

一种甲酰胺类化合物的制备方法

技术领域

本公开属于医药领域，涉及制备一种甲酰胺类化合物的制备方法。

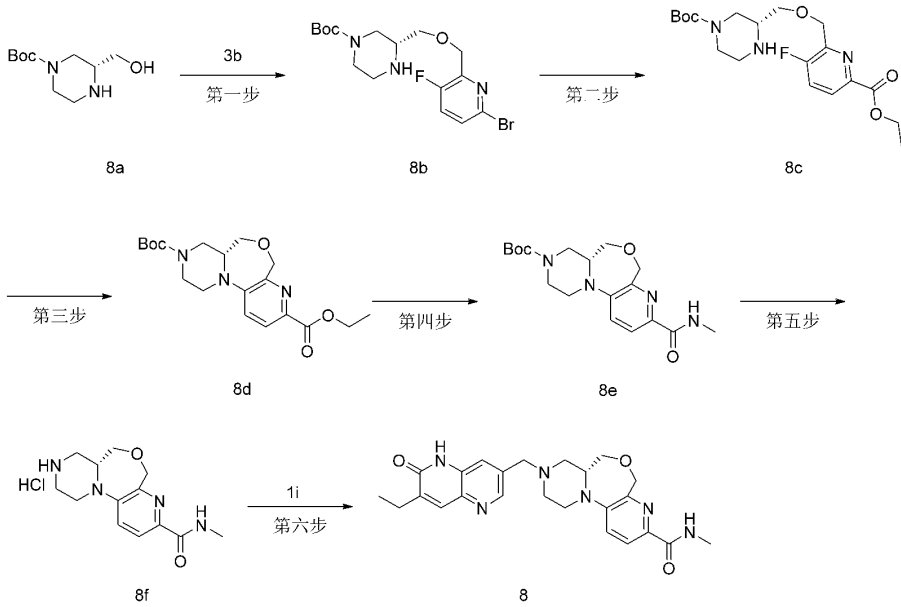
5

背景技术

多聚 ADP 核糖聚合酶 1(poly(ADP-ribose)polymerase 1, PARP1)，首次被报道是在 50 多年前，之后逐渐被发现在 DNA 修复、维持基因组完整性以及调控多种代谢和信号转导过程等方面扮演着重要角色。PARP1 能够催化 ADP 核糖残基从 NAD⁺转移到目标底物上，构建一个多聚 ADP 核糖(poly(ADP-ribose), PAR)链。PAR 链的形成和清除发生在几乎所有的真核细胞中。

ADP-核糖化(ADP-ribosylation)是一种广泛存在于各种生理和病理过程的蛋白质翻译后修饰，指在酶的催化下将一个或多个 ADP-核糖单元结合到蛋白质特定位点。PARP1 是 PARP 超家族的第一个成员，该超家族由与 PARP1 具有同源性的蛋白质组成，现有 17 个成员，其中 4 个(PARP1、PARP2、PARP5A 和 PARP5B)能够合成 PAR 链。家族中的大多数其他酶只能构建单个 ADP 核糖(ADP-ribose)单元，因此被归类为单 ADP 核糖化酶(mono(ADP-ribosyl)ases, MARs)，即。

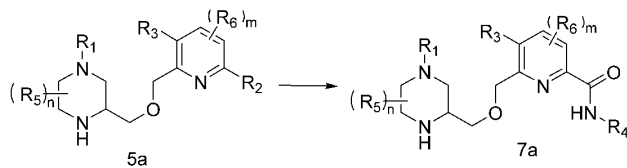
WO2022247816A 公开了如下甲酰胺类化合物的合成路线，以化合物 8a 作为起始原料，经六步反应制得化合物 8，总收率为 2.7%。



20

发明内容

第一方面，本公开提供一种如式 7a 所示化合物或其可药用盐的制备方法，具有反应催化剂的用量低，收率提高、反应温度可控等优势。其包括如式 5a 所示化合物或其可药用盐在一氧化碳、钯催化剂和 R₄-NH₂ 存在条件下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐，



- 其中，R₁ 为氨基保护基；
R₂ 选自卤素；
R₃ 选自卤素；
R₄ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；
每个 R₅ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基、氧代基；
每个 R₆ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基；
n 选自 0-6 的整数；
m 选自 0-2 的整数。
- 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，n 选自 0、1、2、3、4，优选 n 选自 0、1、2，更优选你选自 0、1。
- 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，m 选自 0、1。
- 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，R₂ 选自氟、氯、溴、碘，优选 R₂ 为溴。
- 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，R₃ 选自氟、氯、溴、碘，优选 R₃ 为氯。
- 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述钯催化剂选自二价钯催化剂。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述钯催化剂选自醋酸钯、二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯、三氟乙酸钯、新戊酸钯、四(三苯基膦)钯、双(三苯基膦)氯化钯、双(苯腈)氯化钯、双(乙腈)氯化钯。

