

一种三并环化合物的制备方法及其中间体

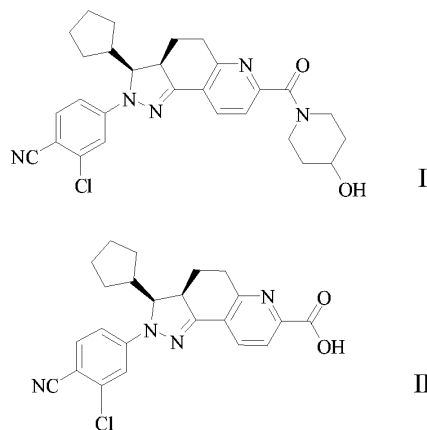
1、技术领域

本发明公开了一种三并环化合物的制备方法及其中间体,具体涉及(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉类化合物的制备方法,特别涉及(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸或2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈的制备方法,并公开了可用于合成所述化合物的中间体。

2、背景技术

(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉类化合物(例如(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(式 II 化合物),2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈(式 I 化合物))的制备方法描述于 WO2012022121A1 或 WO2014094664A1 中,其中的拆分步骤均采用超临界液相色谱(SFC)进行拆分,制备方法的产物收率低,生产成本非常高。

而且,WO2014094664A1 中的工艺反应中使用的反应物间氯过氧苯甲酸危险性高,三甲基氰硅烷有剧毒,因此(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉类化合物的工艺需要优化,以满足工业化大生产的需求。



3、发明内容

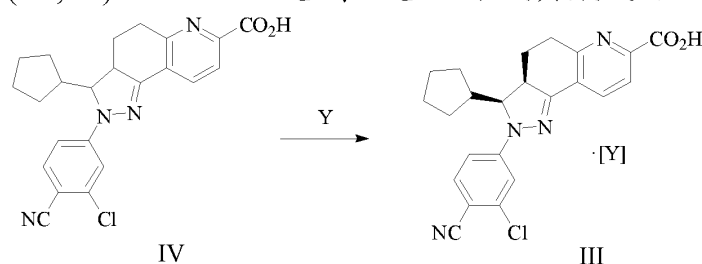
本发明的目的在于提供了一种(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢

-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉类化合物的制备方法，采用手性碱代替超临界液相色谱（SFC）进行手性拆分，生产规模升高到适于商业规模制备的批次量大小，实现了工业化大生产的目的。较已公开工艺提高了总反应收率，总生产率提高了约7倍，并且，本发明工艺更加安全。

为了达到上述目的，本发明尝试了一系列手性纯化的方法，例如酶催化水解、手性酸/碱拆分、手性基团诱导、模拟流动床色谱（SMB）拆分、不对称衍生物的结晶分离、不对称衍生物的硅胶柱分离。其中，手性碱拆分有比较好的拆分效果，其他拆分方法都没有达到拆分目的。对于手性碱拆分的方法，尝试了几十种手性碱试剂，其中(1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁（Quinine）、奎尼丁（Quinidine）或其甾代衍生物的拆分效果较好。对于上述有明显拆分效果的手性碱，尝试了多种实验溶剂，其中酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃的拆分效果较好。所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等，优选丙酮。所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等，优选乙酸乙酯。例如，(1S,2S)-环己二胺或(1R,2R)-环己二胺在丙酮中拆分效果比较好，奎宁（Quinine）或奎尼丁（Quinidine）在乙酸乙酯中拆分效果比较好。

本发明旨在保护下述技术方案：

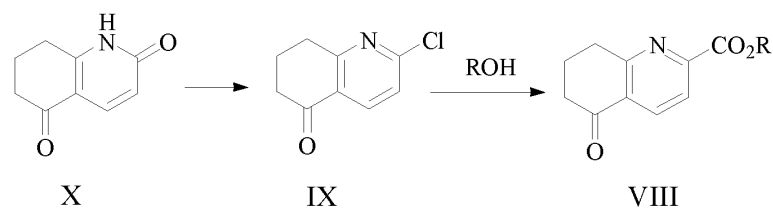
方案1、一种制备式（III）化合物的方法，将式（IV）化合物与手性碱Y反应得式（III）化合物，所述手性碱Y选自(1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其甾代衍生物。



方案2、如方案1所述的方法，在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应。

方案1和2的反应的具体实例可以参见下述本发明的第1-12方面，特别是第1方面。

方案 3、一种制备式 (VIII) 化合物的方法, 该方法包括以下路线:

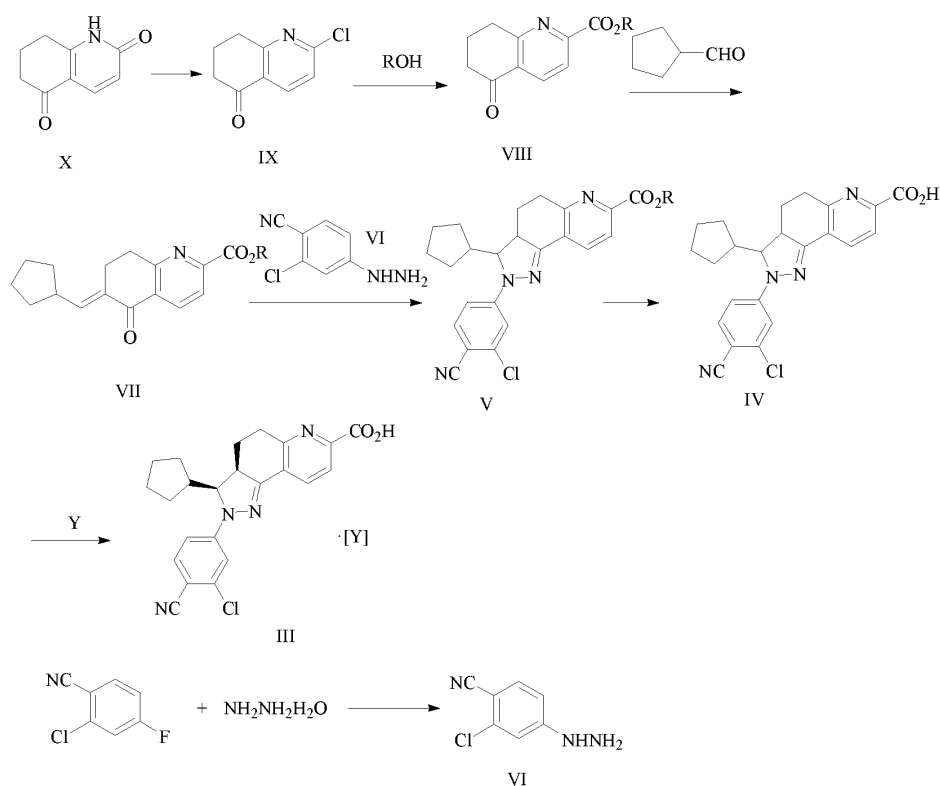


(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物, 其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷;

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物, 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

方案 3 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面, 特别是第 6 方面。

方案 4、如方案 1 所述的方法, 该方法包括以下路线:



(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物, 其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷;

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物, 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

(c) 将式 (VIII) 化合物与环戊基甲醛反应得式 (VII) 化合物;

(d) 将 2-氯-4-氟苯甲腈与水合肼反应得式 (VI) 化合物;

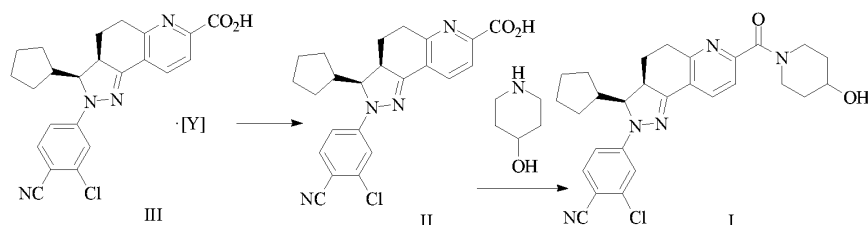
(e) 将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物反应得式 (V) 化合物;

(f) 将式 (V) 化合物通过水解反应得式 (IV) 化合物;

(g) 将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物。

方案 4 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面, 特别是第 8 方面。

方案 5、一种制备式 (I) 化合物的方法, 包括以下步骤:

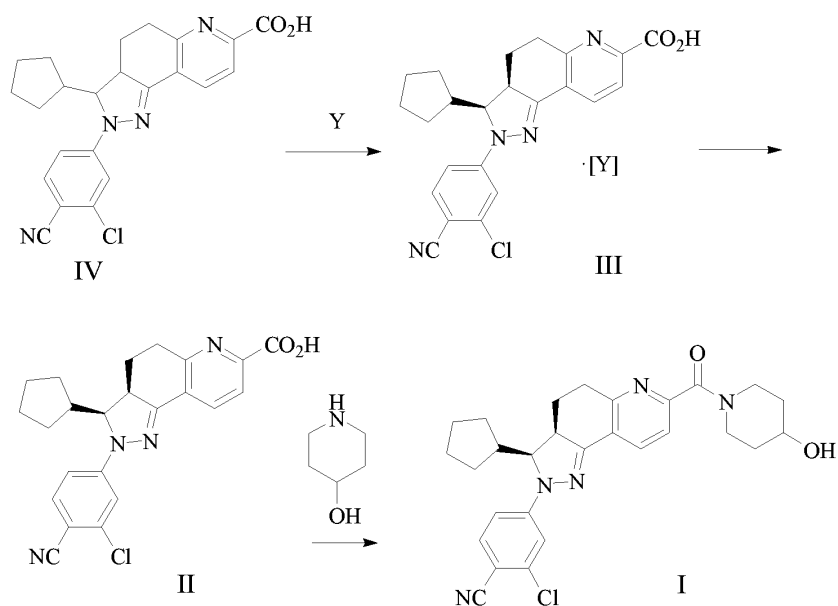


(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物;

(i) 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物, 其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

方案 5 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面, 特别是第 2 和 3 方面。

方案 6、如方案 5 所述的方法, 包括如下步骤:



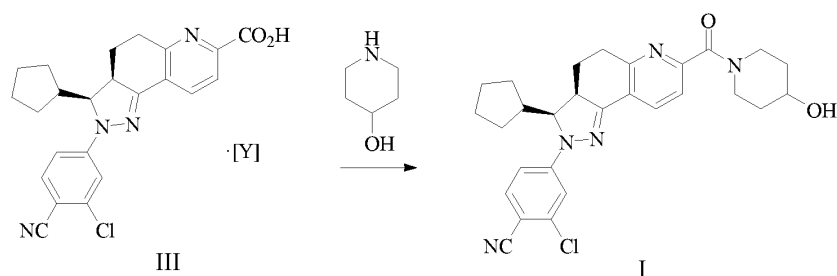
(g) 将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物;

(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物;

(i) 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物。

方案 6 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面，特别是第 1、2 和 3 方面。

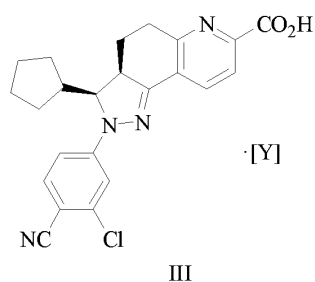
方案 7、一种制备式 (I) 化合物的方法，包括以下步骤：



所述方法包括，将式 (III) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物，其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

方案 7 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面，特别是第 4 方面。

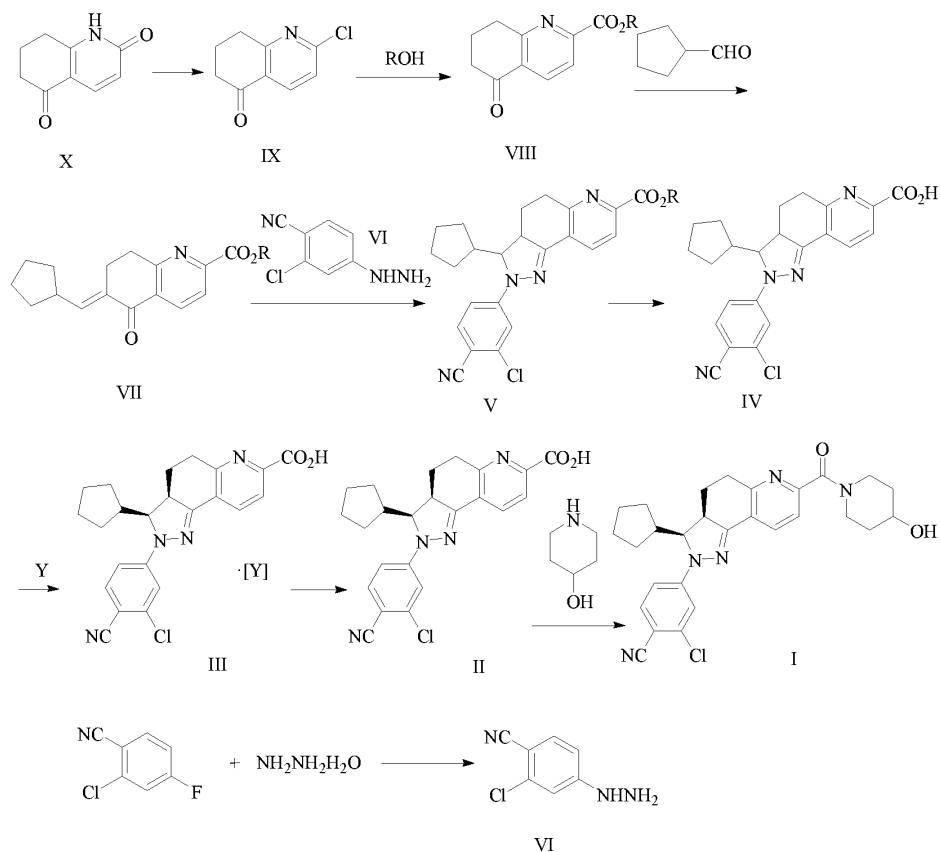
方案 8、式 (III) 化合物，具有下式结构，



其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

方案 8 的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面，特别是第 5 方面。

方案 9、如方案 6 所述的方法，包括以下步骤：



(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物，优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物，其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯，如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷；

