(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2017 年 7 月 6 日 (06.07.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/114461 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 231/08* (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/113000

(22) 国际申请日: 2016 年 12 月 29 日 (29.12.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201511028724.8 2015 年 12 月 31 日 (31.12.2015) CN

(71) 申请人: **正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: **张喜全 (ZHANG, Xiquan)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **张爱明 (ZHANG, Aiming)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **周舟 (ZHOU, Zhou)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **杨雷雷 (YANG, Leilei)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **姚华东 (YAO, Huadong)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **朱雪焱 (ZHU, Xueyan)**; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **王胡博 (WANG, Hubo)**; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(74) 代理人: **北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED)**; 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (CN)。

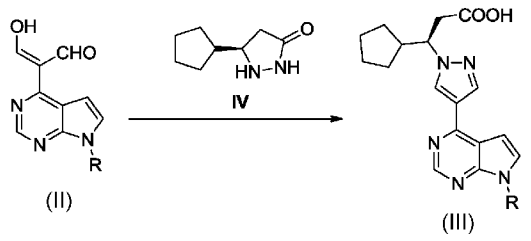
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) **Title**: SYNTHESIS PROCESS OF RUXOLITINIB

(54) **发明名称** : 一种芦可替尼的合成工艺



(57) **Abstract**: The present application falls within the field of drug synthesis, and in particular, the present application relates to a method for preparing ruxolitinib, and a method for preparing the intermediate and relevant intermediates used. The method comprises reacting a compound of formula II with a compound of formula IV or a salt thereof to obtain a compound of formula III, and then subjecting the compound of formula III to an acyl halogenation reaction, an amidation reaction, and a reaction dehydrating an amide to form a cyano group or removing the protecting group to prepare ruxolitinib. The method has the characteristics of brief steps, a high stereoselectivity, a high utilization ratio of atoms, mild reaction conditions and convenient post treatment. The method avoids using expensive asymmetric reaction catalysts, and is suitable for industrial production.

(57) **摘要**: 本申请属于药物合成领域，具体而言，本申请涉及芦可替尼的制备方法、所用中间体及相关中间体的制备方法。该方法包括式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，之后式 III 化合物经酰卤化反应、酰胺化反应、酰胺脱水生成氰基或脱除保护基的反应制备得到芦可替尼。该方法具有步骤简短、高立体选择性、原子利用率高、反应条件温和、后处理简便的特点，避免使用价格昂贵的不对称反应催化剂，适合工业化生产。

WO 2017/114461 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种芦可替尼的合成工艺

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2015 年 12 月 31 日向中国国家知识产权局提交的第 201511028724.8 号中国专利申请的优先权和权益，所述专利申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

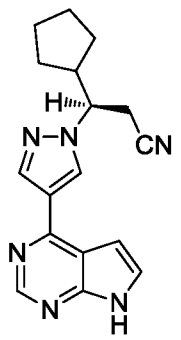
技术领域

本申请属于药物合成领域，具体而言，本申请涉及一种芦可替尼的制备方法、所用中间体及相关中间体的制备方法。

背景技术

芦可替尼（Ruxolitinib）是由 Incyte 公司和 Novartis 公司合作开发的一种选择性 JAK1/JAK2 酪氨酸激酶抑制剂，2011 年 11 月被美国 FDA 批准为首个用于治疗骨髓纤维化的药物（商品名为 Jakafi），适应症为中间或高危骨髓纤维化，包括原发性骨髓纤维化、继发性红细胞增多症骨髓纤维化、原发性血小板增多症骨髓纤维化；2014 年 12 月，FDA 批准新增适应症为对氨基脲应答不足或不能耐受的真性红细胞增多症。2012 年 8 月获欧盟批准上市（商品名为 Jakavi）；2014 年 7 月获日本批准上市。

芦可替尼的化学名称为(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈，其结构式如式 I 所示：



I

WO2007070514、WO2010039939、WO2010116282、US20090181959 和 Org Lett, 2009, 10(9): 1999-2002 分别公开了芦可替尼及相关中间体的制备方法，Drugs of the Future (2010), 35(6), 457-465 对上述公开的方法进行了综述，在该综述所公开的路线中，手性拆分接近成品步骤，

原子利用率较低，成本较高；且手性催化剂的结构较为复杂，催化剂用量较高。手性拆分产品的 *ee* 值不高，手性纯度只能达到约 90%，仍需要对其拆分或通过多步精制工艺才能得到药用价值的产品。

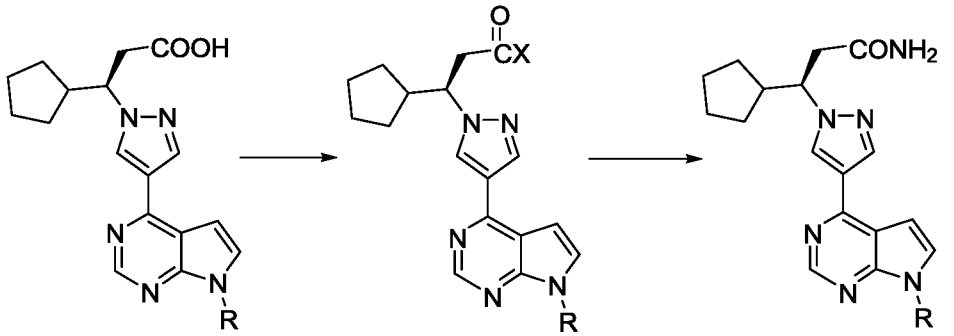
Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7149–7153 公开了另一种芦可替尼的制备方法，该方法中所使用的铑催化剂及其金属配体的用量较高，反应条件苛刻，从成本和操作方面考虑不利于规模化生产。

为了解决上述合成工艺的缺点，本申请旨在提供一种芦可替尼新的适于工业化生产的制备方法。

发明内容

一方面，本申请提供一种式 I 化合物芦可替尼的制备方法，其包括以下步骤：

步骤 4：将式 III 化合物转化为式 XI 化合物，然后将式 XI 化合物在氨基化试剂的存在下转化为式 XII 化合物，

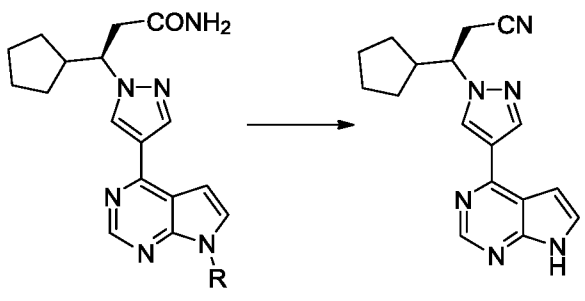


III XI XII ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基，X 选自 Cl 或 Br；以及

步骤 5-1：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

步骤 5-2：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱除氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



XII I 。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 III 化合物转化为式 XI 化合物所使用的试剂选自三氯化磷、五氯化磷、亚硫酰氯和草酰氯中的一种或多种的组合，优选草酰氯。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 III 化合物转化为式 XI 化合物所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯，乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选 NMP 或二氯甲烷或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物所使用的氨基化试剂选自氨水、液氨和氨气中的一种或多种的组合，优选氨水。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选二氯甲烷或四氢呋喃或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐和草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选二氯甲烷或 NMP 或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中式 XII 化合物与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优

选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请中，步骤 5-2 中式 XII 的酰胺基团转化为氰基和脱除氨基保护基 R 的顺序可以进行变换。例如，由式 XII 化合物（R=氨基保护基）制备芦可替尼时，可以先进行将酰胺基团转化为氰基的反应再进行脱除保护基 R 的反应，也可以先进行脱除保护基 R 的反应再进行将酰胺基团转化为氰基的反应，两者均在本申请的保护范围内。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐和草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯，优选二氯甲烷或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，其中式 XII 化合物（R=氨基保护基）与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应可以在酸性条件或碱性条件下进行。在酸性条件或碱性条件下，可以各自选择合适的催化剂和溶剂进行脱除保护基 R 的反应。

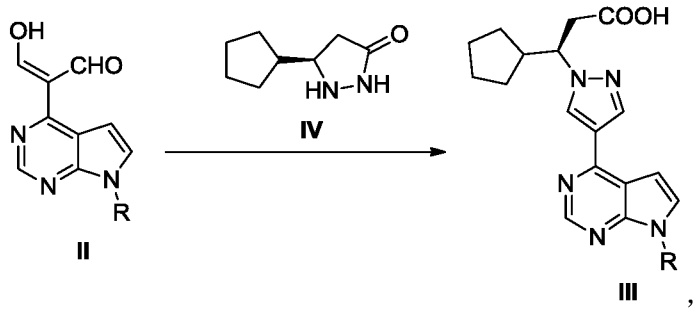
在本申请的部分实施方案中，在酸性条件下，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应所使用的催化剂选自三氟乙酸、三氟乙酸酐、四氟硼酸锂或三氟化硼-乙醚，优选三氟乙酸或三氟化硼-乙醚。

在本申请的部分实施方案中，在酸性条件下，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应所使用的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水、NMP、DMA 或 DMF，优选乙腈或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，在碱性条件下，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应所使用的催化剂选自碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠、水合肼或四丁基氟化铵，优选氢氧化锂或碳酸钾。

在本申请的部分实施方案中，在碱性条件下，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应所使用的溶剂选自乙醇、水、甲醇、四氢呋喃或异丙醇，优选水或四氢呋喃。

在本申请的部分实施方案中，本申请的式 I 化合物芦可替尼的制备方法可选地还包括步骤 3：式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，



其中，R 选自 H 或氨基保护基。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

本申请步骤 3 中所述的式 IV 化合物可以为游离碱或其盐。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中所述式 IV 化合物的盐可以选自手性盐或者非手性盐。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物，优选乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸，更优选酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲

酰酒石酸、D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，所述非手性盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，更优选盐酸盐或乙酸盐。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中所述式 II 化合物和式 IV 化合物或其盐的摩尔比为 1.0 : 1.0 ~ 5.0，优选 1.0 : 1.0 ~ 3.0，更优选 1.0 : 1.0 ~ 1.5，进一步优选 1.0 : 1.0 ~ 1.2。

本申请步骤 3 可以在酸性条件下、碱性条件下或者中性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 所述的反应在酸性条件下进行。