5 在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述所述钯催化剂选自醋酸钯。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述如式 5a 所示化合物与钯催化剂的摩尔比为 1:0.1~1:0.0001;优选 1:0.01~1:0.0005;更优选 1:0.01~1:0.001;最优选为 1:0.005。

10 在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,如式 5a 所示化合物或其可药用盐在膦配体的存在下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述膦配体选自三苯基膦、三(邻甲基苯基)膦、三叔丁基膦、三环己基膦、2-(二环己基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦)联苯、2-双环己基膦-2'-甲基联苯、2-(二叔丁基膦)-2'-甲基联苯、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、双(2-二苯基磷苯基)醚、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦)联苯、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺)联苯、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯、2-(二叔丁基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'三异丙基-1,1'-双苯基、二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦、[(4-(N,N-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦、2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基联苯、1,2-双(二苯基膦)乙烷、1,3-双(二苯基膦)丙烷、1,4-双(二苯基膦)丁烷。

20 膦、[(4-(N,N-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦、2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基联苯、1,2-双(二苯基膦)乙烷、1,3-双(二苯基膦)丙烷、1,4-双(二苯基膦)丁烷。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述膦配体选为 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述如式 5a 所示化合物与膦配体的摩尔比为 1:0.1~1:0.0001;优选 1:0.01~1:0.0005;更优选 1:0.01~1:0.001;最优选为 1:0.005。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,如式 5a 所示化合物或其可药用盐在碱的存在下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中,如第一方面所述的制备方法,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、醋酸钠或吡啶。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述碱为醋酸钠。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述如式 5a 所示化合物与碱的摩尔比为 1:5~1:0.5，优选为 1:5~1:1，更优选为最优选为 1:2。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法在溶剂中进行，
5 所述溶剂包括但不限于卤代烃类溶剂、腈类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂中的一种或几种。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法在溶剂中进行，所述溶剂包括但不限于二氯甲烷、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中一种或几种。

10 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法在溶剂中进行，所述溶剂为甲醇和 N,N-二甲基甲酰胺。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₄ 选自甲基、乙基、
15 丙基、丁基、羟代甲基、羟代乙基、羟代丙基、羟代丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基。

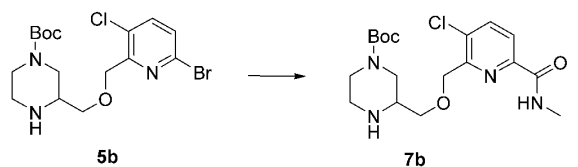
在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₄ 为甲基。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₁ 选自 C₁~C₆ 烷基酰基、C₆~C₁₀ 芳基酰基、C₁~C₆ 烷基磺酰基、C₆~C₁₀ 芳基磺酰基、C₁~C₆ 烷氧基羰基、
20 C₆~C₁₀ 芳基氧基羰基、取代或未取代的 C₇~C₁₂ 苄基。

在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₁ 选自甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧基羰基 (Cbz)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、对甲氧基苄基 (PMB) 或苄基 (Bn)。

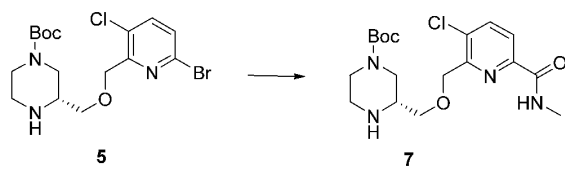
在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述 R₁ 为叔丁氧羰基 (Boc)。

25 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法可以是如式 5b 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 7b 所示化合物或其可药用盐，



在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法可以是如式

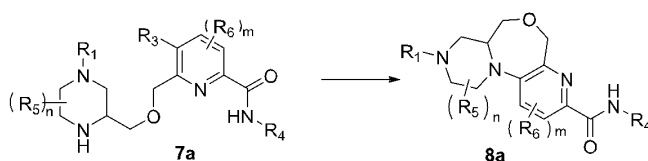
5 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 7 所示化合物或其可药用盐，



在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法还包括在反应结束后，加入有机酸，其中所述有机酸选自甲酸、醋酸、对甲基苯磺酸。

5 在一些实施方案中，如第一方面所述的制备方法，所述制备方法还包括在反应结束后，加入有机酸，其中所述有机酸为对甲基苯磺酸。通过加入有机酸，形成相应的盐，可以增加产物的结晶性，除掉反应中生成的杂质和催化剂配体等，便于后处理和纯化。从盐型转化为游离态可通过本领域技术人员熟知的方式进行，例如使用适当的碱，包括但不限于碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢
10 氧化钾等。

