

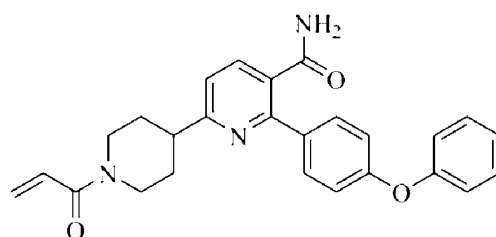
奥布替尼的制备方法及其中间体化合物

技术领域

本发明涉及有机化合物合成领域，具体而言，本发明涉及奥布替尼，即 6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(苯氧基苯基)吡啶-3-甲酰胺的制备方法及其中间体化合物。

背景技术

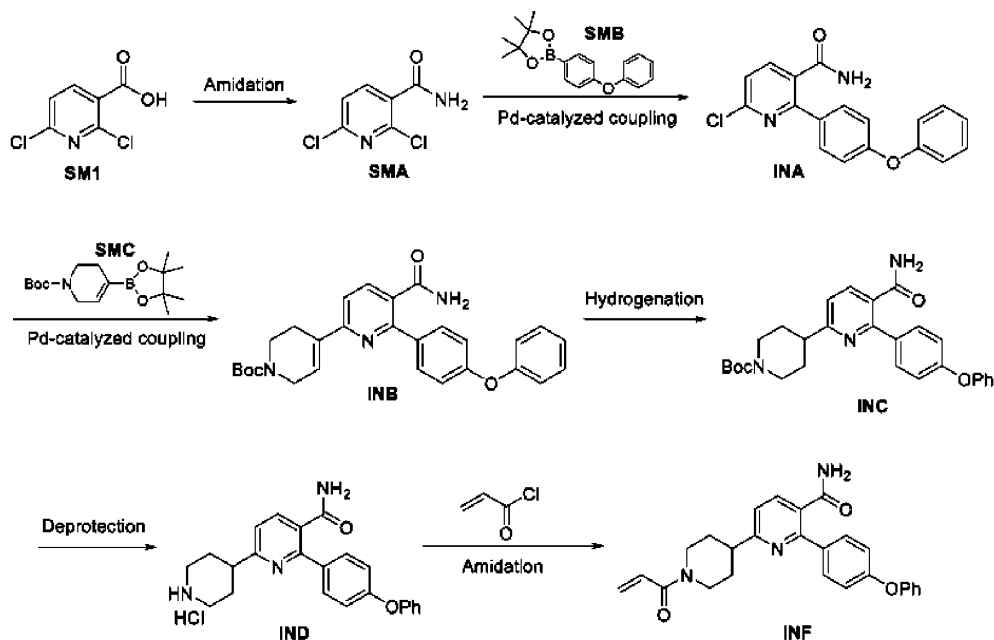
奥布替尼，即式(V)的 6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(苯氧基苯基)吡啶-3-甲酰胺，是由诺诚健华公司开发的一种 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂，可用于治疗癌症、炎症和自身免疫疾病(参见 WO2015/048662)。



(V)

奥布替尼的制备方法目前已有一些报道。WO2015/048662 公开了化合物 V 的小批量制备方法，其中需要多次使用钯催化的 Suzuki 偶联反应将哌啶基团和苯氧基苯基基团分别连接到吡啶基团上，从而构建式(V)化合物。

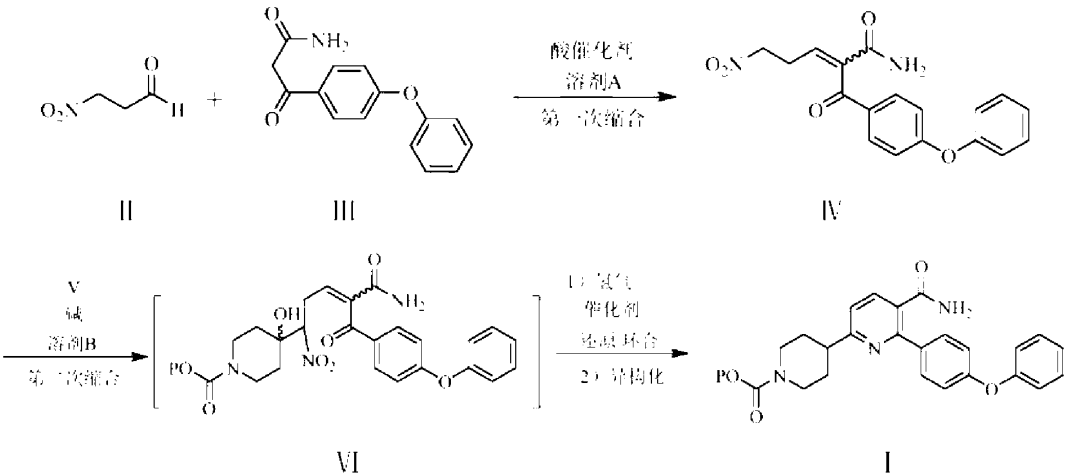
WO2020/173407 同样公开了通过钯催化的偶联反应大批量制备化合物 V 的方法，其合成路线如下：



但是，以上合成路线不仅需要多次使用价格昂贵且对环境不友好的 Pd 催化剂，

并且需要经历 Pd 催化的加压氢化反应，属于危化工艺，对设备要求较高，同时，反应路线长，且反应步骤复杂，导致较高的生产成本和产生较多的工业三废，因此需要进一步的改进。

中国专利申请 CN113563305 也报道了一种合成方法，其不仅需要两次缩合反应，并且需要经历 Pd 催化的氢化还原，将分子内携带的硝基转化为氨基，然后再自身环合并发生异构化，得到奥布替尼的中间体 I。该方法仍然需要使用价格昂贵且对环境不友好的 Pd 催化剂，而且反应步骤复杂，同时，自身环合反应在不同温度下可能产生不同的副产物，影响产品纯度。



因此，本领域仍然需要一种操作简单、原料廉价、适合工业化大批量生产奥布替尼的合成方法。

为了克服现有技术存在的缺点与不足，本发明提供了一种新的奥布替尼的合成方法。该方法具有操作便利，原料廉价易得，产物收率高，中间体纯度高等特点，不仅能够将整体生产成本降低至现有方法的 10% 左右，而且避免使用 Pd 等重金属，对环境友好，且易于进行工业化规模生产。

发明内容

定义

在本发明中，下列术语具有以下所述的含义：

单独或与其他基团组合的术语“烷基”表示由碳和氢原子组成的直链或支链的单价饱和烃基团。“C₁-C₆ 烷基”表示具有 1 至 6 个碳原子的支链或直链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。

单独或与其他基团组合的术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的包含至少一个双键的直链或支链的不饱和烃基团。烯基可以具有 2-8 个，例如 2 至 6 个、2 至 5 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子。例如，术语“C₂-C₆ 烯基”指具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

单独或与其他基团组合的术语“烷氧基”或“烯氧基”指基团 R^x-O-，其中 R^x 为

如上所定义的烷基或烯基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基、异丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基)、戊氧基(包括正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基)、己氧基(包括正己氧基、异己氧基)等。烯氧基的代表性实例包括但不限于烯丙氧基。

单独或与其他基团组合的术语“羰基”是指基团-C(=O)-。

术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

术语“卤代烷基”表示被一个或多个卤素取代的如上所述的烷基，优选卤代 C₁-C₆ 烷基，例如三氟甲基。

术语“环烷基”是指具有指定环原子数的单环、稠合多环、桥接多环或螺环非芳族饱和单价烃环结构。环烷基可具有 3 至 12 个碳原子(即 C₃-C₁₂ 环烷基)，例如 3 至 10 个，3 至 8 个，3 至 7 个，3 至 6 个，或 5 至 6 个碳原子。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

术语“芳基”是指通过从芳族环系统中的单个碳原子上移除一个氢原子而衍生的单价芳族烃基。具体地，芳基是指具有指定环原子数的单环或稠合多环芳族环结构。例如，芳基包括含有 6 至 14 个、例如 6 至 10 个、优选 6 个环原子的基团。芳基实例包括 C₆₋₁₄ 芳基或 C₆₋₁₀ 芳基，例如苯基、萘基或茚基。

术语“芳烷基”是指被如上所述的芳基取代的如上所述的烷基，例如 C₆-C₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基，例如苄基。

术语“杂芳基”是指包括一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立地选自 O、N 和 S 的杂原子及指定环原子数的单环或稠合多环的芳族环结构，或其 N-氧化物，或其 S-氧化物或 S-二氧化物。具体地，该芳族环结构可具有 5 至 10 个环成员。杂芳基可为例如 5-6 元单环、或由稠合的两个 6 元环、稠合的两个 5 元环、稠合的 6 元环和 5 元环、或稠合的 5 元环和 4 元环形成的稠合双环结构。杂芳基环通常将含有至多 4 个杂原子、更通常至多 3 个杂原子、更通常至多 2 个、例如单个独立地选自 O、N 及 S 的杂原子，其中 N 和 S 可以是氧化状态如 N 氧化物、S=O 或 S(O)₂。在一个实施方案中，杂芳基环含有至少一个环氮原子、至少一个环硫原子或至少一个环氧原子。例如，杂芳基可以是包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的稠合环，例如苯并咪唑、苯并噻吩、吡啶、苯并咪唑、吡唑、苯并三唑、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶、咪唑并[4,5-b]吡啶、咪唑并[4,5-c]吡啶、吡唑并[4,3-d]吡啶、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[3,4-c]吡啶、吡唑并[3,4-b]吡啶、异吡唑、嘌呤、中氮茚、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吡咯并[1,2-b]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、5H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、酞嗪、1,6-萘啶、1,7-萘啶、1,8-萘啶、1,5-萘啶、2,6-萘啶、2,7-萘啶、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[2,3-b]吡啶、吡啶并[3,4-b]吡啶、嘧啶并[5,4-d]嘧啶、吡啶并[2,3-b]吡啶和嘧

