式1J或2J化合物的步骤(d)。

[0219] 6.60方法6.59,其中步骤(d)包括在适宜的溶剂(例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙腈、甲基异丁基酮、甲基乙基酮)中用与游离碱相比1.25至2.00摩尔当量(例如1.3至1.6当量或约1.5当量)的酸(例如甲苯磺酸)处理游离碱形式的式1J或2J化合物。

[0220] 6.61方法6.59或6.60,其中步骤(d)的温度为25°C至100°C,例如30°C至60°C,或45°C至55°C,或50°C。

[0221] 6.62方法6.60或6.61,其中所述酸为甲苯磺酸,所述溶剂为甲基乙基酮。

[0222] 6.63方法6.59-6.62中任一者,其中步骤(d)导致式1J或2J化合物以固体形式、任选以结晶形式自发沉淀,任选地接着用溶剂(例如成盐溶剂)洗涤。

[0223] 6.64方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了游离碱形式、任选固体结晶游离碱形式的式1J或2J化合物。

[0224] 6.65方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了酸加成盐形式、任选固体结晶盐形式的式1J或2J化合物。

- [0225] 6.66方法6.65,其中所述酸加成盐形式为甲苯磺酸盐形式。
- [0226] 6.67方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%、直到100%的顺式立体异构体的式1J或2J化合物。
- [0227] 6.68方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了基本上对映异构纯形式的式1J或2J化合物,例如至少90% e.e., 优选至少95% e.e., 或至少97% e.e., 或至少99% e.e., 或至少99.5% e.e., 或至少99.9% e.e., 直到100% e.e.。
- [0228] 6.69方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了基本上纯的形式的式1J或2J化合物,例如如通过HPLC测量的,例如大于95%纯形式,或大于97%、大于98%、大于98.5%、大于99%、大于99.5%或大于99.9%纯形式、直到100%纯形式。
- [0229] 6.70方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了具有小于约50ppm铜、或小于约10ppm铜、或小于约5ppm铜或约5ppm铜或约0ppm铜的形式的式1J或2J化合物。
- [0230] 6.71方法1J或2J或6.1至6.70任一者,其中所述方法提供了与至少0.001%重量且小于2%重量的至少一种选自式1K或2K或1L或2L化合物的化合物混合的式1J或2J化合物。
- [0231] 6.72方法6.71,其中所述方法提供了与至少0.10%重量且小于2%重量的至少一种选自式1K或2K或1L或2L化合物的化合物混合的式1J或2J化合物。
- [0232] 6.73方法6.72,其中所述方法提供了与至少1.0%重量且小于2.0%重量的式1K或2K化合物混合的式1J或2J化合物。
- [0233] 6.74方法6.72或6.73,其中所述方法提供了与至少1.0%重量且小于2.0%重量的式1L或2L化合物混合的式1J或2J化合物。
- [0234] 6.75方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了与小于1.0重量%的1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷、例如小于0.5重量%、或小于0.25重量%、或小于0.15重量%、或小于0.10重量%、或小于0.08重量%的1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷)混合的式1J或2J化合物。
- [0235] 6.76方法1J或2J或6.1及以下等任一者,其中所述方法提供了与小于5000ppm的任意有机溶剂(例如丙酮、乙腈或甲醇)、例如小于4000ppm、或小于3000ppm、或小于1500ppm、或小于1000ppm、或小于500ppm、或小于410ppm的任意这类有机溶剂混合的式1J或2J化合物。
- [0236] 6.77方法6.71-6.76中任一者,其中在式1K或2K或1L或2L化合物中,基团Q为-0-。
- [0237] 6.78方法1J或2J或6.1至6.77中任一者,其进一步包括如本文通篇任意实施方案中所述的任意或所有以下步骤:
- [0238] a. 如下制备式1A化合物:使游离或盐形式的2-溴苯肼与游离或盐形式的4-哌啶酮(任选以水合形式)反应,任选在乙酸溶剂中反应;
- [0239] b. 如下制备游离或盐形式的式1C或2C化合物:(a) 将式1A化合物还原成式1B化合物,任选其中所述还原包括使式1A化合物与三乙基甲硅烷和甲磺酸反应,和(b) 通过手性盐拆分或手性色谱法分离式1B的立体异构体,得到式1C或2C化合物,任选其中手性盐拆分使用S-扁桃酸在单个拆分步骤中进行;
- [0240] c. 如下制备游离或盐形式的式1D或2D化合物:在碱的存在下,用保护剂保护式1C或2C化合物的哌啶胺;

[0241] d. 如下制备游离或盐形式的式1E' 或2E' 化合物:使式1D或2D化合物与(a)二苯酮亚胺、(b)过渡金属催化剂、(c)碱和任选的(d)单齿或二齿配体反应。

[0242] 在另一个方面,本发明提供了制备游离或盐形式的式1F化合物的方法(方法1F),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式1D化合物与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和任选的(iv)单齿或二齿配体反应,形成游离或盐形式的式1E' 化合物;和(b)使游离或盐形式的式1E' 化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R' 为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式1F化合物。

[0243] 在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了制备游离或盐形式的式2F化合物的方法(方法2F),该方法包括如下步骤:(a)使游离或盐形式的式2D化合物与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和任选的(iv)单齿或二齿配体反应,形成游离或盐形式的式2E' 化合物;和(b)使游离或盐形式的式2E' 化合物与(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ 的卤代乙酸烷基酯,其中X为选自Cl、Br和I的卤素且R' 为 C_{1-6} 烷基(例如乙基)、(ii)碱和(iii)任选的碱金属或铵的碘化物或溴化物(例如碘化钾或四丁基溴化铵)反应,形成游离或盐形式的式2F化合物。

[0244] 用于从式1D或2D化合物合成诸如式1F或2F化合物的化合物的现有技术方法包括两步法,其中第一步是用 α -卤代乙酰胺将吡啶氮烷基化,第二步是采用铜催化剂进行的分子内闭环。然而,这些现有技术方法确实具有以下一个或多个缺点:(1)长的反应时间,(2)形成不期望的杂质,和/或(3)在反应溶剂蒸发期间产物分解损失。本申请人已经出人意料地发现,与现有技术方法相比,本发明的方法提供了改善的产率、纯度和/或效率。特别地,本发明的方法避免了使用铜催化剂,从而消除了最终产物中存在铜杂质的任何可能性。

[0245] 在方法1F和2F的特定实施方案中,本公开内容还提供了:

[0246] 7.1方法1F或2F,其中步骤(a)的过渡金属催化剂为钯催化剂。

[0247] 7.2方法7.1,其中步骤(a)的过渡金属催化剂选自Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、(CH₃CN)₂PdCl₂、Pd[P(C₆H₅)₃]₄、双(双苯亚甲基丙酮)钯[Pd(dba)₂]和三(双苯亚甲基丙酮)二钯[Pd₂(dba)₃]。

[0248] 7.3方法7.2,其中步骤(a)的过渡金属催化剂选自[Pd(dba)₂]和[Pd₂(dba)₃]。

[0249] 7.4方法7.3,其中所述过渡金属催化剂为[Pd₂(dba)₃]。

[0250] 7.5方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的过渡金属催化剂以0.001至0.50当量、例如0.001至0.20当量、或0.005至0.10当量、或0.005至0.05当量、或约0.01当量的量存在。

[0251] 7.6方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的碱是布朗斯台德碱,例如选自胺碱、醇盐、碳酸盐和磷酸盐及其混合物。

[0252] 7.7方法7.6,其中步骤(a)的碱为醇盐碱,例如碱金属或碱土金属醇盐,或其混合物。

[0253] 7.8方法7.7,其中步骤(a)的碱选自叔丁醇钠、叔丁醇钾或其混合物。

[0254] 7.9方法7.8,其中步骤(a)的碱包括叔丁醇钠,任选地为1.5至3当量、例如2至2.5当量、或约2.0当量的量。

[0255] 7.10方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的单齿或二齿配体为二齿膦

配体。

[0256] 7.11方法7.10,其中所述配体为双(三芳基膦)配体。

[0257] 7.12方法7.11,其中所述配体为2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘(BINAP)。

[0258] 7.13方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的配体以0.001至0.50当量、例如0.001至0.1当量、或0.005至0.05当量、或0.01至0.05当量、或约0.03当量的量存在。

[0259] 7.14方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(b)的卤代乙酸烷基酯为氯乙酸烷基酯或溴乙酸烷基酯。

[0260] 7.15方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(b)的卤代乙酸烷基酯的R'基团选自甲基和乙基。

[0261] 7.16方法7.14或7.15,其中卤代乙酸烷基酯为溴乙酸乙酯。

[0262] 7.17方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(b)的卤代乙酸烷基酯以1.0至2.0当量、例如1.0至1.5当量、或1.1至1.3当量、或约1.25当量的量存在。

[0263] 7.18方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(b)的碱是布朗斯台德碱,例如选自胺碱、醇盐、碳酸盐和磷酸盐及其混合物。

[0264] 7.19方法7.18,其中步骤(b)的碱为碳酸盐碱,例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐,或其混合物。

[0265] 7.20方法7.19,其中步骤(b)的碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾,或其混合物。

[0266] 7.21方法7.20,其中步骤(b)的碱包括碳酸钾,任选地为1.0至3当量、例如1至2当量、或约1.3至1.5当量的量。

[0267] 7.22方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(b)包括碱金属或铵的碘化物或溴化物,例如选自碘化钠、碘化钾、碘化锂、溴化钠、溴化钾、溴化锂或四烷溴化铵或碘化铵(例如四丁基溴化铵或碘化铵)。