第二方面，本公开还提供一种如式 8a 所示化合物或其可药用盐的制备方法，其包括：将如式 7a 所示化合物或其可药用盐反应得到如 8a 所示化合物或其可药用盐，



15

其中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 、 m 如第一方面中所定义。

在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟代 C_{1-6} 烷氧基、
20 卤代 C_{1-6} 烷氧基。

在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R_5 独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基。

在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基。

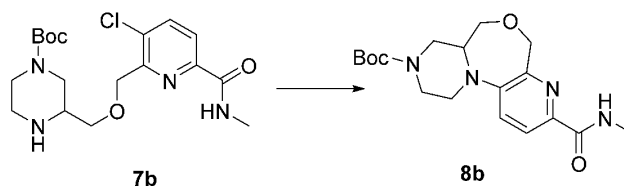
在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R_6 独立
25 地选自卤素、羟基、氰基。

在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R_6 独立

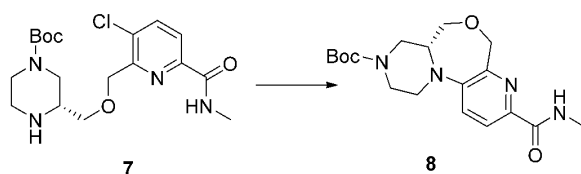
地选自 C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基。

在一些实施方案中，如第一或第二方面所述的制备方法，其中，每个 R₆ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

- 5 在一些实施方案中，如第二方面所述的制备方法，其包括，将如式 7b 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 8b 所示化合物或其可药用盐，



在一些实施方案中，如第二方面所述的制备方法，其包括将式 7 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 8 所示化合物或其可药用盐，



10

在一些实施方案中，如第二方面所述的制备方法，其中，包含第一方面所述的制备如式 7a、7b 或 7 所示化合物或其可药用盐的制备方法。

在一些实施方案中，如第二方面所述的制备方法，其中，所述制备方法在钯催化剂、膦配体、碱存在的条件下反应。

- 15 在一些实施方案中，如第二方面所述的制备方法，其中，

所述钯催化剂可选自三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯、醋酸钯、氯化钯、双(乙腈)氯化钯、双(苯腈)氯化钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]氯化钯(II)甲基叔丁基醚络合物、甲磺酸(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)，

20

所述膦配体可选自 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯、三叔丁基膦、三环己基膦、2-二环己基膦-2'-甲基联苯、2-(二叔丁基膦)-2'-甲基联苯、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、双(2-二苯基膦苯基)醚、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦)联苯、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺)联苯、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基

25

联苯、2-(二叔丁基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三异丙基-1,1'-双苯基、二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦、[(4-(N,N-二甲氨基)苯基]二叔丁基膦、2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基联苯,

所述碱可选自碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钠、叔戊醇钠、叔丁醇钾、六
5 甲基二硅基胺基锂、六甲基二硅基胺基钠、六甲基二硅基胺基钾、氢氧化铯。

在一些实施方案中,如第二方面所述的制备方法,所述如式 7a 所述的化合物与钯催化剂的摩尔比选自 1:0.1~1:0.001,优选摩尔比选自 1:0.1~1:0.005,更优选摩尔比选自 1:0.1~1:0.01;

所述钯催化剂与膦配体的摩尔比选自 1:10~1:0.1,优选摩尔比选自 1:5~1:0.1,
10 更优选摩尔比选自 1:5~1:1。

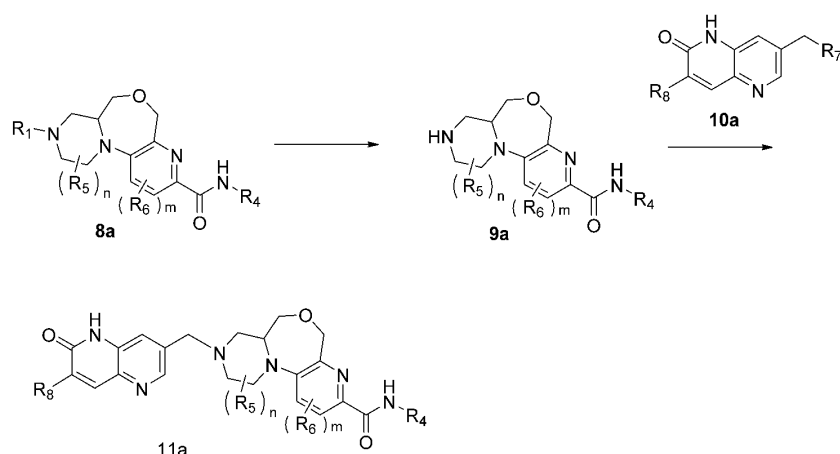
在一些实施方案中,如第二方面所述的制备方法,所述制备方法在惰性气体气氛下进行,优选在氮气氛或氩气氛下进行。

在一些实施方案中,如第二方面所述的制备方法,其包括将式 5a 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 7a 所示化合物或其可要盐的步骤。