啶并[4,5-d]嘧啶。例如，杂芳基可以是包含 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基。适合的 5 元单环杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基及四唑基；适合的 6 元单环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基及三嗪基。杂芳基中与化合物其余部分连接的原子可以是碳原子，也可以是杂原子，只要化学上可行即可。

术语“杂环基”是指包括一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立地选自 O、N 和 S 的杂原子及指定环原子数的单环、稠合多环、螺环或桥接多环的非芳族饱和和环结构，或其 N-氧化物，或其 S-氧化物或 S-二氧化物。杂环基可具有 3 至 12 个环成员(可称为 3-12 元杂环烷基)，例如 3 至 10 个环成员，3 至 8 个环成员，3 至 7 个环成员，4 至 8 个环成员、4 至 7 个环成员、4 至 6 个环成员、5 至 6 个环成员。杂环基通常含有至多 4 个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子。适合的杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、吡咯烷基(例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及 3-吡咯烷基)、四氢呋喃基(例如 1-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基及 3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如 1-四氢噻吩基、2-四氢噻吩基及 3-四氢噻吩基)、哌啶基(例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及 4-哌啶基)、四氢吡喃基(例如 4-四氢吡喃基)、四氢噻喃基(例如 4-四氢噻喃基)、吗啉基(例如吗啉代)、硫吗啉基、二噁烷基、哌嗪基或氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基例如 1,4-二氮杂环庚基、3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚基或 3-氮杂-双环[3.2.1]辛基。杂环基中与化合物其余部分连接的原子可以是碳原子，也可以是杂原子，只要化学上可行即可。

术语“杂环基”还包括含有至少一个(例如 1、2 或 3 个)双键的如上所定义的“杂环基”，例如吡咯啉基(例如 1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、4-吡咯啉基或 5-吡咯啉基)、二氢呋喃基(例如 1-二氢呋喃基、2-二氢呋喃基、3-二氢呋喃基、4-二氢呋喃基或 5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如 1-二氢噻吩基、2-二氢噻吩基、3-二氢噻吩基或 4-二氢噻吩基)、四氢吡啶基(例如 1-、2-、3-、4-、5-或 6-四氢吡啶基)、四氢吡喃基(例如 4-四氢吡喃基)或四氢噻喃基(例如 4-四氢噻喃基)。

术语“酰基”是指基团 $R^y-C(=O)-$ ，其中 R^y 为如上所定义的烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基。

术语“取代或未取代的”是指该基团可以是未取代的或被一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 或更多个)取代基所取代，其中所述的取代基可以相同或不同。

“取代或未取代的 C_{1-6} 烷基”、“取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基”、“取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基”、“取代或未取代的 C_5-C_{10} 杂芳基”、“取代或未取代的 3-12 元杂环基”、“取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基- C_{1-6} 烷基”、“取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基- C_{1-6} 烷基”、“取代或未取代的 C_5-C_{10} 杂芳基- C_{1-6} 烷基”、或“取代或未取代的 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基”分别是指任选地被如上所述的烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、氰基、羟基和/或氨基所取代的如上所述的烷基、环烷基、芳基、杂

芳基、杂环基、环烷基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基。它们的实例包括但不限于 2-羟基-乙基、2-氨基-乙基、3-羟基丙基、4-羟基-丁基、甲基环己基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-丙基苄基、4-甲基苄基、3-氯-丙基、4-氯-苄基、4-硝基-苄基等。

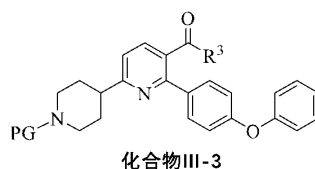
术语“C₁-C₄醇”是指具有 1-4 个碳原子的醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇。

术语“约”在与数值联合使用时表示涵盖具有比指定数值小 10% 的下限和比指定数值大 10% 的上限的范围内的所有数值。

实施方案

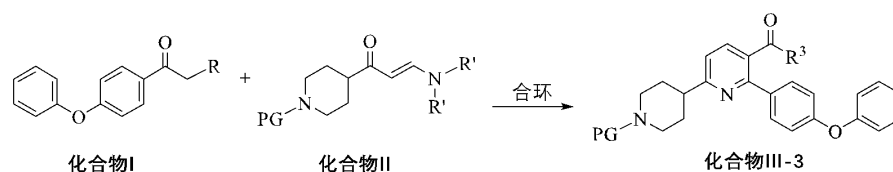
本发明的目的是提供一种新的式(V)化合物的制备方法。该方法具有路线简单，原材料廉价易得，条件温和，产物收率高，中间体纯度高等特点，能够大幅降低生产成本，对环境友好，且易于进行工业化生产。

第一方面，本发明提供一种制备式(III-3)化合物的方法，



该方法包括：

(a) 将式(I)化合物、式(II)化合物与氨或铵盐在酸存在下发生环合反应，得到式(III-3)化合物，



其中

R 为-CN、-C(O)NH₂、-C(O)N(R¹)₂ 或 -C(O)OR²，

R³ 为-NH₂、-N(R¹)₂ 或 -OR²，

PG 为氨基保护基，例如酰基、烷基、芳烷基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基，优选叔丁氧羰基；

R'各自独立地为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，或 R'与它们所连接的 N 原子形成取代或未取代的 3-8 元杂环基；

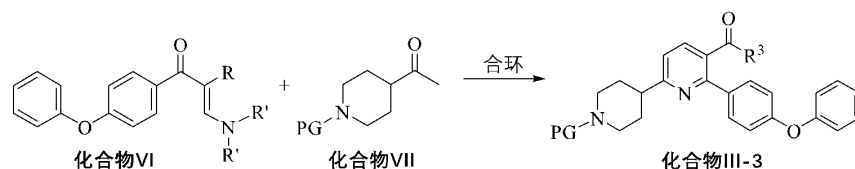
R¹各自独立地为 H 或氨基保护基，例如酰基、烷基、芳烷基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基，优选叔丁氧羰基；条件是连接在同一个 N 原子上的两个 R¹不同时为氢；且

R²各自独立地为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₅₋₁₀ 杂芳基、取代或未取代的 3-12 元杂

环基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₅-C₁₀ 杂芳基-C₁₋₆ 烷基、或取代或未取代的 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基；

或者

(b) 将式(VI)化合物、式(VII)化合物与氨或铵盐在酸存在下发生环合反应，得到式(III-3)化合物，



其中 R、R¹、R²、R³、PG 和 R' 如上文所定义。

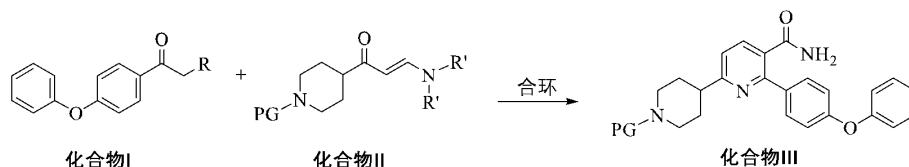
在一个实施方案中，本发明提供一种制备式(III)化合物的方法，



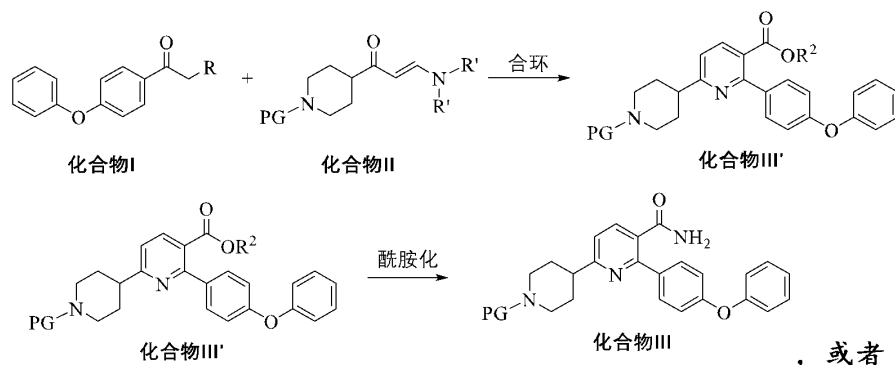
该方法包括：

(A) 首先进行如上所述的步骤(a)的环合反应，随后：

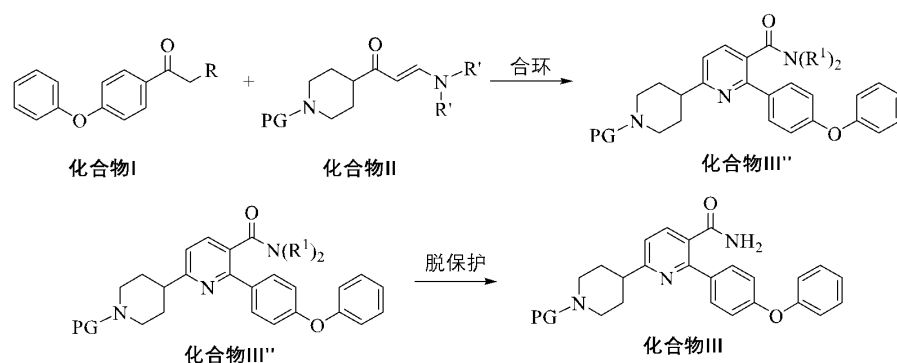
(A1) 当 R 为-CN 或-C(O)NH₂ 时，环合反应直接得到式(III)化合物，所述式(III)化合物对应于其中 R³ 为-NH₂ 的式(III-3)化合物，



(A2) 当 R 为-C(O)OR² 时，在环合反应后，得到的酯中间体 III' 可通过与酰胺化试剂反应发生氨酯交换得到式(III)化合物，或者酯中间体 III' 先在碱溶液中水解酯为酸，再与氨或铵盐缩合得到式(III)化合物，