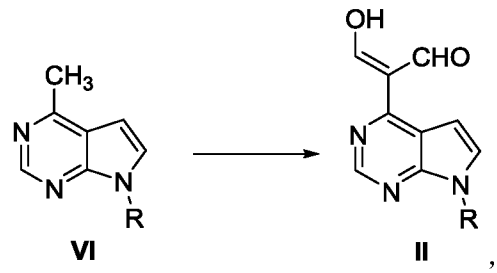
在本申请的部分实施方案中，步骤 3 的所述酸性条件通过加入酸性试剂提供，所述酸性试剂选自柠檬酸、富马酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、琥珀酸、乙酸、抗坏血酸、硫酸、盐酸或氢溴酸，或者它们的混合物，优选酒石酸、乙酸或盐酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 所述的反应在碱性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 的所述碱性条件通过加入碱性试剂提供，所述碱性试剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、三乙胺、二异丙基乙基胺或 DBU，或者它们的混合物，优选三乙胺、氢氧化钠或氢氧化钾。

本申请步骤 3 中所用溶剂选自乙酸、乙醇、甲醇、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、水、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和 N,N-二甲基乙酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选水、乙酸或乙醇或者上述三种溶剂中一种以上的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，本申请的式 I 化合物芦可替尼的制备方法可选地还包括步骤 2：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物：



VI II ,

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-

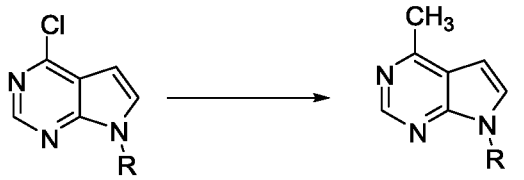
基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，所述氯化试剂选自草酰氯、三氯氧磷和氯化亚砜中的一种或任意两种以上的混合物，优选三氯氧磷。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，式 VI 化合物与氯化试剂的物质的量之比选自 1.0 : 2.0 ~ 6.0，优选 1.0 : 2.0 ~ 4.0，更优选 1.0 : 2.5 ~ 3.5。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，所使用的溶剂选自 1,4-二氧六环、二氯甲烷、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选 N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环或四氢呋喃或者它们中的一种以上的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，本申请的式 I 化合物芦可替尼的制备方法可选地还包括步骤 1：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物：



V VI ,

其中，R 如上所定义。

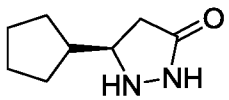
在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中的甲基化试剂选自甲基溴化镁、甲基氯化镁或三甲基铝，优选甲基溴化镁。

在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中所使用的溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃，优选四氢呋喃或乙醚。

在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中所使用的催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(bppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$，优选 $Pd(bppf)Cl_2$。

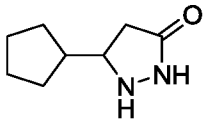
在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中的式 V 化合物与催化剂和甲基化试剂的摩尔比为 1 : 0.005 ~ 0.05 : 1.5 ~ 4，优选 1 : 0.005 ~ 0.015 : 2 ~ 3。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中式 IV 化合物或其手性盐的制备方法包括以下步骤：



IV ,

步骤 C-1：式 X 化合物与手性酸在溶剂存在下反应，以形成式 IV 化合物的手性盐，



X ;

步骤 C-2：分离式 IV 化合物的手性盐；以及

步骤 C-3：可选地，用碱处理式 IV 化合物的手性盐，得到式 IV 化合物。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中所述的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物；优选乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸；更优选酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

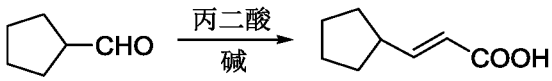
在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中形成所述式 IV 化合物的手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、 D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中所使用的溶剂选自丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃和乙酸乙酯中的一种或一种以上的混合溶剂，优选丙酮。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中式 X 化合物与手性酸的摩尔比为 1.0 : 0.2 ~ 1.0，优选 1.0 : 0.3 ~ 0.7，更优选 1.0 : 0.4 ~ 0.6。

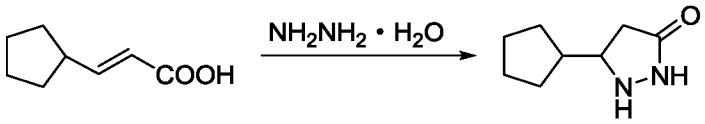
在本申请的部分实施方案中，可选地还包括如下步骤：

步骤 A：式 VII 化合物在碱存在下与丙二酸反应，得到式 VIII 化合物，



VII VIII ；以及

步骤 B：式 VIII 化合物与水合肼反应得到式 X 化合物，



VIII X 。

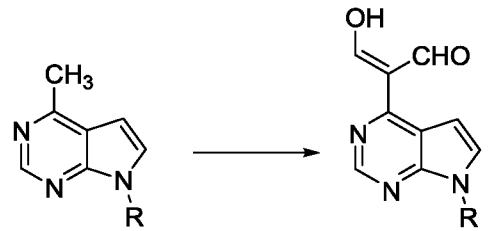
在本申请的部分实施方案中，步骤 A 中所使用的碱选自哌啶、三乙胺、脯氨酸、N,N-二异丙基乙胺、四氢比咯、吡啶或 4-二甲氨基吡啶，优选哌啶。

在本申请的部分实施方案中，步骤 A 中所使用的溶剂选自吡啶、乙腈、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、丙酮或 1,4-二氧六环，优选吡啶。

在本申请的部分实施方案中，步骤 B 中所使用的溶剂选自水合肼、1,4-二氧六环、乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选水合肼。

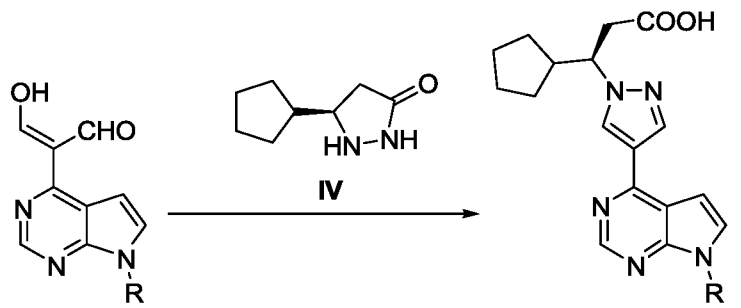
另一方面，本申请提供一种式 I 化合物芦可替尼的制备方法，该方法包括以下步骤：

步骤 2：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物，



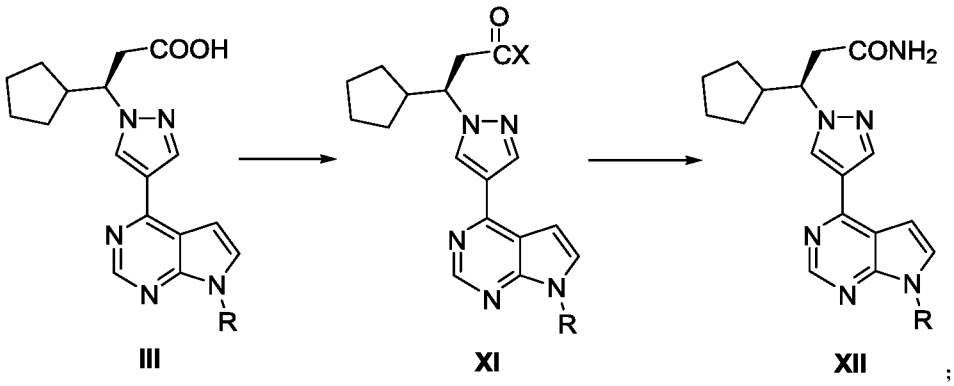
VI II ；

步骤 3：式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，



II III ；

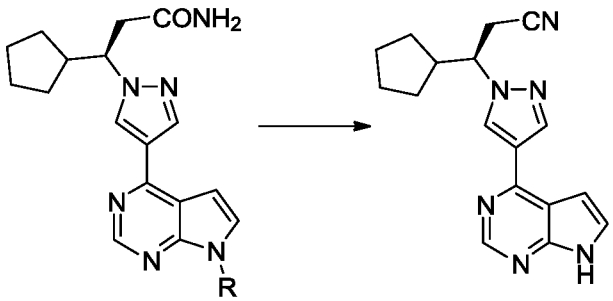
步骤 4：将式 III 化合物转化为式 XI 化合物，然后式 XI 化合物在氨基化试剂的存在下转化为式 XII 化合物，



III XI XII ；以及

步骤 5-1：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

步骤 5-2：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



XII I ；

其中，R 选自 H 或氨基保护基，X 选自 Cl 或 Br。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2- 硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4}烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，所述氯化试剂选自草酰氯、三氯氧磷和氯化亚砜中的一种或任意两种以上的混合物，优选三氯氧磷。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，式 VI 化合物与氯化试剂的物质的量之比选自 1.0 : 2.0 ~ 6.0，优选 1.0 : 2.0 ~ 4.0，更优选 1.0 : 2.5 ~ 3.5。

在本申请的部分实施方案中，步骤 2 中，所使用的溶剂选自 1,4-二氧六环、二氯甲烷、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选 N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环或四氢呋喃或者上述三种溶剂中一种以上的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述式 IV 化合物的盐可以选自手性盐或者非手性盐。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物，优选自乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸，更优选自酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述非手性盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐；优选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，更优选自盐酸盐或乙酸盐。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述式 II 化合物和式 IV 化合物的摩尔比为 1.0 : 1.0 ~ 5.0，优选 1.0 : 1.0 ~ 3.0，更优选 1.0 : 1.0 ~ 1.5，进一步优选 1.0 : 1.0 ~ 1.2。

本申请所述的式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物反应（即，步骤 3 中的反应）可以在酸性条件下、碱性条件下或者中性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述反应在酸性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述酸性条件通过加入酸性试剂提供，所述酸性试剂选自柠檬酸、富马酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、琥珀酸、乙酸、抗坏血酸、硫酸、

盐酸或氢溴酸，或者它们的混合物，优选酒石酸、乙酸或盐酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述反应在碱性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所述碱性条件通过加入碱性试剂提供，所述碱性试剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、二异丙基乙基胺或 DBU，或者它们的混合物；优选三乙胺、氢氧化钠或氢氧化钾。