15 第三方面,本公开还提供了一种如式 11a 所示化合物或其可药用盐的制备方法,其包括

(1) 根据第二方面所述的制备方法制得如 8a 所示的化合物或其可药用盐;

(2) 使用如式 8a 所示化合物或其可药用盐制备如式 11a 所示化合物或其可药用盐;



20

其中, R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 、 m 如第一方面中所定义;

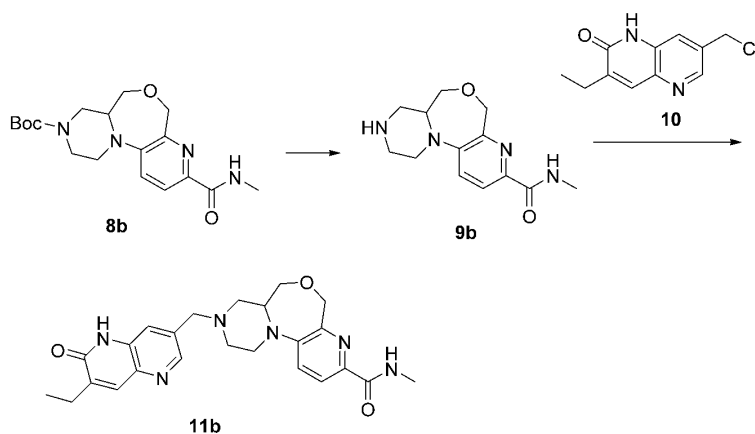
R_7 选自卤素;

R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基, 优选所述 R_8 选自甲基、

乙基、丙基、丁基、羟代甲基、羟代乙基、羟代丙基、羟代丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基。

第四方面，本公开还提供了一种如式 11b 所示化合物或其可药用盐的制备方法，其包括

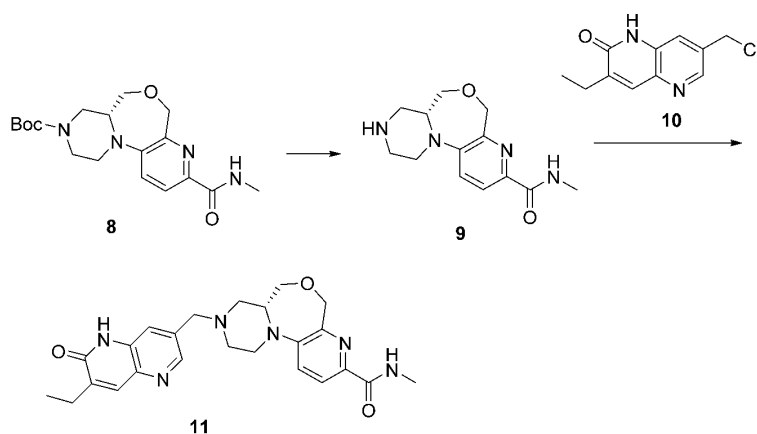
- 5 (1) 根据第二方面所述的制备方法制得如 8b 所示的化合物或其可药用盐；
- (2) 使用如式 8b 所示化合物或其可药用盐制备如式 11b 所示化合物或其可药用盐；



第五方面，本公开还提供了一种如式 11 所示化合物或其可药用盐的制备方法，

10 其包括

- (1) 根据第二方面所述的制备方法制得如 8 所示的化合物或其可药用盐；
- (2) 使用如式 8 所示化合物或其可药用盐制备如式 11 所示化合物或其可药用盐；



15

在一些实施方案中，所述式 11 所述化合物或其可药用盐，其中可药用盐为富

马酸盐。

另一方面，本公开所述制备方法还包括过滤、浓缩、经柱层析纯化和干燥中一步或多步操作。

本公开“形成”和“转化为”并不特指两个底物间的转化反应为单步骤的，可为两个底物间的单步骤或多步骤的反应。如中间体含有保护基，所述中间体经过一步脱除保护剂，随后再与相应底物反应以获得相应目标产物。

本公开中数值为仪器测量值，存在一定程度的误差，一般而言，正负 10%均属于合理误差范围内。当然需要考虑该数值所用之处的上下文，例如，活性成分的粒径，该数值为测量后误差变化不超过正负 10%，可以为正负 9%、正负 8%、正负 7%、正负 6%、正负 5%、正负 4%、正负 3%、正负 2%或正负 1%，优选正负 5%。

本公开中所述化合物的盐可选自无机盐或有机盐。包括“酸”加成盐和“碱”加成盐。例如，通过与碱性基团（氨基）的酸-碱反应形成的盐，所述酸包括有机酸或无机酸。在一些实施方案中，式 7a 所示化合物的盐为对甲苯磺酸盐。在一些实施方案中，式 9 所示化合物的盐为盐酸盐，式 11 所示化合物的盐为富马酸盐。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基。烷基可以是任选取代的或非取代的。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“巯基”指-SH 基团。

