

MEMORIA DESCRIPTIVA

MÉTODO PARA PREPARAR COMPUESTO DE PIRAZINONAFTHIRIDINA DIONA, E INTERMEDIO DE ESTE

La presente solicitud reivindica prioridad a una solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 2023110285571, titulada “METHOD FOR PREPARING PYRAZINONAPHTHYRIDINE DIONE COMPOUND AND INTERMEDIATE THEREOF” y presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 15 de agosto de 2023, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

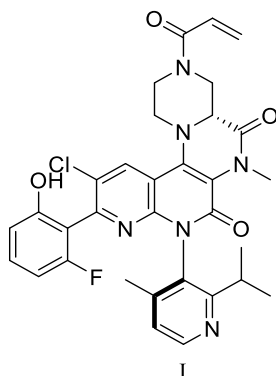
CAMPO TÉCNICO

La presente descripción pertenece al campo técnico de los productos farmacéuticos, y particularmente se relaciona con un método para preparar un compuesto de pirazinonaftiridina diona y un intermedio de este.

ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor tasa de incidencia en el mundo, con casi 80 % de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Las mutaciones del gen RAS se identifican en aproximadamente 32 % de los cánceres de pulmón, y la mutación en cualquiera de los tres subtipos principales del gen RAS (HRAS, NRAS o KRAS) puede conducir al desarrollo de tumores en humanos. Se ha informado que la mayor frecuencia de mutación entre los genes RAS se observó en el gen KRAS, y la mutación KRAS se detectó en 25-30 % de los tumores. Las mutaciones KRAS más comunes se encuentran en los residuos G12 y G13 en el bucle P y el residuo Q61. La mutación G12C es una mutación frecuente en el gen KRAS (una mutación de glicina-12 a cisteína). Esta mutación se ha encontrado en aproximadamente 13 % de los cánceres, aproximadamente 43 % de los cánceres de pulmón, y casi 100 % de la poliposis relacionada con MYH (síndrome de cáncer de colon familiar). Para mejorar la actividad inhibidora contra las mutaciones KRAS y reducir la actividad inhibidora contra KRAS de tipo silvestre, el desarrollo de nuevos inhibidores selectivos contra mutantes KRAS con mayor actividad, mejor selectividad, y menor toxicidad tiene gran significancia.

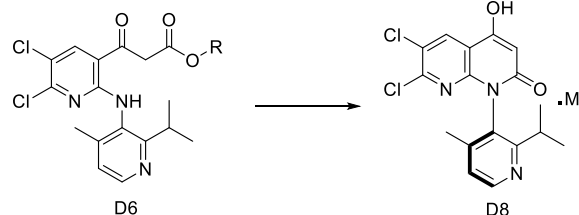
La solicitud de patente PCT WO2021083167A1 informa de una serie de inhibidores para inhibir selectivamente las mutaciones KRAS e informa de un compuesto representativo: (4aR,8R)-3-acriloil-11-cloro-10-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (compuesto de la fórmula I) y un método de preparación para el mismo, lo que supone un avance revolucionario en la investigación de inhibidores de KRAS. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de optimizar la vía sintética para el compuesto de la Fórmula I.



SUMARIO

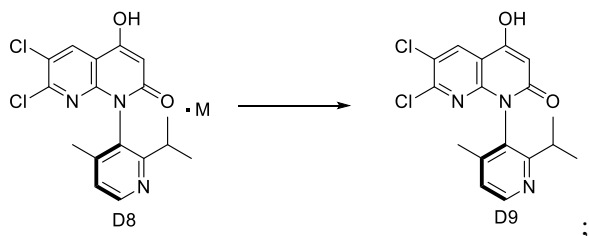
En un primer aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para preparar un compuesto D9, que comprende las siguientes etapas:

etapa D: someter un compuesto D6 a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base y después a una reacción de resolución con un reactivo de resolución quiral para dar un compuesto D8;



; y

etapa E: eliminar el reactivo de resolución quiral del compuesto D8 para dar el compuesto D9;



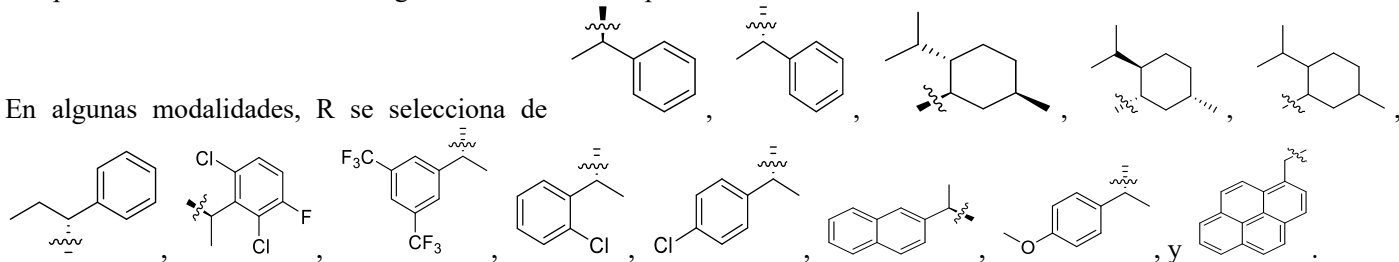
en donde M es el reactivo de resolución quiral;

R es un grupo auxiliar quiral.

Las condiciones de reacción en la etapa D y la etapa E son compatibles con el método de preparación descrito en el contenido del primer aspecto a continuación.

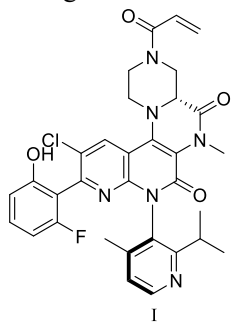
En la presente descripción, la selectividad de la configuración diana se mejora introduciendo un grupo auxiliar quiral, y el compuesto D9 con una única configuración R se obtiene por resolución.

En algunas modalidades, R se selecciona de

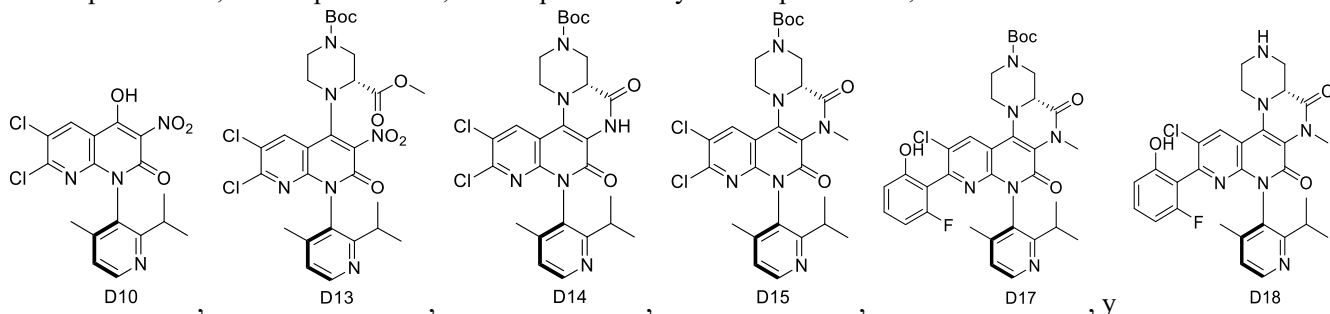


En algunas modalidades, el reactivo de resolución quiral M se selecciona de uno o más de ácido D-(+)-di-p-toluil tartárico, N-acetil-L-fenilalanina, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, riboflavina, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido glutámico, ácido L-tartárico, ácido D-(+)-di-p-anisoil tartárico, D-glicina, ácido D-mandélico, ácido R-metoxi-trifluorometilfenilacético, ácido L-aspartico, ácido D-(+)-dibenzoil tartárico, ácido L-piroglutámico, y hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo; preferentemente, el reactivo de resolución quiral M se selecciona de uno o más de ácido D-(+)-di-p-toluil tartárico, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido L-tartárico, hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo, y ácido D-(+)-dibenzoil tartárico; con mayor preferencia, el reactivo de resolución quiral M es hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

En algunas modalidades, el compuesto D9 se usa para preparar un compuesto de la fórmula I:



o para preparar uno cualquiera o una combinación de compuestos seleccionados de un compuesto D10, un compuesto D13, un compuesto D14, un compuesto D15, un compuesto D17 y un compuesto D18;

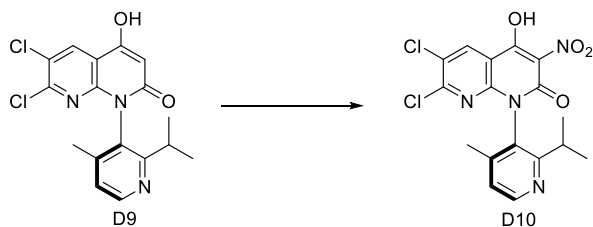


El compuesto de la fórmula I con configuración R se sintetiza tomando el compuesto D9 como material de partida, lo que puede reducir efectivamente el costo de reacción y reducir los tres desechos generados en el proceso de reacción, en comparación con el compuesto con configuración R que se obtiene por resolución después de que se prepara el racemato del compuesto de la fórmula I con configuración R y configuración S.

Preferentemente, el compuesto D10, el compuesto D13, el compuesto D14, el compuesto D15, el compuesto D17 y el compuesto D18, solos o en cualquier combinación de estos, se usan para preparar el compuesto de la fórmula I.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D10 comprende la siguiente etapa:

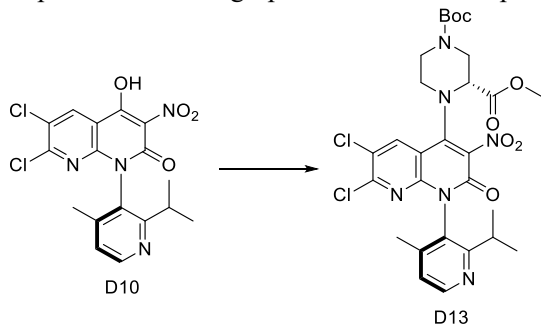
etapa F: someter el compuesto D9 a una reacción de nitración para dar el compuesto D10;



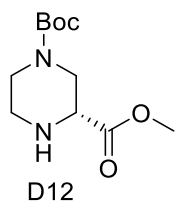
Las condiciones de reacción en la etapa F son compatibles con el método de preparación descrito en un octavo aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D13 comprende la siguiente etapa:

etapa G: sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 para dar el compuesto D13;



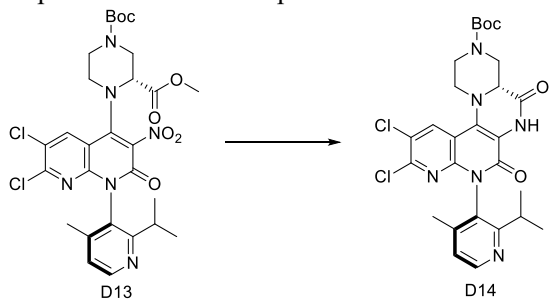
en donde preferentemente, un método para sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 comprende: someter el compuesto D10 a una reacción de esterificación con anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo, y después someter a una reacción de sustitución con un compuesto D12 para dar el compuesto D13;



Las condiciones de reacción en la etapa G son compatibles con el método de preparación descrito en un séptimo aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D14 comprende la siguiente etapa:

etapa H: someter el compuesto D13 a una reacción en presencia de un reductor para dar el compuesto D14;



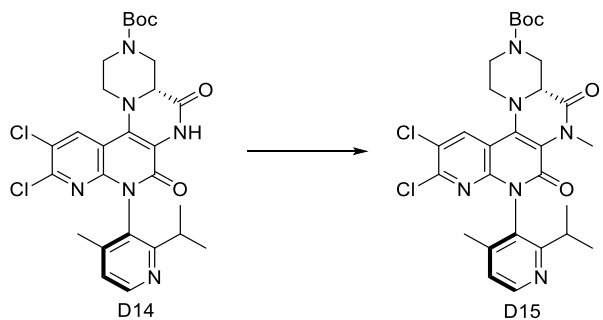
Preferentemente, el reductor es ditionita de sodio.

Preferentemente, en presencia del reductor, el compuesto D13 se somete a reacciones de reducción y ciclización para dar el compuesto D14.

Las condiciones de reacción en la etapa H son compatibles con el método de preparación descrito en un sexto aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D15 comprende la siguiente etapa:

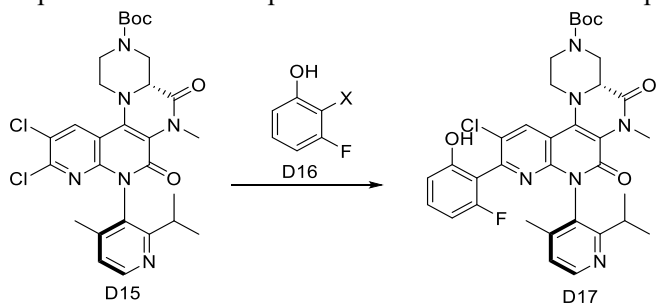
etapa I: someter el compuesto D14 a una reacción con un reactivo de metilación para dar el compuesto D15;



Las condiciones de reacción en la etapa I son compatibles con el método de preparación descrito en un quinto aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D17 comprende la siguiente etapa:

etapa J: someter el compuesto D15 a una reacción de acoplamiento con un compuesto D16 para dar el compuesto D17;

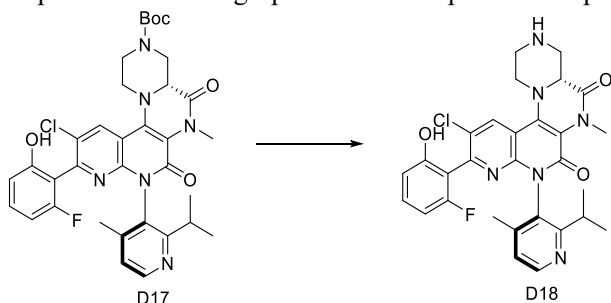


en donde X es un grupo capaz de someterse a una reacción de acoplamiento con un sustituyente de cloro en una posición orto al átomo de N en el anillo de naftiridina.

Las condiciones de reacción en la etapa J son compatibles con el método de preparación descrito en un cuarto aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto D18 comprende la siguiente etapa:

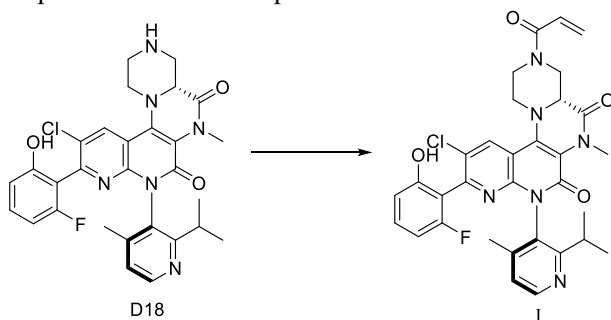
etapa K: eliminar el grupo Boc del compuesto D17 para dar el compuesto D18;



Las condiciones de reacción en la etapa K son compatibles con el método de preparación descrito en un tercer aspecto a continuación.

En algunas modalidades, en el método de preparación descrito anteriormente, un método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende la siguiente etapa:

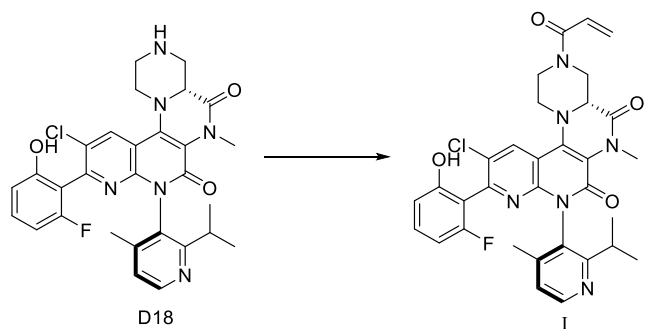
etapa L: someter el compuesto D18 a una reacción con un agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I;



Las condiciones de reacción en la etapa L son compatibles con el método de preparación descrito en un segundo aspecto a continuación.

En un segundo aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto de la fórmula I, que comprende la siguiente etapa:

etapa L: someter el compuesto D18 a una reacción con un agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I;



En una modalidad, el agente acilante se selecciona de anhídrido acrílico y cloruro de acrililoilo.

Preferentemente, el compuesto D18 se somete a una reacción de acilación con el agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I.

5 En una modalidad, una relación de masa de alimentación del agente acilante al compuesto D18 es (0.1-1):1, p. ej., (0.1-0.5):1 o 0.2:1.

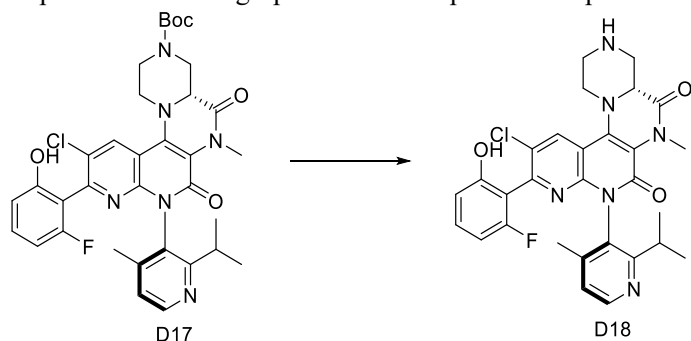
En una modalidad, el agente acilante se añade gota a gota al sistema de reacción a una temperatura de -5 °C a 15 °C.

En una modalidad, un disolvente para la reacción de acilación es uno de diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y agua, o una mezcla de estos; preferentemente, el disolvente es tetrahidrofurano o un disolvente mixto de 2-metiltetrahidrofurano y agua; el disolvente se usa en una cantidad de 3-10 veces en peso con respecto al peso del compuesto D18.

En una modalidad, la reacción de acilación se realiza a una temperatura de -5 °C a 30 °C, p. ej., de 0 °C a 10 °C; la reacción de acilación se realiza durante un periodo de 0.5 horas a 10 horas.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se haya completado la reacción, añadir agua y diclorometano para extracción, concentrar, añadir butanona para concentración, añadir metil terc-butil éter para cristalización y purificación, y/o añadir diclorometano para la suspensión, después filtrar y secar.

En un tercer aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D18, que comprende: etapa K: eliminar el grupo Boc del compuesto D17 para dar el compuesto D18;



Preferentemente, el grupo Boc del compuesto D17 se elimina en condiciones ácidas para dar el compuesto D18.

En una modalidad, la condición ácida es una solución orgánica de un ácido o una solución acuosa de un ácido;

preferentemente, la condición ácida es cualquiera de una solución de cloruro de hidrógeno-metanol, una solución de cloruro de hidrógeno-etanol, una solución de cloruro de hidrógeno-isopropanol, una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo, cloruro de hidrógeno-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno-agua, o ácido clorhídrico concentrado; con mayor preferencia, la condición ácida es una solución de cloruro de hidrógeno-dioxano o una solución de cloruro de hidrógeno-agua. En una modalidad, la solución orgánica del ácido o la solución acuosa del ácido puede tener una concentración de 1-10 mol/l, preferentemente una concentración de 4 mol/l.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la solución orgánica del ácido o la solución acuosa del ácido al compuesto D17 es (5-10):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de eliminación del grupo Boc es uno o más de un disolvente alcohólico, un disolvente éster, un disolvente éter y agua;

preferentemente, el disolvente es uno o más de metanol, etanol, isopropanol y agua;

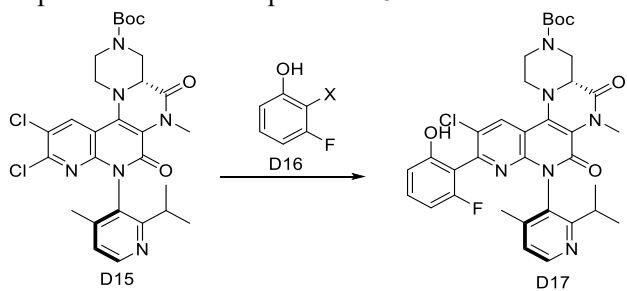
preferentemente, el disolvente se usa en una cantidad de 5-10 veces en peso con respecto al peso del compuesto D17.

35 En una modalidad, la reacción para eliminar el grupo Boc se realiza a una temperatura de -5 °C a 60 °C, p. ej., -5 °C a 30 °C, temperatura ambiente, o 20 °C a 30 °C; la reacción para eliminar el grupo Boc se realiza durante un periodo de 0.5 horas a 20 horas o de 0.5 horas a 10 horas, p. ej., de 0.5 horas a 1.5 horas o 1 hora.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se complete la reacción, concentrar la solución de reacción, añadir agua y diclorometano para extracción, realizar una separación líquida, añadir N, N-dimetilformamida y metil terc-butil éter a la fase acuosa, ajustar el pH de la solución de reacción con una solución acuosa de carbonato de sodio, y/o añadir n-heptano y agitar, después filtrar y secar.

En un cuarto aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D17, que comprende:

etapa J: someter el compuesto D15 a una reacción de acoplamiento con un compuesto D16 para dar el compuesto D17;



en donde X es un grupo capaz de someterse a una reacción de acoplamiento con un sustituyente de cloro en una posición orto con respecto al átomo de N en el anillo de naftiridina, y es preferentemente un grupo de ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico o un fluoroborato de potasio.

Preferentemente, el compuesto D15 y el compuesto D16 se someten a una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador y una base para dar el compuesto D17.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del compuesto D16 al compuesto D15 es (1-3):1, p. ej., 1.5:1 o 1.4:1.

En una modalidad, la base en la reacción de acoplamiento puede ser una base orgánica o una base inorgánica, en donde la base orgánica es una o más de trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, n-butillitio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, acetato de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y n-butóxido de sodio, y la base inorgánica es uno o más de hidruro de sodio, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio.

En una modalidad, la base es fosfato dipotásico, que es beneficioso para evitar la racemización del producto.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D15 en la reacción de acoplamiento es (1-3):1, p. ej., 1.2:1, 2.4:1, o 3.1:1.

En una modalidad, el catalizador en la reacción de acoplamiento es un catalizador de paladio; preferentemente, el catalizador es uno o más de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de paladio, acetato de paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del catalizador al compuesto D15 es (0.005-0.05):1, p. ej., 0.025:1, 0.02:1 o 0.015:1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de acoplamiento es uno de tetrahidrofurano, dimetiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y agua, o una mezcla de estos; preferentemente, el disolvente de reacción es un disolvente mixto de 1,4-dioxano y agua.

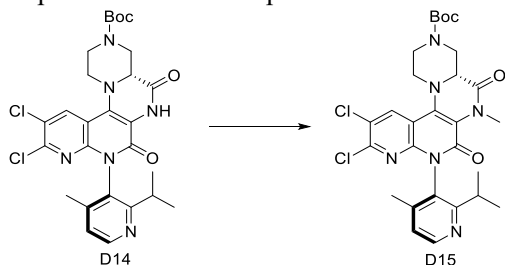
En una modalidad, el disolvente de reacción se usa en una cantidad de 10-30 veces en volumen, o 20-30 veces en peso o 25-30 veces en peso con respecto al peso del compuesto D15, por ejemplo, 20 veces en volumen o 21 veces en peso.

En una modalidad, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de 50 °C a 100 °C, p. ej., 75 °C a 85 °C; la reacción de acoplamiento se realiza durante un periodo de 1 hora a 20 horas o de 1 hora a 10 horas, p. ej., de 2 horas a 4 horas.

En una modalidad, la reacción de acoplamiento se realiza bajo una atmósfera de gas inerte o nitrógeno; el gas inerte se selecciona de cualquiera de helio y argón.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se completa la reacción, concentrar la solución de reacción, añadir 2-metiltetrahidrofurano y agua para extracción, después concentrar y/o añadir etanol y agua y agitar, después filtrar y secar.

En un quinto aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D15, que comprende: etapa I: someter el compuesto D14 a una reacción con un reactivo de metilación para dar el compuesto D15;



Preferentemente, el compuesto D14 se hace reaccionar con un reactivo de metilación en presencia de una base para dar el compuesto D15.

En una modalidad, el reactivo de metilación es uno o más de yodometano, sulfato de dimetilo y carbonato de dimetilo; una relación equivalente de alimentación (relación molar) del reactivo de metilación al compuesto D14 es (1-5):1; p. ej., (1-2):1 o 1.5:1.

En una modalidad, el reactivo de metilación es una combinación de sulfato de dimetilo y carbonato de dimetilo.

En una modalidad, la base es una o más de bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, diisopropilamida de litio, n-butillitio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D14 es (1-5):1; p. ej., (1-2):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción es uno o más de un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado halogenado, un disolvente éster, un disolvente de nitrilo, un disolvente de amida, un disolvente de alcohol y agua; preferentemente, el disolvente para la reacción es uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter dimetilico de etilenglicol, metil terc-butil éter, diclorometano, dicloroetano, formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol, isopropanol y agua; con mayor preferencia, el disolvente es uno o más de N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona.

