

## 1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法

### 技术领域

本发明涉及药物合成技术领域，特别是1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法。

### 背景技术

1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物是高选择性的 JAK1、TYK2 抑制剂，其选择性抑制一种或多种蛋白激酶相对于其他相关激酶的活性，因此预计可用于治疗由选择性抑制的一种或多种激酶介导的疾病，同时避免与其它激酶的抑制有关的不良副作用，例如，可用于治疗与 JAK1/TYK2 活性有关的障碍，如自身免疫性疾病或障碍，或者炎性疾病或障碍，以及癌症或者肿瘤疾病或障碍。

现有技术中该类化合物的合成方法存在成本高、操作复杂的问题，因此不适合工业化规模(WO 2018/067422 A1, WO 2020/244348 A1, WO 2020/244349 A1)。有鉴于此，有必要开发一种产率高、杂质少且易控、成本节约、操作简便，因此适合工业化规模的合成1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的方法。

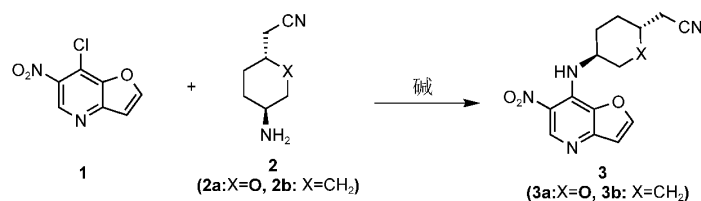
### 发明内容

鉴于现有技术中存在的上述问题，本发明的目的是提供一种成本节约、操作简便，适合工业化规模的合成1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的方法。

为了实现上述目的，本发明采用以下技术方案：

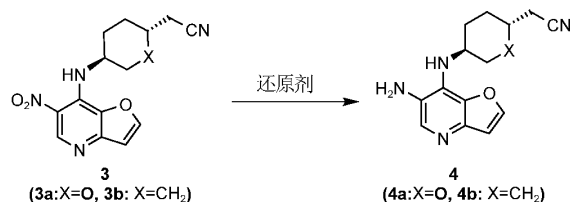
一种1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法（以下称为“合成路线1”），包括如下步骤：

步骤1：



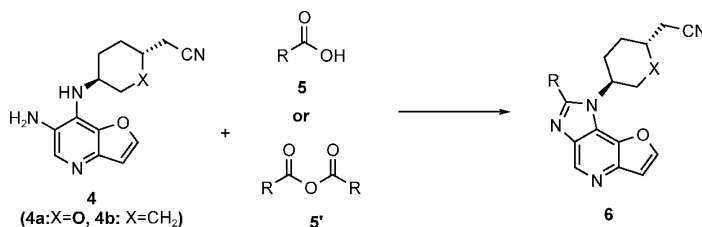
化合物 1 与化合物 2 或其盐酸盐在碱的存在下在溶剂中反应得到化合物 3；

步骤 2：



化合物 3 经还原反应得到化合物 4 或其盐酸盐；

步骤 3：



化合物 4 或其盐酸盐，与化合物 5 或化合物 5' 经关环反应得到化合物 6 或化合物 6 的水合物，其中 R 为甲基或乙基，其中该甲基或乙基任选被羟基取代，优选地，R 为甲基或 1-羟基乙基；X=CH<sub>2</sub>，或 O；化合物 6 的水合物优选为一水合物。

根据本发明的实施方案，在步骤 1 中，

所述碱为除 N,N-二异丙基乙胺外的有机碱，其中有机碱优选 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)；或者，所述碱为无机碱，其中无机碱优选碳酸钠 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、碳酸氢钾 (KHCO<sub>3</sub>) 或碳酸氢钠 (NaHCO<sub>3</sub>)，更优选碳酸氢钠 (NaHCO<sub>3</sub>)；或者所述碱为 N,N-二异丙基乙胺。

所述溶剂为乙醇和/或乙腈，优选地，所述溶剂为乙醇，或者乙腈与乙醇的混合溶剂，其中乙腈与乙醇的体积比 (mL/mL，或者 L/L) 为 1:0.8 至 1:1.2，优选 1:1；

化合物 1 与化合物 2 的摩尔比为 1:0.8 至 1:1.2，例如，1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.01、1:1.05、1:1.1、1:1.2；

当化合物 2 为盐酸盐时，化合物 1 与碱的摩尔比为 1:2 至 1:2.5，优选 1:2.1 至 1:2.3，更优选 1:2.2 至 1:2.25，最优选 1:2.2 至 1:2.23；

当化合物 2 为不含盐形式时，化合物 1 与碱的摩尔比为 1:1 至 1:1.5，优选 1:1.1 至 1:1.3；

化合物 1 与溶剂的质量体积比 (g/mL) 为 1:9 至 1:10；

步骤 1 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行；

反应温度为 50–80°C，反应时间为 16–22h；

反应结束后，将反应液降温，搅拌，过滤，滤饼经洗涤、干燥，即得（例如，反应结束后，将反应液降温至 20–30°C，加水保温搅拌 0.5–2h，降温至 0–15°C，  
5 保温搅拌 2–4h，过滤，滤饼经洗涤、干燥，即得）。

根据本发明的实施方案，在步骤 2 中，

还原反应所用的还原剂为除  $H_2/Pd$  外的硝基还原剂；

还原反应所用的还原剂为  $Fe/乙酸$ ，或者  $B_2(OH)_4$ ，或者  $SnCl_2$ ；

在还原剂为  $Fe/乙酸$  的情况下，还原反应所用的溶剂为乙腈；化合物 3 与  
10  $Fe$  的摩尔比为 1:6 至 1:9，化合物 3 与乙酸的摩尔比为 1:12 至 1:14；化合物 3 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:4 至 1:10，优选 1:5 至 1:9；

在还原剂为  $B_2(OH)_4$  的情况下，还原反应所用的溶剂为水和甲醇的混合溶剂，其中水和甲醇的体积比(mL/mL，或者 L/L)为 1:1 至 9:1，优选 3:1 至 5:1，更优选 4:1；化合物 3 与  $B_2(OH)_4$  的摩尔比为 1:3 至 1:5；优选 1:3.5；化合物 3 与溶  
15 剂的质量体积比(g/mL)为 1:4 至 1:10，优选 1:5 至 1:9； $B_2(OH)_4$  的投料方式为分批投料；

在还原剂为  $SnCl_2$  的情况下，还原反应所用的溶剂为乙酸乙酯，其中，化合物 3 与  $SnCl_2$  的摩尔比为 1:2 至 1:9，优选 1:3 至 1:6；化合物 3 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:4 至 1:20，优选 1:5 至 1:15；

20 在还原剂为  $B_2(OH)_4$  的情况下，任选地加入 4,4'-联吡啶；

步骤 2 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行；

反应温度为 15–90°C，反应时间为 1–18h；

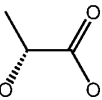
在还原剂为  $Fe/乙酸$  的情况下，反应结束后，趁热过滤，热乙腈漂洗，用柠檬酸钠溶液调节 pH 至约 6（例如，pH 至 6）， $K_3PO_4$  溶液（例如，30% $K_3PO_4$  溶液）  
25 调节 pH=8–9，浓缩后，加硅藻土、水、乙酸乙酯，过滤后分层，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相后分别用柠檬酸钠水溶液、盐水洗涤，加硅胶、无水硫酸钠过滤，滤渣用乙酸乙酯漂洗，浓缩，加入甲基叔丁基醚，析出固体，过滤，干燥，得到化合物 4；

在还原剂为  $B_2(OH)_4$  的情况下，反应结束后，降温至 35–45°C，减压浓缩部分溶剂，降温至 0–10°C 并搅拌，过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤液并在  
30 20–30°C 下分批加入碳酸氢钠，并保温搅拌，静置，分离有机相，水相用二氯甲烷萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，在 15–25°C 下滴加盐酸的乙醇溶液，保温搅拌，在 15–25°C 滴加乙酸乙酯并保温搅拌，过滤，滤饼用乙酸乙酯

淋洗，干燥，得到化合物 4 的盐酸盐；

在还原剂为  $\text{SnCl}_2$  的情况下，反应结束后，降至室温，在冰浴下加入碳酸氢钠，搅拌，过滤，滤饼用乙酸乙酯润洗，收集滤液，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次，合并有机相，再用饱和食盐水洗涤三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得获得化合物 4。

根据本发明的实施方案，在步骤 3 中，

化合物 5 为 R-乳酸 ()，化合物 5' 为乙酸或乙酸酐；

关环反应在溶剂中进行，其中所述溶剂为甲苯，二氧六环，乙酸，甲基环己烷或乙酸酐；

在化合物 4 与 R-乳酸进行关环反应的情况下，化合物 4 与 R-乳酸的摩尔比为 1:4 至 1:30，优选 1:4 至 1:20，更优选 1:4 至 1:10；化合物 4 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:1.5 至 1:40，优选 1:1.5 至 1:30，更优选 1:1.5 至 1:15；

在化合物 4 与乙酸酐或乙酸进行关环反应的情况下，乙酸酐或乙酸既作为反应试剂参与反应，也作为溶剂，化合物 4 与乙酸酐或乙酸的质量体积比(g/mL)为 1:1 至 1:10，优选 1:2 至 1:5；

化合物 4 与化合物 5 或化合物 5' 的关环反应中任选地加入酸催化剂，其中酸催化剂优选为甲磺酸；

化合物 4 与化合物 5' 的关环反应中，在反应试剂/溶剂为乙酸酐的情况下任选地加入乙酸 ( $\text{AcOH}$ ) 或乙酸钠 ( $\text{NaOAc}$ )；

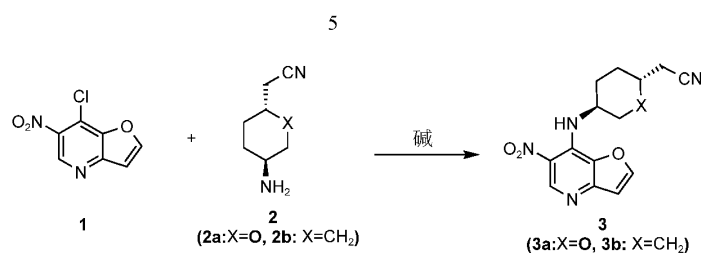
化合物 4 与化合物 5' 的关环反应中，在反应试剂/溶剂为乙酸的情况下任选地加入乙酸钠 ( $\text{NaOAc}$ )；

反应温度为 80–120°C，反应时间为 5–24h，优选 16–18h；

反应结束后，冷却，萃取，调 pH 至 7–10，将所得固体干燥，即得。

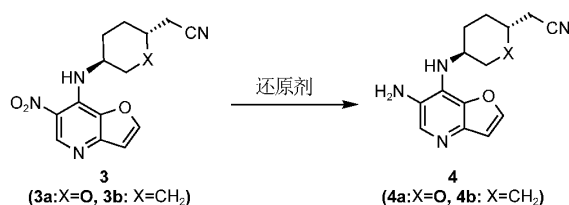
根据本发明的实施方案，本发明提供了一种 1H-咪唑并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法（使用“合成路线 1”，用于合成化合物 6A, 6C, 或其水合物，优选为一水合物），包括如下步骤：

步骤 1：



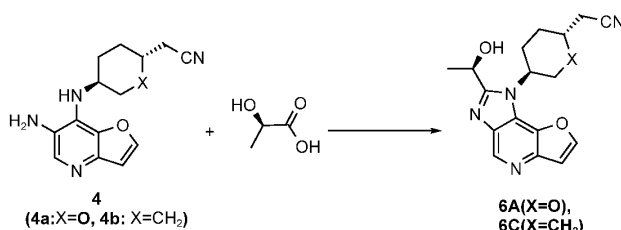
化合物 1 与化合物 2 或其盐酸盐在碱的存在下在溶剂中反应得到化合物 3;

步骤 2:



5 化合物 3 经还原反应得到化合物 4 或其盐酸盐;

步骤 3:



化合物 4 或其盐酸盐与 R-乳酸经关环反应得到化合物 6A, 6C, 或其水合物。

10 根据本发明的实施方案, 在化合物 6A、6C 或其水合物的合成方法中, 步骤 1 和步骤 2 如上所述, 在步骤 3 中,

关环反应在溶剂中进行, 其中所述溶剂为甲苯, 二氧六环, 或甲基环己烷, 优选甲苯或甲基环己烷, 更优选甲基环己烷;

化合物 4 与 R-乳酸的摩尔比为 1:4 至 1:30, 优选 1:4 至 1:20, 更优选 1:4 至 1:10, 最优选 1:5 至 1:7;

15 化合物 4 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:1.5 至 1:40, 优选 1:1.5 至 1:30, 更优选 1:1.5 至 1:15, 最优选 1:1.5 至 1:5;

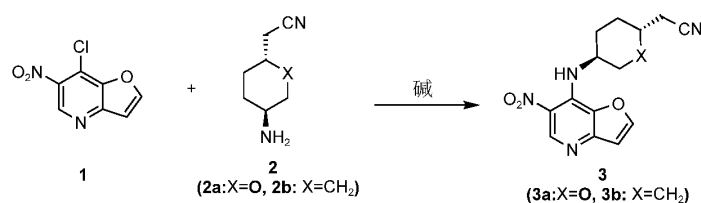
87-110°C 回流分水 5-24h;

20 反应结束后, 加入甲醇, 分液得甲醇层, 加入氢氧化钠溶液并搅拌, 滴加盐酸至 pH 约为 7, 减压脱溶剂并加水搅拌, 将固体过滤, 水洗, 干燥, 即得化合物 6A 或 6C (例如, 在合成化合物 6A 过程中, 反应结束后, 加入甲醇, 冷却至 20-30°C, 加甲醇(例如, 3 倍体积)搅拌, 分液得甲醇层, 冷却至 -10-0°C, 加入

氢氧化钠溶液并搅拌，滴加盐酸至 pH=7，减压脱溶剂并加水搅拌，将固体过滤，水洗，干燥，得到化合物 6A)。

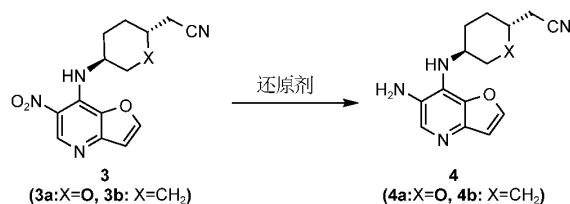
根据本发明的实施方案，本发明提供了一种 1H-咪唑并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法（使用“合成路线 1”，用于合成化合物 6B 或 6D），包括如下步骤：

步骤 1:



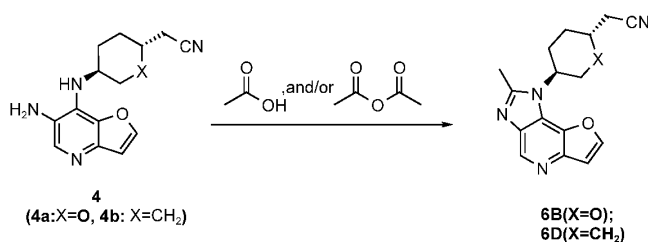
化合物 1 与化合物 2 或其盐酸盐在碱的存在下在溶剂中反应得到化合物 3;

步骤 2:



化合物 3 经还原反应得到化合物 4 或其盐酸盐;

步骤 3:



化合物 4 或其盐酸盐与乙酸酐和/或乙酸经关环反应得到化合物 6B 或 6D。

根据本发明的实施方案，在化合物 6B 或 6D 的合成方法中，步骤 1 和步骤 2 如上所述，在步骤 3 中，

化合物 4 与乙酸酐关环反应的情况下任选地加入乙酸或乙酸钠，其中化合物 4 与乙酸的摩尔比为 1:0.1 至 1:0.5，优选 1:0.2 至 1:0.3，例如 1:0.2，化合物 4 与乙酸钠的摩尔比为 1:0.2 至 1:1，优选 1:0.4 至 1:0.8，例如 1:0.5;