术语“羧基”指-C(O)OH。

本公开官能团当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，如卤素、氧代、硝基、氰基、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷氧基或 C₁~C₆ 环烷基。

“氨基保护基”是本领域已知的适当的用于氨基保护的基团，参见文献（“Protective Groups in Organic Synthesis”，5th. Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts）中的氨基保护基团，优选地，所述的氨基保护基可以是(C₁~C₁₀ 烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基等；可以是(C₁~C₆ 烷基或 C₁~C₁₀ 芳基)磺酰基；

也可以是(C₁~C₆ 烷氧基或 C₁~C₁₀ 芳基氧基)羰基, 例如: Boc 或 Cbz; 还可以是取代或非取代的烷基, 例如: 三苯甲基(Tr)、2,4-二甲氧基苄基(DMB)、对甲氧基苄基(PMB)或苄基(Bn)。

5 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中, 但这些实施例并非限制本公开中的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200/1290DAD-6110/6120Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm~0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH&Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品公司等。

实施例中无特殊说明, 反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

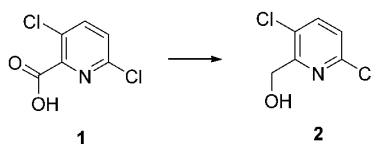
加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20°C~30°C。

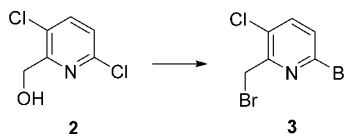
- 5 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

10 **实施例1** (3, 6-二氯吡啶-2-基)甲醇（化合物2）的制备



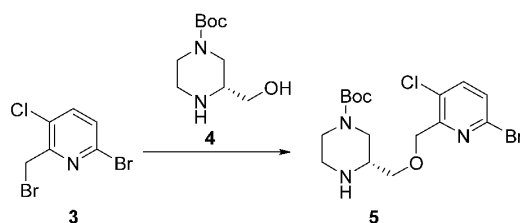
- 在烧瓶中，加入化合物 1 (57.6 g, 0.3 mol, 1.0 eq.) 和乙二醇二甲醚 (400 mL, 7 V)，冰水冷却，滴入 N-甲基吗啉 (38.23 g, 0.378 mol, 1.26 eq.) 和氯甲酸异丁酯 (51.22 g, 0.375 mol, 1.25 eq.)，搅拌，过滤，滤液记为溶液 A；在另一烧瓶中，
15 加入水 (375 mL, 6.5 V)、乙二醇二甲醚 (375 mL, 6.5 V) 和硼氢化钠 (25.31 g, 0.669 mol, 2.23 eq.)，滴入溶液 A，搅拌至反应结束。加入水和乙酸乙酯，分出有机相，干燥，浓缩，得到 53.5 g 化合物 2，为黄色油状物，收率 100%，纯度 96.4%。

实施例2 6-溴-2-(溴甲基)-3-氯吡啶（化合物3）的制备



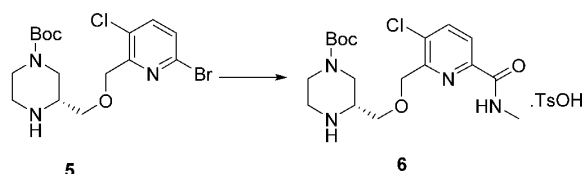
- 20 在烧瓶中，加入化合物 2 (52.0 g, 0.292 mol, 1.0 eq.) 和 33%氢溴酸醋酸溶液 (501.4 g, 2.05 mol, 7 eq.)，升至 105~110°C，HPLC 跟踪至原料转化完全。降至室温，加入水，过滤，干燥，得到 75.6 g 化合物 3，收率 90.7%，纯度 98.02%。

- 25 **实施例3** (R)-3-(((6-溴-3-氯吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（化合物5）的制备



在烧瓶中，化合物 **3** (31.83 g, 147.18 mmol, 1.2 eq.) 溶于四氢呋喃 (350 mL, 10 V)，冰水冷却，加入 60% 氢化钠(7.36 g, 183.98 mmol, 1.5 eq.)，搅拌均匀，滴入化合物 **4** (35.00 g, 122.65 mmol, 1.0 eq.)的四氢呋喃 (175 mL, 5 V)溶液，搅拌至反应结束。加入饱和氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，浓缩，得到 44.04 g 化合物 **5**，收率 85.3%。

实施例4 (R)-3-(((3-氯-6-(甲胺甲酰基)吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 4-甲基苯磺酸盐 (化合物**6**) 的制备