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物, 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

(c) 将式 (VIII) 化合物与环戊基甲醛反应得式 (VII) 化合物;

(d) 将 2-氯-4-氟苯甲腈与水合肼反应得式 (VI) 化合物;

(e) 将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物反应得式 (V) 化合物;

(f) 将式 (V) 化合物通过水解反应得式 (IV) 化合物;

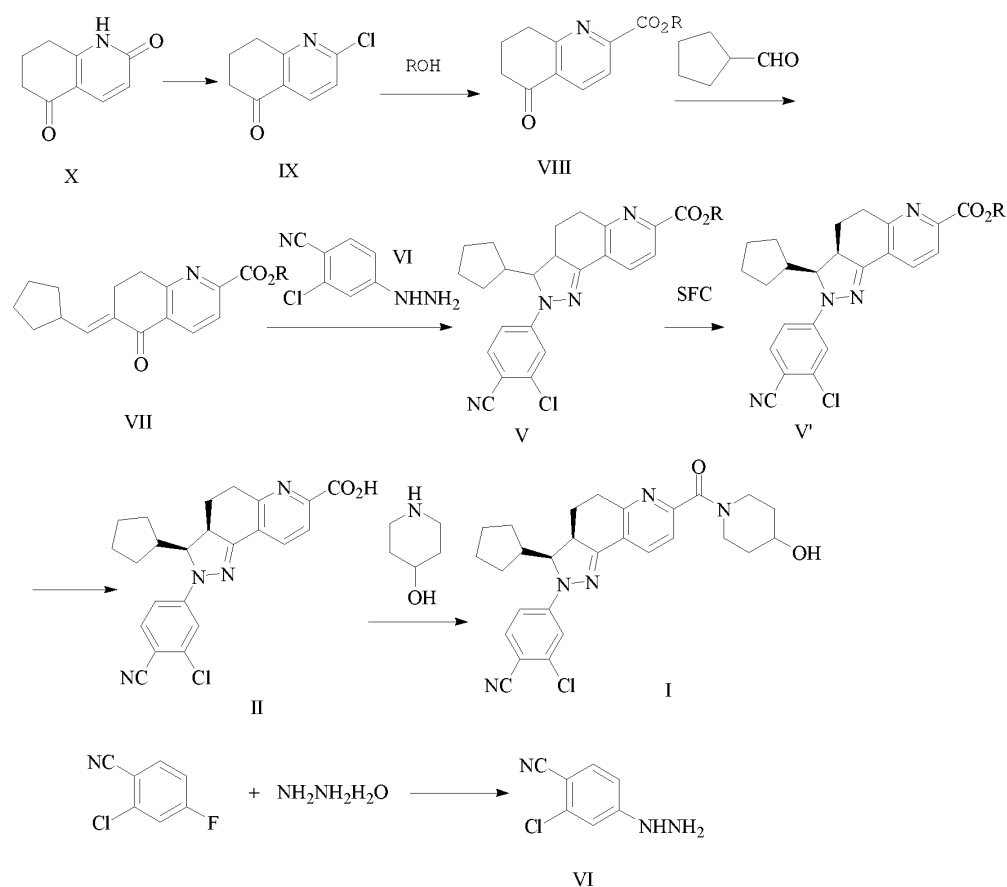
(g) 将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物;

(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物;

(i) 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物。

方案 9 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面, 特别是第 10 方面。

方案 10、一种制备式 (I) 化合物的方法, 包括以下步骤:



(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物, 其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷;

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物, 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

(c) 将式 (VIII) 化合物与环戊基甲醛反应得式 (VII) 化合物;

(d) 将 2-氯-4-氟苯甲腈与水合肼反应得式 (VI) 化合物;

(e) 将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物反应得式 (V) 化合物;

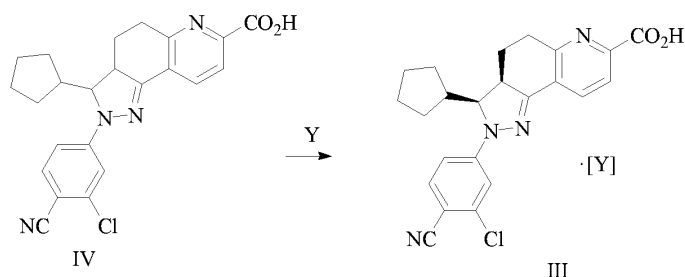
(f') 将式 (V) 化合物通过 SFC 拆分得式 (V') 化合物;

(g') 将式 (V') 化合物通过水解反应得式 (II) 化合物;

(h') 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物。

方案 10 的反应的具体实例可以参见下述本发明的第 1-12 方面，特别是第 12 方面。

根据本发明的第 1 方面，公开了通过拆分式 (IV) 化合物获得式 (III) 化合物的方法。



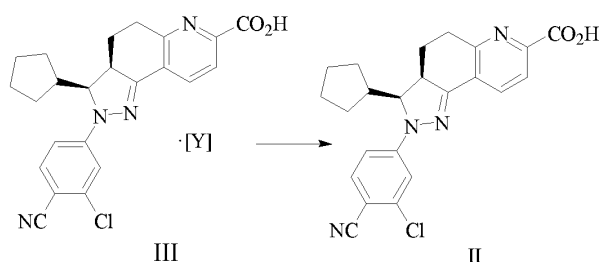
所述方法包括，将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物，所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应；优选地，反应温度为 10-70℃，例如 10-50℃，10-40℃，20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 1 小时，例如 1-48 小时，4-24 小时，8-16 小时，如不低于 10 小时，所述式 (IV) 化合物与手性碱 Y 的比例小于或等于 1:1。

所述手性碱 Y 选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其氘代衍生物等，优选 (1S,2S)-环己二胺或 (1R,2R)-环己二胺或其氘代衍生物，更优选 (1S,2S)-环己二胺或其氘代衍生物。

所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应，所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等，优选丙酮；所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等，优选乙酸乙酯。

所述方法，采用加入手性碱 Y 实现了异构体的拆分，相比现有技术中的超临界液相色谱 (SFC) 拆分方法，解决了 SFC 方法拆分批次量太小的限制，解决了工业化大生产规模的扩大，大大降低了生产成本，并且拆分纯度高。

根据本发明的第 2 方面，公开了制备式 (II) 化合物的方法。

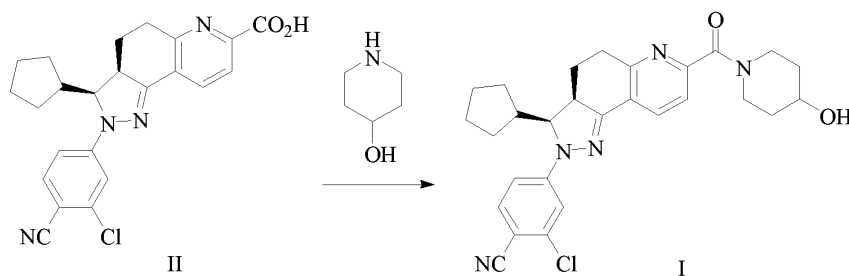


所述方法包括，将式 (III) 化合物与醇类溶剂混合，加入过量酸溶液，反应得式 (II) 化合物；优选地，反应温度为 0-40℃，例如 20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 0.5 小时，例如 0.5-10 小时，1-5 小时，如 2 小时。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等。

所述酸溶液选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸或三氟乙酸等。

根据本发明的第 3 方面，公开了制备式 (I) 化合物的方法。



将式 (II) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合，然后分别加入有机碱和 4-羟基哌啶，反应得式 (I) 化合物。优选地，反应温度为 0-40℃，例如 20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 0.2 小时，例如 0.2-20 小时，0.5-10 小时，1-5 小时，如 2 小时。

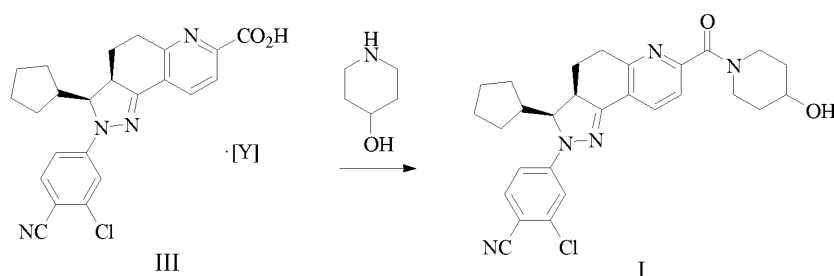
所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、N,N'-二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP) 等，优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等，优选 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等，优选二氯甲烷。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等，优选三乙胺。

根据本发明的第 4 方面，公开了另一种制备式 (I) 化合物的方法。



所述方法包括，将式 (III) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合，然后分别加入有机碱和 4-羟基哌啶，反应得式 (I) 化合物。优选地，反应温度为 0-40℃，例如 20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 0.2 小时，例如 0.2-20 小时，0.5-10 小时，1-5 小时，如 2 小时。

所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 / 1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、N,N'-二环己基碳二亚胺 / 4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP) 等，优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)。

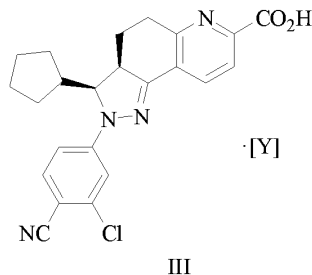
所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等，优选 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等，优选二氯甲烷。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-

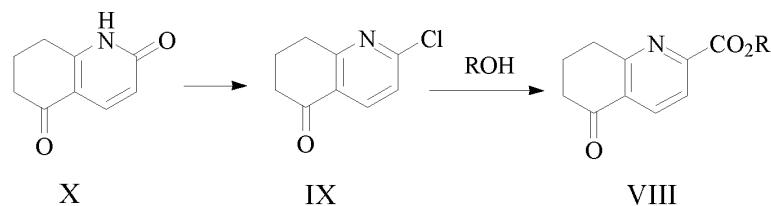
甲基吗啡啉 (NMM) 等, 优选三乙胺。

根据本发明的第 5 方面, 公开了中间体式 III 化合物, 其结构式如下, 用于制备式 (I) 化合物或式 (II) 化合物。



所述手性碱 Y 选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其氘代衍生物等, 优选 (1S,2S)-环己二胺或 (1R,2R)-环己二胺或其氘代衍生物, 更优选 (1S,2S)-环己二胺或其氘代衍生物。

根据本发明的第 6 方面, 公开了制备式 (VIII) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-

二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯,如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等,优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

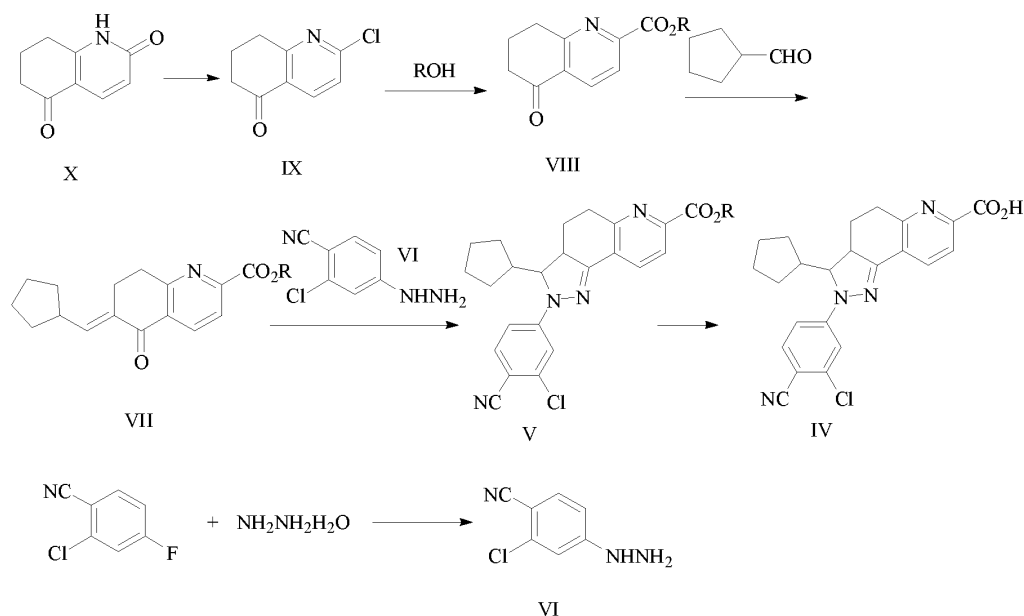
所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等,优选三乙胺。

所述催化剂选自钯催化剂,包括 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 Pd(dba)_2 。

WO2014094664 中公开了式 (VIII) 化合物的制备方法,但收率很低,而且反应物间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 有爆炸风险,危险性高,另外,反应物三甲基氧硅烷有剧毒。

上述式 (VIII) 化合物的制备方法,不仅提高了收率,而且避免了使用危险性高的间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 和剧毒反应物三甲基氧硅烷。

根据本发明的第 7 方面,公开了制备式 (IV) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合, 反应得式 (VI) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

将式 (V) 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (IV) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃, 反应时间为不低于 0.1 小时, 例如 0.1-10 小时, 例如 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、

2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯，如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等，优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