化合物 4 与乙酸关环反应的情况下任选地加入乙酸钠，其中化合物 4 与乙酸钠的摩尔比为 1:1 至 1:3，优选 1:1.5 至 1:2.5，例如 1:2;

化合物 4 与乙酸酐关环反应的情况下, 化合物 4 与乙酸酐的质量体积比为 1:2 至 1:5, 优选 1:3;

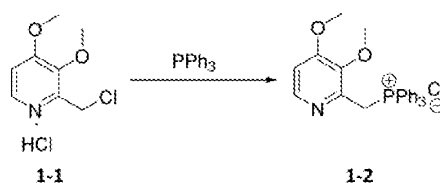
化合物 4 与乙酸关环反应的情况下, 化合物 4 与乙酸的质量体积比为 1:3 至 1:8, 优选 1:5;

5 反应温度为 80-120°C, 优选 90-110°C, 反应时间为 12-24h, 优选 12-18h;

反应结束后, 加甲基叔丁基醚, 搅拌均匀, 过滤, 将滤饼溶于水与二氯甲烷的混合溶剂中, 滴加 NaOH 水溶液至 pH=7-10, 分液, 水层用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩并加入乙醇, 加水搅拌, 过滤, 滤饼干燥, 得到化合物 6B 或 6D (例如, 在合成化合物 6B 反应中, 反应结束后, 加  
10 甲基叔丁基醚, 0-10°C 下搅拌均匀, 过滤, 将滤饼溶于水与二氯甲烷的混合溶剂中, 滴加 10% NaOH 水溶液至 pH=7-10, 分液, 水层用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩并加入乙醇, 45-55°C 溶清, 降温至 0-10°C 析出, 加水搅拌, 过滤, 滤饼干燥, 得到化合物 6B)。

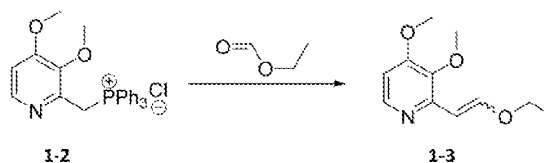
根据本发明的实施方案, 本发明进一步提供了化合物 1 的合成方法, 包括  
15 如下步骤:

步骤 1-1:



化合物 1-1 与三苯基磷反应得到化合物 1-2;

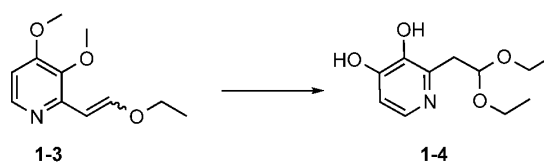
步骤 1-2:



20

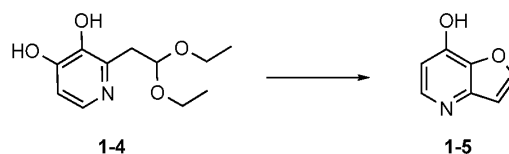
化合物 1-2 与甲酸乙酯反应得到化合物 1-3;

步骤 1-3:



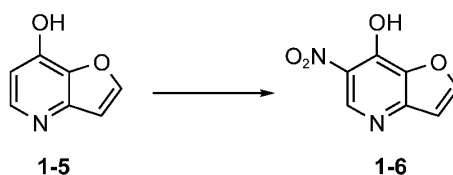
化合物 1-3 经脱甲基反应以及缩醛反应得到化合物 1-4;

步骤 1-4:



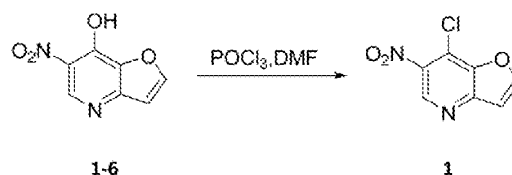
化合物 1-4 在酸性条件下关环得到化合物 1-5;

步骤 1-5:



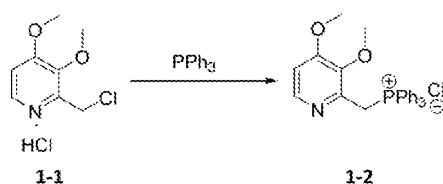
化合物 1-5 经硝化反应得到化合物 1-6;

步骤 1-6:



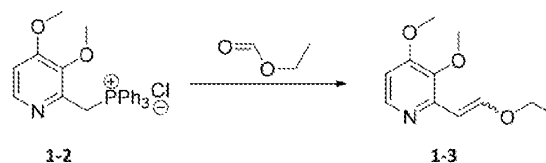
化合物 1-6 经氯取代得到化合物 1。

根据本发明的实施方案, 在化合物 1 的合成方法中, 优选地, 在步骤 1-1 中:



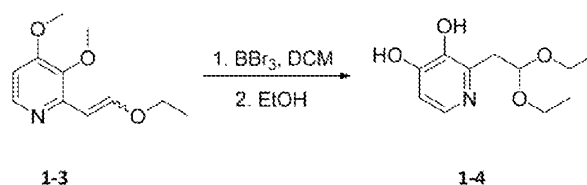
向化合物 1-1、甲苯和水的混合物中分批加入碳酸钠, 室温搅拌, 分层, 水相用甲苯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液加入三苯基膦, 升温至 110-120°C (优选 108-115°C), 加分水器, 反应液回流 14-20h (优选 16-18h), 反应结束后, 反应液降温至 20-30°C, 过滤, 甲苯漂洗, 湿品减压旋蒸, 得到化合物 1-2;

在步骤 1-2 中:



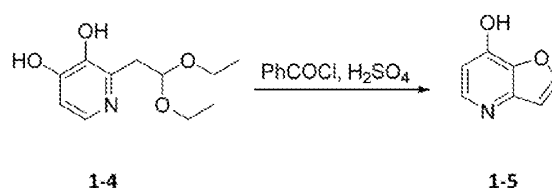
- 将化合物 1-2 和二甲亚砜的混合物降温至 18–25°C，分批加入叔丁醇金属盐并控制温度在 20–35°C，加完后室温搅拌 1–2h，滴加甲酸乙酯，反应液升温至 40–50°C，保温搅拌 8–12h，反应结束后，反应液降温至室温，加至有机溶剂和水中萃取，分层，有机相用水洗涤，用盐酸调 pH 至 5–6，分层，水相用有机溶剂萃取，用碱调 pH ≥ 8，分层，水相用有机溶剂萃取，合并有机相，用水洗涤，有机相加入无水硫酸钠干燥，过滤，脱去溶剂得到化合物 1-3；

在步骤 1-3 中：



- 将化合物 1-3 和二氯甲烷的混合物降温至 10–20°C，滴加三溴化硼，滴加时控制温度在 20–30°C，滴加结束后，反应液在 20–30°C 保温搅拌 1–1.5h，将反应液慢慢滴加至乙醇中，控制淬灭温度在 10–35°C，滴加完毕后搅拌 0.5–2.5h，减压脱溶剂，加入乙醇，减压脱溶剂，降温至 15–20°C，滴加乙醇钠乙醇溶液，控制温度在 15–30°C，直至物料 pH=5–6 停止滴加，过滤，滤饼用乙醇漂洗，向滤液中滴加乙醇钠乙醇溶液，控制温度在 15–30°C，直至物料 pH=8–9 停止滴加，减压脱去溶剂，加入甲基叔丁基醚，降温至 5–15°C，搅拌 0.5–1h，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚漂洗，干燥，得到化合物 1-4；

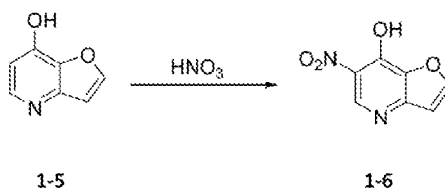
在步骤 1-4 中：



- 向化合物 1-4 的二氯甲烷溶液中滴加苯甲酰氯，滴加时控温在 0–10°C，滴加结束后，在 0–10°C 保温搅拌 1–1.5h，将反应液滴加至浓硫酸中，滴加时控温在 15–25°C，在 15–25°C 保温搅拌 0.5–1.5h，将反应液滴加至水中，滴加时控温在不超过 25°C，过滤，滤液滴加至氨水中（调 pH 至 7–8），滴加完毕后搅拌 0.5–1h，过滤，滤饼用水漂洗，干燥，得到化合物 1-5；

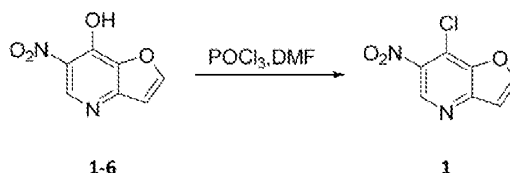
- 在步骤 1-5 中：

10



- 将硝酸滴加至醋酸和醋酐的混合液中，滴加时控制温度在 15-30℃，滴加结束后，在 20-30℃搅拌均匀，将醋酸、醋酐和硝酸的混合液滴加至化合物 1-5 的醋酸溶液中，滴加时控制温度在 110-120℃，滴加结束后，保温搅拌 1-1.5h，
- 5 反应结束后，降温至 20-30℃，向反应液中加入甲基叔丁基醚，搅拌均匀后过滤，滤饼用甲基叔丁基醚漂洗，干燥，得到化合物 1-6；

在步骤 1-6 中：



- 向化合物 1-6、N,N-二甲基甲酰胺和甲苯的混合物中滴加三氯氧磷，滴加完后，升温至 35-75℃，保温搅拌 1-2h，反应结束后，将反应液降至室温，脱去甲苯，加入二氯甲烷和 10%碳酸钾水溶液或 5%的碳酸氢钠水溶液，分层，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，脱去溶剂，得到化合物 1。
- 10

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-1 中，

- 在化合物 1-1、甲苯和水的混合物中，化合物 1-1 与甲苯和水的质量体积比 (g/mL) 为 1:5 至 1:6，甲苯和水的体积比为 8:1 至 9:1；
- 15

化合物 1-1 与碳酸钠的摩尔比为 1:1.1 至 1:1.2；

化合物 1-1 与三苯基膦的摩尔比为 1:1.1 至 1:1.2；

步骤 1-1 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-2 中，

- 叔丁醇金属盐为叔丁醇钾或叔丁醇钠；
- 20

调 pH 使用的碱为氨水或碳酸钠；

萃取使用的有机溶剂为甲基叔丁基醚或乙酸乙酯；

化合物 1-2 与二甲亚砜的质量体积比为 1:3 至 1:5；

化合物 1-2 与叔丁醇金属盐的摩尔比为 1:1.05 至 1:1.15，优选 1:1.1；

- 25 化合物 1-2 与甲酸乙酯的摩尔比 1:4 至 1:5；

## II

步骤 1-2 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-3 中，

化合物 1-3 与二氯甲烷的质量体积比(g/mL)为 1:6 至 1:10；

化合物 1-3 与三溴化硼的摩尔比为 1:2.0 至 1:3.5，优选 1:2.5 至 1:3.2；

5 步骤 1-3 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-4 中，

化合物 1-4 与浓硫酸的质量体积比(g/mL)是 1:2 至 1:5；

化合物 1-4 与二氯甲烷的质量体积比(g/mL)是 1:25 至 1:26；

化合物 1-4 与苯甲酰氯的摩尔比为 1:1.5 至 1:2.5，优选 1:2。

10 根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-5 中，

化合物 1-5 的醋酸溶液中化合物 1-5 与醋酸的质量比为 1:9 至 1:11，优选 1:10；

化合物 1-5 与醋酸、醋酐和硝酸的混合液中的醋酸的质量比为 1:3 至 1:5；

化合物 1-5 与醋酐的摩尔比为 1:2 至 1:5，优选 1: 2.6 至 1:4.2；

15 化合物 1-5 与硝酸的摩尔比为 1:2 至 1:5，优选 1: 2.5 至 1:4.0；

步骤 1-5 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 1-6 中，

化合物 1-6 与 N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为 1:1 至 1:1.2；

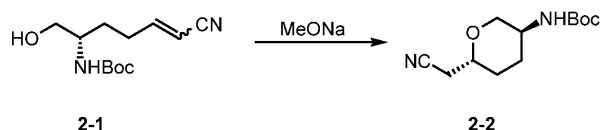
化合物 1-6 与甲苯的质量体积比为 1:9 至 1:11，优选 1:10；

20 化合物 1-6 与三氯氧磷的摩尔比为 1:1.8 至 1:2.2，优选 1:2；

步骤 1-6 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，当化合物 2 为化合物 2a 时，本发明进一步提供了化合物 2a 的盐酸盐的合成方法，包括如下步骤：

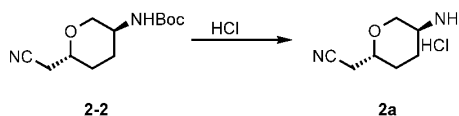
步骤 2-1：



25

化合物 2-1 在甲醇钠的催化下经关环反应得到化合物 2-2；

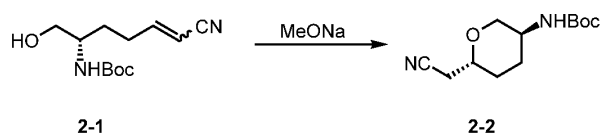
步骤 2-2:



化合物 2-2 与盐酸反应得到化合物 2a 的盐酸盐。

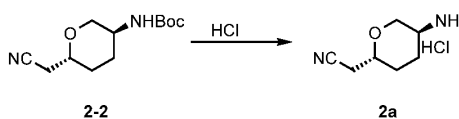
根据本发明的实施方案，在化合物 2a 的盐酸盐的合成方法中，优选地，

5 在步骤 2-1 中：



10 向化合物 2-1 和四氢呋喃的混合物中滴加甲醇钠甲醇溶液，滴加过程中控温 0-10°C，滴加完毕后升至 20-30°C，保温反应 3-8h，反应结束后，将氯化铵溶液滴加至反应液中至体系 pH 为 7-8，控温 15-25°C，甲基叔丁基醚萃取，氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，降温至 0-10°C，抽滤，滤饼干燥，得到化合物 2-2；

在步骤 2-2 中：



15 向化合物 2-2 和二氯甲烷的混合物中滴加氯化氢乙醇溶液，滴加完毕后，体系升温至 20-25°C 下保温 4-8h，反应结束后，体系降温至 0-5°C，过滤，滤饼用二氯甲烷漂洗，干燥，得到化合物 2a 的盐酸盐。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 2-1 中，

化合物 2-1 与四氢呋喃的质量体积比(g/mL)为 1:10 至 1:12，优选 1:10 至 1:11；

20 化合物 2-1 与甲醇钠甲醇溶液的摩尔比为 1:0.2 至 1:0.3，优选 1:0.25；

步骤 2-1 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，进一步地，在步骤 2-2 中，

化合物 2-2 与二氯甲烷的质量体积比为 1:5 至 1:7，优选 1:6；

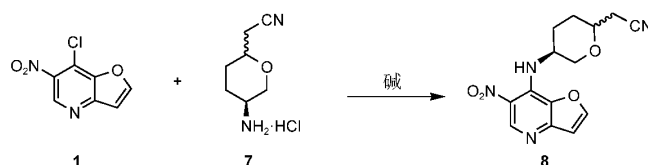
化合物 2-2 与氯化氢乙醇溶液的摩尔比为 1:2 至 1:5，优选 1:3；

25 步骤 2-2 的反应任选地在惰性气体（如，氮气）保护下进行。

根据本发明的实施方案，本发明提供了另外一种 1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并

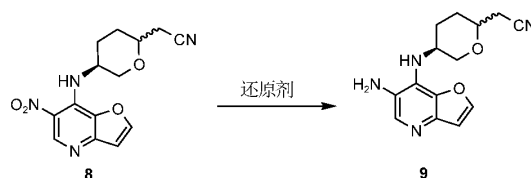
[4,5-d]吡啶化合物的合成方法（以下称为“合成路线2”，用于合成化合物6A和6B），包括如下步骤：