在本申请的部分实施方案中，步骤 3 中，所用溶剂选自乙酸、乙醇、甲醇、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、水、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和 N,N-二甲基乙酰胺中的一种或者一种以上的混合溶剂，优选水、乙酸或乙醇或者上述三种溶剂中一种以上的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 III 化合物转化为式 XI 化合物所使用的试剂选自三氯化磷、五氯化磷、亚硫酰氯和草酰氯中的一种或多种的组合，优选草酰氯。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 III 化合物转化为式 XI 化合物所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯，乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上的混合溶剂，优选 NMP 或二氯甲烷或者它们的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物所使用的氨基化试剂选自氨水、液氨或氨气中的一种或多种的组合，优选氨水。

在本申请的部分实施方案中，步骤 4 中将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上的混合溶剂，优选二氯甲烷或四氢呋喃或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中所使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐或草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选二氯甲烷或 NMP 或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-1 中式 XII 化合物（R=H）与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请中，步骤 5-2 中，为了实现本申请的方法，本领域的技术人员在已有实施方案的基础上可以对步骤的顺序进行变换。例如，由式 XII 化合物（R=氨基保护基）制备芦可替尼时，可以先进行酰胺基团转化为氰基的反应再进行脱保护基 R 的反应，也可以先进行脱保

护基 R 的反应再进行酰胺基团转化为氰基的反应，两者均属于本申请的保护范围内。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐或草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯，优选二氯甲烷或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中酰胺基团转化为氰基的反应中式 XII 化合物（R= 氨基保护基）与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应可以在酸性条件或碱性条件下进行。在酸性条件或碱性条件下，可以各自选择合适的催化剂和溶剂进行脱除保护基 R 的反应。

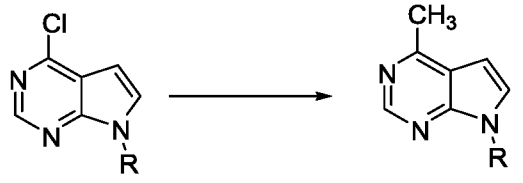
在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除氨基保护基 R 的反应所使用的催化剂选自三氟乙酸、三氟乙酸酐、四氟硼酸锂或三氟化硼-乙醚，优选三氟乙酸或三氟化硼-乙醚。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除氨基保护基 R 的反应所使用的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水、NMP、DMA 或 DMF，优选乙腈或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除氨基保护基 R 使用的催化剂选自碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠、水合肼或四丁基氟化铵，优选氢氧化锂或碳酸钾。

在本申请的部分实施方案中，步骤 5-2 中脱除保护基 R 的反应所使用的溶剂选自乙醇、水、甲醇、四氢呋喃或异丙醇，优选水或四氢呋喃。

在本申请的部分实施方案中，本申请的式 I 化合物芦可替尼的制备方法可选地包括如下步骤 1：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物：



V VI ,

其中，R 如上所定义。

在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中所述的甲基化试剂选自甲基溴化镁、甲基氯化镁

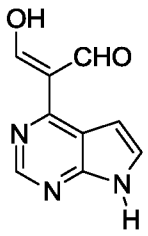
或三甲基铝，优选甲基溴化镁。

在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中所使用的溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃，优选四氢呋喃或乙醚。

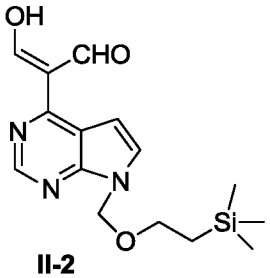
在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中所使用的催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(bppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$，优选 $Pd(bppf)Cl_2$。

在本申请的部分实施方案中，步骤 1 中式 V 化合物与催化剂和甲基化试剂的摩尔比为 1 : 0.005 ~ 0.05 : 1.5 ~ 4，优选 1 : 0.005 ~ 0.015 : 2 ~ 3。

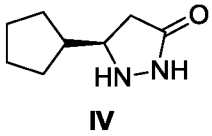
再一方面，本申请提供了式 II-1 化合物、式 II-2 化合物、式 IV 化合物、式 IV 化合物的 D-酒石酸盐、式 III-1 化合物、式 XI-1 化合物、式 XI-2 化合物和式 XII-1 化合物。



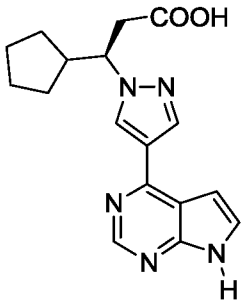
II-1



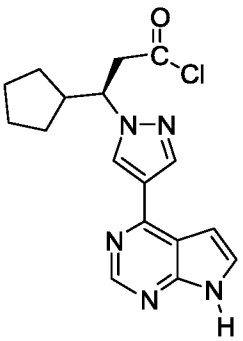
II-2



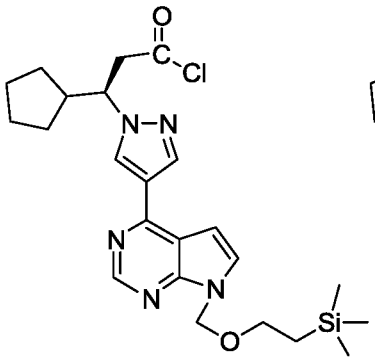
IV



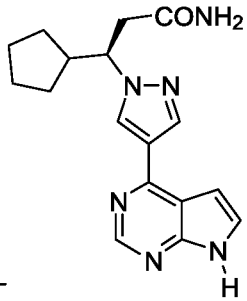
III -1



XI-1



XI-2



XII-1

。

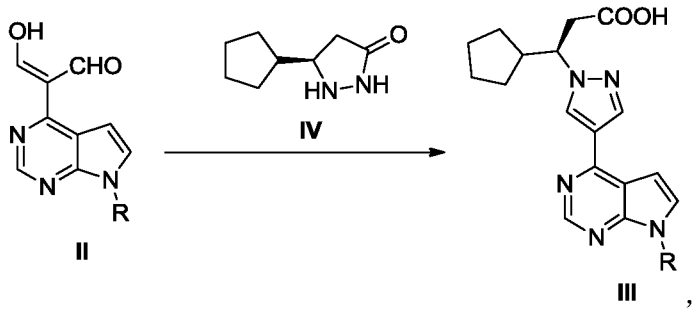
又一方面，本申请提供了式 II-1 化合物、式 II-2 化合物、式 IV 化合物、式 IV 化合物的 D-酒石酸盐、式 III-1 化合物、式 XI-1 化合物、式 XI-2 化合物和/或式 XII-1 化合物在制备芦可替尼中的用途。

在本申请的部分实施方案中，所述式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐在制备芦可替尼中的用途包括利用式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐形成芦可替尼中的吡唑环结构。

在本申请的部分实施方案中，所述式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐在制备芦可替尼中的用途包括利用式 IV 化合物引入芦可替尼的手性碳原子。

另一方面，本申请提供了式 III 化合物的制备方法，其包括使式 II 化合物与式 IV 化合物

或其盐反应得到式 III 化合物，



其中，R 选自 H 或氨基保护基。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基在相应的反应步骤中不会从化合物中脱除。在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环已基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，所述式 IV 化合物的盐可以选自手性盐或者非手性盐。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物，优选自乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸，更优选自酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、

D-二对氯苯甲酰酒石酸、 D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、 D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，所述非手性盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐；优选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，更优选自盐酸盐或乙酸盐。

在本申请的部分实施方案中，所述式 II 化合物和式 IV 化合物的摩尔比为 1.0 : 1.0 ~ 5.0，优选 1.0 : 1.0 ~3.0，更优选 1.0 : 1.0 ~ 1.5，进一步优选 1.0 : 1.0 ~ 1.2。

本申请所述的式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物的反应可以在酸性条件下、碱性条件下或者中性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，所述反应在酸性条件下进行。

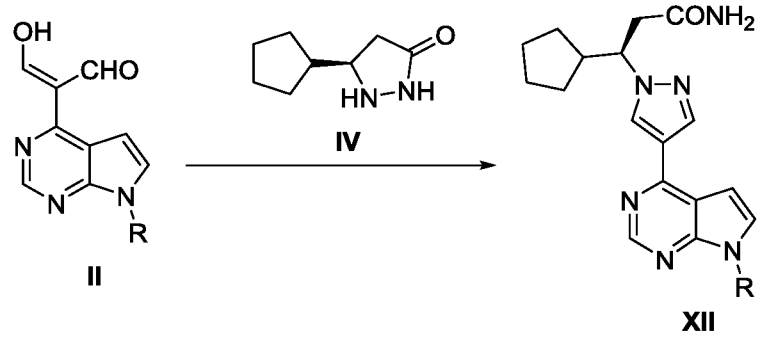
在本申请的部分实施方案中，所述酸性条件通过加入酸性试剂提供，所述酸性试剂选自柠檬酸、富马酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、琥珀酸、乙酸、抗坏血酸、硫酸、盐酸或氢溴酸，或者它们的混合物，优选酒石酸、乙酸或盐酸。

在本申请的部分实施方案中，所述反应在碱性条件下进行。

在本申请的部分实施方案中，所述碱性条件通过加入碱性试剂提供，所述碱性试剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、二异丙基乙基胺或 DBU，或者它们的混合物，优选三乙胺、氢氧化钠或氢氧化钾。

在本申请的部分实施方案中，所用溶剂选自乙酸、乙醇、甲醇、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、水、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选水、乙酸或乙醇或者上述三种溶剂中一种以上的混合溶剂。

另一方面，本申请提供了式 XII 化合物的制备方法，其包括使式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐在 NH_3 存在的条件下反应得到式 XII 化合物，



，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基在相应的反应步骤中不会从化合物中脱除。

在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，所述式 IV 化合物的盐可以选自手性盐或者非手性盐。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物，优选乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸，更优选酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、 D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、 D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