[0268] 7.23方法7.22,其中步骤(b)包括碘化钾。

[0269] 7.24方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的二苯酮亚胺以1.0至1.5当量、例如1.0至1.25当量、或1.05至1.15当量、或约1.1当量的量存在。

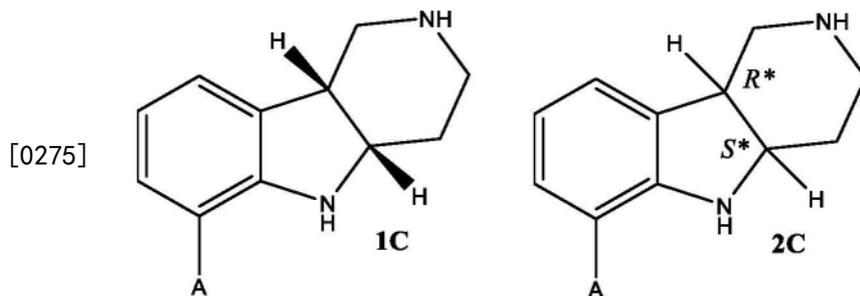
[0270] 7.25方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中步骤(a)的溶剂选自苯、甲苯或二甲苯,例如甲苯。

[0271] 7.26方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中式1F或2F化合物以基本上纯的形式获得,例如大于90重量%纯,或例如大于95重量%纯,直到100重量%纯。

[0272] 7.27方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中式1F或2F化合物以游离形式(即,游离碱形式)获得,任选地作为结晶固体。

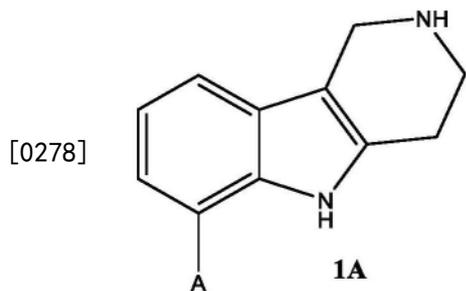
[0273] 7.28方法1F或2F或7.1及以下等任一者,其中式1F或2F化合物以具有小于约50ppm铜、或小于约10ppm铜、或小于约5ppm铜或约0ppm铜的形式获得。

[0274] 在一些实施方案中,方法1F、2F、1I、2I、1J、2J或5.1-5.42或6.1-6.78或7.1-7.28中任一者还可以包括制备游离或盐形式的式1C或2C化合物的步骤:

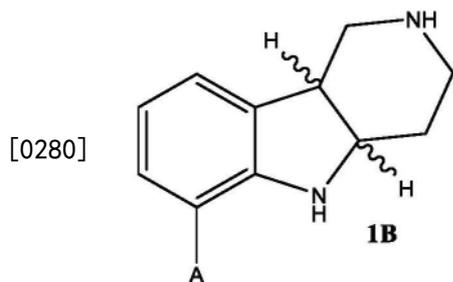


[0276] 其包括以下子步骤:

[0277] a) 将式1A化合物:



[0279] 还原成式1B化合物:



[0281] 其中式1A、1B、1C和/或2C化合物的取代基A选自Br、Cl和I;和

[0282] b) 通过手性酸拆分或手性色谱法分离式1B化合物的立体异构体(例如对映异构体),得到式1C或2C化合物;任选地,其中式1C或2C化合物为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%和直到100%的顺式立体异构体;和/或其中式1C或2C化合物具有至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%或大于97%或大于99%或大于99.9%和直到100%的对映异构过量(e.e.) (例如4aS, 9bR对映异构体过量或4aR, 9bS对映异构体过量)。

[0283] 式1A化合物还原成式1B化合物可以通过使用还原剂来完成,所述还原剂包括但不限于:在酸(例如乙酸、甲磺酸或三氟乙酸)存在下的硅烷;金属(例如锌)和无机酸(例如盐酸);钠和液氨;乙醇中的钠;或通过使用硼烷-胺络合物(例如在四氢呋喃中的硼烷-三乙胺);三乙酰氧基硼氢化钠;或氰基硼氢化钠。式1A化合物向式1B化合物的转化也可以通过催化氢化来实现,其中在催化剂如氧化钨、钨碳或氧化铂的存在下用氢处理式1A化合物(参见Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984)。式2A化合物还原为式2B化合物可以通过使用与如对于式1A化合物还原成1B所述类似的试剂来实现,例如在酸(例如乙酸、甲磺酸或三氟乙酸)存在下的硅烷(例如三乙基硅烷);金属(例如锌)和无机酸(例如盐酸);钠和液氨;乙醇中的钠;或通过使用硼烷-胺络合物(例如在四氢呋喃中的硼烷-三乙胺);三乙酰氧基硼氢化钠;或氰基硼氢

化钠。式2A化合物向式2B化合物的转化也可以通过催化氢化来实现,其中在催化剂如氧化钯、钯碳或氧化铂的存在下用氢处理式2A化合物。在用于还原式1A或2A化合物的特别优选的实施方案中,还原是通过在三氟乙酸存在下使用三乙基硅烷或在甲磺酸存在下使用三乙基硅烷来完成的。特别地,出人意料地发现,用甲磺酸代替三氟乙酸显著改善了产率、反应时间和成本效率。例如,使用4体积的甲磺酸代替10体积的三氟乙酸,使得显著减少了对昂贵的三乙基硅烷试剂的需求(从7体积减少到1.3体积),并将反应时间从45小时减少到2-5小时,同时增加了步骤的收率。

[0284] 在一些实施方案中,式1B化合物的异构体的对映异构体富集(或分离)以产生式1C或2C化合物可通过手性盐拆分实现,其中使用手性酸如手性磺酸或单-或二羧酸或其衍生物。这类酸的实例包括但不限于(+/-)/(R/S)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-乙酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-苯甲酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-新戊酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)扁桃酸、(+/-)/(R/S)乙酰氧基苯乙酸、(+/-)/(R/S)甲氧基苯乙酸、(+/-)/(R/S)羟基扁桃酸、(+/-)/(R/S)卤代扁桃酸(例如4-氟扁桃酸)、(+/-)/(R/S)乳酸和(+/-)/(R/S)樟脑磺酸。类似地,式2B化合物的对映异构体分离可以通过手性盐拆分实现,其中使用手性酸如手性磺酸或单或二羧酸或其衍生物。这类酸的实例包括但不限于(+/-)/(R/S)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-乙酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-苯甲酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)(单-或二-新戊酰基)酒石酸、(+/-)/(R/S)扁桃酸、(+/-)/(R/S)乙酰氧基苯乙酸、(+/-)/(R/S)甲氧基苯乙酸、(+/-)/(R/S)羟基扁桃酸、(+/-)/(R/S)卤代扁桃酸(例如4-氟扁桃酸)、(+/-)/(R/S)乳酸和(+/-)/(R/S)樟脑磺酸。优选地,通过使用扁桃酸实现式1B或2B化合物的拆分。在一个特别优选的实施方案中,所述酸为(S)-(+)-扁桃酸。可以优化拆分,其中首先除去不期望的对映异构体。因此,在另一个优选的实施方案中,通过加入(R)-(-)-扁桃酸以首先除去不期望的对映异构体、接着加入(S)-(+)-扁桃酸以获得期望的产物来实现拆分。在一些实施方案中,仅使用(S)-(+)-扁桃酸进行单一拆分。用于拆分的优选溶剂包括甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚(MTBE)及其组合。

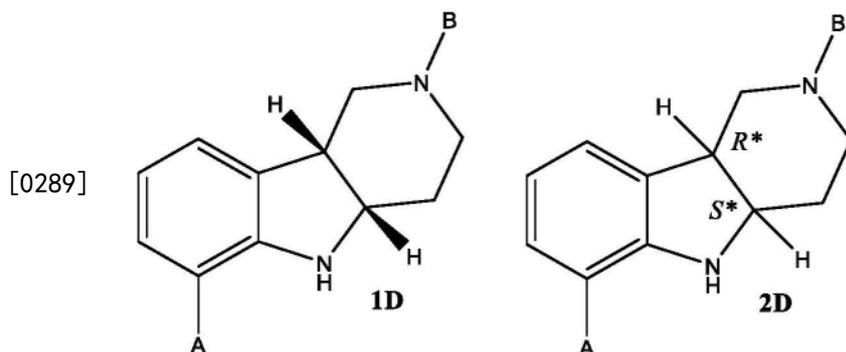
[0285] 在另一个实施方案中,式1B化合物的立体异构体的对映异构体富集(或分离)可以通过使用手性色谱法来实现,例如使用以商品名“CHIRALPAK® AD®”出售的直链淀粉三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)柱。可以用流动相如乙醇以100-450mL/min的流速分离和洗脱式1B的异构体。在仍然另一个实施方案中,式1B的异构体可以用流动相如甲醇或异丙醇分离和洗脱。可以收集和分离期望的化合物、优选式1C或2C化合物的级分。在一个实施方案中,手性色谱法包括使用CHIRALPAK® AD®, 20 μ m, 5cm ID x 50cm L柱和100%乙醇流动相,流速为150mL/min。在另一个实施方案中,手性色谱法包括使用CHIRALPAK® AD®, 20 μ m, 11cm ID x 25cm L柱和100%乙醇流动相,流速为400mL/min。