步骤1A:



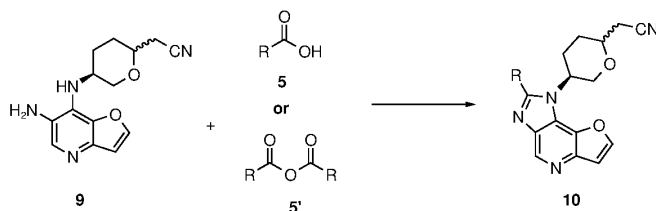
5 化合物1与顺反异构体混合物7在碱的存在下在溶剂中反应得到顺反异构体混合物8；

步骤2A:



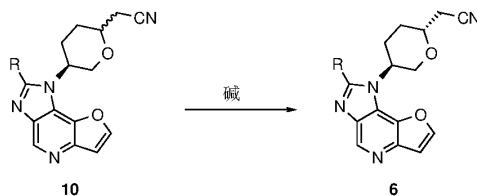
顺反异构体混合物8经还原反应得到顺反异构体混合物9或其盐酸盐；

10 步骤3A:



顺反异构体混合物9或其盐酸盐，与化合物5或化合物5'经关环反应得到混合物10或混合物10的水合物，其中R为甲基或乙基，其中该甲基或乙基任选被羟基取代，优选地，R为甲基或1-羟基乙基，混合物10的水合物优选为混合物10的一水合物；

步骤4A:

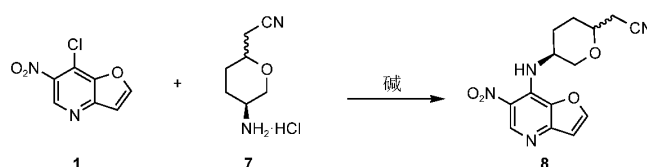


混合物10或混合物10的水合物在碱性条件下发生异构体转化反应得到化合物6或化合物6的水合物，化合物6的水合物优选为化合物6的一水合物。

根据本发明的实施方案, 合成路线 2 中, 步骤 1A、步骤 2A 和步骤 3A 按照合成路线 1 的步骤 1、步骤 2 和步骤 3, 在步骤 4A 中, 反应在碱性条件下进行, 所述碱为醇盐碱, 优选碱金属 C<sub>1-6</sub> 醇盐, 更优选, 叔丁醇钾。

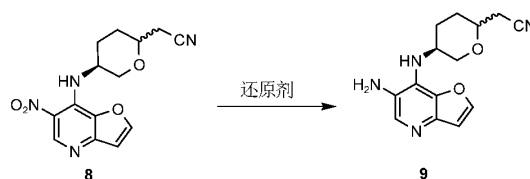
根据本发明的实施方案, 本发明提供了化合物 6A 的另外一种合成方法, 包括步骤 1A、步骤 2A、步骤 3A 和步骤 4A, 其中, 步骤 1A、步骤 2A 和步骤 3A 按照上文制备化合物 6A (合成路线 1) 的步骤 1、步骤 2 和步骤 3 所述的方法, 其中:

步骤 1A:



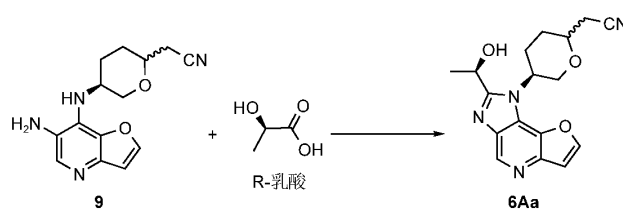
化合物 1 与顺反异构体混合物 7 在碱的存在下在溶剂中反应得到顺反异构体混合物 8;

步骤 2A:



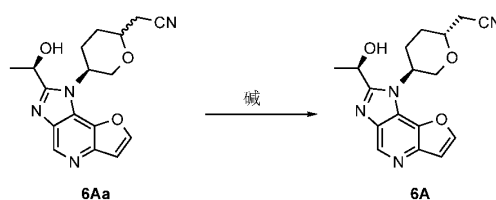
顺反异构体混合物 8 经还原反应得到顺反异构体混合物 9 或其盐酸盐;

步骤 3A:



顺反异构体混合物 9 或其盐酸盐与 R-乳酸经关环反应得到混合物 6Aa 或混合物 6Aa 的水合物;

步骤 4A:



混合物 6Aa 或混合物 6Aa 的水合物在碱性条件下发生异构体转化反应得到化合物 6A 的水合物。所述碱为醇盐碱, 优选碱金属 C<sub>1-6</sub> 醇盐, 更优选, 叔丁醇钾; 化合物 6A 的水合物优选为化合物 6A 的一水合物。

根据本发明的实施方案, 在化合物 6A 通过步骤 1A-4A 的合成方法中, 在步骤 4A 中,

反应在溶剂中进行, 其中所述溶剂优选四氢呋喃;

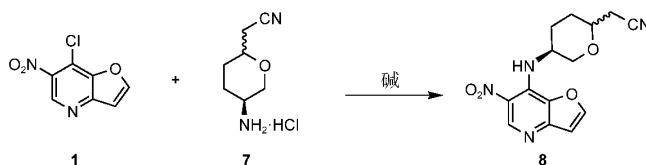
混合物 6Aa 与碱的摩尔比为 1:0.05 至 1:0.2, 优选 1:0.1 至 1:0.2;

反应在室温下进行;

反应结束后, 加稀盐酸调 pH 至 6-7, 旋去溶剂, 加水搅拌, 过滤, 水洗, 收集滤饼, 50°C 烘干得化合物 6A。

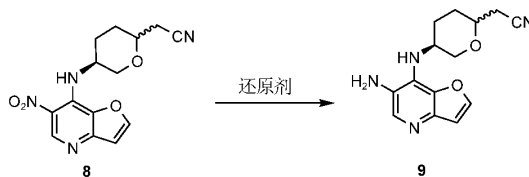
根据本发明的实施方案, 本发明提供了化合物 6B 的另外一种合成方法, 包括步骤 1A、步骤 2A、步骤 3A 和步骤 4A, 其中, 步骤 1A、步骤 2A 和步骤 3A 按照上文制备化合物 6B (合成路线 1) 的步骤 1、步骤 2 和步骤 3 所述的方法, 其中:

步骤 1A:



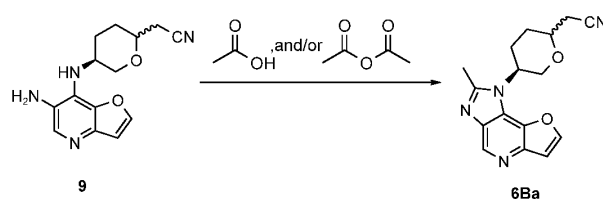
化合物 1 与顺反异构体混合物 7 在碱的存在下在溶剂中反应得到顺反异构体混合物 8;

步骤 2A:



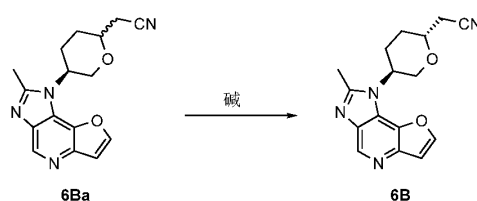
顺反异构体混合物 8 经还原反应得到顺反异构体混合物 9 或其盐酸盐;

步骤 3A:



顺反异构体混合物 **9** 或其盐酸盐与乙酸酐和/或乙酸经关环反应得到混合物 **6Ba**;

步骤 4A:



混合物 **6Ba** 在碱性条件下发生异构体转化反应得到化合物 **6B**。所述碱为醇盐碱，优选碱金属  $C_{1-6}$  醇盐，更优选，叔丁醇钾。

根据本发明的实施方案，在化合物 **6B** 通过步骤 1A-4A 的合成方法中，在步骤 4A 中，

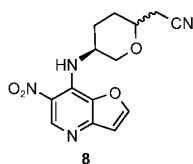
反应在溶剂中进行，其中所述溶剂优选四氢呋喃；

混合物 **6Ba** 与碱的摩尔比为 1:0.05 至 1:0.2，优选 1:0.1 至 1:0.2；

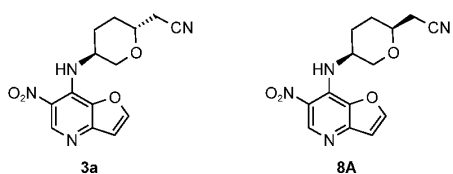
反应在室温下进行；

反应结束后，加稀盐酸调 pH 至 6-7，旋去溶剂，加水搅拌，过滤，水洗，收集滤饼，50°C 烘干得化合物 **6B**。

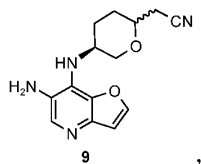
本申请还提供式 **8** 混合物（顺反异构体混合物 **8**）：



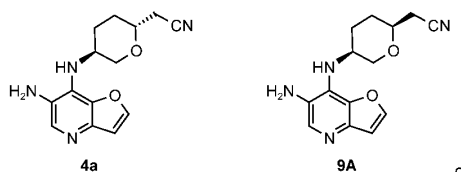
或其盐，其中式 **8** 混合物包含式 **3a** 化合物和式 **8A** 化合物：



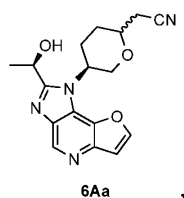
本申请还提供式 9 混合物（顺反异构体混合物 9）：



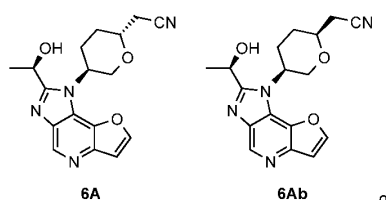
或其盐，其中式 9 混合物包含式 4a 化合物和式 9A 化合物：



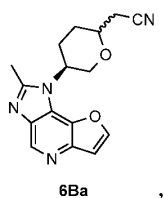
5      本申请还提供式 6Aa 混合物（混合物 6Aa）：



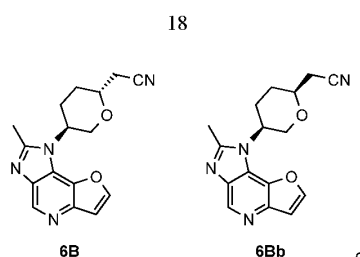
或式 6Aa 混合物的水合物，或式 6Aa 混合物的盐，其中式 6Aa 混合物包含式 6A 化合物和式 6Ab 化合物：



10      本申请还提供式 6Ba 混合物（混合物 6Ba）：



或式 6Ba 混合物的盐，其中式 6Ba 混合物包含式 6B 化合物和式 6Bb 化合物：



### 有益效果

本发明的 1H-咪唑并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法产率高、  
5 杂质少且易控、成本节约、操作简便，适合工业化规模。

### 附图说明

图 1 为本发明实施例 6 制得的化合物 1 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

图 2 为本发明实施例 6 制得的化合物 1 的 LCMS 谱图。

10 图 3 为本发明实施例 8 制得的化合物 2a 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

图 4 为本发明实施例 8 制得的化合物 2a 的 TsCl 衍生 HPLC 谱图。

图 5 为本发明实施例 8 制得的化合物 2a 的 Na-(2,4-二硝基-5-氟苯基)-L-缬氨酰胺衍生 HPLC 谱图。

图 6 为本发明实施例 13 方法 A 制得的化合物 6A 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

15 图 7 为本发明实施例 13 方法 A 制得的化合物 6A 的 HPLC 谱图。

图 8 为本发明实施例 13 方法 A 制得的化合物 6A 异构体的 HPLC 谱图。

图 9 为本发明实施例 15 方法 A 制得的化合物 6B 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

图 10 为本发明实施例 15 方法 A 制得的化合物 6B 的 HPLC 谱图。

图 11 为本发明实施例 16 制得的化合物 6B 酒石酸盐的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

20 图 12 为本发明实施例 16 制得的化合物 6B 酒石酸盐的 HPLC 谱图。

图 13 为本发明实施例 6 制得的化合物 1 的 HPLC 谱图。

图 14 为本发明实施例 14 制得的化合物 6C 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图。

图 15 为本发明实施例 13 制得的化合物 6A 的 TGA 谱图。

### 具体实施方案

以下实施例中主要材料的来源如下表所示：

| 物料名称             | 来源         |
|------------------|------------|
| 化合物 1-1          | 瑞孚信江苏药业    |
| 化合物 2-1          | 杭州澳赛诺      |
| 甲苯               | 乐天化学       |
| 碳酸钠              | 杭州龙山化工     |
| 氯化钠              | 江西晶昊盐化     |
| 无水硫酸钠            | 淮安南风盐化     |
| 三苯基膦             | 绍兴华威化工     |
| 二甲亚砜             | 湖北兴发化工     |
| 叔丁醇钠             | 常州吉思药业     |
| 甲酸乙酯             | 临沭县华盛化工    |
| 乙酸乙酯             | 金沂蒙集团      |
| 盐酸               | 兰溪旭日化工     |
| 正庚烷              | 岳阳嘉兴化工     |
| 二氯甲烷             | 浙江巨化       |
| 三溴化硼             | 山东研峰新材料科技  |
| 无水乙醇             | 江苏花厅生物     |
| 18%乙醇钠/乙醇        | 临沂振峰化工     |
| 甲基叔丁基醚           | 中国石油化工     |
| 苯甲酰氯             | 江苏万隆化学     |
| 硫酸               | 浙江江铜富冶和鼎铜业 |
| 25~28%氨水         | 杭州澳赛诺      |
| 乙酸（冰醋酸）          | 上海吴泾化工     |
| 醋酐               | 宁波玉龙科技     |
| 98%硝酸            | 兰溪旭日化工     |
| 甲基叔丁基醚           | 中石化齐鲁分公司   |
| 碳酸氢钠             | 杭州龙山化工     |
| 硅藻土              | 宜兴市君联硅藻土   |
| 正庚烷              | 岳阳泰欣化工     |
| 四氢呋喃             | 江苏长春化工     |
| 甲醇钠甲醇溶液          | 安徽金邦医药化工   |
| 氯化铵              | 浙江大洋生物科技   |
| 活性炭              | 溧阳市江阳活性炭厂  |
| DIPEA            | 杭州新德环保科技   |
| 乙腈               | 上海赛科石油化工   |
| 还原铁粉             | 江苏飞星粉末冶金   |
| 乙酸               | 兖矿鲁南化工     |
| 柠檬酸钠             | 潍坊英轩实业     |
| 磷酸钾              | 江苏科伦多食品配料  |
| 硅胶               | 乳山市上邦新材料   |
| 异丙醇              | 浙江新化化工     |
| R-乳酸             | 武藏野化学      |
| 甲基环己烷            | 江苏扬农化工     |
| 2-(反式-4-氨基环己基)乙腈 | 毕得医药       |

化合物 1 的测试及检验方法

测试方法 1

仪器：

Agilent1200 高效液相色谱仪或类似液相色谱仪

5 色谱柱：Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 mm×2.7 μm)

方法：

采用面积归一化法测定。

色谱分析条件为：

流速：1.0 ml/min

10 柱温：30℃

检测器：UV (210 nm)