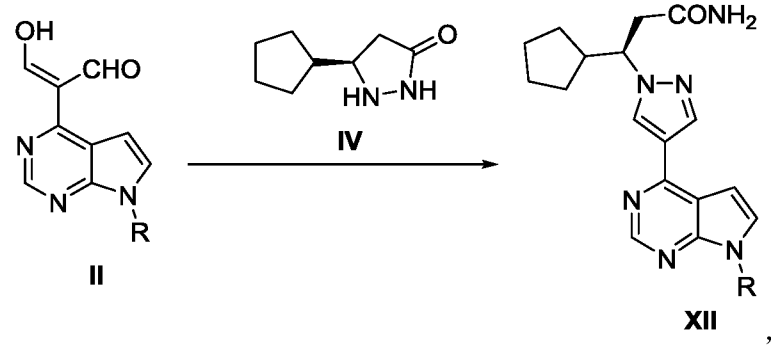
在本申请的部分实施方案中，所述非手性盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐；优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，更优选盐酸盐或乙酸盐。

在本申请的部分实施方案中，提供 NH_3 的试剂选自氨水、氨甲醇、氨气和液氨中的一种或多种的组合，优选氨水。

在本申请的部分实施方案中，由式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 XII 化合物的反应中，所用溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选四氢呋喃。

另一方面，本申请提供了式 I 化合物芦可替尼的制备方法，其包括以下步骤：

步骤（1）：使式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐在 NH_3 存在的条件下反应得到式 XII 化合物，

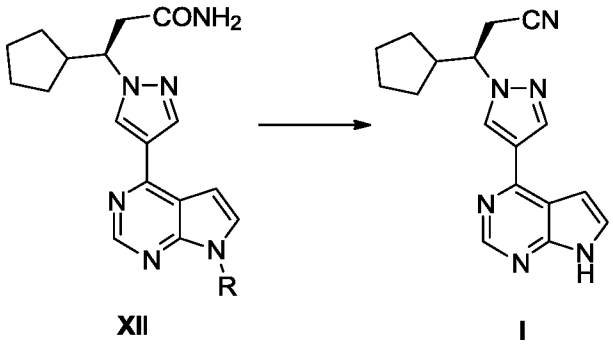


，

其中，R 选自 H 或氨基保护基；以及

步骤（2-1）：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

步骤（2-2）：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



；

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

在本申请的部分实施方案中，步骤（1）中所述氨基保护基在相应的反应步骤中不会从化合物中脱除。

在本申请的部分实施方案中，步骤（1）和步骤（2-2）中所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基

苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4}烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，步骤（1）中所述式 IV 化合物的盐可以选自手性盐或者非手性盐。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物，优选乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸，更优选酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，形成所述手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、 D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、 D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，所述非手性盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐；优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，更优选盐酸盐或乙酸盐。

在本申请的部分实施方案中，步骤（1）中提供 NH_3 的试剂选自氨水、氨甲醇、氨气和液氨中的一种或多种的组合，优选氨水。

在本申请的部分实施方案中，步骤（1）中所用溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、

氯苯、乙腈、DMA、NMP、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选四氢呋喃。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-1）中所使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐或草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-1）中所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯或者一种以上上述溶剂的混合溶剂，优选二氯甲烷或 NMP 或者两者的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-1）中式 XII 化合物（R=H）与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请中，步骤（2-2）中，为了实现本申请的方法，本领域的技术人员在已有实施方案的基础上可以对步骤的顺序进行变换。例如，由式 XII 化合物（R=氨基保护基）制备芦可替尼时，可以先进行酰胺基团转化为氰基的反应再进行脱保护基 R 的反应，也可以先进行脱保护基 R 的反应再进行酰胺基团转化为氰基的反应，两者均属于本申请的保护范围内。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的脱水剂选自三氯氧磷、三聚氯氰、五氧化二磷、二氯亚砜、三氟乙酸酐、三氟磺酐或草酰氯中的一种或多种的组合，优选三氯氧磷或三聚氯氰。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中酰胺基团转化为氰基的反应所使用的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、氯苯、乙腈、DMA、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯或二甲苯，优选二氯甲烷或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中酰胺基团转化为氰基的反应中式 XII 化合物（R=氨基保护基）与脱水剂的摩尔比为 1：1~10，优选 1：3~8，更优选 1：4~7，进一步优选 1：5~7。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中脱除保护基 R 的反应可以在酸性条件或碱性条件下进行。在酸性条件或碱性条件下，可以各自选择合适的催化剂和溶剂进行脱除保护基 R 的反应。

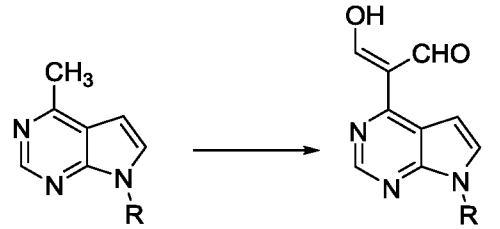
在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中脱除氨基保护基 R 的反应所使用的催化剂选自三氟乙酸、三氟乙酸酐、四氟硼酸锂或三氟化硼-乙醚，优选三氟乙酸或三氟化硼-乙醚。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中脱除氨基保护基 R 的反应所使用的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水、NMP、DMA 或 DMF，优选乙腈或 NMP。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中脱除氨基保护基 R 使用的催化剂选自碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠、水合肼或四丁基氟化铵，优选氢氧化锂或碳酸钾。

在本申请的部分实施方案中，步骤（2-2）中脱除保护基 R 的反应所使用的溶剂选自乙醇、水、甲醇、四氢呋喃或异丙醇，优选水或四氢呋喃。

另一方面，本申请提供了式 II 化合物的制备方法，其包括以下步骤：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物，



VI II ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

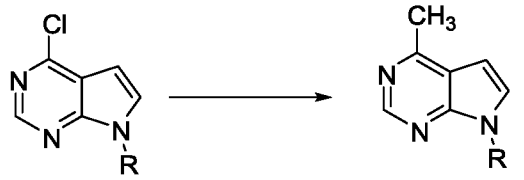
在本申请的部分实施方案中，所述氨基保护基选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)或 N-特戊酰氧基甲基(POM)，优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基或苄基，更优选 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)。

在本申请的部分实施方案中，所述氯化试剂选自草酰氯、三氯氧磷和氯化亚砜中的一种或任意两种以上的混合物，优选三氯氧磷。

在本申请的部分实施方案中，式 VI 化合物与氯化试剂的物质的量之比选自 1.0 : 2.0 ~ 6.0，优选 1.0 : 2.0 ~ 4.0，更优选 1.0 : 2.5 ~ 3.5。

在本申请的部分实施方案中，所使用的溶剂选自 1,4-二氧六环、二氯甲烷、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选 N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环或四氢呋喃或者它们中的一种以上的混合溶剂。

在本申请的部分实施方案中，本申请的式 II 化合物的制备方法可选地还包括：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物，



V VI ，

其中，R 如上所定义。

在本申请的部分实施方案中，所述甲基化试剂选自甲基溴化镁、甲基氯化镁或三甲基铝，优选甲基溴化镁。

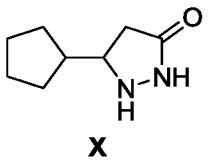
在本申请的部分实施方案中，所使用的溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃，优选四氢呋喃或乙醚。

在本申请的部分实施方案中，所使用的催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(bppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$，优选 $Pd(bppf)Cl_2$。

在本申请的部分实施方案中，式 V 化合物与催化剂和甲基化试剂的摩尔比为 1 : 0.005 ~ 0.05 : 1.5 ~ 4，优选 1 : 0.005 ~ 0.015 : 2 ~ 3。

再一方面，本申请提供了式 IV 化合物或其手性盐的制备方法，其包括以下步骤：

步骤 C-1：式 X 化合物与手性酸在溶剂存在下反应，以形成式 IV 化合物的手性盐，



X ；

步骤 C-2：分离式 IV 化合物的手性盐；以及

步骤 C-3：可选地，用碱处理式 IV 化合物的手性盐，得到式 IV 化合物。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中所述的手性酸可以选自以下酸或其对映体过量形式：扁桃酸、2-氯扁桃酸、樟脑酸、乳酸、苹果酸、3-溴樟脑-8-磺酸、3-溴樟脑-10-磺酸、10-樟脑磺酸、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸或酒石酸及其酰基衍生物；优选乳酸、苹果酸、樟脑酸、10-樟脑磺酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二对甲基苯甲酰酒石酸、二对甲氧基苯甲酰酒石酸、二对氯苯甲酰酒石酸、二对溴苯甲酰酒石酸、二对氟苯甲酰酒石酸、二对硝基苯甲酰酒石酸、二对氨基苯甲酰酒石酸或二对氰基苯甲酰酒石酸；更优选酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸或二对甲基苯甲酰酒石酸。

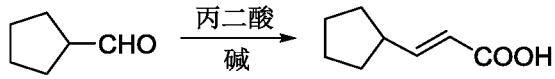
在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中形成所述式 IV 化合物的手性盐所用的手性酸可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、 D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中所使用的溶剂选自丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃和乙酸乙酯中的一种或一种以上的混合溶剂，优选丙酮。

在本申请的部分实施方案中，步骤 C-1 中式 X 化合物与手性酸的摩尔比为 1.0 : 0.2 ~ 1.0，优选 1.0 : 0.3 ~ 0.7，更优选 1.0 : 0.4 ~ 0.6。

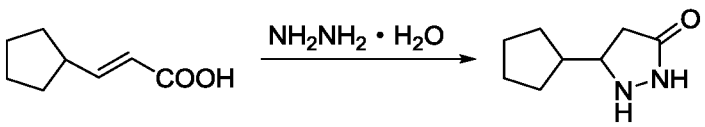
在本申请的部分实施方案中，式 IV 化合物或其手性盐的制备方法可选地还包括以下步骤：

步骤 A：式 VII 化合物在碱存在下与丙二酸反应，得到式 VIII 化合物，



VII VIII ；以及

步骤 B：式 VIII 化合物与水合肼反应得到式 X 化合物，



VIII X 。

在本申请的部分实施方案中，步骤 A 中所使用的碱选自哌啶、三乙胺、脯氨酸、N,N-二异丙基乙胺、四氢比咯、吡啶或 4-二甲氨基吡啶，优选哌啶。

在本申请的部分实施方案中，步骤 A 中所使用的溶剂选自吡啶、乙腈、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、丙酮或 1,4-二氧六环，优选吡啶。

