



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I783993 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：107113922

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D211/08 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07F5/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/24 美國

62/489,387

2017/04/24 美國

62/489,415

(71)申請人：美商提薩羅有限公司 (美國) TESARO, INC. (US)

美國

(72)發明人：史都華 艾利斯戴爾 詹姆士 STEWART, ALISTAIR JAMES (US)；多托 安東尼

約瑟夫 TOTO, ANTHONY JOSEPH (US)；陳 星 CHEN, FRANK XING (US)；

吳 光中 WU, GEORGE G. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Wallace, D. J., Baxter, C. A., Brands, K. J. M., Bremeyer, N.,
 Brewer, S. E., Desmond, R., ... Zhou, G. (2011). Development of a
 Fit-for-Purpose Large-Scale Synthesis of an Oral PARP Inhibitor.
 Organic Process Research & Development, 15(4), 831-840 Development
 of a Fit-for-Purpose Large-Scale Synthesis of an Oral PARP
 Inhibitor. Organic Process Research & Development 15(4) Organic
 Process Research

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：3 共 96 頁

(54)名稱

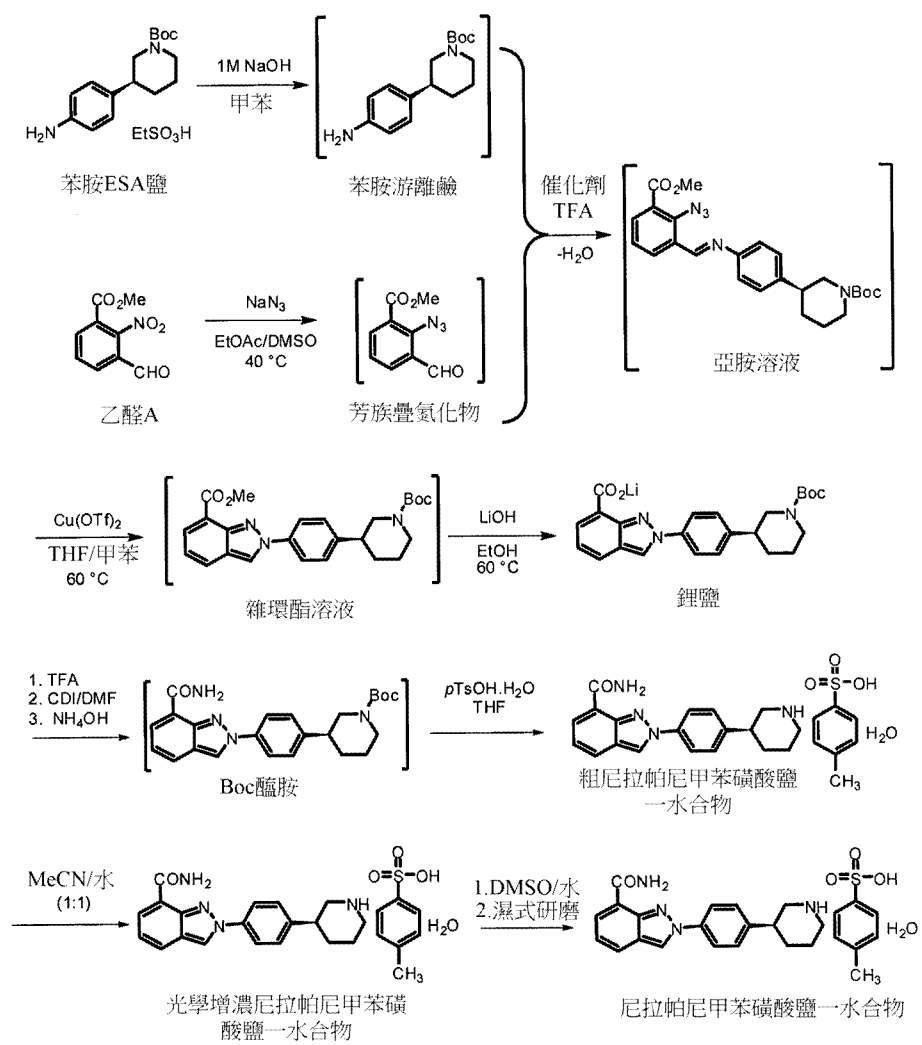
尼拉帕尼(NIRAPARIB)之製備方法

(57)摘要

本文揭示製備尼拉帕尼(niraparib)及其醫藥學上可接受之鹽之方法及製程，以及適用於尼拉帕尼合成作用之中間體及其鹽。

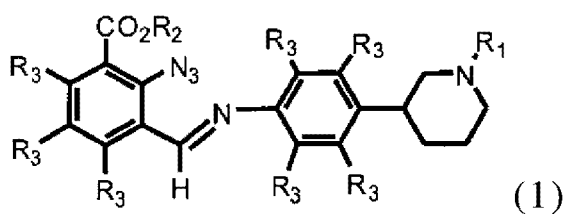
Disclosed herein are methods and processes of preparing niraparib and pharmaceutically acceptable salts thereof, and intermediates and their salts useful for the synthesis of niraparib.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





公告本

I783993

【發明摘要】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼(NIRAPARIB)之製備方法

【英文發明名稱】

METHODS OF MANUFACTURING OF NIRAPARIB

【中文】

本文揭示製備尼拉帕尼(niraparib)及其醫藥學上可接受之鹽之方法及製程，以及適用於尼拉帕尼合成作用之中間體及其鹽。

【英文】

Disclosed herein are methods and processes of preparing niraparib and pharmaceutically acceptable salts thereof, and intermediates and their salts useful for the synthesis of niraparib.

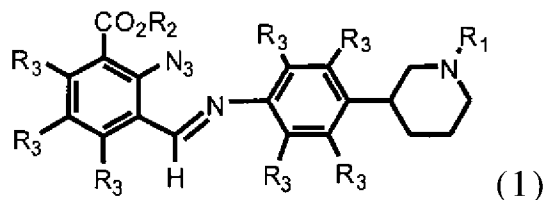
【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼(NIRAPARIB)之製備方法

【英文發明名稱】

METHODS OF MANUFACTURING OF NIRAPARIB

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 尼拉帕尼(Niraparib)係一種口服活性且強效的聚(ADP核糖)聚合酶(或PARP)抑制劑。尼拉帕尼及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO2007/113596號及歐洲專利第EP2007733B1號；國際公開案第WO2008/084261號及美國專利第8,071,623號；及國際公開案第WO2009/087381號及美國專利第8,436,185號中。製備尼拉帕尼及其醫藥學上可接受之鹽之方法揭示於國際公開案第WO2014/088983及WO2014/088984號中。使用尼拉帕尼及其醫藥學上可接受之鹽治療癌症之方法揭示於美國臨時專利申請案第62/356,461號；第62/402,427號；及第62/470,141號中。前述參考中之每一者之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0002】 PARP係參與細胞中之多種功能，包括DNA修復、基因表現、細胞週期控制、胞內遷移及能量代謝之蛋白質家族。PARP蛋白質在經由鹼基切除修復路徑之單股斷裂修復中起關鍵作用。PARP抑制劑已顯示出使用現有DNA修復缺陷，諸如BRCA1及BRCA2，作為單一療法，及當與誘導DNA破壞之抗癌劑一起投與時作為組合療法對抗腫瘤之活性。

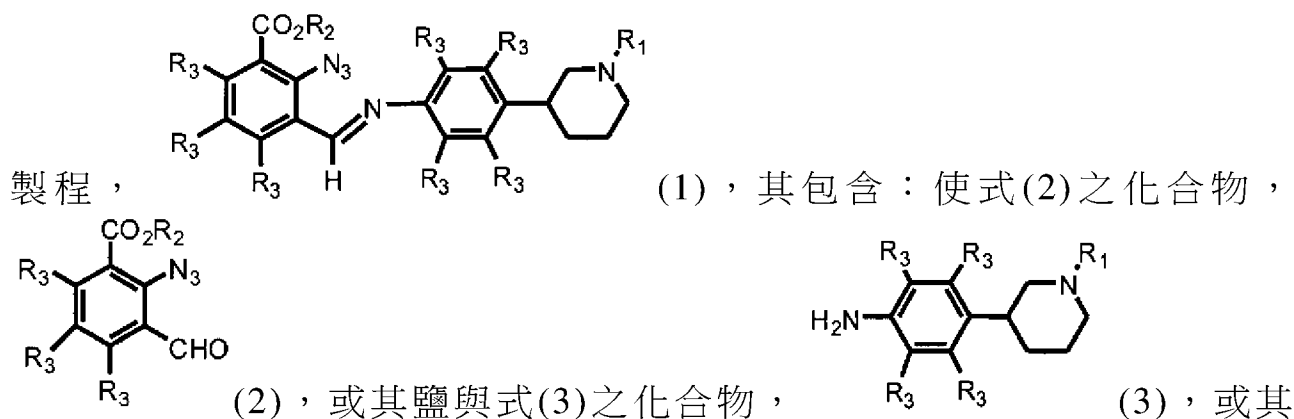
【0003】 儘管卵巢癌之治療取得若干進展，但大多數患者最終復發

且對額外治療之後續反應通常持續時間有限。具有生殖系BRCA1或BRCA2突變之女性患高級漿液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSOC)之風險增加，且其腫瘤表現為對PARP抑制劑之治療尤其敏感。此外，已發表科學文獻表明，不具有生殖系BRCA1或BRCA2突變之患有鉑敏感HGSOC之患者亦可能獲得PARP抑制劑治療之臨床效益。

【發明內容】

【0004】 本文揭示製備尼拉帕尼及其醫藥學上可接受之鹽之方法及製程，以及適用於尼拉帕尼合成作用之中間體及其鹽。

【0005】 在一個態樣中，本文揭示用於製備式(1)之化合物或其鹽之



鹽接觸，其中：R₁為H或胺保護基；R₂為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。在一些實施例中，該接觸導致形成水分子。

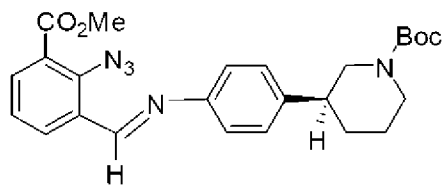
【0006】 在一些實施例中，該接觸在酸存在下進行。在一些實施例中，酸為甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、尿酸、牛磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲磺酸、胺基甲基膦酸、三氟乙酸(TFA)、膦酸、硫酸、硝酸、磷酸、鹽酸、乙磺酸(ESA)或其任何組合。在一些實施例中，酸為TFA。

【0007】 在一些實施例中，R₁為胺保護基。在一些實施例中，胺保

護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

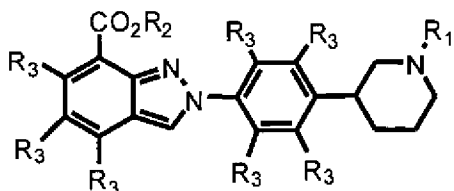
【0008】 在一些實施例中， R_2 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R_2 為甲基。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0009】 在一些實施例中，式(1)之化合物或其鹽具有式(4)之結構：

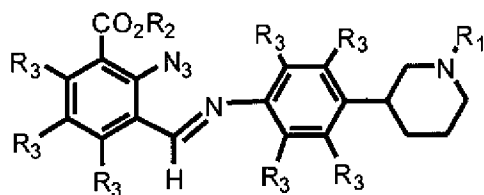


構： (4)。在一些實施例中，式(1)之化合物具有式(4)之結構。

【0010】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(5)之化合物或其鹽之製程，



(5)，其包含：使式(1)之化合物，



(1)，或其鹽與催化劑接觸，其中： R_1 為H或胺保護基； R_2 為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且各 R_3 獨立地為H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基。

【0011】 在一些實施例中，催化劑包含路易士酸(Lewis acid)或其溶劑合物。在一些實施例中，路易士酸具有化學式 MX_n ，其中M為Cu、Zn、B、Ti、Fe、Ni、Co、Al或Ag，其中X為鹵離子、三氟甲磺酸根、

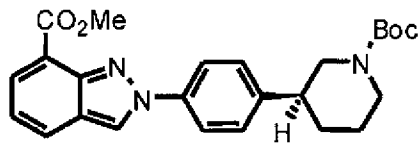
磷酸根、氟磷酸根或乙酸根，且其中 n 為1、2、3或4。在一些實施例中， M 為Cu。在一些實施例中，路易士酸為銅鹽。在一些實施例中，銅鹽為三氟甲磺酸銅(II)(Cu(OTf)₂)。

【0012】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含THF。

【0013】 在一些實施例中， R_1 為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

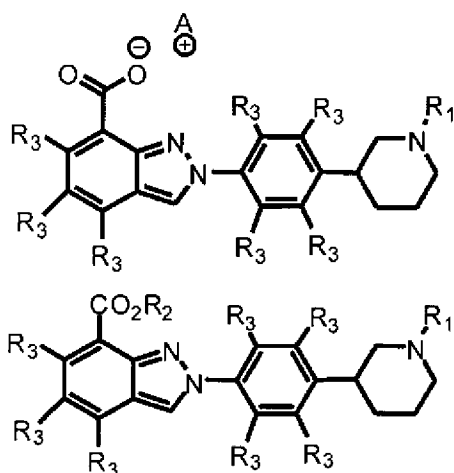
【0014】 在一些實施例中， R_2 為C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中， R_2 為甲基。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0015】 在一些實施例中，式(5)之化合物或其鹽具有式(6)之結構：



(6)。在一些實施例中，式(5)之化合物具有式(6)之結構。

【0016】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(7)之鹽之製程，



(7)，其包含：使式(5)之化合物，

(5)，或其鹽與金屬氫氧化物接觸，其中： R_1 為

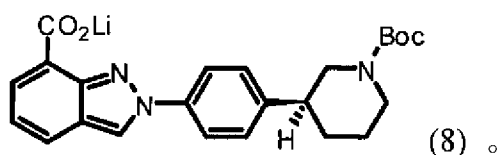
H或胺保護基； R_2 為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；各 R_3 獨立地為H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且A為陽離子。

【0017】 在一些實施例中，陽離子為無機或有機陽離子。在一些實施例中，陽離子為金屬陽離子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼金屬陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子、鈉陽離子、鉀陽離子、銣陽離子、鉍陽離子或鎂陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子。

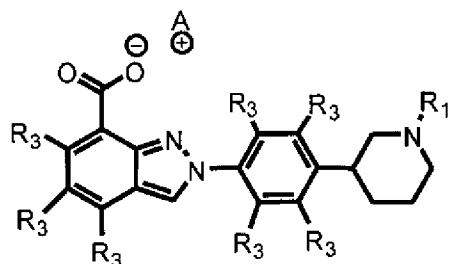
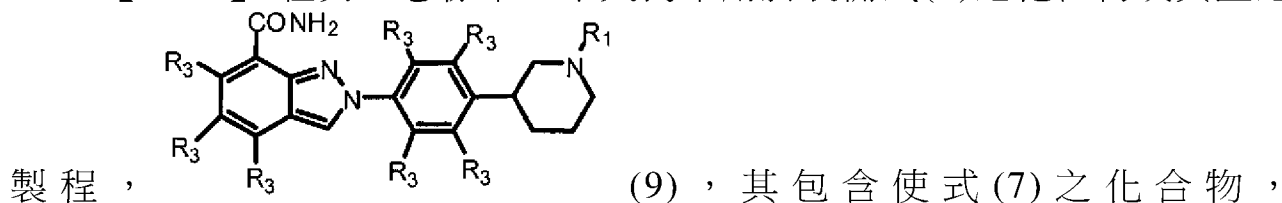
【0018】 在一些實施例中， R_1 為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

【0019】 在一些實施例中， R_2 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R_2 為甲基。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0020】 在一些實施例中，式(7)之鹽具有式(8)之結構：



【0021】在另一態樣中，本文揭示用於製備式(9)之化合物或其鹽之



R_1 為H或胺保護基； R_2 為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；各 R_3 獨立地為H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且A為陽離子。

【0022】在一些實施例中，陽離子為無機或有機陽離子。在一些實施例中，陽離子為金屬陽離子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼金屬陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子、鈉陽離子、鉀陽離子、銣陽離子、銫陽離子或銩陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子。

【0023】在一些實施例中，偶合劑為羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、3-(二乙氧基磷醯氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)、N,N'-二異丙基碳化二亞胺、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎢六氟磷酸鹽(HBTU)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)、羥基苯并三唑(HOBT)、7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鎢六氟磷酸鹽(PyAOP)或苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鎢六氟磷酸鹽

(PyBOP)。在一些實施例中，偶合劑為CDI。

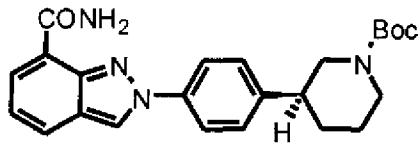
【0024】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含DMF。

【0025】 在一些實施例中，該接觸在酸存在下進行。在一些實施例中，酸為甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、尿酸、牛磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲磺酸、胺基甲基膦酸、三氟乙酸(TFA)、膦酸、硫酸、硝酸、磷酸、鹽酸、乙磺酸(ESA)或其任何組合。在一些實施例中，酸為三氟乙酸(TFA)。

【0026】 在一些實施例中， R_1 為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

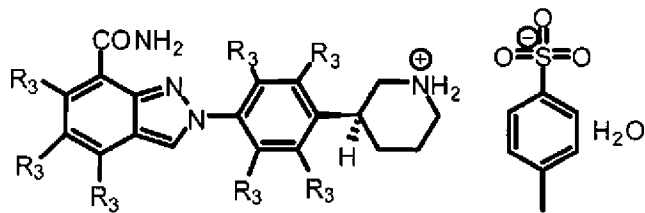
【0027】 在一些實施例中， R_2 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R_2 為甲基。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0028】 在一些實施例中，式(9)之化合物或其鹽具有式(10)之結構：

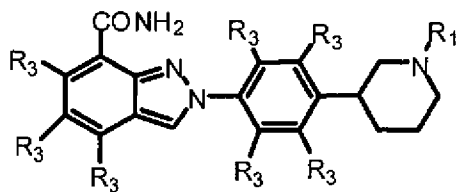


(10)。在一些實施例中，式(9)之化合物具有式(10)之結構。

【0029】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(11)之鹽之製程，



(11)，其包含：使式(9)之化合物，



(9)，或其鹽與對甲苯磺酸一水合物(*p*TSA·H₂O)

接觸，其中：R₁為H或胺保護基；R₂為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。

【0030】 在一些實施例中，該接觸在酸存在下進行。在一些實施例中，酸為甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、尿酸、牛磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲磺酸、胺基甲基膦酸、三氟乙酸(TFA)、膦酸、硫酸、硝酸、磷酸、鹽酸、乙磺酸(ESA)或其任何組合。在一些實施例中，酸為三氟乙酸(TFA)。

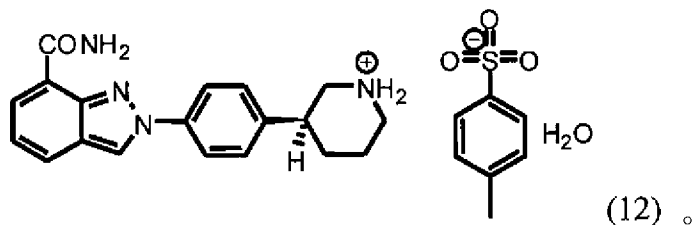
【0031】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含THF。

【0032】 在一些實施例中，R₁為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些

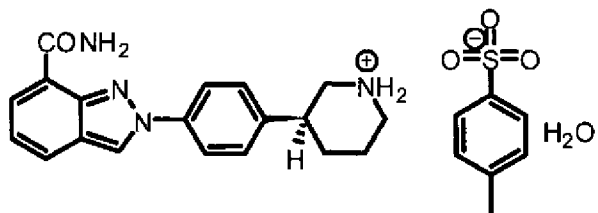
實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

【0033】 在一些實施例中， R_2 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R_2 為甲基。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0034】 在一些實施例中，式(11)之鹽具有式(12)之結構：



【0035】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(12)之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之製程，



(12)，其包含：使包含(R)-尼拉帕尼甲

苯磺酸鹽一水合物及(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之混合物與水及第一有機溶劑接觸；藉由過濾自混合物分離(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物；及使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與第二有機溶劑、水或其任何組合接觸形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。

【0036】 在一些實施例中，製程另外包含濕式研磨對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。在一些實施例中，製程另外包含使用一或多個溫度循環退火對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物。

【0037】 在一些實施例中，第一有機溶劑包含乙腈。在一些實施例

中，該接觸使用約200:1至約1:200之水比第一有機溶劑比率(v/v)。在一些實施例中，水比第一有機溶劑比率(v/v)為約200:1至約1:200，例如，約200:1至約100:1、約200:1至約10:1、約200:1至約5:1、約200:1至約2:1、約200:1至約1:1、約200:1至約1:2、約200:1至約1:5、約200:1至約1:10、約200:1至約1:100、約100:1至約10:1、約100:1至約5:1、約100:1至約2:1、約100:1至約1:1、約100:1至約1:2、約100:1至約1:5、約100:1至約1:10、約100:1至約1:100、約100:1至約1:200、約10:1至約5:1、約10:1至約2:1、約10:1至約1:1、約10:1至約1:2、約10:1至約1:5、約10:1至約1:10、約10:1至約1:100、約10:1至約1:200、約5:1至約2:1、約5:1至約1:1、約5:1至約1:2、約5:1至約1:5、約5:1至約1:10、約5:1至約1:100、約5:1至約1:200、約2:1至約1:1、約2:1至約1:2、約2:1至約1:5、約2:1至約1:10、約2:1至約1:100、約2:1至約1:200、約1:1至約1:2、約1:1至約1:5、約1:1至約1:10、約1:1至約1:100、約1:1至約1:200、約1:2至約1:5、約1:2至約1:10、約1:2至約1:100、約1:2至約1:200、約1:5至約1:10、約1:5至約1:100、約1:5至約1:200、約1:10至約1:100、約1:10至約1:200, or 約1:100至約1:200。在一些實施例中，水比第一有機溶劑比率(v/v)為約5:1至約1:5。

【0038】 在一些實施例中，水比第一有機溶劑比率(v/v)為約1:0.005、約1:0.01、約1:0.02、約1:0.03、約1:0.04、約1:0.05、約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.4、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:0.9、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、約1:5、約1:5.5、約1:6、約1:6.5、約1:7、約1:7.5、約1:8、約1:8.5、約1:9、約1:9.5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約

1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:150或約1:200。

【0039】 在一些實施例中，在過濾之後對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物處於濾液部分中(例如穿過過濾器)。在一些實施例中，在過濾之後至少約1%之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物處於濾液部分中。舉例而言，在過濾之後至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物處於濾液部分中。