后运行：1 分钟

|            |                             |    |
|------------|-----------------------------|----|
| 流动相        | A: 100%水+0.1%TFA; B: 100%乙腈 |    |
| Time (min) | A%                          | B% |
| 0          | 95                          | 5  |
| 5.0        | 5                           | 95 |
| 6.67       | 5                           | 95 |
| 6.70       | 95                          | 5  |
| 8.33       | 95                          | 5  |

测试方法 2

卡尔费休测试水分：

15 照水分测定法操作规程，称取化合物 1 供试品约 0.2~0.5g，结果准确至 0.1mg，加入滴定仪的滴定杯中测定，记录结果，同法平行测定 2 次，取 2 次结果的平均值为供试品的水分含量，结果保留一位小数。

测试方法 3

气相色谱仪，如：岛津 GC-2014C 或类似气相色谱仪

20 气相柱：HP-5 30m×320 μm×0.25 μm 柱

柱温：40℃，保持 3 分钟，10℃/min，升至 260℃，保持 2 分钟。

进样器温度：230 °C。

- 检测器温度：260 °C。
- 空气流量：400 mL/min
- 氦气流量：40 mL/min
- 尾吹氮气:25ml/min
- 5 色谱柱流量（氮气）：1 mL/min

测试方法 4

- 干燥失重：
- 取混匀后（如果样品是比较大的结晶，应先迅速捣碎使成 2mm 左右的颗粒）的化合物 1 待测样品，精密称定 1~2 克置于与样品相同条件下已干燥的具塞扁形称量瓶中，称量瓶先称取皮重，待样品加入后，盖上瓶盖，称取总重。轻轻地平移振摇，尽可能使样品均匀平铺，不超过 5mm 厚。将装有样品的称量瓶放在恒温减压干燥箱内（瓶盖取出放在干燥器内）在 50°C、-0.09~-0.1MPa 条件下干燥 4 小时。置烘箱内干燥的供试品在干燥后立即盖上瓶盖，移入干燥器中冷却到室温，然后称量。
- 10
- 干燥失重计算公式
- 干燥失重= (W1-W2)/W1\*100%。
- W1 为干燥前的样品重量， W2 为干燥后的样品重量。

化合物 1 成品检测方法

1. 外观
- 20 取本品置自然光下目视检查。
2. 鉴别
- 采用核磁共振法
- 溶剂为 CDCl<sub>3</sub>, 由外单位根据 USP<761>进行检测。

3. 纯度及相关物质

- 25 仪器设备

| 名称     | 规格型号                                              |
|--------|---------------------------------------------------|
| 高效液相色谱 | DAD 或 VWD 系统, Agilent 1260 或等效                    |
| 分析天平   | METTLER TOLEDO XPR205 或等效仪器, d=0.01 mg 或以上        |
| 色谱柱    | Agilent Zorbax SB C18 4.6mm×250 mm, 5 μm 或类似型号色谱柱 |
| 纯水仪    | Milli-Q IQ7000 或等效仪器                              |

试剂

|            |               |
|------------|---------------|
| 名称         | 级别/纯度         |
| 乙腈 (ACN)   | HPLC 级别或相当    |
| 纯水         | Milli-Q 级别或相当 |
| 三氟醋酸 (TFA) | HPLC 级别或相当    |

样品信息

|    |           |
|----|-----------|
| 样品 | 化合物 1 供试品 |
|----|-----------|

色谱条件

|        |                                                   |       |       |
|--------|---------------------------------------------------|-------|-------|
| 仪器     | Agilent 1260 HPLC System                          |       |       |
| 色谱柱    | Agilent Zorbax SB C18 4.6mm×250 mm, 5 μm 或类似型号色谱柱 |       |       |
| 流动相 A  | 0.1%TFA 水溶液                                       |       |       |
| 流动相 B  | 乙腈                                                |       |       |
| 柱温     | 25℃                                               |       |       |
| 流速     | 1.0 ml/min                                        |       |       |
| 检测器    | DAD 或 VWD                                         |       |       |
| 波长     | 300 nm                                            |       |       |
| 进样量    | 5 μL                                              |       |       |
| 数据采集时间 | 37 min                                            |       |       |
| 洗脱程序   | 时间 (分钟)                                           | A (%) | B (%) |
|        | 0                                                 | 90    | 10    |
|        | 20                                                | 10    | 90    |
|        | 30                                                | 10    | 90    |
|        | 30.1                                              | 90    | 10    |
|        | 37                                                | 90    | 10    |

5

化合物 2a 的检测方法

化合物 2a 的 GC 色谱检测方法

|           |                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| 仪器        | 岛津 GC-2014C                                                         |
| 色谱柱       | 安捷伦 DB1701 30 m*0.32 mm*0.25 μm                                     |
| 进样温度      | 260 °C                                                              |
| 检测器温度     | 280 °C                                                              |
| 检测器       | FID                                                                 |
| 进样量       | 5.0 μL                                                              |
| 程序升温      | 起始温度: 50 °C, 保持 1 min<br>10 °C/min 速度升温至 280 °C<br>280 °C 保持 3 mins |
| 载气流速 (柱内) | 1.87 mL/min                                                         |
| 分流比       | 30:1                                                                |

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| 气体流速 | H2: 40 mL/ min; Air: 400 mL/ min |
| 尾气吹扫 | 30 mL/ min                       |

## 化合物 2a 成品的 HPLC 纯度及 d. e 值检测方法

|               |                                                                                                                                                                                            |      |      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 操作过程          | 加入化合物 2a 100 mg, 乙腈 1 mL, 水 1 mL, 碳酸钠 120 mg, 对甲苯磺酰氯 129.5 mg, 室温搅拌 1-2 h, 取样检测 HPLC<br>加入化合物 2a -非对映异构体标样 100 mg, 乙腈 1 mL, 水 1 mL, 碳酸钠 120 mg, 对甲苯磺酰氯 129.5 mg, 室温搅拌 1-2 h, 取样检测 HPLC(对照) |      |      |
| 仪器型号          | Agilent1260 HPLC System or Similar configuration                                                                                                                                           |      |      |
| 色谱柱型号         | Agilent Eclipse EC-C18 (4.6mm×150mm, 2.7 μm)                                                                                                                                               |      |      |
| 柱温            | 30 °C                                                                                                                                                                                      |      |      |
| 检测器波长         | 220nm                                                                                                                                                                                      |      |      |
| 流动相流速         | 1.0ml/min                                                                                                                                                                                  |      |      |
| 流动相溶剂 A       | 0.1%TFA 水溶液                                                                                                                                                                                |      |      |
| 流动相溶剂 B       | 乙腈                                                                                                                                                                                         |      |      |
| 稀释剂           | 乙腈                                                                                                                                                                                         |      |      |
| 运行时间          | 25.00min                                                                                                                                                                                   |      |      |
| 梯度洗脱程序        | 时间 (min)                                                                                                                                                                                   | A%   | B%   |
|               | 0                                                                                                                                                                                          | 95.0 | 5.0  |
|               | 15.0                                                                                                                                                                                       | 5.0  | 95.0 |
|               | 20.0                                                                                                                                                                                       | 5.0  | 95.0 |
|               | 24.0                                                                                                                                                                                       | 95.0 | 5.0  |
|               | 25.0                                                                                                                                                                                       | 95.0 | 5.0  |
| 化合物编号         | 保留时间 (min)                                                                                                                                                                                 |      |      |
| 化合物 2a        | 9.9                                                                                                                                                                                        |      |      |
| 化合物 2a 非对映异构体 | 10.1                                                                                                                                                                                       |      |      |

## 化合物 2a 成品的 e. e 值检测方法

|         |                                                                                                                                                                                                                          |      |      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 操作过程    | 加入化合物 2a 100 mg, 四氢呋喃 30ml, N,N-二异丙基乙胺 1.61g, 搅拌均匀后再加入 Z8032 衍生试剂 1.87g, 20-30°C 搅拌 1-2 h, 取样检测 HPLC<br>加入化合物 2a-对映异构体标样 100 mg, 四氢呋喃 30ml, N,N-二异丙基乙胺 1.61g, 搅拌均匀后再加入 Z8032 衍生试剂 1.87g, 20-30°C 搅拌 1-2 h, 取样检测 HPLC(对照) |      |      |
| 仪器型号    | Agilent1260 HPLC System or Similar configuration                                                                                                                                                                         |      |      |
| 色谱柱型号   | Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4.6mm×100mm, 2.7 μm)                                                                                                                                                                       |      |      |
| 柱温      | 35 °C                                                                                                                                                                                                                    |      |      |
| 检测器波长   | 214nm                                                                                                                                                                                                                    |      |      |
| 流动相流速   | 1.2ml/min                                                                                                                                                                                                                |      |      |
| 流动相溶剂 A | 0.1%TFA 水溶液                                                                                                                                                                                                              |      |      |
| 流动相溶剂 B | 乙腈                                                                                                                                                                                                                       |      |      |
| 稀释剂     | 乙腈                                                                                                                                                                                                                       |      |      |
| 运行时间    | 25.00min                                                                                                                                                                                                                 |      |      |
| 梯度洗脱程序  | 时间 (min)                                                                                                                                                                                                                 | A%   | B%   |
|         | 0.0                                                                                                                                                                                                                      | 85.0 | 15.0 |
|         | 15.0                                                                                                                                                                                                                     | 40.0 | 60.0 |

|              |            |      |      |
|--------------|------------|------|------|
|              | 16.0       | 5.0  | 95.0 |
|              | 21.0       | 5.0  | 95.0 |
|              | 21.1       | 85.0 | 15.0 |
|              | 25.0       | 85.0 | 15.0 |
| 化合物编号        | 保留时间 (min) |      |      |
| 化合物 2a       | 11.7       |      |      |
| 化合物 2a 对映异构体 | 12.0       |      |      |

化合物 3a、4a 和 6A 的检测方法

测试方法 1

|         |                                                            |    |
|---------|------------------------------------------------------------|----|
| 测试目的    | 化合物 3a 和化合物 4a 中控及产品纯度分析                                   |    |
| 仪器型号    | Agilent 1200                                               |    |
| 色谱柱型号   | Agilent Eclipse XDB-C <sub>18</sub> (4.6mm× 150 mm×5.0 μm) |    |
| 柱温      | 35 °C                                                      |    |
| 检测器波长   | 220 nm                                                     |    |
| 流动相流速   | 1.0 mL/min                                                 |    |
| 流动相溶剂 A | 0.05% TFA 水溶液                                              |    |
| 流动相溶剂 A | 100%乙腈                                                     |    |
| 运行时间    | 30min                                                      |    |
| 后运行时间   | 1min                                                       |    |
| 梯度洗脱程序  | 时间 (min)                                                   | B% |
|         | 0                                                          | 5  |
|         | 15                                                         | 25 |
|         | 22                                                         | 95 |
|         | 25                                                         | 95 |
|         | 25.1                                                       | 5  |
|         | 30                                                         | 5  |
|         |                                                            |    |
| 化合物编号   | 保留时间 (min)                                                 |    |
| 化合物 1   | 19.43                                                      |    |
| 化合物 3a  | 15.56                                                      |    |
| 化合物 4a  | 9.52                                                       |    |

5

检测方法 2

|         |                                             |
|---------|---------------------------------------------|
| 检测目的    | 化合物 6A 中控和产品纯度分析                            |
| 仪器型号    | Agilent 1200                                |
| 色谱柱型号   | Poroshell 120 PheHex (4.6mm× 250 mm×4.0 μm) |
| 柱温      | 40 °C                                       |
| 检测器波长   | 220 nm                                      |
| 流动相流速   | 1.0 mL/min                                  |
| 流动相溶剂 A | 20mmol 乙酸铵水溶液                               |
| 流动相溶剂 A | 100% 甲醇                                     |

|        |            |      |
|--------|------------|------|
| 运行时间   | 45 min     |      |
| 后运行时间  | 1min       |      |
| 梯度洗脱程序 | 时间 (min)   | B%   |
|        | 0          | 30   |
|        | 14         | 53.5 |
|        | 30         | 75   |
|        | 35         | 90   |
|        | 40         | 90   |
|        | 40.1       | 30   |
|        | 45         | 30   |
|        |            |      |
| 化合物编号  | 保留时间 (min) |      |
| 化合物 4a | 10.47      |      |
| 化合物 6A | 14.6       |      |

检测方法 3

|            |                                       |    |
|------------|---------------------------------------|----|
| 检测目的       | 化合物 6A 异构体纯度分析                        |    |
| 仪器型号       | Agilent 1200                          |    |
| 色谱柱型号      | CHIRALPAK AD-H (4.6mm× 150 mm×5.0 μm) |    |
| 柱温         | 40 °C                                 |    |
| 检测器波长      | 244nm                                 |    |
| 流动相流速      | 1.0 mL/min                            |    |
| 流动相溶剂 A    | 正己烷                                   |    |
| 流动相溶剂 B    | 乙醇                                    |    |
| 运行时间       | 45 min                                |    |
| 后运行时间      | 1min                                  |    |
| 梯度洗脱程序     | 时间 (min)                              | B% |
|            | 0                                     | 30 |
|            | 45                                    | 30 |
|            |                                       |    |
| 化合物编号      | 保留时间 (min)                            |    |
| 化合物 6A     | 10.99                                 |    |
| 化合物 6A 异构体 | 21.33                                 |    |

检测方法 4

|        |                                                  |
|--------|--------------------------------------------------|
| 分析目的   | 成品物料测残留溶剂                                        |
| 仪器型号   | Agilent 7890A 气相色谱仪                              |
| 色谱柱信息  | Agilent DB-624 (30 m×0.53 mm ID×3.0 μm)          |
| 进样温度   | 200 °C                                           |
| 检测器温度  | 250 °C                                           |
| 检测器    | 火焰离子化检测器 FID                                     |
| 柱箱程序升温 | 起始温度 45 °C, 保温 5 分钟, 以每分钟 10 °C 的升温速率上升至 120 °C, |

|         |                                                    |
|---------|----------------------------------------------------|
|         | 保温 5 分钟，以每分钟 35 °C 的升温速率上升至 220 °C，保温 3 分钟         |
| 柱流速     | 2mL/分钟                                             |
| 气流速     | 空气：400 ml/min<br>氢气：40 ml/min<br>辅助气流速：25.0 ml/min |
| 空白溶剂    | DMF ( N,N-二甲基甲酰胺)                                  |
| 稀释剂     | DMF ( N,N-二甲基甲酰胺)                                  |
| 进样量：    | 2ul                                                |
| 分流比：    | 20:1                                               |
| 载气：     | 氦气或氮气                                              |
| 数据采集时间： | 30min                                              |
| 分析天平    | 精确至 0.01mg                                         |
| 容量瓶级别   | A 级                                                |

化合物 6B 和 6B 酒石酸盐的检测方法

- 5
- 色谱仪：Agilent 1260 高效液相色谱仪

色谱柱型号：Waters Xbridge C18 250 mm× 4.6 mm×5 μm

流动相 A：20 mM 磷酸氢二钾水溶液

流动相 B：甲醇

梯度：

| 时间(min) | 流动相 A(%， V/V) | 流动相 B(%， V/V) |
|---------|---------------|---------------|
| 0       | 80            | 20            |
| 20      | 50            | 50            |
| 30      | 30            | 70            |
| 40      | 30            | 70            |
| 40.01   | 80            | 20            |
| 50      | 80            | 20            |

- 10
- 柱温：40℃

样品室温度：室温

流速：1 mL/min

进样量：5 μL

运行时间：50 min

供试品浓度：约 1 mg/mL

检测波长：UV 230 nm

15

以下实施例进一步解释说明本发明，但是，它们并不构成对本发明范围的限制或限定。

实施例 1 化合物 1-2 的制备

- 20
- 反应釜 1 氮气保护，加入 2-氯甲基-3,4-二甲氧基吡啶盐酸盐 (250 kg，1.0 eq)，打入甲苯 (1050 kg) 和饮用水 (150 kg)。开启搅拌，降温至 20-25℃。分批加入碳酸钠 (68.8 kg，0.58eq)，控制釜内温度≤30℃，搅拌 0.5h，停止搅