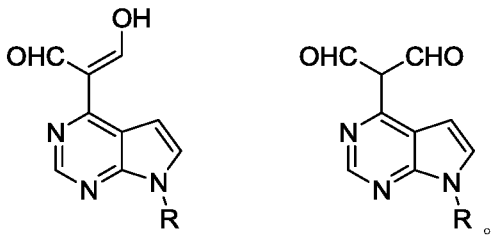
在本申请的部分实施方案中，步骤 B 中所使用的溶剂选自水合肼、1,4-二氧六环、乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或一种以上的混合溶剂，优选水合肼。

定义部分

本申请所述的氨基保护基包括但不限于《Protective Groups in Organic Synthesis》（第 4 版，John Wiley & Sons: New Jersey）中描述的氨基保护基，该文献以引用的方式并入本申请中。在本申请中，本领域的技术人员可以根据氨基保护基的特点采用已知的方法，与反应化合物

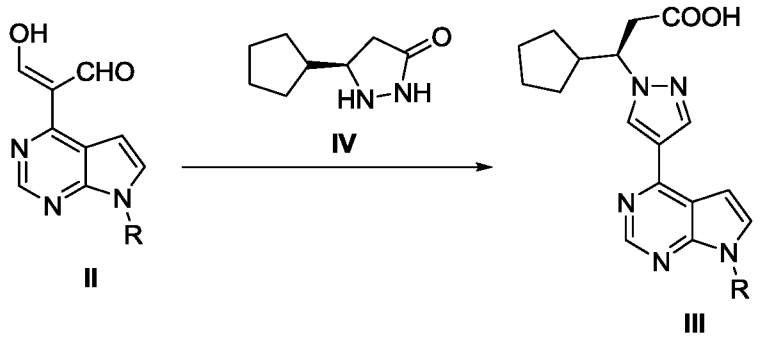
连接或者从反应化合物上脱除。本申请所述的氨基保护基可以选自苄氧羰基（Cbz）、2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc）、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基（Teoc）、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基（Tsc）、叔丁氧羰基（Boc）、1-金刚烷基氧基羰基（Adoc）、2-金刚烷基羰基（2-Adoc）、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基（Doc）、环己基氧基羰基（Hoc）、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基（TcBoc）、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基（Bum）、苄氧基甲基（Bom）、2-四氢吡喃基（THP）、三(C_{1-4}烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、N-特戊酰氧基甲基(POM)。

在本申请中，根据所述的式 II 化合物结构特点，本领域的技术人员可以遇见到其具有酮式-烯醇互变异构的性质（《基础有机化学》，第三版，高等教育出版社，ISBN 7-04-016637-2，第 654-656 页），式 II 化合物的酮式-烯醇互变异构体也在本申请的保护范围内。本申请所述的式 II 化合物的酮式-烯醇互变异构体包括如下结构：



。

在本申请中，所述氨基保护基是指在反应过程中，希望除了特定官能团发生以外，使得氨基可逆地转化成惰性基团的官能团。本申请所述的各个步骤的反应中，氨基保护基并不是必须的，本领域的技术人员根据每一步骤的反应条件和针对反应结果的需要，可选地在反应底物中引入氨基保护基或者不引入氨基保护基。例如，在下述反应步骤中，



R选自H或氨基保护基

，

实验人员发现，该反应条件温和，反应可以在酸性条件、碱性条件或者中性条件下反应，反应体系中不存在强氧化、强还原或者活性催化环境，R 选自 H 或氨基保护基都可以实现本申请所述的合成方案。

本申请所述的式 IV 化合物可以采用其自由碱形式，也可以采用其盐形式。所述盐形式可以选自手性盐或者非手性盐。所述手性盐是指具有不对称原子（例如碳原子）的酸性化合物与对映体过量的对应手性碱化合物形成的盐。所述手性酸指具有不对称原子的酸，包括其对映体过量形式或者对映体非过量形式。所述手性盐可以选自扁桃酸盐、2-氯扁桃酸盐、樟脑酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、3-溴樟脑-8-磺酸盐、3-溴樟脑-10-磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、2-氨基-7,7-二甲基双环[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸盐、2-丙烯酰胺-7,7-二甲基双环并[2,2,1]庚-1-亚甲基磺酸盐或酒石酸及其酰基衍生物盐；优选自乳酸盐、苹果酸盐、樟脑酸盐、10-樟脑磺酸盐、酒石酸盐、二乙酰基酒石酸盐、二苯甲酰基酒石酸盐、二对甲基苯甲酰酒石酸盐、二对甲氧基苯甲酰酒石酸盐、二对氯苯甲酰酒石酸盐、二对溴苯甲酰酒石酸盐、二对氟苯甲酰酒石酸盐、二对硝基苯甲酰酒石酸盐、二对氨基苯甲酰酒石酸盐或二对氰基苯甲酰酒石酸盐。

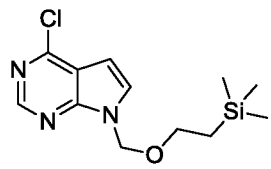
本申请所述的手性盐可以选自其对映体过量形式，例如，酒石酸及其酰基衍生物盐的对映体过量形式可以选自 D-酒石酸、D-二乙酰基酒石酸、D-二苯甲酰基酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D−二对甲氧基苯甲酰酒石酸、D-二对氯苯甲酰酒石酸、D-二对溴苯甲酰酒石酸、D-二对氟苯甲酰酒石酸、D-二对硝基苯甲酰酒石酸、D-二对氨基苯甲酰酒石酸或 D-二对氰基苯甲酰酒石酸。

本申请所述的酒石酸及其酰基衍生物也包括其水合物形式。例如，酒石酸包括酒石酸和酒石酸一水合物，D-二苯甲酰基酒石酸包括 D-二苯甲酰基酒石酸和 D-二苯甲酰基酒石酸一水合物。

本申请所述的非手性盐可以选自盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐。

本申请所述的摩尔比与物质的量之比相互等同。

在本申请中，所述式 V 所示化合物中 R 为 H 时，可来源于市售；式 V 所示化合物（R 为氨基保护基）可以使用式 V 所示化合物（R 为 H）为原料，根据不同氨基保护基的特性，采用已知的方法制备得到。例如，式 V 所示化合物为如下式 V-2 结构时，



V-2 ，

用 4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶为原料，在碱性条件下与 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧甲基氯反应可以得到式 V-2 化合物。

在本申请中，式 VII 化合物可来源于市售。

在本申请中，术语“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺。

在本申请中，术语“NMP”是指 N-甲基吡咯烷酮。

在本申请中，术语“SEM-”是指 2-（三甲基硅）乙氧基甲基。

在本申请中，术语“DMA”是指 N,N-二甲基乙酰胺。

在本申请中，术语“DMSO”是指二甲基亚砜。

在本申请中，所述甲基化试剂是指可向底物分子中的碳、硅、氮、磷、氧或硫原子上引入甲基的试剂。

在本申请中，所述氯化试剂是指能提供氯原子向底物分子中的碳、硅、氮、磷或硫原子上引入氯原子的试剂。

在本申请中，所述脱水剂是指在加热或催化剂作用下能够去除化合物结构中水分子的试剂。

在本申请中，所述氨基化试剂是指向底物分子中的碳、硅、氮、磷、氧或硫原子上引入氨基或取代氨基的试剂。

在本申请中，在一些实施方案中，所述手性化合物是对映体过量的，所述对映体过量是指其中的手性异构体的含量（物质的量）等于或大于约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%、约 99.1%、约 99.2%、约 99.3%、约 99.4%、约 99.5%、约 99.6%、约 99.7%、约 99.8%、约 99.9%或约 99.99%。

在本申请中，所述式 IV 化合物的非手性盐可以通过将式 IV 化合物在溶剂中与对应的非手性酸化合物接触制备得到。例如，式 IV 化合物的盐酸盐可以通过式 IV 化合物与 HCl 制备得到。

在本申请中，消旋体、ambiscalemic 和 scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本申请的范围之内。

在本申请中，化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(*R*)-和(*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体过量的混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原

子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本申请的范围之内。

在本申请中，所述反应可选地在溶剂中进行，本申请中所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用，反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。

化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

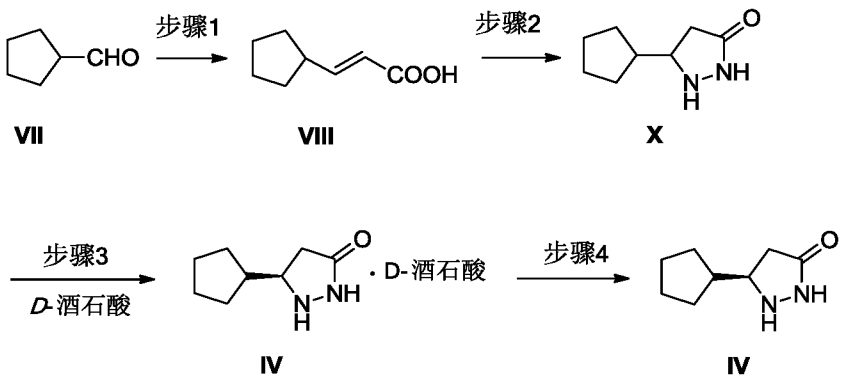
在本申请中，质子核磁共振数据记录在 BRUKER AV-500（500 MHz）分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的(ppm)表示；质谱是在 Waters XEVO G2 QTOF 上测定。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源（ESI）。

本申请的制备方法具有步骤简短、高立体选择性、原子利用率高、反应条件温和、后处理简便的特点，避免使用价格昂贵的不对称反应催化剂，适合工业化生产。

具体实施方式

以下实施例对本申请技术方案作进一步非限制性的详细说明。它们不应该被认为是对本申请范围的限制，而只是本申请的示例性说明和典型代表。本申请中使用的溶剂、试剂和原料等均为市售化学纯或分析纯产品。