[0286] 可以理解,一旦分离式1B化合物的异构体得到式1C或2C化合物,则化合物的非对映异构体或对映异构体组成变得固定或基本上固定,因为在到达式1J或2J化合物的序列中的所有进一步的反应基本上不改变化合物的非对映异构体或对映异构体组成。因此,在本公开内容的所有方面和实施方案中,根据式1D、1E'、1F、1H和1I的中间体各自可以基本上、实质上或完全地是单一顺式对映对映体,以基本上或完全排除相反的顺式异构体或任意反式异构体。同样,在本公开内容的所有方面和实施方案中,根据式2D、2E'、2F、2H和2I的中间

体各自可以基本上、实质上或完全地是单一顺式对映异构体、特别是4aS,9bR对映异构体,以基本上或完全排除相反的顺式异构体或任意反式异构体。因此,如本文使用的,根据式1D、2D、1E'、2E'、1F、2F、1H、2H、1I和2I的中间体各自可以为相对于所有其它立体异构体至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%和直到100%的顺式立体异构体;和/或具有至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、最优选大于95%、或大于97%或大于98.5%或大于99%或大于99.9%和直到100%的对映异构体过量(e.e.)。

[0287] 在一些实施方案中,方法1F、2F、1I、2I、1J、2J或5.1-5.42或6.1-6.78或7.1-7.28中任一者可以进一步包括通过使2-溴苯肼与4-哌啶酮在酸性溶剂中反应来制备游离或盐形式的式1A化合物的步骤(Fischer吲哚反应)。在一些实施方案中,2-溴苯肼和/或4-哌啶酮作为酸加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐或三氟乙酸盐提供。在一些实施方案中,4-哌啶酮作为水合物如一水合物存在。在一些实施方案中,产物作为酸加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、硫酸盐或乙酸盐获得。反应可以在任意适宜的溶剂中进行,例如包含溶解的酸(例如HCl、HBr、H₂SO₄、乙酸)的水性或醇性溶剂(例如水、甲醇、乙醇或异丙醇或其任意混合物),或在纯的酸性溶剂(例如乙酸、三氟乙酸)中。在一些实施方案中,通过使用其中产物难溶的溶剂可以提高产率。在一些实施方案中,通过使用纯的乙酸作为溶剂提高了产率。

[0288] 在一些实施方案中,方法1F、2F、1I、2I、1J、2J或5.1-5.42或6.1-6.78或7.1-7.28中任一者可进一步包括制备游离或盐形式的式1D或2D化合物的步骤:



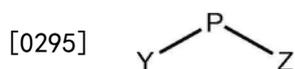
[0290] 其中

[0291] (i) A选自Br、Cl和I;和

[0292] (ii) B为保护基,如本文所定义;

[0293] 其包括在碱的存在下用保护剂保护式1C或2C化合物的哌啶胺的步骤;

[0294] 其中所述保护剂为以下通式的化合物:



[0296] 其中:

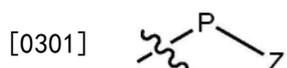
[0297] (i) Y为卤素、咪唑基、苯并三唑、N-(氧基)琥珀酰亚胺、烷氧基、-O-烷基芳基或-O-芳基;

[0298] (ii) Z为任选取代的烷基、芳基、烷基芳基或-OR,其中R为烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0299] (iii) P为-CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-或S(O)₂。

[0300] 适用于与式1C或2C化合物反应的保护剂的实例包括但不限于苄氧羰基氯(Cbz-

C1)、三苯基甲基氯、氯甲酸乙酯、叔丁氧羰基酸酐 (Boc_2O)、N-琥珀酰亚氨基碳酸苄基酯或苯甲酰卤(例如苯甲酰氯或苯甲酰溴)、(苄氧羰基)-苯并三唑、苄基卤(例如苄基氯或苄基溴)、1-芳炔磺酰氯或甲苯磺酰氯。式1C或2C化合物的保护基的另一个实例是对甲氧基苄基,其可以使用对甲氧基苄基氯、对甲氧基苄基溴或对甲氧基苯甲醛制备。本文公开的保护剂不意欲是穷举的。关于胺保护剂的其它实例,参见关于该主题的多本通用教科书之一,例如Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis”(出版社:John Wiley & Sons),其公开内容通过引用并入本文。在将保护剂加入到式1C或2C化合物中时,因此得到的化合物1D或2D的取代基B具有如下通式:



[0302] 其中:

[0303] (i) Z为任选取代的烷基、芳基、烷基芳基或-OR,其中R为烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0304] (ii) P为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 。

[0305] 该实施方案的保护步骤通常需要加入碱,例如:丁基锂或金属氢化物(例如氢化钾);碱金属或碱土金属的碳酸氢盐、碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸钾或碳酸钠、碳酸氢钠或氢氧化钠),或有机胺(例如三乙胺)。优选地,式1D或2D化合物的保护剂是氯甲酸乙酯或BOC酸酐。在一个特别优选的实施方案中,所述保护剂为氯甲酸乙酯,所述碱为三乙胺或氢氧化钠。

[0306] 在一些实施方案中,式1C或2C化合物向式1D或2D化合物的转化包括在水和THF的混合物中用氯甲酸乙酯和氢氧化钠处理。

[0307] 在一些实施方案中,保护式1C或2C化合物的哌啶氮的方法将需要首先用适宜的碱中和式1C或2C化合物的盐如扁桃酸盐,接着分离、离析或纯化式1C或2C化合物的游离碱。然后,加入用于保护式1C或2C化合物的哌啶氮的适宜试剂以及适宜的碱,得到式1D或2D化合物。用于中和的碱可以是或可以不是用于保护反应的碱。在其它实施方案中,式1C或2C化合物的盐(例如扁桃酸盐)与适当的保护试剂在过量碱的存在下反应,以在单一步骤得到式1D或2D化合物。因此,在这些实施方案中同时进行游离碱形成和酰化反应。优选地,碱为氢氧化钠。

[0308] 在一些实施方案中,方法1I、2I、1J、2J或5.1-5.42或6.1-6.78中任一者可进一步可包括以下步骤:使游离或盐形式的式1D或2D化合物与(i)二苯酮亚胺、(ii)过渡金属催化剂、(iii)碱和任选的(iv)单齿或二齿配体反应,分别形成游离或盐形式的式1E'或2E'化合物。

[0309] 在一些这些实施方案中,过渡金属催化剂为钯催化剂。例如,过渡金属催化剂可选自Pd/C、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 、双(双苯亚甲基丙酮)钯 $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 和三(双苯亚甲基丙酮)二钯 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 。在一些实施方案中,催化剂选自 $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 和 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 。过渡金属催化剂可以以0.001至0.50当量、例如0.001至0.20当量、或0.005至0.10当量、或0.005至0.05当量、或约0.01当量的量存在。在一些实施方案中,该反应步骤中包括碱,例如布朗斯台德碱,例如选自胺碱、醇盐、碳酸盐和磷酸盐、及其混合物。在一些实施方案中,碱为醇盐碱(例如 C_{1-4} 醇盐),例如碱金属或碱土金属醇盐,或其混合物(例如叔丁

醇钠和/或叔丁醇钾)。碱可以以1.5至3当量、例如2至2.5当量、或约2.0当量的量使用。该步骤可进一步包括单齿或二齿配体,例如二齿膦配体。在一些实施方案中,配体为双(三芳基膦)配体,例如2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘(BINAP)。配体可以以0.001至0.50当量、例如0.001至0.1当量、或0.005至0.05当量、或0.01至0.05当量、或约0.03当量的量使用。

[0310] 在另一方面,本公开内容提供了包含基本上纯的形式的式1J或2J化合物的活性药物组合物(活性药物成分)。在该方面的其它实施方案中,本公开内容提供了:

[0311] 8.1活性药物组合物(活性药物成分),其包含可药用盐形式的式1J或2J化合物,其中所述组合物包含至少97重量%的所述化合物(以盐形式测量),任选为固体结晶盐形式(例如甲苯磺酸盐形式)。

[0312] 8.2组合物8.1,其中所述化合物为式1J化合物,其中Q为3-(4-氟苯氧基)丙基。

[0313] 8.3组合物8.2,其中所述化合物为基本上对映异构纯的形式,例如至少97%e.e.,或至少98%e.e.,或至少98.5%e.e.,或至少99%e.e.,直到100%e.e.。

[0314] 8.4组合物8.2或8.3,其中所述组合物包含至少98%、至少98.5%或至少99.0%重量的所述化合物(以盐形式测量)。

[0315] 8.5组合物8.2-8.4中任一者,其中所述化合物为游离碱形式,任选为固体结晶游离碱形式。

[0316] 8.6组合物8.1至8.5中任一者,其中所述组合物包含不超过2.0重量%的任意式1A、1B、1C、1D、2D、1E'、2E'、1F、2F、1I或2I化合物中的每一个,例如不超过1.0重量%的每一个,或不超过0.50重量%的每一个。

[0317] 8.7组合物8.1至8.6中任一者,其中所述组合物包含不超过2.0重量%、例如不超过1.5重量%或不超过1.0重量%或不超过0.5重量%的式1I或2I化合物(例如其中R为H)。

[0318] 8.8组合物8.1至8.7中任一者,其中所述组合物包含不超过50ppm的铜,例如不超过40ppm、或不超过25ppm、或不超过10ppm的铜、或不超过5ppm的铜、或约0ppm的铜。