En una modalidad, el disolvente de reacción se usa en una cantidad de 5-15 veces en volumen o 5-15 veces en peso con respecto al peso del compuesto D14, por ejemplo, 10 veces en volumen.

En una modalidad, la reacción se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C; preferentemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente o de 20 °C a 30 °C; la reacción se realiza durante un periodo de 8 horas a 30 horas o de 16 horas a 20 horas.

En una modalidad, la temperatura de la reacción es menor que 0 °C, p. ej., -10 °C a 0 °C, para ayudar a mejorar la estabilidad de la reacción.

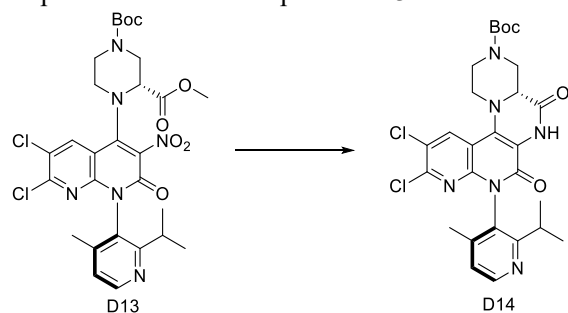
En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se complete la reacción, añadir agua y agitar, filtrar y/o añadir agua y diclorometano para la extracción, y concentrar.

En una modalidad, las etapas de tratamiento posterior comprenden además cristalizar el compuesto separado D15, preferentemente añadiendo un disolvente de cristalización y después enfriando para cristalización.

En una modalidad, el disolvente de cristalización es uno o más de n-heptano, diclorometano y metil terc-butil éter.

En una modalidad, la cristalización por enfriamiento se realiza a 20 ± 5 °C.

En un sexto aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D14, que comprende: etapa H: someter el compuesto D13 a una reacción en presencia de un reductor para dar el compuesto D14;



Preferentemente, el reductor es ditionita de sodio.

Preferentemente, en presencia del reductor, el compuesto D13 se somete a reacciones de reducción y ciclización para dar el compuesto D14.

En una modalidad, el método para preparar el compuesto D14 comprende someter el compuesto D13 a una reacción de reducción en presencia de un reductor, seguido de una reacción de ciclización para dar el compuesto D14.

En una modalidad, el reductor es uno o más de hidrógeno, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel Raney, polvo de zinc, polvo de hierro, hidrosulfito de sodio (ditionita de sodio), sulfuro de sodio e hidrato de hidrazina; preferentemente, el reductor es hidrosulfito de sodio, paladio sobre carbono, o platino sobre carbono.

En una modalidad, una relación de masa de alimentación del reductor al compuesto D13 es (0,1-4):1, p. ej., 3.4:1.

En una modalidad, el reductor es una solución acuosa de hidrosulfito de sodio, y la solución acuosa se añade gota a gota al sistema de reacción.

Opcionalmente, un producto de la reacción de reducción puede someterse directamente a una reacción de ciclización sin tratamiento posterior.

En una modalidad, el reductor es hidrógeno, y la reacción de reducción se realiza en presencia de un catalizador; el catalizador es preferentemente un catalizador de metal noble, con mayor preferencia un catalizador de platino, y con mayor preferencia un catalizador de platino sobre carbono.

En una modalidad, después de eliminar el catalizador metálico en la reacción de reducción, la reacción de ciclización se realiza en presencia de un catalizador ácido; el catalizador ácido es preferentemente ácido acético.

En una modalidad, las reacciones de reducción y ciclización se realizan bajo atmósfera de nitrógeno o gas inerte; el gas inerte es uno de argón y helio.

En una modalidad, el disolvente para las reacciones de reducción y ciclización es uno o más de un disolvente de alcohol, un disolvente éster y un disolvente éter; preferentemente, el disolvente para las reacciones de reducción y ciclización es uno o más de metanol, etanol, isopropanol, formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano.

En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 5-10 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D13.

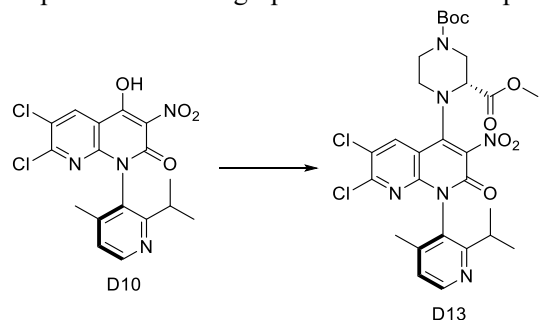
En una modalidad, la reacción de reducción se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C, p. ej., 20 °C a 30 °C; la reacción de ciclización se realiza a una temperatura de 20 °C a 100 °C o 50 °C a 100 °C, p. ej., 75 °C a 85 °C; el progreso de la reacción puede detectarse mediante un método de monitoreo convencional en la técnica (p. ej., TLC, HPLC o RMN), y el punto final

de la reacción es generalmente considerado el punto en el que el compuesto desaparece o ya no reacciona.

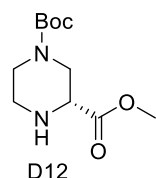
En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se complete la reacción de ciclización, enfriamiento, adición de agua y acetato de etilo para extracción, concentración y/o adición de acetato de isopropilo y agitación, después filtrado y secado.

5 En una modalidad, la cristalización por enfriamiento se realiza a 0 °C a 10 °C.

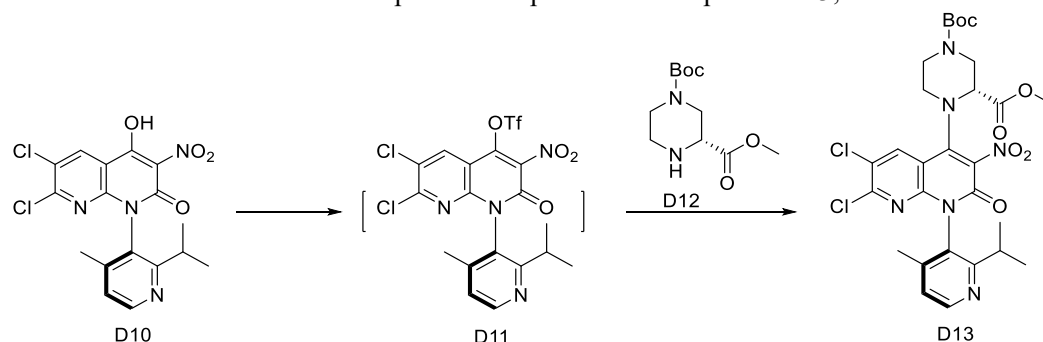
En un séptimo aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D13, que comprende: etapa G: sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 para dar el compuesto D13;



10 en donde preferentemente, un método para sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 comprende: someter el compuesto D10 a una reacción de esterificación con anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo, y después someter a una reacción de sustitución con un compuesto D12 para dar el compuesto D13.



15 Preferentemente, el compuesto D10 se somete a una reacción de esterificación con anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo en presencia de una base para dar un compuesto intermedio D11, y entonces el compuesto intermedio D11 se somete a una reacción de sustitución con el compuesto D12 para dar el compuesto D13;



El grupo hidroxilo se sustituye para preparar un compuesto de sulfonato activado, y el sulfonato se usa como grupo saliente, de tal manera que la reacción es más fácil de realizar, las reacciones secundarias son menores y la pureza del producto es alta.

20 En una modalidad, el anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo en la reacción de esterificación es uno o más de anhídrido trifluorometanosulfónico, anhídrido trifluoroacético, anhídrido metanosulfónico, anhídrido etanosulfónico, anhídrido bencenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluoroacetil trifluorometanosulfónico, cloruro de p-metilbencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etilsulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, y cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo.

25 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo al compuesto D10 es (1-3):1, p. ej., 1.65:1, 1.5:1, o 1.4:1.

En una modalidad, el anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo se añade gota a gota al sistema de reacción.

En una modalidad, la base en la reacción de esterificación es una o más de trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

30 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D10 es (1-5):1, p. ej., 3:1 o 4:1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de esterificación es uno o más de acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetiltetrahydrofurano, acetonitrilo y N, N-dimetilformamida.

35 En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 5-15 veces en volumen o 5-15 veces en peso con respecto al peso del compuesto D10, por ejemplo, 10 veces en volumen.

En una modalidad, la reacción de esterificación se realiza a una temperatura de -60 °C a 0 °C, p. ej., -55 °C a -45 °C, -30 °C a 0 °C, o -20 °C a -30 °C; la reacción de esterificación se realiza preferentemente durante un periodo de 10 minutos a 120 minutos, p. ej., 20 minutos.

En una modalidad, la reacción de esterificación se realiza a una temperatura por debajo de -30 °C, además por debajo de -

35 °C, -40 °C o -45 °C, p. ej., -55 °C a -45 °C o -45 °C a -35 °C, lo cual es beneficioso para controlar la generación de impurezas o el contenido de impurezas en la reacción.

En una modalidad, la solución de reacción de la reacción de esterificación puede someterse directamente a una reacción de sustitución sin tratamiento posterior.

- 5 En una modalidad, en la reacción de sustitución, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del compuesto D12 al compuesto D10 es (1-2):1, p. ej., 1.3:1.

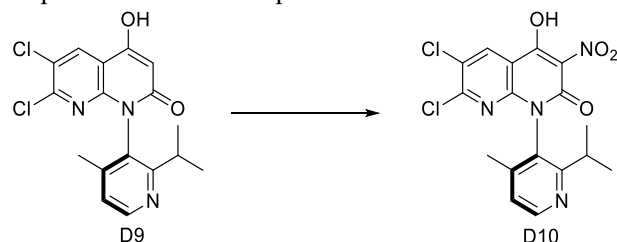
En una modalidad, el compuesto D12 se añade gota a gota al sistema de reacción.

En una modalidad, la reacción de sustitución se realiza a una temperatura de -30 °C a 0 °C, p. ej., -20 °C a 30 °C; la reacción de sustitución se realiza preferentemente durante un periodo de 10 minutos a 120 minutos, p. ej., 30 minutos.

- 10 En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se complete la reacción de sustitución, añadir agua y agitar, realizar separación de capas y separación de líquidos, concentrar la fase orgánica, y/o añadir acetato de etilo y n-heptano y agitar, después filtrar y secar.

En algunas modalidades, también puede prepararse una solución de D13 en un disolvente orgánico y usarse directamente en la siguiente etapa, en donde el disolvente orgánico es preferentemente un disolvente para la siguiente etapa.

- 15 En un octavo aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D10, que comprende: etapa F: someter el compuesto D9 a una reacción de nitración para dar el compuesto D10;



En una modalidad, un reactivo de nitración en la reacción de nitración puede ser ácido nítrico, nitrato, una mezcla de ácido nítrico y otros ácidos o anhídridos, o una mezcla de nitrato y otros ácidos o anhídridos; los otros ácidos o anhídridos se seleccionan preferentemente de uno o más de ácido sulfúrico, ácido sulfúrico concentrado, ácido acético glacial y anhídrido acético. El ácido nítrico se selecciona de ácido nítrico diluido, ácido nítrico concentrado y ácido nítrico fumante.

- 20 Preferentemente, el reactivo de nitración es uno de un sistema mixto de ácido nítrico concentrado-ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado-ácido acético glacial, y ácido nítrico concentrado-anhídrido acético.

En una modalidad, el nitrato se selecciona de uno o más de nitrato de potasio, nitrato de sodio y nitrito de sodio.

- 25 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del reactivo de nitración al compuesto D9 es (1-2):1, p. ej., 1:1 o 2:1; el otro ácido o anhídrido se usa en una cantidad de 1-5 veces en volumen o 1-6 veces en peso con respecto al peso del compuesto D9.

En una modalidad, la reacción de nitración se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C; preferentemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente, p. ej., de 20 °C a 30 °C.

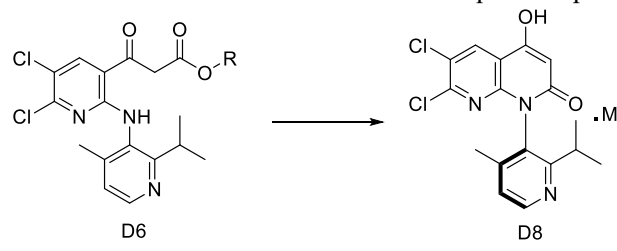
- 30 En una modalidad, la reacción de nitración se realiza durante un periodo de 0.5 horas a 2 horas o de 0.5 horas a 1 hora.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además un tratamiento posterior, en donde el tratamiento posterior puede ser una o más de las siguientes etapas: después de que se complete la reacción, añadir agua y agitar, después filtrar y secar, y/o añadir metanol y agitar, después filtrar y secar.

- 35 En una modalidad, el método de preparación puede comprender además un tratamiento posterior, en donde el tratamiento posterior puede ser una o más de las siguientes etapas: después de que se haya completado la reacción, añadir agua y agitar (y/o añadir agua para el lavado), enfriar a 10-20 °C, y/o agitar y filtrar, después lavar una torta filtrante con agua y/o una solución de acetonitrilo, y secar.

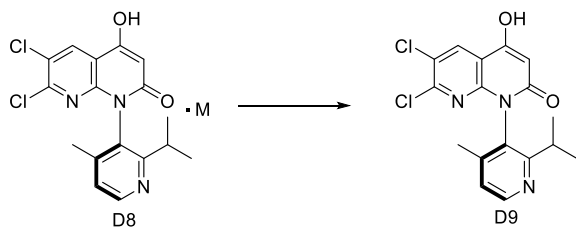
En el primer aspecto de la presente descripción, se proporciona adicionalmente un método para preparar el compuesto D9, que comprende:

- 40 etapa D: someter un compuesto D6 a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base y después a una reacción de resolución con un reactivo de resolución quiral M para dar un compuesto D8;

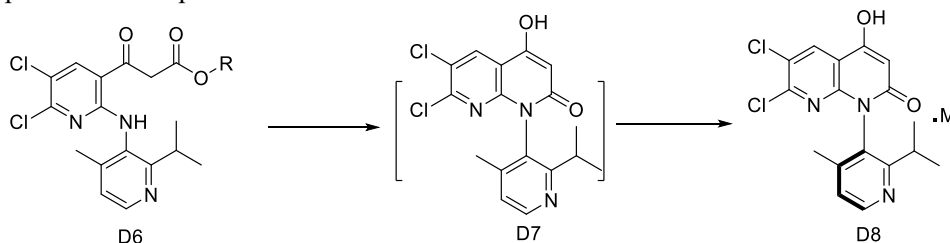


; y

una etapa de eliminación del reactivo de resolución quiral M del compuesto D8 para dar el compuesto D9;



Preferentemente, el compuesto D6 se somete a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base para dar un compuesto intermedio D7; y el compuesto intermedio D7 se somete a una reacción de resolución con el reactivo de resolución quiral M para dar el compuesto D8.



En una modalidad, la base en la reacción de cierre de anillo es una o más de carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno); una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base a el compuesto D6 es (1-10):1, preferentemente (1-5):1, (1-3):1, o (1-2):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de cierre de anillo es uno o más de acetona, metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano y tolueno, u opcionalmente contiene además agua.

En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 5-10 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D6.

En una modalidad, la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 40 °C, además, de 0 °C a 40 °C o de 0 °C a 30 °C, p. ej., de 25 °C a 30 °C, de 20 °C a 30 °C, o de 30 °C a 40 °C.

En una modalidad, la temperatura de reacción es de 10 °C a 50 °C, preferentemente temperatura ambiente.

En una modalidad, la reacción de cierre de anillo se realiza preferentemente durante un período de 30 horas a 72 horas, p. ej., de 48 horas a 72 horas.

En una modalidad, el reactivo de resolución quiral M se selecciona de uno o más de ácido D-(+)-di-p-toluoil tartárico, N-acetil-L-fenilalanina, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, riboflavina, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido glutámico, ácido L-tartárico, ácido D-(+)-di-p-anisoil tartárico, D-glicina, ácido D-mandélico, ácido R-metoxi-trifluorometilfenilacético, ácido L-aspartico, ácido D-(+)-dibenzoil tartárico, ácido L-piroglutámico y hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo; Preferentemente, el reactivo de resolución quiral M se selecciona de uno o más de ácido D-(+)-di-p-toluoil tartárico, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido L-tartárico, hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo y ácido D-(+)-dibenzoil tartárico; con mayor preferencia, el reactivo de resolución quiral M es hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del reactivo de resolución M al compuesto D6 es (0.25-5):1 (0.25-2):1, p. ej., 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 1.5:1, o 2:1; preferentemente, la relación equivalente de alimentación (relación molar) es 1:1.

En una modalidad, una relación de masa de alimentación del reactivo de resolución M al compuesto D6 es (0.5-1):1, p. ej., 0.67:1.

En la presente descripción, el compuesto D8 puede estar presente junto con el reactivo de resolución en forma de un cocrystal, una sal, un solvato correspondiente de este, o lo similar.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de resolución es uno o más de un disolvente éter, un disolvente de alcohol, un disolvente cetona, un disolvente sulfóxido, un disolvente éster y un disolvente amida, u opcionalmente contiene además agua; preferentemente, el disolvente se selecciona de uno o más de 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, acetona, metanona, etanona, butanona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y N, N-dimetilformamida, u opcionalmente contiene más agua.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de resolución se usa en una cantidad de 5-20 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D7.

En una modalidad, la temperatura de la reacción de resolución es -30 °C a 50 °C, preferentemente -25 °C a -15 °C o 0 °C a 5 °C o 0 °C a 50 °C; el progreso de la reacción puede ser monitoreado por HPLC, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además las siguientes etapas de tratamiento posterior: una vez completada la reacción de resolución, filtrado y secado.

En una modalidad, el compuesto D8 se somete a una reacción de neutralización ácida para eliminar el reactivo de resolución quiral M para dar el compuesto D9.

En una modalidad, el ácido usado en la reacción de neutralización ácida es uno o más de ácido p-toluenosulfónico, ácido p-nitrobenzoico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del ácido al compuesto D8 es (1-5):1.

En una modalidad, una relación de masa de alimentación del ácido al compuesto D8 es (1-5):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de neutralización ácida es uno de un disolvente éter y un disolvente de nitrilo; preferentemente, el disolvente es acetonitrilo.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de neutralización ácida se usa en una cantidad de 1-10 veces en volumen o 1-10 veces en peso con respecto al peso del compuesto D8.

5 En una modalidad, la reacción de neutralización ácida se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C, p. ej., 20 °C a 25 °C; preferentemente, la temperatura de reacción es temperatura ambiente; el progreso de la reacción puede detectarse mediante un método de monitoreo convencional en la técnica (p. ej., TLC, HPLC o RMN), y el punto final de la reacción se considera generalmente el punto en el que el compuesto desaparece o ya no reacciona.

En una modalidad, una vez completada la reacción, el método puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se completa la reacción, filtrar, añadir agua y concentrar, ajustar el pH (p. ej., 4.5-5) con una solución de hidróxido de sodio, después filtrar y secar.

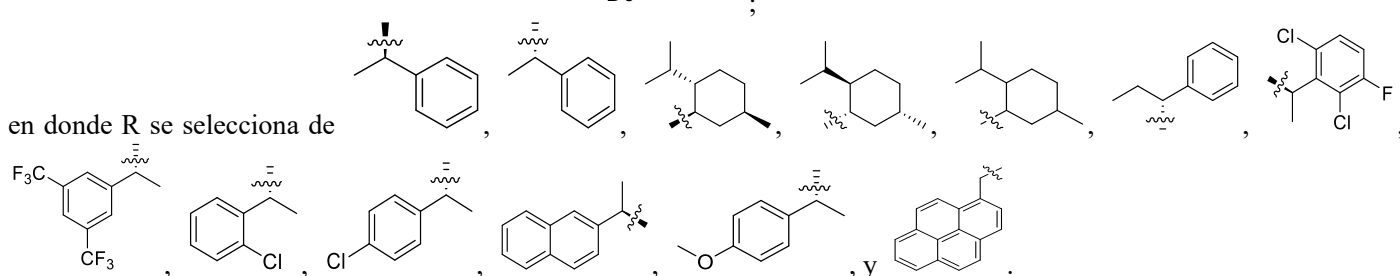
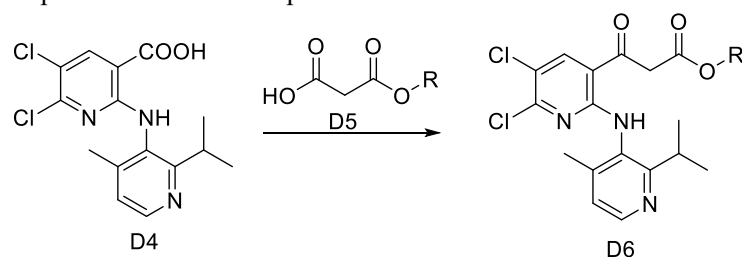
En una modalidad, el método de preparación puede comprender además las siguientes etapas de tratamiento posterior: una vez completada la reacción de resolución, cristalizar el compuesto separado D9 para dar un producto con buenas propiedades y fácil secado. Esto reduce los problemas de demasiada agua o alta viscosidad en el producto obtenido del sistema de cristalización, resultando en dificultades en la transferencia o secado.

En una modalidad preferida, la cristalización es cristalización por enfriamiento añadiendo un disolvente de cristalización.

En una modalidad, el disolvente de cristalización es n-heptano.

En una modalidad, la cristalización por enfriamiento se realiza a 10 °C a 20 °C.

En un noveno aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D6, que comprende:
20 etapa C: someter un compuesto D4 a una reacción de condensación con un compuesto D5 para dar el compuesto D6;



En una modalidad, el método para preparar el compuesto D6 comprende someter el compuesto D4 a una reacción de acilación con un reactivo de acilación, y después a una reacción de condensación con el compuesto D5 en presencia de una base y un catalizador para dar el compuesto D6.

En una modalidad, el reactivo de acilación en la reacción de acilación es uno o más de oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo y cloruro de pivalilo.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del reactivo de acilación al compuesto D4 es (1-5):1.

En una modalidad, la reacción de acilación se realiza en presencia de un catalizador, que es un catalizador comúnmente usado en la técnica, p. ej., opcionalmente N, N-dimetilformamida o cloruro de tionilo.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de acilación es uno o más de diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y tolueno.

35 En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 5-10 veces en volumen o 5-10 veces en peso con respecto al peso del compuesto D4.

En una modalidad, la reacción de acilación se realiza a una temperatura de 40 °C a 100 °C, preferentemente de 45 °C a 55 °C o de 50 °C a 100 °C; el progreso de la reacción puede ser monitoreado por HPLC, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

40 En una modalidad, un producto de la reacción de acilación se añade a un disolvente, y la siguiente etapa se realiza directamente; el disolvente es uno o más de tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del compuesto D5 al compuesto D4 en la reacción de condensación es (1-3):1, p. ej., 1:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, o 3:1; preferentemente, la relación equivalente de alimentación (relación molar) es (1.5-2):1.

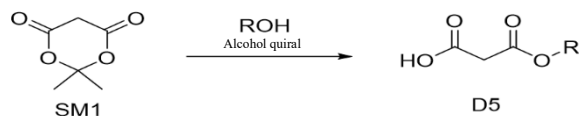
45 En una modalidad, la base en la reacción de condensación es una o más de trietilamina, N, N-diisopropiletilamina y DBU; la relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D4 es (1-10):1, p. ej., 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, o 5:1. En una modalidad, el catalizador en la reacción de condensación es uno o más de cloruro de magnesio, bromuro de magnesio y yoduro de magnesio.

En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del catalizador al compuesto D4 es (1-3):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de condensación es uno o más de diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y tolueno.

En una modalidad, la reacción de condensación se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C o 0 °C a 10 °C; el progreso de la reacción puede ser monitoreado por HPLC, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

- 5 En una modalidad, se proporciona un método para preparar el compuesto D5, que comprende la siguiente etapa: someter un compuesto SM1 a una reacción de transesterificación con un alcohol quiral para dar el compuesto D5;



10 En una modalidad, en la reacción de transesterificación, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del alcohol quiral al compuesto SM1 es (0.9-3):1 o (1-3):1.

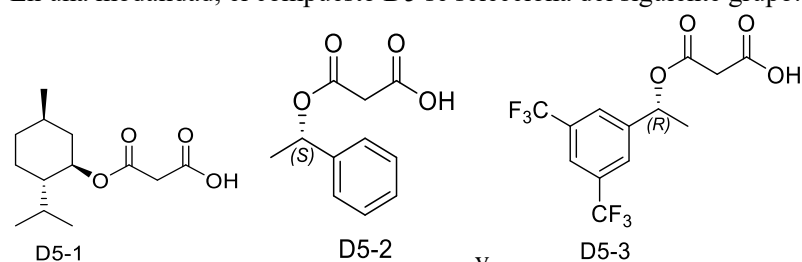
En una modalidad, el disolvente para la reacción de transesterificación es uno o más de un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado aromático y un disolvente amida; preferentemente, el disolvente es uno o más de etilenglicol monometiléter, éter dimetilico de etilenglicol, metil terc-butil éter, benceno, tolueno, xileno y N, N-dimetilformamida.