实施例 1：（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐



步骤 1：3-环戊基丙烯酸

将 660 mL 环戊基甲醛和 500 g 丙二酸加入到 1 L 吡啶中，滴加 13.4 mL 哌啶，室温下搅拌反应 1 小时，升温至 80℃继续搅拌反应 5 小时。反应结束后，减压浓缩，蒸除吡啶，加入纯化水 2.6 L，浓盐酸调 pH 至 2~5，乙酸乙酯（1.7 L×3）萃取，合并有机层，依次用 1 L 水洗涤、1 L 饱和食盐水洗涤。有机层加入 4 L 9%氢氧化钠（1.3 L×3）搅拌，合并水层降温至 0~5℃，滴加浓盐酸调 pH 至 2~5，加入 2.6 L 乙酸乙酯萃取，水层用乙酸乙酯（1.3 L×2）洗涤，合并有机层，2.6 L 纯化水洗涤，2.6 L 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 3-环戊基丙烯酸（650 g，96.6%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：δ = 11.24 (bs, 1H), 7.08 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* =

15.5, 1.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 1.92~1.81 (m, 2H), 1.71 (ddq, *J* = 12.5, 6.5, 2.9 Hz, 2H), 1.68~1.58 (m, 2H), 1.48~1.37 (m, 2H);

MS (ES):141.09 ($M+H^+$)。

步骤 2：5-环戊基吡唑烷-3-酮

将 586 g 水合肼降温至 0~5℃，搅拌下加入 3-环戊基丙烯酸 600 g，加毕升温至 70~75℃反应 0.5 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩至油状物，加入纯化水 1.2 L，搅拌溶解，降温至 0~5℃，搅拌析晶过夜。抽滤，滤饼用 1.5 L 异丙醚淋洗，45℃干燥，得到 5-环戊基吡唑烷-3-酮（508 g，77.0%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.92 (bs, 1H), 5.17 (bs, 1H), 3.13 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.75~1.62 (m, 2H), 1.60~1.42 (m, 4H), 1.26 (dq, *J* = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 1.20~1.06 (m, 1H);

MS (ES):155.21 ($M+H^+$)。

步骤 3：（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐

将消旋的 5-环戊基吡唑烷-3-酮 406 g 加入 4.1 L 丙酮中，搅拌溶清，加入 *D*-酒石酸 198 g，搅拌 30 分钟后，降温至 0~5℃析晶，过滤，滤饼用 1.5 L 丙酮淋洗。滤饼于 45℃干燥得到（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐（326 g，40.7%），*ee* 值为 99.4%。

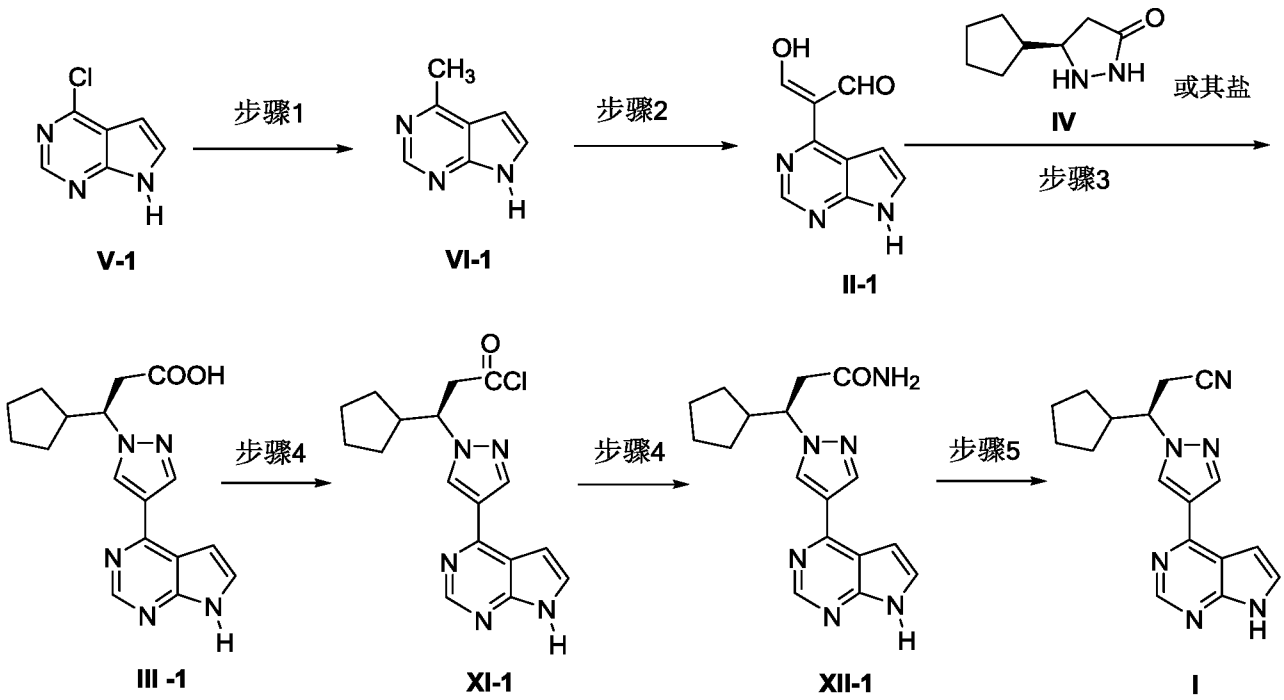
步骤 4：（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮

将 220 mL 氢氧化钠（3M）溶液缓慢滴入（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐（64 g）中，冰浴降温至 0~5℃，搅拌下缓慢滴加浓盐酸至料液浑浊，再以 30 mL 盐酸 3M 调溶液 pH 至中性，加入二氯甲烷 500 mL 分三次萃取，合并有机层，无水硫酸镁干燥，过滤，收集滤液，减压浓缩得产物（24.71 g，76.2%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.93 (bs, 1H), 5.15 (bs, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 16.0, 7.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.74~1.60 (m, 2H), 1.55(m，2H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m , 1H), 1.14 (m, 1H);

MS (ES):155.12 ($M+H^+$)。

实施例 2：(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈



步骤 1：4-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶

将 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶 150 g 和 5.72 g $Pd(bppf)Cl_2$，加入 1.5 L 四氢呋喃中，室温下搅拌 0.5 小时，然后降温至 0℃以下，缓慢滴加 850 mL 甲基溴化镁（3M 溶于乙醚），滴毕升温至 60~65℃回流反应 2 小时，降温至 0℃以下，缓慢滴加浓盐酸淬灭反应，加毕再加入纯化水 650 mL，搅拌 15 分钟，分液，弃去有机相。水相用 $NaHCO_3$ 调节 pH 至 6，抽滤，455 mL 纯化水洗涤滤饼，收集滤液，用乙酸乙酯 1.05 L 萃取 3 次，有机相浓缩得到 4-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶（109.5 g，84.2%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.00 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H)；

MS (ES): 134.07 ($M+H^+$)。

步骤 2：3-羟基-2-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛

将 91.6 g 4-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶加入 230 mL DMF 和 460 mL 二氧六环的混合溶剂中，降温至 0℃以下，搅拌下滴加 190 mL 三氯氧磷，控制料液温度低于 20℃，加毕升温至 80℃搅拌反应 3 小时。减压浓缩除去二氧六环及 DMF，残余物中加入 920 mL 四氢呋喃，用 25%NaOH 水溶液调 pH 至 10~12，加毕升温至 60℃搅拌反应 2 小时。然后用浓盐酸调节 pH 至 6-7，降温搅拌析晶 2 小时，抽滤得滤饼，60℃干燥得到 3-羟基-2-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛（78.3 g，60.2%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 13.51 (bs, 1H), 12.04 (bs, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 46.2, 3.7 Hz, 2H)；

MS (ES): 190.06 ($M+H^+$)。

步骤 3：（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酸

方法一：将 54 g 3-羟基-2-(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯醛加入 648 mL 乙酸和 324 mL 纯化水的混合溶剂中，再加入 87 g（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐，升温至回流反应 8 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，余物中加入 500 mL 水，调 pH 至 6.5~7，然后用 300 mL 乙酸乙酯洗涤 2 次。水相用 3M HCl 继续调 pH 至 5~5.5，抽滤得到（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酸（55.8 g，60.0%）。

方法二：将 5 g 3-羟基-2-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛加入 100 mL 水中，再加入氢氧化钠 1.3g，4.1 g（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮，升温至回流反应 8 小时。反应结束后，盐酸调 pH 至 1~2，减压浓缩，100 mL 甲醇溶解，加入甲醇钠 1.4 g，加热回流 0.5 h，浓缩至干，残余物乙酸乙酯打浆 2 h，抽滤得到（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酸钠（6.7 g，73.0%）。

方法三：取 3-羟基-2-（7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛 10.1 g 加入 200 mL 无水乙醇中，然后加入（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 8.23 g，升温至回流反应 36 h。反应结束后，减压浓缩蒸去溶剂，余物中加入 2M NaOH 溶液 120 g，室温下搅拌 5 h，3M HCl 调 pH 至 6~7，加入乙酸乙酯 200 mL 洗涤三次，水相用 3M HCl 继续调 pH 至 5~5.5，然后用 400 mL 乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机层，浓缩至干燥得（*R*）-3-（4-（7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1H-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酸（11.3 g，65.7%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.12 (bs, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.68~4.39 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.43~0.89 (m, 10H)；

MS (ES): 326.16 ($M+H^+$)。

步骤 4：（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺

48 g（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酸加入 48 mL 二氯甲烷和 80 mL NMP 的混合溶剂中，滴入 48 mL 草酰氯，过程中控制温度不超过 5℃，加毕后，保持 20~25℃反应 2.5 小时。然后将上述反应液滴入适量氨水中，反应 1 小时。反应结束后，减压浓缩除去二氯甲烷，水相用乙酸乙酯（800 mL×3）萃取，减压浓缩除去乙酸乙酯，得到（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺（29.8 g，62%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.06 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H),

4.59 (td, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 2.73~2.62 (m, 2H), 1.84 (dddd, *J* = 40.6, 13.1, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 1.56~1.24 (m, 6H);

MS (ES): 325.18 ($M+H^+$)。

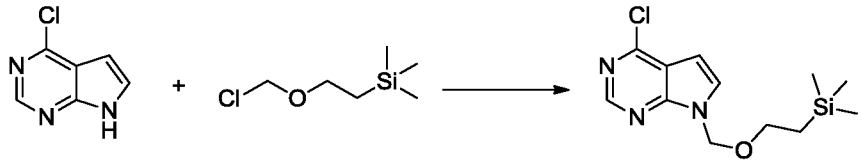
步骤 5：(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈

将 14.6 g（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺加入 480 mL 二氯甲烷和 40 mL NMP 的混合溶剂中，滴加 28 mL 三氯氧磷，室温条件下反应，过程中控制温度不超过 30℃，反应 3 小时。反应结束后，反应液中加入纯化水 600 mL，滴加饱和碳酸氢钠溶液至混合液 pH 为 7，混合液分层，有机相减压浓缩得到(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈（10.6 g，77.3%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.13 (bs, 1H), 8.84 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.3, 3.5Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 1.4, 3.4 Hz, 1H), 4.56(td, *J* = 19.5, 4.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 17.3, 9.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.64~1.09 (m, 7H);

MS (ES): 307.17 ($M+H^+$)。

实施例 3：4-氯-7-（(2-（三甲基硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶

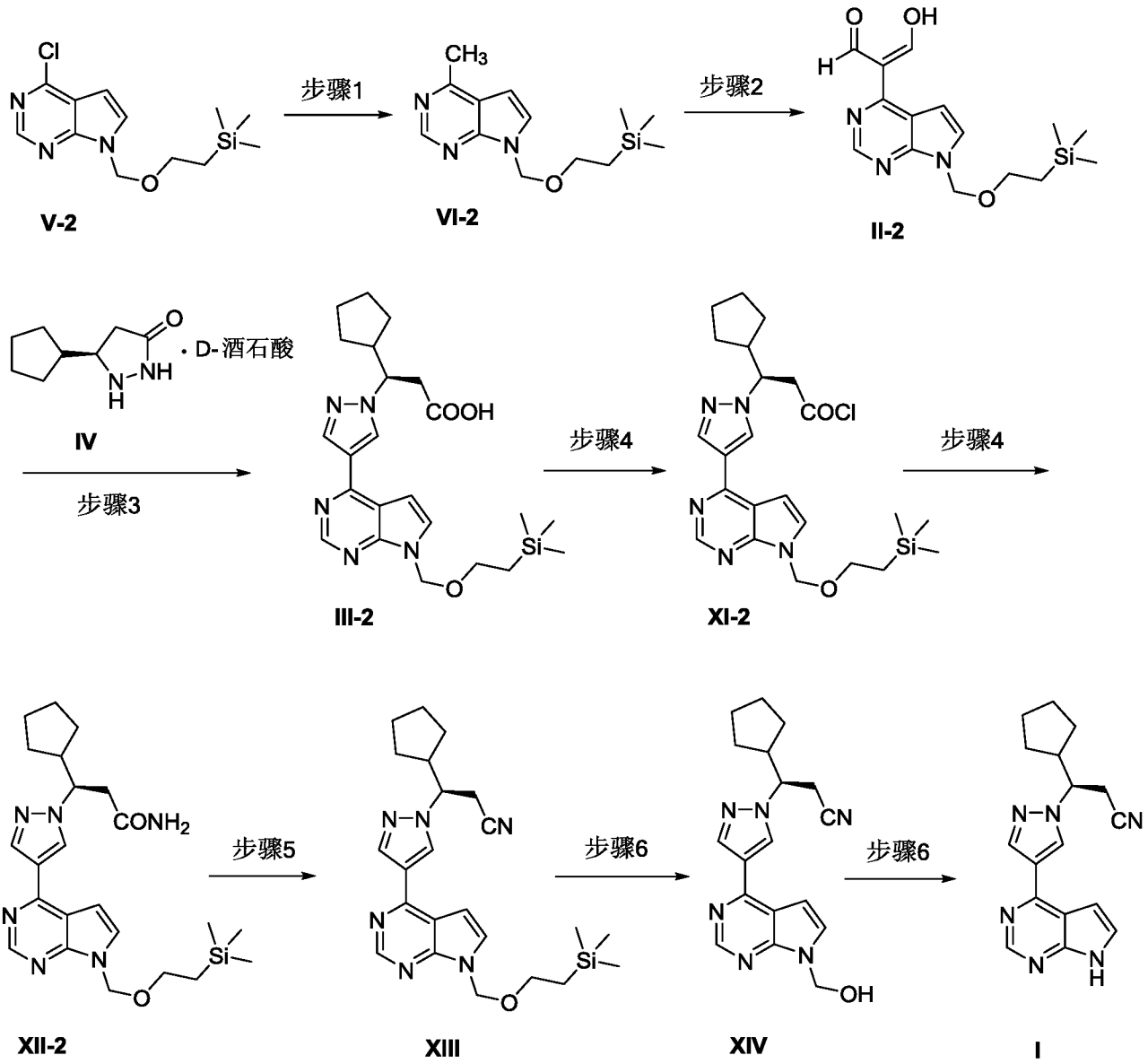


将 450 g 4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶加入 3.6 L DMF 中，降温至-10℃~-20℃，分批加入 144 g 氢化钠（60%）。缓慢滴加 586.0 g 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯，搅拌反应 2 小时。反应结束后，搅拌下滴加 36 g 冰醋酸淬灭反应，将反应液倾入纯化水 14.4 L 中，用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤。有机层减压浓缩蒸除溶剂，残余物用 200~300 目硅胶柱层析纯化，得到 4-氯-7-（(2-（三甲基硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶（808.2 g，97.2%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.69 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (s,2H), 3.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.23 (s, 9H);

MS (ES): 284.10 ($M+H^+$)。

实施例 4：(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈



步骤 1：4-甲基-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶

将 4-氯-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶 103.6 g、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 2.96 g，加入 1.13 L 四氢呋喃中，降温至-15~-5℃，缓慢滴加 200 mL 甲基溴化镁（3M 溶于乙醚），滴毕升温至 60~65℃回流反应 2 小时。反应结束后，降温至-15~-5℃，缓慢滴加 455 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，过滤，滤饼用 455 mL 四氢呋喃淋洗，弃去滤饼，滤液减压浓缩，余物中加入 455 mL 纯化水，加入 1.13 L 乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，150 g 饱和食盐水洗涤，有机相减压浓缩蒸去溶剂得到 4-甲基-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶 103.2 g。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.67 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.54~3.45 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.12 (s, 9H)；

MS (ES): 264.15 ($M+H^+$)。

步骤 2：3-羟基-2-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基）丙烯醛

取 4-甲基-7-（(2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶 103.2 g 加入 453 mL DMF 中，降温至-15~-5℃，搅拌下滴加 184.2 g 三氯氧磷，控制温度-5~5℃，加毕升温至 80℃搅拌反应 3 小时。反应结束后，减压浓缩蒸去 DMF，余物中加入 1.13 L 四氢呋喃，降温至 0~5℃，缓慢滴加 NaOH 溶液，控制料液温度低于 20℃，加毕升温至 60℃，搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩，3M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯 1.13 L 萃取两次，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色。过滤，滤液减压浓缩得黑色黏稠残余物，加入无水乙醚 453 mL，升温至物料溶清，缓慢降温至 0~5℃搅拌析晶 4 小时，过滤，乙醚 113 mL 分两次淋洗滤饼，滤饼减压干燥，得到 3-羟基-2-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛（53.2 g，41.9%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 15.77 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.55~3.48 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.10 (s, 9H)；

MS (ES): 320.14 ($M+H^+$)。

步骤 3：（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酸

取 3-羟基-2-7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛 51.2 g 加入 2.05 L 无水乙醇中，待料液溶清，加入 53.7 g（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮 *D*-酒石酸盐，升温至 80~85℃回流反应 9 小时。反应结束后，减压浓缩蒸去溶剂，残余物中加入 2M NaOH 溶液 640 g，室温下搅拌 1.0 小时，3M HCl 调 pH 至 3~4，加入乙酸乙酯 256 mL 萃取两次，合并有机层，饱和食盐水洗涤。过滤，滤液减压浓缩，残余物用 200-300 目硅胶柱层析纯化，得到（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-((2-（三甲基硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酸（58.4 g，79.6%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.55 (td, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 16.5, 10.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 16.4, 3.7 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.81 (dtd, *J* = 11.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 1.62~1.47 (m, 3H), 1.31~1.21 (m, 3H), 0.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.10 (s, 9H)；

MS (ES): 456.24($M+H^+$)。

步骤 4：（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酰胺

取（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酸 49.2 g 加入 480 mL 二氯甲烷中，滴入 16.59 mL 草酰氯，加毕后，加入 0.1 mL DMF，20~25 ℃反应 3 小时。然后将反应液滴入 480 mL 氨水中反应 1 小时。反应结束后，减压浓缩除去二氯甲烷，水相用乙酸乙酯（450 mL×3）萃取三次，减压浓缩除去乙酸乙酯，得到（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酰胺（48 g，97.5%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.59 (td, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 15.3, 3.9 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.81 (dtd, *J* = 11.6, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 1.62~1.48 (m, 3H), 1.46~1.37 (m, 1H), 1.26 (td, *J* = 14.9, 13.6, 7.9 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H)；

MS (ES): 455.26 ($M+H^+$)。

步骤 5：（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙腈

向（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙酰胺42.6 g中加入200 mL二氯甲烷中，滴加57 mL三氯氧磷，室温反应24小时。反应结束后，加入纯化水300 mL，滴加饱和碳酸氢钠溶液至混合液pH为7，混合液分层，有机相减压浓缩得到（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙腈（38.4 g，93.8%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.23 (dq, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66~1.13 (m, 7H), 0.81 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.124 (s, 9H)；

MS (ES): 437.25 ($M+H^+$)。

步骤 6：(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈

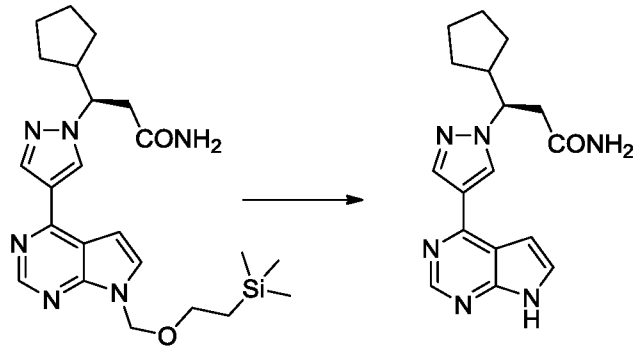
取（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）丙腈 35 g 加入 700 mL 乙腈中，滴加 31.5 mL 三氟化硼·乙醚，加毕后升温 60~70 ℃反应 5 小时。然后加入 270 mL 氨水和 540 mL 纯化水，室温搅拌 12 小时。反应结束后，向反应液中加入乙酸乙酯 200 mL 和饱和氯化铵 200 mL，水相用乙酸乙酯（300 mL×3）萃取三次，有机相减压浓缩得到(*R*)-3-环戊基-3-(4-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡