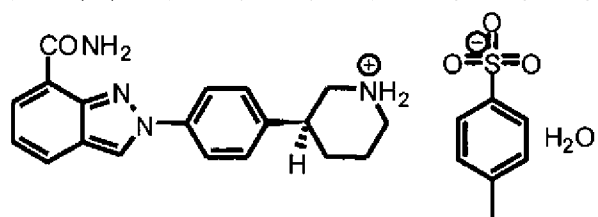
【0040】 在一些實施例中，第二有機溶劑包含DMSO。在一些實施例中，製程包含使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與二甲亞砜(DMSO)及水接觸。在一些實施例中，該接觸使用約200:1至約1:200之水比第二有機溶劑比率(v/v)。在一些實施例中，水比第二有機溶劑比率(v/v)為約200:1至約1:200，例如，約200:1至約100:1、約200:1至約10:1、約200:1至約5:1、約200:1至約2:1、約200:1至約1:1、約200:1至約1:2、約200:1至約1:5、約200:1至約1:10、約200:1至約1:100、約100:1至約10:1、約100:1至約5:1、約100:1至約2:1、約100:1至約1:1、約100:1至約1:2、約100:1至約1:5、約100:1至約1:10、約100:1至約1:100、約100:1至約1:200、約10:1至約5:1、約10:1至約2:1、約10:1至約1:1、約

10:1至約1:2、約10:1至約1:5、約10:1至約1:10、約10:1至約1:100、約10:1至約1:200、約5:1至約2:1、約5:1至約1:1、約5:1至約1:2、約5:1至約1:5、約5:1至約1:10、約5:1至約1:100、約5:1至約1:200、約2:1至約1:1、約2:1至約1:2、約2:1至約1:5、約2:1至約1:10、約2:1至約1:100、約2:1至約1:200、約1:1至約1:2、約1:1至約1:5、約1:1至約1:10、約1:1至約1:100、約1:1至約1:200、約1:2至約1:5、約1:2至約1:10、約1:2至約1:100、約1:2至約1:200、約1:5至約1:10、約1:5至約1:100、約1:5至約1:200、約1:10至約1:100、約1:10至約1:200或約1:100至約1:200。在一些實施例中，水比第二有機溶劑比率(v/v)為約5:1至約1:5。

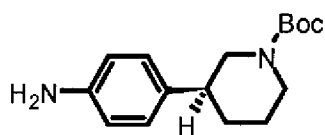
【0041】 在一些實施例中，水比第二有機溶劑比率(v/v)為約1:0.005、約1:0.01、約1:0.02、約1:0.03、約1:0.04、約1:0.05、約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.4、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:0.9、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、約1:5、約1:5.5、約1:6、約1:6.5、約1:7、約1:7.5、約1:8、約1:8.5、約1:9、約1:9.5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:150或約1:200。

【0042】 在一些實施例中，(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物及(R)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之對映異構過量為至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。

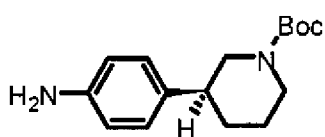
【0043】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(12)之對映異構性增濃 (S)- 尼拉帕尼 甲 苯 磺 酸 鹽 一 水 合 物 之 製 程，



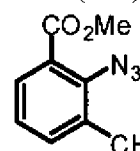
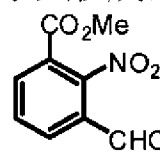
(12)，其包含：使式(13)之鹽，



EtSO₃H (13)，與氫氧化鈉及甲苯接觸以形成式(14)之化合物，

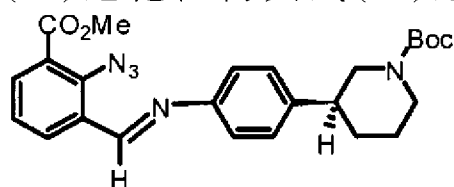


(14)；使式(15)之化合物，



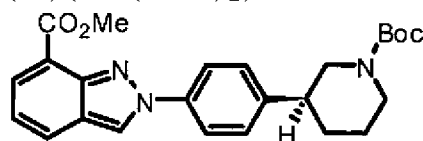
鈉、乙酸乙酯及DMSO接觸以形成式(16)之化合物，

(14)之化合物與式(16)之化合物及TFA接觸以形成式(4)之化合物，

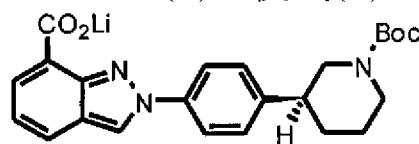


(4)；使式(4)之化合物與三氟甲磺酸銅

(II)(Cu(OTf)₂)、THF及甲苯接觸以形成式(6)之化合物，

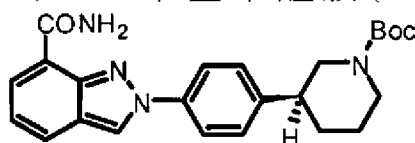


(6)；使式(6)之化合物與氫氧化鋰及乙醇接觸以形



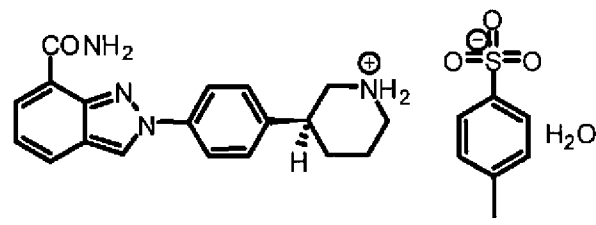
成式(8)之鹽，(8)；使式(8)之鹽與CDI、TFA、

N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及氫氧化銨接觸以形成式(10)之化合物，



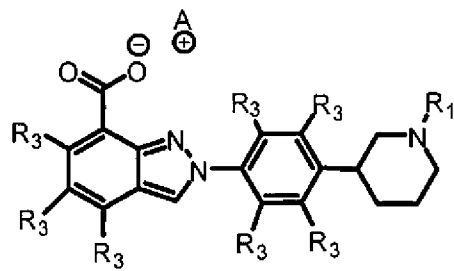
(10)；使式(10)之化合物與對甲苯磺酸一水合物

(pTsOH·H₂O)及THF接觸，形成式(12)之(S)-尼拉帕尼 甲 苯 磺 酸 鹽 一 水 合



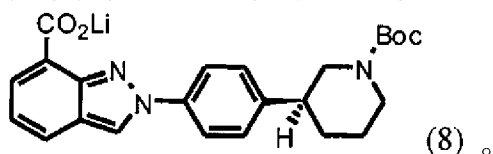
物，(12)；使式(12)之(S)-尼拉帕尼甲
苯磺酸鹽一水合物與乙腈及水接觸以形成混合物；藉由過濾自混合物分離
(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲
苯磺酸鹽一水合物；及使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合
物與DMSO及水接觸以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水
合物之結晶形式。在一些實施例中，製程另外包含濕式研磨對映異構性增
濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。在一些實施例中，製程
另外包含使用一或多個溫度循環退火對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺
酸鹽一水合物。

【0044】在另一態樣中，本文揭示式(7)之鹽，

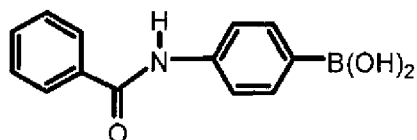


(7)，其中： R_1 為H或胺保護基；各 R_3 獨立地為
H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且A為陽離子。在一些實施例
中，陽離子為無機或有機陽離子。在一些實施例中，陽離子為金屬陽離
子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼金屬陽離子。在一些實施例中，鹼
金屬陽離子為鋰陽離子。在一些實施例中， R_1 為胺保護基。在一些實施例
中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基
苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、
對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基
(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯

(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。在一些實施例中，各 R_3 為H。在一些實施例中，式(7)之鹽具有式(8)之結構：

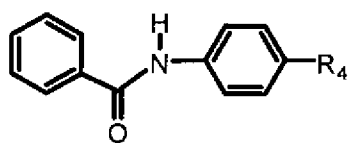


【0045】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(17)之化合物或其鹽

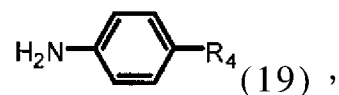


之製程，

(17)，其包含使式(18)之化學式，

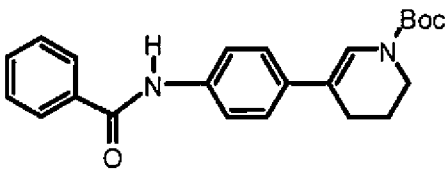
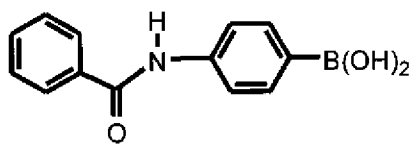
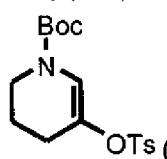
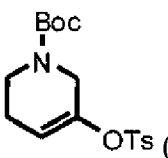
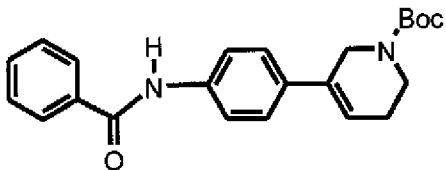
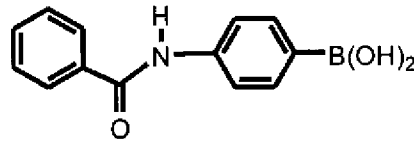
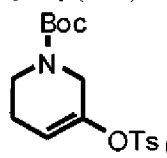


(18)，或其鹽與正丁基鋰及硼酸三異丙基酯(B(Oi-Pr)₃)接觸，其中 R_4 為離去基團。在一些實施例中，製程另外包含水解反應。在一些實施例中，製程包含使式(19)之化合物，



或其鹽與苯甲醯氯及有機化合物接觸，形成式(18)之化合物或其鹽，其中 R_4 為離去基團。在一些實施例中，有機化合物為三乙胺(TEA)或三甲胺(TMA)。在一些實施例中，離去基團為，例如，二氫、二烷基醚、全氟烷基磺酸酯(例如三氟甲磺酸酯)、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、碘化物、溴化物、水、醇、氯化物、硝酸酯、磷酸酯、酯、硫醚、胺、氨、氟化物、羧酸酯、苯氧化物、氫氧化物、烷氧化物或醯胺。在一些實施例中， R_4 為Br。在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含THF。

【0046】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(20)之化合物或其鹽

之製程，
 (20)，其包含使式(17)之化合物，
 (17)，或其鹽與式(21)之鹽，
 (21)，在催化劑存在下接觸。在一些實施例中，接觸式(17)之化合物或其鹽另外包含接觸式(22)之鹽，
 (22)。本文亦揭示用於製備式(26)之化合物或其鹽之製程，
 (26)，其包含使式(17)之化合物，
 (17)，或其鹽與式(22)之鹽，
 (22)，在催化劑存在下接觸。

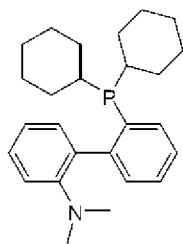
【0047】 在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約200:1至約1:200，例如，約200:1至約100:1、約200:1至約10:1、約200:1至約5:1、約200:1至約2:1、約200:1至約1:1、約200:1至約1:2、約200:1至約1:5、約200:1至約1:10、約200:1至約1:100、約100:1至約10:1、約100:1至約5:1、約100:1至約2:1、約100:1至約1:1、約100:1至約1:2、約100:1至約1:5、約100:1至約1:10、約100:1至約1:100、約100:1至約1:200、約10:1至約5:1、約10:1至約2:1、約10:1至約1:1、約10:1至約1:2、約10:1至約1:5、約10:1至約1:10、約10:1至約1:100、約10:1至約1:200、約5:1至約2:1、約5:1至約1:1、約5:1至約1:2、約5:1至約1:5、約5:1至約1:10、約5:1至約1:100、約5:1至約1:200、約2:1至約1:1、約2:1至約1:2、約2:1至約1:5、約2:1至約1:10、約2:1至約1:100、約2:1至約1:200。

1:200、約 1:1 至約 1:2、約 1:1 至約 1:5、約 1:1 至約 1:10、約 1:1 至約 1:100、約 1:1 至約 1:200、約 1:2 至約 1:5、約 1:2 至約 1:10、約 1:2 至約 1:100、約 1:2 至約 1:200、約 1:5 至約 1:10、約 1:5 至約 1:100、約 1:5 至約 1:200、約 1:10 至約 1:100、約 1:10 至約 1:200 或約 1:100 至約 1:200。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約 10:1 至約 1:1。

【0048】 在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約 1:0.005、約 1:0.01、約 1:0.02、約 1:0.03、約 1:0.04、約 1:0.05、約 1:0.1、約 1:0.2、約 1:0.3、約 1:0.4、約 1:0.5、約 1:0.6、約 1:0.7、約 1:0.8、約 1:0.9、約 1:1、約 1:1.5、約 1:2、約 1:2.5、約 1:3、約 1:3.5、約 1:4、約 1:4.5、約 1:5、約 1:5.5、約 1:6、約 1:6.5、約 1:7、約 1:7.5、約 1:8、約 1:8.5、約 1:9、約 1:9.5、約 1:10、約 1:20、約 1:30、約 1:40、約 1:50、約 1:60、約 1:70、約 1:80、約 1:90、約 1:100、約 1:150 或約 1:200。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約 7:1。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約 9:1。

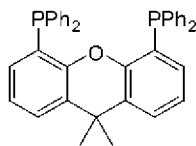
【0049】 在一些實施例中，該接觸在配位體存在下進行。在一些實施例中，配位體包含膦配位體。在一些實施例中，膦配位體包含 DavePhos、Xantphos、JohnPhos、SPhos、XPhos、*t*BuXPhos、APhos、CyJohnPhos 或其任何組合。在一些實施例中，膦配位體包含 XPhos。在一些實施例中，膦配位體可為光學增濃的。在一些實施例中，膦配位體可在用於本文所揭示之製程及方法之前經光學增濃。在一些實施例中，膦配位體(例如光學增濃膦配位體)之對映異構過量為至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少

98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。



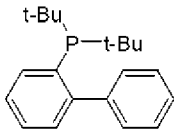
DavePhos

2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲
胺基)聯苯



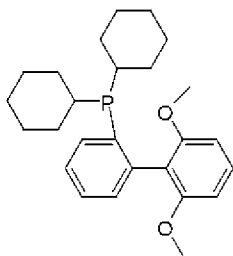
Xantphos

4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二
甲基二苯并呿喃



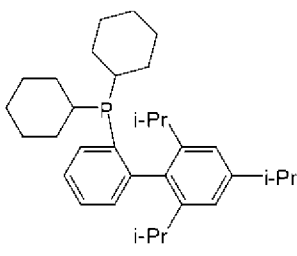
JohnPhos

(2-聯苯)二第三丁基磷



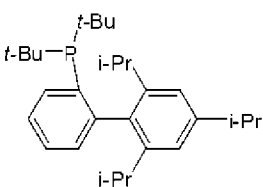
SPhos

二環己基(2',6'-二甲氧基-
[1,1'-聯苯]-2-基)膦

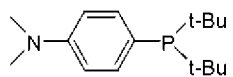


XPhos

二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦

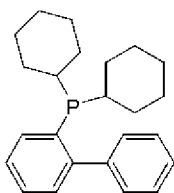
 $t\text{BuXPhos}$

二第三丁基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦



APhos

4-(二第三-丁基膦)-*N,N*-二甲
基苯胺



CyJohnPhos

[1,1'-聯苯]-2-基二環己基磷

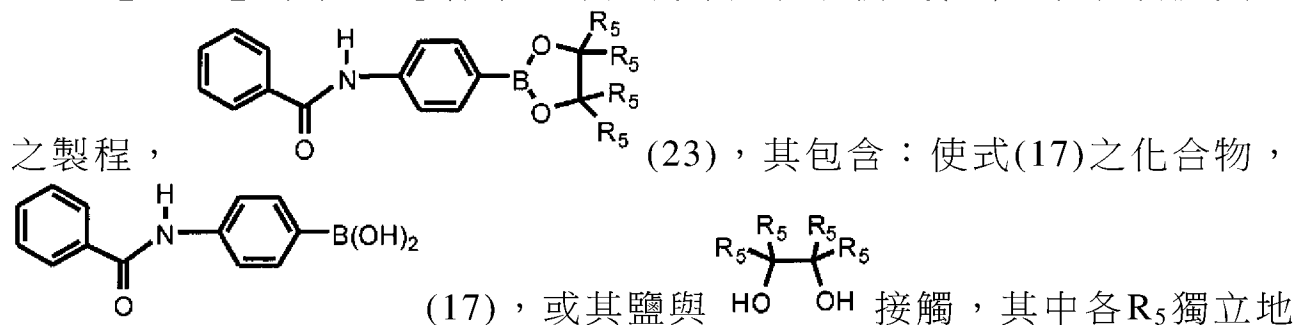
【0050】 在一些實施例中，催化劑金屬催化劑。在一些實施例中，金屬催化劑包含過渡金屬催化劑。在一些實施例中，金屬催化劑包含鈦、鈦、釩、鉻、錳、鐵、鈷、鎳、銅、鋅、銱、銦、錫、鉛、鋇、鐳、銨、銀、鎘、鋅、鋁、鎢、鎢、銻、銻、鉍、金、汞、鎘。

(rutherfordium)、鉕(dubnium)、鎳(seaborgium)、鉈(bohrium)、鐳(hassium)、鏷(meitnerium)、鏷(ununnilium)、鉤(unununium)或ununbium。在一些實施例中，金屬催化劑包含鈀。在一些實施例中，金屬催化劑包含乙酸鈀(II)。

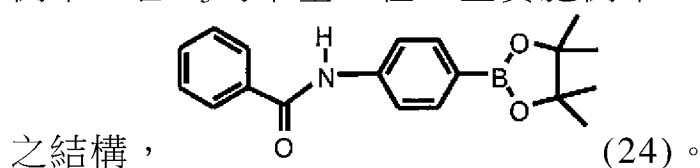
【0051】 在一些實施例中，該接觸在鹼存在下進行。在一些實施例中，鹼包含鹼金屬鹽。在一些實施例中，鹼金屬鹽包含 Cs_2CO_3 、 CsHCO_3 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 或其任何組合。

【0052】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含THF。在一些實施例中，製程另外包含使式(20)之化合物或其鹽與乙腈接觸。

【0053】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(23)之化合物及其鹽

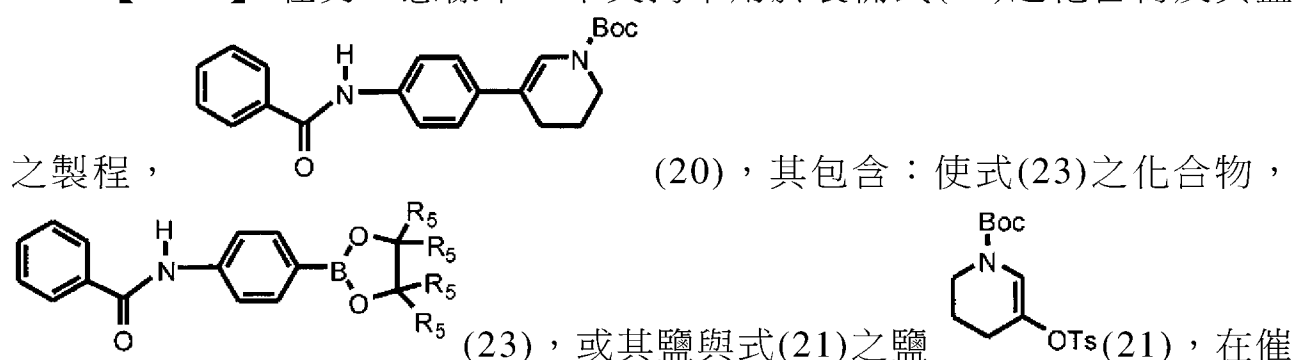


為H或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中，各 R_5 獨立地為 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中，各 R_5 為甲基。在一些實施例中，式(23)之化合物或其鹽具有式(24)

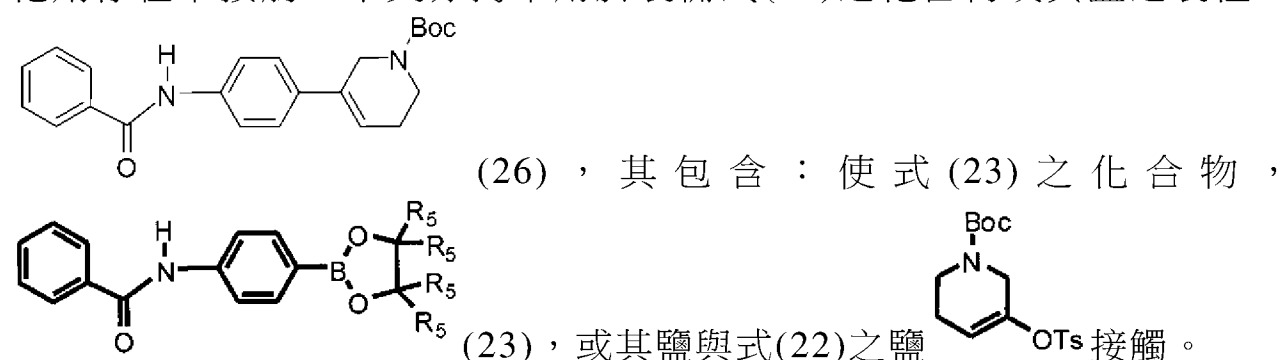


【0054】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含THF。

【0055】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(20)之化合物及其鹽



化劑存在下接觸。本文亦揭示用於製備式(26)之化合物或其鹽之製程，

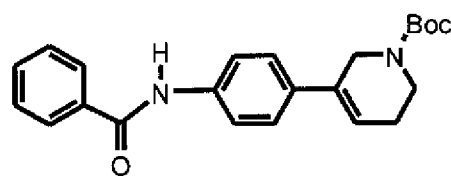


【0056】 在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約200:1至約1:200，例如，約200:1至約100:1、約200:1至約10:1、約200:1至約5:1、約200:1至約2:1、約200:1至約1:1、約200:1至約1:2、約200:1至約1:5、約200:1至約1:10、約200:1至約1:100、約100:1至約10:1、約100:1至約5:1、約100:1至約2:1、約100:1至約1:1、約100:1至約1:2、約100:1至約1:5、約100:1至約1:10、約100:1至約1:100、約100:1至約1:200、約10:1至約5:1、約10:1至約2:1、約10:1至約1:1、約10:1至約

1:2、約10:1至約1:5、約10:1至約1:10、約10:1至約1:100、約10:1至約1:200、約5:1至約2:1、約5:1至約1:1、約5:1至約1:2、約5:1至約1:5、約5:1至約1:10、約5:1至約1:100、約5:1至約1:200、約2:1至約1:1、約2:1至約1:2、約2:1至約1:5、約2:1至約1:10、約2:1至約1:100、約2:1至約1:200、約1:1至約1:2、約1:1至約1:5、約1:1至約1:10、約1:1至約1:100、約1:1至約1:200、約1:2至約1:5、約1:2至約1:10、約1:2至約1:100、約1:2至約1:200、約1:5至約1:10、約1:5至約1:100、約1:5至約1:200、約1:10至約1:100、約1:10至約1:200或約1:100至約1:200。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約10:1至約1:1。

【0057】 在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約1:0.005、約1:0.01、約1:0.02、約1:0.03、約1:0.04、約1:0.05、約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.4、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:0.9、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、約1:5、約1:5.5、約1:6、約1:6.5、約1:7、約1:7.5、約1:8、約1:8.5、約1:9、約1:9.5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:150或約1:200。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約7:1。在一些實施例中，式(21)之鹽與式(22)之鹽之比率(w/w)為約9:1。