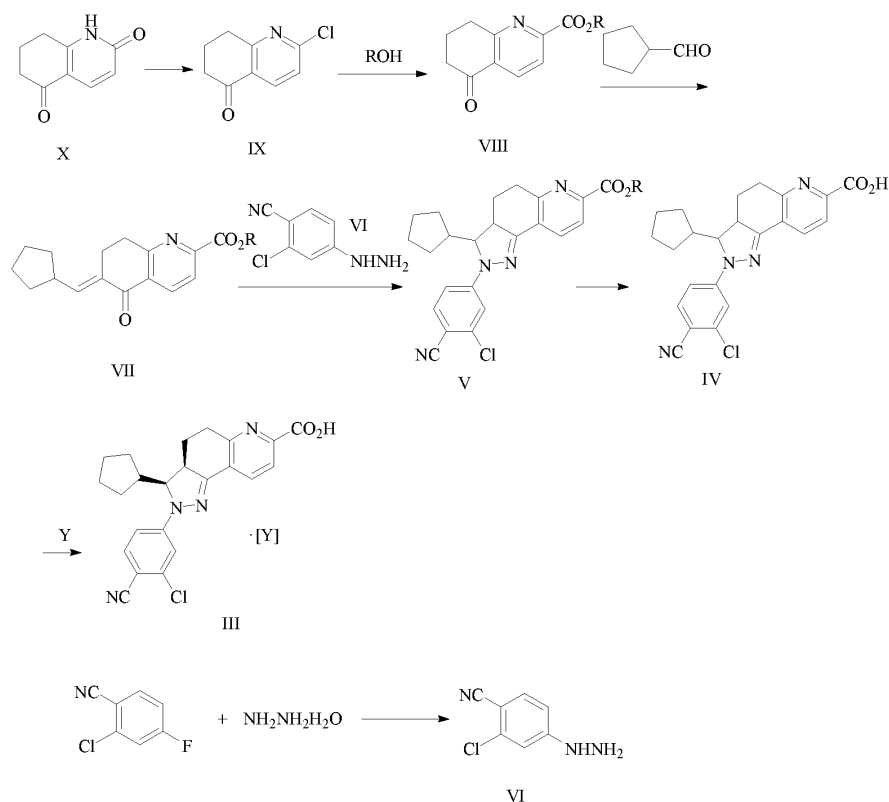
所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂，包括 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 等，优选 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等，优选乙醇。

所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等，优选 NaOH 或 KOH。

根据本发明的第 8 方面，公开了制备式 (III) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合, 反应得式 (VI) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

将式 (V) 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (IV) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃, 反应时间为不低于 0.1 小时, 例如 0.1-10 小时, 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时;

将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物, 所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应; 优选地, 反应温度为 10-70℃, 例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 1 小时, 例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时, 所述式 (IV) 化合物与手性碱 Y 的比例小于或等于 1:1。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正

丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯，如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等，优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂，包括 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 Pd(dba)_2 等，优选 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等，优选乙醇。

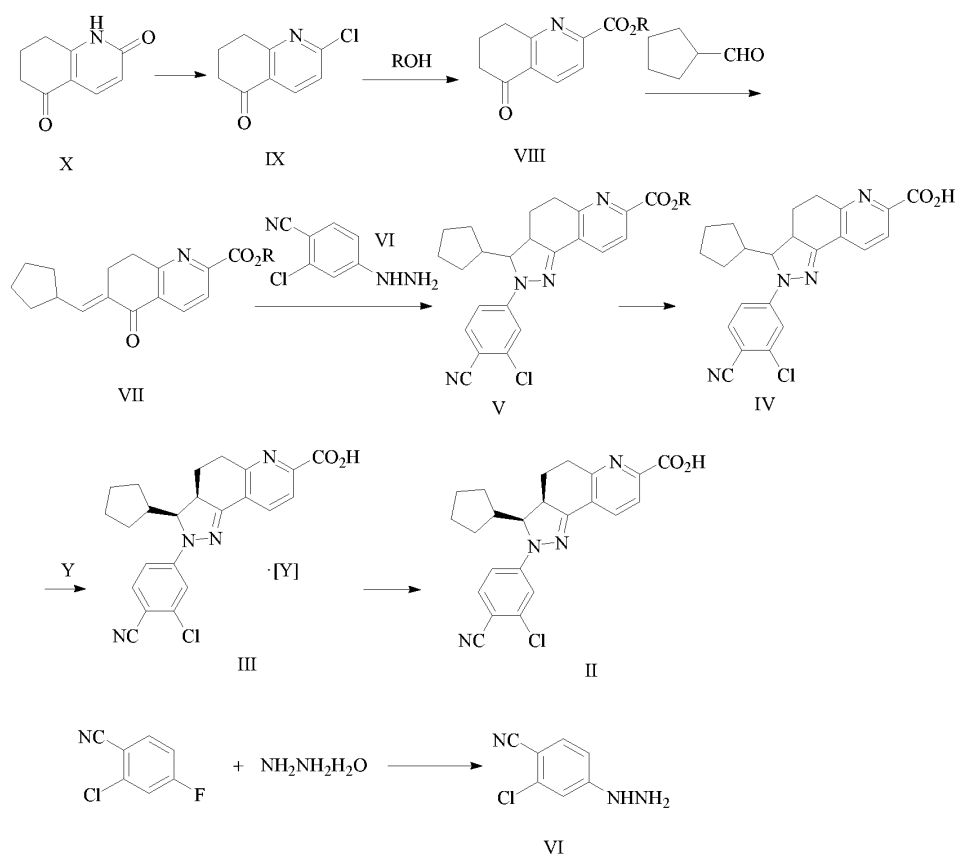
所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等，优选 NaOH 或 KOH。

所述手性拆分试剂选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其氙代衍生物等，优选 (1S,2S)-环己二胺或 (1R,2R)-环己二胺或其氙代衍生物，更优选 (1S,2S)-环己二胺或其氙代衍生物。

所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等，优选丙酮。

所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等，优选乙酸乙酯。

根据本发明的第 9 方面，公开了制备式 (II) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式(X)化合物与酰氯类化合物反应得式(IX)化合物,优选地,将式(X)化合物与三氯氧磷反应得式(IX)化合物;优选地,反应温度为40-90℃,例如75-85℃,如80℃,反应时间为不低于0.5小时,例如0.5-10小时,1-5小时,如2小时。

将式(IX)化合物在ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中,通入一氧化碳,反应得式(VIII)化合物;优选地,反应温度为40-90℃,例如70-80℃,如75℃,反应时间为不低于0.5小时,例如0.5-15小时,1-5小时,如3小时;

将式(VIII)化合物在醇类溶剂、乙腈或THF中加入环戊基甲醛,然后加入有机碱反应得式(VII)化合物;优选地,反应温度为0-40℃,例如10-30℃,如25℃,反应时间为不低于2小时,例如2-40小时,4-24小时,4-16小时,如8小时;

将2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或THF中与水合肼混合,反应得式(VI)化合物;优选地,反应温度为40-90℃,例如75-85℃,

如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

将式 (V) 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (IV) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃, 反应时间为不低于 0.1 小时, 例如 0.1-10 小时, 例如 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时;

将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物, 所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应; 优选地, 反应温度为 10-70℃, 例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 1 小时, 例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时, 所述式 (IV) 化合物与手性碱 Y 的比例小于或等于 1:1。

将式 (III) 化合物与醇类溶剂混合, 加入过量酸溶液, 反应得式 (II) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂, 包括 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 Pd(dba)_2 等, 优选 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等, 优选 NaOH 或 KOH。

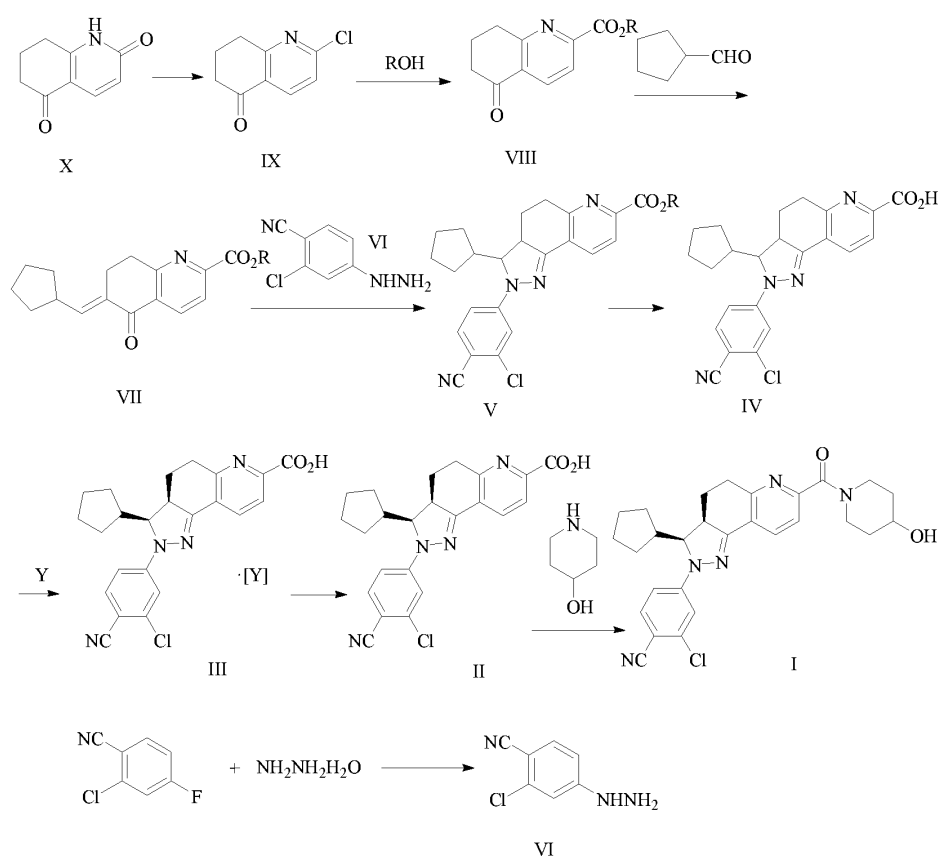
所述手性拆分试剂选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其氙代衍生物等, 优选 (1*S*,2*S*)-环己二胺或 (1*R*,2*R*)-环己二胺或其氙代衍生物, 更优选 (1*S*,2*S*)-环己二胺或其氙代衍生物。

所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等, 优选丙酮。

所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等, 优选乙酸乙酯。

所述酸溶液选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸或三氟乙酸等, 优选盐酸。

根据本发明的第 10 方面, 公开了制备式 (I) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合, 反应得式 (VI) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃,

如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

将式 (V) 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (IV) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃, 反应时间为不低于 0.1 小时, 例如 0.1-10 小时, 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时;

将式 (IV) 化合物与手性碱 Y 反应得式 (III) 化合物, 所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应; 优选地, 反应温度为 10-70℃, 例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 1 小时, 例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时, 所述式 (IV) 化合物与手性碱 Y 的比例小于或等于 1:1。

将式 (III) 化合物与醇类溶剂混合, 加入过量酸溶液, 反应得式 (II) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (II) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合, 然后分别加入有机碱和 4-羟基吡啶, 反应得式 (I) 化合物。优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.2 小时, 例如 0.2-20 小时, 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、

乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂, 包括 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 Pd(dba)_2 等, 优选 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等, 优选 NaOH 或 KOH。

所述手性拆分试剂选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其氙代衍生物等, 优选 (1S,2S)-环己二胺或 (1R,2R)-环己二胺或其氙代衍生物, 更优选 (1S,2S)-环己二胺或其氙代衍生物。

所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等, 优选丙酮。

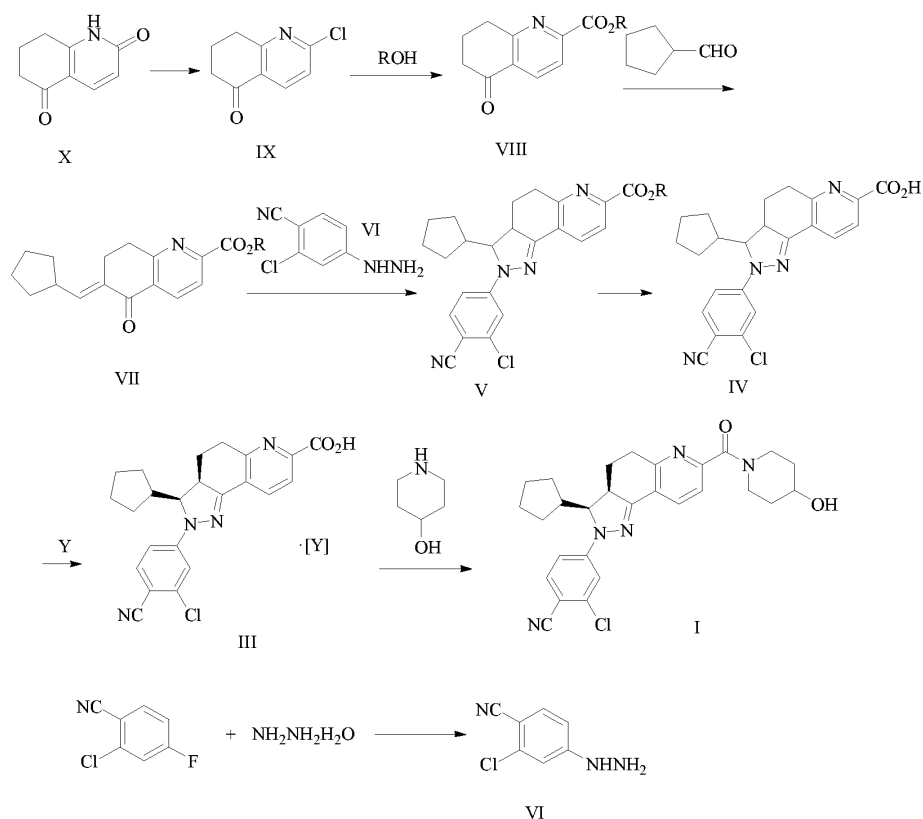
所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等, 优选乙酸乙酯。