- 15 En una modalidad, la reacción de transesterificación se realiza a una temperatura de 50 °C a 110 °C o 50 °C a 100 °C; el progreso de la reacción puede monitorearse por HPLC, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

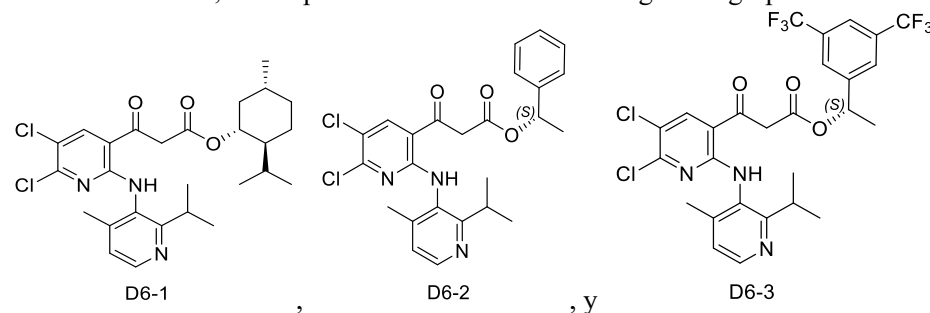
En una modalidad, una vez completada la reacción, el método puede comprender además un tratamiento posterior, en donde el tratamiento posterior puede ser una o más de las siguientes etapas: después de que se complete la reacción, añadir agua, metil terc-butil éter y carbonato de potasio, y realizar una separación líquida, y/o añadir metil terc-butil éter a la fase acuosa, ajustar el valor de pH de la solución de reacción con ácido clorhídrico, agitar, realizar la separación líquida, y concentrar la fase orgánica.

- 20 En algunas modalidades, el tratamiento posterior comprende además cristalizar el compuesto separado D5; el disolvente para la cristalización es preferentemente n-heptano, y la cristalización se realiza preferentemente a una temperatura de -15 °C a 0 °C.

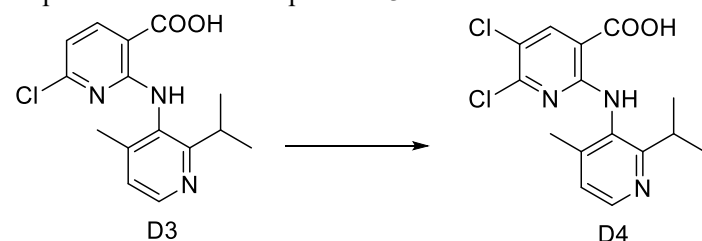
En una modalidad, el compuesto D5 se selecciona del siguiente grupo:



- 25 En una modalidad, el compuesto D6 se selecciona del siguiente grupo:



En un décimo aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D4, que comprende: etapa B: someter un compuesto D3 a una reacción con un reactivo de cloración para dar el compuesto D4;



- 30 En una modalidad, el reactivo de cloración se selecciona de uno o más de N-clorosuccinimida, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína y cloro gaseoso.

En una modalidad, una relación molar de alimentación del reactivo de cloración con respecto al compuesto D3 es (0.5-2):1, p. ej., 0.5:1, 1:1, 1.5:1, o 2:1.

- 35 Preferentemente, la relación molar de alimentación del reactivo de cloración con respecto al compuesto D3 es (0.5-1):1.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de cloración se selecciona de uno o más de un disolvente de nitrilo, un

disolvente de amida y un disolvente éter;

preferentemente, el disolvente para la reacción de cloración se selecciona de uno o más de acetonitrilo, N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano y tetrahydropirano, u opcionalmente contiene además agua. En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 5-15 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D3.

- 5 En una modalidad, la reacción de cloración se realiza a una temperatura de 10 °C a 85 °C, p. ej., 75 °C a 85 °C, temperatura ambiente, o -5 °C a 5 °C.

Preferentemente, la temperatura de reacción es temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede ser monitoreado por medio de TLC, HPLC, o lo similar, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

- 10 En una modalidad, la reacción de cloración puede realizarse bajo catálisis ácida, preferentemente a temperatura ambiente, y con mayor preferencia a 20 °C a 30 °C o -5 °C a 5 °C.

En una modalidad, el ácido se selecciona de uno o más de ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico (p. ej., ácido clorhídrico concentrado), ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Preferentemente, el ácido es ácido metanosulfónico o ácido clorhídrico.

- 15 En una modalidad, en la reacción de cloración, el reactivo de cloración es 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína o N-clorosuccinimida; una relación molar de alimentación del reactivo de cloración al compuesto D3 es (0.5-1):1; el disolvente para la reacción de cloración es acetonitrilo o tetrahydrofurano; la temperatura de reacción es 10 °C a 80 °C; el proceso de reacción puede ser monitoreado por medios de TLC, HPLC, o lo similar, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

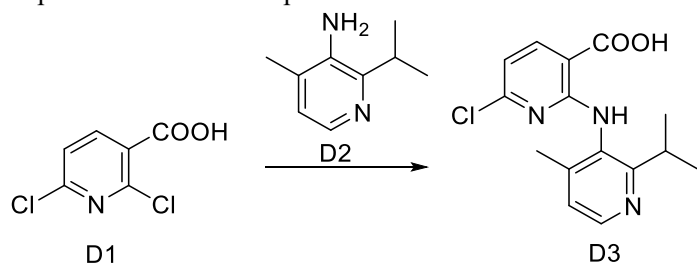
- 20 En una modalidad, la reacción descrita anteriormente se realiza bajo la catálisis de ácido metanosulfónico o ácido clorhídrico. En algunas modalidades, la reacción de cloración puede realizarse bajo la catálisis de ácido clorhídrico concentrado y en presencia de agua.

- Preferentemente, el ácido clorhídrico es una solución de ácido clorhídrico con una concentración de 20 %-35 %. El catalizador ácido puede protonar 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, potenciando su actividad. Puede inducir e iniciar la formación de un ion cloronio, facilitando la generación de un catión que ataque el anillo aromático, dando lugar a una reacción de cloración electrofílica.

- 25 En una modalidad, el método de preparación puede comprender además las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se completa la reacción, añadir agua y agitar, después filtrar y secar.

- 30 En un undécimo aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto D3, que comprende la siguiente etapa:

etapa A: someter un compuesto D1 a una reacción con un compuesto D2 para dar el compuesto D3;



preferentemente, el compuesto D1 y el compuesto D2 se someten a una reacción de sustitución para dar el compuesto D3.

- 35 En una modalidad, la reacción de sustitución comprende las siguientes etapas: en un disolvente, mezclar el compuesto D1 con una base para dar una solución madre 1, y mezclar el compuesto D2 con una base para dar una solución madre 2; y poner en contacto la solución madre 1 con la solución madre 2 para una reacción para dar el compuesto D3;

o mezclar el compuesto D1 con una base en un disolvente, y después añadir el compuesto D2 para una reacción para dar el compuesto D3.

- 40 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) del compuesto D1 al compuesto D2 es (0.5-2):1, p. ej., 1:1.

En una modalidad, la base en la reacción de sustitución se selecciona de una o más de bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, diisopropilamida de litio, cloruro de isopropilmagnesio, n-butillitio y terc-butillitio; preferentemente, la base es bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o una combinación de estas.

- 45 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D1 en la solución madre 1 es (0.5-2):1, p. ej., 0.5:1, 1:1, 1.5:1, o 2:1; preferentemente, una relación equivalente de alimentación de la base al compuesto D1 en la solución madre 1 es (1-2):1.

- 50 En una modalidad, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D2 en la solución madre 2 es (1-2):1, p. ej., 1:1, 1.5:1, o 2:1; preferentemente, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base al compuesto D1 en la solución madre 2 es (1-2):1.

En una modalidad, en el método para preparar el compuesto D3 mencionado anteriormente, una relación equivalente de alimentación (relación molar) de la base y el compuesto D1 y el compuesto D2 es (1.5-4): 1:1, además (2.5-4):1:1, p. ej., 3:1:1 o 3.42:1:1.

- 55 En la presente descripción, la base se añade gota a gota al sistema de reacción a una temperatura de 0 °C a 30 °C, p. ej., 0 °C a 5 °C o 0 °C a 20 °C.

En una modalidad, el disolvente para la reacción de sustitución es un disolvente éter; preferentemente, el disolvente para la reacción de sustitución se selecciona de uno o más de tetrahidrofurano, y 2-metiltetrahidrofurano.

En una modalidad, el disolvente se usa en una cantidad de 10-20 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D1.

En una modalidad, la reacción de sustitución se realiza a una temperatura de 0 °C a 50 °C, p. ej., de 0 °C a 5 °C o de 0 °C a 10 °C; la reacción de sustitución se realiza durante un periodo de 0.5 horas a 4 horas; el progreso de la reacción puede ser monitoreado por HPLC, siendo la reacción completa generalmente el punto final.

En una modalidad, en la reacción de sustitución, la base en la solución madre 1 es bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, y una relación molar de alimentación de la base al compuesto D1 es (1-2):1.

En una modalidad, en la reacción de sustitución, la base en la solución madre 2 es bis(trimetilsilil)amida de litio, y una relación molar de alimentación de la base al compuesto D2 es (1-2):1.

En una modalidad, en la reacción de sustitución, el disolvente para la reacción de sustitución es tetrahidrofurano; el disolvente de reacción se usa en una cantidad de 10-15 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D1 y el compuesto D2.

En una modalidad, en la reacción de sustitución, la temperatura de reacción es 0 °C a 10 °C o 10 °C a 20 °C.

En una modalidad, la reacción de sustitución comprende: mezclar el compuesto D1 con una base en un disolvente, y después añadir la mezcla para una reacción para dar el compuesto D3, en donde la temperatura de reacción es 10 °C a 20 °C; la reacción es simple y conveniente de operar, y el consumo de energía es bajo.

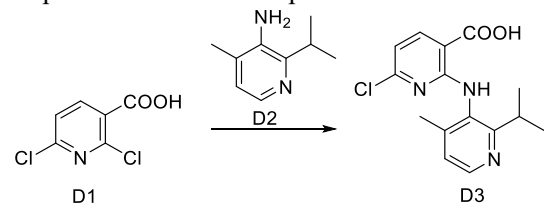
En una modalidad, la reacción de sustitución se realiza durante un periodo de 0.5 horas a 2 horas, y de 0.5 horas adicionales a 1 hora o de 1 hora a 2 horas.

En una modalidad, el método de preparación puede comprender además una o más de las siguientes etapas de tratamiento posterior: después de que se complete la reacción, añadir agua para inactivar la reacción, concentrar y/o añadir una solución de ácido clorhídrico para ajustar el pH (para ajustar el pH a la acidez, p. ej., para ajustar el pH a 2-4, que puede ser además el pH usado en las etapas correspondientes en los ejemplos de la presente descripción), después agitar, filtrar y secar.

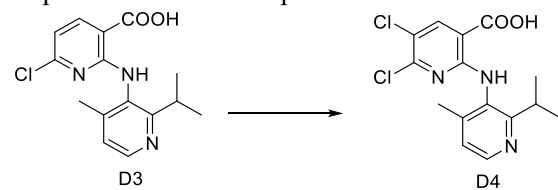
En la presente descripción, sobre la base del conocimiento general en la técnica, las condiciones preferidas antes mencionadas pueden combinarse arbitrariamente para obtener las modalidades preferidas de la presente descripción.

La presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto de la fórmula I, que comprende las siguientes etapas:

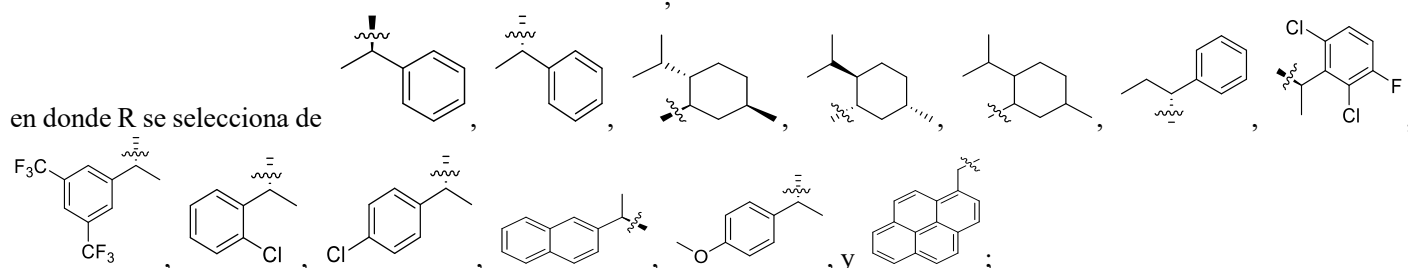
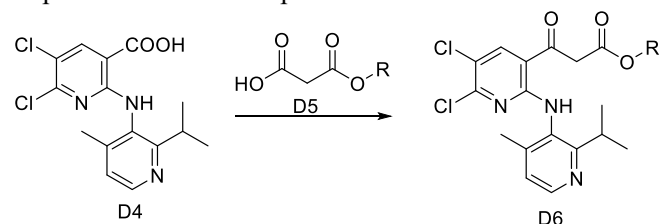
etapa A: someter un compuesto D1 a una reacción de sustitución con un compuesto D2 para dar un compuesto D3;



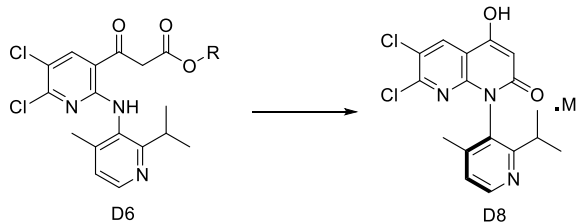
etapa B: someter el compuesto D3 a una reacción con un reactivo de cloración para dar un compuesto D4;



etapa C: someter el compuesto D4 a una reacción de condensación con un compuesto D5 para dar el compuesto D6;

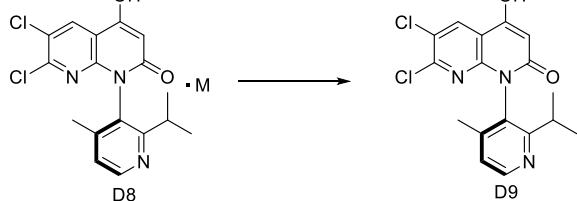


etapa D: someter el compuesto D6 a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base y después a una reacción de resolución con un reactivo de resolución quiral M para dar el compuesto D8;



; y

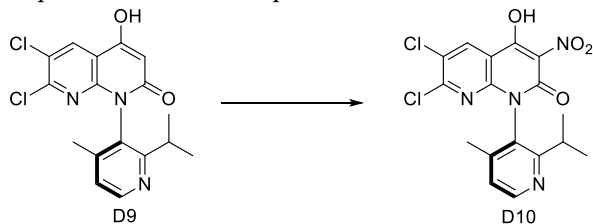
etapa E: eliminar el reactivo de resolución quiral M del compuesto D8 para dar el compuesto D9;



Además, el método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende además las siguientes etapas:

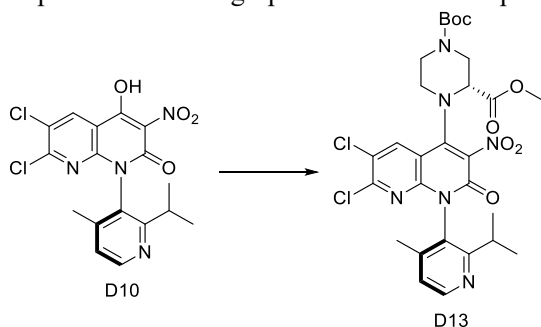
5

etapa F: someter el compuesto D9 a una reacción de nitración para dar el compuesto D10;



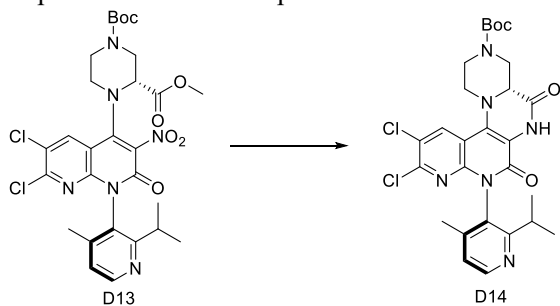
;

etapa G: sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 para dar el compuesto D13;



;

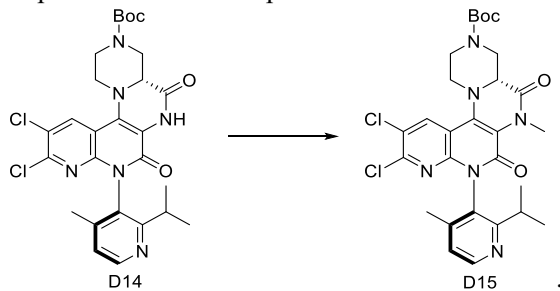
etapa H: someter el compuesto D13 a una reacción en presencia de un reductor para dar el compuesto D14;



;

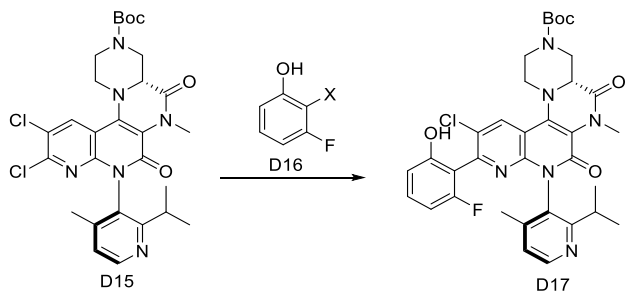
10

etapa I: someter el compuesto D14 a una reacción con un reactivo de metilación para dar el compuesto D15;



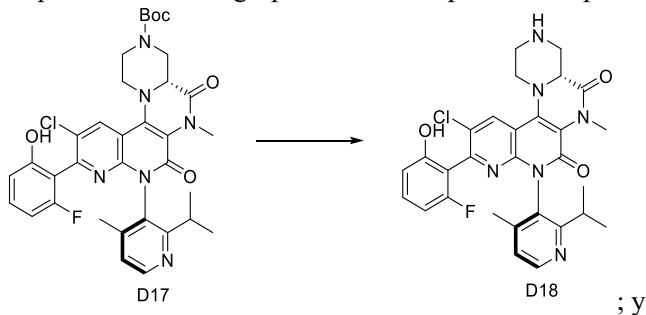
;

etapa J: someter el compuesto D15 a una reacción de acoplamiento con un compuesto D16 para dar el compuesto D17;

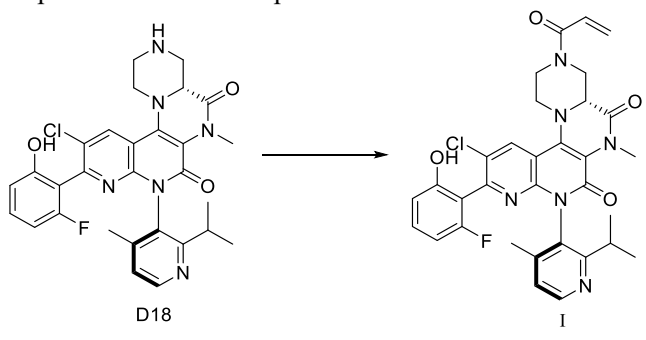


en donde X es un grupo capaz de someterse a una reacción de acoplamiento con un sustituyente de cloro en una posición orto con respecto al átomo de N en el anillo de naftiridina;

etapa K: eliminar el grupo Boc del compuesto D17 para dar el compuesto D18;



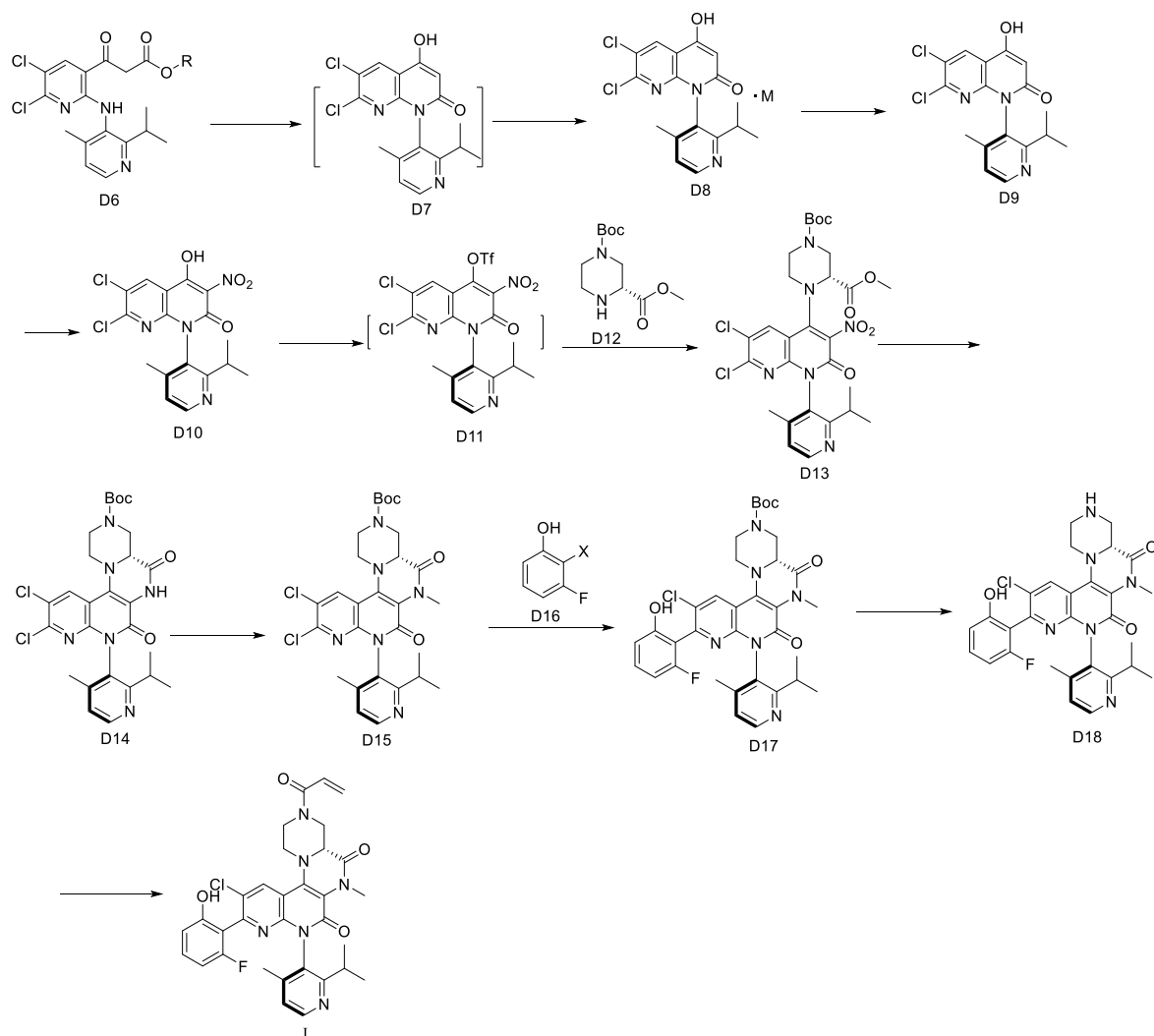
etapa L: someter el compuesto D18 a una reacción con un agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I;



en donde el agente acilante se selecciona de anhídrido acrílico y cloruro de aciloilo.