【0058】 在一些實施例中，該接觸在配位體存在下進行。在一些實施例中，配位體包含膦配位體。在一些實施例中，膦配位體包含DavePhos、Xantphos、JohnPhos、SPhos、XPhos、*t*BuXPhos、APhos、CyJohnPhos或其任何組合。在一些實施例中，膦配位體包含XPhos。

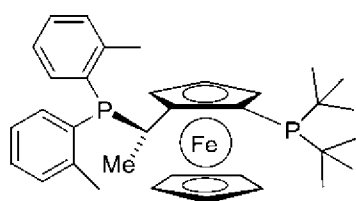


製程另外包含使式(26)之化合物，

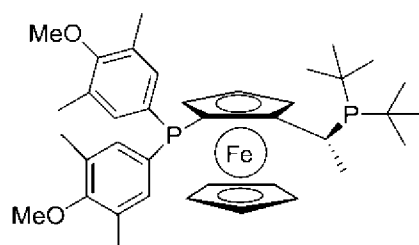
(26)，或其

鹽與配位體接觸。

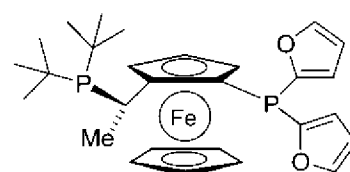
【0063】 在一些實施例中，配位體包含對掌性配位體。在一些實施例中，對掌性配位體包含Josiphos配位體。在一些實施例中，Josiphos配位體包含Josiphos SL-J505-2、Josiphos SL-J013、Josiphos SL-J212、Josiphos SL-J011、Josiphos SL-N012或其任何組合。在一些實施例中，該接觸在金屬鹽存在下進行。在一些實施例中，金屬鹽包含銦。在一些實施例中，金屬鹽包含銦(I)。在一些實施例中，金屬鹽包含四氟硼酸雙(降冰片二烯)銦(I)(Rh(nbd)₂BF₄)。在一些實施例中，配位體可為光學增濃的。在一些實施例中，配位體可在用於本文所揭示之製程及方法之前經光學增濃。在一些實施例中，配位體(例如光學增濃配位體)之對映異構過量為至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。



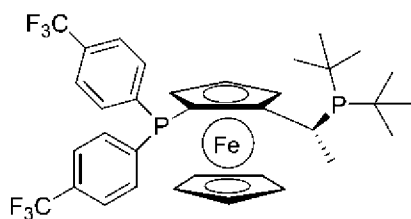
Josiphos-SL-J505-2



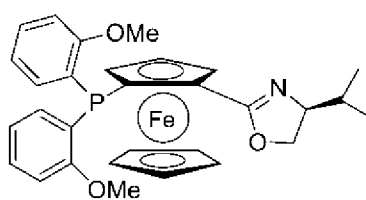
Josiphos-SL-J013



Josiphos-SL-J212



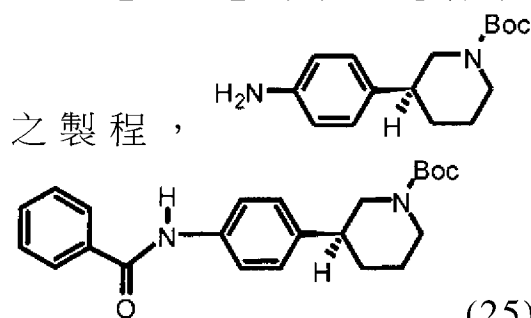
Josiphos-SL-J011



Josiphos-SL-N012

【0064】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含DCM。

【0065】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(14)之化合物及其鹽



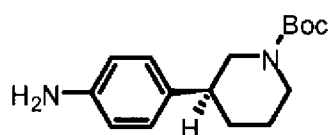
(14)，其包含：使式(25)之化合物，

(25)，或其鹽與鹼接觸。在一些實施例中，鹼

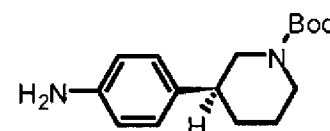
包含鹼金屬氫氧化物。在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鋰(LiOH)、氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化鉀(KOH)、氫氧化銣(RbOH)或氫氧化銻(CsOH)。在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物包含氫氧化鈉。

【0066】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含乙醇。

【0067】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(13)之鹽之製程，



EtSO₃H (13)，其包含：使式(14)之化合物，



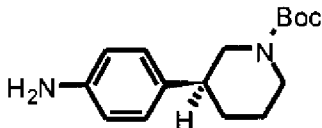
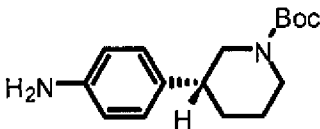
(14)，或其鹽與酸接觸。在一些實施例中，酸為甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、尿酸、牛磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲磺酸、胺基甲基膦酸、三氟乙酸(TFA)、膦酸、硫酸、硝酸、磷酸、鹽酸、乙磺酸(ESA)或其任何組合。在一些實施例中，酸為ESA。

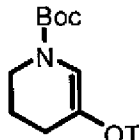
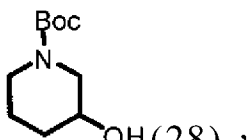
【0068】 在一些實施例中，該接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含乙腈、甲醇、DCM或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含乙腈及甲醇。

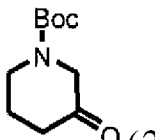
【0069】 在一些實施例中，溶劑具有約0.1%至99%之甲醇比乙腈之比率(v/v)。舉例而言，甲醇比乙腈比率(v/v)為約0.1%-1%、約0.1%-5%、約0.1-10%、約0.1%-20%、約0.5%-1%、約0.5%-5%、約0.5%-10%、約0.5%-20%、約1%-5%、約1%-10%、約1%-20%、約5%-10%、約5%-20%、約10%-20%、約10%-30%、約20%-30%、約20%-40%、約30%-40%、約30%-50%、約40%-50%、約40%-60%、約50%-60%、約50%-70%、約60%-70%、約60%-80%、約70%-80%、約70%-90%、約80%-90%、約80%-95%、約90%-95%、約90%-99%或約95%-99%。在一些實施例中，甲醇比乙腈比率(v/v)為約1%-50%。

【0070】 在一些實施例中，溶劑包含乙腈及DCM。舉例而言，

DCM比乙腈比率(v/v)為約0.1%-1%、約0.1%-5%、約0.1-10%、約0.1%-20%、約0.5%-1%、約0.5%-5%、約0.5%-10%、約0.5%-20%、約1%-5%、約1%-10%、約1%-20%、約5%-10%、約5%-20%、約10%-20%、約10%-30%、約20%-30%、約20%-40%、約30%-40%、約30%-50%、約40%-50%、約40%-60%、約50%-60%、約50%-70%、約60%-70%、約60%-80%、約70%-80%、約70%-90%、約80%-90%、約80%-95%、約90%-95%、約90%-99%或約95%-99%。在一些實施例中，DCM比乙腈比率(v/v)為約1%-50%。

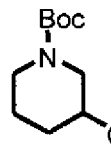
【0071】 在一些實施例中，式(14)之化合物， (14)，或其鹽及式(27)之化合物， (27)，或其鹽之對映異構過量為至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。

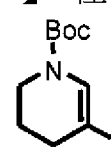
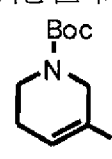
【0072】 在另一態樣中，本文揭示用於製備式(21)之化合物或其鹽之製程， (21)，其包含：氧化式(28)之化合物， (28)，

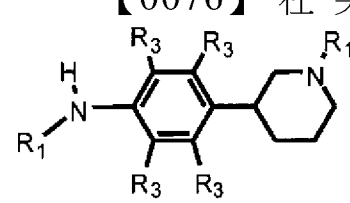
或其鹽以形成式(29)之化合物， (29)，或其鹽；及使式(29)之化合物或其鹽與對甲苯磺酸酐接觸。在一些實施例中，該氧化在氧化劑存在下進行。在一些實施例中，氧化在2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)存在

下進行。

【0073】 在一些實施例中，該氧化或接觸在溶劑存在下進行。在一些實施例中，溶劑包含N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、第三丁醇、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(ME-THF)、異丙醇、甲醇、乙醇或其任何組合。在一些實施例中，溶劑包含DCM。

【0074】 在一些實施例中，對式(28)之化合物， (28)，或其鹽之氧化在碳酸氫鈉、溴化鉀、亞硫酸鈉或其任何組合存在下進行。在一些實施例中，接觸式(29)之化合物或其鹽在三甲胺(TMA)、水、異丙醇、疊氮化鈉或其任何組合存在下進行。

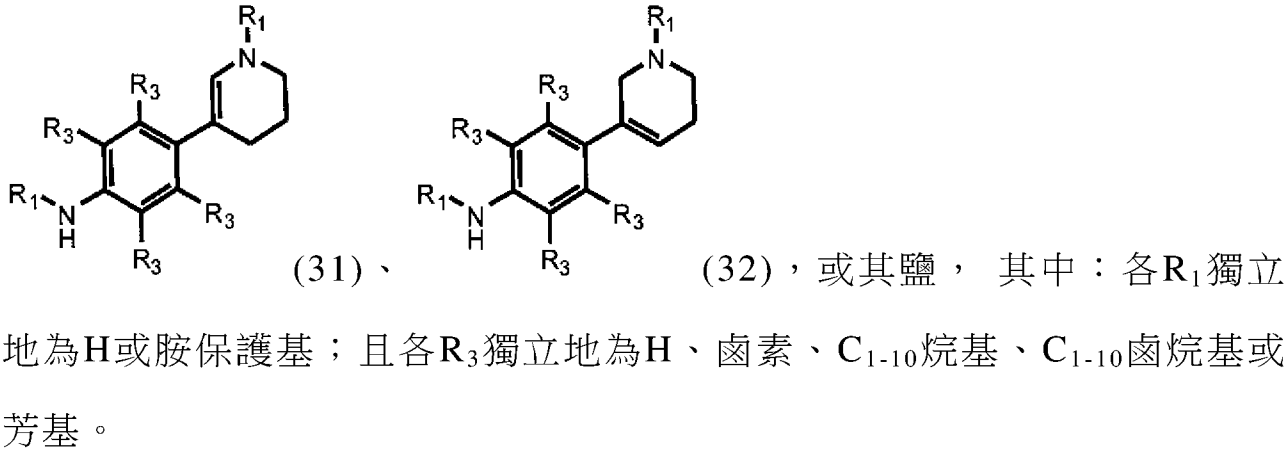
【0075】 在一些實施例中，接觸式(29)之化合物或其鹽導致式(21)之化合物， (21)，與式(22)之化合物， (22)之混合物的形成。

【0076】 在另一態樣中，本文揭示式(30)之組合物， (30)，或其鹽，其中：各R₁獨立地為H或胺保護基；且各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。

【0077】 在一些實施例中，各R₁獨立地為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基

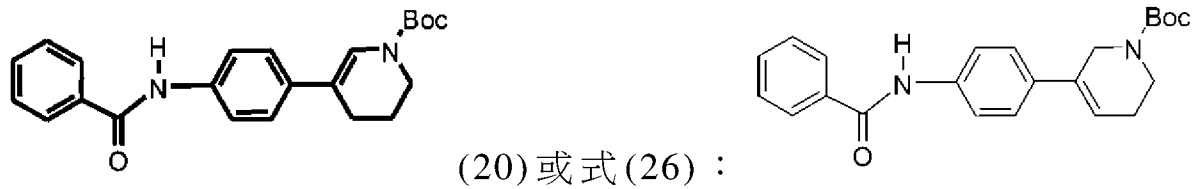
(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)或苯甲醯基(Bz)。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0078】在另一態樣中，本文揭示式(31)或(32)之組合物，



【0079】在一些實施例中，各 R_1 獨立地為胺保護基。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲氧基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯基(PMB)、3,4-二甲氧基苯基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。在一些實施例中，胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)或苯甲醯基(Bz)。在一些實施例中，各 R_3 為H。

【0080】在一些實施例中，化合物或其鹽具有式(20)：



(26)之結構。在一些實施例中，化合物或其鹽具有式(20)之結構。在一些實施例中，化合物或其鹽具有式(20)之結構。

引用併入

【0081】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0082】 本發明之新穎特性在隨附申請專利範圍中細緻闡述。參考闡述利用本發明之原理的說明性實施例及其附圖的以下詳細描述將更好地理解本發明之特性及優勢：

圖1顯示化合物3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(醛A)之合成。

圖2顯示化合物(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基銨乙磺酸鹽(苯胺ESA鹽)之合成。

圖3顯示化合物尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之合成。

【實施方式】

交叉參考

【0083】 本申請案主張於2017年4月24申請之美國臨時申請案第62/489,387號及於2017年4月24申請之美國臨時申請案第62/489,415號之權益，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0084】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個指示物。因此，例如，對「一化合物」之指代包括複數個此類試劑，且對於「該鹽」之指代包括對一或多種鹽(或複數種鹽)及熟習此項技術者所已知之其等效物等等之指代。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數字或數字範圍時意謂所提及之數字或數字範圍為

實驗變化性內(或統計實驗誤差內)之近似值，因此數字或數字範圍可例如與所述數字或數字範圍有1%至15%的差異。術語「包含」(及相關術語，諸如「包含」或「具有」或「包括」)不意欲排除在其他某些實施例中，例如本文所述之任何主題組合物、組合物、方法或過程或其類似物之實施例可「由所述特徵組成」或「基本上由所述特徵組成」。

【0085】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

【0086】 本文所揭示之化合物可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生對映異構體、非對映異構體、及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為(R)或(S)。除非另外說明，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物的所有立體異構形式。當本文中所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。同樣，亦意欲包括所有可能的異構體以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。術語「位置異構體」係指關於中心環之結構異構體，諸如關於苯環之鄰位、間位及對位異構體。

【0087】 「對映異構過量(ee)」係指樣品所含有的一個對映異構體高於另一對映異構體之量之程度。舉例而言，外消旋混合物之ee為0%，而單個完全純對映異構體之ee為100%。在另一實例中，具有70%之一個對映異構體及30%之另一對映異構體的樣品之ee為40% (70%-30%)。例如，若存在兩個對映異構體且其莫耳或重量百分比為R及S，則ee可以計算為： $ee = [(R-S)/(R+S)] \times 100\%$ 。舉例而言，外消旋混合物(R=S=50%)之ee為0%，而單個完全純對映異構體之ee為100%。在另一實例中，具有

70%之一個對映異構體及30%之另一對映異構體的樣品之ee為40% (70%-30%)。在一些實施例中，本文所揭示之對映異構體之對映異構過量為至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。

【0088】「胺基」係指-NH₂基團。

【0089】「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如C₁₋₁₅烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C₁₋₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十個碳原子(例如C₁₋₁₀烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C₁₋₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C₁₋₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如C₁₋₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如C₁₋₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如C₁₋₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C₅₋₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十個碳原子(例如C₅₋₁₀烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C₅₋₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含兩至五個碳原子(例如C₂₋₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C₃₋₅烷基)。在其他實施例中，烷基選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基

乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0090】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及五至十八個碳原子的碳，其中在環系統中之環中之至少一者為完全不飽和，亦即，其含有符合休克耳(Hückel)理論之環非定域($4n+2$) π -電子系統。衍生出芳基之環系統包括但不限於諸如苯、萸、茛滿、茛、蔡滿及蔡之基團。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「芳基」或前綴「芳」(諸如在「芳烷基」中)意在包括視情況經獨立地選自以下的一或多個取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳

基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0091】「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有兩至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含兩至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含兩至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙烯基(ethenyl)(亦即，乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、

戊-1,4-二烯基及類似者。除非本說明書中另有特定說明，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0092】「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳參鍵、具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含兩至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有兩至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)、-

$S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2), 其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0093】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指連接分子之其餘部分至基團之僅由碳及氫組成、不含不飽和且具有一至十二個碳原子的直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點可經由伸烷基鏈中之一個碳或經由該鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如 C_{1-8} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如 C_{1-5} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如 C_{1-4} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如 C_{1-3} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如 C_{1-2} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如 C_1 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如 C_{5-8} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如 C_{2-5} 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如 C_{3-5} 伸烷基)。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烷基鏈視

情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0094】 「芳烷基」係指式- R^c -芳基之基團，其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0095】 「芳烯基」係指式- R^d -芳基之基團，其中 R^d 係如上所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上文針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0096】 「芳炔基」係指式- R^e -芳基之基團，其中 R^e 為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0097】「碳環基」係指僅由碳原子及氫原子組成的穩定非芳族單環或多環烴基團，其包括稠合或橋接環系統，且其具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基可為飽和((亦即，僅含有單一C-C鍵)或不飽和((亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降冰片烷基(亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似者。除非本說明書中另外說明，否則術語「碳環基」意在包括視情況經獨立地選自以下的一或多個取代基取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經

鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0098】「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。氟烷基之烷基部分可如上文針對烷基所定義視情況經取代。

【0099】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0100】「雜環基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子可視情況經氧化。若存在一或多個氮原子則其視情況四級銨化。雜環基部分或完全飽和。雜環基可經由任何環原子連接至分子之其餘部分。此類雜環基之實例包括但不限於二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、錕啉基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及

1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜環基」意在包括視情況經選自以下的一或多個取代基取代的如上文所定義的雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0101】「雜環基烷基」係指式- R^c -雜環基之基團，其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基係含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原

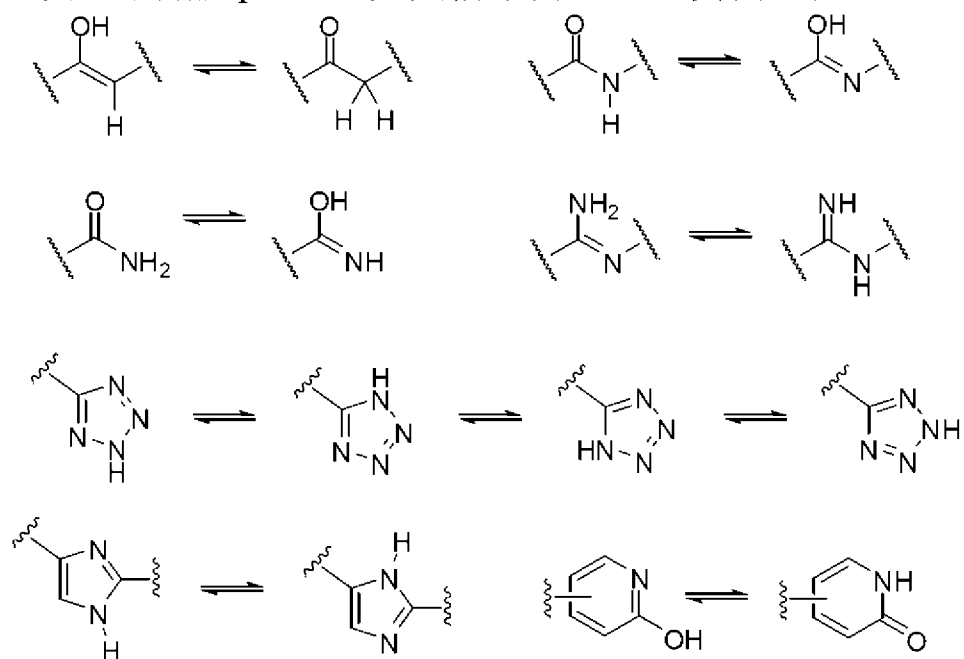
子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0102】「雜芳基」係指自3員至18員芳環基團衍生之基團，其包含一至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文中所使用，雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之環中之至少一者為完全不飽和，亦即，其含有符合休克耳理論之環非定域($4n+2$) π -電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況氧化。若存在一或多個氮原子則其視情況四級銨化。雜芳基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻嗪基、吡啶基、異噻嗪基、

異噁唑基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-二氫噁唑啉基、噁啉基、1,6-噁啉酮基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]噁唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啉基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、噁唑啉基、噁喹啉基、噁啉基、異噁啉基、四氫噁啉基、5,6,7,8-二氫噁唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噁吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5*H*-環庚并[4,5]噁吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噁吩并[2,3-d]嘧啶基、噁吩并[3,2-d]嘧啶基、噁吩并[2,3-c]吡啶基及噁吩基(thiophenyl)(亦即噁吩基(thienyl))。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜芳基」意在包括視情況經獨立地選自以下的一或多個取代基取代之如上文所定義的雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥

基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代), 各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈, 且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈, 且除非另外規定, 否則其中以上取代基中之每一者均未經取代。

【0103】「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中, 本文中所展現之化合物可能以互變異構體形式存在。在其中可能有互變異構化之情況中, 將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率視若干因素而定, 包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括:



【0104】「視情況選用之」或「視情況地」意謂隨後描述之事件或

狀況可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或狀況發生時之情況及該事件或狀況沒發生時之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可能經取代或可能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

【0105】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽。本文中所描述之經取代之雜環衍生物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合的鹽形式。本文中所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0106】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、在生物學上或以其他方式合乎需要之彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似者形成。亦包括由有機酸形成之鹽，有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似者。因此例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、

乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽可根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與充足量之所需酸接觸來產生鹽來製備。

【0107】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，在生物學上或以其他方式合乎需要之彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由金屬或胺，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似者。參見Berge等人，前述。

【0108】除非另有說明，否則本文所描繪的結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子的化合物。舉例而言，具有本發明結構，但其中改為氫經氘或氚替換或碳經¹³C或¹⁴C增濃碳替換的化合物屬於本發明之範疇內。

【0109】 本發明之化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可用同位素，諸如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)標記。經 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I 同位素取代均涵蓋在內。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具有放射性均涵蓋在本發明之範疇內。

【0110】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物中之一些或全部 ^1H 原子經 ^2H 原子替換。用於合成含氘經取代雜環衍生物之方法在此項技術中已知的且包括(僅作為非限制性實例)以下合成方法。

【0111】 「離去基團」定義為一般熟習此項技術者將理解的術語；亦即，如此的碳上之基團：在反應時會形成新鍵且碳在形成新鍵時失去該基團。採用適合離去基團之典型實例係，例如在 sp^3 雜化碳上之親核取代反應($\text{S}_{\text{N}}2$ 或 $\text{S}_{\text{N}}1$)，例如其中離去基團為鹵離子，諸如溴離子，且反應物可能為苯甲基溴。此類反應之另一典型實例係親核芳族取代反應($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)。另一實例係向攜帶離去基團之芳族反應夥伴之間之鍵的插入反應(例如藉由過渡金屬)，後接還原偶合。「離去基團」不限於此類機制限制。適合離去基團之實例包括鹵素(氟、氯、溴或碘)，視情況經取代之芳基或磺酸烷基酯、磷酸酯、疊氮化物及 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}$ ，其中 R 為，例如，視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。熟習有機合成之技術者將容易地鑑別適合離去基團來在不同反應條件下進行所需反應。離去基團之非限制性特徵及實例可見於，例如，*Organic Chemistry*, 第2版, Francis Carey (1992), 第328-331頁；*Introduction to Organic Chemistry*,