所述酸溶液选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸或三氟乙酸等, 优选盐酸。

所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺 / 1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、N,N'-二环己基碳二亚胺 / 4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP) 等, 优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)。

所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等, 优选二氯甲烷。

根据本发明的第 11 方面，公开了制备式 (I) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合,

反应得式(VI)化合物;优选地,反应温度为40-90℃,例如75-85℃,如80℃,反应时间为不低于0.5小时,例如0.5-15小时,1-5小时,如3小时;

将式(VII)化合物与式(VI)化合物在醇类溶剂、乙腈或THF和氯化氢条件下反应得式(V)化合物;优选地,反应温度为40-90℃,例如70-80℃,如75℃,反应时间为不低于3小时,例如3-80小时,8-48小时,8-32小时,如16小时;

将式(V)化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中,滴入无机碱溶液,反应制得式(IV)化合物;优选地,反应温度为0-40℃,例如0-20℃,0-10℃,如5℃,反应时间为不低于0.1小时,例如0.1-10小时,0.1-5小时,0.5-2小时,如1小时;

将式(IV)化合物与手性碱Y反应得式(III)化合物,所述方法在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应;优选地,反应温度为10-70℃,例如10-50℃,10-40℃,20-30℃,如25℃,反应时间为不低于1小时,例如1-48小时,4-24小时,8-16小时,如不低于10小时,所述式(IV)化合物与手性碱Y的比例小于或等于1:1。

将式(III)化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合,然后分别加入有机碱和4-羟基吡啶,反应得式(I)化合物。优选地,反应温度为0-40℃,例如20-30℃,如25℃,反应时间为不低于0.2小时,例如0.2-20小时,0.5-10小时,1-5小时,如2小时。

R代表C₁₋₆烷基,指含有1-6个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯,如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)等,优选N,N-二甲基甲

酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂, 包括 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd(OAc)_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 Pd(dba)_2 等, 优选 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等, 优选 NaOH 或 KOH。

所述手性拆分试剂选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其甙代衍生物等, 优选 (1*S*,2*S*)-环己二胺或 (1*R*,2*R*)-环己二胺或其甙代衍生物, 更优选 (1*S*,2*S*)-环己二胺或其甙代衍生物。

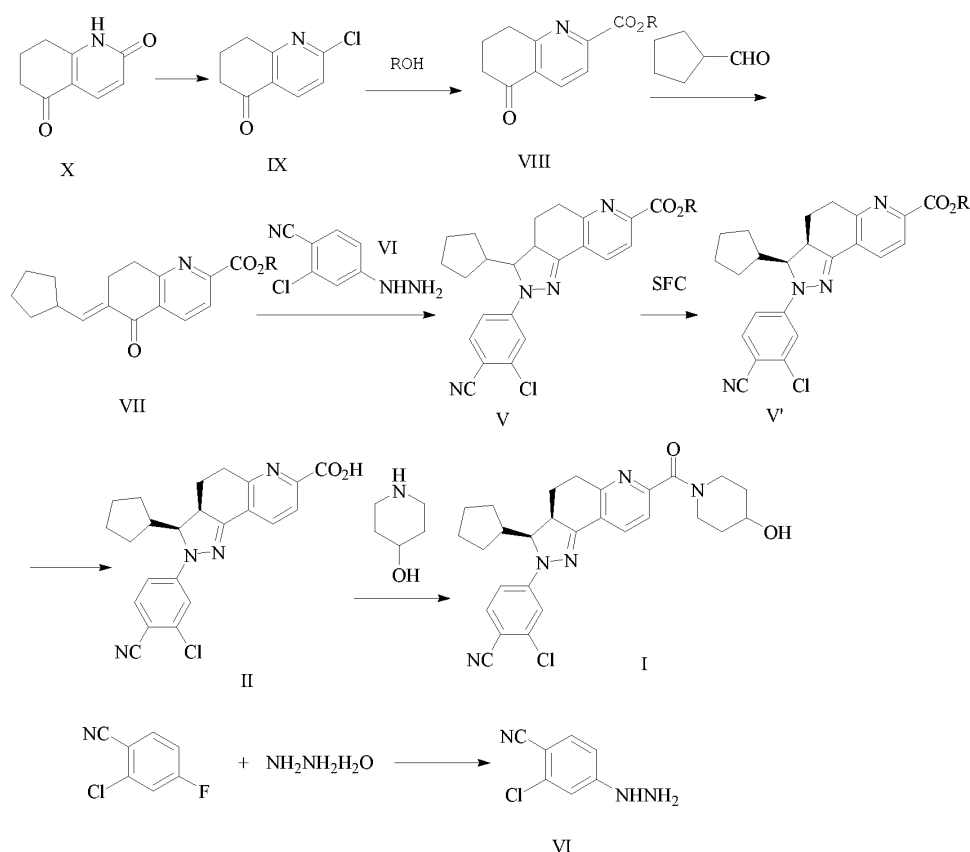
所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等, 优选丙酮。

所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等, 优选乙酸乙酯。

所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 / 1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、*N,N'*-二环己基碳二亚胺 / 4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP) 等, 优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)。

所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等, 优选二氯甲烷。

根据本发明的第 12 方面, 公开了制备式 (I) 化合物的方法。



所述方法包括:

将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物; 优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合, 反应得式 (VI) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃,

如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物; 优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

将式 (V) 化合物通过 SFC 拆分得式 (V') 化合物;

将式 (V') 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (II) 化合物;

将式 (II) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合, 然后分别加入有机碱和 4-羟基吡啶, 反应得式 (I) 化合物。优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.2 小时, 例如 0.2-20 小时, 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

R 代表 C₁₋₆ 烷基, 指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

所述酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷。

所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等。

所述催化剂选自钯催化剂, 包括 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃ 或 Pd(dba)₂ 等, 优选 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂。

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等, 优选 NaOH 或 KOH。

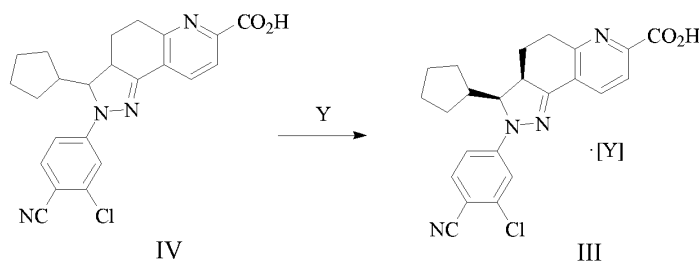
在没有相反指出的情况下, 本发明的制备方法的任何步骤都是在常压下进行的。

在本发明中, 室温是指 10-30°C, 例如 26°C。

具体来说, 本发明提供了下述实施方案:

1. 一种制备式(III)化合物的方法, 其特征在于, 所述式(III)化合物是通过下述步骤(g)获得的:

(g) 将式(IV)化合物与手性碱 Y 反应得式(III)化合物,



所述手性碱 Y 选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁 (Quinine)、奎尼丁 (Quinidine) 或其甾代衍生物, 优选 (1S,2S)-环己二胺或 (1R,2R)-环己二胺或其甾代衍生物, 更优选 (1S,2S)-环己二胺或其甾代衍生物。

2. 如实施方案 1 所述的方法, 其特征在于, 所述步骤 (g) 是在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应;

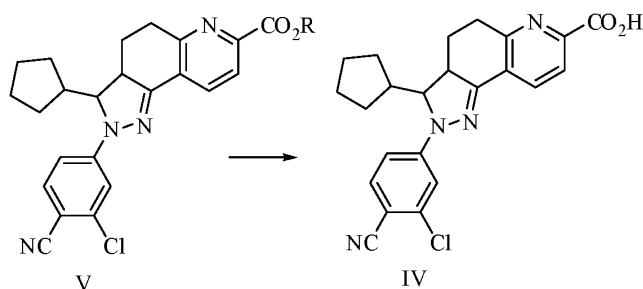
优选地, 反应温度为 10-70°C, 例如 10-50°C, 10-40°C, 20-30°C, 如 25°C; 反应时间为不低于 1 小时, 例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时;

更优选地, 所述式(IV)化合物与手性碱 Y 的比例小于或等于 1:1;

进一步更优选地, 所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、戊酮或甲基异丁酮等, 优选丙酮; 所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯等, 优选乙酸乙酯。

3. 如实施方案 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (IV) 化合物是通过下述步骤 (f) 获得的:

(f) 将式 (V) 化合物通过水解反应得式 (IV) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

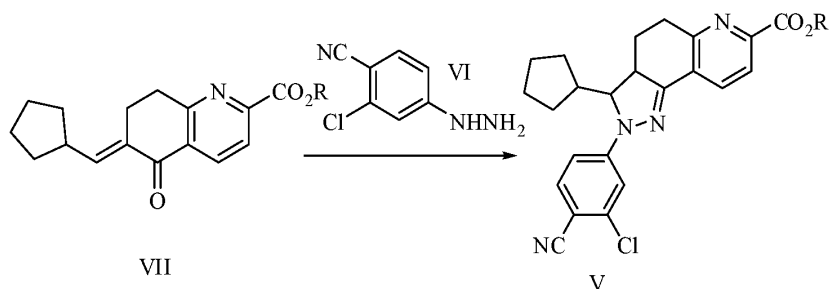
优选地, 步骤 (f) 是将式 (V) 化合物溶解于醇类溶剂和四氢呋喃溶液中, 滴入无机碱溶液, 反应制得式 (IV) 化合物;

更优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃, 反应时间为不低于 0.1 小时, 例如 0.1-10 小时, 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时;

进一步优选地, 所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇; 所述无机碱选自 NaOH、KOH 或 LiOH 等, 优选 NaOH 或 KOH。

4. 如实施方案 3 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (V) 化合物是通过下述步骤 (e) 获得的:

(e) 将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物反应得式 (V) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

优选地, 步骤 (e) 是将式 (VII) 化合物与式 (VI) 化合物在

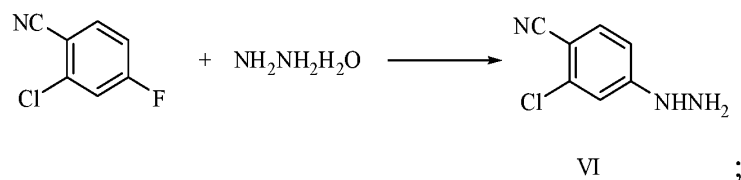
醇类溶剂、乙腈或 THF 和氯化氢条件下反应得式 (V) 化合物;

更优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 75℃, 反应时间为不低于 3 小时, 例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时;

进一步优选地, 所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

5. 如实施方案 4 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VI) 化合物是通过下述步骤 (d) 获得的:

(d) 将 2-氯-4-氟苯甲腈与水合肼反应得式 (VI) 化合物



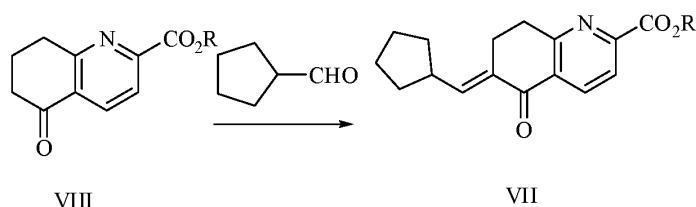
优选地, 步骤 (d) 是将 2-氯-4-氟苯甲腈在醇类溶剂、乙腈或 THF 中与水合肼混合, 反应得式 (VI) 化合物;

更优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

进一步优选地, 所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇。

6. 如实施方案 4 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VII) 化合物是通过下述步骤 (c) 获得的:

(c) 将式 (VIII) 化合物与环戊基甲醛反应得式 (VII) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

优选地, 步骤 (c) 是将式 (VIII) 化合物在醇类溶剂、乙腈或 THF 中加入环戊基甲醛, 然后加入有机碱反应得式 (VII) 化合物

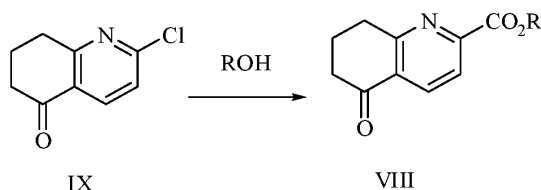
物;

更优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 10-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 2 小时, 例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时;

进一步优选地, 所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇; 所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等, 优选吡咯烷。

7. 如实施方案 6 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VIII) 化合物是通过下述步骤 (b) 获得的:

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

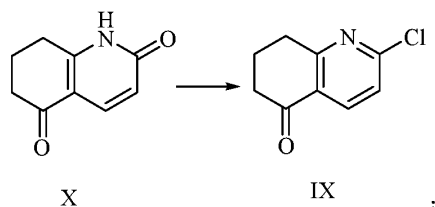
优选地, 步骤 (b) 是将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物;

更优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

进一步优选地, 所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF); 所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等, 优选三乙胺; 所述催化剂选自钯催化剂, 包括 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃ 或 Pd(dba)₂ 等, 优选 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂。

8. 如实施方案 7 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (IX) 化合物是通过下述步骤 (a) 获得的:

(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物



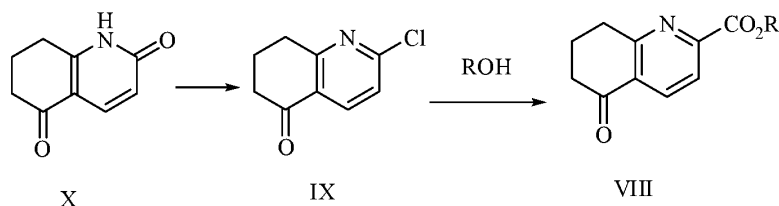
优选地, 酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷;