[0319] 8.9组合物8.1至8.8中任一者,其中所述组合物包含至少0.001重量%且小于2重量%的至少一种选自式1K或2K或1L或2L化合物的化合物。

[0320] 8.10组合物8.1至8.8中任一者,其中所述组合物包含与至少0.10%重量且小于2%重量的至少一种选自式1K或2K或1L或2L化合物的化合物混合的式1J或2J化合物。

[0321] 8.11组合物8.1至8.8中任一者,其中所述组合物包含与至少1.0%重量且小于2.0%重量的式1K或2K化合物混合的式1J或2J化合物。

[0322] 8.12组合物8.1至8.8中任一者,其中所述组合物包含与至少1.0%重量且小于2.0%重量的式1L或2L化合物混合的式1J化合物。

[0323] 8.13组合物8.1至8.12中任一者,其中所述组合物包含与小于1.0重量%的1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷、例如小于0.5重量%、或小于0.25重量%、或小于0.15重量%、或小于0.10重量%、或小于0.08重量%的1-氯-3-(4-氟苯氧基)丙烷混合的式1J或2J化合物。

[0324] 8.14组合物8.1至8.12中任一者,其中所述组合物包含与小于5000ppm的任意有机溶剂(例如丙酮、乙腈或甲醇)、例如小于4000ppm、或小于3000ppm、或小于1500ppm、或小于1000ppm、或小于500ppm、或小于410ppm的任意这类有机溶剂混合的式1J或2J化合物。

[0325] 8.15组合物8.9至8.14中任一者,其中在式1K或2K或1L或2L化合物中,基团Q为-O-。

[0326] 8.16组合物8.1至8.15中任一者,其中所述式1J或2J化合物是根据方法1J、2J或6.1-6.69中任一者制备的化合物。

[0327] 在另一个方面,本公开内容提供了药物组合物,其包含与一种或多种可药用赋形剂、稀释剂或溶剂混合的根据组合物8.1-8.16中任一者的活性药物组合物(活性药物成分)。在一些实施方案中,药物组合物选自片剂、胶囊、胶囊形片剂、粉末、糯米纸囊剂(wafer)、凝胶或无菌注射溶液。在一些实施方案中,药物组合物是口腔崩解片。在一些实施方案中,药物组合物是长效可注射组合物,例如用于肌内或皮下施用。在一些实施方案中,药物组合物包含1至60mg的式1J或2J化合物,通过当量游离碱的重量测量(例如对于口服摄入剂型,20-60mg,或20-40mg,或40-60mg;例如对于口服快速溶解剂型,1-30mg,或5-20mg,或5-15mg,或1-10mg)。

[0328] 如本文使用的“活性药物组合物”指预期并入到用于向人或动物受治疗者的身体施用的药物组合物中的活性药物成分(API)。因此,API仅由活性药用化合物(例如式1J或2J化合物)和由其合成产生的任意偶然杂质组成。相反,“药物组合物”包含API与至少一种赋形剂、稀释剂或溶剂的混合物。适宜的赋形剂、稀释剂和溶剂是本领域已知的,包括但不限于粘合剂、崩解剂、聚合物、糖、填充剂、甜味剂、粘合剂、缓冲剂、释放调节剂、保护性包衣(例如胃包衣)、着色剂、调味剂和液体载体(包括水、乙醇、甘油、山梨醇、丙二醇等)。

[0329] 本文所述的化合物及其可药用盐可以使用本文所述和示例的方法以及通过与其类似的方法和通过化学领域已知的方法制备。在本文所述的合成方法的描述中,可以理解,所有建议的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理操作的选择,均选择为该反应的标准条件,这应当容易被本领域技术人员认识到。因此,有时,可能需要在升高的温度下进行任意反应或者进行比本文所述更长或更短的时间。有机合成领域的技术人员可以理解,存在于分子的各个部分上的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。这些方法的原料如果不是市售的,可以使用与已知化合物的合成相似或类似的技术、通过选自化学领域的方法制备。本文引用的所有文献都通过引用整体并入本文。

[0330] 除非术语是针对实施方案特别定义的,否则本文使用的术语一般定义如下。

[0331] 短语“可药用盐”指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱加成盐被修饰。可药用盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属或有机盐;等等。可药用盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这些常规无毒盐包括衍生自无机酸如盐酸的那些;和由有机酸如甲苯磺酸制备的盐。

[0332] 本发明的可药用盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,非水介质是优选的。本公开内容的化合物具有多于一个碱性氮原子。例如,式1J和2J化合物各自具有两个碱性氮原子(一个N-芳基哌嗪氮和一个脂族哌啶氮)。可以理解,哌啶氮的碱性大于哌嗪氮。还可以理解,这些氮原子中的任意一个或两个可以与单质子、双质子或三质子布朗斯台德酸的酸性氢形成酸加成盐,这取决于反应中提供的游离碱与酸的摩尔比。因此,当在本公开内容中使用术语如“酸加成盐”时,该术语指任意可能的这类盐及其组合。

[0333] 术语“烷基”旨在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基;例如,“C₁-C₄

烷基”指具有1-4个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0334] 如本文使用的“卤代”、“卤素”或“卤化”指氟、氯、溴和碘。因此，“烷基卤”指与如上定义的烷基连接的卤素基团，如甲基碘或碘代丁烷。

[0335] “碱金属”指锂、钠和钾。“铵”指铵离子(NH_4^+)和四烷基铵离子(NR_4^+)，其中R为 C_{1-6} 烷基。例如，四烷基铵包括四甲基铵、四乙基铵、四丙基铵和四丁基铵。因此，术语“碱金属或铵的碘化物或溴化物”包括但不限于钠、钾、锂、铵和四烷基铵的碘化物和溴化物盐。

[0336] “环烷基”旨在包括含有至少一个脂族环的单环或多环体系。因此，“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基等。其中环烷基是多环体系时，该体系可以含有与芳族、非芳族、杂芳族或杂非芳族环稠合的脂族环。这类实例包括八氢-1H-茛、2,3-二氢-1H-茛和5,6,7,8-四氢喹啉。

[0337] 术语“杂环烷基”在本文中是指包含至少一个含有至少一个选自O、N和S的杂原子的脂族环的单环或多环体系。因此，杂环烷基可以指哌啶基、哌嗪基、2-吡咯烷酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基或1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶。

[0338] 如本文使用的术语“芳基”旨在指稳定的5-至7-元单环或多环或7-至14-元多环体系，其包含至少一个芳环(即，含有 $4n+2\pi$ 电子的平面环，其中n是整数)。因此，术语“芳基”包括苯基、萘基和它们的衍生物。术语“芳基”还旨在包括多环体系，其含有至少一个与一个或多个芳族或非芳族或杂芳族环稠合的芳族环(例如2,3-二氢-1H-茛)。

[0339] 如本文使用的术语“杂环”、“杂环的环”或“杂芳基”旨在指稳定的5-至7-元单环或多环或7-至14-元多环的环，其包含至少一个含有至少一个独立地选自N、O和S的杂原子的芳族环。因此，“杂环”或“杂环的环”或“杂芳基”可包括单个杂芳环或与另一个杂芳环或非杂芳环或非芳族环稠合的杂芳环。杂环可以在导致稳定结构的任意杂原子或碳原子上连接至其侧基。本文所述的杂环可以在碳上或在氮原子上被取代，如果所得化合物是稳定的话。杂环或杂芳基的实例包括但不限于1H-吡啶基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、吡啶基和5,6,7,8-四氢喹啉基。

[0340] 如本文使用的术语“取代”表示指定原子上的任意一个或多个氢被选自指定集合中的选项取代，条件是不超过指定原子的正常化合价，并且取代产生稳定的化合物。因此，任选取代的烷基可以指如上定义的烷基，其中一个或多个氢被选自指定集合的选项取代，包括但不限于卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基(例如 CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ 等)、酰氨基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羧基、羰基、硅烷基、烷基氨基、烷基酰氨基、硝基、氰基、卤素、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、R-环烷基、R-杂环烷基、R-C(O)-、R-C(O)-OR'、R-O-、-N(R)(R')，其中R和R'独立地为H、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基烷基或杂环烷基。

[0341] 术语“拆分”是本领域的术语，指通过任意方法将外消旋混合物分离成其对映异构体，包括使手性有机酸或碱与外消旋混合物的组分反应形成非对映异构的盐，并通过例如结晶技术分离所述盐。术语“手性盐拆分”指通过使用手性酸将外消旋混合物分离成其对映异构体。

[0342] 术语“色谱”是本领域公知的，指通过使其与固定相相互作用并用流动相如乙醇、甲醇、乙腈、水或其混合物洗脱混合物的组分来分离混合物的组分的技术。术语“手性色谱”

叔丁醇钾或叔丁醇锂和K(OAr)、Na(OAr)；或碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐或氢氧化物(例如钠、镁、钙、钾、铯或钡的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物或磷酸盐)。

[0349] 术语“布朗斯台德碱”是本领域公认的术语,指作为质子受体的不带电荷或带电荷的原子或分子,例如氧化物、胺、醇盐或碳酸盐。布朗斯台德碱的实例包括但不限于 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Tl_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、K(OtBu)、Li(OtBu)、Na(OtBu)、K(OPh)和Na(OPh)或其混合物。

[0350] 术语“路易斯碱”在本领域中是公认的,指在某些反应条件下能够提供一对电子的化学部分。路易斯碱的实例包括但不限于不带电荷的化合物如醇、硫醇、烯烃和胺(例如氨、三乙胺)和带电荷的部分如醇盐、硫醇盐、碳负离子和各种其它有机阴离子。