第2版, Andrew Streitwieser及Clayton Heathcock (1981), 第169-171頁；
及Organic Chemistry, 第5版, John McMurry, Brooks/Cole Publishing
(2000), 第398及408頁；其均以引用之方式併入本文中。

【0112】「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能基時掩蔽、降低或阻礙該官能基之反應性的一組原子。通常，在合成過程期間可視需要選擇性地移除保護基。保護基之實例可見於Wuts及Greene, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 第4版, Wiley Interscience (2006)及Harrison等人, Compendium of Synthetic Organic Methods, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。可具有保護基之官能基包括但不限於羥基、胺基及羧基。代表性胺保護基包括但不限於，甲醯基、乙醯基(Ac)、三氟乙醯基、苯甲基(Bn)、苯甲醯基(Bz)、胺基甲酸酯、苯甲氧羰基(「CBZ」)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、第三丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽烷基(「TMS」)、2-三甲基矽烷基-乙磺醯基(「SES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(「Fmoc」)、硝基-羧基氧基羰基(「NVOC」)、對甲氧基苯甲基(PMB)、甲苯磺醯基(Ts)及類似者。

【0113】「溶劑合物」可包括但不限於保留化合物之一或多種活性及/或特性的溶劑合物，且其為不合需要的。溶劑合物之實例包括但不限於與水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或其組合組合的化合物。

【0114】「鹽」可包括但不限於保留游離酸及鹼之不合需要之一或多種活性及特性的鹽。鹽之說明性實例包括但不限於硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、

偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、硼酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽及扁桃酸鹽。

【0115】「溶劑」可包括但不限於非極性溶劑、極性非質子溶劑及極性質子溶劑。非極性溶劑之說明性實例包括但不限於戊烷、環戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、乙醚及二氯甲烷(DCM)。極性非質子溶劑之說明性實例包括但不限於四氫呋喃(THF)、乙酸乙酯、丙酮、二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(MeCN)、二甲亞砜(DMSO)、硝基甲烷及碳酸仲丙酯。極性質子溶劑之說明性實例包括但不限於甲酸、正丁醇、異丙醇(IPA)、正丙醇、乙醇、甲醇、乙酸及水。

【0116】 「過渡金屬」可包括但不限於鈦、鈦、釩、鉻、錳、鐵、鈷、鎳、銅、鋅、銓、銮、鋁、鐳、釷、釷、銀、鎘、鉛、鉍、鎢、銻、銨、鉑、金、汞、鑪(rutherfordium)、鉕(dubnium)、鑷(seaborgium)、鍇(bohrium)、鏷(hassium)、鏷(meitnerium)、鏷、鏷或ununbium。

【0117】 「酸」係指能夠提供氫(質子或氫離子H⁺)或替代地能夠形成具有電子對之共價鍵的分子或離子(例如路易士酸)。酸可包括但不限於礦物酸、磺酸、羧酸、鹵化羧酸、插烯羧酸及核酸。礦物酸之說明性實例

包括但不限於鹵化氫及其溶液：氫氟酸(HF)、鹽酸鹽酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)；鹵素含氧酸：次氯酸(HClO)、亞氯酸(HClO₂)、氯酸(HClO₃)、過氯酸(HClO₄)及溴及碘之對應的類似物及次氟酸(HFO)；硫酸(H₂SO₄)；氟硫酸(HSO₃F)；硝酸(HNO₃)；磷酸(H₃PO₄)；氟銻酸(HSbF₆)；氟硼酸(HBF₄)；六氟磷酸(HPF₆)；鉻酸(H₂CrO₄)；及硼酸(H₃BO₃)。磺酸之說明性實例包括但不限於甲磺酸(或甲磺酸，CH₃SO₃H)、乙磺酸(或乙磺酸，CH₃CH₂SO₃H)、苯磺酸(或苯磺酸，C₆H₅SO₃H)、對甲苯磺酸(或對甲基苯磺酸，CH₃C₆H₄SO₃H)、三氟甲磺酸(或三氟甲磺酸，CF₃SO₃H)及聚苯乙烯磺酸(磺化聚苯乙烯，[CH₂CH(C₆H₄)SO₃H]_n)。羧酸之說明性實例包括但不限於乙酸(CH₃COOH)、檸檬酸(C₆H₈O₇)、甲酸(HCOOH)、葡萄糖酸(HOCH₂-(CHOH)₄-COOH)、乳酸(CH₃-CHOH-COOH)、草酸(HOOC-COOH)及酒石酸(HOOC-CHOH-CHOH-COOH)。鹵化羧酸之說明性實例包括但不限於氟乙酸、三氟乙酸、氯乙酸二氯乙酸及三氯乙酸。插烯羧酸之說明性實例包括但不限於抗壞血酸。核酸之說明性實例包括但不限於去氧核糖核酸(DNA)及核糖核酸(RNA)。

【0118】「鹼」係指能夠接受來自質子供體之質子及/或產生氫氧根離子(OH⁻)的分子或離子。鹼之說明性實例包括但不限於氫氧化鋁(Al(OH)₃)、氫氧化銨(NH₄OH)、氫氧化砷(As(OH)₃)、氫氧化鋇(Ba(OH)₂)、氫氧化鈹(Be(OH)₂)、氫氧化鉍(III)(Bi(OH)₃)、氫氧化硼(B(OH)₃)、氫氧化鎘(Cd(OH)₂)、氫氧化鈣(Ca(OH)₂)、氫氧化鈰(III)(Ce(OH)₃)、氫氧化銫(CsOH)、氫氧化鉻(II)(Cr(OH)₂)、氫氧化鉻(III)(Cr(OH)₃)、氫氧化鉻(V)(Cr(OH)₅)、氫氧化鉻(VI)(Cr(OH)₆)、氫氧

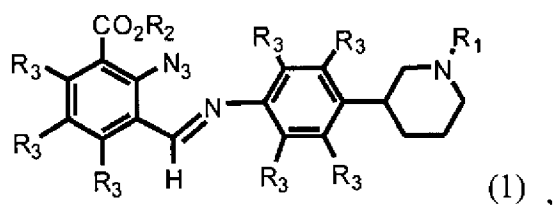
化鈷(II)(Co(OH)₂)、氫氧化鈷(III)(Co(OH)₃)、氫氧化銅(I)(CuOH)、氫
 氧化銅(II)(Cu(OH)₂)、氫氧化鎵(II)(Ga(OH)₂)、氫氧化鎵
 (III)(Ga(OH)₃)、氫氧化金(I)(AuOH)、氫氧化金(III)(Au(OH)₃)、氫氧化
 銦(I)(InOH)、氫氧化銦(II)(In(OH)₂)、氫氧化銦(III)(In(OH)₃)、氫氧化
 銱(III)(Ir(OH)₃)、氫氧化鐵(II)(Fe(OH)₂)、氫氧化鐵(III)(Fe(OH)₃)、氫
 氧化釧(La(OH))、氫氧化鉛(II)(Pb(OH)₂)、氫氧化鉛(IV)(Pb(OH)₄)、氫氧
 化鋰(LiOH)、氫氧化鎂(Mg(OH)₂)、氫氧化錳(II)(Mn(OH)₂)、氫氧化錳
 (III)(Mn(OH)₃)、氫氧化錳(IV)(Mn(OH)₄)、氫氧化錳(VII)(Mn(OH)₇)、
 氫氧化汞(I)(Hg₂(OH)₂)、氫氧化汞(II)(Hg(OH)₂)、氫氧化鉬(Mo(OH)₃)、
 氫氧化釕(Nd(OH)₃)、側氧基氫氧化鎳(NiOOH)、氫氧化鎳
 (II)(Ni(OH)₂)、氫氧化鎳(III)(Ni(OH)₃)、氫氧化鈮(Nb(OH)₃)、氫氧化銱
 (IV)(Os(OH)₄)、氫氧化鈀(II)(Pd(OH)₂)、氫氧化鈀(IV)(Pd(OH)₄)、
 (II)(Pt(OH)₂)、氫氧化鉑(IV)(Pt(OH)₄)、氫氧化鈾(IV)(Pu(OH)₄)、氫氧
 化鉀(KOH)、氫氧化鐳(Ra(OH)₂)、氫氧化銣(RbOH)、氫氧化鈳
 (III)(Ru(OH)₃)、氫氧化釷(Sc(OH)₃)、氫氧化矽(Si(OH)₄)、氫氧化銀
 (AgOH)、氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化銦(Sr(OH)₂)、氫氧化鉭
 (V)(Ta(OH)₅)、氫氧化錒(II)(Tc(OH)₂)、氫氧化四甲基銨(C₄H₁₂NOH)、
 氫氧化鉈(I)(TlOH)、氫氧化鉈(III)(Tl(OH)₃)、氫氧化釷(Th(OH)₄)、氫
 氧化錫(II)(Sn(OH)₂)、氫氧化錫(IV)(Sn(OH)₄)、氫氧化鈦
 (II)(Ti(OH)₂)、氫氧化鈦(III)(Ti(OH)₃)、氫氧化鈦(IV)(Ti(OH)₄)、氫氧
 化鎢(II)(W(OH)₂)、氫氧化氧鈾((UO₂)₂(OH)₄)、氫氧化釩(II)(V(OH)₂)、
 氫氧化釩(III)(V(OH)₃)、氫氧化釩(V)(V(OH)₅)、氫氧化鐿(Yb(OH)₃)、
 氫氧化釔(Y(OH)₃)、氫氧化鋅(Zn(OH)₂)及氫氧化鋇(Zr(OH)₄)。

【0119】 在某些實施例中，本文所揭示之製程可同時進行、按如本文中所述之依序次序進行或按其任何可能次序進行。

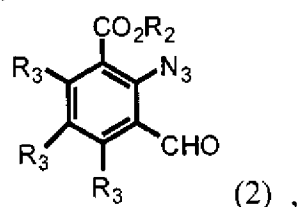
【0120】 在該製程之某些實施例中，所揭示之反應之溫度可選擇為在較高溫度下使反應速率最大化同時保持用於有效合成之反應之活性。在某些實施例中，反應在以下溫度下進行：約5-150°C，例如，約5-150°C、約5-130°C、約5-110°C、約5-90°C、約5-70°C、約5-50°C、約5-30°C、約5-10°C、約10-150°C、約10-130°C、約10-110°C、約10-90°C、約10-70°C、約10-50°C、約10-30°C、約30-150°C、約30-130°C、約30-110°C、約30-90°C、約30-70°C、約30-50°C、約50-150°C、約50-130°C、約50-110°C、約50-90°C、約50-70°C、約70-150°C、約70-130°C、約70-110°C、約70-90°C、約90-150°C、約90-130°C、約90-110°C、約110-150°C、約110-130°C或約130-150°C。

製備式(1)及(4)之化合物之製程

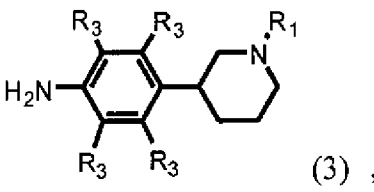
【0121】 本文揭示用於製備式(1)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(2)之化合物，



或其鹽與式(3)之化合物，



或其鹽接觸，

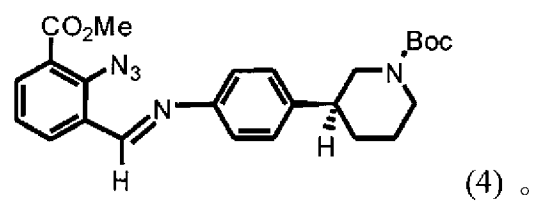
其中：

R₁為H或胺保護基；

R₂為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且

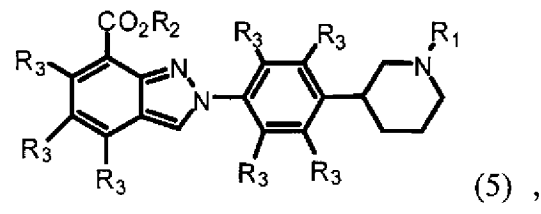
各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。

【0122】 在一些實施例中，式(1)之化合物或其鹽具有式(4)之結構：

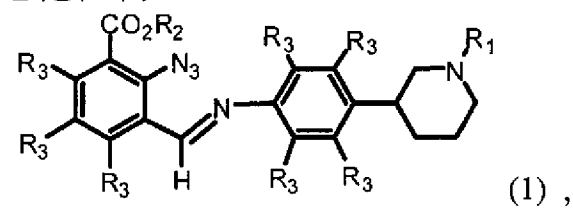


製備式(5)及(6)之化合物之製程

【0123】 本文揭示用於製備式(5)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(1)之化合物，



或其鹽與催化劑接觸，

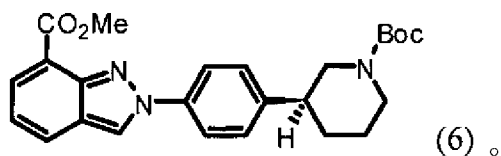
其中

R₁為H或胺保護基；

R_2 為 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且

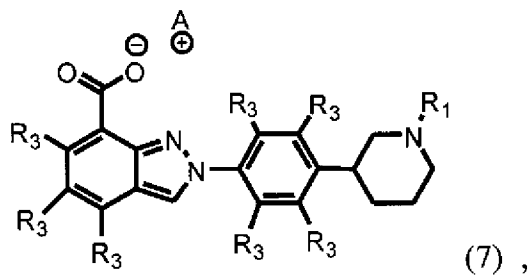
各 R_3 獨立地為 H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基。

【0124】 在一些實施例中，式(5)之化合物或其鹽具有式(6)之結構：

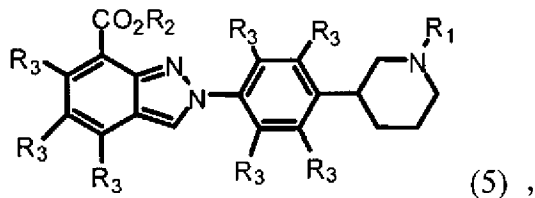


製備式(7)及(8)之化合物之製程

【0125】 本文揭示用於製備式(7)之鹽之製程，



其包含：使式(5)之化合物，



或其鹽與金屬氫氧化物接觸，

其中：

R_1 為 H 或胺保護基；

R_2 為 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；

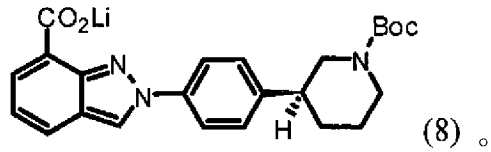
各 R_3 獨立地為 H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且

A 為陽離子。

【0126】 在一些實施例中，陽離子為無機陽離子或有機陽離子。在一些實施例中，陽離子為金屬陽離子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼

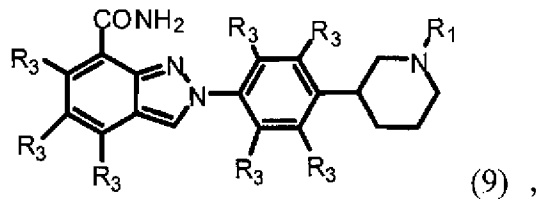
金屬陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子。

【0127】 在一些實施例中，式(7)之鹽具有式(8)之結構：

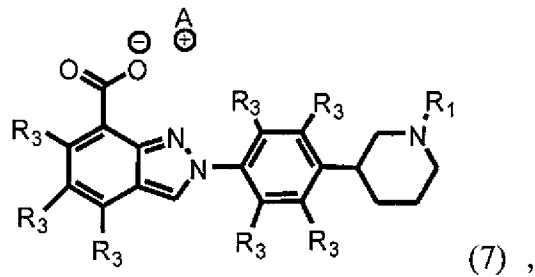


製備式(9)及(10)之化合物之製程

【0128】 本文揭示用於製備式(9)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(7)之化合物，



與偶合劑及氫氧化銨接觸，

其中：

R_1 為H或胺保護基；

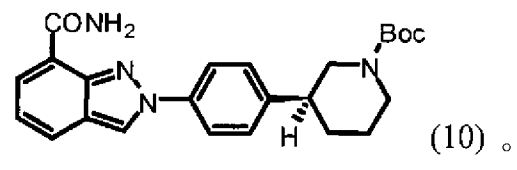
R_2 為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；各 R_3 獨立地為H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且

A 為陽離子。

【0129】 在一些實施例中，陽離子為金屬陽離子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼金屬陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子。在一些實施例中，偶合劑為CDI。

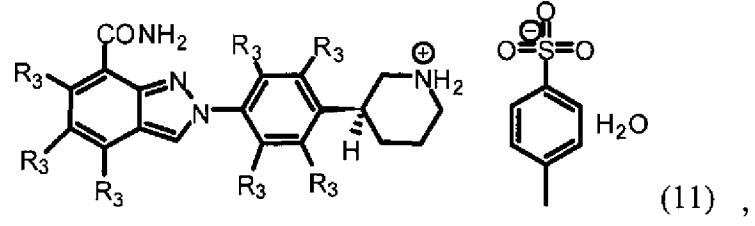
【0130】 在一些實施例中，式(9)之化合物或其鹽具有式(10)之結

構：

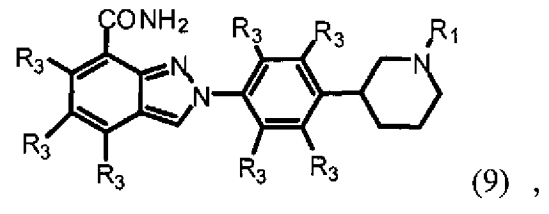


製備式(11)及(12)之化合物之製程

【0131】 本文揭示用於製備式(11)之鹽之製程，



其包含：使式(9)之化合物，



或其鹽與對甲苯磺酸一水合物 (*p*TSA·H₂O)接觸，

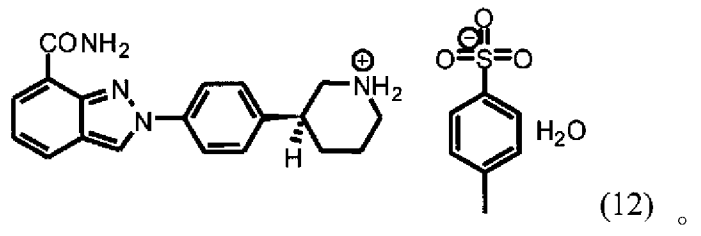
其中：

R₁為H或胺保護基；

R₂為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且

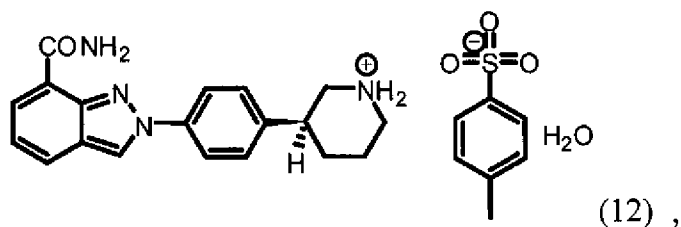
各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。

【0132】 在一些實施例中，式(11)之鹽具有式(12)之結構：



製備對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之製程

【0133】 本文揭示用於製備式(12)之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼
甲苯磺酸鹽一水合物之製程，

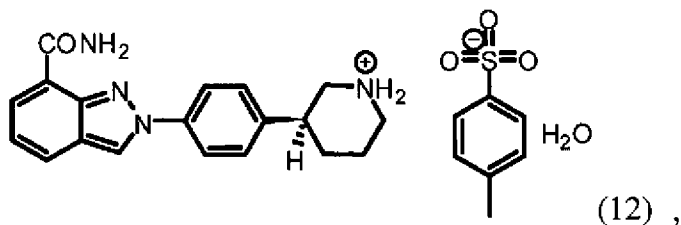


其包含：

- a) 使包含(R)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物及(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之混合物與水及第一有機溶劑接觸；
- b) 藉由過濾自混合物分離(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物；及
- c) 使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與第二有機溶劑、水或其任何組合接觸以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。

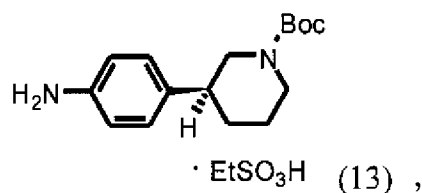
【0134】 在一些實施例中，製程另外包含濕式研磨對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。在一些實施例中，製程另外包含使用一或多個溫度循環退火對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物。

【0135】 本文亦揭示用於製備式(12)之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之製程，

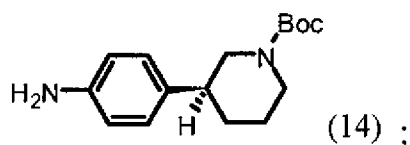


其包含：

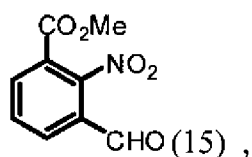
- a) 使式(13)之鹽，



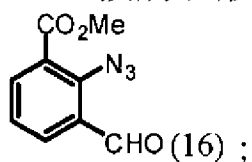
與氫氧化鈉及甲苯接觸以形成式(14)之化合物，



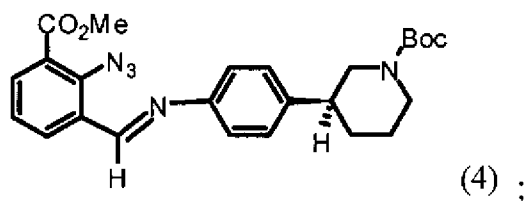
b) 使式(15)之化合物，



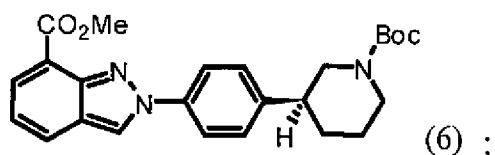
與疊氮化鈉、乙酸乙酯及DMSO接觸以形成式(16)之化合物，



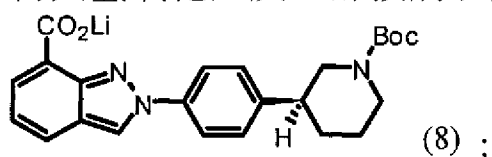
c) 使式(14)之化合物與式(16)之化合物及TFA接觸以形成式(4)化合物，



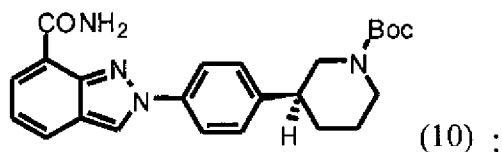
d) 使式(4)之化合物與三氟甲磺酸銅(II)(Cu(OTf)₂)、THF及甲苯接觸以形成式(6)之化合物，