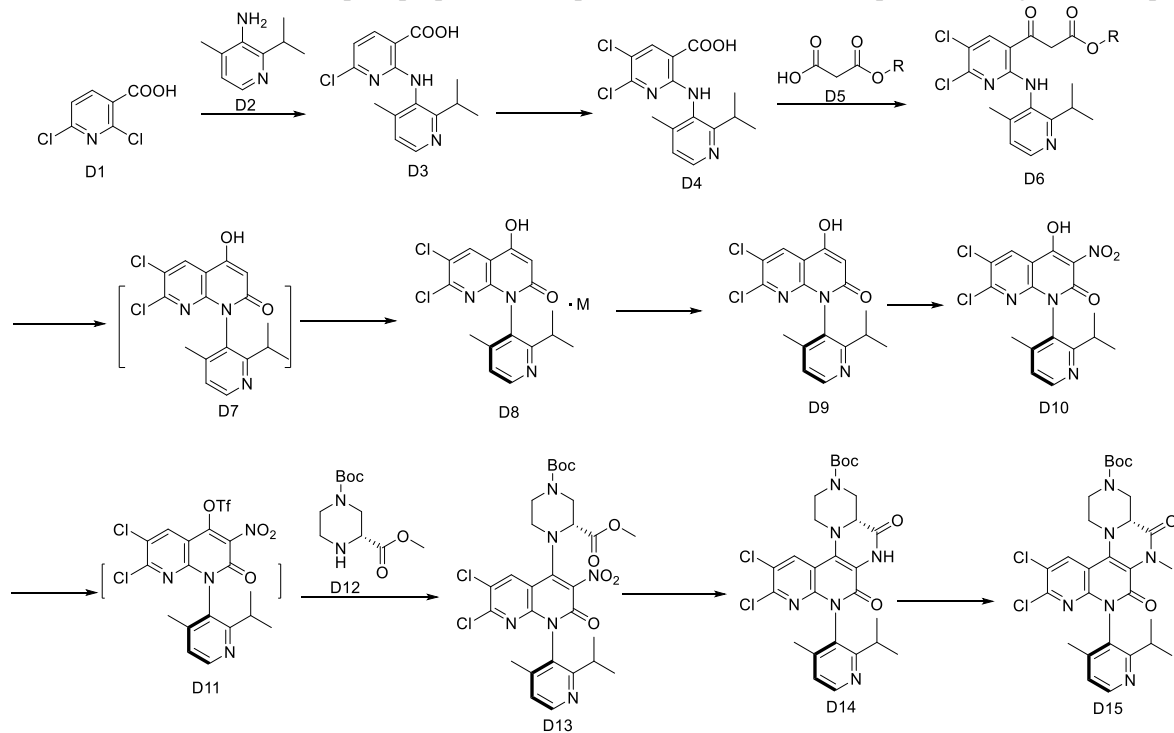
Las condiciones de reacción en cada etapa de reacción son compatibles con el método de preparación descrito anteriormente.

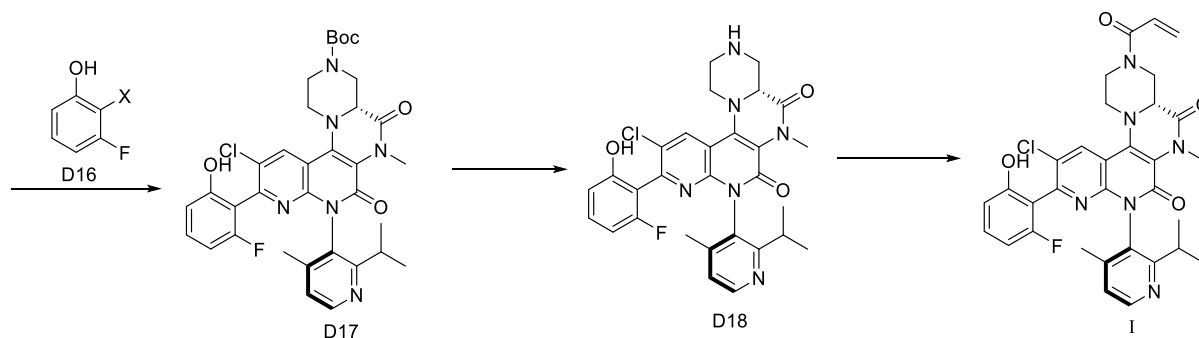
En una modalidad, el método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende las siguientes etapas:



en donde R y X se definen como anteriormente, y las condiciones de reacción en cada etapa de reacción son compatibles con el método de preparación descrito anteriormente.

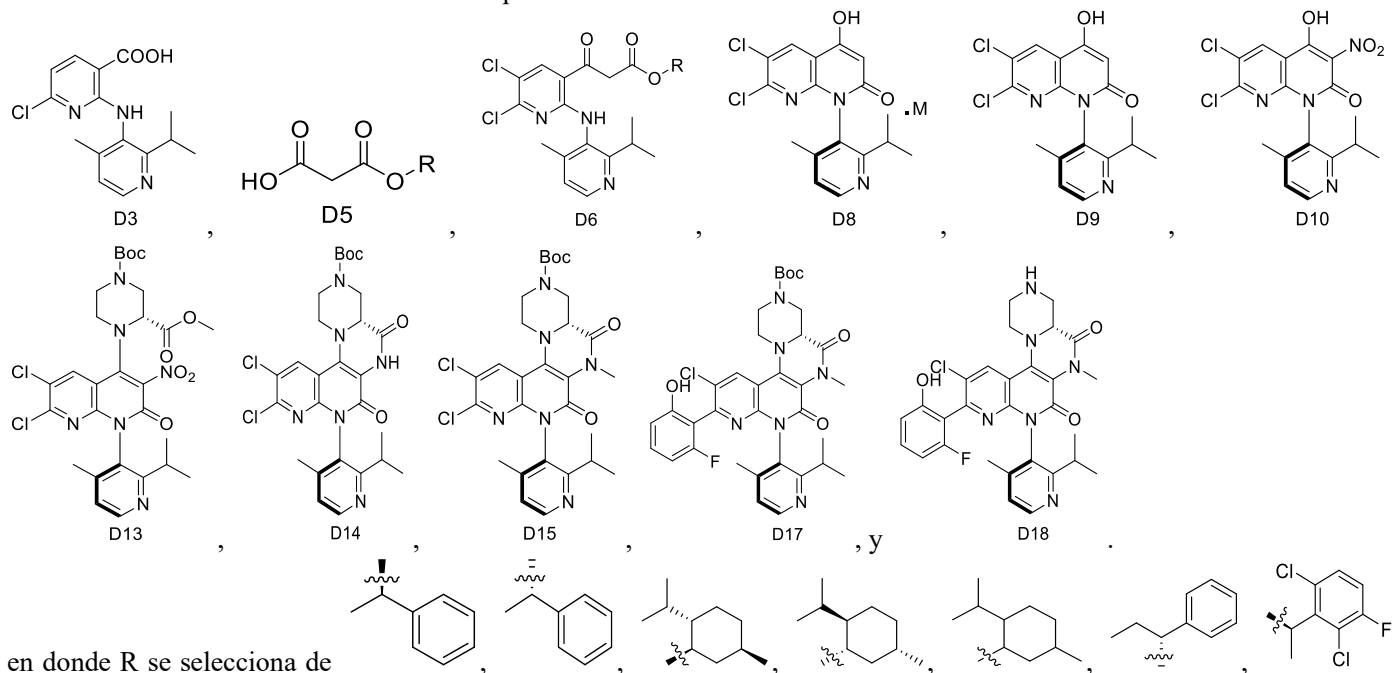
En una modalidad, el método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende las siguientes etapas:



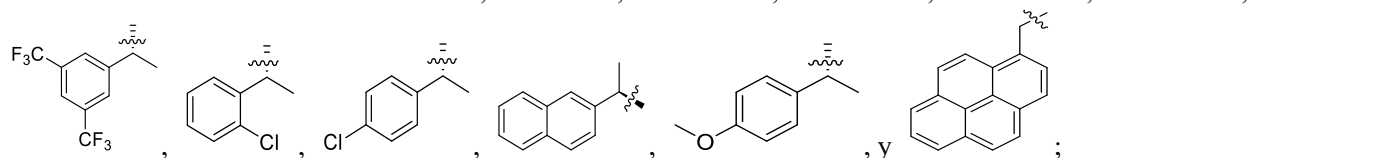


en donde R y X se definen como anteriormente, y las condiciones de reacción en cada etapa de reacción son compatibles con el método de preparación descrito anteriormente.

En un duodécimo aspecto de la presente descripción, se proporciona el compuesto D3, D5, D6, D8, D9, D10, D13, D14, D15, D17 o D18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este descrita anteriormente:



en donde R se selecciona de



M se selecciona de ácido D-(+)-di-p-toluoil tartárico, N-acetil-L-fenilalanina, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, riboflavina, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido glutámico, ácido L-tartárico, ácido D-(+)-di-p-anisoil tartárico, D-glicina, ácido D-mandélico, ácido R-metoxi-trifluorometilfenilacético, ácido L-aspartico, ácido D-(+)-dibenzoil tartárico, ácido L-piroglutámico, y hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

En un decimotercer aspecto de la presente descripción, se proporciona el uso del compuesto D3, D5, D6, D8, D9, D10, D13, D14, D15, D17 o D18 o la sal farmacéuticamente aceptable de este descrita anteriormente en la elaboración de un inhibidor de KRAS.

En un decimocuarto aspecto de la presente descripción, se proporciona el uso del compuesto D3, D5, D6, D8, D9, D10, D13, D14, D15, D17 o D18 o la sal farmacéuticamente aceptable de este descrita anteriormente en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

Preferentemente, el cáncer es un cáncer asociado con una mutación del gen KRAS.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En un decimoquinto aspecto de la presente descripción, se proporciona el uso del compuesto D3, D5, D6, D8, D9, D10, D13, D14, D15, D17 o D18 descrito anteriormente en la preparación de un compuesto de la fórmula I.

En comparación con la técnica anterior, la presente descripción tiene las siguientes ventajas:

1. Se evita la operación de purificación por cromatografía en columna para el producto de proceso, y el proceso de tratamiento posterior es sencillo; al introducir la operación de tratamiento poscrystalización, se mejora la pureza del producto, y se facilita la separación del producto.

2. La introducción de síntesis asimétrica en el producto de proceso aumenta la proporción de la configuración diana; y llevar la separación, purificación y refinación de isómeros de la etapa final del principio activo a una etapa intermedia anterior puede

reducir efectivamente el volumen del proceso y la generación de tres desechos.

3. El costo significativamente reducido de los materiales de partida, junto con un rendimiento mejorado, ha disminuido el costo general de la ruta; se han implementado optimizaciones de procesos para satisfacer las demandas de mejoramiento industrial, por ejemplo, utilizando el material de partida económico, el ácido 2,6-dicloronicotínico.

4. El hidroxilo se prepara en un compuesto de sulfonato activado, que después se hace reaccionar con el compuesto de piperazina. En comparación con la ruta original, la reacción tiene alta selectividad, es más fácil de realizar, y tiene menos reacciones secundarias; puede evitarse efectivamente el problema de que las impurezas se generen fácilmente en la etapa de desmetilación del tribromuro de boro en el proceso del Ejemplo Comparativo 1, de manera que se pueda controlar mejor la calidad del principio activo en el proceso de producción.

5. La reacción es estable y el proceso de reacción general es controlable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos específicos. Debe entenderse que estos ejemplos están destinados simplemente a ilustrar la presente descripción en lugar de limitar el alcance de la presente descripción. Los procedimientos sin condiciones especificadas en los siguientes ejemplos generalmente se llevan a cabo en condiciones convencionales, o condiciones recomendadas por los fabricantes.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente” o “aproximadamente” significa dentro de más o menos 10 % de un valor o rango dado. Cuando se requiere un número entero, el término se refiere al redondeo hacia arriba o hacia abajo al número entero más cercano dentro de más o menos 10 % de un valor o rango dado.

En la descripción en la presente, la referencia a “una modalidad” o “algunas modalidades” describe un subconjunto de todas las modalidades posibles, pero puede entenderse que “una modalidad” puede ser el mismo subconjunto o diferentes subconjuntos de todas las modalidades posibles, y pueden combinarse entre sí sin conflicto.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos “comprende”, “incluye”, “tiene” y “contiene”, incluyendo equivalentes gramaticales de estos, deben interpretarse generalmente como abiertos y no limitativos, por ejemplo, sin excluir otros elementos o procedimientos no citados.

La “etapa C”, la “etapa D”, la “etapa E”, etc. descritas en la presente son meramente efectos de numeración, y no pretenden limitar la implementación estricta de la ruta sintética de acuerdo con un orden de numeración entendido convencionalmente. Como se usa en la presente, el término “temperatura ambiente” incluye temperaturas de 4 °C a 30 °C, y generalmente se refiere a 15 °C a 30 °C, preferentemente de 20 °C a 30 °C.

Tal como se usa en la presente, el término “solución” se refiere a una solución acuosa a menos que se especifique lo contrario. Como se usa en la presente, el término “disolución completa” significa que un producto está completamente disuelto y se vuelve transparente.

Como se usa en la presente, el término “reacción de condensación” se refiere a una reacción en la que dos o más moléculas orgánicas interactúan y después se unen a una macromolécula a través de un enlace covalente, con la pérdida de una molécula pequeña (p. ej., agua, cloruro de hidrógeno o alcohol,).

Como se usa en la presente, el término “reacción de sustitución” es una “reacción de una sola etapa o gradual en la que un átomo o grupo se sustituya con otro átomo o grupo en la totalidad de la molécula” como se define de acuerdo con el Compendio de Terminología Química de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Ácido de Meldrum: 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.

El método de análisis involucrado en la presente descripción puede adoptar los siguientes parámetros:

Método de análisis HPLC 1: columna cromatográfica: Waters sunfire C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 μm; fases móviles: A: 10 mM solución acuosa de acetato de amonio; y B: acetonitrilo; longitud de onda de detección: 220 nm; tasa de flujo: 1.0 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; gradiente de elución: 0-30 min, A % (20-95) y B % (5-80).

Método de análisis HPLC 2: columna cromatográfica: Waters sunfire C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 μm; fases móviles: A: 0.05% de ácido trifluoroacético/agua; y B: 0.05 % ácido trifluoroacético/acetonitrilo; longitud de onda de detección: 220 nm; tasa de flujo: 1.0 ml/min; temperatura de la columna: 65 °C; gradiente de elución: 0-32 min, A % (20-90) y B % (10-80).

Método de análisis quiral: columna cromatográfica: CHIRALPAK IB 4.6 × 250 mm, 3 μm; fase móvil: Solución acuosa al 0.01 % de ácido trifluoroacético: metanol:etanol (3:4:3); longitud de onda de detección: 329 nm; tasa de flujo: 0.35 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; tiempo de ejecución: 40 min.

Las estructuras de los compuestos se determinaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) o/y espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés). El análisis de NMR se realizó usando un instrumento de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE-400, con dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como un disolvente, y tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno.

El rendimiento se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

rendimiento = (cantidad de producción del producto diana/cantidad de producción teórica del producto diana) × 100 %; en donde la cantidad de producción teórica = el número de moles del material de partida administrado multiplicado por la masa molecular relativa del producto diana.

Es decir, el rendimiento =
$$\frac{\text{Calidad del producto} \times \text{Masa molecular del material de partida}}{\text{Masa molecular del producto} \times \text{Masa del material de partida}}$$

Como se usa en la presente, el término “reacción completa” significa que el grado de consumo del reactante es mayor que aproximadamente 90 %, preferentemente mayor que 95 %. En una modalidad, se monitorea si la reacción se completa o no usando métodos convencionales en la técnica anterior, tales como cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y cromatografía de gases (GC, por sus siglas en inglés).

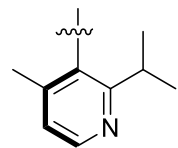
Como se usa en la presente, el término “reactivo de resolución quiral” se refiere a un compuesto que se usa para resolver un racemato (una mezcla que comprende dos enantiómeros) en sus enantiómeros individuales. Estos reactivos generalmente tienen centros quirales y son capaces de formar mezclas diastereoisoméricas con racematos. Las diferencias en las tasas de solubilidad y cristalización de estas mezclas se utilizan para la separación por cristalización, logrando de esta manera la resolución quiral. El reactivo de resolución quiral puede ser un ácido quiral o una base quiral, y la resolución se logra formando un enlace salino con el racemato para dar una sal diastereomérica.

Como se usa en la presente, el término “tratamiento posterior” significa un proceso de extracción y/o separación de un producto de reacción de una mezcla de reactivos, productos y disolventes, etc. Por ejemplo, el tratamiento posterior puede ser cristalización, filtración, extracción, lavado, concentración, separación cromatográfica, detección de pureza óptica, neutralización, adición adsorbente, secado, o lo similar. Mediante la selección adecuada de los disolventes y las condiciones de cristalización, puede lograrse la separación de los productos. Pueden causarse diferencias en las tasas de cristalización y solubilidades de productos de diferentes enantiómeros, logrando de esta manera la separación de productos quirales; el producto (preferentemente producto quiral) en la fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico para mejorar la pureza y el rendimiento del producto; después de la filtración o extracción, el producto puede necesitar ser lavado con agua u otros disolventes adecuados para eliminar las impurezas adheridas, y el disolvente de lavado también puede ser otros disolventes (preferentemente disolventes usados durante la reacción para evitar la introducción de más impurezas) que pueden disolver las impurezas o el producto; el producto se concentra evaporando el disolvente para prepararlo para una purificación o análisis posterior, la pureza óptica del producto quiral se determina usando instrumentos como un espectrómetro de resonancia magnética nuclear y un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento y el producto debe derivatizarse (p. ej., derivatización precolumna antes de la detección cromatográfica, opcionalmente derivatización con anilina) y modificarse si es necesario, si el producto se presenta en forma de una sal, puede ser necesario neutralizarlo con una base adecuada para obtener el producto quiral en forma de base libre; las impurezas, catalizadores, subproductos de reacción y lo similar se eliminan añadiendo adsorbentes específicos, por ejemplo, un catalizador de paladio sin reaccionar o completamente reaccionado puede eliminarse modificando resinas, y los subproductos pueden adsorberse en carbón activado; y finalmente, el producto debe secarse para eliminar el disolvente o la humedad residuales.

Debe entenderse que en las rutas de reacción proporcionadas en la presente descripción, los intermedios pueden separarse por cromatografía preparativa y después usarse en la siguiente etapa, o pueden disolverse directamente en un disolvente (preferentemente un disolvente que se usará en la siguiente etapa) y usarse directamente en la siguiente etapa. Debe entenderse que si el disolvente usado para el producto disolvente no es un buen solvente para la siguiente etapa, necesita ser reemplazado por el buen disolvente antes de la reacción.

En general, los reactivos, catalizadores, disolventes, reactivos que proporcionan un ambiente básico o ácido, y lo similar pueden añadirse al sistema de reacción de una vez o en porciones, siempre que la adición se realice antes de la siguiente etapa de las etapas de reacción descritas en la presente.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en forma de estereoisómeros y de esta manera abarcar todas las formas estereoisoméricas posibles, incluyendo, pero sin limitación, isómeros cis-trans, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros (también denominados rotámeros) y lo similar. Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden existir en forma de cualquier combinación o cualquier mezcla de los estereoisómeros mencionados anteriormente, tales como mezclas equimolares de mesómeros, racematos y atropisómeros. Por ejemplo, un solo enantiómero, un solo diastereómero, o una mezcla de estos, o un solo atropisómero o una mezcla de estos. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen un doble enlace olefínico, incluyen isómeros cis e isómeros trans, así como cualquier combinación de estos, a menos que se especifique lo contrario. Los atropisómeros de la presente descripción son estereoisómeros con quiralidad axial o plana que se producen sobre la base de la rotación restringida dentro de la molécula. Los atropisómeros de los compuestos de la presente descripción pueden indicarse en negrita (p. ej.,

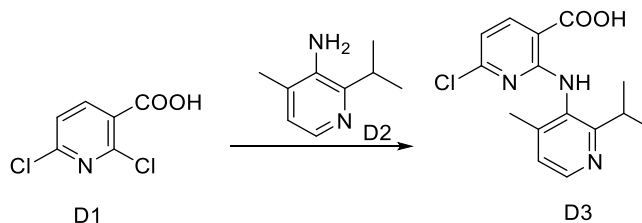


) o etiquetarse de otras maneras comúnmente usadas y bien conocidas en la técnica.

Como se usa en la presente, “” y “” se refieren a la configuración absoluta de un centro estereogénico. A menos que se especifique lo contrario, “” incluye la posible configuración “” o “”, siempre y cuando la estructura lo permita.

A menos que se especifique lo contrario, los reactivos y materiales de partida usados en la presente descripción están disponibles comercialmente.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto D3



A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D1 (20.5 g, 1.0 eq) y tetrahidrofurano (100 ml, 5 V). La mezcla se enfrió a 0-5 °C, y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (una solución 1 M en tetrahidrofurano, 110 ml, 1 eq) con la temperatura controlada por debajo de 10 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida para dar una solución madre 1. A un matraz de reacción B se añadieron un compuesto D2 (16.5 g, 1.0 eq) y tetrahidrofurano (100 ml, 5 V). La mezcla se enfrió a 0-5 °C, y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (una solución 1 M en tetrahidrofurano, 210 ml, 2.0 eq). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida a 0-5 °C durante 30 minutos para dar una solución madre 2. La solución madre 2 se añadió gota a gota a la solución madre 1. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0-5 °C hasta que se completó la reacción. Con la temperatura controlada a < 20 °C, la solución de reacción se vertió en 150 ml de agua para inactivar la reacción. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar una solución concentrada. El pH de la solución de reacción se ajustó con una solución de ácido clorhídrico 4 N hasta que precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se secó para dar un compuesto D3 (28.3 g, pureza: 100 %, rendimiento: 86.68 %). ES-API: [M+H]⁺ = 306.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.21 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto D3

La relación molar de alimentación de un compuesto D1 a la base en una solución madre 1 fue el compuesto D1:bis(trimetilsilil)amida de litio = 1:2, la relación molar de alimentación de un compuesto D2 a la base en una solución madre 2 fue compuesto D2:bis(trimetilsilil)amida de litio = 1:1, y la relación molar de alimentación del compuesto D1 al compuesto D2 fue compuesto D1:compuesto D2 = 1:1. El tetrahidrofurano usado para disolver el compuesto D1 y el compuesto D2 se usó en una cantidad de 15 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D1 y el compuesto D2, la temperatura de reacción fue 0-10 °C, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 1 para dar un compuesto D3 (rendimiento: 86.7 %).

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto D3

La relación molar de alimentación de un compuesto D1 a la base en una solución madre 1 fue el compuesto D1:bis(trimetilsilil)amida de sodio = 1:2, la relación molar de alimentación de un compuesto D2 a la base en una solución madre 2 fue el compuesto D2:bis(trimetilsilil)amida de litio = 1:1, y la relación molar de alimentación del compuesto D1 al compuesto D2 fue compuesto D1:compuesto D2 = 1:1. El tetrahidrofurano usado para disolver el compuesto D1 y el compuesto D2 se usó en una cantidad de 15 veces en volumen con respecto al peso del compuesto D1 y el compuesto D2, la temperatura de reacción fue 0-10 °C, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 1 para dar un compuesto D3 (rendimiento: 77.91 %).

Ejemplo 4: Preparación del Compuesto D3

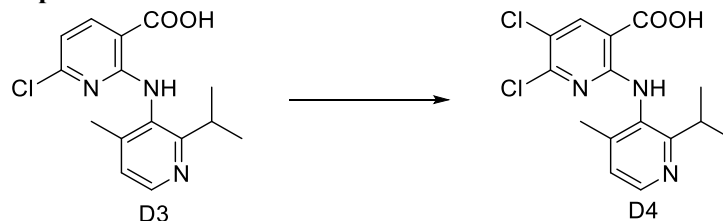
A un matraz de reacción se añadió un compuesto D1 y tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla hasta que se logró la disolución completa, la solución de reacción se enfrió a 10-20 °C, y después se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio. Una vez completada la adición, se añadió la solución de un compuesto D2 en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a 10-20 °C durante 1-2 h. Una vez completada la reacción, tal como se detectó mediante muestreo, se añadió gota a gota agua al sistema de reacción para inactivar la reacción. Se añadió agua, y después la solución de reacción se concentró a presión reducida. El pH se ajustó a 2-3 con una solución de ácido clorhídrico 4 M, y se precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración, y la torta filtrante se lavó con agua y después se secó para dar un compuesto D3 (rendimiento: 94 %) como un sólido blanco. La relación molar de alimentación del compuesto D1 al compuesto D2 a bis(trimetilsilil)amida de litio fue 1:1:3.42.