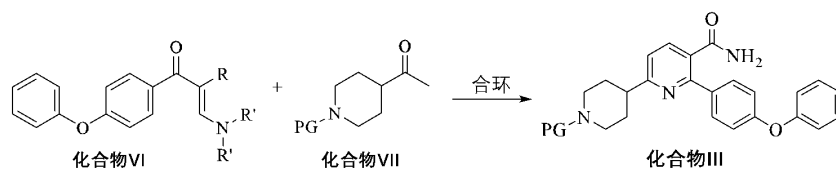
(A3) 当 R 为-C(O)N(R¹)₂ 时，在环合反应后，化合物 III' 经脱保护反应转化为式(III)化合物，



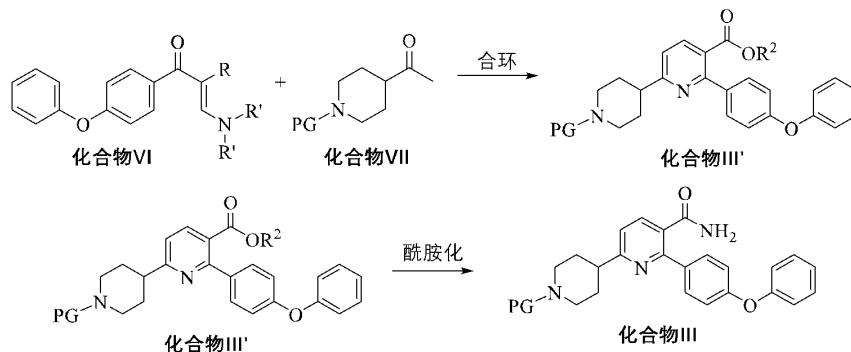
其中 R、R¹、R²、R³、PG 和 R' 如上文所定义；或者

(B) 首先进行如上所述的步骤(b)的环合反应，随后：

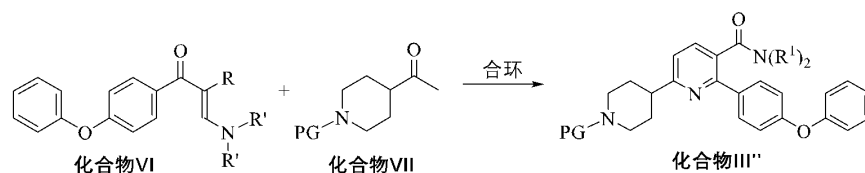
(B1) 当 R 为 -CN 或 -C(O)NH₂ 时，环合反应直接得到式(III)化合物，所述式(III)化合物对应于其中 R³ 为 -NH₂ 的式(III-3)化合物，

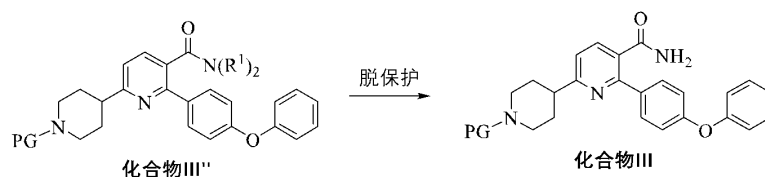


(B2) 当 R 为 -C(O)OR² 时，在环合反应后，得到的酯中间体 III' 可通过与酰胺化试剂反应发生氨酯交换得到式(III)化合物，或者酯中间体 III' 先在碱溶液中水解酯为酸，再与氨或铵盐缩合得到式(III)化合物，



(B3) 当 R 为 -C(O)N(R¹)₂ 时，在环合反应后，化合物 III'' 经脱保护反应转化为式(III)化合物，





其中 R、R¹、R²、R³、PG 和 R' 如上文所定义。

在一个优选的实施方案中，所述铵盐包括与无机酸或有机酸形成的铵盐，例如甲铵、乙铵、草铵、氯化铵、硫酸铵、硝酸铵、甲磺铵、三氟乙铵等。

在一个优选的实施方案中，所述的酸包括有机酸和无机酸，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、草酸、对甲苯磺酸等。

在一个优选的实施方案中，化合物 I、化合物 II、氨或铵盐和酸在单一有机溶剂或者混合溶剂中反应生成化合物 III。

在另一个优选的实施方案中，化合物 VI、化合物 VII、氨或铵盐和酸在单一有机溶剂或者混合溶剂中反应生成化合物 III。

所述反应溶剂选自常用有机溶剂，例如甲醇、乙醇、三氟乙醇、正丙醇、异丙醇、六氟异丙醇、正丁醇、乙腈、四氢呋喃、甲苯，或者它们的任意两种或者更多种的混合溶剂。

反应温度为 40 至 120°C，优选 60°C 至 90°C，例如 60°C 至 75°C、或 75°C 至 90°C，更优选 75°C。

铵盐/酸的摩尔比例为 0.80/1.00 至 1.20/0.80，优选 0.95/1.00、1.00/1.05、1.00/1.15，更优选 1.00/1.05 或 1.00/1.15。反应时间通常为 10 至 24 小时。

在一个优选的实施方案中，针对 R 为 -C(O)OR² 时所述的酰胺化试剂包括氨或铵盐，例如氯化铵、甲铵、乙铵、草铵、硫酸铵、硝酸铵、甲磺铵、三氟乙铵等。

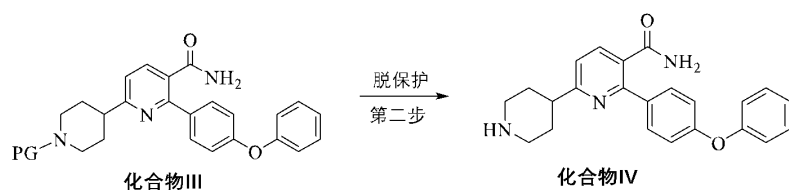
在一个优选的实施方案中，针对 R 为 -C(O)OR² 时所述的碱溶液包括碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或醇化物溶液，例如锂、钠、钾、钙的氢氧化物、碳酸盐、醇化物等，例如叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾。

在一个优选的实施方案中，针对 R 为 -C(O)N(R¹)₂ 时所述的氨基保护基的脱保护方法是本领域技术人员熟知的，例如参见 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green and Wuts, 1999, ISBN:9780471160199。

第二方面，本发明提供了一种制备式(V)化合物的方法，该方法包括：

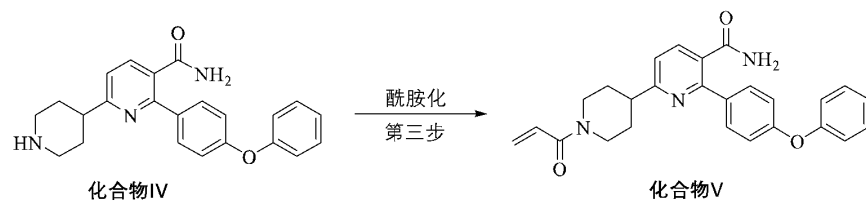
步骤 1：进行如上文所述的步骤(A)或(B)，得到式(III)化合物，

步骤 2：将式(III)化合物脱保护，得到式(IV)化合物，



和

步骤 3: 将式(IV)化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件消除 HCl, 从而得到式(V)化合物,

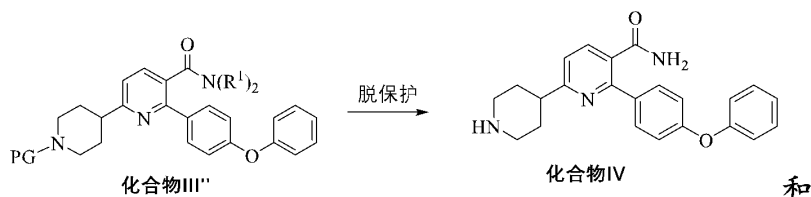


其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如上文所定义。

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种制备式(V)化合物的方法, 该方法包括:

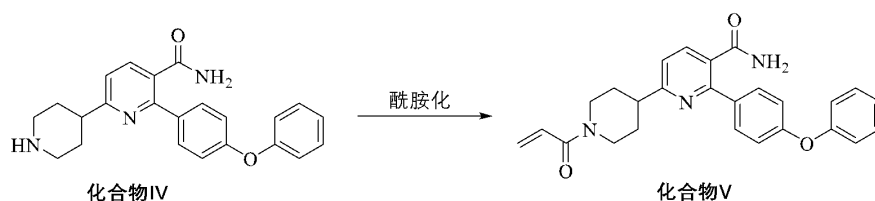
步骤 1: 进行如上文所述的步骤(A)或(B), 得到式(III'')化合物,

步骤 2: 将式(III'')化合物脱去 PG 和 R¹ 基团, 得到式(IV)化合物,



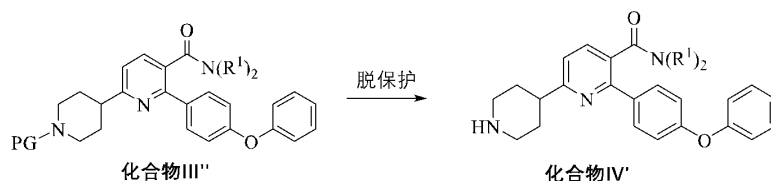
和

步骤 3: 将式(IV)化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V)化合物,

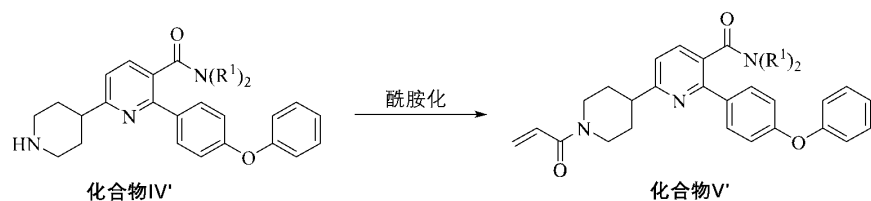


或者, 在步骤 1 之后, 进行步骤 2'、3' 和 4' 的反应,

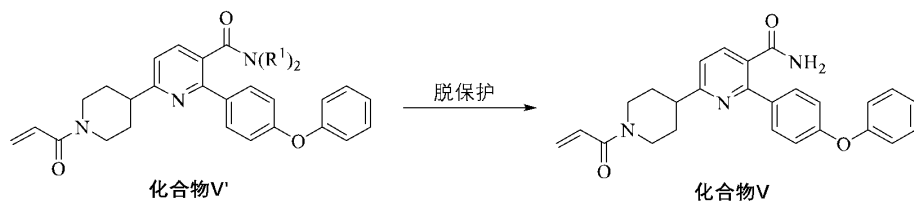
步骤 2': 将式(III'')化合物脱保护, 得到式(IV')化合物,



步骤 3': 将式(IV')化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V')化合物,



步骤 4': 将式(V')化合物脱去 R^1 得到式(V)化合物,

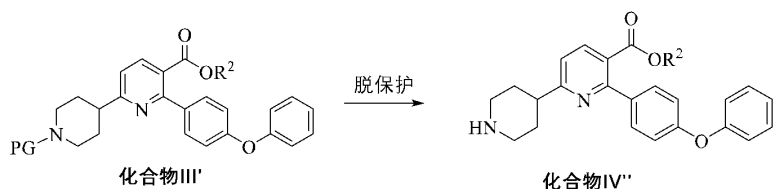


其中 R 、 R^1 、 R^2 、PG 和 R' 如上文所定义。

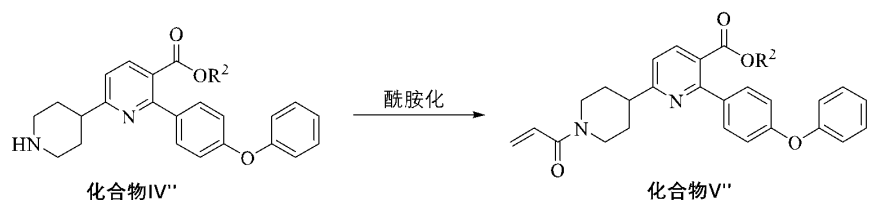
在另一个实施方案中, 本发明提供了一种制备式(V)化合物的方法, 该方法包括:

步骤 1'': 进行如上文所述的步骤(A)或(B), 得到式(III')化合物,

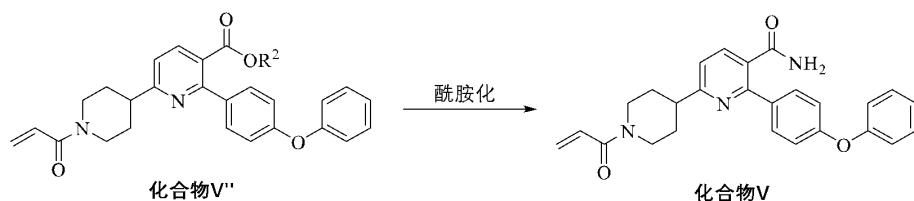
步骤 2'': 将式(III')化合物脱去 PG 基团, 得到式(IV'')化合物,



步骤 3'': 将式(IV'')化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V'')化合物,



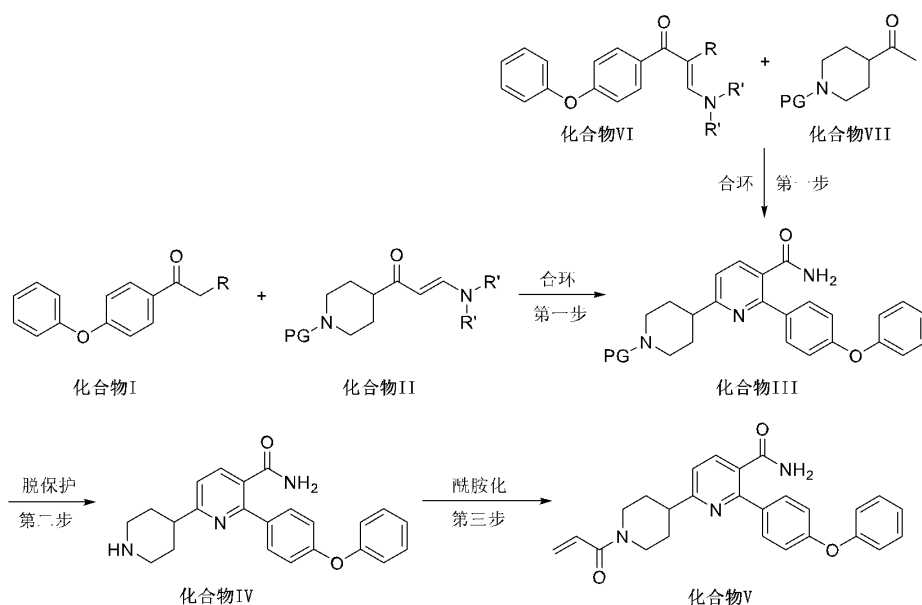
步骤 4'': 将式(V'')化合物的-OR²基团进行酰氯化, 转化为式(V)化合物,



其中 R 、 R^1 、 R^2 、PG 和 R' 如上文所定义。

在一个优选的实施方案中, 上述-OR²基团的酰氯化所用的酰氯化试剂包括氯或铵盐, 例如氯化铵、甲酸铵、乙酸铵、草酸铵、硫酸铵、硝酸铵、甲磺酸铵、三氟乙酸铵等。

在一个特别优选的实施方案中, 本发明涉及以下的式(V)化合物的制备方法:



其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如上文所定义，且

其中第一步、第二步和第三步的反应条件如上文的相应反应所定义。

在一个优选的实施方案中，当 PG 为叔丁氧羰基时，化合物 III 在盐酸溶液中脱保护，得到化合物 IV 的盐酸盐。

在另一个优选的实施方案中，当 PG 为苄基或苄氧羰基保护基时，化合物 III 通过钯催化剂氢化脱保护，得到化合物 IV；

在另一个优选的实施方案中，化合物 IV 或其盐酸盐与丙烯酰氯或 3-氯丙酰氯在碱性条件下反应，得到 6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(苯氧基苯基)吡啶-3-甲酰胺 (化合物 V)。

在一个更优选的实施方案中，在第二步中，当 PG 为 Boc 时，将盐酸气体或者含盐酸的有机溶液 (例如，盐酸在乙酸乙酯或 C₁-C₄ 醇例如乙醇中的溶液) 加入到化合物 III 的有机溶液中 (例如，化合物 III 在 C₁-C₄ 醇例如乙醇或二氯甲烷中的溶液)，或者将化合物 III 的有机溶液加入到盐酸的有机溶液中进行脱 Boc 反应得到化合物 IV 的盐酸盐。

在另一个更优选的实施方案中，在第二步中，当 PG 为 Boc 时，将盐酸气体、盐酸或者含盐酸的有机溶液 (例如，盐酸在乙酸乙酯或 C₁-C₄ 醇例如乙醇中的溶液) 加入到化合物 III 的有机溶液中 (例如，化合物 III 在 C₁-C₄ 醇例如乙醇、丙酮或二氯甲烷中的溶液)，或者将化合物 III 的有机溶液加入到盐酸的有机溶液中进行脱 Boc 反应得到化合物 IV 的盐酸盐。

在另一个更优选的实施方案中，在第二步中，当 PG 为苄基或者苄氧羰基时，在氢气下使用钯催化剂脱保护得到化合物 IV。钯催化剂包括钯碳、氢氧化钯碳、氯化钯、三苯基膦氯化钯、醋酸钯等。化合物 IV 生成后可以将盐酸溶液加入到 VI 中以生成化合物 IV 的盐酸盐。

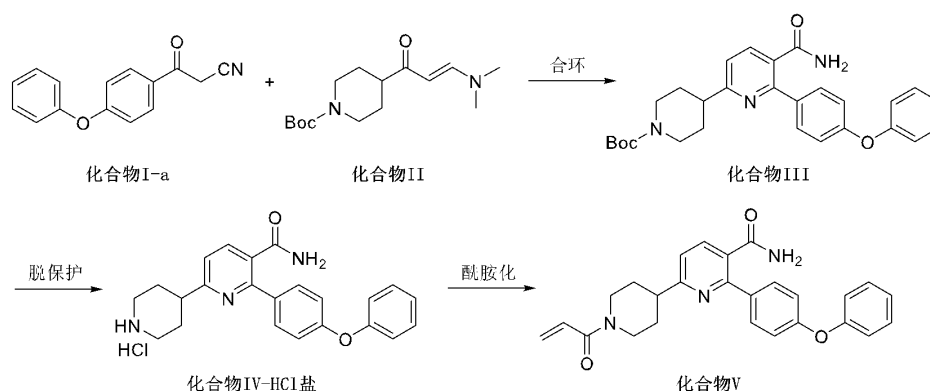
在另一个更优选的实施方案中，在第三步中，化合物 IV 或其盐酸盐、丙烯酰氯和碱在单一或混合溶剂中（pH 8 至 14）在低温（0 至 8°C）下反应生成化合物 V。溶剂可以是有机溶剂（例如 THF 或二氯甲烷），或有机溶剂与水的混合物。碱可以是碳酸氢盐、碳酸盐、磷酸盐、氢氧化物等无机盐。反应时间通常为 1 至 5 小时或 1 至 3 小时。

或者，在另一个更优选的实施方案中，在第三步中，化合物 IV 或其盐酸盐先与 3-氯丙酰氯在中等碱性强度的溶液（pH 10 至 12，例如碳酸盐溶液或磷酸盐溶液）中反应生成中间体，然后加入将 pH 增加至 14 的强碱性溶液（例如，DBU 或者氢氧化物溶液）以生成化合物 V。溶剂可以是含水或不含水的有机溶剂（例如 THF 或二氯甲烷）。