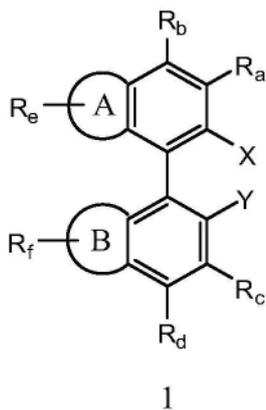
[0351] 本文的术语“酸”指路易斯酸或布朗斯台德酸。路易斯酸是本领域的术语,指能够接受一对电子的化学部分(例如三氟化硼)。布朗斯台德酸指能够提供质子的任意化学部分(例如乙酸、盐酸、磷酸以及本领域已知的其它有机酸)。

[0352] 术语“配体”指能够通过另一个中心原子、通常为金属配位和/或共价键合而提供或共享一个或多个电子的任意原子、分子或离子。“单齿配体”指与中心原子具有一个结合位点的配体(例如吡啶或氨)。“双齿配体”指具有两个结合位点的配体(例如N,N'-二甲基乙二胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺或1,10-菲咯啉)。可用于第8-11族过渡金属的配体的实例包括但不限于2-苯基苯酚、2,6-二甲基苯酚、2-异丙基苯酚、1-萘酚、8-羟基喹啉、8-氨基喹啉、DBU、DBN、DABCO、2-(二甲基氨基)乙醇、N,N-二乙基水杨酰胺、2-(二甲基氨基)甘氨酸、N,N,N',N'-四甲基-1,2-二氨基乙烷、4,7-二苯基-1,10-菲咯啉、4,7-二甲基-1,10-菲咯啉、5-甲基-1,10-菲咯啉、5-氯-1,10-菲咯啉、5-硝基-1,10-菲咯啉、4-(二甲基氨基)吡啶、2-(氨基甲基)吡啶、(甲基亚氨基)二乙酸、顺式-1,2-二氨基环己烷、反式-1,2-二氨基环己烷、顺式-和反式-1,2-二氨基环己烷的混合物、顺式-N,N'-二甲基-1,2-二氨基环己烷、反式-N,N'-二甲基-1,2-二氨基环己烷、顺式-和反式-N,N'-二甲基-1,2-二氨基环己烷的混合物、顺式-N-甲苯基-1,2-二氨基环己烷、反式-N-甲苯基-1,2-二氨基环己烷、顺式-和反式-N-甲苯基-1,2-二氨基环己烷的混合物、乙醇胺、1,2-二氨基乙烷、N,N'-二甲基-1,2-二氨基乙烷、N,N-二甲基-2-羟基苯甲酰胺、N,N-二乙基-2-羟基苯甲酰胺、氟-N,N-二乙基-2-羟基苯甲酰胺、氯-N,N'-二乙基-2-羟基苯甲酰胺、(2-羟基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮、联苯-2-酚、2-吡啶基苯酚、1,2-苯二胺、氨、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1-甲基-2-吡咯烷酮或其混合物以及上述的联苯和联萘配体。在某些实施方案中,配体的用量可以是化学计量的或过量的。在其它实施方案中,配体可以用作反应的溶剂。因此,诸如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1-甲基-2-吡咯烷酮或其它液体胺的试剂可以用作溶剂以及用于反应的配体。

[0353] 另外适宜的单齿或二齿配体包括:

[0354] (1) 酚或胺配体,例如任选取代的芳基醇、1,2-二胺、1,2-氨基醇、咪唑鎓卡宾、4-(二甲基氨基)吡啶、2-(氨基甲基)吡啶、4,7-二苯基-1,10-菲咯啉、4,7-二甲基-1,10-菲咯啉、5-甲基-1,10-菲咯啉、5-氯-1,10-菲咯啉和5-硝基-1,10-菲咯啉;

[0355] (2) 结构1代表的配体:



[0356]

[0357] 其中

[0358] • A和B独立地表示选自单环或多环的环烷基、环烯基、芳基和杂环的稠环,所述环在环结构中具有4至8个原子;

[0359] • X表示 NR_2 、 $\text{P}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{P}(\text{环烷基})_2$ 、 AsR_2 或 OR ;

[0360] • Y表示H、烷基、 NR_2 或 AsR_2 ;

[0361] • X和Y不同;

[0362] • R 、 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 在每次出现时独立地表示氢、卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、硅烷氧基、氨基、硝基、巯基、烷硫基、亚胺、酰胺、磷酰基、磷酸酯基、膦、羰基、羧基、甲酰胺、酸酐、硅烷基、硫烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、硒烷基(selenoalkyl)、酮、醛、酯、杂烷基、腈、胍、脒、缩醛、缩酮、胺氧化物、芳基、杂芳基、叠氮化物、氮丙啶、氨甲酸酯、环氧化物、异羟肟酸、二酰亚胺、脞、磺酰胺、硫代酰胺、硫代氨甲酸酯、脲、硫脲或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;

[0363] • R_e 和 R_f 在每次出现时独立地表示卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、硅烷氧基、氨基、硝基、巯基、烷硫基、亚胺、酰胺、磷酰基、磷酸酯、膦、羰基、羧基、甲酰胺、酸酐、硅烷基、硫烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、硒烷基、酮、醛、酯、杂烷基、腈、胍、脒、缩醛、缩酮、胺氧化物、芳基、杂芳基、叠氮化物、氮丙啶、氨甲酸酯、环氧化物、异羟肟酸、二酰亚胺、脞、磺酰胺、硫代酰胺、硫代氨甲酸酯、脲、硫脲或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$;

[0364] • A和B独立地是未取代的或分别被 R_e 和 R_f 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

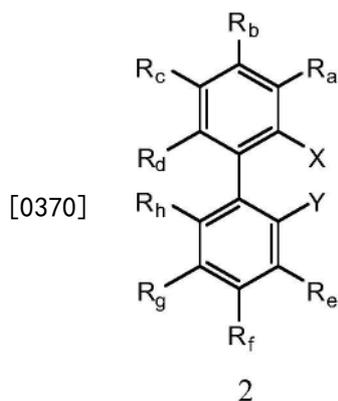
[0365] • R_a 和 R_b 、或 R_c 和 R_d 、或 R_a 和 R_b 以及 R_c 和 R_d 一起任选地表示在所述环的骨架中具有总共5-7个原子的环;所述环在其骨架中具有0、1或2个杂原子;并且所述环是取代或未取代的;

[0366] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0367] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0368] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;

[0369] (3) 结构2表示的配体:



[0371] 其中

[0372] • X表示 PR_2 ;

[0373] • Y表示H、 NR_2 、OR或SR;

[0374] • R在每次出现时独立地表示烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0375] • R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 在每次出现时独立地表示氢、卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、硅烷氧基、氨基、硝基、巯基、烷硫基、亚胺、酰胺、磷酰基、磷酸酯、磷、羰基、羧基、甲酰胺、酸酐、硅烷基、硫烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、硒烷基、酮、醛、酯、杂烷基、腈、胍、脒、缩醛、缩酮、胺氧化物、芳基、杂芳基、叠氮化物、氮丙啶、氨基甲酸酯、环氧化物、异羟肟酸、二酰亚胺、脘、磺酰胺、硫代酰胺、硫代氨基甲酸酯、脲、硫脲或 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

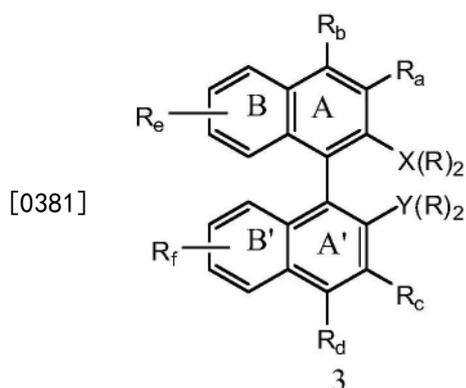
[0376] • 选自 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 的一对或多对具有彼此相邻关系的取代基一起任选地表示在所述环的骨架中具有总共5-7个原子的环;所述环在其骨架中具有0、1或2个杂原子;并且所述环是取代或未取代的;

[0377] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0378] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0379] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;

[0380] (4) 结构3表示的配体:



[0382] 其中

[0383] • X表示 NR_2 、 $P(烷基)_2$ 、 $P(环烷基)_2$ 、 AsR_2 或OR;

[0384] • Y表示H、烷基、 NR_2 、 AsR_2 或OR;

[0385] • X和Y不同;

[0386] • R、 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 在每次出现时独立地表示氢、卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧

基、硅烷基、氨基、硝基、巯基、烷硫基、亚胺、酰胺、磷酰基、磷酸酯、膦、羰基、羧基、甲酰胺、酸酐、硅烷基、硫烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、硒烷基、酮、醛、酯、杂烷基、腈、胍、脒、缩醛、缩酮、胺氧化物、芳基、杂芳基、叠氮化物、氮丙啶、氨甲酸酯、环氧化物、异羟肟酸、二酰亚胺、脲、磺酰胺、硫代酰胺、硫代氨甲酸酯、脲、硫脲或 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0387] • R_e 和 R_f 在每次出现时独立地表示卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、硅烷基、氨基、硝基、巯基、烷硫基、亚胺、酰胺、磷酰基、磷酸酯、膦、羰基、羧基、甲酰胺、酸酐、硅烷基、硫烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、硒烷基、酮、醛、酯、杂烷基、腈、胍、脒、缩醛、缩酮、胺氧化物、芳基、杂芳基、叠氮化物、氮丙啶、氨甲酸酯、环氧化物、异羟肟酸、二酰亚胺、脲、磺酰胺、硫代酰胺、硫代氨甲酸酯、脲、硫脲或 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0388] • 联萘核的B和B'环独立地为未取代的或分别被 R_e 和 R_f 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