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto D3

Haciendo referencia al método del Ejemplo 1, a un matraz de reacción 1 se añadieron tetrahidrofurano (4435 g) y un compuesto D2 (782.4 g, 5.20 mol), y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (6719 g, 7.81 mol) al matraz de reacción 1, y la solución de reacción en el matraz de reacción 1 se agitó a 0-5 °C durante 30-60 min. A un matraz de reacción 2 se añadieron tetrahidrofurano (8870 g) y un compuesto D1 (1000 g, 5.20 mol), y la mezcla se enfrió a 10-20 °C. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (6719 g, 7.81 mol) se añadió gota a gota al matraz de reacción 2, y la solución de reacción en el matraz de reacción 2 se agitó a 10-20 °C durante 30-60 min. Con la temperatura controlada a 10-20 °C, la solución de reacción en el matraz de reacción 1 se añadió al matraz de reacción 2, y después la mezcla se calentó a 25-30 °C y se agitó durante 30-60 min. Al matraz de reacción 2 se añadieron agua (20000 g) y carbón activado (400 g), y la mezcla se agitó durante 0.5-1.5 h y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua. Se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 M al filtrado para ajustar el pH a 2-3. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua y se secó para dar un compuesto D3 (140 g,

rendimiento: 88 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto D4



A un matraz de reacción se añadieron un compuesto D3 (28.14 g, 1.0 eq), acetonitrilo (200 ml, 7 V), y ácido metanosulfónico (36.20 g, 4.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0-10 °C y se mantuvo caliente para su uso posterior. Se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (9.07 g, 0.5 eq) a acetonitrilo (100 ml, 3 V) y se disolvió completamente, y la solución resultante se añadió gota a gota a la solución de reacción anterior con la temperatura controlada a < 25 °C durante la adición gota a gota. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se transfirió a la condición de temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a sequedad, se suspendió con agua (100 ml) y se filtró. El sólido se recogió y se secó para dar un compuesto D4 (31.20 g, pureza: 100 %, rendimiento: 77.96 %). ES-API: [M+H]⁺ = 340.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 7: Preparación del Compuesto D4

Haciendo referencia al método de preparación del Ejemplo 4, se añadieron un compuesto D3 (1.0 eq) y acetonitrilo (8 V) y se agitó a 20-25 °C, y después se añadió ácido clorhídrico concentrado (3.2 L, 4.0 eq) a la solución resultante, durante la cual el sistema gradualmente se volvió transparente. Una vez completada la adición, el sistema se mantuvo caliente a 20-25 °C para su posterior uso. Se añadió gota a gota una solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en acetonitrilo a la solución de reacción preparada anteriormente. La temperatura se controló a 20-30 °C durante la adición gota a gota. Una vez completada la adición gota a gota, se muestreó la mezcla para su detección hasta que desapareció D3. El pH de la solución resultante se ajustó a 2-2.5 con hidróxido de sodio 2 M, y la mezcla se agitó durante 1 h con la temperatura mantenida a 20-25 °C. La mezcla se filtró, y el sólido se recogió y se secó para dar un compuesto D4 (pureza: 97.42 %, rendimiento: 91.3 %).

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto D4

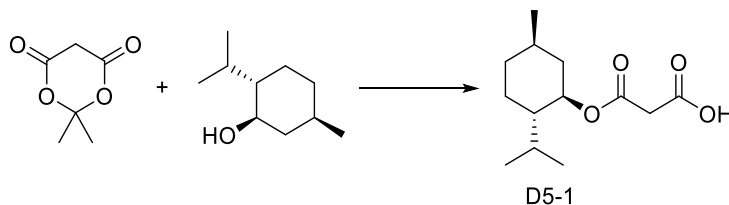
A un matraz de reacción se añadieron un compuesto D3 (9.52 g, 0.031 mol), acetonitrilo (63.2 g), agua (30 g), y ácido clorhídrico concentrado (6.5 g). Se añadió gota a gota una solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (3.68 g, 0.019 mol) en acetonitrilo (15.8 g) y lentamente a 10-30 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 2-6 h. Después de que la reacción se completó como se detectó, el pH de la solución de reacción se ajustó a 2-3 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M. La mezcla se agitó durante 2-6 h y después se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua (20 g). El residuo se secó para dar un compuesto D4 (10.03 g, rendimiento: 90 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto D4

Haciendo referencia al método de preparación del Ejemplo 7, a un matraz de reacción se añadieron un compuesto D3, acetonitrilo, y ácido clorhídrico concentrado. Una vez completada la adición, la mezcla se enfrió a -5 °C a 5 °C, y la solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en acetonitrilo, la solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en acetonitrilo y agua, y la solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en acetonitrilo se añadieron al sistema de reacción en tres etapas. La relación molar de alimentación del compuesto D3 a 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína fue 1.68:1; la relación molar de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína añadida en tres etapas fue 1:1:1; la relación molar de ácido clorhídrico concentrado al compuesto D3 fue 9:1. Los otros procedimientos se refirieron a los del Ejemplo 7 para dar un compuesto D4 en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 93 %).

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto D5

(1-1) Preparación del compuesto D5-1



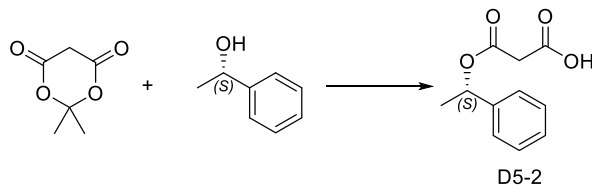
A un matraz de reacción se añadieron ácido de Meldrum (50 g), L-mentol (50 g) y tolueno (250 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1-2 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua (500 ml), metil terc-butil éter (500 ml) y carbonato de potasio (66.3 g) a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante 0.5 h, seguido de separación líquida. Se añadió metil terc-butil éter (300 ml) a la fase acuosa. Se añadió ácido clorhídrico 6 M gota a gota y lentamente al sistema anterior para ajustar el pH a 3-5. La mezcla se agitó durante 0.5 h y se dejó reposar para la separación de capas. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad para dar un compuesto

D5-1 (79 g, pureza: 95.28 %, rendimiento: 97.1 %) como un producto oleoso.

(1-2) Preparación del compuesto D5-1

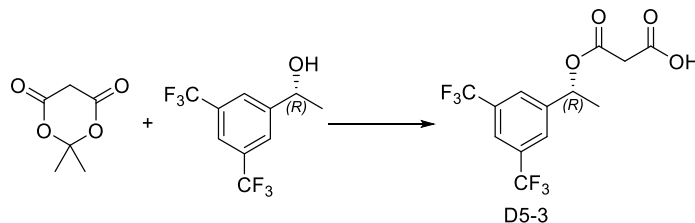
A un matraz de reacción se añadieron L-mentol (10 g, 64 mmol), ácido de Meldrum (10 g, 69.1 mmol), y tolueno (43.6 g), y la mezcla se agitó durante 6-10 h manteniendo la temperatura a 90-100 °C. Después de que se completó la reacción, como se detectó por muestreo, se añadieron al sistema de reacción agua (100 g), carbonato de potasio (11.5 g), y metil terc-butil éter (37 g). La mezcla se agitó para la separación de capas. Se descartó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó una vez con metil terc-butil éter (37 g), y después se deseó la fase orgánica. Se añadió metil terc-butil éter (44.4 g) a la fase acuosa, y se añadió gota a gota y lentamente una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M con agitación para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4. La mezcla se agitó para la separación de capas, y se recogió la fase orgánica. Después la mezcla se concentró a presión reducida a 2-3 V, se añadió n-heptano (35 g), y la mezcla resultante se concentró nuevamente a presión reducida a 2-3 V. Al sistema se le añadió n-heptano (14 g), después se añadió un cristal de semilla del compuesto D5-1 (0.1 g) a 25-35 °C, y la mezcla resultante se enfrió lentamente a -15-0 °C, y se agitó durante 2-6 h. La solución de reacción se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con n-heptano (10 g) y se secó para dar un compuesto D5-1 (12.4 g, rendimiento: 80 %) como un sólido blanco.

(2) Preparación del compuesto D5-2



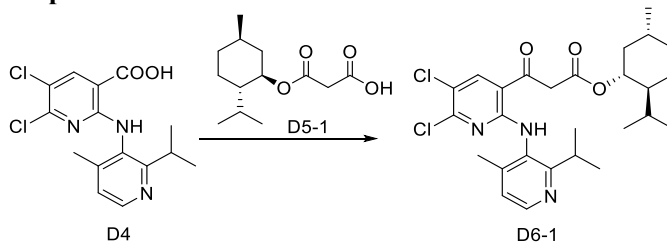
Se reemplazó L-mentol con S-feniletanol, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 10 (1-1) para dar un compuesto D5-2.

(3) Preparación del compuesto D5-3



El L-mentol se reemplazó con (R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 10 (1-1) para dar un compuesto D5-3.

Ejemplo 11: Preparación del Compuesto D6-1



A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D4 (50 g, 1.0 eq) y dicloroetano (250 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (50 ml, 4.7 eq), y la mezcla se hizo reaccionar a 80 °C hasta que se completó la reacción. Después de que la solución de reacción se concentró a sequedad, se añadió tetrahidrofurano (500 ml, 10 V), y la solución resultante se tomó como una solución de reacción A.

A un matraz de reacción B se añadió acetonitrilo (500 ml) bajo un baño de agua helada, después se añadió un compuesto D5-1 (71 g, 1.0 eq), y cloruro de magnesio (42 g, 3.0 eq) y trietilamina (89 g, 3.0 eq) se añadieron secuencialmente. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una solución de reacción B.

La solución de reacción A se añadió a la solución de reacción B en un baño de agua helada. Una vez completada la reacción, se añadieron agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) a la solución de reacción. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6, seguido de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y después con una solución de cloruro de sodio al 10 % (500 ml). La mezcla se concentró para dar un compuesto crudo D6-1 (71 g, pureza: 97.07 %, rendimiento: 94.8 %).

Ejemplo 12: Preparación del Compuesto D6-1

A un matraz de reacción se añadieron un compuesto D4 (200 g, 588 mmol), tolueno (1740 g), y DMF (0.2 g), y después se añadió cloruro de tionilo (140 g, 2.00 eq, 0.70 p/p) a 20-30 °C. La mezcla se agitó durante 2-6 h, después se calentó a 50-60 °C, y se agitó hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se enfrió a 20-30 °C, y se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con tolueno para dar un intermedio de cloruro de acilo para su uso posterior.

A un matraz de reacción se añadieron secuencialmente D5-1 (285 g, 2.00 eq), acetonitrilo (1572 g), y diclorometano (2253 g), y después la mezcla se agitó. Se añadió cloruro de magnesio (168 g, 3.00 eq) a 20-30 °C, y después se añadió gota a gota

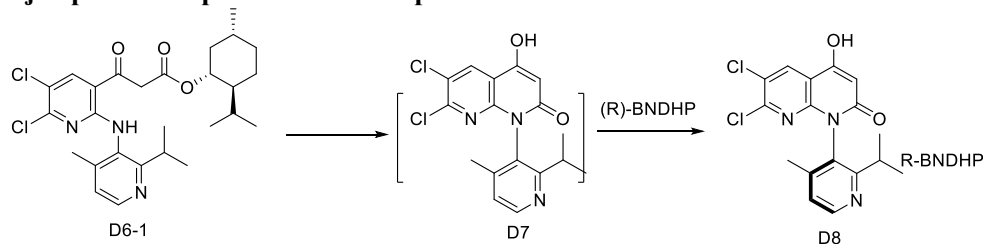
triethylamina (357 g, 1.79 p/p). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 2-4 h. El intermedio de cloruro de acilo descrito anteriormente se añadió al sistema, y la mezcla se hizo reaccionar a 20-30 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 11-13 V, y se añadió agua (2000 g) gota a gota y lentamente para inactivar el sistema de reacción. Se añadió acetato de isopropilo (1744 g), y el pH de la solución de reacción se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 4 M. La mezcla se agitó para la separación de capas, y la fase orgánica se recogió y se lavó secuencialmente una vez con agua (2000 g), una vez con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (2000 g), y una vez con agua (2000 g). La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta 5-7 V, y la solución resultante de un producto D6-1 en acetato de isopropilo se recogió y se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 13: Preparación del Compuesto D6-1

A un matraz de reacción A se añadieron dicloroetano (313 g), un compuesto D4 (50 g, 147 mmol), y cloruro de tionilo (52.5 g, 441 mmol). La mezcla se agitó durante 2-3 h con la temperatura mantenida a 45-55 °C y después se concentró a presión reducida a 2-3 V. Se añadió dicloroetano (500 g), y la mezcla se concentró a presión reducida nuevamente a 2-3 V. Se añadió tetrahydrofurano (444 g) a la solución de reacción para su uso posterior.

A un matraz de reacción B se añadió una solución de un compuesto D5-1 (53.4 g, 220 mmol) en acetonitrilo (150 g), y acetonitrilo (275 g), y la mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadieron cloruro de magnesio (42.0 g, 441 mmol) y triethylamina (89.3 g, 882 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a 0-10 °C durante 30-60 min. Después, con la temperatura controlada a 0-10 °C, la solución de reacción en el matraz de reacción A se añadió gota a gota al matraz de reacción B. La mezcla se calentó a 30-40 °C y se agitó durante 0.5-2 h manteniendo la temperatura. La solución de reacción se enfrió a 20-30 °C, y se añadieron agua (500 g) y acetato de etilo (451 g). Se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 M para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-5, seguido de separación líquida. La fase orgánica se lavó tres veces con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (500 g) y después con una solución de cloruro de sodio al 10 % (500 g), y se concentró a presión reducida a 1-2 V. Se añadió metanol (120 g), la mezcla se concentró a presión reducida a 1-2 V, y después se añadió metanol (605 g) para dar una solución de color rojo parduzco de D6 en metanol (rendimiento: 95 %).

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto D8

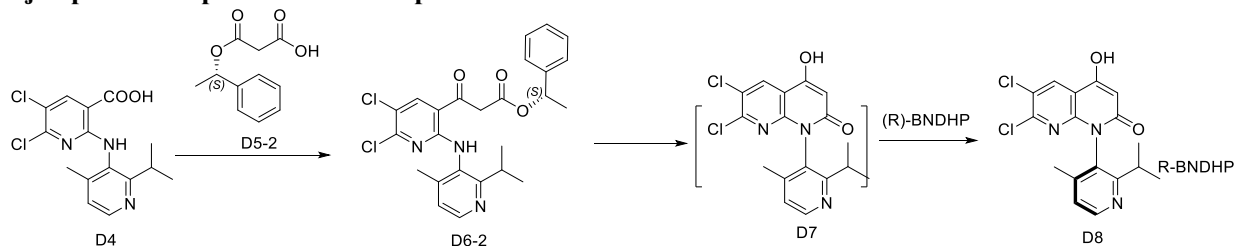


Se añadieron metanol (200 ml, 10 V) y carbonato de sodio (8.15 g, 2.0 eq) a 20 g de un compuesto crudo D6-1. La mezcla se agitó a 25-30 °C hasta que se completó la reacción, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con metanol. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad, y se añadieron metanol (6 V) y hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (R-BNDHP, 13.38 g, 1.0 eq). La mezcla se enfrió a 0-5 °C, y se añadió acetato de isopropilo (12 V) gota a gota manteniendo la temperatura. La solución de reacción se filtró, y el sólido se recogió y se secó para dar un compuesto D8 (17.8 g, rendimiento en tres etapas: 52.80 %, R/S = 99.14:0.86). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.86 (m, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.12 – 0.96 (m, 6H).

Ejemplo 15: Preparación del Compuesto D8

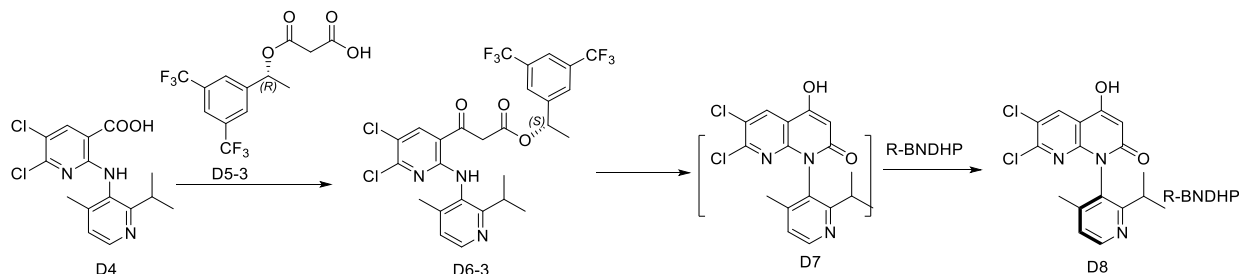
Se añadieron acetona y agua (9.5:1, V/V) a la solución concentrada descrita anteriormente en lugar de metanol. La temperatura de reacción fue temperatura ambiente. Las otras operaciones fueron las mismas que las del Ejemplo 14 para dar un compuesto D8 (pureza: 97.33 %, rendimiento: 43.55 %, R/S = 89.33/10.67).

Ejemplo 16: Preparación del Compuesto D8



Un compuesto D5-1 se reemplazó por un compuesto D5-2, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 11 y el Ejemplo 14 para dar un compuesto D8 (R/S = 65.44:34.56).

Ejemplo 17: Preparación del Compuesto D8



Un compuesto D5-1 se reemplazó con un compuesto D5-3, y las otras operaciones se realizaron como las del Ejemplo 11 y el Ejemplo 14 para dar un compuesto D8 (R/S = 54.02:45.98).

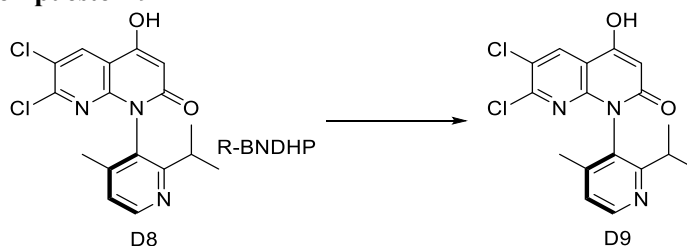
5 Ejemplo 18: Preparación del Compuesto D8

A un matraz de reacción se añadió una solución de un compuesto D6-1 (10 g, 1.0 eq) en acetato de isopropilo, y la mezcla se concentró a presión reducida a 1-2 V. Se añadió metanol (40.0 g), y la mezcla se concentró a presión reducida a 1-2 V. Se añadió metanol (80.0 g), y la mezcla se agitó hasta lograr la disolución completa. Con la temperatura controlada a 25 ± 5 °C, se añadió carbonato de sodio 300-malla (6.1 g, 3.0 eq). La mezcla se agitó hasta que se completó la reacción, y después se filtró, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (36 %) al filtrado para ajustar el pH a 3-5. La mezcla se concentró a presión reducida a 2-2.5 V, y se añadió metanol (16.0 g, 1.6 p/p). Se añadió gota a gota hidróxido de sodio al 20 % al sistema para ajustar el pH del sistema a 4.5-5.0. Con la temperatura controlada a 0-5 °C, se añadieron secuencialmente al sistema hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (6.7 g, 0.67 p/p) y acetato de isopropilo (52.3 g, 5.23 p/p). La mezcla se agitó durante 24 h. Muestreo, filtración, y detección: El contenido de impurezas del isómero de configuración S en la torta filtrante fue < 5.0 %. Con la temperatura controlada a -15 ± 5 °C, la mezcla se agitó durante 2-4 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con acetato de isopropilo (17.5 g, 1.75 p/p) y agua (30 g, 3.0 p/p). El residuo se secó para dar un compuesto D8 (7.47 g, rendimiento en tres etapas: 55.1 %).

Ejemplo 19: Preparación del Compuesto D8

A un matraz de reacción se añadió una solución de un compuesto D6-1 (100 g, 192 mmol) en metanol y carbonato de sodio (61.0 g, 576 mmol). La mezcla se agitó durante 48-72 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C, y después se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con metanol (79 g). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (60 g) al filtrado para ajustar el pH a 3-5. Después la mezcla se concentró a presión reducida a 2-3 V, se añadió metanol (158 g) y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio al 20 % (10.0 g) para ajustar el pH de la solución de reacción a 4.5-5. La mezcla se enfrió a -5 °C a 5 °C, y se añadieron hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (66.9 g, 192 mmol) y acetato de isopropilo (524 g). La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 24-48 h manteniendo la temperatura, y después se enfrió a -25 °C a -15 °C y se agitó durante 2-4 h con la temperatura mantenida. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con acetato de isopropilo (175 g) y agua (300 g). La torta filtrante y el agua (1000 g) se agitaron durante 4-6 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C. La mezcla se filtró y se secó para dar un compuesto D8 (71.2 g, rendimiento: 52 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 20: Preparación del Compuesto D9



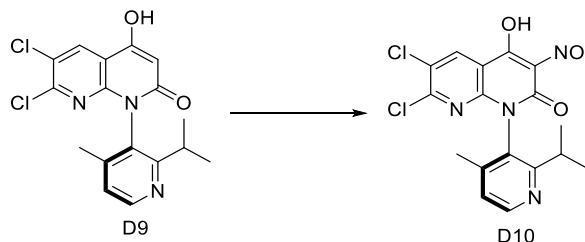
A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D8 (1.60 kg, 1.0 eq) y acetonitrilo (8 l, 5 V) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Se añadió gota a gota al sistema ácido metanosulfónico (2.11 kg, 5.0 eq) y la mezcla se agitó con la temperatura mantenida a 20-25 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó una vez con acetonitrilo (1 V). Se añadió agua (5 V) al filtrado, y después la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6 con una solución de hidróxido de sodio 6 M, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó una vez con agua (2 V) y se secó para dar un compuesto D9 (810 g, pureza: 76.6 %, rendimiento: 90.39 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.01 (dd, J = 24.7, 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 21: Preparación del Compuesto D9

A un matraz de reacción se añadieron acetonitrilo (159.89 g, 9.40 p/p) y ácido metanosulfónico (35.26 g, 2.08 p/p) a temperatura ambiente. Con la temperatura controlada a 20-30 °C, se añadió D8 (17 g en total, contenido de 42.5 %) en porciones, y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Se filtró la solución de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida a 6-7 V. Con la temperatura controlada a 20-30 °C, se añadió agua (10 V), y el pH de la solución de reacción se ajustó a 4.5-5.2 con una solución de hidróxido de sodio al 10 %. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (10 V) al sistema

descrito anteriormente, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 5 % (4 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida, y después se añadió acetato de isopropilo (8 V). La mezcla se concentró a presión reducida nuevamente a 5-6 V. Con la temperatura controlada a 50-60 °C, se añadió n-heptano (8 V). La mezcla se agitó, y se filtró, y la torta filtrante se secó para dar un compuesto D9 (15.3 g, rendimiento: 90 %).

Ejemplo 22: Preparación del Compuesto D10

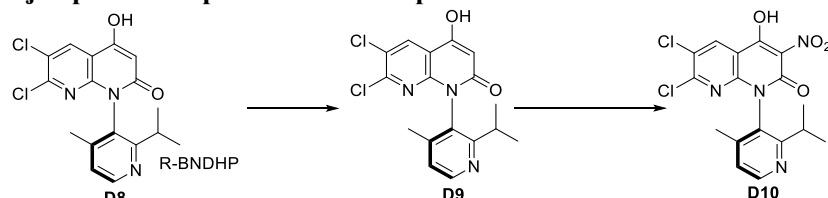


A un matraz de reacción se añadió ácido acético (1200 ml, 3 V), y la solución de reacción se enfrió a 20-25 °C. Se añadió gota a gota y lentamente ácido nítrico fumante al 95 % (146 g, 1.0 eq mmol), con la temperatura controlada a 20-30 °C. Después de completarse la adición gota a gota, se añadió un compuesto D9 (400 g, 1.0 eq) en porciones con la temperatura interna controlada a 17-28 °C, y el la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (34 V, 13.6 l) al sistema, y después el sistema se agitó durante 2 h, se enfrió a 10-15 °C, y se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua (800 ml, 2 V), se secó y se suspendió con metanol (2000 ml, 5 V) durante 1 h, y la mezcla se filtró y se secó para dar un compuesto D10 (367 g, pureza: 98.57 %, rendimiento: 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.94 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (dd, *J* = 29.4, 6.9 Hz, 6H).

Ejemplo 23: Preparación del Compuesto D10

A un matraz de reacción A se añadió ácido acético (54 g), y con la temperatura controlada a 20-30 °C, se añadió gota a gota y lentamente ácido nítrico fumante (7 g). A un matraz de reacción B se añadieron un compuesto D9 (20 g) y ácido acético (64 g), y la mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa. Con la temperatura controlada a 20-30 °C, la solución en el matraz de reacción B se añadió gota a gota y lentamente al matraz de reacción A. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 20-30 °C hasta que se completó la reacción. Después se añadió agua (400 g) gota a gota, y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 1-2 h y después se filtró. La torta filtrante se suspendió con agua (200 g) y acetonitrilo (80 g) con agitación, y la suspensión se filtró. La torta filtrante se enjuagó con un disolvente mixto de acetonitrilo (16 g) y agua (40 g), y se secó para dar un compuesto D10 (21.30 g, rendimiento: 94.6 %, pureza: 99.5 %) como un sólido en polvo amarillo.