更优选地, 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时。

9. 如实施方案 6 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VIII) 化合物是通过下述步骤 (a) 和 (b) 获得的:

(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物,

(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物,



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基;

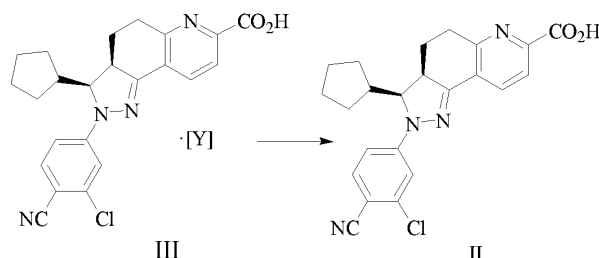
优选地, 步骤 (a) 是将式 (X) 化合物与酰氯类化合物反应得式 (IX) 化合物, 优选地, 将式 (X) 化合物与三氯氧磷反应得式 (IX) 化合物; 其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯, 如三氯氧磷、乙酰氯、二氯亚砷; 步骤 (b) 是将式 (IX) 化合物在 ROH、极性溶剂、有机碱和催化剂溶剂中, 通入一氧化碳, 反应得式 (VIII) 化合物;

更优选地, 步骤(a): 反应温度为 40-90℃, 例如 75-85℃, 如 80℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时; 步骤(b): 反应温度为 40-90℃, 例如 70-80℃, 如 75℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时;

进一步优选地, 所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF); 所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等, 优选三乙胺; 所述催化剂选自钯催化剂, 包括 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃ 或 Pd(dba)₂ 等, 优选 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂。

10. 如实施方案 1-8 中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (II) 化合物, 其包括以下步骤:

(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物,



其中 Y 选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物;

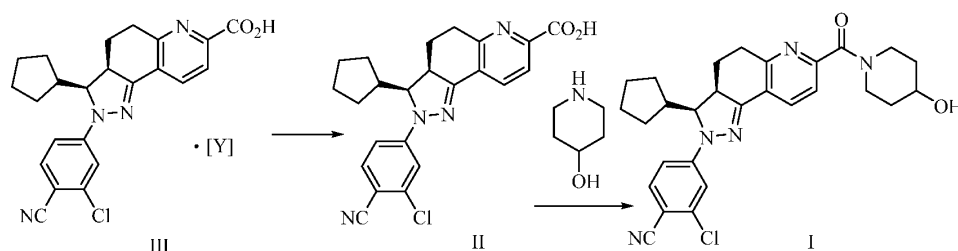
优选地, 步骤 (h) 是将式 (III) 化合物与醇类溶剂混合, 加入过量酸溶液, 反应得式 (II) 化合物;

更优选地, 反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.5 小时, 例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时;

进一步优选地, 所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等, 优选乙醇; 所述酸溶液选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸或

三氟乙酸等，优选盐酸。

11. 如实施方案 1-8 中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物，其包括以下步骤：



(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物；

(i) 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物，其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物；

优选地，步骤 (h) 是将式 (III) 化合物与醇类溶剂混合，加入过量酸溶液，反应得式 (II) 化合物；步骤 (i) 是将式 (II) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合，然后分别加入有机碱和 4-羟基哌啶，反应得式 (I) 化合物；

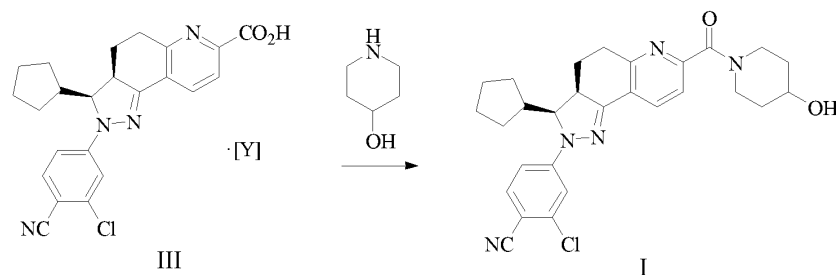
更优选地，步骤 (h)：反应温度为 0-40℃，例如 20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 0.5 小时，例如 0.5-10 小时，1-5 小时，如 2 小时；步骤 (i)：反应温度为 0-40℃，例如 20-30℃，如 25℃，反应时间为不低于 0.2 小时，例如 0.2-20 小时，0.5-10 小时，1-5 小时，如 2 小时；

进一步优选地，所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇等，优选乙醇；所述酸溶液选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸或三氟乙酸等，优选盐酸；所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、*N,N'*-二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP) 等，优选 2-(7-氧化苯并三氮

唑)-N,N,N',N'-四甲基脬六氟磷酸盐 (HATU); 所述极性溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 等, 优选 N-甲基吡咯烷酮 (NMP); 所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等, 优选二氯甲烷; 所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 或 N-甲基吗啡啉 (NMM) 等, 优选三乙胺。

12. 如实施方案 1-8 中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物, 其包括以下步骤:

将式 (III) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物,



其中 Y 选自 (1S,2S)-环己二胺、(1R,2R)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物;

优选地, 上述步骤是将式 (III) 化合物、缩合试剂、极性溶剂和非极性溶剂混合, 然后分别加入有机碱和 4-羟基哌啶, 反应得式 (I) 化合物;

更优选地, 上述步骤的反应温度为 0-40℃, 例如 20-30℃, 如 25℃, 反应时间为不低于 0.2 小时, 例如 0.2-20 小时, 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时;

进一步优选地,

所述缩合试剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脬六氟磷酸盐 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脬六氟磷酸酯 (HBTU)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脬四氟硼酸酯 (TBTU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑 (EDCI/HOBT)、N,N'-二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶

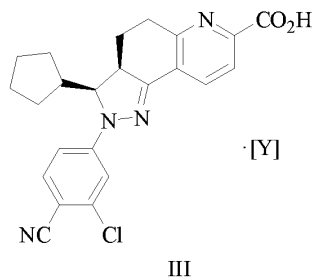
(DCC/DMAP)等,优选2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU);

所述极性溶剂选自N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)等,优选N-甲基吡咯烷酮(NMP);

所述非极性溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或氯仿等,优选二氯甲烷;

所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)、四甲基乙二胺、吡咯烷、吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)或N-甲基吗啡啉(NMM)等,优选三乙胺。

13. 式(III)化合物,其特征在于,具有下式结构



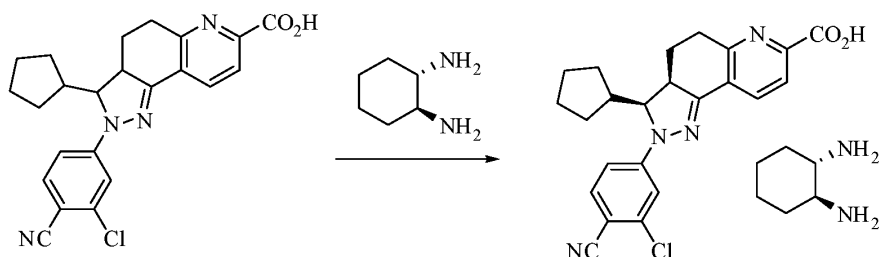
其中Y选自(1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

在本发明(包括上述实施方案的任一个)中,C₁₋₆烷基指含有1-6个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

特别地,本发明还提供了下述技术方案:

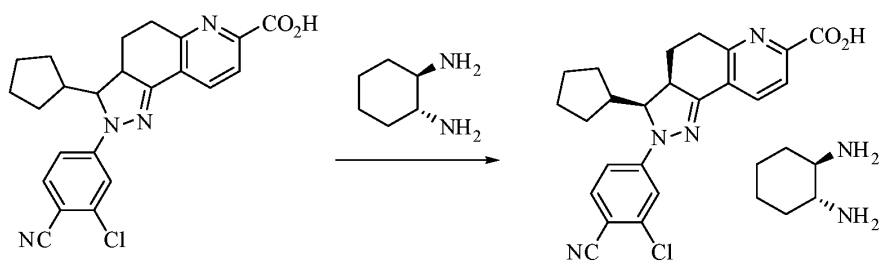
技术方案1:制备(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐的方

法, 包括如下步骤:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1 摩尔当量)和 (1S,2S)-环己二胺(不低于 0.4 摩尔当量, 例如 0.4-10 摩尔当量, 1-4 摩尔当量, 如 2 摩尔当量)被加入丙酮(不低于 8.42 升/1 摩尔当量, 例如 8.42-210.45 升/1 摩尔当量, 21.04-84.18 升/1 摩尔当量, 如 42089 毫升/1 摩尔当量)中, 所得到的混合物在 10-70℃ (例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 1 小时 (例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时), 过滤, 滤饼用丙酮洗涤得到 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1S,2S)-环己二胺盐。

技术方案 2: 制备 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1R,2R)-环己二胺盐的方法, 包括如下步骤:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1 摩尔当量)和 (1R,2R)-环己二胺(不低于 0.4 摩尔当量, 例如 0.4-10 摩尔当量, 1-4 摩尔当量, 如 2 摩尔当量)被加入丙酮(不低于 8.42 升/1 摩尔当量, 例如 8.42-210.45 升/1 摩尔当量, 21.04-84.18 升/1 摩尔当量, 如 42089 毫升/1 摩尔当量)中, 所得到的混合物在 10-70℃ (例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 1 小时 (例如 1-48 小时,

4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时), 过滤, 收集母液后蒸馏制得(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*R*,2*R*)-环己二胺盐。

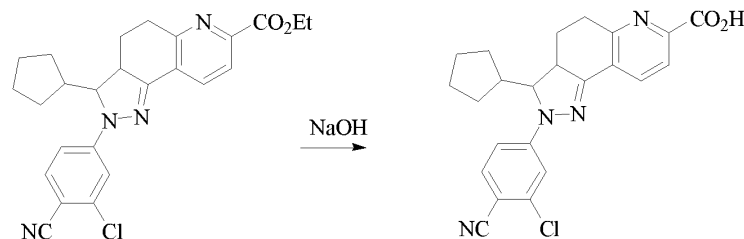
技术方案 3: 制备(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎宁盐的方法, 包括如下步骤:

在10-40℃ (例如20-30℃, 如25℃), 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1摩尔当量)和奎宁(不低于0.2摩尔当量, 例如0.2-5摩尔当量, 0.5-2摩尔当量, 如1摩尔当量)被加入乙酸乙酯(不低于5.05升/1摩尔当量, 例如5.05-126.27升/1摩尔当量, 例如12.63-50.51升/1摩尔当量, 如25253.4毫升/1摩尔当量)中, 所得到的混合物在10-70℃ (例如10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如25℃) 搅拌不低于1小时 (例如1-48小时, 4-24小时, 8-16小时, 如不低于10小时), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤饼经过烘干后制得(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎宁盐。

技术方案 4: 制备(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎尼丁盐的方法, 包括如下步骤:

在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1 摩尔当量)和奎尼丁(不低于 0.2 摩尔当量, 例如 0.2-5 摩尔当量, 0.5-2 摩尔当量, 如 1 摩尔当量)被加入乙酸乙酯(不低于 5.05 升/1 摩尔当量, 例如 5.05-126.27 升/1 摩尔当量, 例如 12.63-50.51 升/1 摩尔当量, 如 25253.4 毫升/1 摩尔当量)中, 所得到的混合物在 10-70℃ (例如 10-50℃, 10-40℃, 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 1 小时 (例如 1-48 小时, 4-24 小时, 8-16 小时, 如不低于 10 小时), 过滤, 收集母液后蒸馏制得(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎尼丁盐。

技术方案 5: 根据技术方案 1-4 中任一项的方法, 其中 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸是通过如下步骤获得:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 将 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯(1 摩尔当量), 甲醇(不低于 0.18 升/1 摩尔当量, 例如 0.18-4.49 升/1 摩尔当量, 0.45-1.80 升/1 摩尔当量, 如 898 毫升/1 摩尔当量)和四氢呋喃(不低于 0.36 升/1 摩尔当量, 例如 0.36-8.98 升/1 摩尔当量, 0.90-3.59 升/1 摩尔当量, 如 1796 毫升/1 摩尔当量)混合, 将所得的混合物降温至 0-40℃ (例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃);

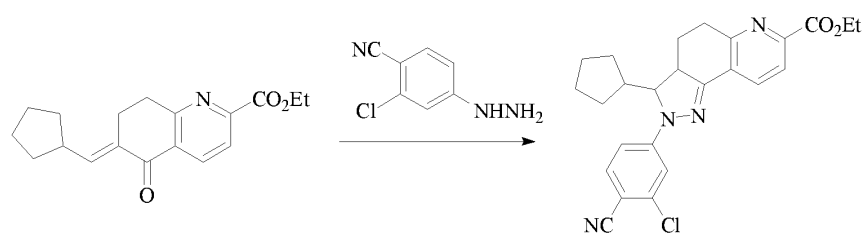
向所得的混合物中滴加 10%氢氧化钠水溶液(不低于 0.40 摩尔当量, 例如 0.40-10.02 摩尔当量, 1.00-4.01 摩尔当量, 如 2 摩尔当量), 在 0-40℃ (例如 0-20℃, 0-10℃, 如 5℃)下搅拌不低于 0.1 小时(例如 0.1-10 小时, 0.1-5 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时);

向所得的混合物中滴加稀盐酸至 pH 值为 3-5,

将所得的混合物升温至 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 搅拌, 过滤,

滤饼用甲醇洗涤, 真空干燥, 得到 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸。

技术方案 6: 根据技术方案 5 的方法, 其中 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯是通过如下步骤获得:

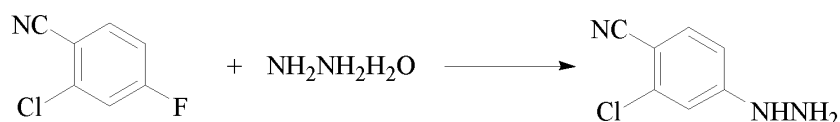


在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 将 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯(1 摩尔当量), 2-氯-4-腈基苯甲腈(不低于 0.21 摩尔当量, 例如 0.21-5.22 摩尔当量, 0.52-2.09 摩尔当量, 如 1.05 摩尔当量), 乙醇(不低于 0.19 升/1 摩尔当量, 例如 0.19-4.79 升/1 摩尔当量, 0.48-1.92 升/1 摩尔当量, 如 958 毫升/1 摩尔当量)和氯化氢乙醇溶液(在 2.0 摩尔/升的浓度下, 不低于 0.11 升/1 摩尔当量, 例如 0.11-2.75 升/1 摩尔当量, 0.28-1.10 升/1 摩尔当量, 如 551 毫升/1 摩尔当量)混合, 将所得的混合物升温至 40-90℃ (例如 70-80℃, 如 75℃), 避光反应不低于 3 小时 (例如 3-80 小时, 8-48 小时, 8-32 小时, 如 16 小时);

将所得的混合物降温至 0-20℃ (例如 0-10℃, 如 5℃), 搅拌, 抽滤,

滤饼用无水乙醇洗涤, 真空干燥, 得到 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯。

技术方案 7: 根据技术方案 6 的方法, 其中 2-氯-4-腈基苯甲腈是通过如下步骤获得:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 将 2-氯-4-氟苯甲腈(1 摩尔当量), 水合肼(不低于 0.60 摩尔当量, 例如 0.60-15.04 摩尔当量, 1.5-6.01 摩尔当量, 如 3 摩尔当量)和无水乙醇(不低于 156 克/1 摩尔当量, 例如 156-3892 克/1 摩尔当量, 389-1557 克/1 摩尔当量, 如 778 克/1 摩尔当量)混合,

将所得的混合物升温至 40-90℃ (例如 75-85℃, 如 80℃) 并且反应不低于 0.5 小时 (例如 0.5-15 小时, 1-5 小时, 如 3 小时),

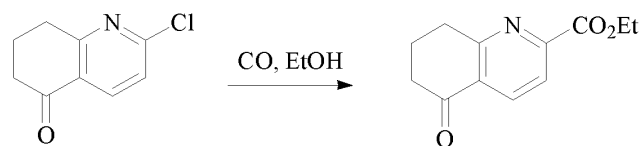
向所得的混合物中加入水(不低于 311 克/1 摩尔当量, 例如

311-7783 克/1 摩尔当量, 778-3113 克/1 摩尔当量, 如 1557 克/1 摩尔当量),

将所得的混合物降温至 5-40℃ (例如 10-30℃, 如 20℃), 搅拌, 抽滤,

滤饼用乙醇淋洗, 湿滤饼真空干燥, 得到 2-氯-4-胍基苯甲腈。

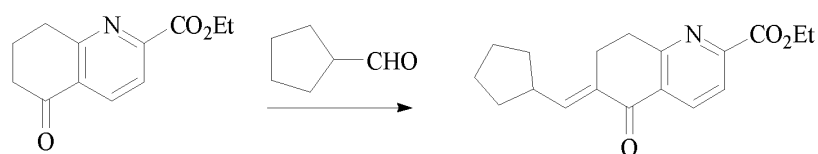
技术方案 8: 根据技术方案 6 的方法, 其中 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯是通过如下步骤获得:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 向高压釜内加入 2-氯-7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮(1 摩尔当量)、无水乙醇(不低于 0.18 升/1 摩尔当量, 例如 0.18-4.54 升/1 摩尔当量, 0.45-1.82 升/1 摩尔当量, 如 908 毫升/1 摩尔当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (不低于 18 毫升/1 摩尔当量, 例如 18-454 毫升/1 摩尔当量, 45-182 毫升/1 摩尔当量, 如 91 毫升/1 摩尔当量)、三乙胺(不低于 1 摩尔当量, 例如 1-4 摩尔当量, 0.4-10 摩尔当量, 如 2 摩尔当量)和 Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂(不低于 3 克/1 摩尔当量, 例如 3-73 克/1 摩尔当量, 7-29 克/1 摩尔当量, 如 15 克/1 摩尔当量), 高压釜用一氧化碳气体转换, 加压至 0.5-8MPa (例如 1-4MPa, 如 2 MPa), 升温至内温 40-90℃ (例如 70-80℃, 如 75℃), 反应 0.5-15 小时 (例如不低于 0.5 小时, 1-5 小时, 如 3 小时),

将反应体系降温至 35-80℃ (例如 50-70℃, 如 60℃) 左右, 减压蒸馏至无馏分, 浓缩完毕, 得到浓缩液,

向浓缩液中加入乙酸乙酯, 将所得的混合物在室温搅拌, 抽滤, 滤饼用乙酯乙酯淋洗, 加入盐酸, 搅拌静置分液, 得到水相和有机相, 乙酸乙酯加入水相, 搅拌静置分液, 合并有机相, 有机相减压蒸馏至无馏分, 得到油状物直接用于下一步反应;



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 将所得的油状物和无水乙醇(不低于 127 毫升/1 摩尔当量, 例如 127-3178 毫升/1 摩尔当量, 318-1271 毫升/1 摩尔当量, 如 636 毫升/1 摩尔当量)混合并控温在 0℃ ± 5℃ (例如 0℃ ± 2℃, 如 0℃) 左右,

向所得的混合物中加入环戊基甲醛(不低于 0.2 摩尔当量, 例如 0.2-5 摩尔当量, 0.5-2 摩尔当量, 如 1 摩尔当量),

将所得的混合物搅拌 2-50 分钟 (例如不低于 2 分钟, 5-20 分钟, 如 10 分钟), 控温 0℃ ± 5℃ (例如 0℃ ± 2℃, 如 0℃) 左右,

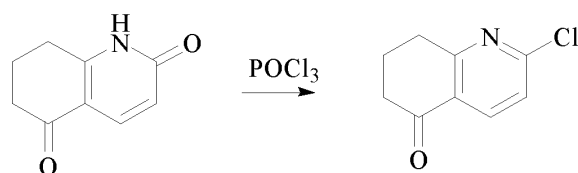
向所得的混合物中滴加吡咯烷(不低于 0.12 摩尔当量, 例如 0.12-3 摩尔当量, 0.3-1.2 摩尔当量, 如 0.6 摩尔当量), 升温至 0-40℃ (例如 10-30℃, 如 25℃),

将所得的混合物避光反应不低于 2 小时 (例如 2-40 小时, 4-24 小时, 4-16 小时, 如 8 小时),

向所得的混合物中加入水,

将所得的混合物降温至 0-20℃ (例如 0-10℃, 如 5℃), 搅拌不低于 0.1 小时 (例如 0.1-10 小时, 0.5-2 小时, 如 1 小时), 抽滤, 滤饼用乙醇/水混合溶剂洗涤, 真空干燥, 得到 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯。

技术方案 9: 根据技术方案 8 的方法, 其中 2-氯-7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮是通过如下步骤获得:



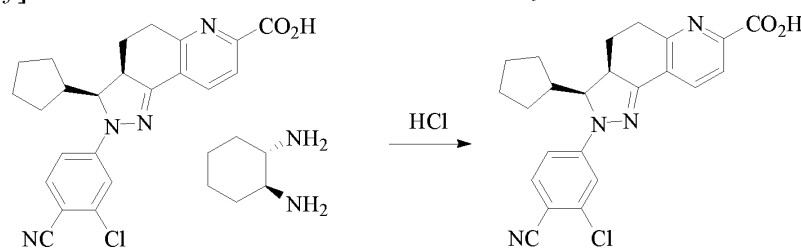
在室温下, 向 7,8-二氢-1H,6H-喹啉-2,5-二酮(1 摩尔当量)和乙腈(不低于 261 克/1 摩尔当量, 例如 261-6527 克/1 摩尔当量, 653-2611 克/1 摩尔当量, 如 1305 克/1 摩尔当量)的混合物中加入三氯氧磷(不低于 0.34 摩尔当量, 例如 0.34-8.51 摩尔当量, 0.85-3.4 摩

尔当量, 如 1.7 摩尔当量), 将所得的混合物升温至 40-90℃ (例如 75-85℃, 如 80℃) 并且反应不低于 0.5 小时 (例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时), 然后将所得的混合物冷却至 30-65℃ (例如 50-60℃, 如 55℃), 减压蒸馏出 25-100wt% (例如 50-85wt%, 如 75wt%) 的溶剂后, 将混合物降温至 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 加入水淬灭反应, 在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 继续搅拌, 用氢氧化钠水溶液调节混合物 pH 值到 5-7, 将所得的混合物降温到 0-10℃, 搅拌, 过滤,

滤饼用水淋洗, 真空干燥, 得到 2-氯-7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮。

技术方案10: 根据技术方案1的方法, 其中

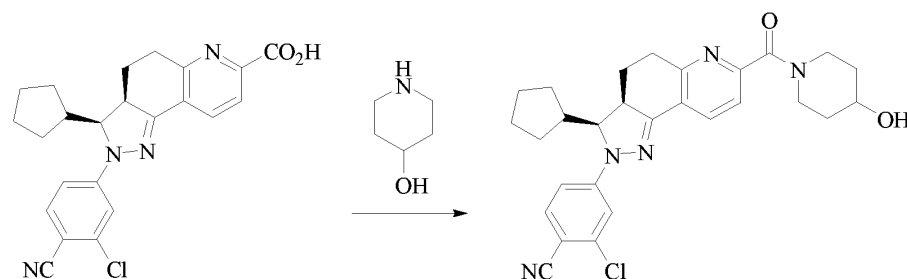
所制备的(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐用于制备(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸, 该制备过程包括如下步骤:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐(1 摩尔当量)和乙醇(不低于 0.64 升/1 摩尔当量, 例如 0.64-16.05 升/1 摩尔当量, 1.61-6.42 升/1 摩尔当量, 如 3210 毫升/1 摩尔当量)被加入 1 摩尔/升盐酸(不低于 0.21 摩尔当量, 例如 0.21-5.35 摩尔当量, 0.54-2.14 摩尔当量, 如 1.07 摩尔当量)中; 所得的混合物在 0-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 0.5 小时 (例如 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时), 过滤, 滤饼用乙醇洗涤, 真空干燥, 得到(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸。

技术方案11: 根据技术方案11的方法, 其中

所制备的(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸用于制备2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈,该制备过程包括如下步骤:



在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃), 将(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1 摩尔当量)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU) (不低于 0.24 摩尔当量, 例如 0.24-6 摩尔当量, 0.6-2.4 摩尔当量, 如 1.2 摩尔当量)、二氯甲烷(不低于 0.42 升/1 摩尔当量, 例如 0.42-10.52 升/1 摩尔当量, 1.05-4.21 升/1 摩尔当量, 如 2104 毫升/1 摩尔当量)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP) (不低于 84 毫升/1 摩尔当量, 例如 84-2104 毫升/1 摩尔当量, 210-842 毫升/1 摩尔当量, 如 421 毫升/1 摩尔当量)和三乙胺(不低于 0.3 摩尔当量, 例如 0.3-7.5 摩尔当量, 0.75-3 摩尔当量, 如 1.5 摩尔当量)混合, 所得的混合物在 0-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 3 分钟 (例如 3-300 分钟, 15-60 分钟, 如 30 分钟);

然后将 4-羟基哌啶(不低于 0.24 摩尔当量, 例如 0.24-6 摩尔当量, 0.6-2.4 摩尔当量, 如 1.2 摩尔当量)在二氯甲烷(不低于 168 毫升/1 摩尔当量, 例如 168-4209 毫升/1 摩尔当量, 421-1684 毫升/1 摩尔当量, 如 842 毫升/1 摩尔当量)中的溶液滴入上述的混合物, 所得的混合物在 0-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 0.2 小时 (例如 0.2-20 小时, 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时);

向所得的混合物中加入盐酸水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

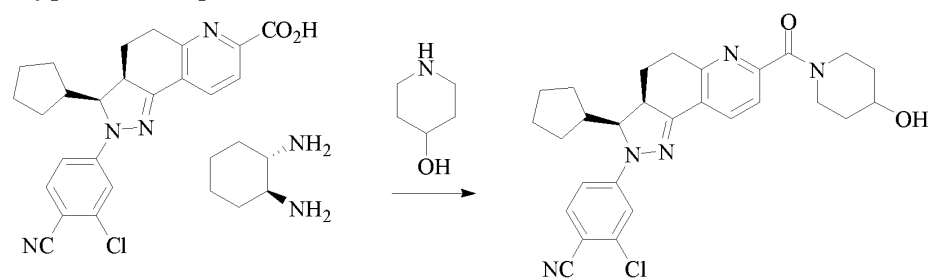
向所得的有机相中加入碳酸钠水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

向所得的有机相中加入水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

有机相蒸干得到油状物, 将该油状物和异丙醇(不低于 1.01 千克/1 摩尔当量, 例如 1.01-25.26 千克/1 摩尔当量, 2.53-10.10 千克/1 摩尔当量, 如 5.05 千克/1 摩尔当量)混合, 加热至 50-90℃(例如 75-85℃, 如 80℃)溶液澄清, 冷却至 10-40℃(例如 20-30℃, 如 25℃)后, 搅拌不低于 0.3 小时(例如 0.3-30 小时, 1.5-6 小时, 如 3 小时), 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 真空干燥, 得到 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈。