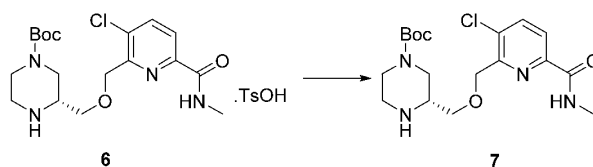


10

在压力瓶中，化合物 **5** (38.8 g, 92.22 mmol, 1.0 eq.)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (194 mL, 5 V) 和甲醇 (194 mL, 5 V)，加入醋酸钨(104 mg, 0.461 mmol, 0.005 eq.)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(256 mg, 0.461mmol, 0.005 eq.)、醋酸钠(15.13 g, 184.4 mmol, 2.0 eq.) 和 30%甲胺乙醇溶液，一氧化碳条件下于 90~100℃搅拌至反应结束。加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取，有机相中加入 4-甲基苯磺酸一水合物，搅拌过滤，干燥，得 44.80g 化合物 **6**，收率 85%，纯度 98.3%。

15

实施例5 (R)-3-(((3-氯-6-(甲胺甲酰基)吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (化合物**7**) 的制备

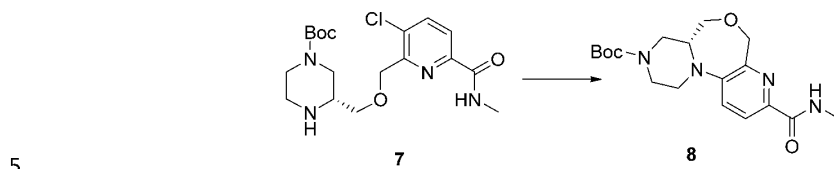


20

在烧瓶中，加入化合物 **6** (26.0 g, 45.53 mmol, 1.0 eq.) 和乙酸乙酯 (130 mL, 5 V)，搅拌均匀，分批加入饱和碳酸氢钠 (78 mL, 3 V)，溶解澄清，分出

有机相，浓缩，得到 17.6 g 化合物 7，收率 96.92%，纯度 96.7%。

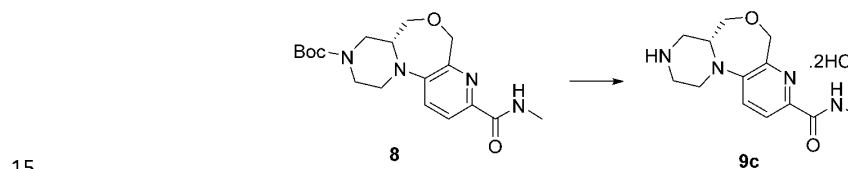
实施例6 (R)-9-(甲胺甲酰基)-1,2,4a,5-四氢-7H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,2-e][1,4] 氧氮杂卓-3(4H)-甲酸叔丁酯（化合物8）的制备



在三口烧瓶中，加入化合物 7（17.6 g，44.12 mmol，1.0 eq.）、三（二亚苄基丙酮）二钯（1.21 g，1.32 mmol，0.03 eq.）、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯（1.24 g，2.66 mol，0.06 eq.）、碳酸铯（17.25 g，52.94 mmol，1.2 eq.）和二氧六环（141 mL，8 V），置换氮气三次，100~110°C 搅拌至反应结束。加入乙酸乙酯和水，分出有机相，有机相中加入硅基金属消除剂 MS001，搅拌过滤，浓缩，得到 19.74g 化合物 8，纯度 95.65%，直接用于下一步反应。

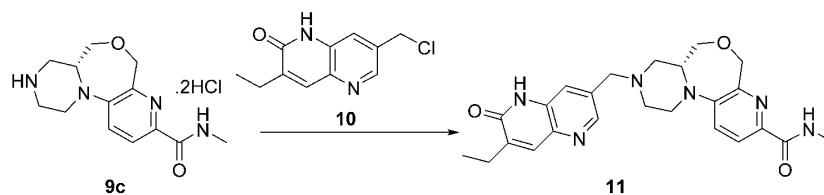
10

实施例7 (R)-N-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢-7H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,2-e][1,4] 氧氮杂卓-9-甲酰胺二盐酸盐（化合物9c）的制备



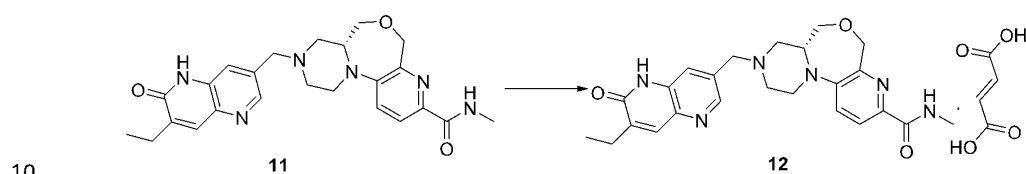
在烧瓶中，加入化合物 8 粗品（19.74g）和甲醇（127 mL，6.5 V），搅拌溶解，滴入 4N HCl/二氧六环室温搅拌至反应结束。浓缩得到 13.85g 化合物 9c，两步收率 93.6%，纯度 98.48%。