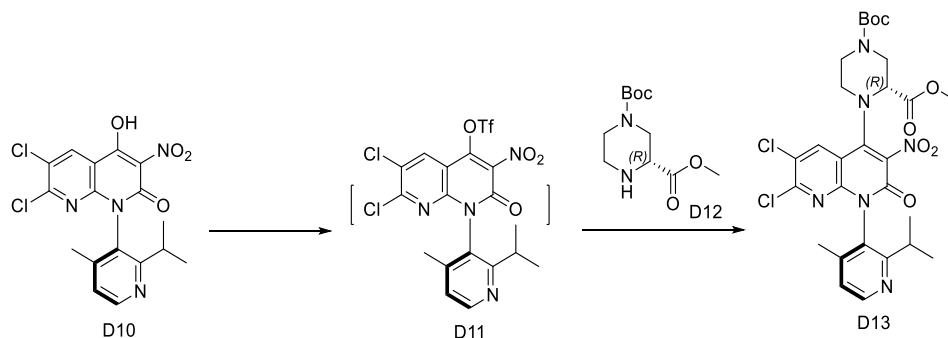
Ejemplo 24: Preparación del Compuesto D10



A un matraz de reacción A se añadieron D8 (225 g) que contenía el compuesto D9 (100 g, 275 mmol) y acetonitrilo (1179 g), y se añadió ácido metanosulfónico (212 g, 2196 mmol) al matraz de reacción A con agitación. La mezcla se agitó durante 4-8 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con acetonitrilo (236 g). El filtrado se transfirió a un matraz de reacción B y se concentró a presión reducida hasta que no se obtuvo destilado. Se añadió ácido acético (158 g) al matraz de reacción B y se concentró a presión reducida hasta que no se obtuvo destilado para dar una solución de color amarillo claro D9. A un matraz de reacción C se añadieron ácido acético (149 g) y ácido nítrico fumante al 95 % (34.8 g, 552 mmol), y la mezcla se mezcló bien. Los materiales en el matraz de reacción B y los materiales en el matraz de reacción C se sometieron a una reacción de nitración en un reactor de fluido. Una vez completada la reacción de nitración, con la temperatura controlada a 20-30 °C, la solución de reacción se añadió gota a gota a agua (3760 g) con agitación. Después, se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio al 30 % para ajustar el pH de la solución de reacción a 3-4, y la mezcla se agitó durante 2-3 h manteniendo la temperatura. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua (200 g). El producto crudo seco se suspendió con metanol (1120 g) a 20-30 °C durante 8-12 h, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con metanol (149 g) y se secó para dar un compuesto D10 (98.9 g, rendimiento: 88 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 25: Preparación del Compuesto D13

5



A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D10 (330 g, 1 eq) y diclorometano (3.3 L, 10 V), y la mezcla se agitó. Se añadió N-metilmorfolina (245 g, 3 eq), y el sistema se volvió transparente. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de -20 °C a -30 °C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (375 g, 1.65 eq). Con la temperatura controlada de -20 °C a -30 °C, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida hasta que se completó la reacción.

Con la temperatura controlada de -20 °C a -30 °C, se añadió gota a gota una solución de un compuesto D12 (256 g, 1.3 eq) en diclorometano (2 V). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (5 V), y la mezcla se agitó para la separación de capas. La fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 V) y una vez con una solución acuosa de cloruro de sodio (5 V). La fase orgánica se recogió y se concentró a sequedad por evaporación rotatoria, después se añadió acetato de etilo (2 V), y se añadió n-heptano (20 V) con agitación. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 2-3 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con n-heptano (1 V) y se secó para dar un compuesto D13 (501.2 g, pureza: 94.88 %, rendimiento: 95.18 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.03 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 6H).

15

Ejemplo 26: Preparación del Compuesto D13

A un matraz de reacción se añadieron un compuesto D10 (100 g) y diclorometano (1320 g), y se añadió N-metilmorfolina (98.87 g) con agitación. Con la temperatura controlada de -55 °C a -45 °C, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (103.42 g). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó manteniendo la temperatura hasta que se completó la reacción. Se añadió gota a gota una solución de un compuesto D12 (80 g) en diclorometano (300 g) con la temperatura interna controlada de -55 °C a -45 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida hasta que se completó la reacción, y después se calentó a 0±5 °C. Se añadió agua (500 g), y ácido clorhídrico se añadió gota a gota para ajustar el pH de la solución de reacción hasta 2-3. La mezcla se agitó durante 1-2 h, seguida de separación líquida. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 g de ácido clorhídrico concentrado, 498 g de agua), después se lavó dos veces con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (500 g), se lavó una vez con agua (500 g), y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con diclorometano (300 g) para dar una solución de un compuesto D13 en diclorometano, que se usó directamente en la siguiente etapa.

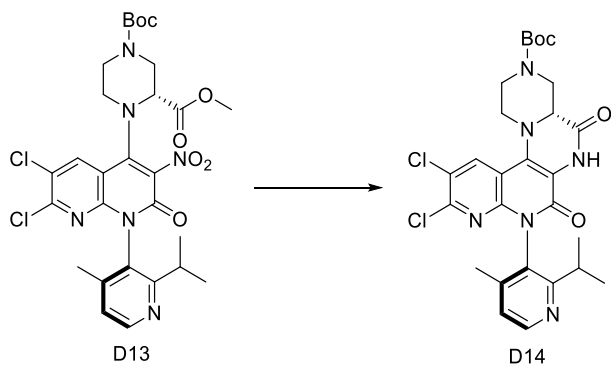
30

Ejemplo 27: Preparación del Compuesto D13

A un matraz de reacción se añadieron D10 (100 g, 244 mmol), diclorometano (1125 g) y N-metilmorfolina (74.2 g, 733 mmol). La mezcla se enfrió a -45 °C a -35 °C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (96.5 g, 342 mmol). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1-1.5 h manteniendo la temperatura. Después se añadió gota a gota una solución de un compuesto D12 (77.6 g, 318 mmol) en diclorometano (265 g) al matraz de reacción. Después de que se completó la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1-1.5 h con la temperatura mantenida a -45 °C a -35 °C. La mezcla se calentó a 15-25 °C, después se añadió agua (500 g), y la mezcla se agitó para la separación de capas. La fase orgánica se lavó secuencialmente dos veces con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N (500 g), con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 9 % (500 g), y con una solución acuosa de cloruro de sodio al 26 %. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 3.0-4.0 V, después se añadió acetato de etilo (450 g) y se añadió n-heptano (1360 g) gota a gota a 40-50 °C. La mezcla se agitó durante 3.0-4.0 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C. La solución de reacción se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con n-heptano (136 g) y se secó para dar un compuesto D13 (139.8 g, rendimiento: 90 %) como un sólido marrón.

40

Ejemplo 28: Preparación del Compuesto D14

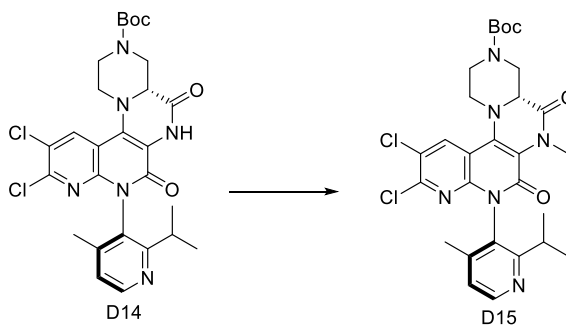


A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D13 (500 g, 1 eq) y 1,4-dioxano (5 l, 10 V), y la mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa. Se disolvió hidrosulfito de sodio (465 g, 3.4 eq) en agua (3 V), y la mezcla se agitó hasta que se volvió transparente. Con la temperatura controlada a 20-30 °C, se añadió gota a gota una solución acuosa de hidrosulfito de sodio al hervidor de reacción. Una vez completada la adición gota a gota, el sistema se purgó con argón. La mezcla se calentó a 75-85 °C y se hizo reaccionar hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se enfrió a 20-30 °C, y se añadieron agua (10 V) y acetato de etilo (15 V), seguido de separación líquida. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y después se añadió acetato de isopropilo (5 V). Se realizó la concentración, y se añadió acetato de isopropilo (2 V) al producto crudo concentrado. La mezcla se agitó durante 2 h manteniendo la temperatura a 0-10 °C. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con acetato de isopropilo (0.5 V). El residuo se secó para dar un compuesto D14 (400.97 g, pureza: 97.37 %, rendimiento: 89.33 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.94 – 4.37 (m, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 29.7 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.60 (m, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (dd, *J* = 27.7, 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 29: Preparación del Compuesto D14

A un matraz de hidrogenación se añadió una solución de un compuesto D13 en diclorometano (cantidad real de D13: 155 g), platino al 1 % sobre carbón activado (10.85 g), y acetato de isopropilo (527 g). La solución de reacción se purgó secuencialmente con nitrógeno e hidrógeno, y se ajustó a una presión de 0.1-0.3 MPa. Con la temperatura controlada a 20-30 °C, la solución de reacción se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se transfirió a un matraz de reacción. Se añadió ácido acético (31 g), y la mezcla se calentó a 20-30 °C y se agitó hasta que se completó la reacción. Después se añadió gota a gota una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (775 g). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1-2 h y se dejó reposar para la separación de líquidos. La fase orgánica se lavó una vez con agua (500 g), y después se concentró a presión reducida a 3-4 V, después se añadió acetato de isopropilo (697.5 g), y la mezcla se concentró con arrastramiento de disolvente durante 2 veces a 3-4 V, y después se agitó durante 1-2 h. Se añadió n-heptano (418.5 g) gota a gota y lentamente. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1-2 h, con la temperatura controlada a 80±5 °C. La mezcla se enfrió lentamente a 0-10 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con una solución mixta de n-heptano (155 g) y acetato de isopropilo (155 g). El residuo se secó para dar un compuesto D14 (106.08 g, pureza: 99.9 %, rendimiento: 80.0 %) como un sólido amarillo.

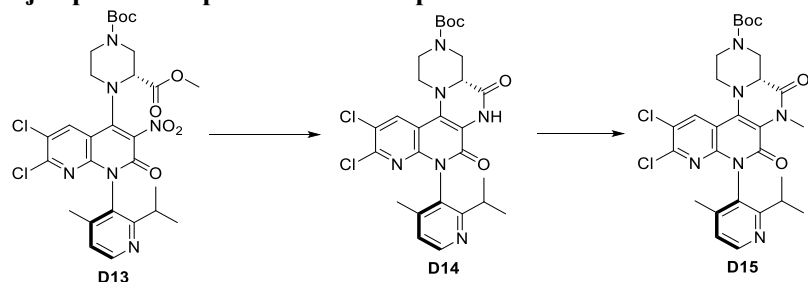
Ejemplo 30: Preparación del Compuesto D15



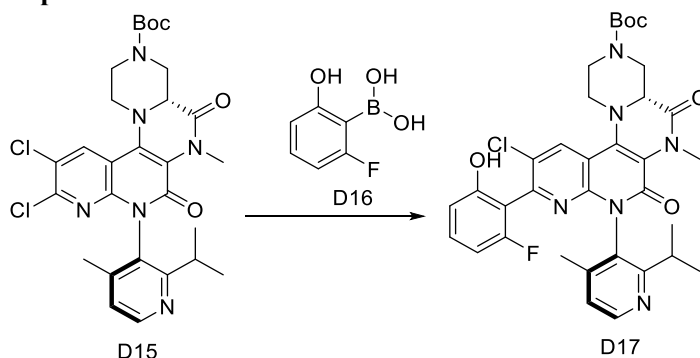
A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D14 (400 g, 1.0 eq) y N, N-dimetilformamida (4 l, 10 V). Se añadió carbonato de potasio (193.0 g, 2.0 eq) al hervidor de reacción con agitación, y la mezcla resultante se agitó homogéneamente. La mezcla se agitó durante 2 h manteniendo la temperatura a 20-30 °C. Se añadió gota a gota y lentamente al hervidor de reacción sulfato de dimetilo (132 g, 1.5 eq) con la temperatura controlada a 20-30 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (20 V) gota a gota al hervidor de reacción con la temperatura controlada a 20-30 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó con la temperatura mantenida durante 2 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua (2 V). La torta filtrante se disolvió en diclorometano (10 V) y se extrajo una vez con agua (10 V). Después de la separación líquida, la capa acuosa se lavó una vez con diclorometano (10 V). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para dar un compuesto D15 (415 g, pureza: 97.36 %, rendimiento: 92.09 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 40.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (dd, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.71 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.06 (dd, *J* = 19.8, 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 31: Preparación del Compuesto D15

A un matraz de reacción se añadieron secuencialmente un compuesto D14 (60 g), carbonato de potasio (42 g), NMP (255 g), y DMSO (270 g), y la mezcla se agitó con la temperatura controlada a -10-0 °C. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (19.8 g) con la temperatura controlada a -10-0 °C. Después de que se completó la adición gota a gota, la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. El sistema de reacción se añadió gota a gota y lentamente a agua (810 g). La mezcla se agitó durante 1-3 h con la temperatura controlada a 20-30 °C. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua (300 g). La torta filtrante se transfirió al matraz de reacción, y se añadieron diclorometano (780 g), agua (570 g) y cloruro de sodio (30 g). La mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa, y después se dejó reposar durante 2-5 min para la separación de líquidos. Se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano (180 g). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con agua (300 g), y después se concentraron a presión reducida a 2-3 V. Se añadió diclorometano (420 g), y la mezcla se concentró a presión reducida a 2-3 V. Se añadió metil terc-butil éter (300 g), y la mezcla se concentró a presión reducida a 2-3 V. Se añadió n-heptano (120 g). La mezcla se calentó a 50-60 °C y se agitó durante 3-5 h. La solución de reacción se enfrió lentamente a 20±5 °C y se filtró. La torta filtrante se secó para dar un compuesto D15 (54.1 g, pureza: 99.7 %, rendimiento: 95.8 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 32: Preparación del Compuesto D15

A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D13 (50 g, 79 mmol) y 1,4-dioxano (515 g), y la mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa. A un matraz de reacción B se añadieron agua (150 g) y ditionita de sodio (46.6 g, 267 mmol), y la mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa. Los materiales en el matraz de reacción B se añadieron al matraz de reacción A. La mezcla se agitó durante 16-20 h manteniendo la temperatura a 75-85 °C. La mezcla se enfrió a 20-30 °C, y se añadieron agua (500 g) y acetato de etilo (675 g). La mezcla se agitó, seguido de separación de capas. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 1.5-2.5 V. Se añadió acetato de etilo (90 g), y la mezcla se concentró con arrastramiento de disolvente durante 3 veces hasta 1.5-2.5 V, después se añadió N, N-dimetilformamida (428.6 g), y la mezcla se concentró a presión reducida a 9.5-11.0 V. Se añadió carbonato de potasio (29 g, 210 mmol) y sulfato de dimetilo (19.85 g, 160 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante 16-20 h manteniendo la temperatura a 20-30 °C. Después se añadió carbonato de potasio (7.18 g, 52 mmol), y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (4.96 g, 39 mmol). La mezcla se agitó durante 5-7 h manteniendo la temperatura a 20-30 °C. Se añadió agua (902 g) al matraz de reacción. La mezcla se agitó durante 2-3 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua (90 g). Se añadieron diclorometano (600 g) y agua (451 g) a la torta filtrante, y la mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa, seguida de la separación líquida. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano (600 g). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a 1.5-2.2 V, después se añadió gota a gota n-heptano (614 g) a 25-35 °C, y la mezcla se agitó durante 1-2 h manteniendo la temperatura. La mezcla se enfrió lentamente a 0-5 °C, se agitó durante 1.5-2.5 h manteniendo la temperatura, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con n-heptano (61.4g), y se secó para dar un compuesto D15 (37 g, rendimiento en dos etapas: 80 %) como un sólido marrón.

Ejemplo 33: Preparación del Compuesto D17

A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D15 (415 g, 1.0 eq), 1,4-dioxano (6.56 l, 16 V), y agua (1.6 l, 4 V). El sistema de reacción se purgó con argón. Se añadieron carbonato de potasio (117.0, 1.2 eq) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (20.0 g, 0.025 eq). El sistema de reacción se purgó con argón. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 75-85 °C, y se añadió gota a gota una solución de un compuesto D16 en dioxano acuoso (D16 (165.0 g, 1.5 eq) disuelto en 1,4-dioxano (1.64 l, 4 V) y agua (0.4 l, 1 V). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar a 75-85 °C hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se enfrió a 20-30 °C y se concentró a presión reducida, y se añadieron 2-

metiltetrahidrofurano (10 V) y agua (10 V), seguido de separación líquida. Se retuvo la fase orgánica. La fase acuosa se lavó una vez con 2-metiltetrahidrofurano (5 V). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Se añadió etanol (4 V) al material concentrado, y la mezcla se calentó a 40 °C, seguido de la adición de agua (4 V). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 1 h con la temperatura mantenida a 40-45 °C. La mezcla se enfrió naturalmente a 25 °C, después se enfrió continuamente a 0-10 °C, y se agitó durante 1 h con la temperatura mantenida. La mezcla se filtró y se secó para dar un compuesto D17 (366.9 g, pureza: 97.63 %, rendimiento: 85.88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.23 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 31.2 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.04 (dd, *J* = 55.3, 6.2 Hz, 6H).

Ejemplo 34: Preparación del Compuesto D17

A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D15 (40 g), hidrogenofosfato dipotásico (28.4 g), 1,4-dioxano (660 g), y agua (160 g), y la mezcla se agitó, con la temperatura interna controlada a 25±5 °C. La solución de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 90±5 °C, y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.18 g).

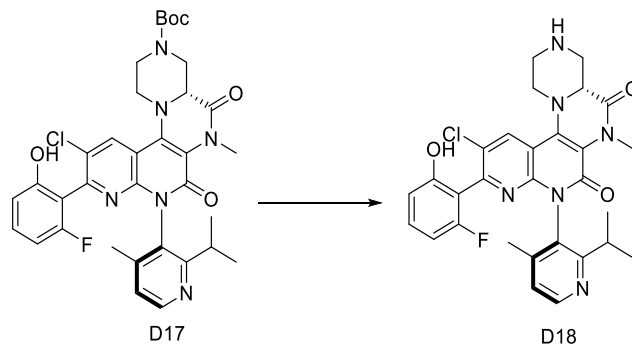
A un matraz de reacción B se añadieron D16 (16 g), 1,4-dioxano (164 g), y agua (40 g), con la temperatura interna controlada a 25±5 °C, y el sistema de reacción se agitó y se purgó con nitrógeno.

La temperatura del matraz de reacción se controló a 90±5 °C. La solución en el matraz de reacción B se añadió gota a gota al matraz de reacción A. Después de que se completó la adición gota a gota, la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción, después se enfrió por debajo de 50 °C, y se dejó reposar para la separación de capas. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 6-7 V y después se enfrió a 25±5 °C, y se añadió gota a gota y lentamente una solución mixta de etanol (120 g) y agua (304 g) al sistema concentrado. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante otras 2-4 h y se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (200 g). Se añadieron diclorometano (240 g) y agua (200 g) a la torta filtrante. La mezcla se agitó hasta que se logró la disolución completa, y después se dejó reposar para la separación de capas. Se recogió la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano (120 g). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua (200 g). La resina modificada (2 g) se añadió a la fase orgánica. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 4-6 h y después se filtró. Se añadió diclorometano (40 g) para el enjuague, y la fase orgánica se concentró a presión reducida a 3-4 V. Se añadió de nuevo diclorometano (240 g), y la mezcla se concentró a presión reducida a 3-4 V. Se añadió gota a gota al sistema concentrado metil terc-butil éter (40 g), y la mezcla se agitó durante 2 h con la temperatura interna controlada a 30-36 °C. Después se añadió metil terc-butil éter (240 g) gota a gota durante 3-4 h. Una vez completada la adición gota a gota, se añadió gota a gota n-heptano (240 g) durante 3-4 h. La mezcla se enfrió lentamente a 20-30 °C y se agitó durante más de 9 h. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con n-heptano (120 g) y se secó para dar un compuesto D17 (41.50 g, pureza: 99.2 %, rendimiento: 91.9 %) en forma de un sólido en polvo blanquecino.

Ejemplo 35: Preparación del Compuesto D17

A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D15 (500 g, 851 mmol), 1,4-dioxano (8272 g), y agua (2000 g). El sistema de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 75-85 °C. Se añadieron hidrogenofosfato dipotásico (355.8 g, 2042 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19.7 g, 17 mmol). A un matraz de reacción B se añadieron 1,4-dioxano (2060 g), agua (500 g), y compuesto D16 (185.8 g, 1192 mmol). El sistema de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó hasta que se logró la disolución completa. Con la temperatura del matraz de reacción A controlada a 75-85 °C, la solución en el matraz de reacción B se añadió gota a gota al matraz de reacción A en tres porciones. Después de que se completara cada adición gota a gota, la mezcla se agitó manteniendo la temperatura durante 30-60 min. Después de que se completó la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 8-16 h manteniendo la temperatura a 75-85 °C, y después se enfrió a 35-45 °C. El pH de la solución de reacción se ajustó a 5.5-6.5 con ácido acético, y después la mezcla se concentró a presión reducida a 4.5-5.5 V. Se añadieron 2-metiltetrahidrofurano (4315 g) y una solución de cloruro de sodio al 20 % (3750 g), y la mezcla se agitó. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (2157 g). Se combinaron las fases orgánicas, se añadió carbón activado (50 g), y la mezcla se agitó durante 30-60 min manteniendo la temperatura la 45-55 °C, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con 2-metiltetrahidrofurano (863 g). Los filtrados se combinaron, y después se añadió resina modificada (50 g). La mezcla se agitó a 45-55 °C durante 2.5-3.5 h, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con 2-metiltetrahidrofurano. Los filtrados se concentraron a presión reducida a 1.5-2.0 V, después se añadió etanol (1578 g), y la mezcla se concentró 2 veces con un arrastramiento de disolvente a 1.5-2.0 V. Se añadió etanol (1184 g), y la mezcla se calentó a 35-45 °C. Se añadió agua (2000 g) gota a gota, y la mezcla se agitó a 35-45 °C durante 1-2 h, se enfrió a 0-10 °C, se agitó manteniendo la temperatura durante 1-2 h, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con etanol (200 g) y se secó para dar un compuesto D17 (508 g, rendimiento: 90 %) como un sólido de color amarillo parduzco.

Ejemplo 36: Preparación del Compuesto D18



A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D17 (360.0 g, 1.0 eq) y metanol (2.8 kg, 8 W). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1.4 l, 10.0 eq) con agitación hasta que se logró la disolución completa. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (10 W) y diclorometano (13 W) al material concentrado, seguido de separación líquida. La capa acuosa se lavó una vez con diclorometano (6.5 W). La capa acuosa se recogió y se filtró a través de celite, y se añadieron N,N-dimetilformamida (1.1 W) y metil terc-butil éter (1.5 W) a la capa acuosa. Con la temperatura controlada a 10-20 °C, se añadió gota a gota una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % al sistema durante 3-4 h para ajustar el pH a 7-8. Una vez completada la adición gota a gota, se añadió gota a gota n-heptano (2.0 W) y lentamente con la temperatura controlada a 10-20 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 16-20 h manteniendo la temperatura. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó una vez con agua (2 W). La torta filtrante se secó para dar un compuesto D18 (309.05 g, pureza: 98.93 %, rendimiento: 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 13.5, 4.4 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.75 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.5, 9.6 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 1.21 – 0.84 (m, 6H).

Ejemplo 37: Preparación del Compuesto D18

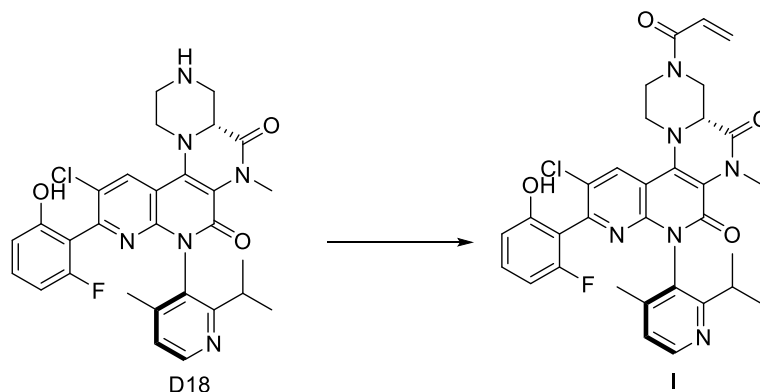
A un matraz de reacción A se añadieron D17 (25 g), resina modificada (1.25 g) y agua (125 g). La mezcla se agitó y se calentó a 50-60 °C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (11.5 g) con la temperatura controlada a 50-60 °C. La mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 20-30 °C y se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (25 g), y el filtrado se transfirió al matraz de reacción A. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (100 g), y la mezcla se agitó y se dejó reposar para la separación de capas. La fase orgánica se desechó, y la fase acuosa se lavó una vez con metil terc-butil éter (100 g) y después se transfirió al matraz de reacción A.