具体实施方式

实施例：

实施例 1-3 如方案 1 所示。



实施例 1. 制备化合物 III

往反应釜中依次加入化合物 I-a（8.00 g，33.7 mmol）、化合物 II（10.52 g，37.2 mmol）、乙酸铵（10.40 g，135 mmol）、乙醇（120 mL，15 v/v）和乙腈（120 mL，15 v/v），开启机械搅拌，加入甲烷磺酸（13.28 g，138 mmol）。加热至 80°C 保温反应约 24 h，降温至 30°C，减压浓缩至基本无馏分被收集。加入纯水（50.0 g，6.25 w/w）、甲苯（100 mL，12.5 v/v）和二氯甲烷（50 mL，12.5 v/v）萃取分液，有机相使用 5% 氯化钠水溶液（50.0 g，6.25 w/w）洗涤，分出有机相，加入正庚烷（100 mL，12.5 v/v），加热至 70°C 进行常压浓缩析晶，随后经 4.0 h 缓慢降温至 10°C，并在 10°C 下保温 2.0 h 后过滤，滤饼减压干燥后得化合物 III（10.00 g，收率 62.5%，纯度 98.9%）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 1.86 (br d, $J=10.76$ Hz, 2 H), 2.74 - 3.07 (m, 3 H), 4.08 (br d, $J=11.49$ Hz, 2 H), 6.99 - 7.12 (m, 4 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.29 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 3 H), 7.85 (s, 1

H)。

化合物 I-a 的制备方法参考文献 J. Am. Chem. Soc. 2011, 133(4), 774-776, 以 4-苯氧基苯甲酸 SM1 (购自上海毕得医药科技股份有限公司) 为原料, 经 2 步化学反应制备得该化合物。

化合物 II 的制备方法参考文献 Org. Lett. 2023, 25(25), 4688-4693, 以 1-叔丁氧羰基-4-乙酰基吡啶 (VII) (购自上海毕得医药科技股份有限公司) 为原料, 经 1 步化学反应制备得该化合物。

实施例 2. 制备化合物 IV 的盐酸盐

往反应釜中加入化合物 III (8.00 g, 16.9 mmol) 和二氯甲烷 (40 mL, 5 v/v), 开启机械搅拌, 得到澄清溶液, 转入滴液瓶中。往反应釜中加入盐酸的乙醇溶液 (40 mL, 30 wt%, 5 v/v) 和无水乙醇 (40 mL, 5 v/v), 降温至 0°C, 将滴液瓶中的溶液约 1 小时内滴入反应釜中, 加热至 30°C 下保温反应约 12 小时。将反应釜减压浓缩至基本无馏分被收集, 依次加入甲醇 (60 mL, 7.5 v/v) 和乙酸乙酯 (60 mL, 7.5 v/v), 于 10°C 析晶。10°C 下保温 2.0 h 后过滤, 滤饼减压干燥后得化合物 IV 的盐酸盐 (6.92 g, 收率 94%, 纯度 99.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.98 - 2.15 (m, 4 H), 2.93 - 3.07 (m, 2 H), 3.12 (tt, *J*=10.21, 5.07 Hz, 1 H), 3.35 (br d, *J*=12.47 Hz, 2 H), 7.00 - 7.13 (m, 4 H), 7.14 - 7.26 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.99 (br d, *J*=10.03 Hz, 1 H), 9.35 (br d, *J*=10.51 Hz, 1 H)。

实施例 2'. 制备化合物 IV 的盐酸盐

往反应釜中加入化合物 III (8.00 g, 16.9 mmol) 和丙酮 (80 mL, 10 v/v), 开启搅拌, 往反应釜中加入浓盐酸 (9.20 g, 36-38 wt%, 1.15 w/w), 控制反应釜内温 20-30°C 下反应约 8 小时。加入丙酮 (80 mL, 10 v/v), 于 25°C 下保温搅拌 2 小时。过滤, 滤饼用丙酮淋洗 (32 mL, 4 v/v), 经干燥后得化合物 IV 的盐酸盐 (6.92 g, 收率 94%, 纯度 99.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.98 - 2.15 (m, 4 H), 2.93 - 3.07 (m, 2 H), 3.12 (tt, *J*=10.21, 5.07 Hz, 1 H), 3.35 (br d, *J*=12.47 Hz, 2 H), 7.00 - 7.13 (m, 4 H), 7.14 - 7.26 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.99 (br d, *J*=10.03 Hz, 1 H), 9.35 (br d, *J*=10.51 Hz, 1 H)。

实施例 3. 制备化合物 V

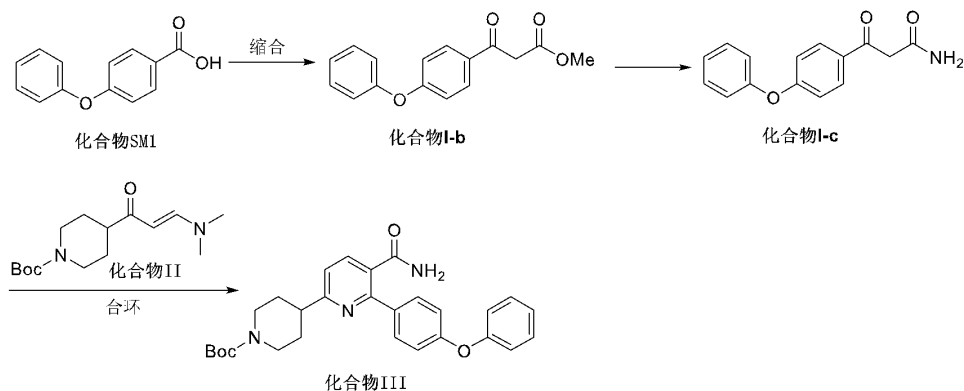
往反应釜中加入化合物 IV 的盐酸盐 (4.00 g, 9.76 mmol)、四氢呋喃 (64 mL, 16 v/v) 和纯水 (64 mL, 16 v/v)。开启机械搅拌, 分批加入碳酸氢钠 (4.76 g, 56.7 mmol)。降温至 0°C, 往反应釜中加入预配置的 3-氯丙酰氯 (2.88 g, 22.7 mmol), 滴毕, 0°C 下保温反应约 2 小时。升温至 15°C, 加入纯水 (50 mL, 12.5 v/v), 于

20°C析晶。20°C下保温 2.0 h 后过滤，将滤饼转入反应釜中，加入二氯甲烷（64 mL，16 v/v）和 DBU（3.71 g，24.4 mmol），加热至回流反应 6 h。降温至 20°C，加入 1 N 盐酸调节 pH 至 7，分相，有机相浓缩至干，加入四氢呋喃（64 mL，16 v/v）溶解。降温至 20°C，滴加入纯水（100 mL，25 v/v）析晶。20°C下保温 2.0 h 后过滤，滤饼减压干燥后得化合物 V（3.55 g，收率 85%，纯度 99.8%）。

实施例 3'. 制备化合物 V

往反应釜中加入化合物 IV 的盐酸盐（折合游离碱含量为 8.00 g，21.45 mmol）、四氢呋喃（128 mL，16 v/v）和纯水（117 mL，14.6 v/v）。开启机械搅拌，分批加入碳酸氢钠（9.52 g，113.30 mmol）。降温至 2°C，往反应釜中加入预配置的丙烯酰氯（4.08 g，42.45 mmol），滴毕，2°C下保温反应约 2 小时。升温至 20°C，滴加入纯水（93 mL，11.6 v/v），于 20°C析晶。20°C下保温 2.0 h 后过滤，将滤饼转入反应釜中，加入四氢呋喃（112 mL，14 v/v）和二丁基羟基甲苯(BHT, CAS No. 128-37-0)（72 mg，0.01%w/w），控温至 20°C，搅拌 1 h。滴加入纯水（231 mL，28.9 v/v），于 20°C析晶。20°C下保温 2.0 h 后过滤，25°C干燥得干品。将上述干品加入反应釜中，加入乙醇（56 mL，7 v/v）和 BHT（72 mg，0.005%w/w），升温至 73°C，梯度降温至 5°C析晶。5°C下保温 2.0 h 后过滤，滤饼减压干燥后得化合物 V（7.34 g，收率 80%，纯度 99.9%）。

实施例 4-5 如方案 2 所示。



方案 2

实施例 4. 制备化合物 I-c

往反应釜中加入 4-苯氧基苯甲酸 SM1（4.0 g，18.7 mmol）、甲苯（40 mL，10 v/v）、氯化亚砷（2.7 g，22.7 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（5 wt%，20 mg），于 60°C搅拌 4 h。降至室温，减压浓缩除去甲苯，加入甲苯（30 mL，7.5 v/v）带蒸一次，再加入二氯甲烷（30 mL，7.5 v/v）溶解酰氯浓缩物。往另一反应釜中加入丙二酸环亚异丙酯（2.7 g，18.7 mmol）、4-二甲氨基吡啶（2.8 g，22.9 mmol）和二氯甲烷（30 mL，7.5 v/v），降至 0°C，滴加上述制备的酰氯溶液，滴加完后升至室温，

搅拌 16 h。加入 2 N 盐酸溶液 (60 mL, 15 v/v) 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL, 12.5 v/v) 萃取。合并有机相, 依次用 2 N 盐酸溶液 (40 mL, 10 v/v) 和纯水 (50 mL, 12.5 v/v) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干得到 5.53 g 中间体化合物 I-b。

MS (ESI) m/z : 271.1 ($M+H^+$)

往反应釜加入 5.10 g 上述中间体化合物 I-b、甲醇 (15 mL, 7.5v/v) 和 7 N 氨的甲醇溶液 (25 mL, 10 v/v), 于 40°C 下搅拌 23 h。减压浓缩至干得粗品, 经纯化得化合物 I-c (2.7 g, 收率 56%)。