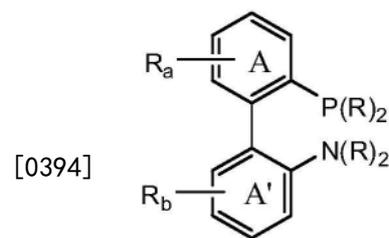
[0389] • R_a 和 R_b 、或 R_c 和 R_d 、或 R_a 和 R_b 以及 R_c 和 R_d 一起任选地表示在所述环的骨架中由总共5-7个原子组成的环;所述环在其骨架中具有0、1或2个杂原子;并且所述环是取代或未取代的;

[0390] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0391] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0392] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;

[0393] (5) 结构4表示的配体:



4

[0395] 其中:

[0396] • R在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0397] • 联苯基核的A和A'环独立地为未取代的或分别被 R_1 和 R_2 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

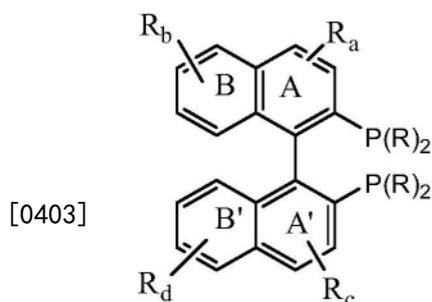
[0398] • R_a 和 R_b 在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤素、 $-SiR_3$ 和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0399] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0400] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0401] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;

[0402] (6) 结构5表示的配体:



5

[0404] • R在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0405] • 联萘核的A、B、A'和B'环独立地为未取代的或分别被 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

[0406] • R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤素、 $-SiR_3$ 和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

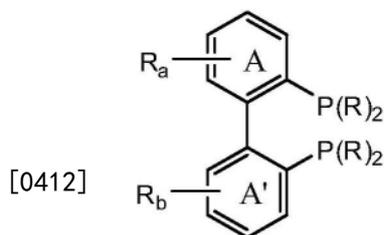
[0407] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0408] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0409] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;

[0410] • 条件是,当R为环烷基或芳基时,存在至少一个 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 的情形;

[0411] (7) 结构6表示的配体:



6

[0413] • R在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0414] • 联苯基核的A和A'环独立地可以是未取代的或分别被 R_a 和 R_b 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

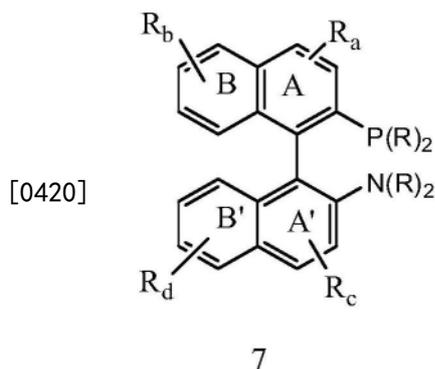
[0415] • R_a 和 R_b 在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤素、 $-SiR_3$ 和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0416] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0417] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0418] • 当是手性时,所述配体可以以对映异构体的混合物的形式或作为单个对映异构体提供;

[0419] (8) 结构7表示的配体:



[0421] 其中

[0422] • R在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0423] • $P(R)_2$ 表示P(烷基)₂或P(环烷基)₂;

[0424] • 联萘核的A、B、A'和B'环独立地为未取代的或分别被 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 取代,取代的最多次数受稳定性和化合价规则的限制;

[0425] • R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 在每次出现时独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤素、 $-SiR_3$ 和 $-(CH_2)_m-R_{80}$;

[0426] • R_{80} 表示未取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0427] • m为范围0至8的整数,包括端值;和

[0428] • 当是手性时,所述配体为对映异构体的混合物或单个对映异构体;和

[0429] (9) 2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘。

[0430] 术语“N,N'-二甲基乙二胺”可以与“N,N'-二甲基-1,2-二氨基乙烷”互换使用。

[0431] 短语“亲核烷基卤”指同时具有烷基卤官能团(亲电子)和亲核官能团的任意化合物。术语“亲核”或“亲核试剂”是本领域中是公认的,指具有反应活性电子对的化学部分。

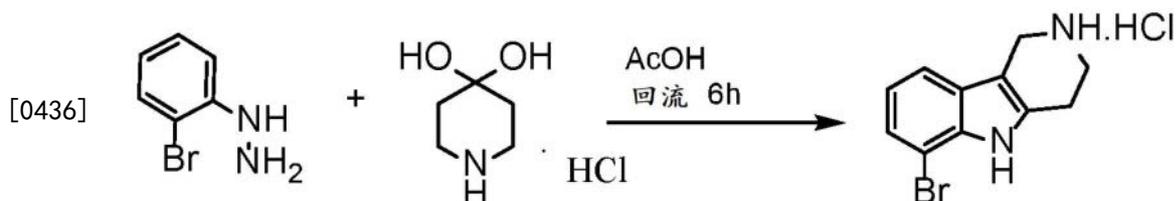
[0432] 术语“还原”指分子中的官能团从较高氧化态转化为较低氧化态。术语“还原剂”指在本领域已知具有将分子中的官能团从较高氧化态转化为较低氧化态的作用的任意化合物或复合物。还原的实例包括碳-碳双键还原为碳-碳单键和羰基($C=O$)还原为亚甲基(CH_2)。还原可以经由直接电子、氢化物或氢原子转移实现。可用于方法1C和2C的典型的还原剂包括金属氢化物(例如氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠)和在催化剂(例如阮内镍、钯炭、硼化镍、铂金属或其氧化物、铑、钌和锌氧化物、五氰基钴酸盐(II) $Co(CN)_5^{3-}$)存在下的氢。催化氢化通常在室温和大气压下进行,但是对于更耐受的双键可能需要较高的温度和/或较高的压力。可用于将双键转化为单键的其它还原剂包括硅烷和酸;氰基硼氢化钠和酸;锌和酸;钠和液氨;乙醇中的钠;和硼烷-三乙胺。

[0433] 术语“烷基化”指通过取代或加成将烷基基团引入到有机化合物上。因此,术语“N-烷基化”指将烷基基团引入到有机化合物的氮原子上。

[0434] 用于制备本文所述的化合物和用于实施本文所述方法的一些步骤的操作是本领域技术人员已知的,并且可以在例如美国专利8,309,722;8,779,139;9,315,504;9,751,883;8,648,077;9,199,995;和9,586,960中找到;所述文献各自的内容通过引用整体并入本文。

实施例

[0435] 实施例1: 6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐



[0437] 将1-(2-溴苯基)肼盐酸盐和4-哌啶酮一水合物盐酸盐以约1:1.1的摩尔比在乙酸中合并,将所得浆液加热回流直到通过HPLC分析剩余少于1%的肼起始原料(例如6小时)。然后,将反应混合物冷却至室温,过滤,滤饼用丙酮洗涤,并干燥成固体,将其用于下一步骤。

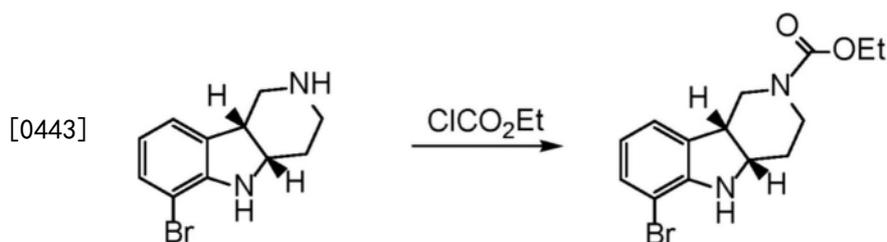
[0438] 实施例2: [4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



[0440] 还原:向具有磁力搅拌器、N₂入口和干燥管的3L 3-颈RBF中加入甲磺酸(400mL)。分批加入6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐(100g)。将反应混合物加热至40℃至45℃,然后历经1小时滴加三乙基硅烷(TES)(55.5mL,1当量)以控制放热。温度保持在40℃至45℃。一旦加入完成,则在40℃至45℃下搅拌该混合物1.5小时。可以经约10分钟加入另外的TES(13.9mL,0.25当量),之后在40℃-45℃下搅拌混合物30分钟。可以经约10分钟加入另外的TES(13.9mL,0.25当量),之后于室温搅拌该混合物过夜。可以加入另外的TES(5.5mL,0.1当量),并于室温搅拌该混合物90分钟。在冷却至<10℃之后,通过以保持<40℃的速率滴加水来用水(600mL)淬灭反应(观察到强放热)。加入二氯甲烷(1000mL),用50% w/v的NaOH水溶液将该混合物调节至约pH=12。将混合物通过硅藻土层过滤。分离各层,用二氯甲烷(100mL)萃取水层。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经硫酸镁(120g)干燥,过滤并在真空下浓缩。用庚烷处理残余物。在过滤之后,将所得固体在30℃下真空干燥,得到73.1g产物(产率:83%,HPLC纯度:97.1%)。