A un matraz de reacción B se añadieron agua (100 g), bicarbonato de potasio (15 g), DMF (35 g) y MTBE (37.5 g). Con la temperatura controlada a 10-20 °C, la fase orgánica en el matraz de reacción A se añadió gota a gota y lentamente al sistema en el matraz de reacción B durante 2-4 h. Una vez completada la adición gota a gota, se añadió n-heptano (50 g) gota a gota al matraz de reacción B. La mezcla se enfrió a 10-20 °C y se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con agua (75 g). La torta filtrante se secó para dar un compuesto D18 (26.10 g, pureza: 99.3 %, rendimiento: 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 38: Preparación del Compuesto D18

A un matraz de reacción A se añadieron un compuesto D17 (500 g, 754 mmol) y metanol (3955 g). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4 M /1,4-dioxano (1949 g, 7540 mmol) con agitación, y la mezcla se agitó durante 1-2 h con la temperatura mantenida a 20-30 °C y después se concentró a presión reducida a 3 V. Se añadió agua (2500 g) al matraz de reacción A, y la mezcla se concentró entonces a presión reducida a 6 V. Se añadieron agua (2500 g) y diclorometano (6625 g) para el matraz de reacción A, y la mezcla se agitó, seguido de la separación de capas. La fase orgánica se desechó, y la fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano (3250 g) y se filtró a través de celite. La torta filtrante se lavó con agua (1500 g), y el filtrado se transfirió a un matraz de reacción B y se dejó reposar. Se desechó la fase orgánica, y se añadieron N, N-dimetilformamida (550 g), metil terc-butil éter (750 g) y n-heptano (1000 g) al matraz de reacción B. Se añadió gota a gota una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % (2500 g) al matraz de reacción B para ajustar el pH de la solución de reacción a 7-8. La mezcla se agitó durante 16-20 h manteniendo la temperatura a 10-20 °C, y después se filtró. La torta filtrante se enjuagó con agua (1000 g), después se enjuagó con n-heptano (700 g), y se secó para dar un compuesto D18 (403.3 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 39: Preparación del compuesto de la Fórmula I



A un hervidor de reacción se añadieron un compuesto D18 (300.0 g, 1.0 eq), tetrahidrofurano (1200 g, 4 W) y agua (675 g, 2.25 W). Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (60.0 g, 0.2 W) al hervidor de reacción con agitación con la temperatura controlada a 0-10 °C hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (6 W) a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (15 W). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (6 W) y se extrajeron una vez con agua (6 W). La fase orgánica se concentró a presión reducida, y se añadió butanona al producto crudo concentrado. La mezcla se concentró con arrastramiento de disolvente hasta que se calificaron los contenidos de los residuos de tetrahidrofurano y diclorometano. Después de que la reacción se completó como se detectó, la butanona (2.0 W) se mantuvo en el sistema, y el sistema se calentó a 60-70 °C y se agitó durante 0.5-1 h manteniendo la temperatura. La mezcla se enfrió a 35-40 °C y se agitó durante 1-2 h manteniendo la temperatura. Con la temperatura controlada a 35-40 °C, se añadió metil terc-butil éter (0.8 W), y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 2 h manteniendo la temperatura. Después se añadió gota a gota metil terc-butil éter (4 W), y una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 2 h manteniendo la temperatura. La mezcla se enfrió a 15-20 °C y se agitó durante 16-20 h manteniendo la temperatura. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó con metil terc-butil éter. La torta filtrante se secó para dar un compuesto de la fórmula I (275.18 g, pureza: 99.54 %, rendimiento: 84.96 %).

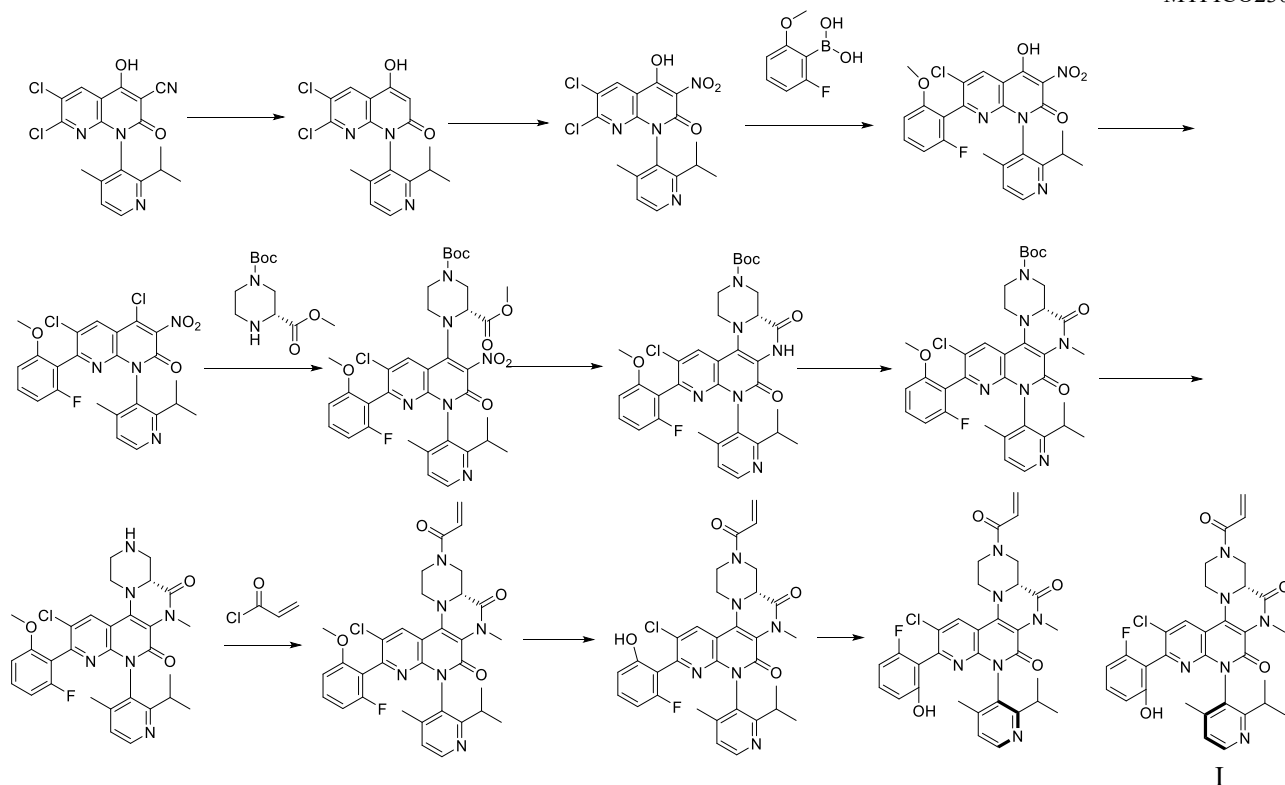
A un hervidor de reacción se añadieron el compuesto de la fórmula I (270.0 g, 1.0 eq) obtenido en la etapa anterior y diclorometano (1430.0 g, 5.3 W). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 6-10 h con la temperatura controlada a 35-45 °C. El sistema de reacción se enfrió a 0-8 °C, y se agitó durante 16-20 h con la temperatura controlada a 0-8 °C. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se enjuagó una vez con diclorometano (1.3 W) a 0-8 °C. La torta filtrante se secó para dar el compuesto de la fórmula I (248.46 g, pureza: 99.65 %, rendimiento: 94.74 %).

Ejemplo 40: Preparación del compuesto de la Fórmula I

A un matraz de reacción se añadieron D18 (20 g), THF (80 g), y agua (38.9 g), y la mezcla se agitó y se enfrió a 5±5 °C. Se añadió gota a gota y lentamente cloruro de acrililo (4 g). Una vez completada la adición gota a gota, el sistema de reacción se hizo reaccionar a 5±5 °C hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (120 g) a la solución de reacción y se agitó durante 2 h. Se añadió diclorometano (300 g), y la mezcla se agitó y se dejó reposar para la separación de capas. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano (150 g). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (200 g de agua + 3.4 g de ácido clorhídrico concentrado), una solución de bicarbonato de sodio (114 g de agua + 6 g de bicarbonato de sodio), y agua (120 g). Se añadió butanona (88 g) a la fase orgánica para su concentración con arrastramiento de disolvente durante 2 veces hasta 3.5-4.5 V. La mezcla se calentó a 60-70 °C y se agitó durante 1-2 h. La mezcla se enfrió a 30-38 °C, y se añadió un cristal de semilla (0.02 g) de un compuesto de la fórmula I. La mezcla se agitó durante 1-2 h. Con la temperatura controlada a 30-38 °C, se añadió gota a gota metil terc-butil éter (16 g) durante 5-6 h. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 30-38 °C durante 2-4 h. La mezcla se enfrió a 15-25 °C, se agitó a 5-25 °C durante 3-10 h, y después se filtró. La torta filtrante se lavó con metil terc-butil éter, y se filtró y se secó para dar un producto crudo del compuesto de la fórmula I (18.24 g, rendimiento: 83.2 %).

A un matraz de reacción se añadieron el producto crudo del compuesto de la fórmula I (50 g), diclorometano (2500 g), y carbón activado (0.5 g), y la mezcla se agitó a 35-45 °C durante 2-4 h. La solución de reacción se enfrió a 20-30 °C y se filtró. La torta filtrante se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida a 4-5 V. Una vez completada la concentración, la mezcla se calentó a 35-45 °C y se agitó durante 6-10 h manteniendo la temperatura a 35-45 °C. La mezcla se enfrió a 2-10 °C y se agitó durante 6-10 h manteniendo la temperatura a 2-10 °C. La mezcla se filtró, y la torta filtrante se lavó con diclorometano preenfriado (0-8 °C) (66.5 g). El producto húmedo se secó para dar 45 g del compuesto de la fórmula I (rendimiento: 90 %).

Ejemplo comparativo 1: Preparación del compuesto de la Fórmula I



Etapa 1: Se suspendió 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonitrilo (30.0 g, 77.319 mmol) en una solución mixta de 1,4-dioxano (120 ml) y agua (120 ml), y después se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (120 ml). El sistema de reacción se agitó a 120 °C durante 36 h. La solución de reacción se enfrió, se vertió en 200 ml de agua helada, se ajustó a pH 2-3 con carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml × 2). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se secó al vacío para dar un producto 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (24 g, rendimiento: 85.7 %) como un sólido de color marrón pálido. ES-API: $[M+H]^+ = 364.1$.

Etapa 2: Se disolvió 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3.16 g, 8.705 mmol) en ácido acético (15 ml) y, después, se añadieron secuencialmente nitrito de sodio (100 mg, 1.58 mmol) y ácido nítrico concentrado (5.0 ml, 74.52 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se vertió lentamente en 100 ml de agua helada. El sólido precipitado se filtró, y la torta filtrante se lavó con 20 ml de agua helada y se secó al vacío para dar un producto 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3.5 g, rendimiento: 92 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 409.1$.

Etapa 3: A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml se añadieron 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3.5 g, 8.570 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (5.8 g, 34.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.15 g, 0.9956 mmol), carbonato de sodio (3.5 g, 33.02 mmol), 10 ml de agua y 40 ml de dioxano. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 2-3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron 80 ml de agua y 100 ml de metil terc-butil éter, y la mezcla se extrajo una vez. La fase acuosa se ajustó a pH 3-5 añadiendo una solución de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se secó al vacío para dar un producto 6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4.5 g, crudo) como un sólido de color amarillo pálido. ES-API: $[M+H]^+ = 499.1$.

Etapa 4: Se disolvió 6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4.6 g, 8.57 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y después se añadieron secuencialmente oxiclورو de fósforo (7.5 g, 48.92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10.5 g, 81.24 mmol). El sistema de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 30 min. La solución de reacción se concentró y se añadieron 30 ml de acetonitrilo frío. En un baño de agua helada, la mezcla se añadió gota a gota a 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las fases de acetato de etilo se combinaron y se lavaron una vez con 200 ml de salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. La fase orgánica se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice ultrarrápida (EtOAc/PE: 0-50 %) para dar 4,6-dicloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3.05 g, rendimiento: 76 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 517.2$.

Etapa 5: Se disolvió 4,6-dicloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2.5 g, 4.843 mmol) en N,N-dimetilacetamida (25 ml) y, después, se añadieron secuencialmente 3-metil(R)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) (3.5 g, 14.34 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.0 g, 15.47 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadieron 80 ml de acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó tres veces con 80 ml de salmuera saturada. La fase de acetato de etilo se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó en una columna de

gel de sílice ultrarrápida (EtOAc/PE: 0-80 %) para dar un producto 1-(terc-butil) 3-metil(3R)-4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-4-il)piperazina-1,3-dicarboxilato (2.7 g, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 725.2$.

Etapas 6: Se disolvió 1-(terc-butil) 3-metil(3R)-4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-4-il)piperazina-1,3-dicarboxilato (2.7 g, 3.728 mmol) en ácido acético (30 ml) y, después, se añadió polvo de hierro (835 mg, 14.91 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La solución de reacción se concentró, y se añadieron secuencialmente 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de bicarbonato de sodio saturado. La suspensión se filtró a través de celite, y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se descartó, se lavó secuencialmente con 100 ml de bicarbonato de sodio saturado y 150 ml de salmuera saturada, se secó y se concentró para dar un producto (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-1,2,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-3-carboxilato de terc-butilo (2.70 g, crudo) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 663.2$.

Etapas 7: A un tubo sellado de 150 ml se añadieron secuencialmente (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-1,2,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-3-carboxilato de terc-butilo (2.7 g, 3.728 mmol), 30 ml de acetona, carbonato de potasio anhidro (2.2 g, 15.94 mmol) y yodometano (5.4 g, 38.03 mmol). Después de sellar el tubo sellado, la mezcla se agitó a 55 °C durante 18 h. Se añadieron 150 ml de acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó tres veces con 100 ml de salmuera saturada, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice ultrarrápida (EtOAc/PE: 0-80 %) para dar un producto (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-5,7-dioxo-1,2,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-3-carboxilato de terc-butilo (2.2 g, rendimiento: 87 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 677.2$.

Etapas 8: se disolvió (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-5,7-dioxo-1,2,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-3-carboxilato de terc-butilo (517 mg, 0.7549 mmol) en diclorometano (8 ml) y, después, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró para dar un producto (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (530 mg, crudo), que se usó directamente en la siguiente reacción. ES-API: $[M+H]^+ = 577.2$.

Etapas 9: Se disolvió (4aR)-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (530 mg, 0.7549 mmol) en diclorometano (15 ml) y después se añadió trietilamina (3.0 ml, 21.62 mmol). La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y después se añadió gota a gota cloruro de acrililoil (100 mg, 1.1048 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 80 ml de diclorometano a la solución de reacción. La mezcla se lavó con 100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 80 ml de salmuera saturada, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice ultrarrápida (EtOAc/PE: 0-60 %) para dar un producto (4aR)-3-acrililoil-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (280 mg, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+ = 631.2$.

Etapas 10: En un baño de agua helada, se añadió (4aR)-3-acrililoil-11-cloro-10-(2-fluoro-6-metoxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (280 mg, 0.444 mmol) a diclorometano anhidro (6.0 ml) y, a continuación, se añadió tribromuro de boro (5.0 ml, 5.0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y reaccionó durante la noche. En un baño de hielo-agua, la solución de reacción descrita anteriormente se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (80 ml), se secó y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice ultrarrápida (EtOAc/PE: 0-60 %) para dar un producto (4aR)-3-acrililoil-11-cloro-10-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona (233 mg, rendimiento: 85 %).

Etapas 11: El compuesto (4aR)-3-acrililoil-11-cloro-10-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-6-metil-2,3,4,4a,6,8-hexahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c][1,8]naftiridina-5,7-diona se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna: IA: 10 μm , 30 $\times$ 250 mm, fase móvil: hexano: EtOH = 60:40, tasa de flujo: 25 ml/min, temperatura de columna: temperatura ambiente) para dar: un compuesto atropisómero de la fórmula I (76.8 mg, pico 1, tiempo de retención: 2.531 min, rendimiento: 34 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 16.6, 10.5$ Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 617.2$; y otro compuesto atropisómero (70 mg, pico 2, tiempo de retención: 3.683 min, rendimiento: 31 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 – 8.59 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.39 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 617.2$. El compuesto isomérico se detectó mediante el método analítico de HPLC quiral (columna: IA: 5 μm , 4.6 $\times$ 150 mm, fase móvil: hexano: EtOH = 60:40, tasa de flujo: 1 ml/min, temperatura de columna = 30 °C).

En el método de preparación, se usa 6,7-dicloro-4-hidroxi-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonitrilo como material de partida, y el material de partida es difícil de adquirir a gran escala. Los productos en las etapas 4, 5, 7, 9 y 10 necesitan ser purificados por cromatografía en columna de gel de sílice. Además, el producto final

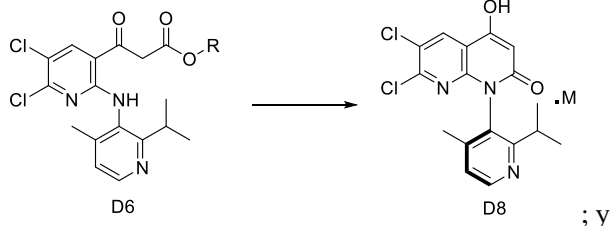
tiene quiralidad y necesita resolverse mediante quiralidad, lo que resulta en un alto consumo de material. El método de preparación es para la preparación a pequeña escala en laboratorios y no es adecuado para la producción industrial a gran escala.

- 5 Además, debe entenderse que los expertos en la técnica pueden realizar diversas modificaciones o cambios después de leer las enseñanzas anteriores de la presente descripción, y estas formas equivalentes también caen dentro del alcance definido por las reivindicaciones anexadas de la presente solicitud.

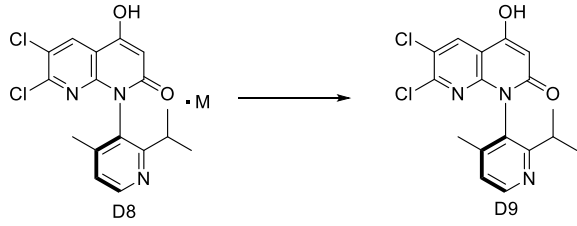
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto D9, que comprende las siguientes etapas:

etapa D: someter un compuesto D6 a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base y después a una reacción de resolución con un reactivo de resolución quiral para dar un compuesto D8;



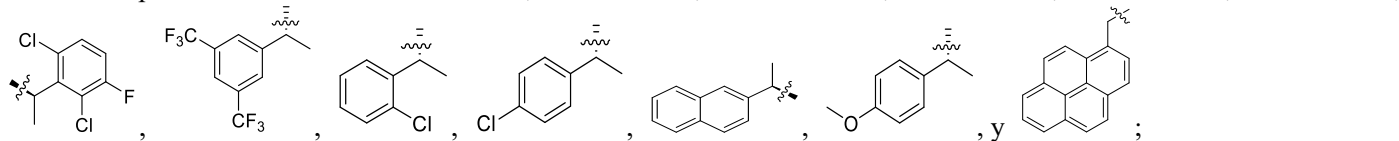
etapa E: eliminar el reactivo de resolución quiral del compuesto D8 para dar el compuesto D9;



caracterizado porque M es el reactivo de resolución quiral;
R es un grupo auxiliar quiral.

2. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es un grupo auxiliar quiral, y se

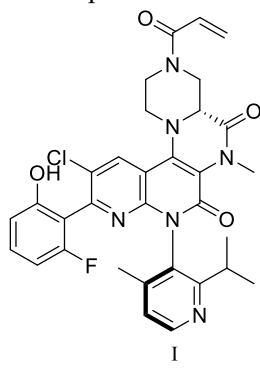
selecciona preferentemente de



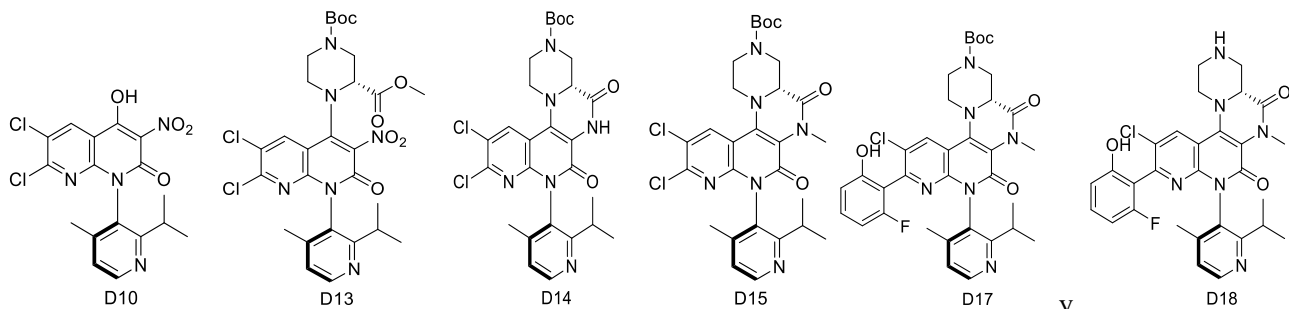
preferentemente, el reactivo de resolución quiral M se selecciona de uno o más de ácido D-(+)-di-p-toluoil tartárico, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido L-tartárico, hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo, y ácido D-(+)-dibenzoil tartárico;

con mayor preferencia, el reactivo de resolución quiral M es hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

3. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el compuesto D9 se usa para preparar un compuesto de la fórmula I:



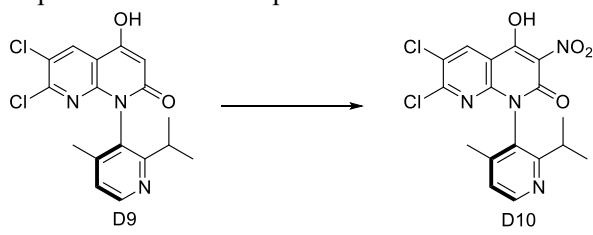
o para preparar uno cualquiera o una combinación de compuestos seleccionados de un compuesto D10, un compuesto D13, un compuesto D14, un compuesto D15, un compuesto D17, y un compuesto D18;



preferentemente, el compuesto D10, el compuesto D13, el compuesto D14, el compuesto D15, el compuesto D17, y el compuesto D18, solos o en cualquier combinación de estos, se usan para preparar el compuesto de la fórmula I.