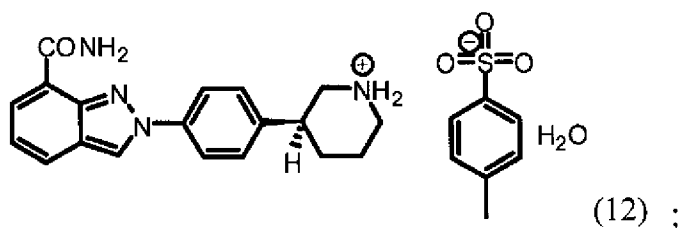
e) 使式(6)之化合物與氫氧化鋰及乙醇接觸以形成式(8)之鹽，



f) 使式(8)之鹽與CDI、TFA、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及氫氧化鉍接觸以形成式(10)之化合物，



g) 使式(10)之化合物與對甲苯磺酸一水合物 (*p*TSA·H₂O)及THF接觸以形成式(12)之(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物，



h) 使式(12)之(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與乙腈及水接觸以形成混合物；

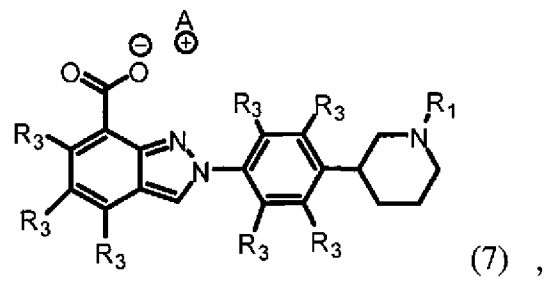
i) 藉由過濾自混合物分離(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物；及

j) 使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與DMSO及水接觸以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。

【0136】 在一些實施例中，製程另外包含濕式研磨對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。在一些實施例中，製程另外包含使用一或多個溫度循環退火對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物。

式(7)及(8)之鹽

【0137】 本文揭示式(7)之鹽，



其中：

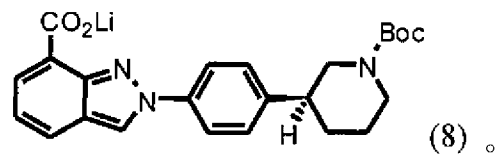
R₁為H或胺保護基；

各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且

A為陽離子。

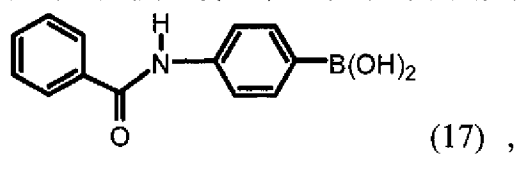
【0138】 在一些實施例中，陽離子為金屬陽離子。在一些實施例中，金屬陽離子為鹼金屬陽離子。在一些實施例中，鹼金屬陽離子為鋰陽離子。

【0139】 在一些實施例中，式(7)之鹽具有式(8)之結構：

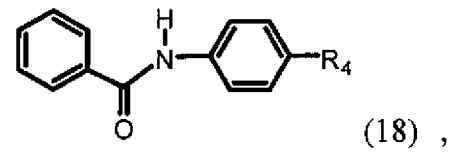


製備式(17)之化合物之製程

【0140】 本文揭示用於製備式(17)之化合物或其鹽之製程，

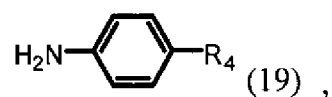


其包含：使式(18)之化合物，



或其鹽與正丁基鋰及硼酸三異丙基酯(B(Oi-Pr)₃)接觸，其中R₄為離去基團。在一些實施例中，製程另外包含水解反應。

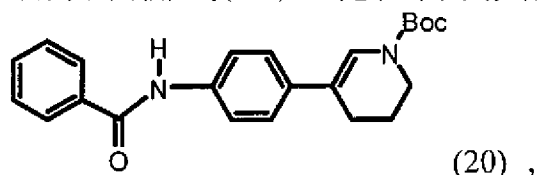
【0141】 在一些實施例中，製程包含使式(19)之化合物，



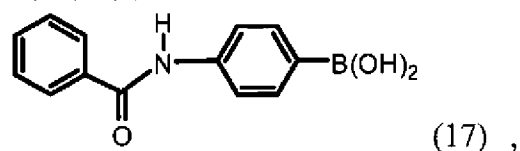
或其鹽與苯甲醯氯及有機化合物接觸以形成式(18)之化合物或其鹽，
其中 R_4 為離去基團。

製備式(20)及(26)之化合物之製程

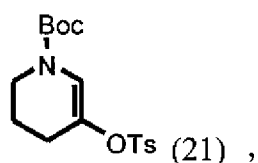
【0142】 本文揭示用於製備式(20)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(17)之化合物，

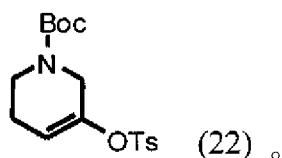


或其鹽與式(21)之化合物，

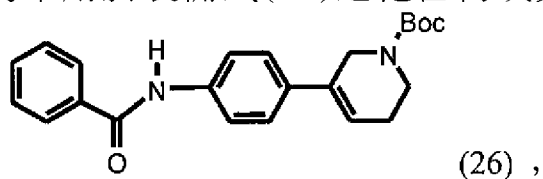


在催化劑存在下接觸。

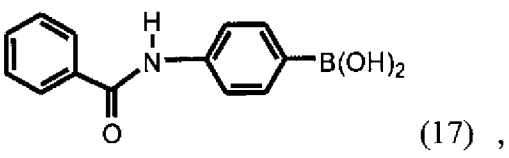
【0143】 在一些實施例中，接觸式(17)之化合物或其鹽另外包含接觸式(22)之鹽，



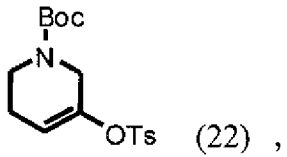
【0144】 本文亦揭示用於製備式(26)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(17)之化合物



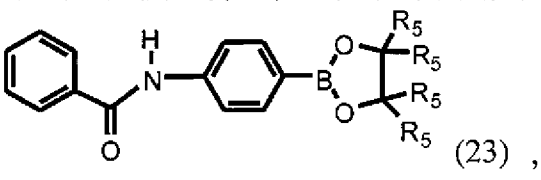
或其鹽與式(22)之鹽，



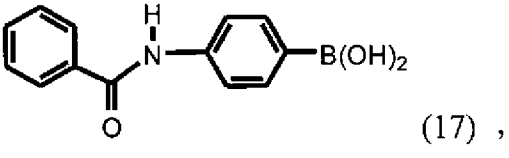
在催化劑存在下接觸。

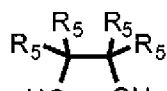
製備式(23)及(24)之化合物之製程

【0145】 本文揭示用於製備式(23)之化合物或其鹽之製程，



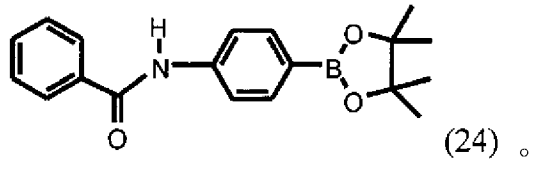
其包含：使式(17)之化合物，



或其鹽與  接觸，

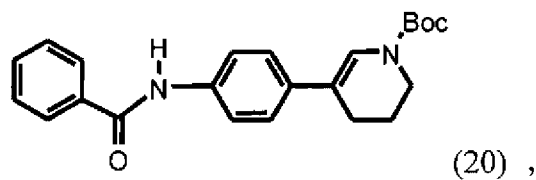
其中各R₅獨立地為H或C₁₋₃烷基。

【0146】 在一些實施例中，式(23)之化合物或其鹽具有式(24)之結構，

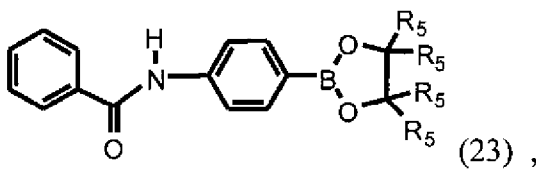


製備式(20)及(26)之化合物之製程

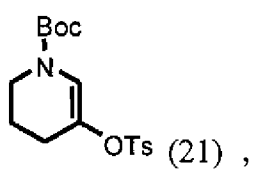
【0147】 本文揭示用於製備式(20)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(23)之化合物，

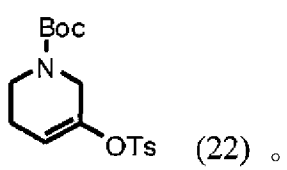


或其鹽與式(21)之鹽，

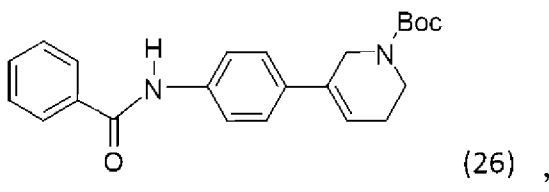


在催化劑存在下接觸。

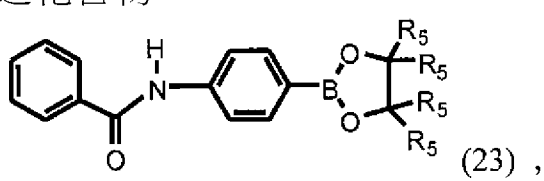
【0148】 在一些實施例中，接觸式(23)之化合物或其鹽另外包含接觸式(22)之鹽，



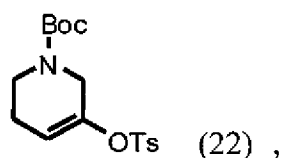
【0149】 本文亦揭示用於製備式(26)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使式(23)之化合物，



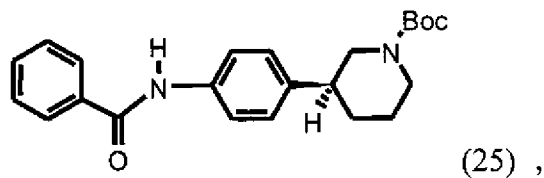
或其鹽與式(22)之鹽，



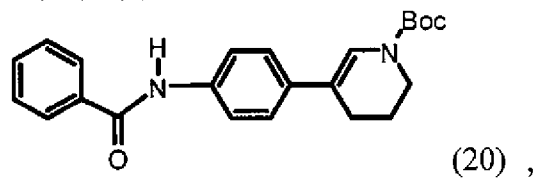
在催化劑存在下接觸。

製備式(25)之化合物之製程

【0150】 本文揭示用於製備式(25)之化合物或其鹽之製程，

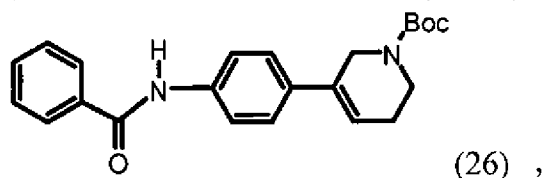


其包含：使式(20)之化合物，



或其鹽與配位體接觸。

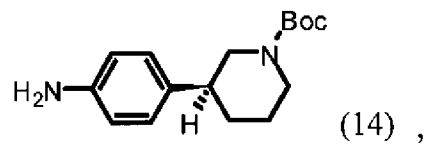
【0151】 在一些實施例中，製程另外包含使式(26)之化合物，



或其鹽與配位體接觸。

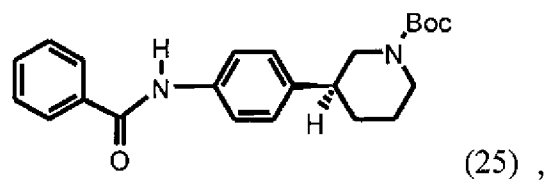
製備式(14)之化合物之製程

【0152】 本文揭示用於製備式(14)之化合物或其鹽之製程，



其包含：

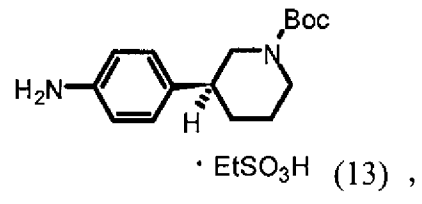
使式(25)之化合物，



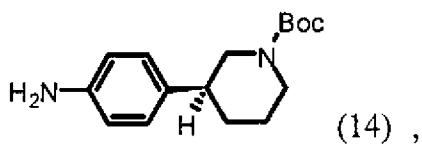
或其鹽與鹼接觸。

製備式(13)之鹽之製程

【0153】 本文揭示用於製備式(13)之鹽之製程，



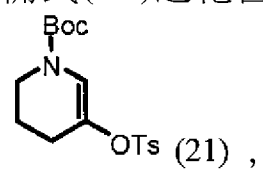
其包含：使式(14)之化合物，



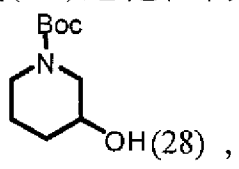
或其鹽與酸接觸。

製備式(21)及(22)之化合物之製程

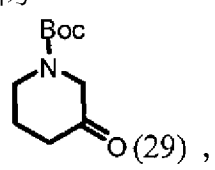
【0154】 本文揭示用於製備式(21)之化合物或其鹽之製程，



其包含：使用氧化劑氧化式(28)之化合物，



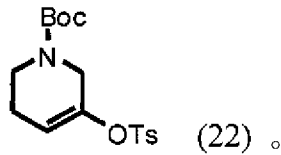
或其鹽以形成式(29)之化合物，



或其鹽；及

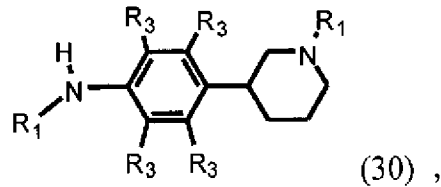
使式(29)之化合物或其鹽與對甲苯磺酸酐接觸。在一些實施例中，氧化劑為2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)。

【0155】 在一些實施例中，接觸式(29)之化合物或其鹽導致形成式(21)之化合物與式(22)之化合物之混合物，



製備式(30)及(25)之化合物之製程

【0156】 本文揭示式(30)之組合物，



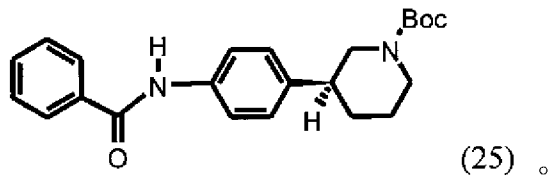
或其鹽，

其中：

各R₁獨立地為H或胺保護基；且

各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基。

【0157】 在一些實施例中，化合物或其鹽具有式(25)之結構：



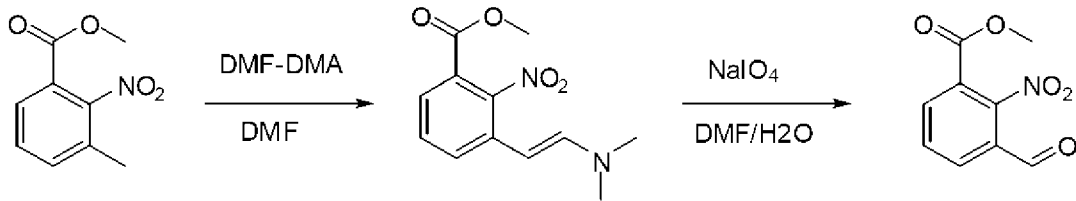
實例

【0158】 以下實例說明本發明之一些實施例及態樣。對熟習相關技術者而言將顯而易見在不改變本發明之精神或範疇之情況下可進行各種修改、添加、替代及類似者，且此類修改及變化涵蓋在本發明內，如在隨後之申請專利範圍中所定義。本文所揭示之本發明藉由以下實例進一步說

明，該等實例決不應理解為限制性的。

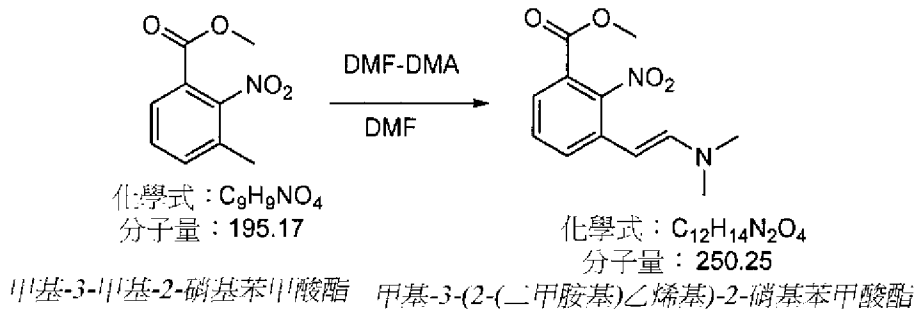
實例1-合成3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(醛A)

【0159】 實例1描述化合物3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(醛A)之合成(亦參見圖1)：



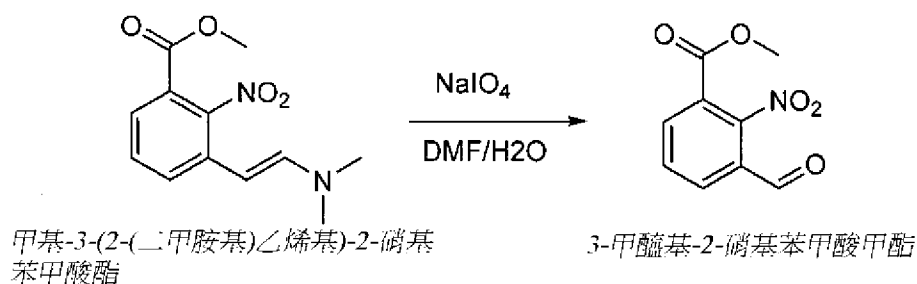
【0160】 進行兩步反應用於合成化合物3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯。

反應1.1：合成甲基-3-(2-(二甲胺基)乙烯基)-2-硝基苯甲酸酯



【0161】 在潔淨反應器中裝入二甲基甲醯胺(DMF，530克)及甲基-3-甲基-2-硝基苯甲酸酯(100.0 g，1.0當量)。在氮氣保護下攪動混合物且加熱至130℃。逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(DMF-DMA，130 g，當量)同時保持溫度在130℃。在130℃下攪拌混合物16小時，且取樣以確保反應完成。當完成時，將混合物冷卻至5℃且攪拌2小時。藉由過濾分離產物且將其用水洗滌(5×130 mL)。濕濾餅(83.3 g，65%)直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.88 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J=13.4 Hz, 1H) 3.891 (s, 3H), 2.875 (s, 6H)。

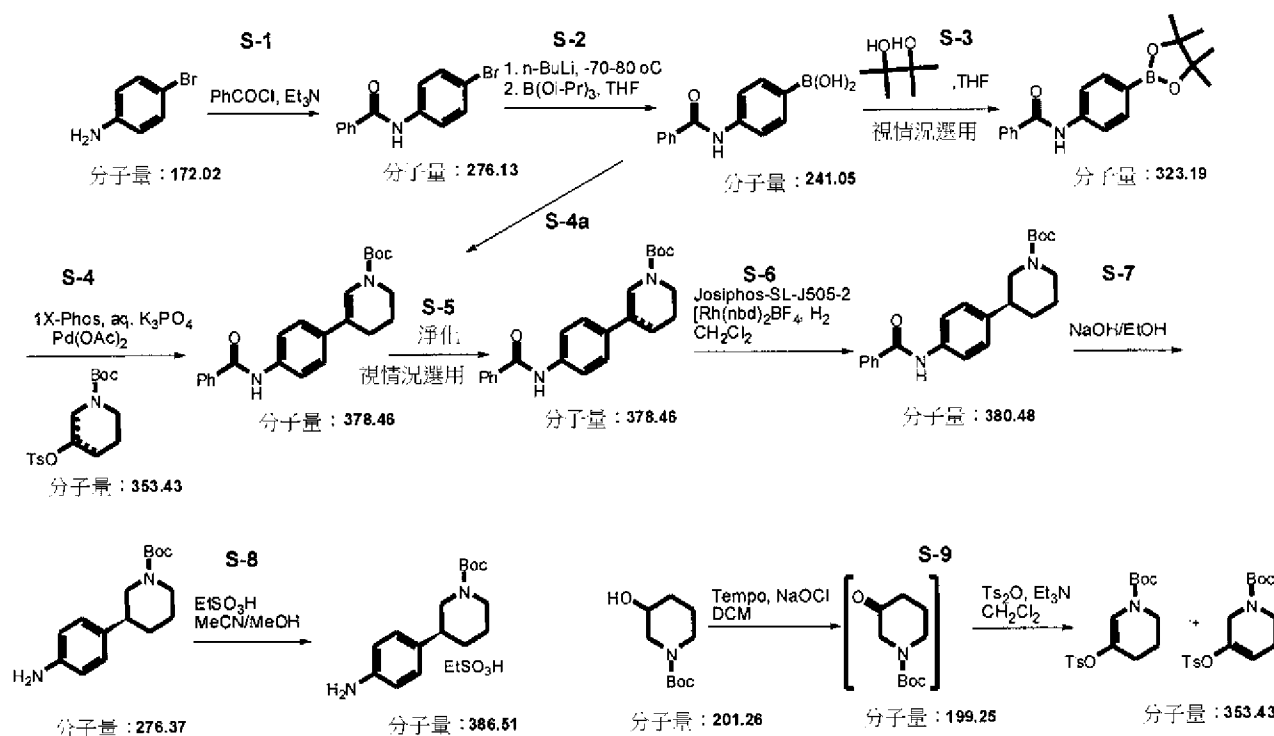
反應1.2：合成3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯



【0162】 在潔淨乾燥反應器中裝入DMF (525 g)及在前一步驟中獲得之粗中間體(83.3 g, 330 mmol, 1.0當量)。在33℃下攪拌混合物直到所有固體均溶解。移除澄清溶液且裝瓶。向反應器中裝入去離子水(640 g)且將溫度調節至30℃。添加固體過碘酸鈉(NaIO_4 , 149.9 g, 2.1當量)且將溫度調節至45℃。向頂置滴液漏斗中裝入於DMF中之烯胺中間體之溶液且緩慢添加至經攪拌的水性過碘酸鈉中。一旦添加完成,則將反應混合物在45℃下攪拌4小時。添加乙酸乙酯(933 g)且將混合物在35℃下攪拌1小時。過濾三相混合物。將濾液轉移至潔淨反應器中。將經濾波的固體用乙酸乙酯製成漿液,過濾混合物且將乙酸乙酯濾液與初始濾液合併。將合併的濾液在35℃下攪拌30分鐘。停止攪動且使混合物靜置30分鐘。分離各層且將水相與乙酸乙酯(225 g)混合,冷卻至5℃且攪拌30分鐘。藉由過濾移除形成之固體。分離各層且重複該過程。將所得有機溶液使用氯化鈉水溶液(350 kg 1.5% NaCl)洗滌兩次。測得最終有機溶液對澱粉碘化物試紙顯陰性。將有機溶液與活性碳(20 g)混合,且在75℃下攪拌6小時。將混合物冷卻至45℃且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮乙酸乙酯濾液(<40℃)至最終體積在125與167 mL之間。將混合物冷卻至0℃且攪拌6小時。藉由過濾分離產物且在25℃下在真空下乾燥得到呈潔淨淡黃色固體之醛A(56.6 g, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.95 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

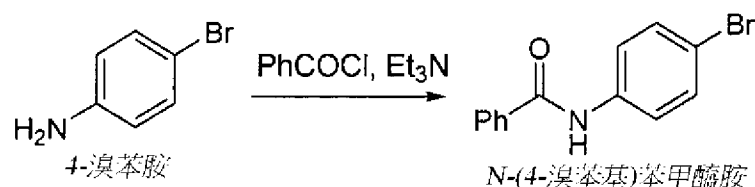
實例2-合成(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基胺乙磺酸鹽(苯胺ESA鹽)

【0163】 實例2描述化合物(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基胺乙磺酸鹽(苯胺ESA鹽)之合成(亦參見圖2)：