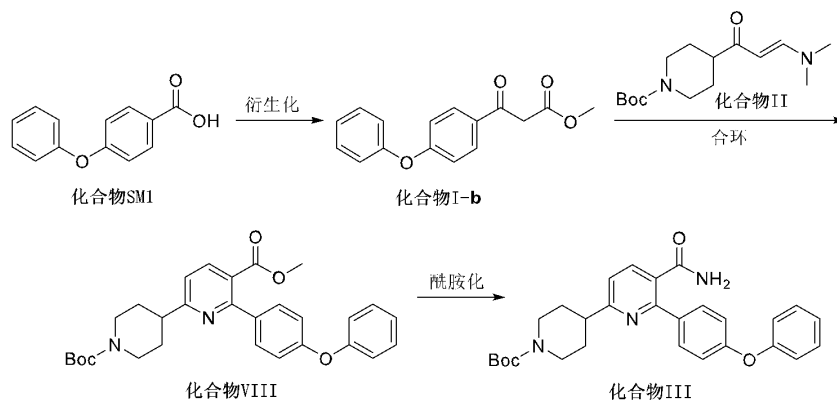
MS (ESI) m/z : 256.2 ($M+H^+$)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.32 (s, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 7.01 - 7.17 (m, 4 H), 7.18 - 7.31 (m, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.57 (br s, 0.6 H), 7.68 - 7.75 (m, 0.4 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H)。

实施例 5. 制备化合物 III

往反应釜中加入化合物 I-c (0.50 g, 2.0 mmol)、化合物 II (0.61 g, 2.2 mmol)、乙酸铵 (0.60 g, 7.9 mmol)、三氟乙醇 (15 mL, 30 v/v) 和乙酸 (0.11 g, 1.8 mmol), 升温至 80°C 搅拌 22 h。减压浓缩至干得粗品, 经纯化得化合物 III (0.6 g, 收率为 65%)。

实施例 6-8 如方案 3 所示。



方案 3

实施例 6. 制备化合物 I-b

往反应釜 A 中加入丙二酸单甲酯钾盐 (17.5 g, 112 mmol)、氯化镁 (10.7 g, 112 mmol) 和四氢呋喃 (120 mL, 16 v/v), 升温至 65°C 反应。在反应釜 B 中加入 4-苯氧基苯甲酸 SM1 (8.0 g, 37 mmol) 和四氢呋喃 (80 mL, 10 v/v), 分批加入 N,N' -羰基二咪唑 (7.3 g, 45 mmol), 于 40°C 下搅拌。反应 3 h 后, 将反应釜 A 中物料降温至 20°C, 将反应液 B 在 30 分钟内滴加到反应液 A 中, 室温搅拌 16 小时。加入 2 N 盐酸溶液 (80 mL, 10 v/v) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (100 mL, 12.5 v/v)

萃取。有机相经 5 wt% 碳酸氢钠溶液 (80 mL, 10 v/v) 洗涤, 减压浓缩至干得到化合物 I-b 粗品 (9.9 g, 收率 97.1%), 用于下步反应。

MS (ESI) m/z : 271.1 ($M+H^+$)

实施例 7. 制备化合物 VIII

在反应釜中加入化合物 I-b (5.7 g, 21 mmol)、化合物 II (6.57 g, 23.3 mmol)、乙酸铵 (6.5 g, 84 mmol)、三氟乙醇 (30 mL, 5 v/v) 和乙酸 (1.2 g, 20 mmol), 升温至 80°C 搅拌 22 h。降温至室温, 经减压浓缩除溶剂, 残留物中加入乙酸乙酯 (100 mL, 18 v/v) 和纯水 (40 mL, 7 v/v), 搅拌 15 分钟, 分液。有机相经纯水洗涤 (40 mL, 7 v/v), 减压浓缩至干得粗品。加入甲醇 (50 mL, 9 v/v), 升温至 60°C 搅拌 20 分钟, 缓慢降温至 15°C, 搅拌 1 h。过滤, 滤饼用甲醇 (15 mL, 3 v/v) 淋洗, 湿品经真空干燥得化合物 VIII (8.6 g, 收率 84%, 纯度 98.6%)。

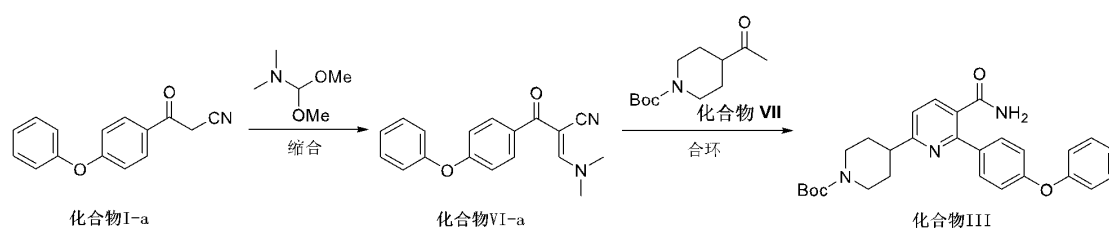
MS (ESI) m/z : 489.3 ($M+H^+$)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.88 (br d, $J=11.00$ Hz, 2 H), 2.85 (br s, 1 H), 2.97 (tt, $J=11.74, 3.55$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.07 (br d, $J=12.47$ Hz, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.38 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 8.05 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H)。

实施例 8. 制备化合物 III

往高压反应釜中加入化合物 VIII (2.6 g, 5.3 mmol) 和氨的甲醇溶液 (7 M, 20 mL, 8 v/v), 升温至 70°C 搅拌 8 h。降至室温, 经减压浓缩除溶剂, 往残留物中加入乙酸乙酯 (40 mL, 15 v/v) 和纯水 (20 mL, 7.5 v/v), 搅拌 15 分钟, 分液。有机相减压浓缩至干, 粗品经纯化得化合物 III (2.0 g, 收率 80%, 纯度 97.2%)。

实施例 9-10 如方案 4 所示。



方案 4

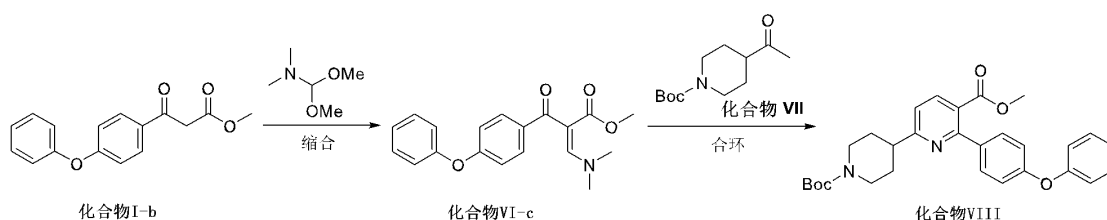
实施例 9. 制备化合物 VI-a

在反应釜中加入化合物 I-a (2.0 g, 8.4 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL, 10 v/v) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1.6 g, 13.4 mmol), 升温至 100°C 反应 2 h。降至室温, 反应液减压浓缩, 残留物中加入乙醇 (6 mL, 3 v/v), 室温搅拌 15 分钟。过滤, 滤饼用正己烷 (5 mL, 2.5 v/v) 淋洗, 经真空干燥得到化合物 VI-a (1.4 g, 收率 56.1%)。

实施例 10. 制备化合物 III

往反应瓶中加入化合物 VI-a (3.0 g, 10 mmol)、化合物 VII (2.6 g, 11 mmol)、叔丁醇钾 (2.3 g, 20 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL, 10 v/v), 于室温下搅拌 1 h。滴加乙酸调节 pH 至 7 左右, 再加入乙酸 (30 mL, 10 v/v) 和乙酸铵 (3.2 g, 41 mmol), 升温至 100°C 搅拌 12 h。降温至室温, 经减压浓缩至干, 残留物中加入乙酸乙酯 (50 mL, 17 v/v) 和纯水 (30 mL, 10 v/v), 搅拌 15 分钟, 分液。有机相经纯水洗 (30 mL, 10 v/v), 减压浓缩至干得粗品, 再经纯化得化合物 III (1.2 g, 收率 26%, 纯度 87.5%)。

实施例 11 如方案 5 所示。



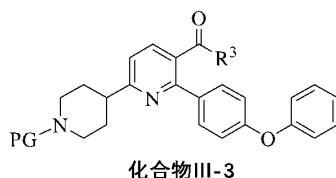
方案 5

往反应釜中加入化合物 I-b (1.0 g, 3.7 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL, 20 v/v) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (0.5 g, 4.2 mmol), 加热至 100°C 反应 2 h。降至室温, 反应液减压浓缩至干得化合物 VI-c 粗品 (0.64 g)。

往反应釜中加入化合物 VI-c (2.5 g, 7.7 mmol)、化合物 VII (1.9 g, 8.4 mmol)、叔丁醇钾 (1.7 g, 15 mmol) 和四氢呋喃 (25 mL, 10 v/v), 在室温下搅拌 1 h。滴加乙酸调节 pH 至 7 左右, 再加入乙酸 (20 mL, 8 v/v) 和乙酸铵 (2.4 g, 31 mmol), 升温至 100°C 搅拌 13 h。降温至室温, 经减压浓缩至干, 残留物中加入乙酸乙酯 (50 mL, 20 v/v) 和纯水 (30 mL, 12 v/v), 搅拌 15 分钟。分液, 有机相用纯水 (30 mL, 12 v/v) 洗, 减压浓缩至干得粗品, 经纯化得到化合物 VIII (2.6 g, 收率 68%, 纯度 98.1%)。

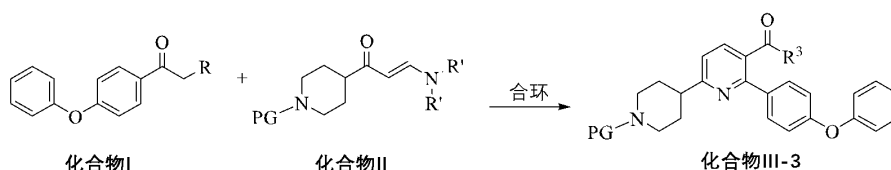
权利要求

1. 制备式(III-3)化合物的方法,



该方法包括:

(a) 将式(I)化合物、式(II)化合物与氨或铵盐在酸存在下发生环合反应, 得到式(III-3)化合物,



其中

R 为 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R^1)_2$ 或 $-C(O)OR^2$,

R^3 为 $-NH_2$ 、 $-N(R^1)_2$ 或 $-OR^2$,

PG 为氨基保护基, 例如酰基、烷基、芳烷基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, 例如苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基, 优选叔丁氧羰基;

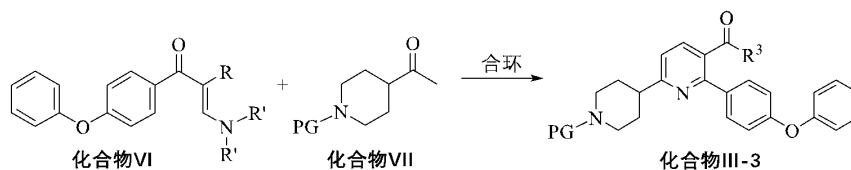
R' 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 或 R' 与它们所连接的 N 原子形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

R^1 各自独立地为 H 或氨基保护基, 例如酰基、烷基、芳烷基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, 例如苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基, 优选叔丁氧羰基; 条件是连接在同一个 N 原子上的两个 R^1 不同时为氢; 且

R^2 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_5-C_{10} 杂芳基、取代或未取代的 3-12 元杂环基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基- C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基- C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_5-C_{10} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、或取代或未取代的 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基;

或者

(b) 将式(VI)化合物、式(VII)化合物与氨或铵盐在酸存在下发生环合反应, 得到式(III-3)化合物,



其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 PG 和 R' 如上文所定义。

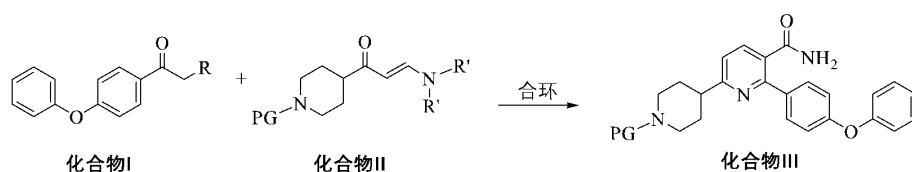
2. 根据权利要求1所述的方法, 其用于制备式(III)化合物,



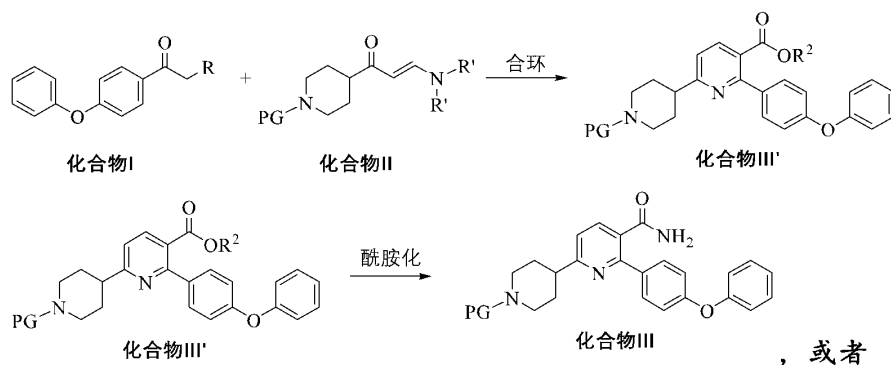
该方法包括:

(A) 首先进行如权利要求1所述的步骤(a)的环合反应, 随后:

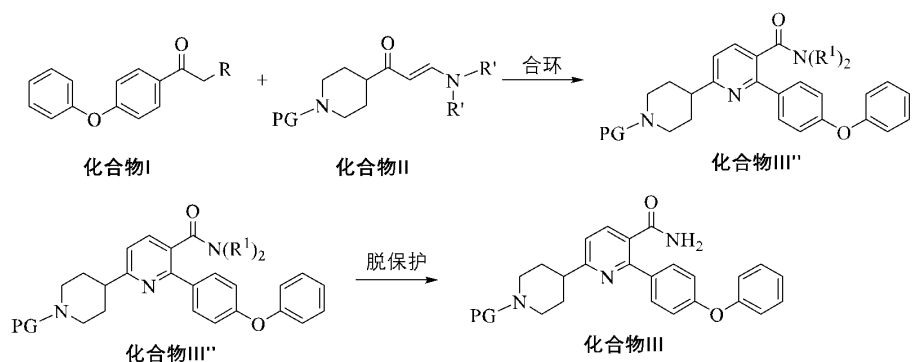
(A1) 当 R 为 -CN 或 -C(O)NH₂ 时, 环合反应直接得到式(III)化合物, 所述式(III)化合物对应于其中 R³ 为 -NH₂ 的式(III-3)化合物,



(A2) 当 R 为 -C(O)OR² 时, 在环合反应后, 得到的酯中间体 III' 可通过与酰胺化试剂反应发生氨酯交换得到式(III)化合物, 或者酯中间体 III' 先在碱溶液中水解酯为酸, 再与氨或铵盐缩合得到式(III)化合物,



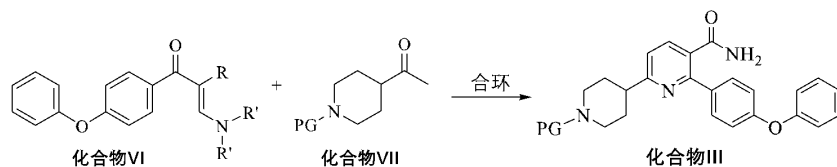
(A3) 当 R 为 -C(O)N(R¹)₂ 时, 在环合反应后, 化合物 III'' 经脱保护反应转化为式(III)化合物;



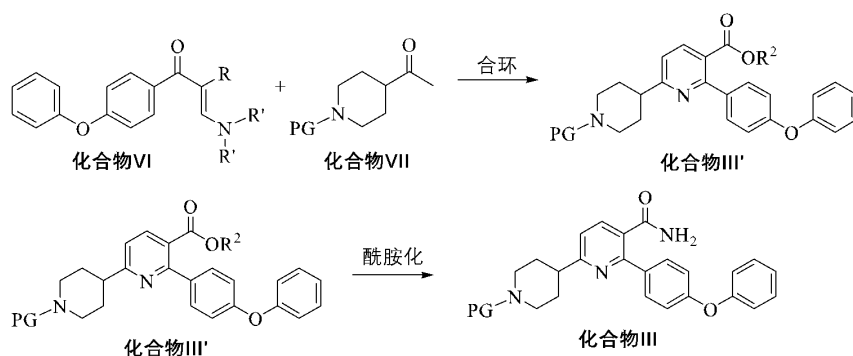
其中 R、R¹、R²、R³、PG 和 R' 如权利要求1所定义; 或者

(B) 首先进行如权利要求 1 所述的步骤(b)的环合反应, 随后:

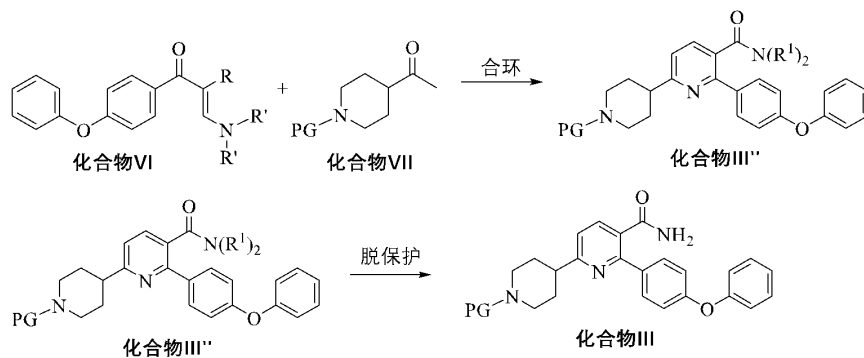
(B1) 当 R 为 -CN 或 -C(O)NH₂ 时, 环合反应直接得到式(III)化合物, 所述式(III)化合物对应于其中 R³ 为 -NH₂ 的式(III-3)化合物,



(B2) 当 R 为 -C(O)OR² 时, 在环合反应后, 得到的酯中间体 III' 可通过与酰胺化试剂反应发生氨酯交换得到式(III)化合物, 或者酯中间体 III' 先在碱溶液中水解酯为酸, 再与氨或铵盐缩合得到式(III)化合物,



(B3) 当 R 为 -C(O)N(R¹)₂ 时, 在环合反应后, 化合物 III'' 经脱保护反应转化为式(III)化合物;

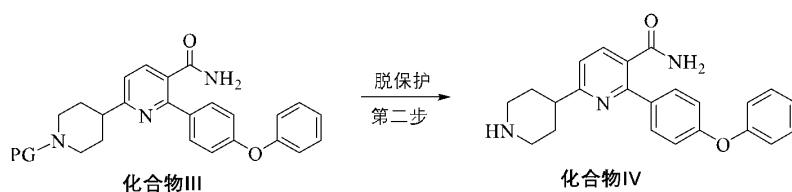


其中 R、R¹、R²、R³、PG 和 R' 如权利要求 1 所定义。

3. 制备式(V)化合物的方法, 该方法包括:

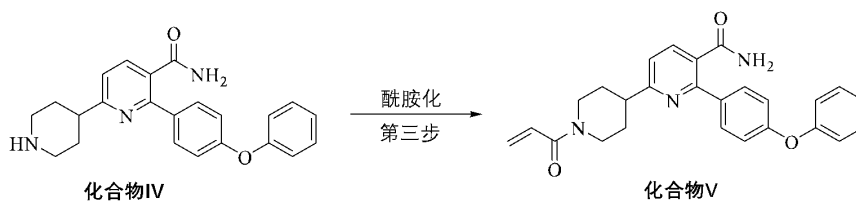
步骤 1: 进行如权利要求 2 所述的步骤(A)或(B), 得到式(III)化合物,