[0441] 分离:[4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶可以通过以下方式分离:在50℃下,将外消旋的顺式6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(9.61g,38.0mmol)溶于甲醇(190mL)中,分批加入(S)-(+)-扁桃酸(5.78g,38.0mmol)。于50℃将所得澄清溶液搅拌几分钟,滴加乙醚(95mL)。将所得溶液冷却至室温。过滤出白色沉淀(S-扁桃酸盐,4.1g)。HPLC分析显示>99% e.e.。

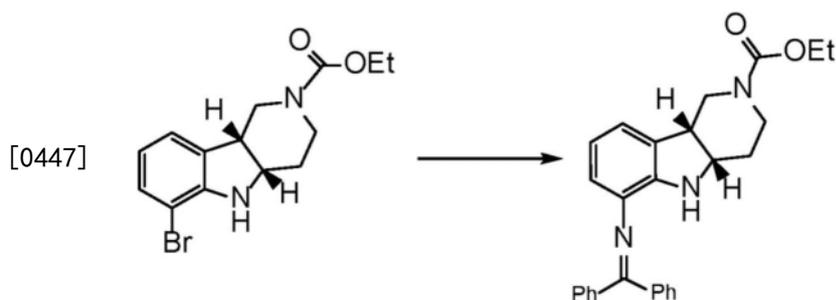
[0442] 实施例3: (4aS,9bR)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(9bH)-甲酸乙酯



[0444] (4aS,9bR)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(9bH)-甲酸乙酯可以如下制备:首先,通过使用50%的氢氧化钠水溶液得到作为游离碱的[4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(36.0g,0.142mol)并将产物萃取到MTBE中。然后,通过在冰水浴中冷却[4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(36.0g,0.142mol)在THF(300ml)和三乙胺(24ml)中的混悬液,可以转化为(4aS,9bR)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(9bH)-甲酸乙酯。经由注射泵历经1小时滴加氯甲酸乙酯(13.5mL,0.142mol)。移除冰水浴,于室温将反应混合物搅拌另外一小时。使反应混合物通过硅藻土垫,蒸发溶剂,得到(4aS,9bR)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(9bH)-甲酸乙酯。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):1.20-1.35(m,3H),1.73-1.85(m,1H),1.85-1.99(m,1H),3.22-3.52(m,3H),3.52-3.66(m,1H),3.66-3.95(Br,1H),3.95-4.21(m,4H),6.60(t,J=7.7Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),7.20(d,J=8.1Hz,1H)。

[0445] 作为使用[4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(式1C化合物)游离碱的替代选择,该反应也可以由[4aS,9bR]-6-溴-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚的(S)-扁桃酸盐开始进行。100mL的圆底烧瓶装有力搅拌棒、压力平衡加料漏斗和在加料漏斗顶部的N₂入口。向烧瓶中加入S-扁桃酸盐原料(5g,12.35mmol)、Na₂CO₃(2.88g,27.17mmol)和25mL的THF。历经约70分钟向25℃(加热块温度)的黄色反应混合物中滴加氯甲酸乙酯(1.64g,15.11mmol)在5mL THF中的溶液。在25℃下将批料再搅拌10分钟,然后通过HPLC检查。通过HPLC观察到少于2%的起始材料,预期产物记录为约98%。向批料中加入12.5mL EtOH,在减压下浓缩该批料以除去约30mL溶剂(主要是THF)。然后向该批料中加入37.5mL H₂O,所得混合物通过pH试纸显示pH>9。然后将黄色混合物于室温搅拌约1小时,之后过滤。用25mL H₂O洗涤固体。在真空烘箱中于58℃干燥约16小时后,得到3.9442g黄色固体(产率98%)。固体的¹H NMR符合并显示没有(S)-扁桃酸。产物的HPLC分析显示预期产物的纯度>99%。LC-MS显示出具有M/e=326(M+1)的峰。

[0446] 实施例4:[4aS,9bR]-6-((二苯基亚甲基)氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-甲酸乙酯

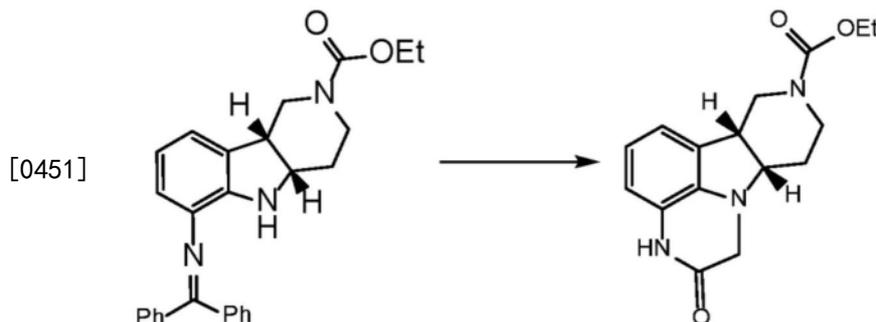


[0448] 将((4aS,9bR)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(9bH)-甲酸乙酯(26g,80mmol)、二苯酮亚胺(16g,88mmol)、t-BuONa(15.1g,157mmol)和BINAP(1.53g,

2.5mmol) 置于装有冷凝器和特氟龙覆盖的热电偶的1L三颈圆底烧瓶中。加入甲苯(300ml), 通过钢针经隔片上的钻孔将氮气鼓入混悬液中。经加热套将温度逐渐升高至60℃。然后除去加热套, 将烧瓶冷却至环境温度。加入Pd₂(dba)₃(0.83g, 0.8mmol), 将烧瓶升温至60℃, 接着, 除去针, 经冷凝器顶部引入氮气。于105℃加热反应混合物。

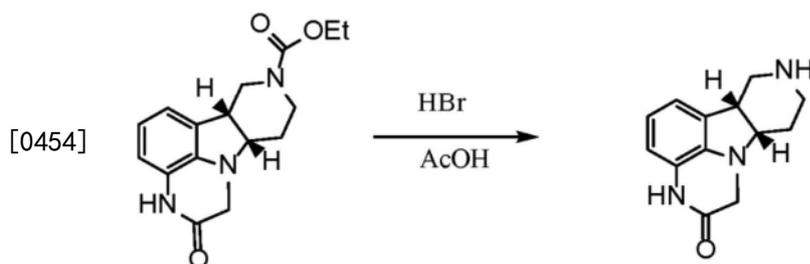
[0449] 按照相同的操作, 以相同条件制备了第二批反应。将两个反应物于105℃加热过过夜, 将它们合并, 用叔丁基甲基醚(2.5L) 稀释。将所得混悬液通过硅藻土垫, 浓缩, 得到标题化合物, 为深棕色泡沫(63g), 将其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0450] 实施例5: (6bR, 10aS) -2, 3, 6b, 9, 10, 10a-六氢-2-氧代-1H-吡啶并[3', 4':4, 5]-吡咯并[1, 2, 3-de]喹啉-8-甲酸乙酯



[0452] 将(4aS, 9bR) -6-((二苯基亚甲基)氨基) -1, 3, 4, 4a, 5, 9b-六氢-2H-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(约63g, 160mmol)、溴乙酸乙酯(22ml, 198mmol)、Na₂CO₃(22.6g, 213mmol)和KI(30.9g, 186mmol)在丙酮(1.5L)中的混悬液回流16小时。在真空中除去丙酮, 加入二氯甲烷(700ml), 然后用水(500ml)、盐水(200ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)。蒸发溶剂得到油状物, 然后将其溶解在THF(400ml)中。于室温分批加入2N HCl(140ml)。HPLC显示反应步骤在1.5小时完成。然后真空除去THF, 加入1N HCl(200ml), 过滤混合物。将棕色固体溶于二氯甲烷(250ml)中, 用盐水(150ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)。蒸发溶剂, 在氧化铝上使用己烷/乙酸乙酯、然后用DCM/甲醇进行残余物的快速色谱法, 得到呈固体的标题化合物(32.5g, 67%, 得自Int-3)。纯度:HPLC测定为88%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ1.21-1.35(m, 3H), 1.94(br, 1H), 2.76(br, 1H), 3.08-3.26(m, 1H), 3.27-3.48(m, 3H), 3.81-4.23(m, 5H), 6.67-6.78(m, 2H), 6.85(d, J=7.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H); ¹³C-NMR(CDCl₃, 75MHz) δ14.9, 24.5, 39.7, 41.4, 45.7, 52.1, 61.6, 66.5, 113.4, 119.2, 120.9, 123.3, 129.3, 138.0, 155.6, 167.6. LC/Ms: 302(M+1)。

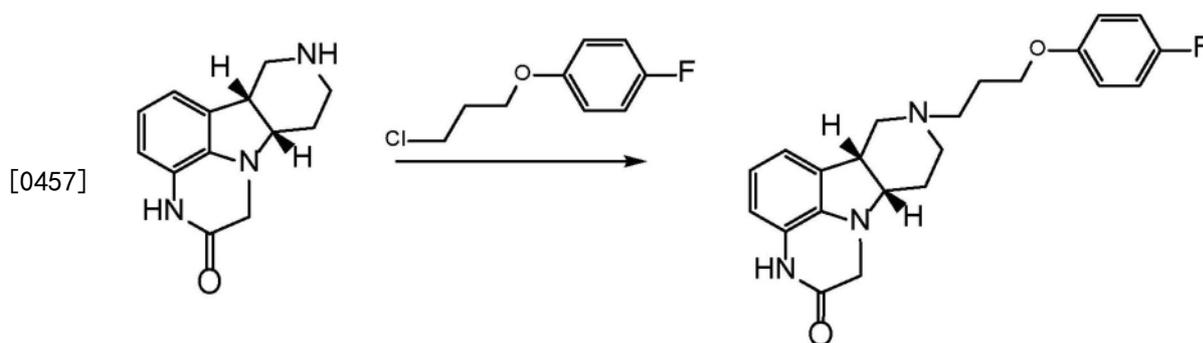
[0453] 实施例6: (6bR, 10aS) -2, 3, 6b, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢-1H-吡啶并-[3', 4':4, 5]-吡咯并[1, 2, 3-de]喹啉