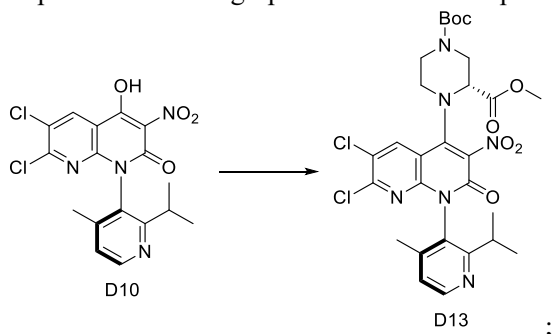
4. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque un método para preparar el compuesto D10 comprende la siguiente etapa:

etapa F: someter el compuesto D9 a una reacción de nitración para dar el compuesto D10;

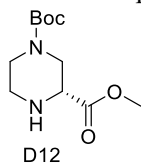


y/o un método para preparar el compuesto D13 comprende la siguiente etapa:

etapa G: sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 para dar el compuesto D13;

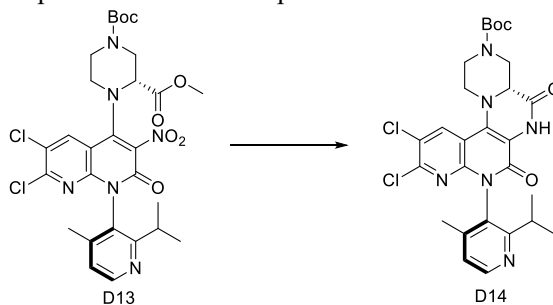


preferentemente, un método para sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 comprende: someter el compuesto D10 a una reacción de esterificación con anhídrido sulfónico o un haluro de sulfonilo, y después someter a una reacción de sustitución con un compuesto D12 para dar el compuesto D13;



y/o un método para preparar el compuesto D14 comprende la siguiente etapa:

etapa H: someter el compuesto D13 a una reacción en presencia de un reductor para dar el compuesto D14;

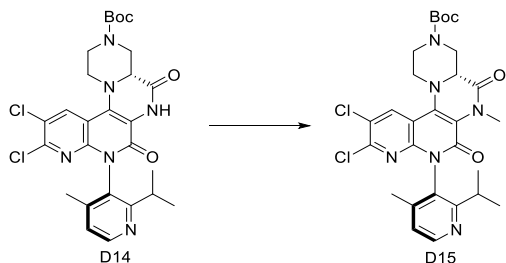


preferentemente, el reductor es ditionita de sodio;

preferentemente, en presencia del reductor, el compuesto D13 se somete a reacciones de reducción y ciclización para dar el compuesto D14;

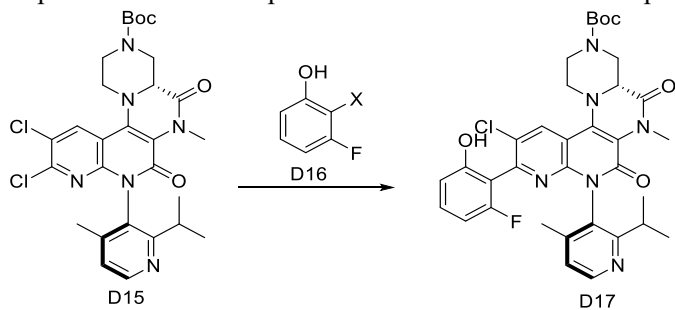
y/o un método para preparar el compuesto D15 comprende la siguiente etapa:

etapa I: someter el compuesto D14 a una reacción con un reactivo de metilación para dar el compuesto D15;



y/o un método para preparar el compuesto D17 comprende la siguiente etapa:

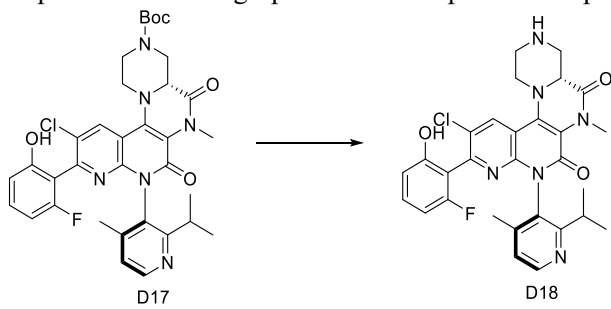
etapa J: someter el compuesto D15 a una reacción de acoplamiento con un compuesto D16 para dar el compuesto D17;



- 5 en donde X es un grupo capaz de someterse a una reacción de acoplamiento con un sustituyente de cloro en una posición orto con respecto al átomo de N en el anillo de naftiridina;

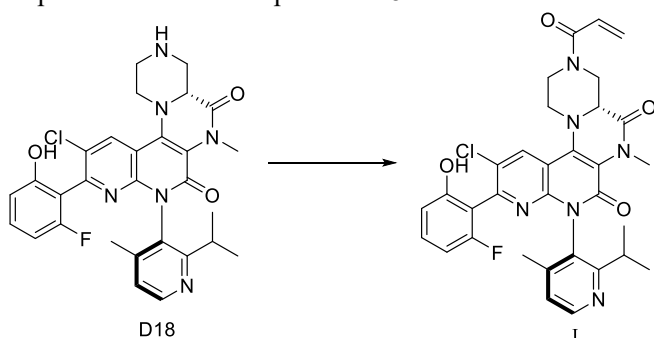
y/o un método para preparar el compuesto D18 comprende la siguiente etapa:

etapa K: eliminar el grupo Boc del compuesto D17 para dar el compuesto D18;



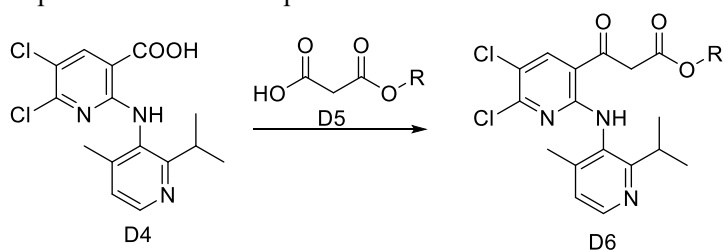
- 10 y/o un método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende la siguiente etapa:

etapa L: someter el compuesto D18 a una reacción con un agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I;

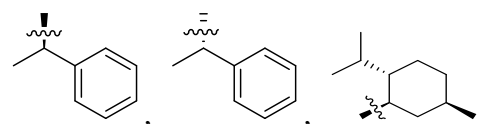


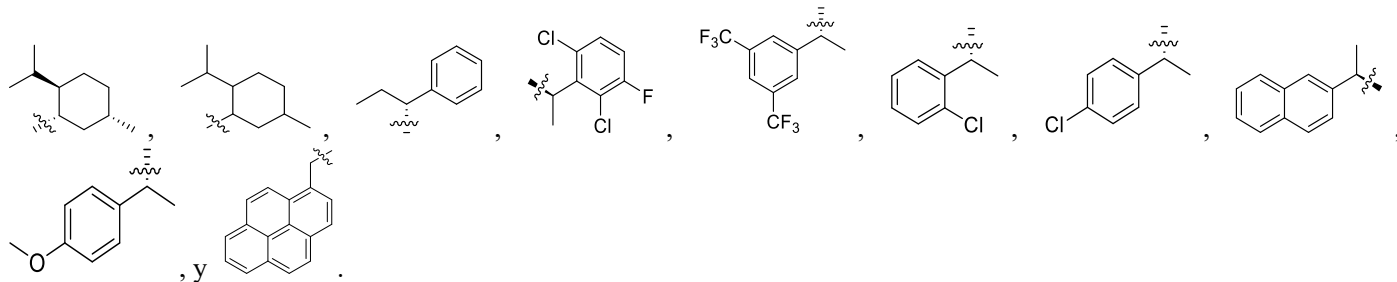
- 15 5. El método de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un método para preparar el compuesto D6 comprende la siguiente etapa:

etapa C: someter un compuesto D4 a una reacción de condensación con un compuesto D5 para dar el compuesto D6;



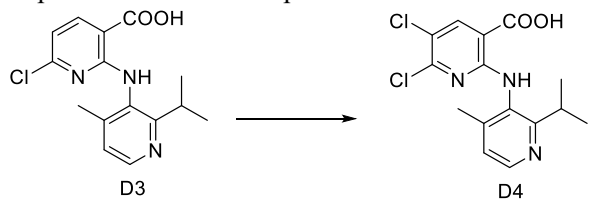
en donde R es un grupo auxiliar quiral, y se selecciona preferentemente de





6. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque un método para preparar el compuesto D4 comprende la siguiente etapa:

etapa B: someter un compuesto D3 a una reacción con un reactivo de cloración para dar el compuesto D4;

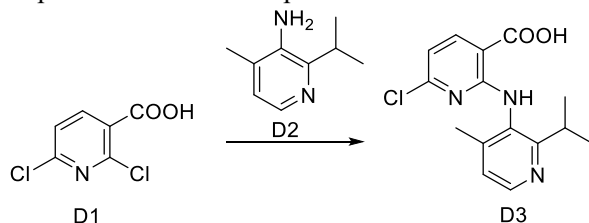


preferentemente, el reactivo de cloración se selecciona de uno o más de N-clorosuccinimida, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, y cloro gaseoso;

preferentemente, una relación molar de alimentación del reactivo de cloración al compuesto D3 es (0.5-2):1.

7. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque un método para preparar el compuesto D3 comprende la siguiente etapa:

etapa A: someter un compuesto D1 a una reacción de sustitución con un compuesto D2 para dar el compuesto D3;



8. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque una relación equivalente de alimentación del compuesto D1 al compuesto D2 es (0.5-2):1;

preferentemente, la reacción de sustitución comprende las siguientes etapas: en un disolvente, mezclar el compuesto D1 con una base para dar una solución madre 1, y mezclar el compuesto D2 con una base para dar una solución madre 2; y poner en contacto la solución madre 1 con la solución madre 2 para una reacción para dar el compuesto D3;

o mezclar el compuesto D1 con una base en un disolvente, y después añadir el compuesto D2 para una reacción para dar el compuesto D3;

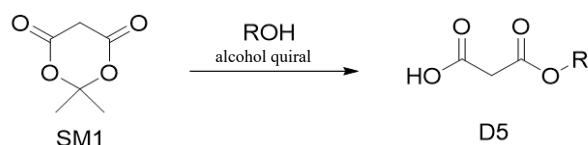
preferentemente, la base se selecciona entre una o más de las siguientes: bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, diisopropilamida de litio, cloruro de isopropilmagnesio, n-butilitio, y terc-butilitio;

preferentemente, el disolvente es un disolvente éter;

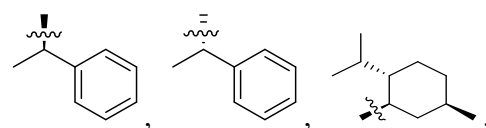
preferentemente, una relación equivalente de alimentación de la base usada y el compuesto D1 y el compuesto D2 es (1.5-4):1:1.

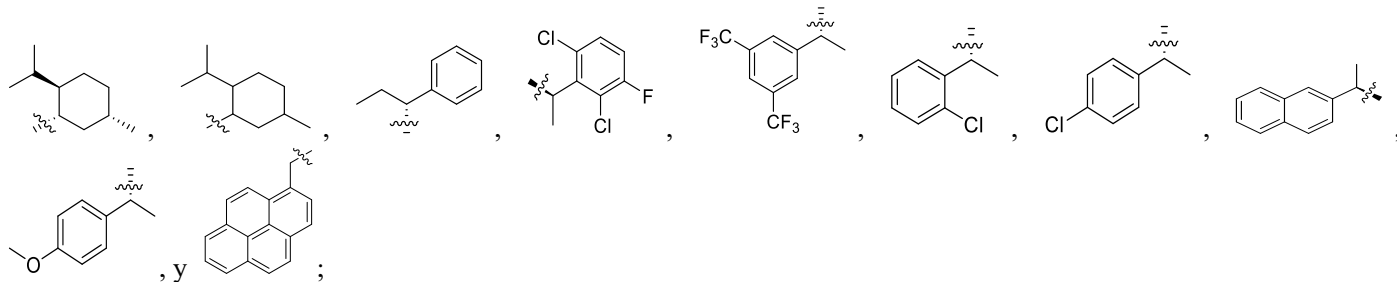
9. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque un método para preparar el compuesto D5 comprende la siguiente etapa:

someter un compuesto SM1 a una reacción de transesterificación con un alcohol quiral para dar el compuesto D5;



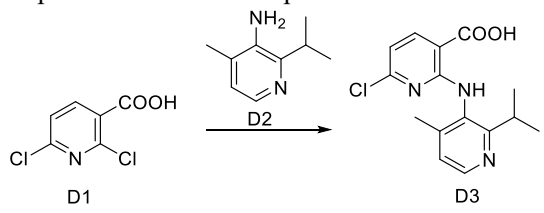
en donde R es un grupo auxiliar quiral, y se selecciona preferentemente de



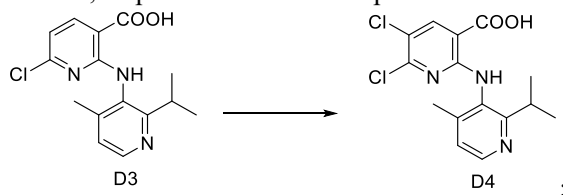


preferentemente, una relación equivalente de alimentación del alcohol quiral al compuesto SM1 es (1-3):1.

- 5 10. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque un método para preparar el compuesto de la fórmula I comprende las siguientes etapas:
etapa A: someter un compuesto D1 a una reacción de sustitución con un compuesto D2 para dar un compuesto D3;

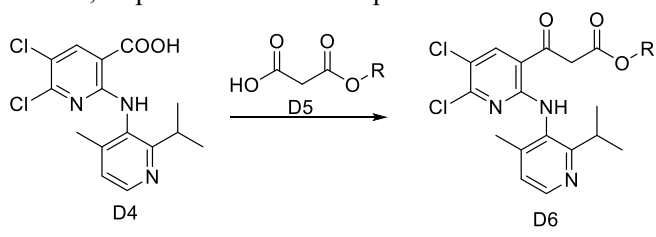


además, etapa B: someter el compuesto D3 a una reacción con un reactivo de cloración para dar un compuesto D4;

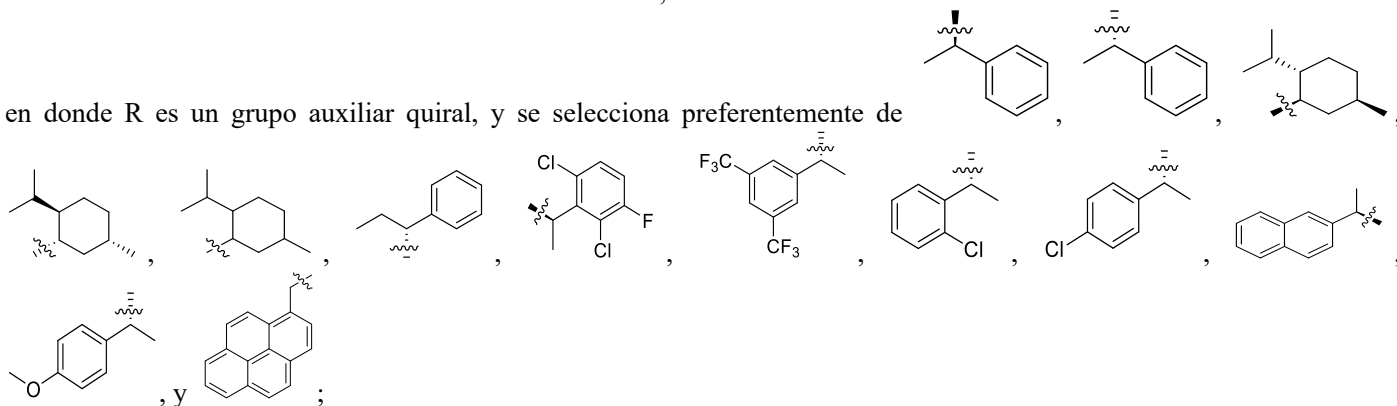


10

además, etapa C: someter el compuesto D4 a una reacción de condensación con un compuesto D5 para dar el compuesto D6;

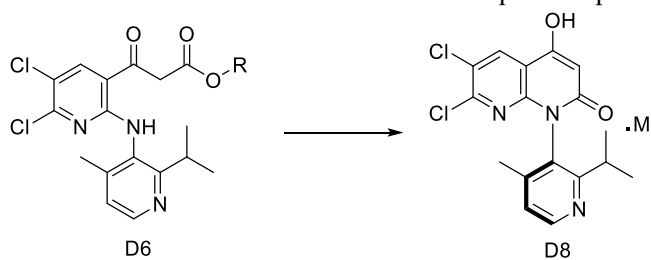


en donde R es un grupo auxiliar quiral, y se selecciona preferentemente de

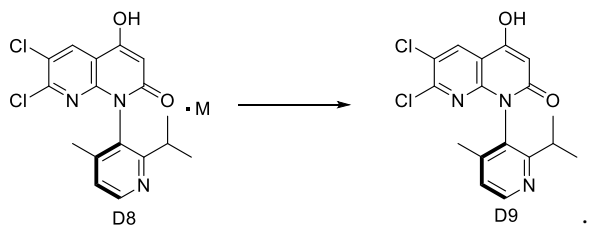


15

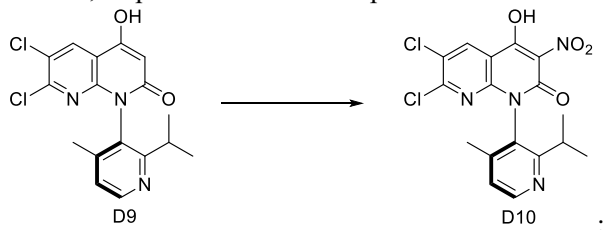
además, etapa D: someter el compuesto D6 a una reacción de cierre de anillo en presencia de una base y después a una reacción de resolución con el reactivo de resolución quiral M para dar el compuesto D8;



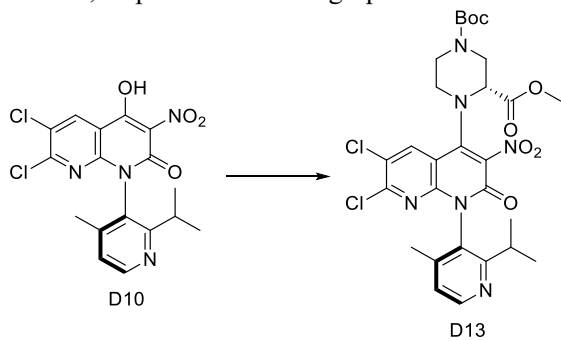
además, etapa E: eliminar el reactivo de resolución quiral M del compuesto D8 para dar el compuesto D9;



además, etapa F: someter el compuesto D9 a una reacción de nitración para dar el compuesto D10;

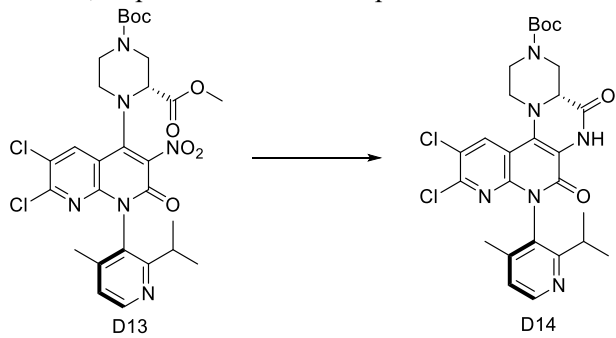


además, etapa G: sustituir el grupo hidroxilo en el compuesto D10 para dar el compuesto D13;

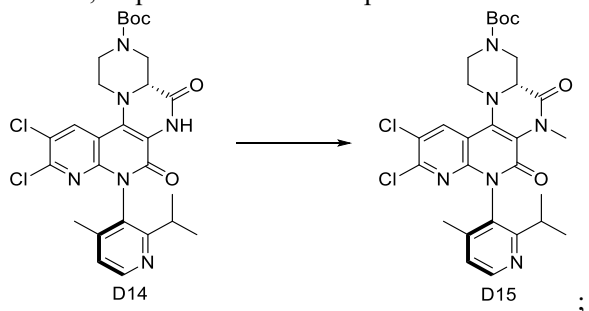


5

además, etapa H: someter el compuesto D13 a una reacción en presencia de un reductor para dar el compuesto D14;

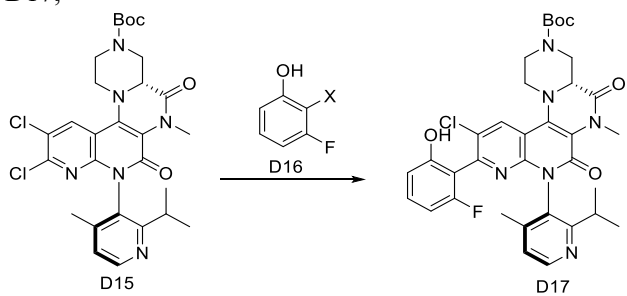


además, etapa I: someter el compuesto D14 a una reacción con un reactivo de metilación para dar el compuesto D15;



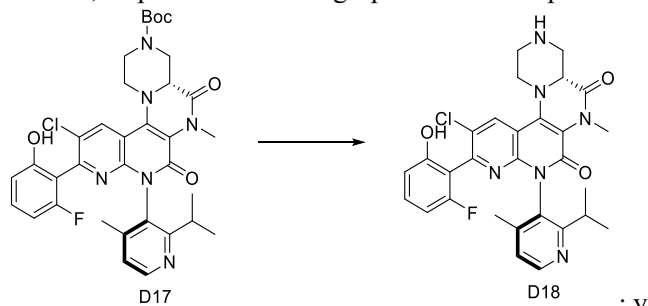
10

además, etapa J: someter el compuesto D15 a una reacción de acoplamiento con un compuesto D16 para dar el compuesto D17;



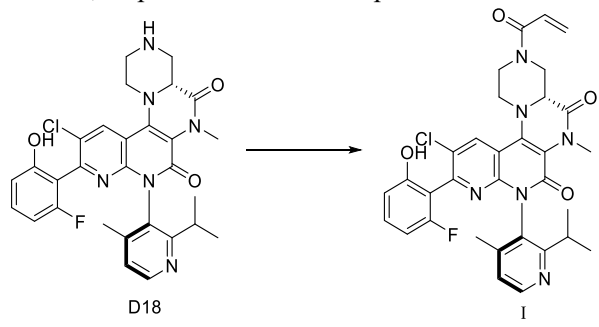
en donde X es un grupo capaz de someterse a una reacción de acoplamiento con un sustituyente de cloro en una posición orto con respecto al átomo de N en el anillo de naftiridina;

además, etapa K: eliminar el grupo Boc del compuesto D17 para dar el compuesto D18;



; y

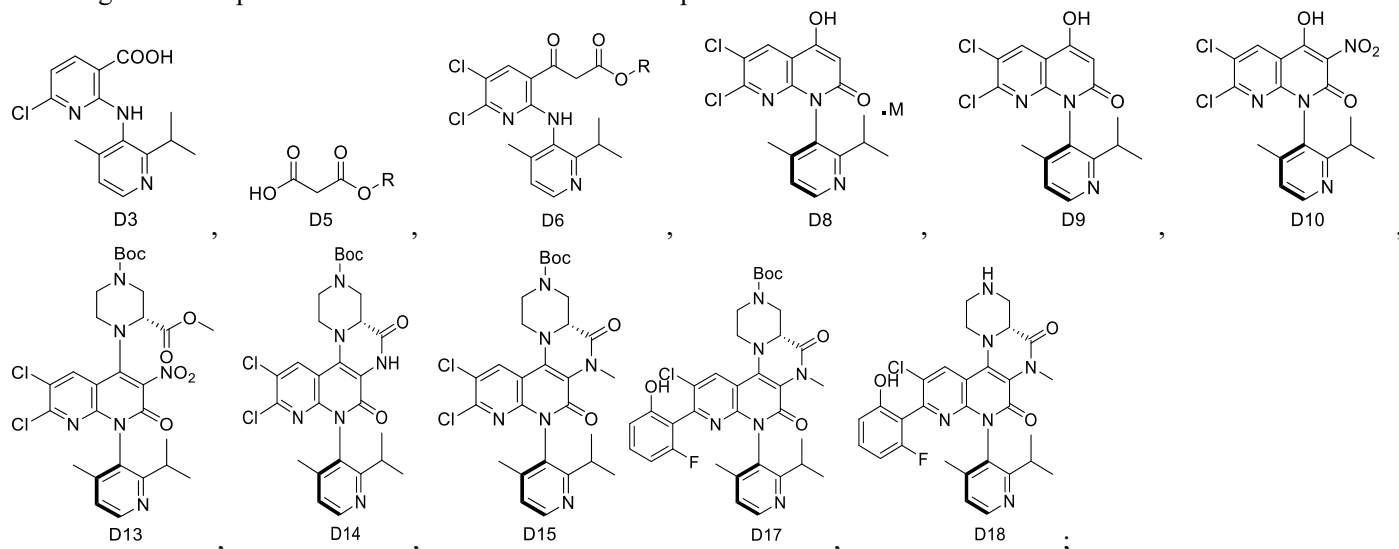
además, etapa L: someter el compuesto D18 a una reacción con un agente acilante para dar el compuesto de la fórmula I;



;

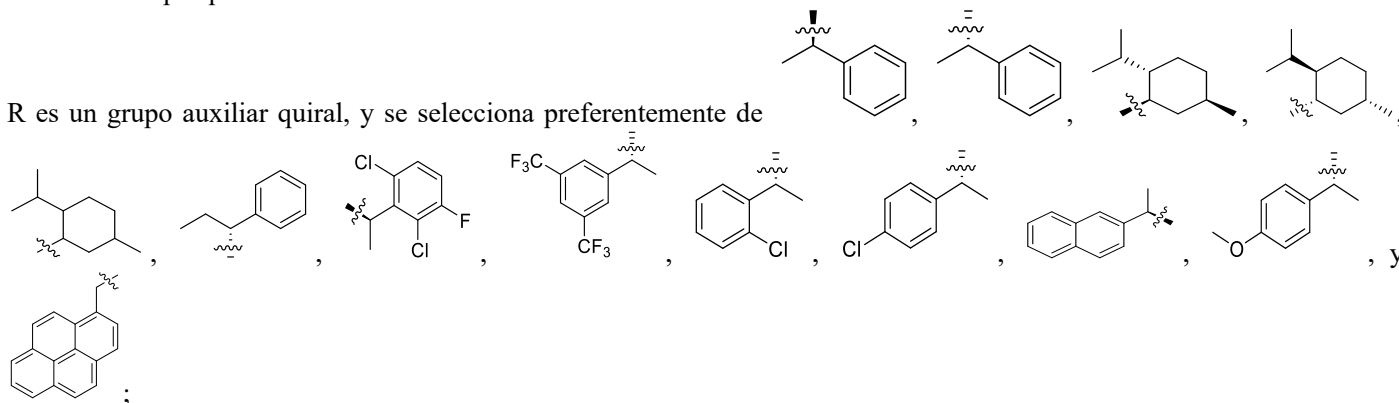
5 en donde el agente acilante se selecciona de anhídrido acrílico y cloruro de aciloilo.

11. El siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



10 caracterizado porque:

R es un grupo auxiliar quiral, y se selecciona preferentemente de



15 M se selecciona de ácido D-(+)-di-p-toluoil tartárico, N-acetil-L-fenilalanina, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, riboflavina, ácido L-(-)-canforsulfónico, ácido glutámico, ácido L-tartárico, ácido D-(+)-di-p-anisoil tartárico, D-glicina, ácido D-mandélico, ácido R-metoxi-trifluorometilfenilacético, ácido L-aspartico, ácido D-(+)-dibenzoil tartárico, ácido L-pirolglutámico, y hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

12. Uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11 en la elaboración de

un inhibidor de KRAS.

13. Uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11 en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer,

5 preferentemente, el cáncer es un cáncer asociado con una mutación del gen KRAS.

RESUMEN

La presente invención pertenece al campo técnico de la medicina. En particular, en la presente invención se proporciona un método para preparar un compuesto de pirazina-naftiridina diona, y un intermedio de este. El método usa materias primas de partida simples, baratas y fácilmente disponibles, tiene un bajo costo de reacción y operaciones simples y convenientes, y es adecuado para aplicación industrial.