拌, 静置 20 分钟, 分层, 上层有机相保留。下层水相进入反应釜 2, 用甲苯 (435 kg) 萃取, 有机相合并至反应釜 1。水相继续用甲苯 (225 kg) 萃取, 下层水相弃置, 有机相合并至反应釜 1。有机相用饱和盐水 (204 kg) 洗涤, 无水硫酸钠 (150 kg) 干燥。过滤后滤液进入反应釜 3, 固体用甲苯 (50 kg) 漂洗。反应釜 3 加入三苯基膦 (350 kg, 1.2 eq), 搅拌, 内温升至 108-115°C, 回流 18h, 用分水器分水。反应结束后, 反应釜 3 物料降温至 20-30°C。离心, 固体用甲苯 (100 kg) 漂洗。湿品用双锥烘料, 夹套热水温度在 50-60°C, 真空度在 -0.090Mpa 以下, 烘料到水分 ≤ 0.2%, 收料, 用两层 PE 袋包装, 装入纸板桶 (产量 489.8 kg, 收率 97.4%, HPLC 纯度 99.8%)。

## 10 实施例 2 化合物 1-3 的制备

反应釜 1 打入化合物 1-2 (489.8 kg, 1.0 eq), 二甲亚砜 (1614.2 kg, 3V), 开启搅拌, 降温至 20-25°C。分批加入叔丁醇钠 (114.9 kg, 1.1 eq), 加完后升温至 25-32°C, 保温搅拌 1.5h。甲酸乙酯 (397.8 kg, 5.0 eq) 滴加至反应釜 1 并升温至 40-50°C, 保温搅拌 8h。反应结束后, 反应釜 1 降温至 ≤ 25°C; 用乙酸乙酯 (1320.7 kg, 3V) 和饮用水 (1467.4 kg, 3V) 萃取, 分离有机层, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相并用水 (978.3 kg) 洗涤。有机相加入水 (1467.4 kg) 并滴加盐酸 (108.7 kg) 至 pH=5-6。分离有机相并水 (250.0 kg) 洗涤一次, 合并水相并用乙酸乙酯 (1320.2 kg) 萃取 2 次。水相加入乙酸乙酯 (1320.7 kg, 3V) 并分批加入碳酸钠 (54.0 kg) 调节至 pH ≥ 8。分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (880.4 kg, 2V) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (341.3 kg) 洗涤, 无水硫酸钠 (217.4 kg) 干燥后抽滤, 固体用乙酸乙酯 (81.5 kg) 漂洗, 收集滤液并脱掉溶剂, 加入正庚烷 (337.0 kg) 打浆离心, 固体用正庚烷 (76.0 kg) 漂洗, 干燥后获得化合物 1-3 (产量 202.0 kg, 收率 88.8 %, HPLC 纯度 97.3%)。

## 实施例 3 化合物 1-4 的制备

反应釜 1 氮气保护, 加入化合物 1-3 (200.0 kg, 1.0eq), 二氯甲烷 (1431.0 kg, 6V), 控制釜内物料温度在 15-20°C。加入三溴化硼 (600.0 kg, 2.5eq), 控制釜内物料温度在 20-30°C。加完在 20-30°C 保温搅拌 1h。在 15-30°C 并氮气保护下将反应釜 1 中混合溶液缓慢滴加到含无水乙醇 (1422.0 kg, 10V) 的反应釜 2 中, 反应体系在 30-35°C 保温搅拌 2h。减压脱去溶剂至 1600L, 并用无水乙醇 (570.0 kg, 4V) 带脱两次至 1600L。控制温度在 15-30°C 下加入 18% 的乙醇钠乙醇溶液 (1367.0 kg) 至 pH=5-6。分离固体并用无水乙醇 (143.0 kg, 1V) 漂洗, 母液中加入 18% 的乙醇钠乙醇溶液 (1378.4 kg) 至 pH=8-9, 减压脱去溶剂。体系加入甲基叔丁基醚 (540.0 kg, 4V), 分离固体并用甲基叔丁基醚 (135.0 kg, 1V) 漂洗, 烘干, 获得化合物 1-4 (产量 170kg, 收率 78.3%, HPLC 纯度 97.9%)。

## 35 实施例 4 化合物 1-5 的制备

在 0-10°C 将苯甲酰氯 (214.6 kg, 2.0 eq) 缓慢滴加至含有化合物 1-4 (170.0

kg, 1.0 eq)的二氯甲烷(3271.0 kg, 25.5V)溶液中。反应在0-10℃搅拌1h。在15-25℃将反应溶液缓慢滴加至含有硫酸(1518.0 kg, 4.85V)的反应釜内,并保温搅拌1h。在0-10℃用水(850.0 kg, 5V)淬灭反应。分离固体并用水(85.0 kg, 0.5V)漂洗,母液降温至0-10℃并滴加氨水(1841.3 kg)至pH=7-8。将物料在  
5 53-57℃搅拌0.5h后降温至20-25℃。分离固体并用水(170.0 kg, 1V)漂洗。烘干后获得化合物1-5(产量92.7kg,收率91.7%,HPLC纯度98.3%)。

### 实施例5 化合物1-6的制备

在15-30℃将硝酸(52.5 kg)滴加至含有醋酸(141.0 kg)和醋酐(89.25 kg)的反应釜1中,并在20-30℃搅拌0.5h。在113-116℃温度并氮气保护下,将混  
10 合溶液缓慢滴加至含有化合物1-5(45.0 kg, 1.0 eq)的醋酸(450.0 kg, 10W)溶液中,滴加时间2h以上,滴加时控制物料温度在112-117℃,滴加结束,保温搅拌1h。温度降至20-30℃后加入甲基叔丁基醚(337.5 kg, 10V),搅拌0.5h,分离固体,固体用甲基叔丁基醚(100.8 kg, 3V)漂洗。干燥后获得化合物1-6(产量44.4 kg,收率74.0%,HPLC纯度94.7%)。

### 15 实施例6 化合物1的制备

在15-25℃并氮气保护下将三氯氧磷(72.8 kg, 1.2 eq)滴加入含有化合物1-6(71.8 kg)的N,N-二甲基甲酰胺(214.2 kg, 3.0W)溶液中。体系在38-43℃搅拌1小时后降温至15-20℃。将反应液滴加到水(714.0 kg, 10W)中淬灭反应,并在20-30℃保温搅拌1小时。分离固体并用水(214.2 kg, 3W)漂洗。将固体在  
20 二氯甲烷(1224.0 kg, 13V)中搅拌15分钟,并加入5%的碳酸氢钠水溶液(357.0 kg)和硅藻土(35.7 kg),搅拌0.5小时。分离固体并用二氯甲烷(195.3 kg, 2V)漂洗,收集滤液并分离二氯甲烷层,并用二氯甲烷(474.3 kg, 5V)萃取,合并二氯甲烷层并用饱和盐水(485.5 kg)洗涤,无水硫酸钠(107.0 kg, 1.5W)干燥1小时,过滤,固体用二氯甲烷(188.7 kg, 2V)漂洗,收集滤液并加入活性炭(7.0 kg, 0.1W),在20-30℃搅拌1小时后过滤固体并用二氯甲烷(93.8 kg, 1V)漂洗。脱掉溶剂后加入正庚烷(242.8 kg, 5V)打浆分离固体,固体用正庚烷(47.9 kg, 1V)漂洗。烘干获得化合物1(产量62.2 kg,收率78.5%,HPLC纯度99.96%)。  
25 <sup>1</sup>H NMR谱图见图1,LCMS谱图见图2,HPLC谱图见图13。

### 实施例7 化合物2-2的制备

在0-5℃将甲醇钠甲醇溶液(19.18 kg, 0.25 eq)和四氢呋喃(91.1 kg, 1.0V)加入到包含化合物2-1(102.4 kg, 1.0 eq)的四氢呋喃(911.4 kg, 10V)溶液中。反应在20-25℃反应4-8h,取样GC、HPLC检测,待原料≤1.0%后,降温至15-20℃。控温15-25℃向反应中加入氯化铵(5.69 kg, 0.25 eq)的水溶液(13.3 kg, 0.13V)至pH=7-8。向混合溶液中依次加入甲基叔丁基醚(166.7 kg, 2.2V)和20%氯化  
30 钠溶液(61.4 kg 氯化钠,0.6W和245.8 kg 饮用水,2.4W),分离有机相,水相加入甲基叔丁基醚(75.8 kg, 1V)萃取,合并有机相。有机相中用30%氯化钠水

溶液(43.0kg, 0.42W 氯化钠固体, 100.4kg, 0.98W 饮用水)洗涤, 分离有机相, 水相加入甲基叔丁基醚(75.8kg, 1V)萃取, 合并有机相并加入无水硫酸钠(51.2 kg, 0.5W)和活性炭(10.24 kg, 0.1W), 过滤固体并用甲基叔丁基醚(41.0kg, 0.4W)漂洗。收集滤液, 浓缩后加入甲基叔丁基醚(227.3 kg, 3.0V), 升温至 50-55°C 回流打浆 2h, 缓慢降温至 0-10°C, 过滤收集固体, 干燥后获得化合物 2-2(产量 43.2kg, 收率: 42.2%)。

化合物 2-2 质量标准: 外观: 类白色固体 纯度(GC): 96.0% 最大未知单一杂质: 1.6% 水分: 0.0%

### 实施例 8 化合物 2a 盐酸盐的制备

在反应釜 R01 中加入化合物 2-2(43.21 kg, 1.0 eq), 二氯甲烷(192 kg, 6V), 降温至 0-5°C; 滴加 35%氯化氢乙醇溶液(氯化氢:19.3kg, 无水乙醇:35.9kg), 结束后, 体系升温至 20-25°C下保温 4-8h, TLC 点板及 GC 检测, 待原料化合物 2-2 含量 $\leq$ 1.0%后, 体系降温至 0-5°C。离心得到化合物 2a 盐酸盐湿品, 二氯甲烷(32.0 kg, 1V)漂洗湿品, 离心至干; 双锥夹套 55-65°C,  $\leq$ -0.095 MPa 真空度下干燥 12 小时, 得到化合物 2a 盐酸盐(产量 28.96kg, 收率 91.2%)。<sup>1</sup>H NMR 谱图见图 3, TsCl 衍生 HPLC 谱图见图 4, Na-(2,4-二硝基-5-氟苯基)-L-缬氨酰胺衍生 HPLC 谱图见图 5。

化合物 2a 盐酸盐质量标准: 外观: 白色固体, 纯度(TsCl 衍生 HPLC): 99.8%, d.e 值(TsCl 衍生 HPLC): 99.8%, e.e 值(Na-(2,4-二硝基-5-氟苯基)-L-缬氨酰胺衍生 HPLC): 99.9%, 最大单一杂质: 0.2%, 水分: 0.1%

### 实施例 9 化合物 3a 的制备

#### 方法 A

在 1000L 的反应釜(R01)中泵入(110.6kg, 5V)无水乙醇, (109.2kg, 5V)乙腈, (27.97 kg, 1.0eq)的化合物 1 和(25.07kg, 1.0eq)的化合物 2a 盐酸盐, 最后泵入(40.0kg, 2.2eq)的 N,N-二异丙基乙胺, 氮气保护。反应液在 50-60°C 反应 16 小时, 取样 HPLC 检测至原料化合物 1 不高于 1.0%。反应液降温至 20-30°C, 滴加水(560kg, 20V), 保持滴加温度 20-30°C; 滴加完毕后继续在 20-30°C 保温搅拌 1.0 小时。在 0-5°C 保温搅拌 2 小时后放料离心, 滤饼用 0-10°C 的乙腈和水的混合溶剂(乙腈 25kg+水 56kg)漂洗一次。滤饼真空干燥箱 45-55°C 烘干, 即得化合物 3a(产量 37.51kg, 水分:0.03%, 收率 88.1%)。

#### 方法 B

氮气条件下, 在反应瓶中加入乙醇(1.9 L), 化合物 1(200 g, 1.0eq), 化合物 2a 盐酸盐(179.7 g, 1.01eq)和碳酸氢钠(188 g, 2.23 eq), 在 70-80°C 下保温反应 16 h。反应降温至 20-30°C, 缓慢加入水(2.9 L)并搅拌 2h, 降温至 5-15°C 并保温搅拌 4h, 过滤, 滤饼使用水和乙醇淋洗(600 mL, 水/乙醇=1:2), 滤饼

干燥后获得化合物 3a 为黄色固体(产量 286.9 g, 收率 94%)。

#### 方法 C

除加入的碱与方法 B 不同外, 采用与方法 B 相同的制备方法制备获得化合物 3a, 其中加入的碱为碳酸钠(2.2 eq), HPLC 检测含量为 72%。

#### 5 方法 D

除加入的碱与方法 B 不同外, 采用与方法 B 相同的制备方法制备获得化合物 3a, 其中加入的碱为碳酸氢钾(2.2 eq), HPLC 检测含量为 83%。

#### 方法 E

在 40mL 反应瓶中加入无水乙醇(1 mL), 乙腈(1 mL), 化合物 1(200 mg, 1.0eq),  
10 化合物 2a 盐酸盐(179mg, 1.0eq), 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(339 mg, 2.2eq), 在 55 °C 反应 16 小时, 降至室温, 浓缩, 柱层析分离得化合物 3a(产量 198mg, 收率 65.1%)。

### 实施例 10 化合物 3b 的制备

氮气条件下, 在反应瓶中加入乙醇(27 mL), 化合物 1(2.84 g, 1.0eq), 化  
15 合物 2b (2-(反式-4-氨基环己基)乙腈, 2 g, 1.01eq)和碳酸氢钠(1.44 g, 1.2 eq), 在 75°C 反应 16 h。反应降温至 20-30°C, 缓慢加入水(30 mL)并搅拌 2h, 过滤, 滤饼使用水和乙醇淋洗(6 mL, 水/乙醇=1: 2), 滤饼干燥后获得化合物 3b 为黄色固体(产量 3.694 g, 收率 86%)。

### 实施例 11 化合物 4a/化合物 4a 盐酸盐的制备

#### 20 方法 A

氮气保护下, 往 1000L 搪玻璃反应釜加入(264kg, 9V)乙腈, (90kg, 12eq)乙酸和化合物 3a(37.43kg, 1.0eq)。在 60-70°C 分批加入(41.17kg, 6.0eq)铁粉并保温搅拌 1 小时。补加铁粉(14kg, 2.02eq), 醋酸(10kg, 1.34eq)至反应完全。反应降温至 30-40°C, 过滤并用热乙腈(50-60°C, 176kg, 6V)淋洗。在 10-25°C  
25 往滤液中加入 30%柠檬酸钠水溶液(柠檬酸钠 164.56kg, 5.15eq, 水 380kg)至 pH=6, 随后加入 30%磷酸钾水溶液(磷酸钾 224.46 kg, 8.5 eq, 水 522 kg)至 pH=8。减压蒸馏后加入乙酸乙酯(167.8kg, 5V)和水(112kg, 3V), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (101kg, 3V)萃取, 合并有机相。将有机相依次用 20%柠檬酸钠水溶液(水 60kg, 柠檬酸钠 15kg, 0.47eq)和 15%氯化钠水溶液(水 61.3kg, 氯化钠 10.8kg)  
30 洗涤并加入无水硫酸钠(41.5kg)和硅胶(5.23kg)搅拌 30min。过滤并用乙酸乙酯(67kg)漂洗。减压蒸馏, 体系加入 30kg 异丙醇, 减压蒸干, 再加 30kg 异丙醇减压蒸干, 加 101.15kg 异丙醇, 搅拌升温至 80°C 溶清。溶清后, 缓慢降温至 0-10°C 并搅拌 2 小时。分离固体, 滤饼用 18.72kg 异丙醇淋洗后干燥获得化合物 4a(21.15kg, 收率: 55%)。异丙醇含量: 12.65%。