[0455] 于室温将(6bR, 10aS) -2-氧代-2, 3, 6b, 9, 10, 10a-六氢-1H, 7H-吡啶并[3', 4':4, 5]吡咯并[1, 2, 3-de]喹啉-8-甲酸乙酯(6.4g, 21.2mmol)混悬在HBr/乙酸溶液(64mL,

33% w/w) 中。将混合物于50℃加热16小时。在冷却并用乙酸乙酯(300mL)处理后,过滤混合物。滤饼用乙酸乙酯(300mL)洗涤,然后在真空下干燥。然后将所得HBr盐混悬在甲醇(200mL)中,用在异丙醇中的干冰冷却。在强力搅拌下,将氨溶液(10mL,在甲醇中7N)缓慢加入到混悬液中以将混合物的pH调节至10。将所得混合物未经进一步纯化在真空下干燥,得到粗的(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉(8.0g),其直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z 230.2[M+H]⁺。

[0456] 实施例7: (6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮



[0458] 将(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(100mg,0.436mmol)、1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯(100μL,0.65mmol)和KI(144mg,0.87mmol)在DMF(2mL)中的混合物用氩气脱气3分钟,加入DIPEA(150μL,0.87mmol)。将所得混合物加热至78℃,于该温度搅拌2小时。将混合物冷却至室温,然后过滤。通过硅胶柱色谱、使用0-100%的乙酸乙酯在甲醇/在甲醇中的7N NH₃的混合物(1:0.1v/v)中的梯度作为洗脱液纯化滤饼,得到部分纯化的产物,用半制备型HPLC系统历经16分钟用0-60%乙腈在含0.1%甲酸的水中的梯度进一步纯化,得到作为固体形式的标题产物(50mg,产率30%)。MS (ESI) m/z 406.2[M+1]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8 (dd, J=1.03, 7.25Hz, 1H), 6.6 (t, J=7.55Hz, 1H), 6.6 (dd, J=1.07, 7.79Hz, 1H), 4.0 (t, J=6.35Hz, 2H), 3.8 (d, J=14.74Hz, 1H), 3.3-3.2 (m, 3H), 2.9 (dd, J=6.35, 11.13Hz, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.1 (t, J=11.66Hz, 1H), 2.0 (d, J=14.50Hz, 1H), 1.9-1.8 (m, 3H), 1.7 (t, J=11.04Hz, 1H)。

[0459] 在另外的实验中,发现通过在DMSO溶剂中于70-75℃进行反应3-5小时提高了产率和纯度(转化率97%,100g-1kg规模)。可以通过用乙酸乙酯-水混合物淬灭、接着在相分离后用正庚烷进行溶剂交换来分离产物。可以通过从正庚烷中结晶、然后过滤、洗涤和真空干燥来分离粗产物。可以通过制浆和从乙腈中过滤进一步纯化粗产物。所得产物符合预期的¹H-NMR和HPLC-MS分析。得到以下纯度性质(有机杂质通过HPLC测定,除了溶剂杂质通过HS-GC测定):

分析物	含量(HPLC %面积)
RRT 0.10 峰	0.11%
RRT 0.11 峰	0.51%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮	0.18%
RRT 0.40 峰	0.09%
RRT 0.94 峰	0.09%
RRT 1.09 峰	0.06%
[0460] (6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8-甲酸乙酯	0.78%
RRT 1.23 峰	0.10%
RRT 1.40 峰	1.70%
净 HPLC 纯度	95.7%
正庚烷	3716 ppm
DMSO	< 500 ppm
乙酸乙酯	13611 ppm
甲苯	1463 ppm

[0461] 实施例8: (6bR,10aS) -8- (3- (4-氟苯氧基) 丙基) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮的纯化

[0462] 在放大实验期间出人意料地发现,将粗的(6bR,10aS) -8- (3- (4-氟苯氧基) 丙基) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮在乙腈或丙酮中再制浆,得到纯化产物的总体可接受的HPLC纯度(93-97%),但含有过量的某些特定杂质,例如1- (3-氯丙氧基) -4-氟苯,其存在的量为0.10至0.30%w/w。在最终产物中,该杂质应当限制为不超过0.08%w/w。

[0463] 因此,进行结晶研究以确定进一步纯化游离碱产物的最佳条件。最初筛选的溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸异丙酯。基于最初的筛选结果,进一步的研究限于甲醇、丙酮和乙腈。

[0464] 初始结果显示在下表中:

分析物	含量(HPLC %面积)			
	粗物质	丙酮	乙腈	甲醇
重结晶溶剂:				
RRT 0.11 峰	0.41%	0.09%	0.14%	0.04%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮	0.24%	0.05%	0.07%	0.02%
[0465] RRT 0.94 峰	0.24%	0.11%	0.18%	0.12%
(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-甲酸乙酯	0.78%	0.46%	0.39%	0.35%
RRT 1.40 峰	1.35%	0.13%	0.12%	0.05%
净 HPLC 纯度	95.5%	98.8%	98.6%	99.1%
净产率		70%	82%	77%

[0466] 然而,当上述重结晶产物各自在50℃和100mbar真空下干燥时,残留溶剂的水平超过ICH限制,如下表所示(对于乙腈,干燥24小时;对于甲醇和丙酮,干燥60小时):

重结晶溶剂:	ICH 限制	残留溶剂水平(ppm)		
		乙腈	甲醇	丙酮
[0467] 乙腈	410 ppm	15900		
甲醇	3000 ppm		5792	
丙酮	5000 ppm			8249

[0468] 该数据表明,该产物出人意料地倾向于以使其非常难以除去、即使在真空中干燥延长的时间也非常难以除去的方式捕获溶剂。结合进一步的研究,发现(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮游离碱倾向于在其晶体结构中以约10摩尔%的量捕获溶剂。

[0469] 进一步的研究表明,结晶期间的冷却速率对残留溶剂水平有影响。发现更快的冷却(例如20℃/小时相对于10℃/小时)有助于产生更小尺寸的晶体,所述晶体捕获更少的溶剂。相反,在较高温度或较低压力(较高真空)下干燥晶体不显著影响残留溶剂水平。

[0470] 进行了进一步的研究以评价反溶剂(例如正庚烷或MTBE)在结晶过程中的作用。不受理论的束缚,怀疑通过使用溶剂混合物,每种溶剂可以降低至ICH水平以下。然而,必须分析每组二元溶剂混合物,以另外确保从溶剂混合物中重结晶保持了足够的总HPLC纯度和令人满意的杂质分布。

[0471] 研究了各种溶剂比例的重结晶溶剂混合物的各种组合,包括丙酮-乙酸乙酯和丙酮-甲醇。发现2:1或3:1比例的丙酮-甲醇重结晶提供了令人满意的结果,如下表所示:

分析物	重结晶溶剂混合物			
	丙酮-EtOAc		丙酮-甲醇	
	3:1	2:1	2:1	3:1
HPLC 纯度(%面积)	97.4%	97.0%	99.2%	99.2%
丙酮残留(ppm)	4929	4743	2583	2570
乙酸乙酯残留(ppm)	1931	3411	< 250	< 250
甲醇残留(ppm)			2470	1436
净产率	66%	69%	65%	68%
	个体杂质(HPLC %面积)			
[0472] RRT 0.11 峰	0.17%	0.33%	0.27%	0.35%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a- 六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮	0.11%	0.08%	0.06%	0.04%
RRT 0.94 峰	0.08%	0.10%	0.07%	0.09%
(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8-甲酸乙酯	0.47%	0.48%	0.33%	0.27%
RRT 1.40 峰	1.20%	1.38%	< 0.05%	< 0.05%
1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯(w/w)	0	0	0	0

[0473] 上述制备的晶体的所有干燥条件为16小时,40℃,100mbar。

[0474] 实施例9: (6bR,10aS) -8- (3- (4-氟苯氧基) 丙基) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮甲苯磺酸盐的纯化

[0475] 将游离碱形式的(6bR,10aS) -8- (3- (4-氟苯氧基) 丙基) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(1.88g)加入20mL小瓶中。加入11mL甲基乙基酮,将反应混合物加热至50℃,形成棕色混悬液。加入固体甲苯磺酸(1.5当量),混合物很快变成均匀的棕色溶液。当在50℃下搅拌时,缓慢开始产物结晶。搅拌约1小时后,除去热源,使反应混合物在搅拌下冷却至室温(搅拌过夜)。得到棕色混悬液。过滤混合物,在真空下用甲基乙基酮洗涤,得到1.7克的黄白色至棕色粉末。该粉末在室温下缓慢变成紫色。XRPD分析显示出尖峰,这是良好结晶材料的特征,但存在一些无定形背景。1H-NMR与单甲苯磺酸盐(摩尔比1:1的甲苯磺酰基质子与游离碱质子)一致。进一步的研究表明该盐是吸湿性的。