技术方案12: 根据技术方案1的方法, 其中

所制备的(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐用于制备2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈, 该制备过程包括如下步骤:



在 10-40℃(例如 20-30℃, 如 25℃), 将(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐(1 摩尔当量)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)(不低于 0.24 摩尔当量, 例如 0.24-6 摩尔当量, 0.6-2.4 摩尔当量, 如 1.2 摩尔当量)、二氯甲烷(不低于 0.42 升/1 摩尔当量, 例如 0.42-10.52 升/1 摩尔当量, 1.05-4.21 升/1 摩尔当量, 如 2104 毫升/1 摩尔当量)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)(不低于 84 毫升/1 摩尔当量, 例如 84-2104 毫升/1 摩尔当量, 210-842 毫升/1 摩尔当量, 如 421 毫升/1 摩尔当量)和三乙胺(不低于 0.3 摩尔当量, 例如 0.3-7.5 摩尔当量, 0.75-3 摩尔当量, 如 1.5 摩尔当量)混合, 所得的混合物在 10-40℃(例如 20-30℃, 如 25℃)搅拌不低于 3 分钟(例如 3-300 分钟, 15-60 分钟, 如 30 分钟);

然后将 4-羟基哌啶(不低于 0.24 摩尔当量, 例如 0.24-6 摩尔当量,

0.6-2.4 摩尔当量, 如 1.2 摩尔当量)在二氯甲烷(不低于 168 毫升/1 摩尔当量, 例如 168-4209 毫升/1 摩尔当量, 421-1684 毫升/1 摩尔当量, 如 842 毫升/1 摩尔当量)中的溶液滴入上述的混合物, 所得的混合物在 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 搅拌不低于 0.2 小时 (例如 0.2-20 小时, 0.5-10 小时, 1-5 小时, 如 2 小时);

向所得的混合物中加入盐酸水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

向所得的有机相中加入碳酸钠水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

向所得的有机相中加入水溶液搅拌, 静置分相, 得到有机相;

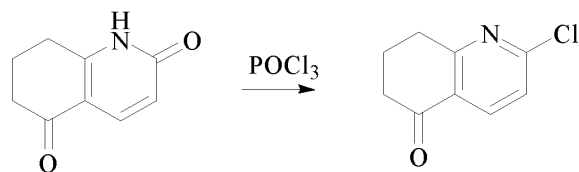
有机相蒸干得到油状物, 将该油状物和异丙醇(不低于 1.01 千克/1 摩尔当量, 例如 1.01-25.26 千克/1 摩尔当量, 2.53-10.10 千克/1 摩尔当量, 如 5.05 千克/1 摩尔当量)混合, 加热至 50-90℃ (例如 75-85℃, 如 80℃) 溶液澄清, 冷却至 10-40℃ (例如 20-30℃, 如 25℃) 后, 搅拌不低于 0.3 小时 (例如 0.3-30 小时, 1.5-6 小时, 如 3 小时), 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 真空干燥, 得到 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基吡啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈。

本发明公开的(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉类化合物的制备方法, 拆分步骤采用手性碱拆分的方法替代超临界液相色谱拆分, 实现了工业化大生产, 降低了成本; 工艺总收率提高了约 7 倍; 工艺后处理操作简化, 安全, 有利于质量控制和降低成本。

4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

实施例 1 2-氯-7,8-二氢-6*H*-喹啉-5-酮的制备

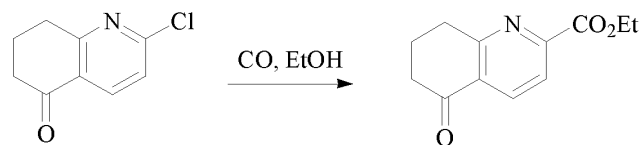


室温下, 将 50 g 7,8-二氢-1*H*,6*H*-喹啉-2,5-二酮(1.0 eq), 400 g 乙腈加入反应釜, 加入 79.8 g 三氯氧磷(1.7 eq), 反应釜升温至内温 80℃, 反应 2 h, 冷却反应釜至 55℃, 减压蒸馏出 300 g 溶剂, 蒸馏结束后, 反应液降温至 25℃, 加入水淬灭反应, 加完水后在 25℃ 继续搅拌后, 25℃ 下用氢氧化钠水溶液, 调节反应液 pH 值到 5-7, 降温搅拌, 过滤, 滤饼用水淋洗, 真空干燥, 得到 49 g 类白色固体 2-氯-7,8-二氢-6*H*-喹啉-5-酮, 收率约 88%。

质谱(M+1): 182

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.17(1H, d), 7.51(1H, d), 3.05(2H, t), 2.65(2H, t), 2.07-2.13(2H, m).

实施例 2 5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯的制备

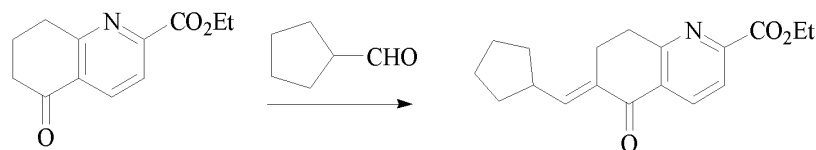


25℃ 下, 向高压釜内加入 40 g 2-氯-7,8-二氢-6*H*-喹啉-5-酮(1.0 eq)、200 ml 无水乙醇、20 ml DMF、44.5 g 三乙胺(2.0 eq)和 3.2 g Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, 高压釜用一氧化碳气体转换, 加压至 2 Mpa, 升温至内温 75℃, 反应 3 h 至反应完成, 体系降温至 60℃ 左右, 减压蒸馏至无馏分, 浓缩完毕, 加入乙酸乙酯, 室温搅拌, 抽滤, 滤饼用乙酯乙酯淋洗, 母液合并加入盐酸, 搅拌静置分液, 得到水相和有机相, 乙酸乙酯加入水相, 搅拌静置分液, 合并有机相, 有机相减压蒸馏至无馏分, 大约得到 50 g 黑色油状物直接用于下一步反应。

质谱(M+1): 220

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.32(1H, d), 8.00(1H, d), 4.35-4.40(2H, q), 3.14(2H, t), 2.71(2H, t), 2.10-2.17(2H, m), 1.34(3H, t).

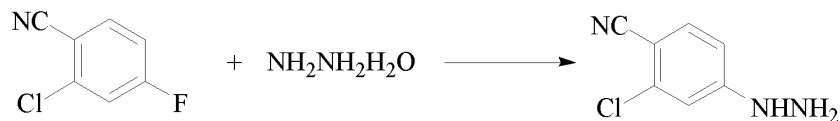
实施例 3 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙

酯的制备

25℃下,向反应瓶中加入 50 g 粗品 5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯和 140 ml 无水乙醇控温 0℃左右,向反应瓶中加入 21.7 g 环戊基甲醛(1.0 eq),加毕,搅拌 10 min,控温 0℃左右,向反应瓶中滴加 9.4 g 吡咯烷(0.6 eq),升温至 25℃,避光反应 8 h,加入水,反应液降温至 5±5℃搅拌 1 h,抽滤,滤饼用乙醇/水混合溶剂洗涤,真空干燥,得到 47.6 g 淡黄色固体 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯,两步收率约 72%。

质谱(M+1): 300

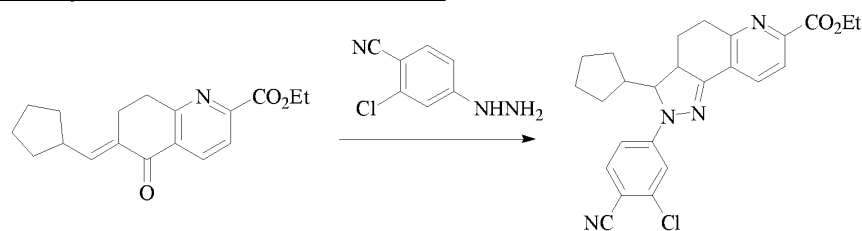
¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.38(1H, d), 8.03(1H, d), 6.78(1H, d), 4.35-4.40(2H, q), 3.13(2H, t), 2.87-2.93(3H, m), 1.61-1.88(6H, m), 1.34-1.40(5H, t).

实施例 4 2-氯-4-胍基苯甲腈的制备

25℃下向反应瓶中,加入 40 g 2-氯-4-氟苯甲腈(1.0 eq), 45.5 g 水合肼(3.0 eq, 85%)和 200 g 无水乙醇,升温至 80℃反应 3 h,加入 400 g 水,降温至 20℃,搅拌抽滤,滤饼用乙醇淋洗,湿滤饼真空干燥,得到约 40 g 白色固体 2-氯-4-胍基苯甲腈,收率约 92%。

质谱(M+1): 168

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.09(1H, s), 7.49(1H, d), 6.91(1H, s), 6.69(1H, d), 4.40(2H, s).

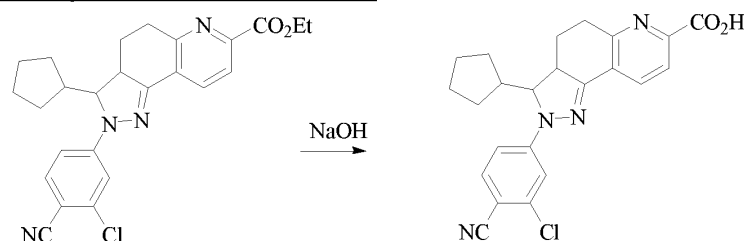
实施例 5 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯的制备

25℃下, 向反应瓶中加入 20 g 6-环戊基亚甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-羧酸乙酯(1.0 eq), 11.7 g 2-氯-4-腈基苯甲腈(1.05 eq), 64 ml 乙醇和 36.8 ml 2.0 mol/L 氯化氢乙醇溶液, 升温至内温 75℃, 避光反应 16 h, 降温至 5±5℃, 搅拌抽滤, 滤饼用无水乙醇洗涤, 真空干燥, 得到 22.5 g 黄色固体 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯, 收率约 75%。

质谱(M+1): 449

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.47(1H, d), 7.95(1H, d), 7.71(1H, d), 7.45(1H, s), 7.27(1H, d), 5.01-5.05(1H, m), 4.34-4.39(2H, q), 3.67-3.74(1H, m), 3.02-3.19(2H, m), 1.40-2.30(14H, m).

实施例 6 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸的制备

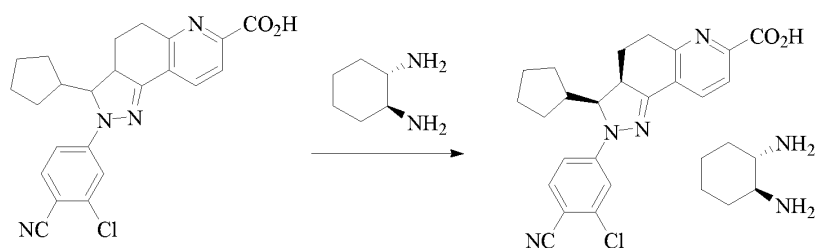


在 25℃下, 向反应瓶中加入 7 g 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸乙酯(1.0 eq), 14 ml 甲醇和 28 ml 四氢呋喃, 反应液降温至 5±5℃, 滴加 12.5 g 10%氢氧化钠水溶液(2.0 eq), 在 5±5℃下搅拌 1 h, 滴加稀盐酸至 pH 值为 3-5, 升温至 25±5℃, 搅拌过滤反应液, 滤饼用甲醇洗涤, 真空干燥, 得到 6.23 g 黄色固体 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸, 收率约 95%。

质谱(M+1): 421

¹H-NMR(CDCl₃-d₃, 400MHz): δ 8.54(1H, d), 8.12(1H, d), 7.47(1H, d), 7.33(1H, s), 7.03(1H, d), 4.72-4.76(1H, m), 3.05-3.62(3H, m), 1.23-2.43(11H, m).

实施例 7 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1S,2S)-环己二胺盐的制备

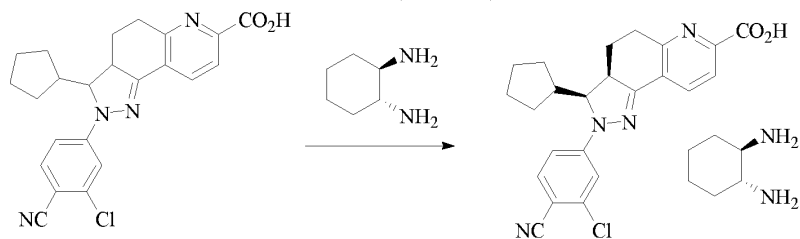


在 25℃ 下, 向反应釜中加入 5.0 g 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1.0 eq)和 2.71 g (1S,2S)-环己二胺(2.0 eq), 加入 500 ml 丙酮, 反应液在 25℃ 搅拌不低于 10 h, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 滤饼取样, HPLC 测试 PSC/1 手性纯度不低于 95%, 真空干燥, 得到 2.3 g 黄色固体(3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1S,2S)-环己二胺盐, 收率约 35%。产物做液相, 与对照品一致。

质谱(M+1): 421

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, 400MHz): δ 8.35(1H, d), 8.04(1H, d), 7.43(1H, d), 7.27(1H, s), 6.96(1H, d), 4.60-4.64(1H, m), 2.90-3.84(5H, m), 1.01-2.41(23H, m).