### 方法 B

在反应瓶中加入化合物 3a (210 g, 1.0eq), 水 (840 mL) 和甲醇 (210 mL), 搅拌升温至 65-75°C, 分批加入连二硼酸 (218 g, 3.5 eq, 分 7 次加入), 控制反应温度 65-75°C 并反应过夜, 取样检测 (补加连二硼酸直至反应完成), 反应完成后, 降温至 35-45°C, 减压浓缩部分溶剂, 降温至 0-10°C 并搅拌 1-2h, 过滤, 滤饼用 1000 mL 二氯甲烷淋洗, 收集滤液并在 20-30°C 下分批加入碳酸氢钠 (105 g), 并保温搅拌 1h, 静置 0.5h, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (660 mL × 3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠 (210g) 干燥, 在 15-25°C 下滴加盐酸的乙醇溶液 (230 mL, 30%), 保温搅拌 8h, 在 15-25°C 滴加乙酸乙酯 (1050 mL) 并保温搅拌 1h, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (420 mL) 淋洗并在 30-40°C 真空干燥箱中干燥, 获得化合物 4a 的盐酸盐, 即, 2-((2R, 5S)-5-(6-氨基咪唑并[3, 2-b]吡啶-7-基氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈盐酸盐 (产量 232.8 g, 收率 85.3%)。

### 方法 C

室温下在装有磁子的 50 mL 多口瓶中, 加入化合物 3a (1.00 g, 3.31 mmol), 4,4'-联吡啶 (2.58 mg, 0.0165 mmol), 溶剂 DMF 20 mL, 开启搅拌, 氮气置换三次, 加入 B<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0.89 g, 9.92 mmol), 在 15-25°C 反应 5 h, 具体用 HPLC 跟踪反应液。化合物 3a 反应完毕后, 停止反应。加入水 200 mL, 用乙酸乙酯萃取五次 (每次 50 mL), 100 mL 饱和食盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去乙酸乙酯得粗产品。进一步用柱层析分离, 展开剂为二氯甲烷: 甲醇 30:1 (v/v), 得化合物 4a, 收率 44.4%。

### 方法 D

在反应瓶中加入乙酸乙酯 (2 mL), 化合物 3a (198 mg, 1.0eq), 氯化亚锡 (373mg, 3.0eq), 在 85 °C 反应 3h, 降至室温, 在冰浴下加入碳酸氢钠, 搅拌, 过滤, 滤饼用 2mL 乙酸乙酯润洗。收集滤液, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次, 合并有机相, 再用饱和食盐水洗涤三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得获得化合物 4a (产量 123mg, 收率 69%)。

### 实施例 12 化合物 4b 的制备

在反应瓶中加入化合物 3b (3.69 g, 1.0eq), 水 (14.8 mL) 和甲醇 (3.7 mL), 搅拌升温至 65-75°C, 分批加入连二硼酸 (4.51 g, 4.1 eq, 分 4 次加入), 控制反应温度 65-75°C 并反应过夜, 反应完成后, 降温至 20-30°C, 分批加入碳酸氢钠 (1.85 g), 并保温搅拌 0.5h, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (10 mL × 3), 再用饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL × 3), 无水硫酸钠 (3.7g) 干燥, 过滤, 滤液浓缩, 获得化合物 4b (产量 3.02 g, 收率 90.9%)。

### 实施例 13 化合物 6A 的制备

## 方法 A

向 300 L 反应釜 R01 中加入 R-乳酸 (30.5kg, 5.0eq, 异构体含量 0.25%), 化合物 4a (21.14 kg, 1.0 eq) 和 (37.0 kg) 的甲基环己烷, 搅拌升温至回流 87.2-101°C 分水 5 小时, 取样中控。反应完成后关闭蒸汽加热并缓慢向反应釜 R01 中滴加 (43.8kg, 3V) 甲醇并降温至 20-30°C。静置分层, 分出下层并加入甲

5 醇 (29.6kg, 2V), 在 -10-0°C 滴加氢氧化钠溶液 (25.3kg 水, 10.9kg 氢氧化钠) 并保温反应至 HPLC 检测合格。滴加盐酸水溶液 (4.81kg 浓盐酸+45.03kg 水) 调至 pH=7, 脱去溶剂后加入水 (277.5kg, 15V), 搅拌 1 小时后离心, 滤饼用水 (55.5kg, 3V) 漂洗。将湿品投于 185kg 水中, 30°C 左右搅拌 2 小时, 离心, 30kg 水洗并烘

10 干, 即得化合物 6A 粗品, 化合物 6A 的 HPLC 纯度为 97.24%; 化合物 6A 异构体的 HPLC 含量为 1.95%; 水分: 5.2%。

## 精制化合物 6A:

将 20.49 kg 的化合物 6A 粗品, 116kg 异丙醇和 50kg 水搅拌升温至回流溶清后降温至 -5-5°C, 保温搅拌 3 小时, 放料离心, 滤饼用 0-10°C 的 (12kg 异丙醇, 5kg 水) 漂洗一次, 获得一次重结晶化合物 6A; 化合物 6A 的 HPLC 纯度为 99.03%; 化合物 6A 异构体的 HPLC 含量为 1.03%。再次重结晶 (107.16kg 异丙醇, 45.36kg 水) 获得二次重结晶化合物 6A: 化合物 6A 的 HPLC 纯度为 99.66%; 化合物 6A 异构体的 HPLC 含量为 0.43%。将 17.1 kg 化合物 6A 湿品加入 87.7kg 甲醇和 1.2kg 活性炭, 回流搅拌 1 小时。压滤 (经碳棒, 滤芯) 并用 13.5kg 的甲醇漂洗, 减压

15 脱溶剂, 加入 13.5kg 的异丙醇并继续减压脱溶剂。使用如上重结晶方法再次重结晶, 烘干后即得化合物 6A (化合物 6A 表征为化合物 6A 一水合物, 热失重分析 TGA 谱图见图 15, TGA 图谱显示, 从 25°C 加热到 133°C 有 5.353% 的台阶失重, 对应失去一分子水的重量), 产量 14.76kg, 水分 5.2%, 异丙醇残留 0.0405%, 化合物 6A 的 HPLC 纯度为 99.94%; 化合物 6A 异构体的 HPLC 含量为 0.21%, 收

20 率: 66.2%。<sup>1</sup>H NMR 谱图见图 6, 化合物 6A 的 HPLC 谱图见图 7, 化合物 6A 异构体的 HPLC 谱图见图 8。

## 方法 B

除以下与方法 A 不同外, 采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6A, 其中化合物 4a 投料量为 1g, 反应溶剂为 1,4-二氧六环 (6 mL), R-乳酸 (20 eq), 并添加甲磺酸 (2g), 检测 HPLC 含量 91.1%, 氢氧化钠水解后 HPLC 含量 98.2%。

30

## 方法 C

除以下与方法 A 不同外, 采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6A, 其中化合物 4a 投料量为 1g, 反应溶剂为 1,4-二氧六环 (10 mL), R-乳酸 (30.2 eq), 在 95-105°C 加热 16 小时, 检测 HPLC 含量 70%, 氢氧化钠水解后 HPLC 含量 99.6%, 手性纯度 99.0%。

35

## 方法 D

除以下与方法 A 不同外,采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6A,其中化合物 4a 投料量为 10 g,反应溶剂为甲苯(75 mL),在 108-113°C 加热 10 小时,检测 HPLC 含量 97%,手性纯度 96%。

## 5 实施例 14 化合物 6C 的制备

在反应瓶中加入 R-乳酸(1.66 g, 5.0eq), 化合物 4b (1 g, 1.0 eq) 和甲基环己烷(5.25 g), 搅拌升温至回流 110°C, 反应 24 h, 降温至 20-30°C, 加入甲醇。静置分层, 去除上层有机相, 收集下层并在冰浴下滴加氢氧化钠溶液(1.2 g 水, 0.52 g 氢氧化钠)搅拌 0.5 h。滴加盐酸水溶液(0.23g 浓盐酸+2.15g 水)调至 pH=7, 减压浓缩, 加入水搅拌 0.5h 后过滤, 滤饼烘干, 即得化合物 6C (产  
10 量 0.984 g, 收率 82%)。化合物 6C 的 <sup>1</sup>H NMR 谱图见图 14。

## 实施例 15 化合物 6B 的制备

## 方法 A

反应容器中加入化合物 4a 的盐酸盐(200g)和乙酸酐(600 mL), 搅拌升温至  
15 90°C 并保温反应 12h, 降温至 0-10°C, 加入甲基叔丁基醚(2 L), 并在 0-10°C 搅拌 1h, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(400 mL)淋洗, 将滤饼重新置于水(600 mL)中并开启搅拌, 加入二氯甲烷(1 L), 保持温度在 15-25°C, 分批加入氢氧化钠(10% 水溶液)至 pH=7-9, 静置半小时后分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取三次(600 mL), 合并有机相并加入无水硫酸钠(200g)搅拌干燥, 过滤, 滤液在 30-40°C 下浓缩至  
20 400 mL, 加入乙醇(400 mL), 减压浓缩至 400 mL, 再次加入乙醇(400 mL), 减压浓缩至 600 mL, 升温至 45-55°C 搅拌至化合物溶清, 降温至 0-10°C, 在 1 小时左右缓慢滴加水(2 L), 并保温搅拌 1h, 过滤, 滤饼用乙醇的水溶液(400 mL, 乙醇: 水=1: 5)淋洗, 滤饼在 35-45°C 真空干燥箱中干燥, 获得合成化合物 6B, 即, 2-((2R, 5S)-5-(2-甲基-1H-咪唑并[3, 2-b]咪唑并[4, 5-d]吡啶-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈(产量 134.6 g, 收率 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  
25 δ 8.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.33 (t, *J*= 11.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 2.78 (dd, *J*= 12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H)。<sup>1</sup>H NMR 谱图见图 9, HPLC 谱图见图  
30 10。

## 方法 B

除以下与方法 A 不同外,采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6B,其中化合物 4a 的盐酸盐(0.5 g), 反应试剂/溶剂为乙酸(2.5 mL), 温度控制在 100-110°C, 23 小时检测 HPLC 含量为 26%。

## 35 方法 C

除以下与方法 A 不同外,采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6B,其中化合物 4a 的盐酸盐 (0.5 g),反应试剂/溶剂为乙酸 (2.5 mL),并添加乙酸钠 (0.24 g, 2 eq),23 小时检测 HPLC 含量为 93%。

#### 方法 D

- 5 除以下与方法 A 不同外,采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6B,其中向体系中添加乙酸 (0.2 eq),18 小时检测 HPLC 含量为 99%。

#### 方法 E

除以下与方法 A 不同外,采用与方法 A 相同的制备方法制备获得化合物 6B,其中向体系中添加乙酸钠 (0.5 eq),18 小时 HPLC 含量为 99%。

### 10 实施例 16 化合物 6B 酒石酸盐的制备

- 反应容器中加入化合物 6B (100 g) 和丙酮 (500 mL),升温至 40-50°C 并搅拌 1h 至溶清,加入含有 L-酒石酸 (30g) 的丙酮 (1L) 溶液并在 40-50°C 搅拌 4h,降温至 15-25°C 搅拌 1h,继续降温至 0-10°C 搅拌 1h,过滤,滤饼用丙酮 (500 mL) 淋洗,滤饼在 45-55°C 真空干燥箱干燥 24h,获得化合物 6B 酒石酸盐 (产量 122.3 g, 收率 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H)。<sup>1</sup>H NMR 谱图见图 11, HPLC 谱图见图 12。

### 20 实施例 17 顺反异构体混合物 8 的制备

- 反应瓶中加入顺反异构体混合物 7 (25.1g, 顺式:反式=1:1.7, 1.01eq), 化合物 1 (28g, 1.0eq), 无水乙醇 (210g, 9.5V), 碳酸氢钠 (54.9g, 4.5eq), 升温至 70-80°C, 反应 6-10 小时。温度降至室温 (20-30°C) 后,向体系中加入 20V 水,滴毕后在此温度下搅拌 0.5-1.0h。继续将体系降温至 0-10 度后,保温搅拌 0.5-1.0h。随后减压抽滤,滤饼用 4V 水 (20-25°C) 漂洗,漂洗后将滤饼用 5V 水打浆 0.5-1.0h,温度控制在 20-25°C,过滤,4V 水漂洗 (20-25°C) 后,过滤。湿品在 50°C 烘干得顺反异构体混合物 8 (41.9g, 98%收率, 97.9%纯度, 0.26%水分, 其中, 化合物 8A: 化合物 3a =1:1.7)。

### 实施例 18 顺反异构体混合物 9 的制备

- 30 取顺反异构体混合物 8 (19g, 1.0eq), 水 (76g, 4V), 甲醇 (15.0g, 1V) 混合后将温度升至 60-70°C。少量多次向体系中加入连二硼酸 20g (1.0 eq+1.0 eq+1.0 eq+0.5 eq), 加毕后,温度升至 70-80°C 继续反应 1-3h。中控混合物 8 ≤1% 时停止反应。反应液降温至 45°C 并减压浓缩至 4-5V (此过程主要是除去部分甲醇)。继续降温至 0-10°C 并搅拌 1.0h。减压过滤,滤饼用 6V DCM 淋洗,随后滤液搅

拌下加入碳酸氢钠 (35.43g, 0.5W), 搅拌 0.5h-1.0h 后分液。水相用 3V DCM 分别萃取 4 次后, 合并有机相用 1W 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至 2V DCM 控温  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  下往里缓慢滴加 10V TBME, 机械搅拌 1-2 小时后再降温至  $1-10^{\circ}\text{C}$ , 保温 1-2 小时, 减压抽滤,  $50^{\circ}\text{C}$  烘干得顺反异构体混合物 **9** (12.77g, 74.64% 收率, 98.9% 纯度, 0.79% 水分, 化合物 **9A**: 化合物 **4a** = 1: 1.4)。

### 实施例 19 混合物 **6Aa** 的制备

取 R-乳酸 (13.2 g, 5 eq), 加入顺反异构体混合物 **9** (8 g, 1 eq), 加甲基环己烷 (20 g)。回流分水至 IPC: 异构体中间态酰胺小于 3% 为止。滴加 24mL 甲醇, 冷却至室温, 分液得甲醇层, 加 15mL 甲醇。冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  以下, 滴加 (4.72 克氢氧化钠+11g 水), 搅拌至反应完全。滴加稀盐酸调 pH 至 7-8, 脱干溶剂后加 120mL 水, 过滤。将湿品投于 120ml 水中, 搅拌 2 小时, 过滤,  $50^{\circ}\text{C}$  烘干得 5g。合并滤液, 二氯甲烷 100ml\*3 萃取, 得二氯甲烷层, 旋干得 3.5 克。合并固体得到混合物 **6Aa** (8.5g, 收率 88.6%, 化合物 **6Ab**: 化合物 **6A** = 1: 2)。