实施例8 (R)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢-7H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,2-e][1,4] 氧氮杂卓-9-甲酰胺（化合物11）的制备



在烧瓶中，加入化合物 **9c** (13.0 g, 38.78 mmol, 1.0 eq.)、化合物 **10** (8.63 g, 38.76 mmol, 1.0 eq.)、碘化钠 (581 mg, 3.88 mmol, 0.1 eq.)、N,N-二甲基甲酰胺 (43 mL, 5 V) 和 N,N-二异丙基乙胺 (27.55 g, 213.16 mmol, 5.5 eq.)，50~60°C 搅拌，至反应结束。加入水，过滤，干燥，得到 16.08 g 化合物 **11**，收率 92.4%，
5 纯度 97.75%。

实施例9 (R)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢-7H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,2-e][1,4] 氧氮杂卓-9-甲酰胺富马酸盐 (化合物**12**) 的制备

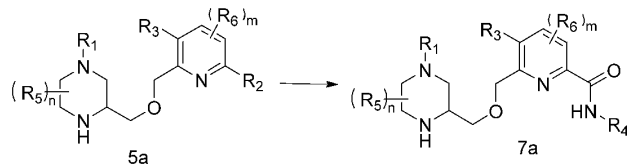


在烧瓶中，加入化合物 **11** (15.48 g, 34.51 mmol, 1.0 eq.)、富马酸 (4.4 g, 37.91 mmol, 1.1 eq.)、乙醇 (464 mL, 30 V) 和水 (46 mL, 3 V)，85~95°C 搅拌至溶解澄清，趁热过滤，滤液室温搅拌析出固体过滤，干燥，得到 16.60g 化合物 **12** 收率 85.2%，纯度 99.22%，手性纯度 100%。

15

权利要求书:

1. 一种如式 7a 所示化合物或其可药用盐的制备方法, 其包括如式 5a 所示化合物或其可药用盐在一氧化碳、钯催化剂和 R_4-NH_2 存在条件下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐,



其中, R_1 为氨基保护基;

10 R_2 选自卤素;

R_3 选自卤素;

R_4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

每个 R_5 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、氧代基;

15 每个 R_6 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基;

n 选自 0-6 的整数;

m 选自 0-2 的整数。

- 20 2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 所述钯催化剂选自二价钯催化剂, 优选钯催化剂选自醋酸钯、二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯、三氟乙酸钯、新戊酸钯、四(三苯基膦)钯、双(三苯基膦)氯化钯、双(苯腈)氯化钯、双(乙腈)氯化钯。

- 25 3. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中所述如式 5a 所示化合物与钯催化剂的摩尔比为 1:0.1~1:0.0001; 优选 1:0.01~1:0.0005; 更优选 1:0.01~1:0.001, 最优选为 1:0.005。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 如式 5a 所示化合物或其可药用盐

在膦配体的存在下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其中, 所述膦配体选自三苯基膦、三(邻甲基苯基)膦、三叔丁基膦、三环己基膦、2-(二环己基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦)联苯、2-双环己基膦-2'-甲基联苯、2-(二叔丁基膦)-2'-甲基联苯、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、双(2-二苯基膦苯基)醚、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦)联苯、2-二环己基膦-2'-(N,N-二甲胺)联苯、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯、2-(二叔丁基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三异丙基-1,1'-双苯基、二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦、[(4-(N,N-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦、2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基联苯、1,2-双(二苯基)乙烷、1,3-双(二苯基)丙烷、1,4-双(二苯基)丁烷, 优选膦配体选为 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。

6. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其中, 所述如式 5a 所示化合物与膦配体的摩尔比为 1:0.1~1:0.0001; 优选 1:0.01~1:0.0005; 更优选 1:0.01~1:0.001; 最优选为 1:0.005。

7. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 如式 5a 所示化合物或其可药用盐在碱的存在下反应得到如式 7a 所示化合物或其可药用盐。

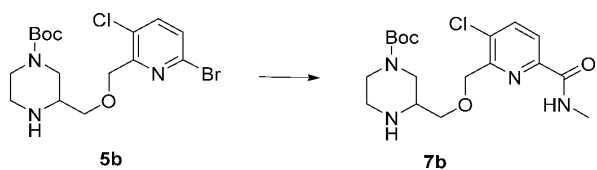
8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其中, 所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、醋酸钠或吡啶。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其中, 所述如式 5a 所示化合物与碱的摩尔比为 1:5~1:0.5, 优选为 1:5~1:1, 更优选为最优选为 1:2。

10. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 所述 R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、羟代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基, 优选所述 R₄ 选自甲基、乙基、丙基、丁基、羟代甲基、羟代乙基、羟代丙基、羟代丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基。