实施例 8 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1R,2R)-环己二胺盐的制备



按照实施例 7 所述方法, 过滤, 收集母液后蒸馏制得 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸(1R,2R)-环己二胺盐, HPLC 测试 PSC/1 手性纯度不低于 95%。

实施例 9 (3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸奎宁盐的制备

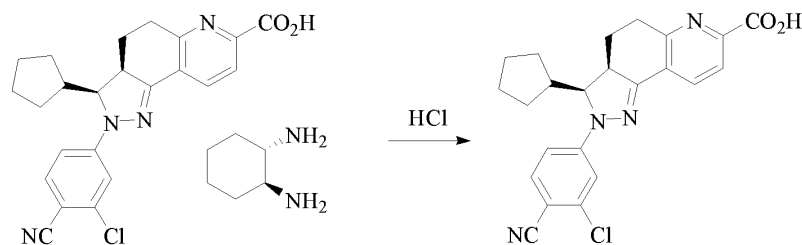
在 25℃ 下, 向反应釜中加入 5.0 g 2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-吡唑并[3,4-f]喹啉-7-羧酸 (1 eq) 和 3.8 g 奎宁 (1 eq), 加入乙酸乙酯 (300 mL), 反应液在 25℃ 搅拌不低于 10 h,

过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，滤饼经过烘干后制得(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎宁盐，HPLC测试 PSC/1手性纯度不低于75%。

实施例 10 (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎尼丁盐的制备

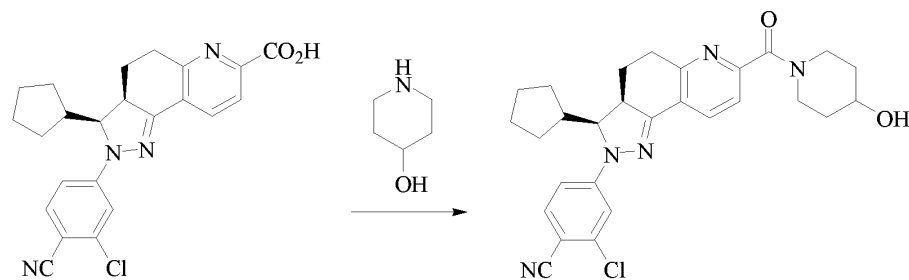
按照实施例9所述方法，过滤，收集母液后蒸馏制得(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸奎尼丁盐，HPLC测试 PSC/1手性纯度不低于75%。

实施例11 (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸的制备



在 25℃下，向反应瓶中加入 5 g (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐(1.0 eq) 和 30 ml 乙醇，加入 10 ml 盐酸(1 mol/L, 1.07 eq)，反应液在 25℃搅拌 2 h，过滤，滤饼用乙醇洗涤，滤饼取样，真空干燥，得到 3.7 g 黄色固体(3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸，收率 94%。

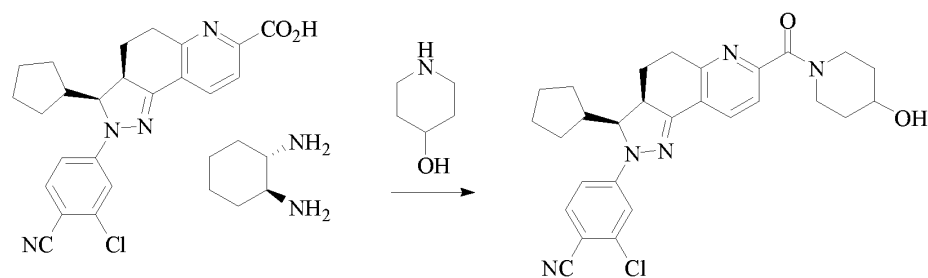
实施例 12 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈的制备



在 25℃下，向反应瓶中加入 10 g (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1.0 eq)、10.8 g 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)

(1.2 eq)、50 ml 二氯甲烷和 10 ml NMP, 加入 3.6 g 三乙胺(1.5 eq), 反应液在 25℃搅拌 30 min。先将 2.9 g 4-羟基哌啶(1.2 eq)溶解在 20 ml 二氯甲烷中, 然后滴入反应瓶中, 反应液 25℃搅拌 2 h。取样, 加入盐酸水溶液搅拌, 静置分相, 加入碳酸钠水溶液搅拌, 静置分相, 加入水溶液搅拌, 静置分相, 有机相蒸干得到 18 g 黄棕色油状物, 将该油状物和 120g 异丙醇溶液加入反应瓶中, 加热至 80℃溶液澄清, 冷却至 25℃后, 搅拌 3 h 以上, 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 真空干燥, 得到 8.4 g 黄色固体 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈, 收率约 70%。产物做液相, 与对照品一致。

实施例 13 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈的制备

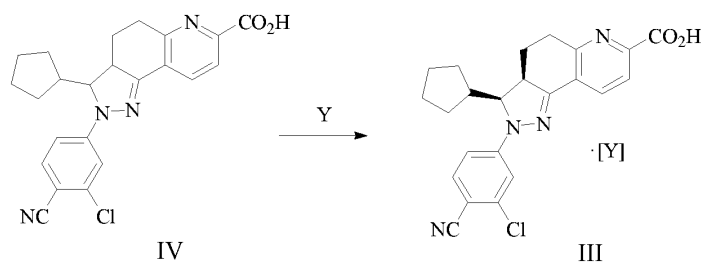


按照实施例12所述方法, (3*S*,3*aR*)-2-(3-氯-4-氰基-苯基)-3-环戊基-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-7-羧酸(1*S*,2*S*)-环己二胺盐与4-羟基哌啶反应, 得到2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈。

权 利 要 求

1. 一种制备式(III)化合物的方法,其特征在于,所述式(III)化合物是通过下述步骤(g)获得的:

(g) 将式(IV)化合物与手性碱Y反应得式(III)化合物,

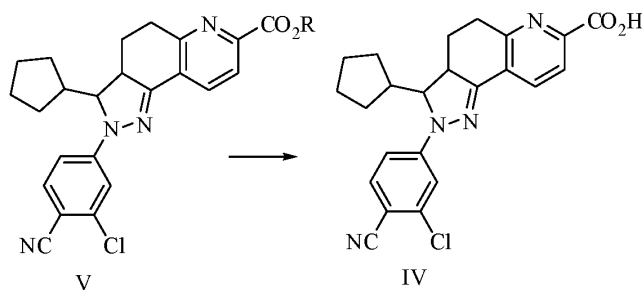


所述手性碱Y选自(1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其甾代衍生物。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(g)是在酮类溶剂、酯类溶剂或四氢呋喃中反应。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述式(IV)化合物是通过下述步骤(f)获得的:

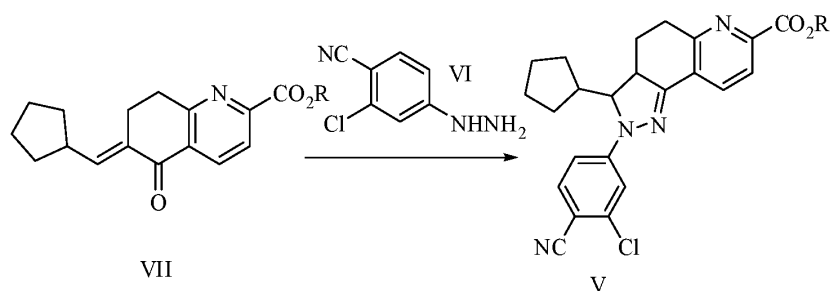
(f) 将式(V)化合物通过水解反应得式(IV)化合物



其中R是C₁₋₆烷基。

4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于,所述式(V)化合物是通过下述步骤(e)获得的:

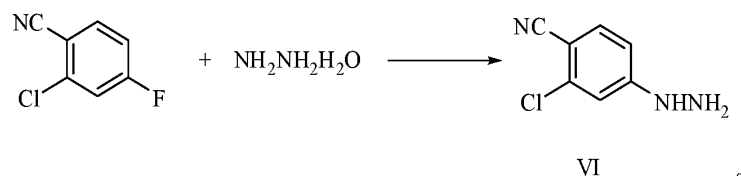
(e) 将式(VII)化合物与式(VI)化合物反应得式(V)化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

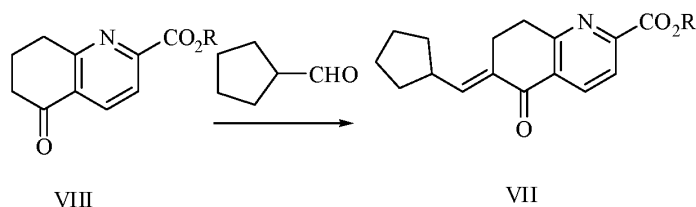
5. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VI) 化合物是通过下述步骤 (d) 获得的:

(d) 将 2-氯-4-氟苯甲腈与水合肼反应得式 (VI) 化合物



6. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VII) 化合物是通过下述步骤 (c) 获得的:

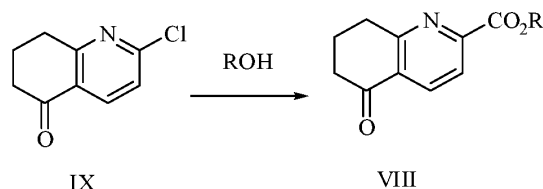
(c) 将式 (VIII) 化合物与环戊基甲醛反应得式 (VII) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VIII) 化合物是通过下述步骤 (b) 获得的:

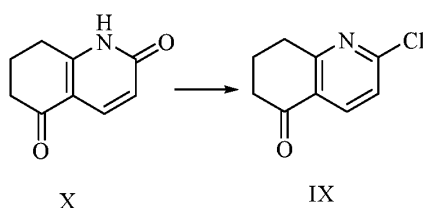
(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (IX) 化合物是通过下述步骤 (a) 获得的:

(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物,

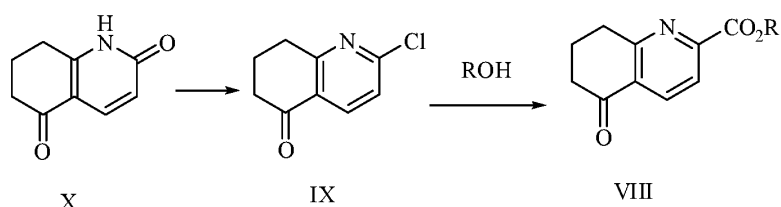


其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯。

9. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 所述式 (VIII) 化合物是通过下述步骤 (a) 和 (b) 获得的:

(a) 通过式 (X) 化合物制备得式 (IX) 化合物, 优选地通过式 (X) 化合物与酰氯类化合物制备得式 (IX) 化合物, 其中酰氯类化合物选自磷酰氯、碳酰氯、硫酰氯;

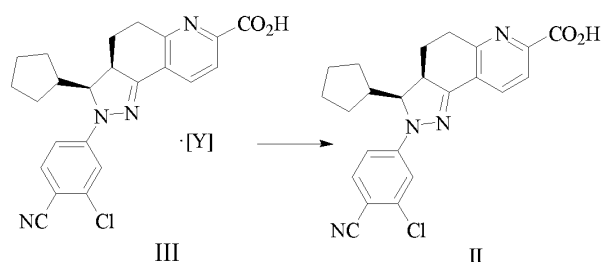
(b) 式 (IX) 化合物与 ROH 制备得式 (VIII) 化合物, 优选地式 (IX) 化合物与 ROH 在 CO 的存在下制备得式 (VIII) 化合物,



其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

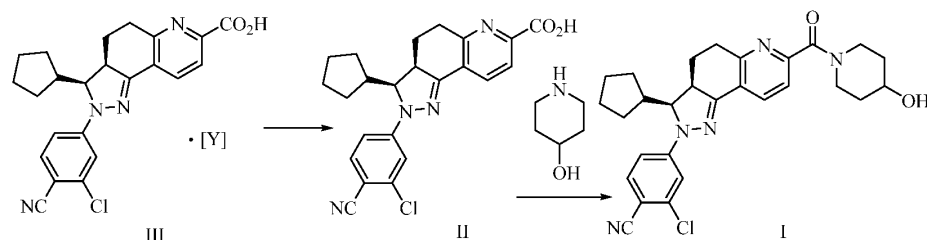
10. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (II) 化合物, 其包括以下步骤:

(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物,



其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

11. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其特征在于,所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物,其包括以下步骤:



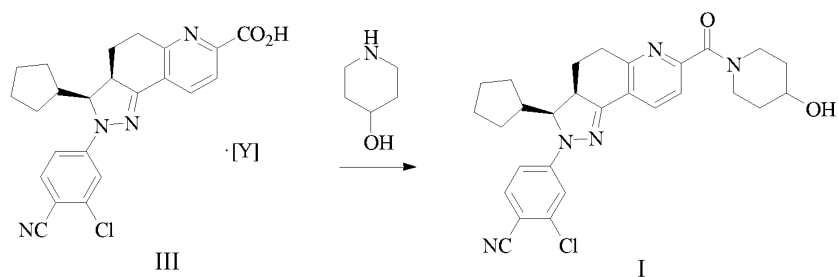
(h) 将式 (III) 化合物加入酸溶液反应得式 (II) 化合物,

(i) 将式 (II) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物,

其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

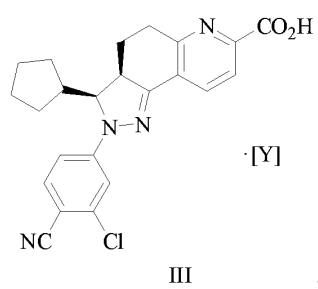
12. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其特征在于,所述方法还包括使用式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物,其包括以下步骤:

将式 (III) 化合物和 4-羟基哌啶反应得式 (I) 化合物,



其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。

13. 式 (III) 化合物,其特征在于,具有下式结构



其中 Y 选自 (1*S*,2*S*)-环己二胺、(1*R*,2*R*)-环己二胺、奎宁、奎尼丁或其氘代衍生物。