【0164】 進行多步驟反應用於合成化合物(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基胺乙磺酸鹽(苯胺ESA鹽)。

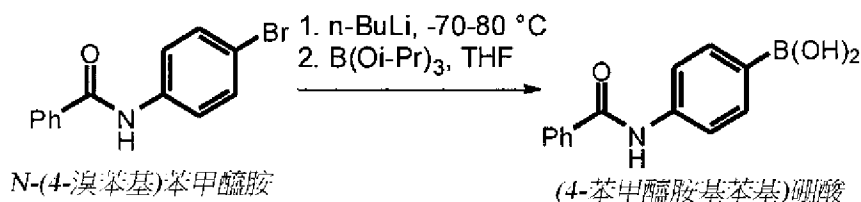
反應S-1：合成N-(4-溴苯基)苯甲醯胺



【0165】 在潔淨反應器中裝入4-溴苯胺(100 g, 581 mmol, 1.0當量)。添加四氫呋喃(THF, 410 mL)且攪拌混合物直至形成澄清溶液。添加三乙胺(TEA, 60 g, 593 mmol, 1.02當量)且將混合物冷卻至約 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 。逐滴添加苯甲醯氯(80 g, 569 mmol, 0.98當量)同時保持溫度在約 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下。隨後在室溫下攪拌混合物2小時。在室溫下緩慢逐滴添加水(1000

g)。在室溫下攪拌4小時之後，藉由過濾分離粗固體產物，且用水洗滌濾餅(2×200 mL)。分離濕濾餅且在真空下在不超過(NMT) 50°C下乾燥40小時，得到156 g (97%) N-(4-溴苯基)苯甲醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.383 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5, 2H), 7.79 (d, J = 8.5, 2H), 7.61-7.52 (m, 5H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 166.136, 139.063, 135.191, 132.173, 131.896, 128.884, 128.155, 122.687, 115.797; HRMS m/z: C₁₃H₁₁BrNO之[M + H]⁺計算值276.0019；實驗值276.0025。

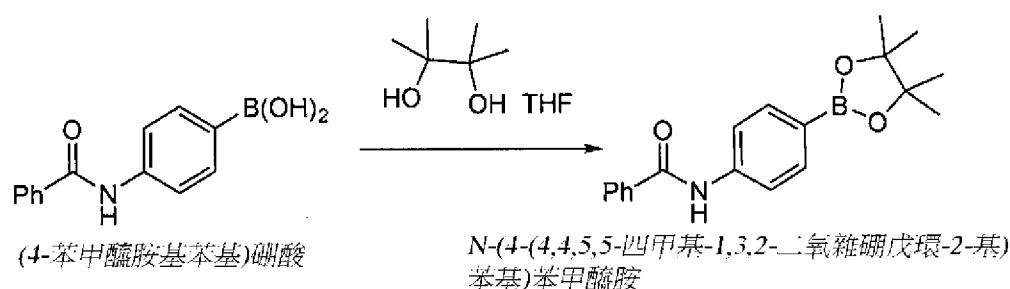
反應S-2：合成(4-苯甲醯胺基苯基)硼酸



【0166】向反應器中裝入N-(4-溴苯基)苯甲醯胺(100 g，362 mmol，1.0當量)及THF (2090 mL)。在約25°C下攪拌混合物直至固體溶解且隨後冷卻至約-85至-70°C。在單獨反應器中裝入於己烷中之2.5正丁基鋰(104 g，375 mmol，1.0當量)，向其中緩慢添加溴苯胺於THF中之溶液同時保持內部溫度在-85°C與-70°C之間。將所得混合物在-85°C及-70°C之間再攪拌30分鐘。添加第二部分之於己烷中之2.5正丁基鋰(149 g，538 mmol，1.5當量)同時保持內部溫度在-85°C與-70°C之間。在添加完成之後，將混合物在約-85至-70°C下攪拌約30分鐘且緩慢添加硼酸三異丙基酯(270 g，1.4 mol，4.0當量)同時保持溫度在-85至-70°C。隨後，將混合物在-85至-70°C下攪拌直至反應達到完全。添加乙酸(200 g，3.3莫耳，9.1當量)同時保持溫度在-10°C與10°C之間。將混合物在0°C下攪拌4小時(pH約5)，且在減壓下濃縮(至550 mL，5.5 V)(在約45°C下)。將混合物之溫

度調節至20℃且添加水(1050 mL)。將混合物在20℃下攪拌4小時且藉由過濾分離所得粗固體產物。將粗產物(約146 g)連同水(650 g)及甲基第三丁基醚(MTBE, 450 g)一起裝入反應器中。將所得漿液在20℃下攪拌約4小時。過濾混合物且用水及MTBE連續洗滌所得固體。將濾餅在約55℃下在真空下乾燥48小時, 得到80 g (92%)所需硼酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.251 (s 1H), 7.94 (d, J=7.2, 4H), 7.74 (d, J=3.2, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 166.085, 141.309, 135.461, 135.184, 132.042, 128.855, 128.141, 119.508; HRMS m/z: C₁₃H₁₃BNO₃之[M + H]⁺計算值241.1019; 實驗值241.1015。

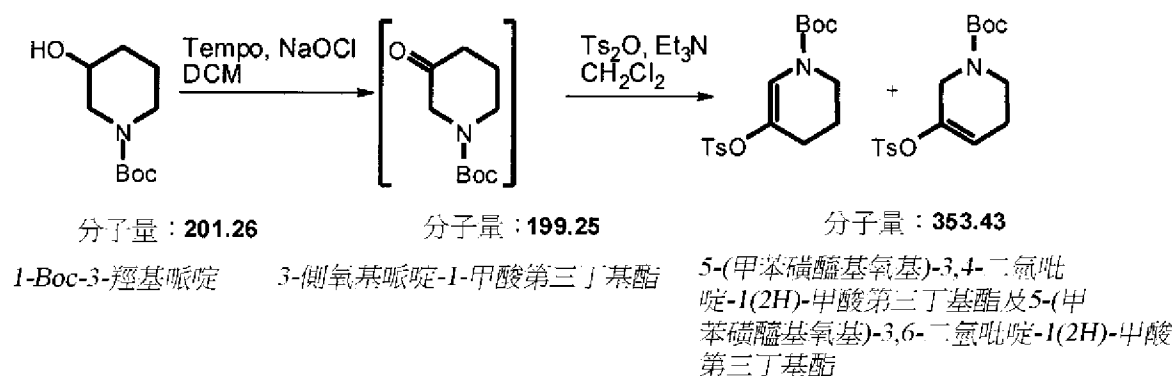
反應S-3 (視情況選用之步驟): 合成N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)苯甲醯胺



【0167】 向反應器中裝入THF (720 g)接著裝入硼酸中間體((4-苯甲醯胺基苯基)硼酸)(100 g, 1.0當量)及四甲基乙二醇(60 g, 1.2當量)。將混合物攪拌且加熱至65℃維持4小時。將混合物加熱至75℃且在大氣壓下濃縮至4.0體積(V)。將混合物冷卻至50℃且在約50℃下在減壓下濃縮至2.0 V。緩慢添加正庚烷(1030 mL), 保持溫度在50℃。將混合物在50℃下攪拌3小時, 歷時2小時冷卻至5℃, 且在5℃下攪拌6小時。將產物藉由過濾分離且用正庚烷洗滌。將濕濾餅在45℃下在真空下乾燥, 得到所需呈灰白色固體之產物(139 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (d, J=7Hz, 3H), 7.85 (d, J=8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8Hz, 2H), 7.57 (d, J=7Hz,

2H), 7.28 (dd, J=7Hz, J=8Hz, 2H), 1.374 (s, 12H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100.61 MHz); 166.201, 142.541, 135.607, 135.301, 132.144, 128.863, 128.192, 119.741, 83.948, 25.173; HRMS m/z: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BNO}_3$ 之 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值323.1802; 實驗值323.1798。

反應S-9：合成5-(甲磺醯基氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(甲磺醯基氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

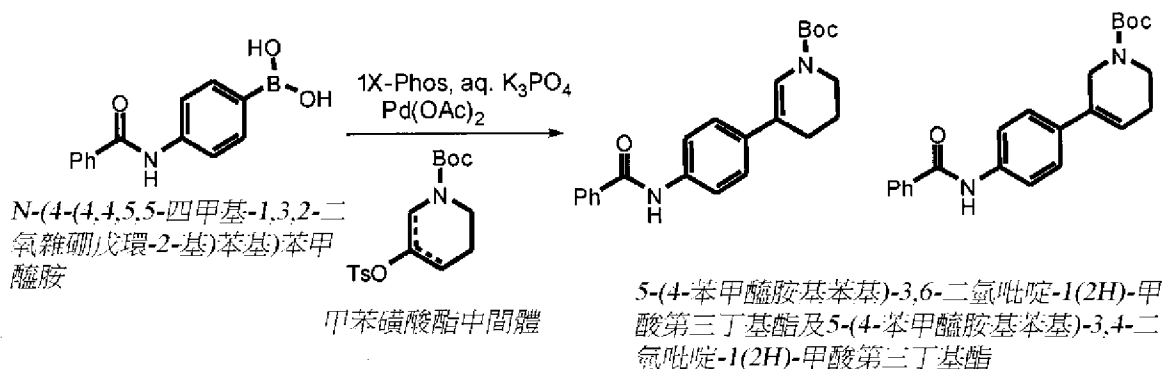


【0168】在潔淨反應器中裝入DCM (800 g)及1-Boc-3-羥基哌啶 (100 g, 1.0當量)。攪拌混合物且冷卻至0°C。添加碳酸氫鈉水溶液(500 g)且在0°C下攪拌混合物。添加固體溴化鉀(2 g, 0.03當量)同時保持溫度在約5°C。添加2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO, 100 mg, 0.001當量)且使混合物在0°C下靜置30分鐘。在0°C下歷時5小時緩慢添加水性次氯酸鈉(10%, 450 g, 1.2當量)。添加完成之後，將混合物在0°C下攪拌30分鐘。在0°C下歷時1小時添加水性亞硫酸鈉(20% 490 g, 1.6當量)，且將混合物在0°C下攪拌40分鐘，且靜置且分離各層。在0°C下使用DCM (500 g)萃取水相兩次，且將合併的有機相在0°C下用水(500 g)洗滌。分離各層，且藉由在約25°C下真空蒸餾將有機相濃縮至450 mL，接著添加DCM (670 mL)。冷卻此溶液且直接用於下一步驟。

【0169】將上文所製備之混合物冷卻且添加DCM (670 g)。在0°C下緩慢添加對甲苯磺酸酐(180 g, 1.1當量)，接著亦在0°C下添加三甲胺
第 70 頁(發明說明書)

(TEA 95 g, 1.9當量)。將混合物在0℃下攪拌1小時。在升溫至25℃之後，將混合物攪拌14小時。隨後將混合物冷卻至5℃且在5℃下歷時1小時添加水(530 g)，且將混合物在5℃下攪拌1小時。分離各層且將有機相用水(300 g)洗滌兩次。用DCM (40 g)中之活性炭(10 g)處理有機相。在室溫下攪拌4小時之後，將混合物經由矽膠層(5 g)過濾。將濾液用水(310 g)洗滌兩次且藉由在約50℃下真空蒸餾濃縮至250 mL。添加異丙醇(430 g)且將混合物在約50℃下在真空下濃縮至250 mL。將溫度調節至50℃且攪拌混合物直至形成澄清溶液。在50℃下歷時3小時緩慢添加水(290 g)，將混合物在50℃下攪拌90分鐘且隨後歷時6小時冷卻至15℃且保持另外6小時。藉由過濾分離粗產物且用IPA/水(1:2 w/w, 10 g)洗滌濾餅。將濕濾餅放回至反應器中且在15℃下用220 mL之IPA/水(1:2 w/w)之混合物歷時30分鐘製成漿液。藉由真空過濾分離產物，用IPA/水(1:2 w/w, 10 g)洗滌且在45℃下在真空下乾燥，獲得所需產物(134.8 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.75 (s, 0.3H) 6.48 (s, 0.7H), 3.42 (t, J= 5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (t, J=5.6, 2H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.61 MHz); 151.560, 145.086, 133.004, 132.362, 129.847, 129.723, 128.534, 128.359, 121.199, 120.654, 81.243, 41.761, 40.580, 28.352, 28.134, 25.290, 21.710, 21.134, 20.828; HRMS m/z: C₁₇H₂₇N₂O₅S之[M + NH₄]⁺計算值371.1635; 實驗值371.1632。

反應S-4：合成5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



【0170】在反應器中裝入甲苯磺酸酯中間體(5-(甲苯磺醯基氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(甲苯磺醯基氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯，112 g，317 mmol，1.00當量)及THF (884 mL)。將混合物之溫度調節至20℃且添加硼酸衍生物(80.0 g，332 mmol，1.05當量)，接著添加磷酸鉀水溶液(30%，571 g)。添加XPhos (680 mg，0.005當量)且將反應混合物藉由五個真空/氮氣沖洗循環來去氧。添加乙酸鉍(224 mg，0.004當量)，接著另外真空/氮氣沖洗循環。將混合物攪拌且保持在65℃ 10小時。在調節溫度至25℃之後，分離各相，且在真空下將有機相濃縮至約250 mL，接著添加DCM (1050 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌約2小時且隨後經由助濾劑矽藻土過濾。用水洗滌濾液兩次。用活性炭(18 g)處理有機相。將混合物在25℃下攪拌2小時且經由矽藻土過濾，獲得澄清溶液。將溶液在減壓下濃縮至約300 mL (內部溫度<50℃)。添加2-Me THF(440 mL)且將混合物減壓濃縮((內部溫度<50℃)。添加正庚烷(1450 mL)且將混合物在45℃下且隨後在約15℃下攪拌約2小時。藉由過濾分離產物且用2-MeTHF/正庚烷(1:3 v/v)之混合物、隨後正庚烷洗滌濾餅。將濕產物在40至60℃下在真空下乾燥，得到92 g (86.2%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.20 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.33 (mm, 8H), 6.19 (br s, 0.13H), 4.23 (br s, 0.27H), 3.58 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.55 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 第 72 頁(發明說明書))

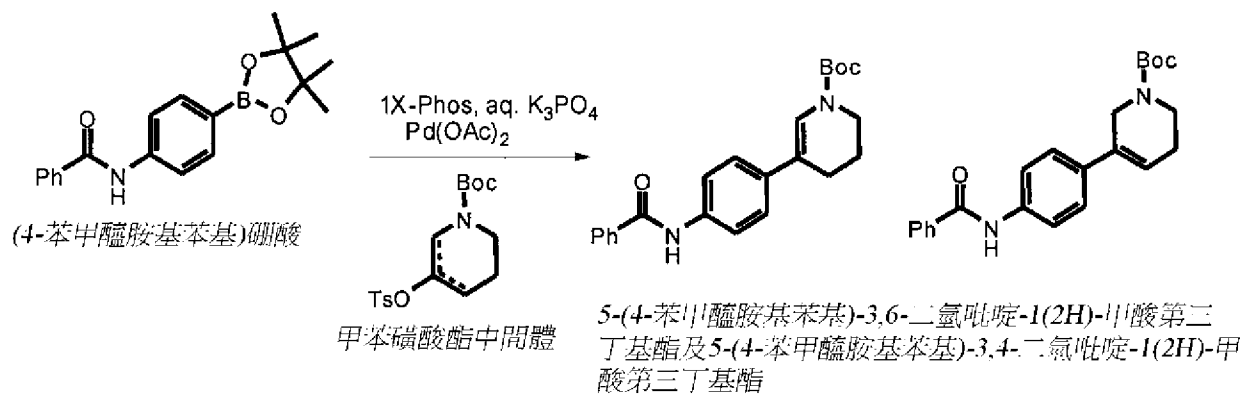
100.61 MHz); 165.822, 165.742, 155.024, 152.960, 152.443, 136.081, 135.046, 131.735, 128.717, 127.076, 125.560, 124.867, 124.0634, 122.847, 122.505, 120.383, 120.281, 115.818, 81.054, 80.893, 42.293, 41.265, 28.527, 28.367, 24.174, 23.788, 21.710; HRMS m/z: C₂₃H₂₇N₂O₃之[M + H]⁺計算值379.2016; 實驗值379.2016。

【0171】 此外，測試幾種不同鹼、溶劑及配位體(例如膦配位體)且結果顯示如下：

產率%	鹼	溶劑	配位體
88.4	Cs ₂ CO ₃	N,N-二甲基甲醯胺(DMF)	X-Phos
87.2	K ₃ PO ₄	DMF	X-Phos
86.9	Cs ₂ CO ₃	第三丁醇	X-Phos
86.2	Cs ₂ CO ₃	DMF	xantphos
85.9	K ₃ PO ₄	DMF	Davephos
85.9	K ₃ PO ₄	第三丁醇	Davephos
84.9	K ₃ PO ₄	二甲氧基乙烷(DME)	Davephos
83.5	K ₃ PO ₄	第三丁醇	X-Phos
82.1	K ₃ PO ₄	DME	X-Phos
81.2	K ₃ PO ₄	DME	JohnPhos
81.2	Cs ₂ CO ₃	DME	Davephos
80.2	Cs ₂ CO ₃	乙腈	xantphos

注意：
1)產率%=100×產物/(LC痕量中之所有主要峰)，LC面積百分比
2) 5 mg 甲苯磺酸酯，硼酸比甲苯磺酸酯1.3:1，4 mol% Pd(OAc)₂，對於xantphos，配位體/Pd=1.25，對於X-Phos為2.0，相對於硼酸2.0當量之鹼，200 μL溶劑，90°C 18小時。
3)溶劑含有25%水

反應S-4a：合成5-(4- 苯甲醯胺基苯基)-3,6- 二氫吡啶-1(2H)- 甲酸第三丁基酯及5-(4- 苯甲醯胺基苯基)-3,4- 二氫吡啶-1(2H)- 甲酸第三丁基酯



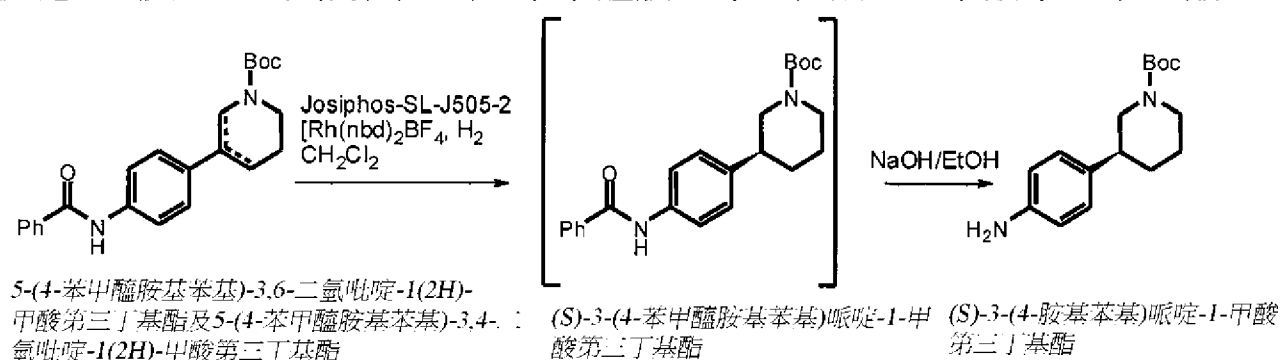
【0172】 在反應器中裝入THF (639 mL)及甲苯磺酸酯中間體(5-(甲苯磺醯基氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(甲苯磺醯基氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯)(100 g, 284 mmol, 1.00當量)及四甲基乙二醇甲硼烷中間體(96 g, 297 mmol, 1.05當量)。攪拌混合物且將溫度調節至20℃。新鮮製備磷酸鉀(192 g)於水(360 mL)中之溶液且逐滴添加。添加XPhos (640 mg, 0.005當量)且將反應混合物藉由真空/氮氣沖洗循環來去氧。添加乙酸鈮(250 mg, 0.004當量)，接著進行另外真空/氮氣沖洗循環。將混合物加熱至65℃且保持在此溫度下10小時。將溫度調節至25℃且分離各相。將有機相在真空下濃縮至約300 mL接著添加DCM (1011 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌約2小時且隨後經由助濾劑(矽藻土)過濾。用水洗滌濾液兩次。將有機相在25℃下用活性炭(15 g)處理2小時且裝入助濾劑矽藻土。過濾混合物且用DCM洗滌濾餅。將溶液在約50℃下減壓濃縮。添加2-Me-THF (550 mL)且將混合物在約50℃在減壓下濃縮至350 mL。在45℃下添加正庚烷(850 mL)。將混合物在45℃下攪拌2小時且歷時4至6小時冷卻至15℃。藉由過濾分離產物且用2-MeTHF/正庚烷(1:3 v/v, 200 g)之混合物洗滌濾餅，接著用正庚烷(300 g)洗滌。將濕產物在40至60℃下在真空下乾燥，得到98.8 g (91%)。表徵參見上文資料。

反應S-5 (視情況選用之)：5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯之純化

【0173】 向反應器中裝入粗不飽和苯胺衍生物(5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,4-二

氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯，100 g)，接著裝入乙腈(ACN，316 g)。將混合物在75℃下攪拌一小時，接著添加乙腈(143 mL)。在75℃下緩慢添加水(291 g)。將混合物在75℃下攪拌2小時且隨後歷時6小時緩慢冷卻至4℃，且保持在4℃下另外5小時。藉由過濾分離產物且用乙腈:水(2:1，75 g)，接著用水(100 g)洗滌濾餅。將濕濾餅在45℃下在真空下乾燥48小時，得到純化產物(96.0 g，96%)。