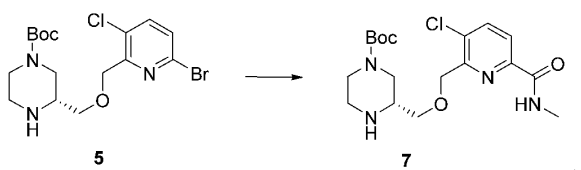
11. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, R_1 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基酰基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基磺酰基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基磺酰基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基羰基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基氧基羰基、取代或未取代的 $C_7\sim C_{12}$ 苄基, 优选 R_1 选自甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧基羰基 (Cbz)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、对甲氧基苄基 (PMB) 或苄基 (Bn), 更优选 R_1 为叔丁氧羰基 (Boc)。

12. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其包括将如式 5b 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 7b 所示化合物或其可药用盐，

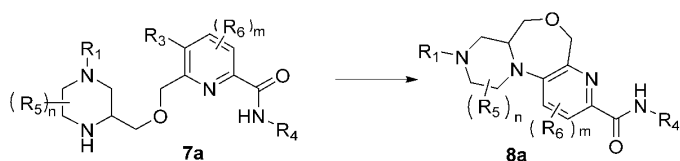


10

13. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其包括将如式 5 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 7 所示化合物或其可药用盐,



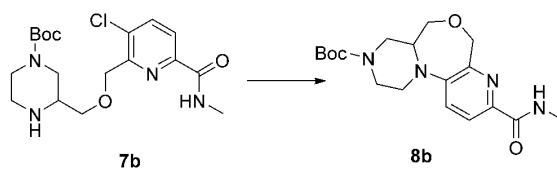
15 14. 一种如式 8a 所示化合物或其可药用盐的制备方法, 其中, 包含权利要求 1 所述的制备如式 7a 所示化合物或其可药用盐的制备方法,



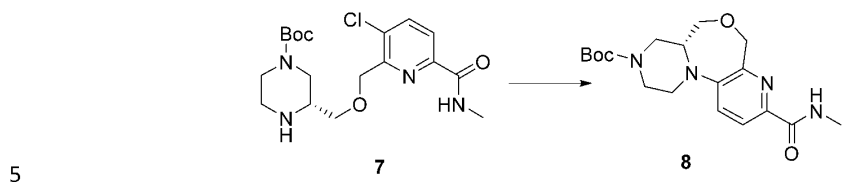
其中, R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 、 m 如权 1 中所定义。

20

15. 根据权利要求 14 所述的制备方法, 其包括: 将如式 7b 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 8b 所示化合物或其可药用盐,



16. 根据权利要求 14 所述的制备方法, 其包括将式 7 所示化合物或其可药用盐反应得到如式 8 所示化合物或其可药用盐,

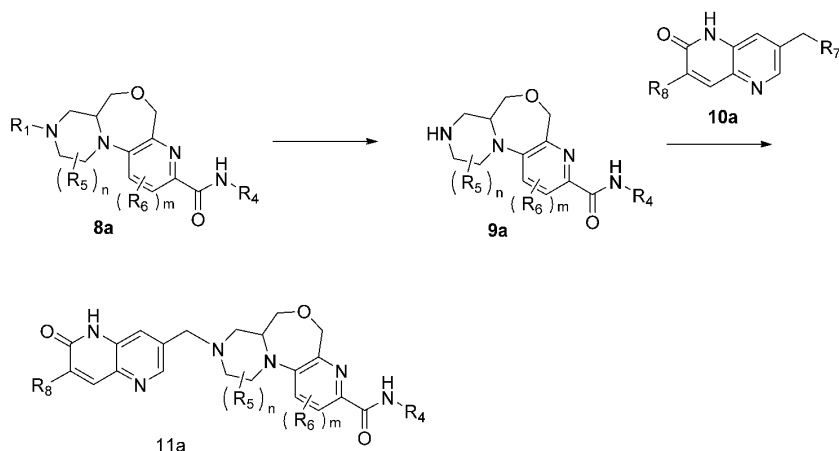


5

17. 一种如式 11a 所示化合物或其可药用盐的制备方法, 其包括

- (1) 根据权利要求 14 所述的制备方法制得如 8a 所示的化合物或其可药用盐;
- (2) 使用如式 8a 所示化合物或其可药用盐制备如式 11a 所示化合物或其可

10 药用盐;



其中, R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 、 m 如权 1 中所定义;

R_7 选自卤素;

R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基, 优选所述 R_8 选自甲基、
15 乙基、丙基、丁基、羟代甲基、羟代乙基、羟代丙基、羟代丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基。

18. 一种如式 11 所示化合物或其可药用盐的制备方法, 其包括

- (1) 根据权利要求 16 所述的制备方法制得如 8 所示的化合物或其可药用盐；
- (2) 使用如式 8 所示化合物或其可药用盐制备如式 11 所示化合物或其可药用盐；