步骤 2: 将式(III)化合物脱保护, 得到式(IV)化合物,



和

步骤 3: 将式(IV)化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V)化合物,

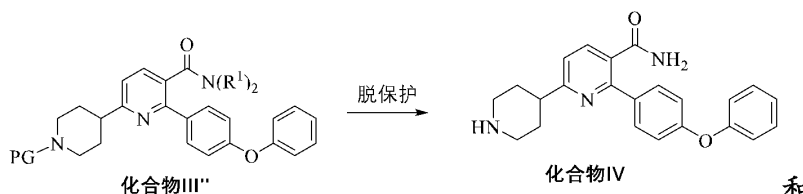


其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如权利要求 1 所定义。

4. 制备式(V)化合物的方法, 该方法包括:

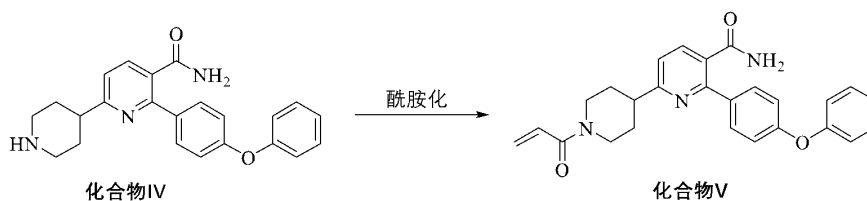
步骤 1: 进行如权利要求 2 所述的步骤(A)或(B), 得到式(III'')化合物,

步骤 2: 将式(III'')化合物脱去 PG 和 R¹ 基团, 得到式(IV)化合物,



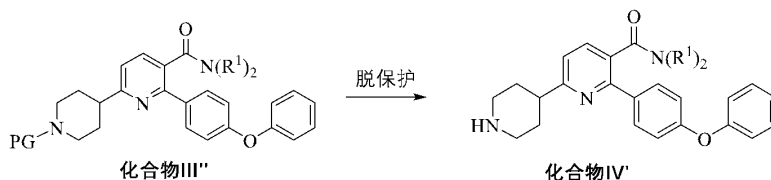
和

步骤 3: 将式(IV)化合物与丙烯酰氯, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而反应得到式(V)化合物,

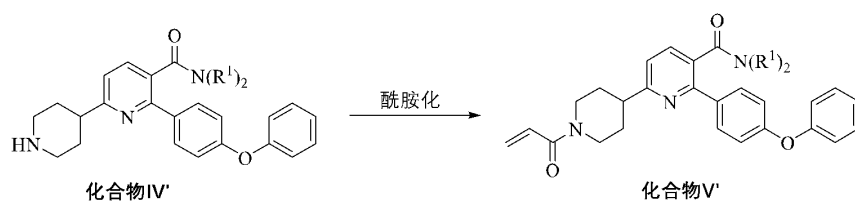


或者, 在步骤 1 之后, 进行步骤 2'、3'和 4'的反应,

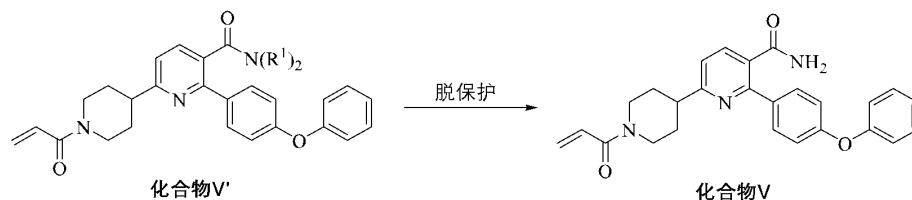
步骤 2': 将式(III')化合物脱保护, 得到式(IV')化合物,



步骤 3': 将式(IV')化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V')化合物,



步骤4': 将式(V')化合物脱去 R¹ 得到式(V)化合物,

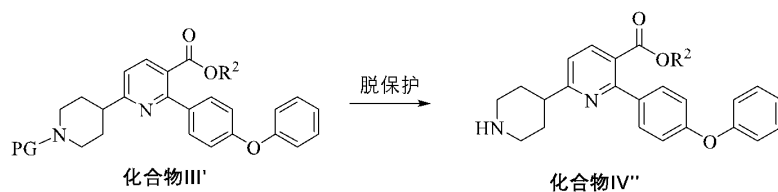


其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如权利要求 1 所定义。

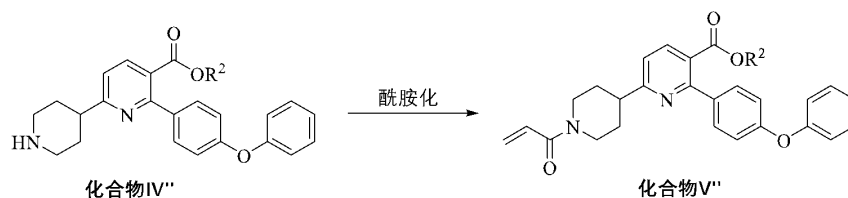
5. 制备式(V)化合物的方法, 该方法包括:

步骤1'': 进行如权利要求 2 所述的步骤(A)或(B), 得到式(III')化合物,

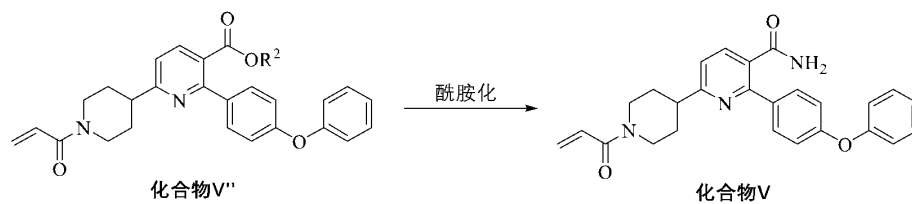
步骤2'': 将式(III')化合物脱去 PG 基团, 得到式(IV'')化合物,



步骤3'': 将式(IV'')化合物与丙烯酰氯反应, 或者与 3-氯丙酰氯反应再在碱性条件下消除 HCl, 从而得到式(V'')化合物,

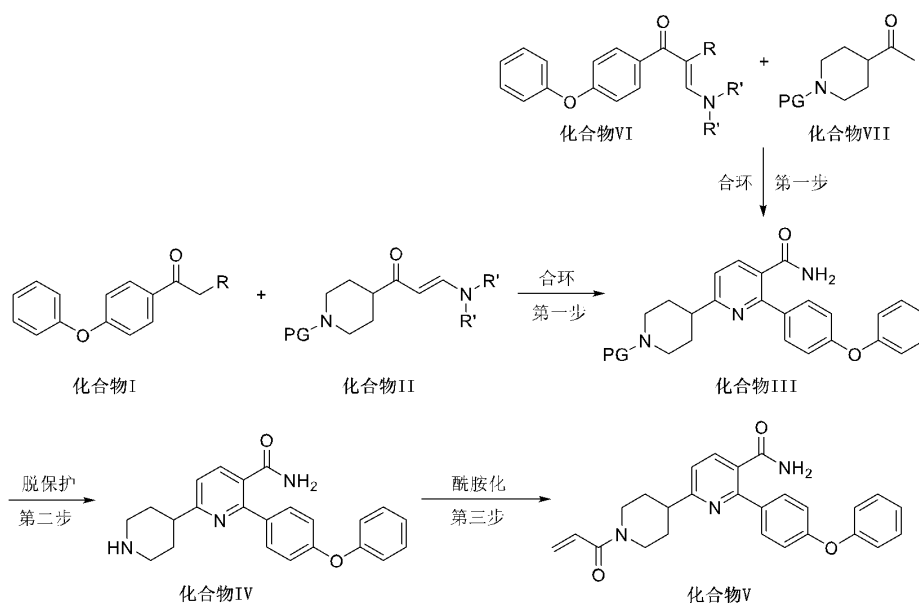


步骤4'': 将式(V'')化合物的-OR²基团进行酰胺化, 转化为式(V)化合物,



其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如权利要求 1 所定义。

6. 式(V)化合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:



其中 R、R¹、R²、PG 和 R' 如权利要求 1 所定义，且

其中第一步、第二步和第三步的反应条件如权利要求 1-5 任一项所述的相应反应所定义。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的方法，其中 R 为 -CN、-C(O)NH₂ 或 -C(O)OR²。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的方法，其中 PG 选自叔丁氧羰基、苄基或苄氧羰基。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的方法，其中 R' 各自独立地为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的方法，其中步骤(a)或(b)中所述铵盐包括与无机酸或有机酸形成的铵盐，例如甲酸铵、乙酸铵、草酸铵、氯化铵、硫酸铵、硝酸铵、甲磺酸铵、三氟乙酸铵等。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的方法，其中步骤(a)或(b)中所述的酸包括有机酸和无机酸，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、草酸、对甲苯磺酸。

12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的方法，其中步骤(a)或(b)中所述铵盐/酸的摩尔比例为 0.80/1.00 至 1.20/0.80，优选 0.95/1.00、1.00/1.05、1.00/1.15，更优选 1.00/1.05 或 1.00/1.15。

13. 根据权利要求1-12任一项所述的方法，其中所述-OR²基团的酰胺化所用的酰胺化试剂包括氨或铵盐，例如氯化铵、甲酸铵、乙酸铵、草酸铵、硫酸铵、硝酸铵、甲磺酸铵或三氟乙酸铵。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的方法，其中步骤(a)或(b)所述反应的溶剂选自甲醇、乙醇、三氟乙醇、正丙醇、异丙醇、六氟异丙醇、正丁醇、乙腈、四氢呋喃、甲苯，或者它们的任意两种或者更多种的混合溶剂，优选乙醇，更优选乙醇和乙腈的混合溶剂。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的方法，其中步骤(a)或(b)所述反应的反应温度为 40 至 120°C，优选 60°C至 90°C，例如 60°C至 75°C、或 75°C至 90°C，更优选 75°C。