反應S-6及S-7：合成(S)-3-(4-苯甲醯胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯

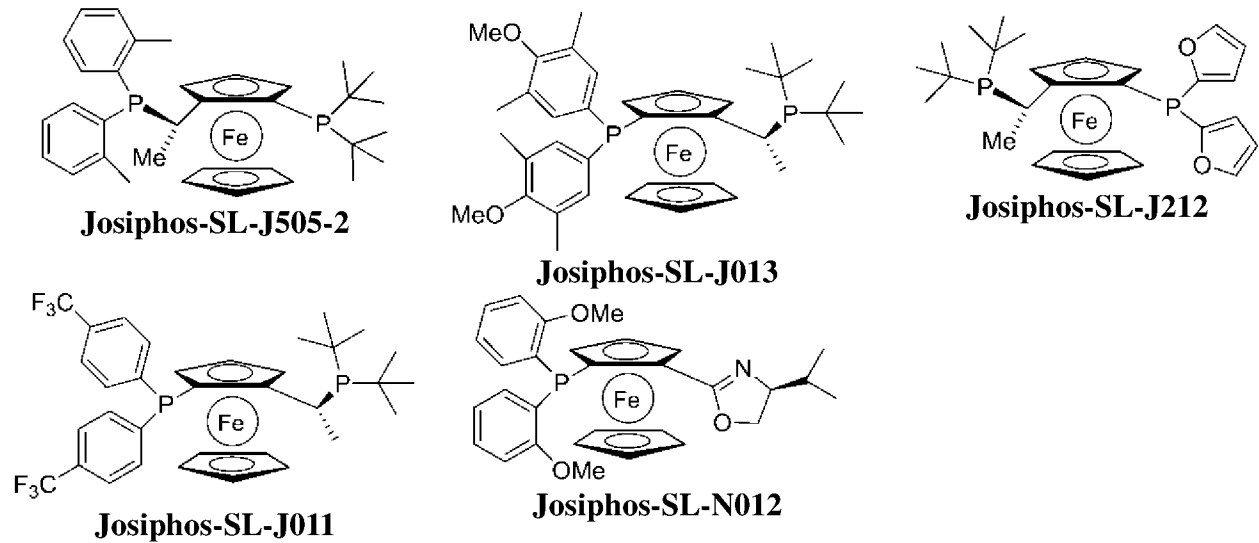


【0174】在氫化反應器中裝入不飽和苯胺(5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及5-(4-苯甲醯胺基苯基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯，100 g)、Josiphos-SL-J505-2 (770 mg)、Rh(nbd)₂BF₄催化劑(500 mg)及DCM (320 g)。將混合物藉由連續真空/氫氣回填循環脫氣。藉由連續真空/氫氣加壓至1.55 MPa (224 psi)循環使混合物飽和有氫氣。將混合物之溫度加熱至40℃且在1.55 MPa (224 psi)氫氣壓力下攪拌混合物19小時。將混合物冷卻至20℃，藉由五個連續真空/氫氣回填循環脫氣。若反應不完全，則進行另一氫化循環。反應完成時，添加DCM (231 g)且過濾混合物以移除催化劑。用DCM (58 g)沖洗濾餅且將濾液在約55℃下在真空中濃縮至210。添加乙醇(350 mL)且將混合物在約55℃下在真空下濃縮至420 mL且重複另外兩次。連同水性氫氧化鈉(30%，347 g)一起添加乙醇(115 mL)。在80℃下加熱混合物直至反應完

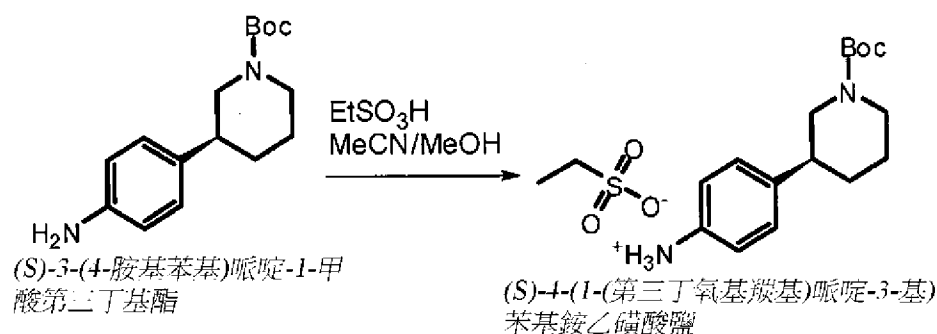
成。將混合物冷卻至15℃且添加水(996 g)。將混合物在15℃下攪拌1.5小時且藉由過濾分離產物。用水洗滌濾餅且將濕濾餅在50℃下在真空下乾燥，得到產物(71 g，96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 7.02 (d, J=8 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8 Hz, 2H), 4.135 (br s, 2H), 3.601 (s, 2H), 2.69-2.557 (m, 3H), 1.74, (m, 1H), 1.611 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.529 (s, 9H).; ¹³C NMR (CDCl₃, 100.61 MHz); 154.892, 144.947, 133.667, 127.893, 115.206, 51.017, 44.243, 43.861, 41.703, 31.947, 28.710, 28.520, 25.611; HRMS m/z: C₁₂H₁₇N₂O₂之[M +H]⁺計算值221.1285；實驗值221.1282。

【0175】 此外，測試了另外幾種對掌性配位體及溶劑且結果顯示如下：

項目	配位體	溶劑	轉化率(%)	EE (%)
1	Josphos-SL-J505-2	CH ₂ Cl ₂	> 99	79
2	Josphos-SL-J013	Me-THF	12	73
3	Josphos-SL-J212	Me-THF	36	82
4	Josphos-SL-J011	Me-THF	< 5	未偵測到
5	Josphos-SL-N012	MeOH	90	60

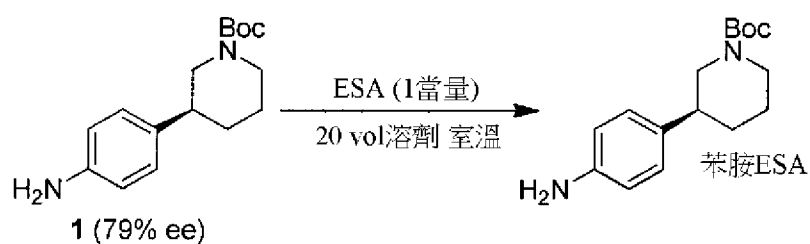


反應S-8：合成(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯基銨乙磺酸鹽



【0176】 在反應器中裝入(S)-3-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(100 g, 362 mmol, 1.0當量)及乙腈(959 g)。將溫度調節至25℃且添加微晶纖維素(10 g)。攪拌反應混合物1.5小時且過濾。用乙腈(489 g)沖洗濾餅。將濾液冷卻至0℃且添加甲醇(126 g)。製備於乙腈(87 g)中之乙磺酸(42.6 g, 1.07當量)溶液。在0℃下將一部分此溶液(20%)添加至反應混合物中。添加苯胺乙磺酸鹽(260 mg)晶種。將所得混合物在約20℃下攪拌2小時，接著在0℃下歷時13小時減慢添加剩餘之乙磺酸鹽溶液(106.08 g)。將混合物在0℃下攪拌8小時且藉由過濾分離結晶產物。用甲醇與乙腈(4%)之混合物，隨後用乙腈洗滌濾餅。將濕濾餅在20℃下在真空下乾燥20小時，獲得呈灰白色固體之產物(108.5 g, 77.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); 9.90 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.106 (t, J=7 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 154.324, 143.759, 131.021, 128.826, 123.452, 79.172, 45.654, 41.936, 31.670, 28.556, 25.450, 25.363, 10.299; HRMS m/z: C₁₂H₁₇N₂O₂之[M+H]⁺計算值221.1285; 實驗值221.1282。

【0177】 此外，由4種不同溶劑系統製備ESA鹽能夠將 ee 升級至85%-98% ee 範圍內。結果顯示如下：



- 2: 溶劑=MeCN (85% cc, 產率89%)
- 3: 溶劑=7.5% MeOH/MeCN (95% ee, 產率70%)
- 4: 溶劑=10% MeOH/MeCN (95% ee, 產率56%)
- 5: 溶劑=40% MeOH/MeCN (98% ee, 產率51%)

表1 在室溫下伴隨有ee升級之ESA鹽形成

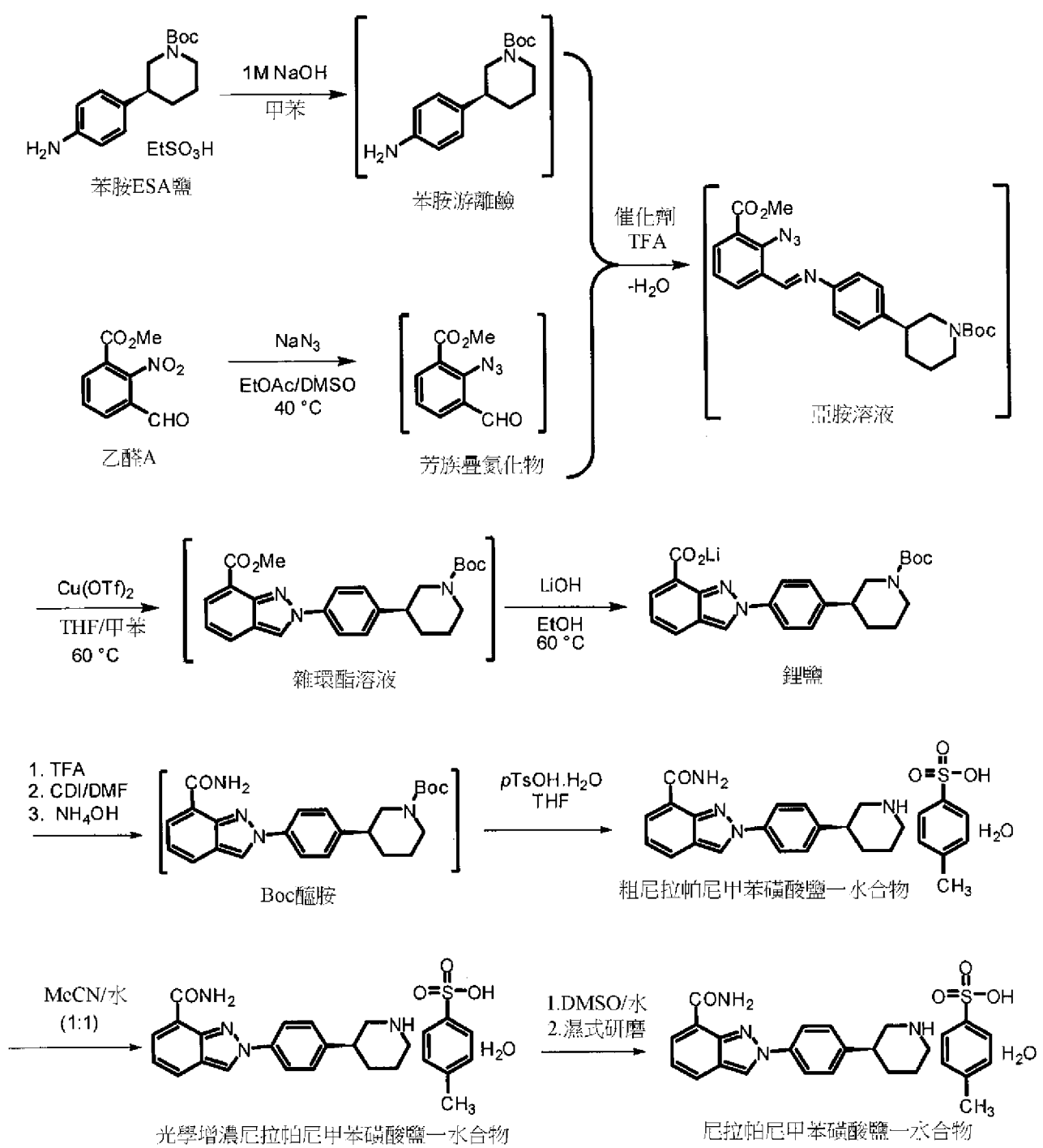
溶劑	時間(h)	體積 (mL/g)	SM ee (%)	分離的固 體ee (%)	分離的回收 產率(%)
MeCN	0.5 ^b	14.3 ^a	79	85	89
7.5% MeOH/MeCN	1 ^b	15.4 ^a	79	94.5	68
7.5% MeOH/MeCN	19 ^b	15.4 ^a	79	95.5	72
10% MeOH/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	95	56
40% DCM/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	98	51

^a相對於鹽之體積(相對於游離鹼20體積)

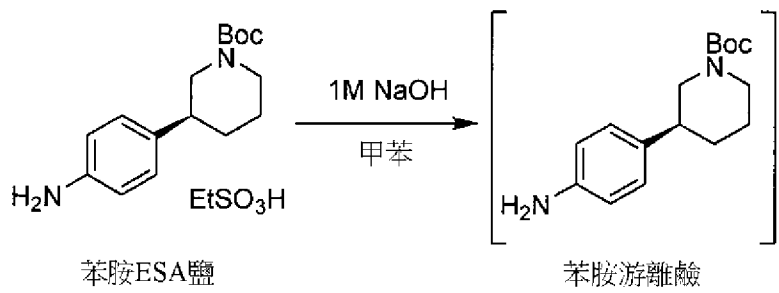
^b指示鹽形成完成之後之漿液時間

實例3-合成尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物

【0178】 實例3描述化合物尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之合成(亦參見圖3)：



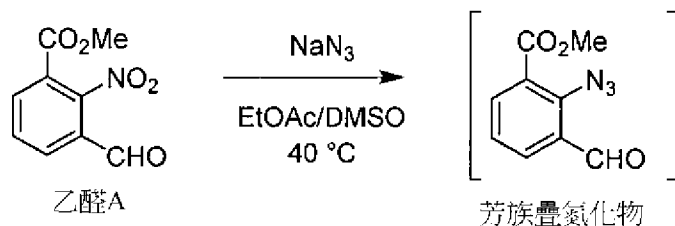
合成(S)-3-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(苯胺游離鹼)



【0179】 向冷卻的(15℃)於甲苯(2730 g)中之苯胺ESA鹽(210 g ,

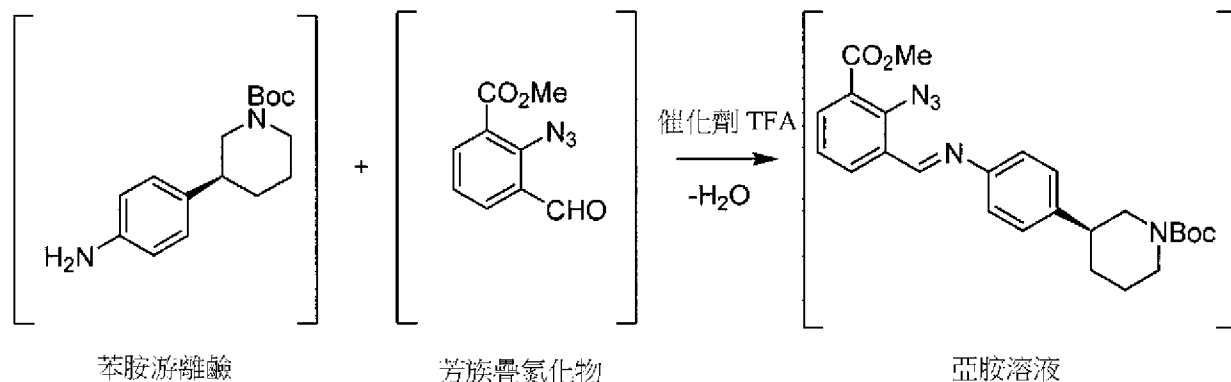
541 mmol)之懸浮液中緩慢添加水性氫氧化鈉(1N, 649 mL, 675 g, 1.2 當量, 3.13X)。將混合物攪拌1小時且使各層靜置。分離各相且將有機相升溫至23°C且用水(730 mL, 通常3次)洗滌直至水相之pH在7與8之間。獲得淡黃色溶液(約2830 g), 提供苯胺游離鹼之接近定量產率。

合成2-疊氮基-3-甲酯基苯甲酸甲酯(芳族疊氮化物)



【0180】 將於DMSO (440 g)中之疊氮化鈉之混合物(32.6 g, 1.05 當量)在約25°C下攪拌20分鐘, 接著添加乙酸乙酯(450 g)及3-甲酯基-2-硝基苯甲酸甲酯(醛A, 100 g, 1.0當量)。將混合物加熱至40°C且在氮氣沖洗下攪拌約3小時。隨後在35°C下向經攪拌的混合物中添加乙酸乙酯(450 g)及水(500 g)。分離各相且在35°C下用乙酸乙酯(450 g)萃取下層(水相)。將合併之有機相在20°C下用水洗滌, 得到作為於乙酸乙酯中之溶液的產物。

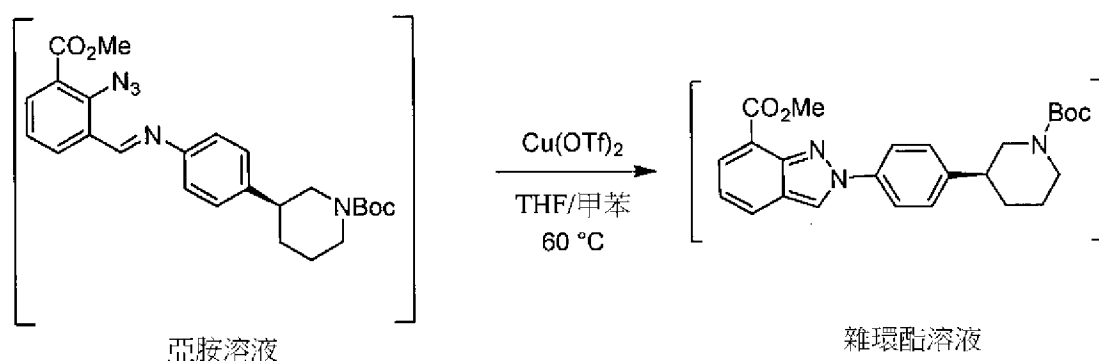
合成(S,E)-3-(4-((2-疊氮基-3-(甲氧羰基)苯亞甲基)胺基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(亞胺)



【0181】 向上文所製備之於乙酸乙酯中之芳族疊氮化物溶液中添加

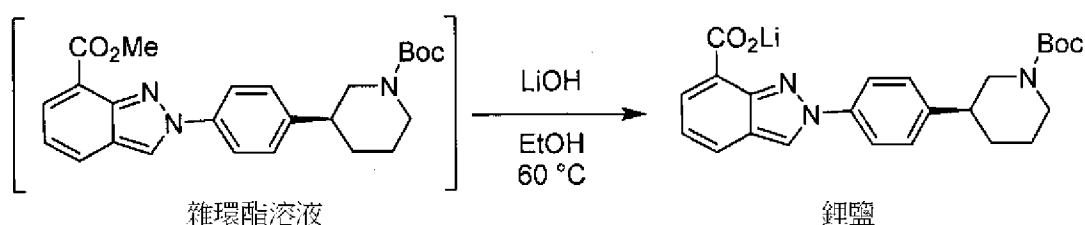
在前一步驟中製備之98%之苯胺游離鹼甲苯溶液(按重量計97%之溶液)。將混合物45°C下在真空下濃縮至約2 L。將混合物冷卻至室溫，且添加三氟乙酸(55 mg，0.001當量)。在在約50°C下在真空下濃縮至約1 L之前將混合物在室溫下攪拌約一小時。冷卻至室溫後，溶液直接用於下一步驟。

合成(S)-2-(4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基)-2H-吲唑-7-甲酸甲酯(雜環酯)



【0182】 在60°C下向經攪拌的於THF (1.78 L)中之三氟甲磺酸銅(II)(900 mg，0.005當量)之懸浮液中歷時4小時逐滴添加上文所製備之亞胺之溶液。在添加完成之後，將混合物在60°C下攪拌約3小時且隨後冷卻至室溫。藉由添加乙醇(1L)且在50°C下在真空下濃縮至約0.8 L來將溶劑更換為乙醇。將此重複三次以獲得雜環酯溶液之乙醇溶液。此溶液直接用於下一步驟。

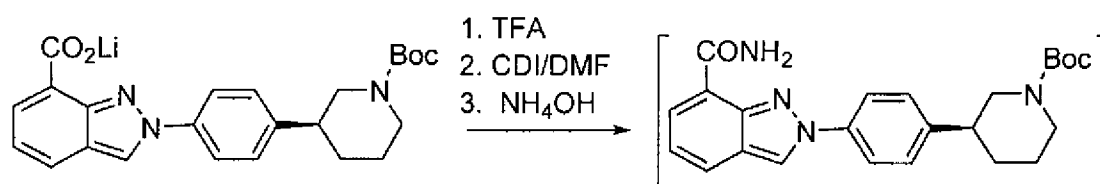
合成(S)-2-(4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)苯基)-2H-吲唑-7-甲酸鋰(鋰鹽)



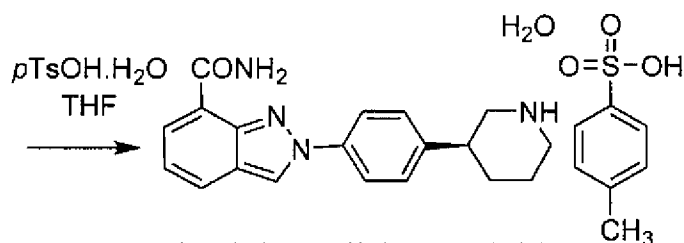
【0183】 將經攪拌的於乙醇(560 mL)中之氫氧化鋰單一水合物(22.4 g，1.2當量)之懸浮液加熱至60°C。歷時4小時逐滴添加於乙醇中之雜環酯

之溶液(約0.8 L，上文所製備之)同時保持溫度在60℃。將混合物在60℃下攪拌約2小時直至反應完成。將混合物冷卻至約10℃且藉由在約50℃下真空蒸餾濃縮至1.2 L。將溫度調節至65℃且在65℃下向經攪拌之混合物中歷時8小時緩慢添加正庚烷(820 mL)。將混合物冷卻至23℃且隨後在室溫下攪拌約8小時。藉由過濾分離所得固體且用乙醇/正庚烷(1:1 V:V)之混合物，接著用正庚烷洗滌。將濕產物在約50℃下在真空下乾燥，得到176 g 鋰鹽(86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 7.79 (d, J=8.0, 1 H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J=8.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.97 (br d, J=12, 1 H), 2.78 (br s, 2H), 2.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 167.85, 154.35, 148.51, 144.13, 138.48, 130.43, 128.45, 124.05, 122.77, 122.51, 122.32, 79.19, 41.98, 31.68, 28.59, 25.49; HRMS m/z: C₂₄H₂₈N₃O₄之[M + H]⁺計算值422.2074; 實驗值422.2068。

合成(S)-3-(4-(7-胺甲醯基-2H-吡啶-2-基)苯基)哌啶-1-鎗4-甲基苯磺酸鹽一水合物(尼拉帕尼甲磺酸鹽一水合物)



鋰鹽

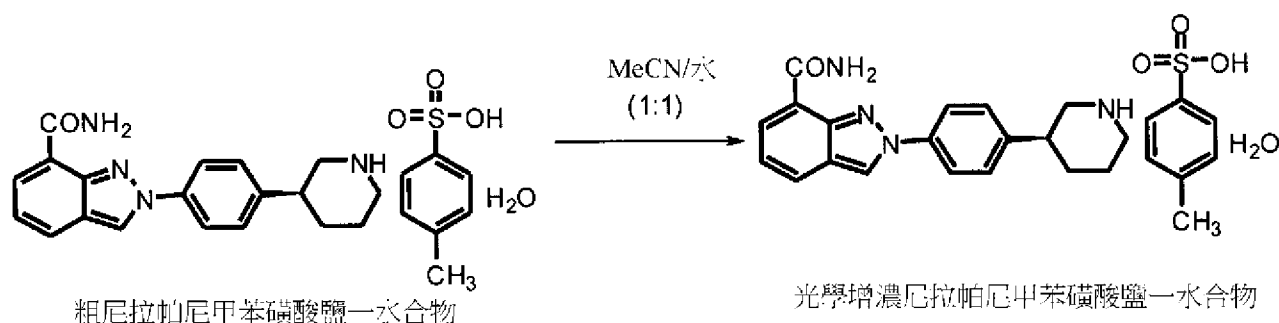


粗尼拉帕尼甲磺酸鹽一水合物

【0184】 在0至10℃下向於無水DMF (420 mL)中之鋰鹽(100 g, 1.0

當量)之懸浮液中緩慢添加三氟乙酸(28.4 g, 1.06當量)。在0至10℃下將混合物攪拌30分鐘且分批裝入羰基二咪唑(CDI, 52.8 g, 1.39當量)。將混合物升溫至約17至27℃且將其攪拌約3至4小時。在反應完成之後,將批料冷卻至5至10℃且緩慢添加氫氧化銨水溶液(27.2 g, 約29 wt%, 且2.0當量)同時保持內部溫度在5℃與20℃之間。將混合物升溫至15至23℃且攪拌約30分鐘。添加水(995 g)接著添加乙酸乙酯(1332 g)。將混合物在15至25℃下攪拌至少30分鐘,且使其靜置。分離各層且視需要用氫氧化銨水溶液(140 mL, 約6%)洗滌有機相以自乙酸乙酯溶液移除任何殘餘Boc雜環酸。用5%鹽水(3×340 mL)洗滌有機層。藉由真空蒸餾將有機相濃縮至約640 mL。重複操作添加THF (845 g)且真空蒸餾至640 mL。將溶液之溫度冷卻至15至25℃,且添加對甲苯磺酸一水合物*p*TsOH.H₂O)(99.5 g, 2.23當量)。將混合物在室溫下攪拌約30分鐘且回流約14小時。在去Boc反應完成時,將混合物冷卻至17至27℃且添加水(89 g)。將混合物在約17至27℃下攪拌3至4小時且藉由過濾分離粗產物。用THF洗滌濾餅且在在≤35℃下真空下乾燥,獲得粗尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物(108 g, 91%)。