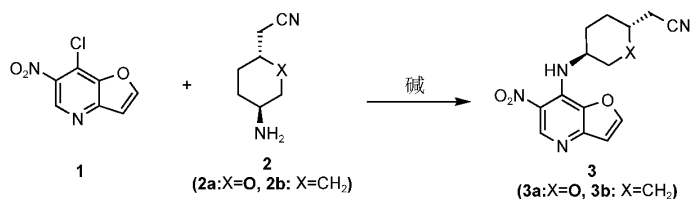
### 实施例 20 化合物 **6A** 的制备

取混合物 **6Aa** (6.5 g), 加叔丁醇钾 (0.39 g, 10.5 mL 四氢呋喃) 溶液, 搅拌至异构体 **6Ab** 余 2.85%, 加稀盐酸调 PH 至 6-7, 旋去溶剂, 加 98mL 水, 搅拌 2 小时, 过滤, 20ml\*2 水洗, 收集滤饼,  $50^{\circ}\text{C}$  烘干得化合物 **6A** (5.35 g)。取 5 克, 加 28.3g 异丙醇, 12g 水, 加热回流溶清, 冷至 5 度以下保温 3 小时, 4mL 混合溶剂洗得 4.35g 湿品。加 28.3g 异丙醇, 12g 水, 加热回流溶清, 冷至  $5^{\circ}\text{C}$  以下保温 3 小时, 过滤得化合物 **6A** (3.5g, 纯度 99.62%, 异构体 0.49%, 收率 54%), 所得化合物 **6A** 的  $^1\text{H}$  NMR 谱图与图 6 一致。

## 权利要求书

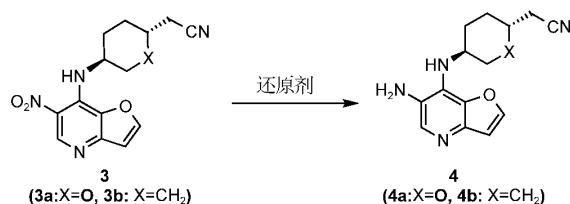
1. 一种 1H-呋喃并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法, 包括如下步骤:

步骤 1:



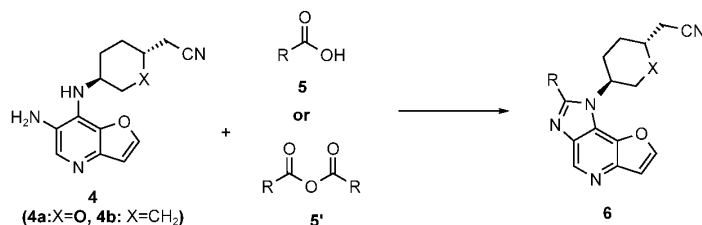
化合物 1 与化合物 2 或其盐酸盐在碱的存在下在溶剂中反应得到化合物 3;

步骤 2:



化合物 3 经还原反应得到化合物 4 或其盐酸盐;

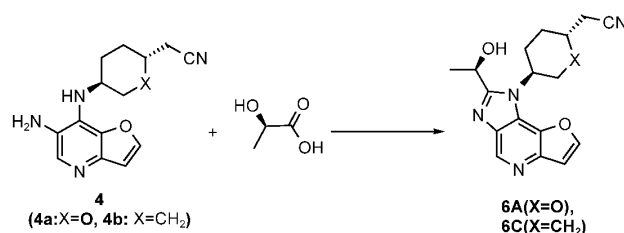
步骤 3:



化合物 4 或其盐酸盐, 与化合物 5 或化合物 5' 经关环反应得到化合物 6 或化合物 6 的水合物, 其中 R 为甲基或乙基, 其中该甲基或乙基任选被羟基取代, 优选地, R 为甲基或 1-羟基乙基;

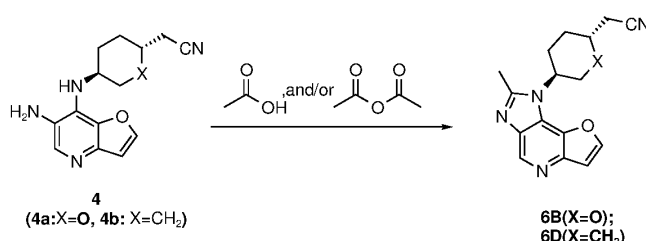
X=CH<sub>2</sub>, 或 O。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 化合物 5 为 R-乳酸, 步骤 3 为:



化合物 4 或其盐酸盐与 R-乳酸经关环反应得到化合物 6A 或化合物 6C, 或化合物 6A 或化合物 6C 的水合物。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 化合物 5' 为乙酸或乙酸酐, 步骤 3 为:



化合物 4 或其盐酸盐与乙酸和/或乙酸酐经关环反应得到化合物 6B 或化合物 6D。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述碱为无机碱。

5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述无机碱为碳酸钠、碳酸氢钾或碳酸氢钠。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述碱为除 N,N-二异丙基乙胺外的有机碱。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述有机碱为 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述碱为 N,N-二异丙基乙胺, 所述溶剂为乙醇与乙腈的混合溶剂, 优选地, 乙腈与乙醇的体积比为 1:0.8 至 1:1.2。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述溶剂为乙醇和/或乙腈, 优选地, 所述溶剂为乙醇, 或者乙腈与乙醇的混合溶剂, 其中乙腈与乙醇的体积比为 1:0.8 至 1:1.2;

化合物 1 与化合物 2 的摩尔比为 1:0.8 至 1:1.2;

当化合物 2 为盐酸盐时, 化合物 1 与碱的摩尔比为 1:2 至 1:2.5, 优选 1:2.1 至 1:2.3;

当化合物 2 为不含盐形式时，化合物 1 与碱的摩尔比为 1:1 至 1:1.5，优选 1:1.1 至 1:1.3；

化合物 1 与溶剂的质量体积比为 1:9 至 1:10；

步骤 1 的反应任选地在惰性气体保护下进行；

反应温度为 50–80°C；

反应结束后，将反应液降温，搅拌，过滤，滤饼经洗涤、干燥，即得。

10. 根据权利要求 1–9 中任一项所述的方法，其中，在步骤 2 中，所述还原剂为除  $H_2/Pd$  外的硝基还原剂；

步骤 2 的反应任选地在惰性气体保护下进行；

反应温度为 15–90°C。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中，在步骤 2 中，所述还原反应所用的还原剂为  $Fe$ ， $B_2(OH)_4$ ，或  $SnCl_2$ 。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，在步骤 2 中，在还原剂为  $Fe$  的情况下，

还原反应所用的溶剂为乙腈；化合物 3 与  $Fe$  的摩尔比为 1:6 至 1:9，化合物 3 与乙酸的摩尔比为 1:12 至 1:14；化合物 3 与溶剂的质量体积比为 1:4 至 1:10，优选 1:5 至 1:9；

反应结束后，过滤，用柠檬酸钠溶液调节 pH 至约 6， $K_3PO_4$  稀溶液调节 pH 至 8–9，浓缩后，加硅藻土、水、乙酸乙酯，过滤后分层，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相后分别用柠檬酸钠水溶液、盐水洗涤，加硅胶、无水硫酸钠过滤，滤渣用乙酸乙酯漂洗，浓缩，加入甲基叔丁基醚，析出固体，过滤，干燥，即得。

13. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，在步骤 2 中，在还原剂为  $B_2(OH)_4$  的情况下，

还原反应所用的溶剂为水和甲醇的混合溶剂，其中水和甲醇的体积比为 1:1 至 9:1，优选 3:1 至 5:1，更优选 4:1；化合物 3 与  $B_2(OH)_4$  的摩尔比为 1:3 至 1:5；优选 1:3.5；化合物 3 与溶剂的质量体积比为 1:4 至 1:10，优选 1:5 至 1:9； $B_2(OH)_4$  的投料方式为分批投料；

任选地加入 4,4'-联吡啶；

反应结束后，过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤液并在加入碳酸氢钠，搅拌均匀，静置，分离有机相，水相用二氯甲烷萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，滴加盐酸的乙醇溶液，搅拌均匀，滴加乙酸乙酯并搅拌均匀，

过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，干燥，即得。

14. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，在步骤 2 中，在还原剂为氯化亚锡  $\text{SnCl}_2$  的情况下，

还原反应所用的溶剂为乙酸乙酯；化合物 3 与氯化亚锡的摩尔比为 1:2 至 1:9，优选 1:3 至 1:6；化合物 3 与溶剂的质量体积比为 1:4 至 1:20，优选 1:5 至 1:15；

反应结束后，加入碳酸氢钠，搅拌过滤，乙酸乙酯润洗，收集滤液，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，合并有机相，再用饱和食盐水洗涤，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，即得。

15. 根据权利要求 2 或 3 所述的方法，其中，在步骤 3 中，

关环反应在溶剂中进行，其中所述溶剂为甲苯，二氧六环，乙酸，甲基环己烷或乙酸酐；

在化合物 4 与 R-乳酸进行关环反应的情况下，化合物 4 与 R-乳酸的摩尔比为 1:4 至 1:30，优选 1:4 至 1:20，更优选 1:4 至 1:10；化合物 4 与溶剂的质量体积比为 1:1.5 至 1:40，优选 1:1.5 至 1:30，更优选 1:1.5 至 1:15；

在化合物 4 与乙酸酐或乙酸进行关环反应的情况下，乙酸酐或乙酸既作为反应试剂参与反应，也作为溶剂，化合物 4 与乙酸酐或乙酸的质量体积比为 1:1 至 1:10，优选 1:2 至 1:5；

化合物 4 与化合物 5 或化合物 5' 的关环反应中任选地加入酸催化剂，其中酸催化剂优选为甲磺酸；

反应温度为 80–120°C；

反应结束后，冷却，萃取，调 pH 至 7–10，将所得固体干燥，即得。

16. 根据权利要求 2 所述的方法，其中，在化合物 6A 的合成方法中，在步骤 3 中，化合物 4 为化合物 4a，

关环反应在溶剂中进行，其中所述溶剂为甲苯，二氧六环，或甲基环己烷，优选甲苯或甲基环己烷，更优选甲基环己烷；

化合物 4a 与 R-乳酸的摩尔比为 1:4 至 1:30，优选 1:4 至 1:20，更优选 1:4 至 1:10，最优选 1:5 至 1:7；

化合物 4a 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:1.5 至 1:40，优选 1:1.5 至 1:30，更优选 1:1.5 至 1:15，最优选 1:1.5 至 1:5；

反应结束后，加入甲醇，分液得甲醇层，加入氢氧化钠溶液并搅拌，滴加盐酸至 pH 约为 7，减压脱溶剂并加水搅拌，将固体过滤，水洗，干燥，得到化合

物 6A。

17. 根据权利要求 2 所述的方法，其中，在化合物 6C 的合成方法中，在步骤 3 中，化合物 4 为化合物 4b，

关环反应在溶剂中进行，其中所述溶剂为甲苯，二氧六环，或甲基环己烷，优选甲苯或甲基环己烷，更优选甲基环己烷；

化合物 4b 与 R-乳酸的摩尔比为 1:4 至 1:30，优选 1:4 至 1:20，更优选 1:4 至 1:10，最优选 1:5 至 1:7；

化合物 4b 与溶剂的质量体积比(g/mL)为 1:1.5 至 1:40，优选 1:1.5 至 1:30，更优选 1:1.5 至 1:15，最优选 1:1.5 至 1:5；

反应结束后，加入甲醇，分液得甲醇层，加入氢氧化钠溶液并搅拌，滴加盐酸至 pH 约为 7，减压脱溶剂并加水搅拌，将固体过滤，水洗，干燥，得到化合物 6C。

18. 根据权利要求 3 所述的方法，其中在化合物 6B 的合成方法中，在步骤 3 中，化合物 4 为化合物 4a，

化合物 4a 与乙酸酐关环反应的情况下任选地加入乙酸或乙酸钠，其中化合物 4a 与乙酸的摩尔比为 1:0.1 至 1:0.5，优选 1:0.2 至 1:0.3，化合物 4a 与乙酸钠的摩尔比为 1:0.2 至 1:1；

化合物 4a 与乙酸关环反应的情况下任选地加入乙酸钠，其中化合物 4a 与乙酸钠的摩尔比为 1:1 至 1:3。

19. 根据权利要求 3 所述的方法，其中在化合物 6B 的合成方法中，在步骤 3 中，化合物 4 为化合物 4a，

化合物 4a 与乙酸酐关环反应的情况下，化合物 4a 与乙酸酐的质量体积比为 1:2 至 1:5；

化合物 4a 与乙酸关环反应的情况下，化合物 4a 与乙酸的质量体积比为 1:3 至 1:8；

反应温度为 80-120°C，优选 90-110°C；

反应结束后，加甲基叔丁基醚，搅拌均匀，过滤，将滤饼溶于水与二氯甲烷的混合溶剂中，滴加 NaOH 水溶液至 pH=7-10，分液，水层用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩并加入乙醇，加水搅拌，过滤，滤饼干燥，得到化合物 6B。

20. 根据权利要求 3 所述的方法，其中，在化合物 6D 的合成方法中，在步骤 3 中，化合物 4 为化合物 4b，

化合物 4b 与乙酸酐关环反应的情况下任选地加入乙酸或乙酸钠, 其中化合物 4b 与乙酸的摩尔比为 1:0.1 至 1:0.5, 优选 1:0.2 至 1:0.3, 化合物 4b 与乙酸钠的摩尔比为 1:0.2 至 1:1, 优选 1:0.4 至 1:0.8;

化合物 4b 与乙酸关环反应的情况下任选地加入乙酸钠, 其中化合物 4b 与乙酸钠的摩尔比为 1:1 至 1:3, 优选 1:1.5 至 1:2.5。

21. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中在化合物 6D 的合成方法中, 在步骤 3 中, 化合物 4 为化合物 4b,

化合物 4b 与乙酸酐关环反应的情况下, 化合物 4b 与乙酸酐的质量体积比为 1:2 至 1:5;

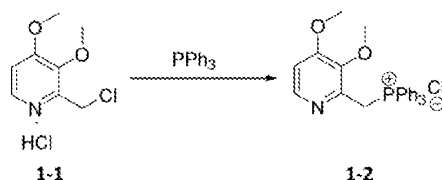
化合物 4b 与乙酸关环反应的情况下, 化合物 4b 与乙酸的质量体积比为 1:3 至 1:8;

反应温度为 80-120°C, 优选 90-110°C;

反应结束后，加甲基叔丁基醚，搅拌均匀，过滤，将滤饼溶于水与二氯甲烷的混合溶剂中，滴加 NaOH 水溶液至 pH=7-10，分液，水层用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩并加入乙醇，加水搅拌，过滤，滤饼干燥，得到化合物 6D。

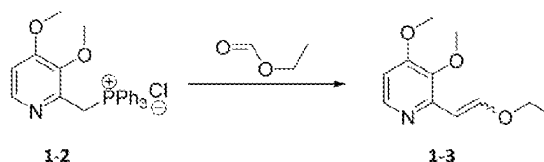
22. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中化合物 1 通过如下步骤合成:

步骤 1-1:



化合物 1-1 与三苯基膦反应得到化合物 1-2:

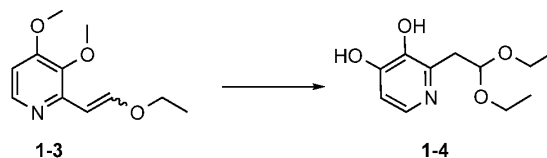
步骤 1-2:



化合物 1-2 与甲酸乙酯反应得到化合物 1-3;

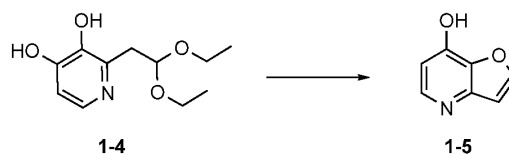
步骤 1-3:

42



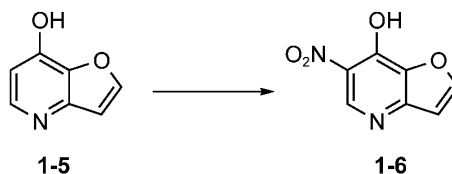
化合物 1-3 经脱甲基反应以及缩醛反应得到化合物 1-4；

步骤 1-4：



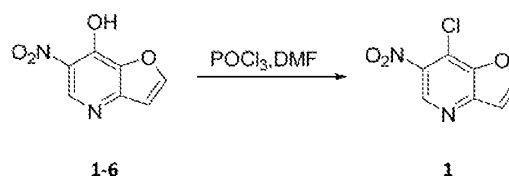
化合物 1-4 在酸性条件下关环得到化合物 1-5；

步骤 1-5：



化合物 1-5 经硝化反应得到化合物 1-6；

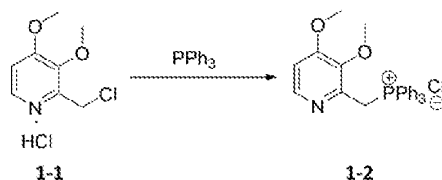
步骤 1-6：



化合物 1-6 经氯取代得到化合物 1。

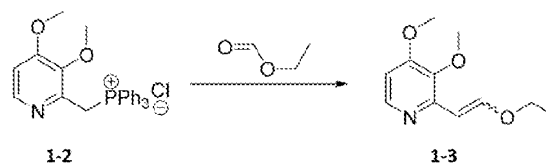
23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，在化合物 1 的合成方法中，

在步骤 1-1 中：



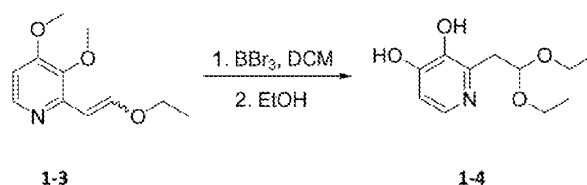
向化合物 1-1、甲苯和水的混合物中加入碳酸钠，室温搅拌，分层，水相用甲苯萃取，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液加入三苯基膦，升温至 110-120℃回流反应，反应结束后，反应液降温至 20-30℃，过滤，湿品减压旋蒸，得到化合物 1-2；

在步骤 1-2 中：



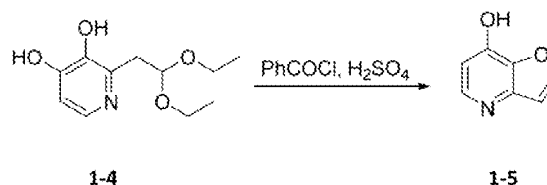
向化合物 1-2 和二甲亚砜的混合物中加入叔丁醇金属盐，加完后室温搅拌均匀，滴加甲酸乙酯，反应液升温至 40-50℃，保温搅拌，反应结束后，反应液降温至室温，加至有机溶剂和水中萃取，分层，有机相用水洗涤，用盐酸调 pH 至 5-6，分层，水相用有机溶剂萃取，用碱调 pH ≥ 8，分层，水相用有机溶剂萃取，合并有机相，用水洗涤，有机相加入无水硫酸钠干燥，过滤，脱去溶剂得到化合物 1-3；

在步骤 1-3 中：



向化合物 1-3 和二氯甲烷的混合物中滴加三溴化硼，滴加结束后，反应液在 20-30℃ 保温搅拌均匀，将反应液滴加至乙醇中，滴加完毕后搅拌均匀，减压脱溶剂，加入乙醇，减压脱溶剂，滴加乙醇钠乙醇溶液，直至物料 pH=5-6 停止滴加，过滤，滤饼用乙醇漂洗，向滤液中滴加乙醇钠乙醇溶液，直至物料 pH=8-9 停止滴加，减压脱去溶剂，加入甲基叔丁基醚，搅拌均匀，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚漂洗，干燥，得到化合物 1-4；

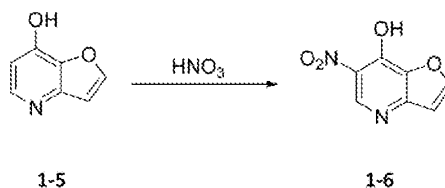
在步骤 1-4 中：



向化合物 1-4 的二氯甲烷溶液中滴加苯甲酰氯，滴加结束后，搅拌均匀，将反应液滴加至浓硫酸中，搅拌均匀，将反应液滴加至水中，过滤，滤液调 pH 至 7-8，滴加完毕后搅拌均匀，过滤，滤饼用水漂洗，干燥，得到化合物 1-5；

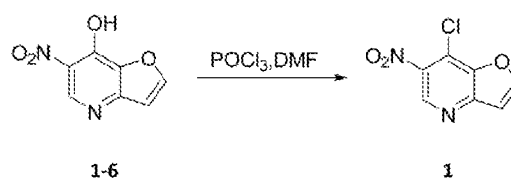
在步骤 1-5 中：

44



将硝酸滴加至醋酸和醋酐的混合液中，滴加结束后搅拌均匀，将醋酸、醋酐和硝酸的混合液滴加至化合物 1-5 的醋酸溶液中，滴加结束后搅拌均匀，反应结束后，向反应液中加入甲基叔丁基醚，搅拌均匀后过滤，滤饼用甲基叔丁基醚漂洗，干燥，得到化合物 1-6；

在步骤 1-6 中：



向化合物 1-6、N,N-二甲基甲酰胺和甲苯的混合物中滴加三氯氧磷，滴加完毕后，升温至 35-75°C，搅拌均匀，反应结束后，将反应液降至室温，脱去甲苯，加入二氯甲烷和碳酸钾水溶液或碳酸氢钠水溶液，分层，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，脱去溶剂，得到化合物 1。

24. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，在步骤 1-1 中，

在化合物 1-1、甲苯和水的混合物中，化合物 1-1 与甲苯和水的质量体积比为 1:5 至 1:6，甲苯和水的体积比为 8:1 至 9:1；

化合物 1-1 与碳酸钠的摩尔比为 1:1.1 至 1:1.2；

化合物 1-1 与三苯基膦的摩尔比为 1:1.1 至 1:1.2；

步骤 1-1 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

25. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，在步骤 1-2 中，

叔丁醇金属盐为叔丁醇钾或叔丁醇钠；

调 pH 使用的碱为氨水或碳酸钠；

萃取使用的有机溶剂为甲基叔丁基醚或乙酸乙酯；

化合物 1-2 与二甲亚砜的质量体积比为 1:3 至 1:5；

化合物 1-2 与叔丁醇金属盐的摩尔比为 1:1.05 至 1:1.15，优选 1:1.1；

化合物 1-2 与甲酸乙酯的摩尔比 1:4 至 1:5；

步骤 1-2 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

26. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中, 在步骤 1-3 中,

化合物 1-3 与二氯甲烷的质量体积比为 1:6 至 1:10;

化合物 1-3 与三溴化硼的摩尔比为 1:2.0 至 1:3.5, 优选 1:2.5 至 1:3.2;

步骤 1-3 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

27. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中, 在步骤 1-4 中,

化合物 1-4 与浓硫酸的质量体积比是 1:2 至 1:5;

化合物 1-4 与二氯甲烷的质量体积比是 1:25 至 1:26;

化合物 1-4 与苯甲酰氯的摩尔比为 1:1.5 至 1:2.5, 优选 1:2。

28. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中, 在步骤 1-5 中,

化合物 1-5 的醋酸溶液中化合物 1-5 与醋酸的质量比为 1:9 至 1:11, 优选 1:10;

化合物 1-5 与醋酸、醋酐和硝酸的混合液中的醋酸的质量比为 1:3 至 1:5;

化合物 1-5 与醋酐的摩尔比为 1:2 至 1:5, 优选 1: 2.6 至 1:4.2;

化合物 1-5 与硝酸的摩尔比为 1:2 至 1:5, 优选 1: 2.5 至 1:4.0;

步骤 1-5 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

29. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中, 在步骤 1-6 中,

化合物 1-6 与 N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为 1:1 至 1:1.2;

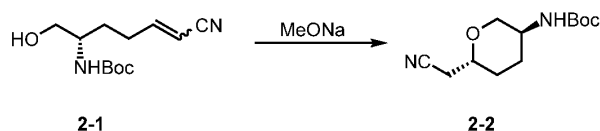
化合物 1-6 与甲苯的质量体积比为 1:9 至 1:11, 优选 1:10;

化合物 1-6 与三氯氧磷的摩尔比为 1:1.8 至 1:2.2, 优选 1:2;

步骤 1-6 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

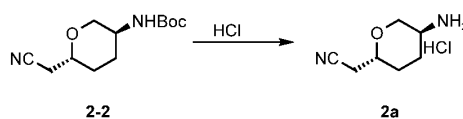
30. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 当化合物 2 为化合物 2a 时, 化合物 2a 的盐酸盐通过如下步骤合成:

步骤 2-1:



化合物 2-1 在甲醇钠的催化下经关环反应得到化合物 2-2;

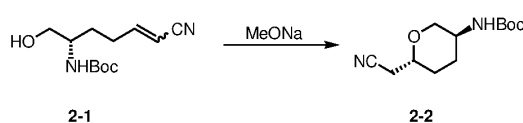
步骤 2-2:



化合物 2-2 与盐酸反应得到化合物 2a 的盐酸盐。

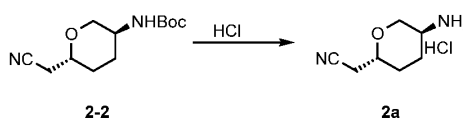
31. 根据权利要求 30 所述的方法, 其中, 在化合物 2a 的盐酸盐的合成方法中,

在步骤 2-1 中:



向化合物 2-1 和四氢呋喃的混合物中滴加甲醇钠甲醇溶液, 滴加完毕后搅拌均匀, 反应结束后, 将氯化铵溶液滴加至反应液中至体系 pH 为 7-8, 甲基叔丁基醚萃取, 氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤饼干燥, 得到化合物 2-2;

在步骤 2-2 中:



向化合物 2-2 和二氯甲烷的混合物中滴加氯化氢乙醇溶液, 滴加完毕后搅拌均匀, 反应结束后, 过滤, 滤饼用二氯甲烷漂洗, 干燥, 得到化合物 2a 的盐酸盐。

32. 根据权利要求 30 所述的方法, 其中, 在步骤 2-1 中,

化合物 2-1 与四氢呋喃的质量体积比为 1:10 至 1:12, 优选 1:10 至 1:11;

化合物 2-1 与甲醇钠甲醇溶液的摩尔比为 1:0.2 至 1:0.3, 优选 1:0.25;

步骤 2-1 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

33. 根据权利要求 30 所述的方法, 其中, 在步骤 2-2 中,

化合物 2-2 与二氯甲烷的质量体积比为 1:5 至 1:7, 优选 1:6;

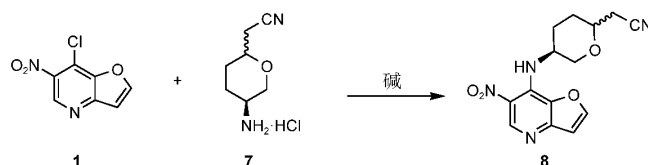
化合物 2-2 与氯化氢乙醇溶液的摩尔比为 1:2 至 1:5, 优选 1:3;

步骤 2-2 的反应任选地在惰性气体保护下进行。

34. 一种 1H-咪唑并[3,2-b]咪唑并[4,5-d]吡啶化合物的合成方法, 包括如

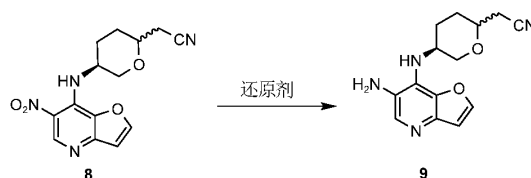
下步骤:

步骤 1A:



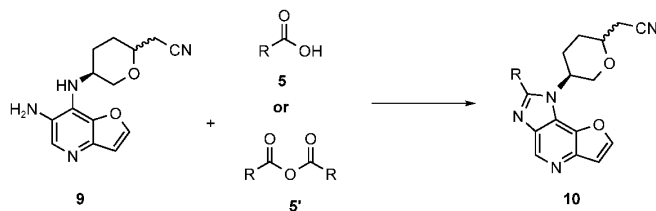
化合物 1 与顺反异构体混合物 7 在碱的存在下在溶剂中反应得到顺反异构体混合物 8;

步骤 2A:



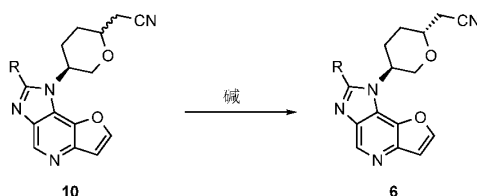
顺反异构体混合物 8 经还原反应得到顺反异构体混合物 9 或其盐酸盐;

步骤 3A:



顺反异构体混合物 9 或其盐酸盐, 与化合物 5 或化合物 5' 经关环反应得到混合物 10 或混合物 10 的水合物, 其中 R 为甲基或乙基, 其中该甲基或乙基任选被羟基取代, 优选地, R 为甲基或 1-羟基乙基;

步骤 4A:



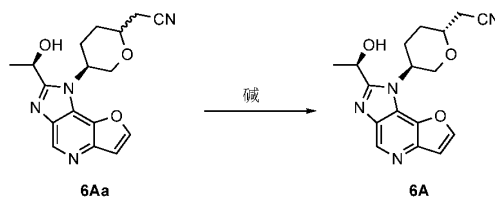
混合物 10 或混合物 10 的水合物在碱性条件下异构化反应得到化合物 6 或化合物 6 的水合物。

35. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 步骤 1A 的反应条件如权利要求 4-9 中任一项所定义。

36. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 步骤 2A 的反应条件如权利要求 10-14 中任一项所定义。

37. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 步骤 3A 的反应条件如权利要求 2、3、15-21 中任一项所定义。

38. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 步骤 4A 为:



混合物 6Aa 或混合物 6Aa 的水合物在碱性条件下发生异构体转化反应得到化合物 6A 的水合物。

39. 根据权利要求 38 所述的方法, 其中, 所述碱为醇盐碱, 优选碱金属 C<sub>1-6</sub> 醇盐, 更优选, 叔丁醇钾。

40. 根据权利要求 38-39 所述的方法, 其中, 在化合物 6A 的水合物的合成方法中, 在步骤 4A 中,

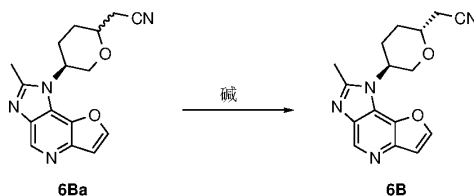
反应在溶剂中进行, 其中所述溶剂优选四氢呋喃;

混合物 6Aa 与碱的摩尔比为 1:0.05 至 1:0.2, 优选 1:0.1 至 1:0.2;

反应在室温下进行;

反应结束后, 加稀盐酸调 pH 至 6-7, 旋去溶剂, 加水搅拌, 过滤, 水洗, 收集滤饼, 烘干得化合物 6A 的水合物。

41. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 步骤 4A 为:



混合物 6Ba 或混合物 6Ba 的盐酸盐, 在碱性条件下发生异构体转化反应得到化合物 6B。

42. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中, 所述碱为醇盐碱, 优选碱金属 C<sub>1-6</sub> 醇盐, 更优选, 叔丁醇钾。

43. 根据权利要求 41-42 所述的方法, 其中, 在化合物 6B 的合成方法中, 在步骤 4A 中,

反应在溶剂中进行，其中所述溶剂优选四氢呋喃；

混合物 6Ba 与碱的摩尔比为 1:0.05 至 1:0.2，优选 1: 0.1 至 1: 0.2；

反应在室温下进行；

反应结束后，加稀盐酸调 pH 至 6-7，旋去溶剂，加水搅拌，过滤，水洗，收集滤饼，烘干得化合物 6B。