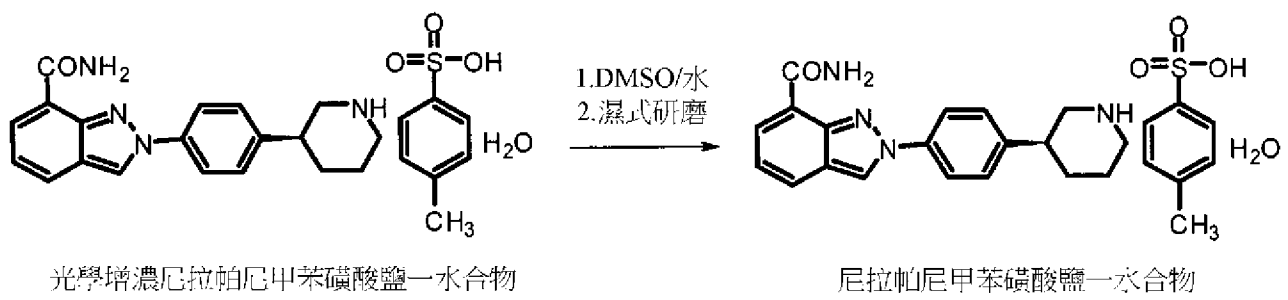
光學增濃



【0185】 向乙腈(1580 g)與水(2000 g)之混合物中添加粗尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物(100 g 活性對映異構體)。將混合物在18至26℃下攪

拌約3小時。經由含有活性碳之濾筒過濾混合物。藉由在約45℃下真空蒸餾來將濾過物濃縮至1.340 mL。將混合物冷卻至15至25℃且保持1小時。藉由過濾分離產物且用水洗滌濾餅。將產物在約45℃下在真空下乾燥幾小時，得到90 g (87%)光學增濃尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物。

物理形式/粒度調節



【0186】 向反應器中裝入水(8.0 L)且將溫度調節至20至30℃。向第二反應器中裝入光學增濃尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物(1.00 kg)，接著裝入DMSO (4.39 kg)。攪拌混合物且加熱至28至38℃且攪拌直至所有固體均溶解。隨後將此溶液濾波至第一反應器中之水中，同時保持結晶器反應器之溫度在20至30℃。將混合物攪拌1至2小時。視情況，必要時可將所得混合物經由濕式碾磨機轉移至另一反應器中以降低粒度。將混合物攪拌且加熱，且隨後緩慢冷卻。必要時，可重複此溫度循環(退火)。藉由過濾分離最終產物且用水洗滌濾餅。將濕濾餅在約45℃下在真空下乾燥，獲得0.9 kg (90%)尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.97 (s, 1H), 8.15 (dd, J=0.9,7.1, 2H), 8.04 (d, J=8.6, 2H), 8.01 (dd, J=0.9, 8.4, 2H), 7.72 (d, J = 8.1, 2H), 7.51 (d, J =7.9,2H), 7.27 (dd, J=7.1, 8.4, 2H), 7.22 (d, J=7.7, 4H), 3.49-3.44 (om, 2H), 3.19-3.06 (om, 2H), 3.11 (om, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.09 (om, 2H), 1.94-1.87 (om, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz,CD₃OD), 169.6, 148.0, 143.6, 143.0, 141.8, 140.4, 131.7, 129.9, 129.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.1, 123.1, 122.3, 第 84 頁(發明說明書)

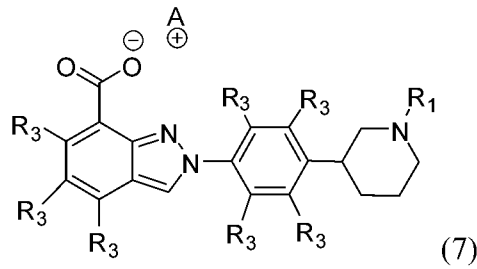
121.9, 50.1, 45.1, 41.0, 30.8, 23.9, 21.3; HRMS 觀測得 $m/z = 321.1717$ (計算得 m/z 321.1710)。

【0187】 儘管已經在本文中展示且描述本發明之較佳實施例，但對熟習此項技術者而言很明顯此等實施例僅例示性提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現應能夠想到諸多變化、改變及替代。應理解，本文中所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍定義本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

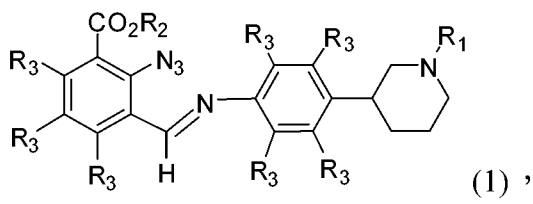
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

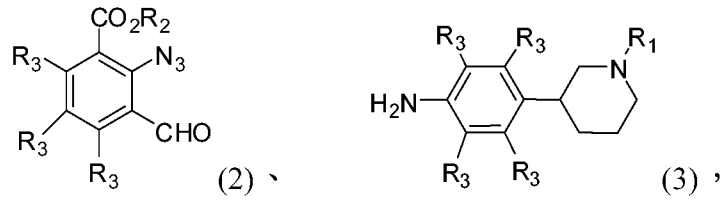
一種用於製備式(7)之鹽之方法，其包含：



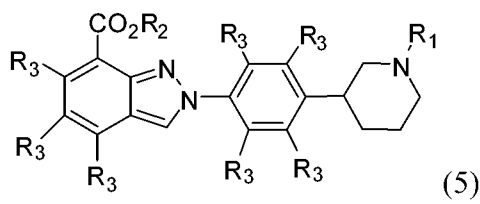
(a)製備式(1)之化合物或其鹽，其包含：



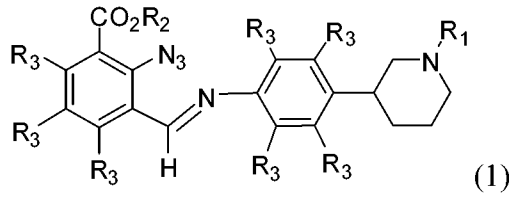
使式(2)之化合物或其鹽與式(3)之化合物或其鹽接觸，



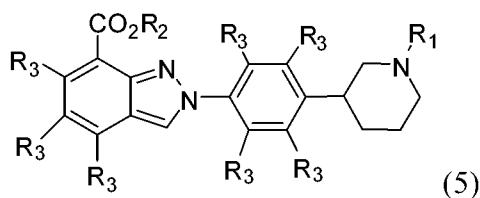
(b)製備式(5)之化合物或其鹽，其包含：



使該式(1)之化合物或其鹽與催化劑接觸，



(c)使該式(5)之化合物或其鹽與金屬氫氧化物接觸，



其中：

R_1 為H或胺保護基；

R_2 為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；

各 R_3 獨立地為H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基或芳基；且

A為陽離子。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中步驟(a)中之該接觸係在三氟乙酸(TFA)存在下進行。

【請求項3】

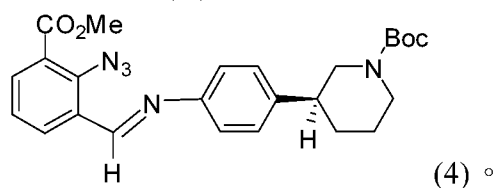
如請求項1或2之方法，其中 R_1 為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。

【請求項4】

如請求項1或2之方法，其中 R_1 為第三丁氧基羰基(Boc)。

【請求項5】

如請求項1之方法，其中該式(1)之化合物具有式(4)之結構：



【請求項6】

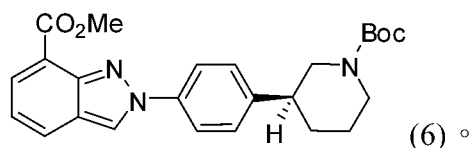
如請求項1之方法，其中步驟(b)中之該催化劑為三氟甲磺酸銅(II)(Cu(OTf)₂)。

【請求項7】

如請求項1之方法，其中步驟(b)中之該接觸在四氫呋喃(THF)存在下進行。

【請求項8】

如請求項1之方法，其中步驟(b)之該式(5)之化合物具有式(6)之結構：



【請求項9】

如請求項1之方法，其中步驟(c)中之該陽離子為金屬陽離子。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該金屬陽離子為鹼金屬陽離子。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該鹼金屬陽離子為鋰陽離子。

【請求項12】

如請求項1或9至11中任一項之方法，其中R₁為胺保護基。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、羧基苯甲基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、2-萘基甲基醚(Nap)、甲苯磺醯基(Ts)

或氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該胺保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。

【請求項15】

如請求項1或2之方法，其中 R_2 為 C_{1-10} 烷基。

【請求項16】

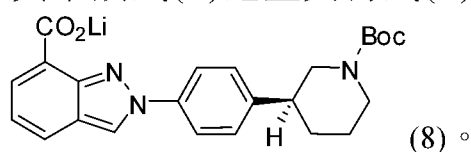
如請求項15之方法，其中 R_2 為甲基。

【請求項17】

如請求項1或2之方法，其中各 R_3 為H。

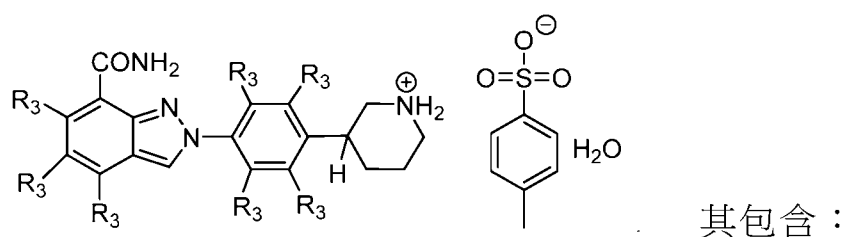
【請求項18】

如請求項17之方法，其中該式(7)之鹽具有式(8)之結構：

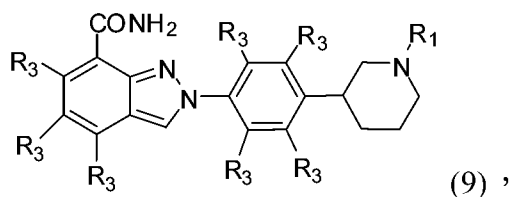


【請求項19】

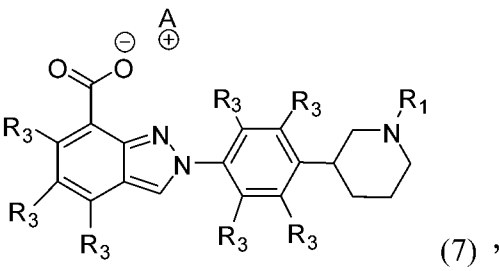
如請求項1之方法，其進一步包含製備具有下示結構之水合鹽：



(a) 製備製備式(9)之化合物或其鹽之方法，其包含：

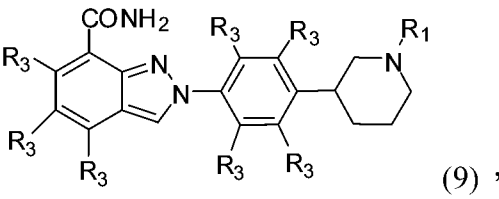


在酸存在下使式(7)之鹽與偶合劑及氫氧化銨接觸，



及

(b) 使式(9)之化合物或其鹽與對甲苯磺酸一水合物(*p*TSA·H₂O)接觸，



其中：

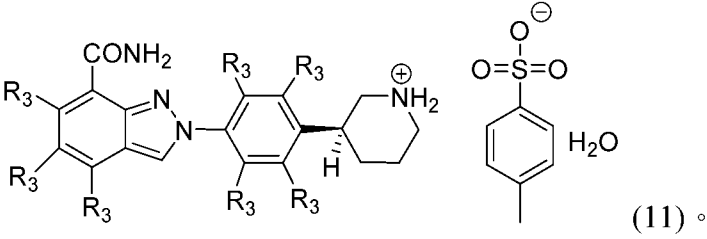
R₁為H或胺保護基；

各R₃獨立地為H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基或芳基；且

A為陽離子。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該水合鹽具有式(11)之結構：

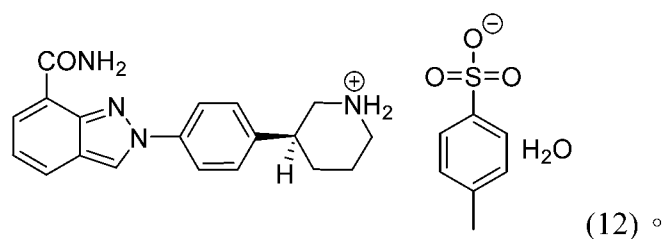


【請求項21】

如請求項19或20之方法，其中各R₃為H。

【請求項22】

如請求項20之方法，其中該式(11)之鹽具有式(12)之結構：



【請求項23】

如請求項22之方法，其進一步包含製備式(12)之對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物，其包含：

(a) 使包含(R)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物及(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之混合物與水及第一有機溶劑接觸；

(b) 藉由過濾自該混合物分離出(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物以形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物；及

(c) 使對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物與第二有機溶劑、水或其任何組合接觸形成對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。

【請求項24】

如請求項23之方法，其進一步包含濕式研磨對映異構性增濃(S)-尼拉帕尼甲苯磺酸鹽一水合物之結晶形式。

【請求項25】

如請求項23或24之方法，其中該第一有機溶劑為乙腈。

【請求項26】

如請求項23或24之方法，其中該接觸使用200:1至1:200之水對第一有機溶劑之比率(v/v)。

【請求項27】

如請求項23或24之方法，其中該接觸使用5:1至1:5之水對第一有機溶劑之比率(v/v)。

【請求項28】

如請求項23或24之方法，其中該第二有機溶劑為二甲亞砜(DMSO)。

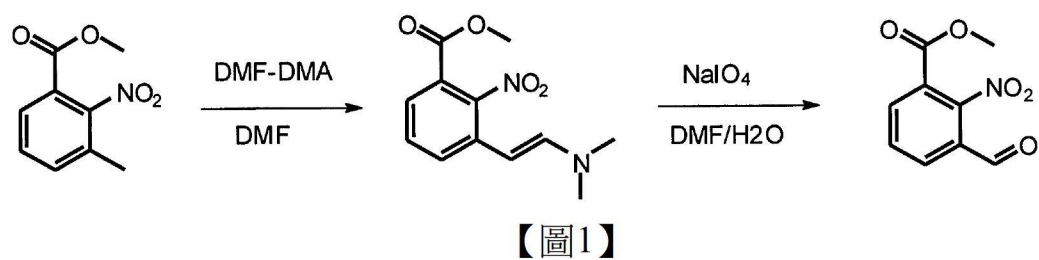
【請求項29】

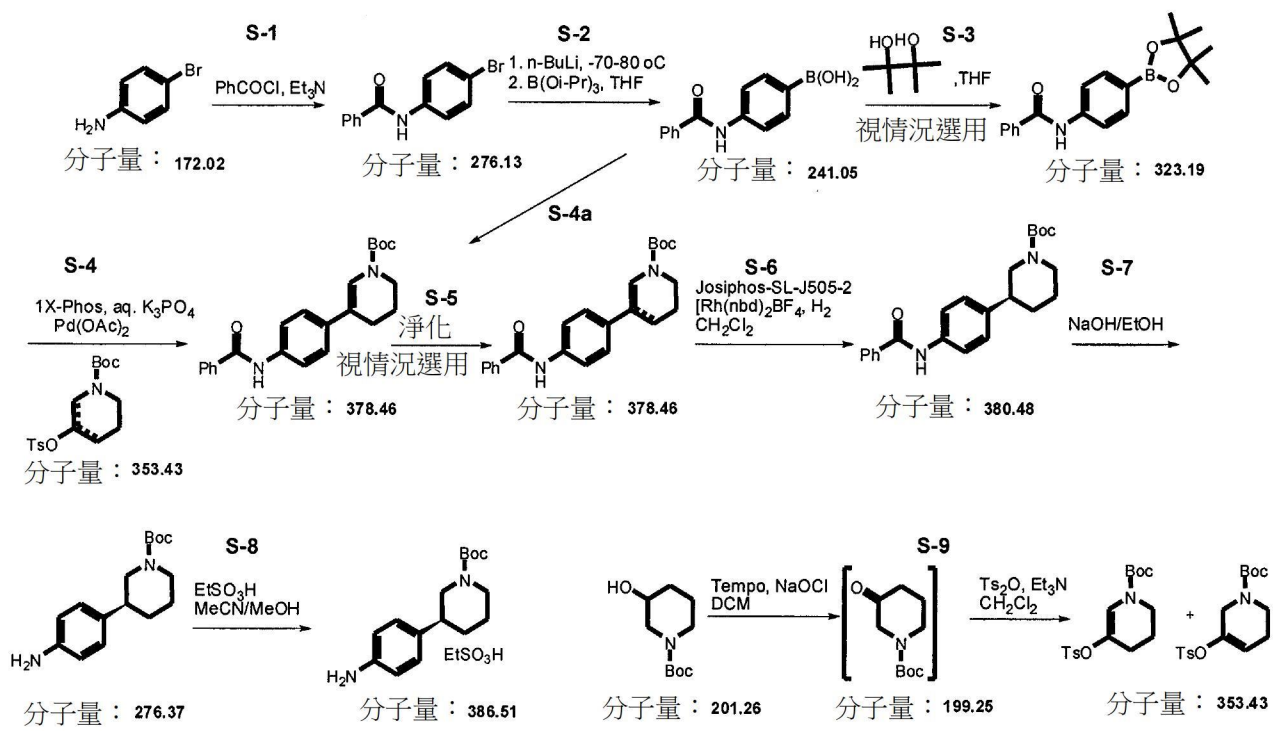
如請求項23或24之方法，其中該接觸使用200:1至1:200之水對第二有機溶劑之比率(v/v)。

【請求項30】

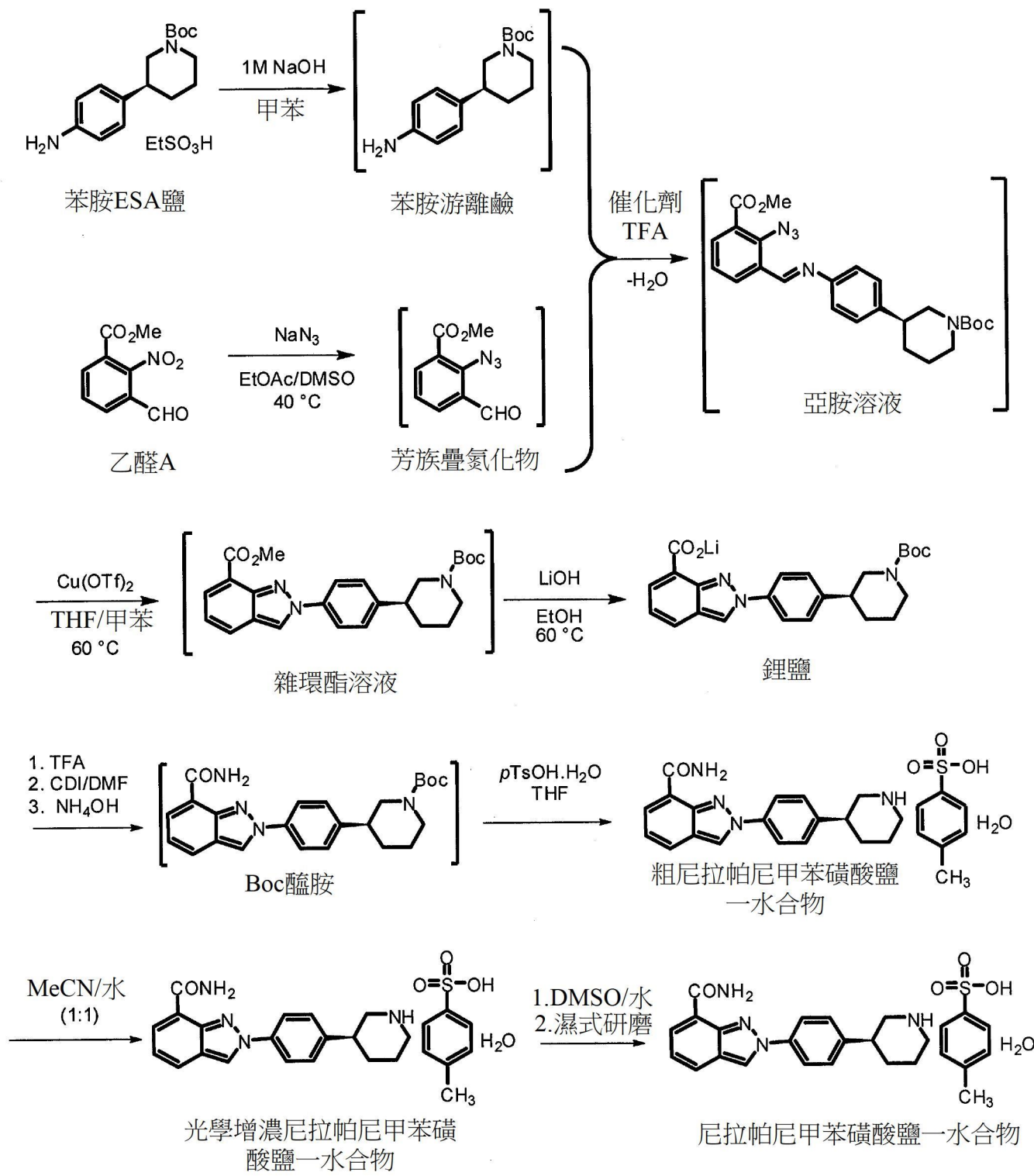
如請求項23或24之方法，其中該接觸使用5:1至1:5之水對第二有機溶劑之比率(v/v)。

【發明圖式】





【圖2】



【圖3】