唑-1-基)丙腈（22.61 g，92.1%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.10 (bs, 1H), 8.80 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.3, 3.5Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.4, 3.4 Hz, 1H), 4.53(td, *J* = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 17.3, 9.9 Hz, 1H),3.19 (dd, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.60~1.08 (m, 7H)；

MS (ES): 307.17 (M+H$^+$)。

实施例 5：（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺



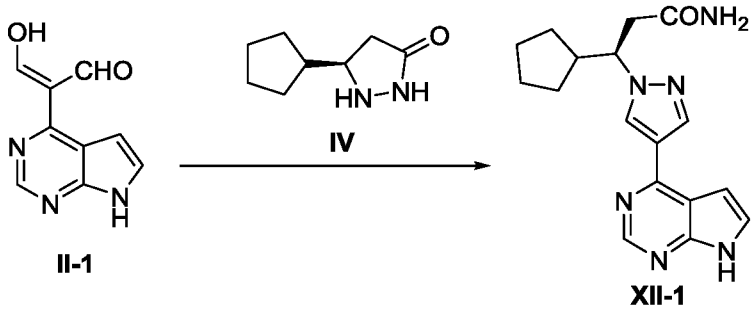
XII-2 XII-1

取（*R*）-3-环戊基-3-（4-（7-（(2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1H-吡唑-1-基）丙酰胺 6.0 g 加入 120 mL 乙腈中，滴加 6 mL 三氟化硼·乙醚，加毕后升温 60~70℃反应 7 小时。然后加入 60 mL 氨水和 54 mL 纯化水，室温搅拌 6 小时。反应结束后，向反应液中加入乙酸乙酯 60 mL 和饱和氯化钠 50 mL，水相用乙酸乙酯（60 mL×3）萃取三次，有机相减压浓缩得到（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺（4.08 g，95.3%）。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.06 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.55(td, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 2.72~2.62 (m, 2H), 1.84 (dddd, *J* = 40.6, 13.1, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 1.55~1.24 (m, 6H)；

MS (ES): 325.11 (M+H$^+$)。

实施例 6（R）-3-（4-（7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1H-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺



将 3-羟基-2-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）丙烯醛（30.1 g）加入至 180 mL 四氢呋喃和 180mL 氨水的混合溶剂中溶清，加入 29.4 g（*R*）-5-环戊基吡唑烷-3-酮，加毕后，保持 60~70℃反应 10 h。加入水（1.2 L），乙酸乙酯（1.8 L×3）萃取，减压浓缩除去乙酸乙酯，得浓缩物（50.4 g）。该浓缩物于乙腈中加热回流打浆 1h，缓慢降温，0~5℃搅拌 1h，抽滤得红棕色固体，收料得粗品（33.2g），收率：64.4%。粗品于 300 ml 异丙醇中加热，溶清后，冷却搅拌析晶，抽滤得（*R*）-3-（4-（7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基）-3-环戊基丙酰胺（15.3g，46.1%，纯度≥99.4%）。

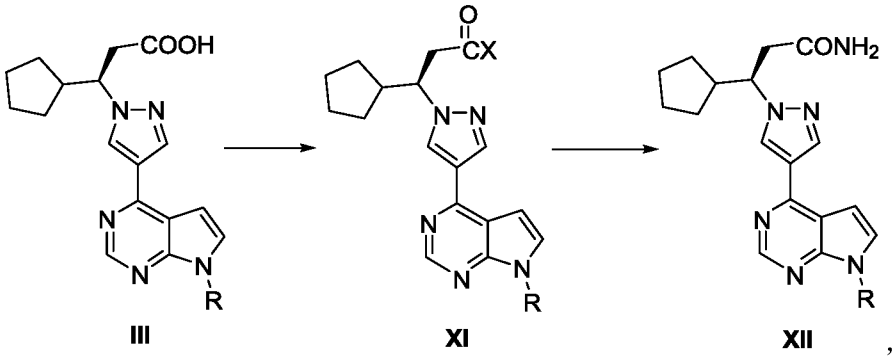
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)：δ = 12.04 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 2.71~2.63 (m, 2H), 1.82 (dddd, *J* = 40.6, 13.1, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 1.54~1.22 (m, 6H)；

MS (ES):325.18 ($M+H^+$)。

权利要求书

1. 一种式 I 化合物芦可替尼的制备方法，其包括以下步骤：

步骤 4：将式 III 化合物转化为式 XI 化合物，然后将式 XI 化合物在氨基化试剂的存在下转化为式 XII 化合物，

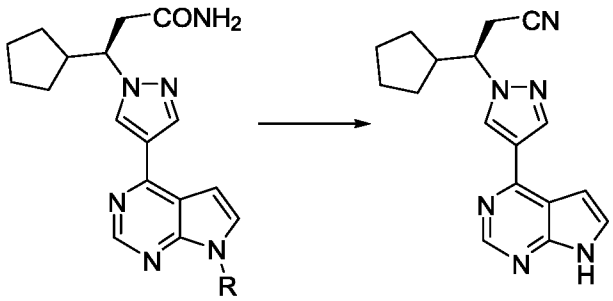


III XI XII ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基，X 选自 Cl 或 Br；以及

步骤 5-1：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

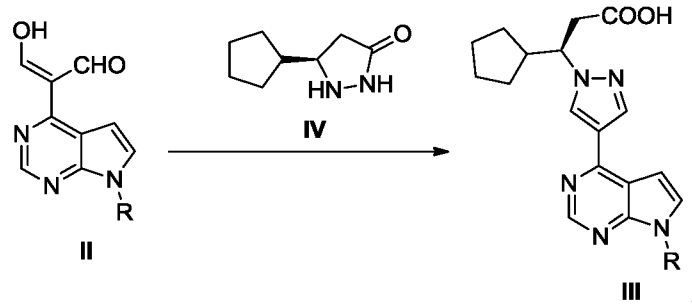
步骤 5-2：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



XII I

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

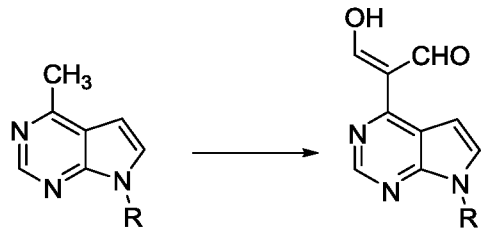
2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其还包括步骤 3：式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，



II IV III ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

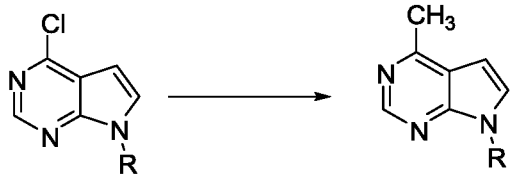
3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其还包括步骤 2：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物，



VI II ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

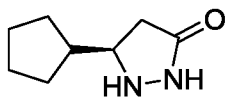
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其还包括步骤 1：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物，



V VI ，

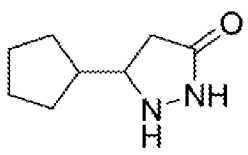
其中，R 选自 H 或氨基保护基。

5. 根据权利要求 2 或 4 所述的制备方法，其中步骤 3 中式 IV 化合物或其手性盐的制备方法包括以下步骤：



IV ，

步骤 C-1：式 X 化合物与手性酸在溶剂存在下反应，以形成式 IV 化合物的手性盐，



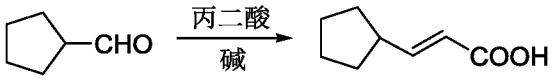
X ；

步骤 C-2：分离式 IV 化合物的手性盐；以及

步骤 C-3：可选地，用碱处理式 IV 化合物的手性盐，得到式 IV 化合物。

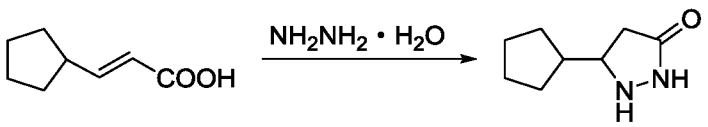
6. 根据权利要求 5 所述的制备方法，其中步骤 3 中式 IV 化合物或其手性盐的制备方法还包括以下步骤：

步骤 A：式 VII 化合物在碱存在下，与丙二酸反应得式 VIII 化合物，



VII VIII ；以及

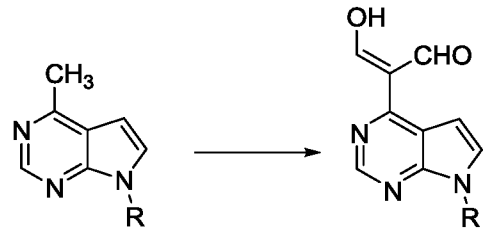
步骤 B：式 VIII 化合物与水合肼反应得式 X 化合物，



VIII X 。

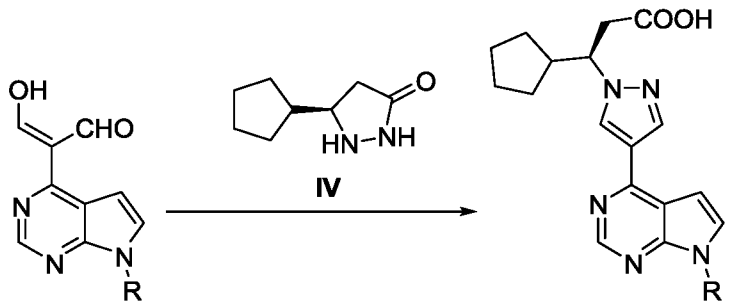
7. 一种式 I 化合物芦可替尼的制备方法，其包括以下步骤：

步骤 2：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物，



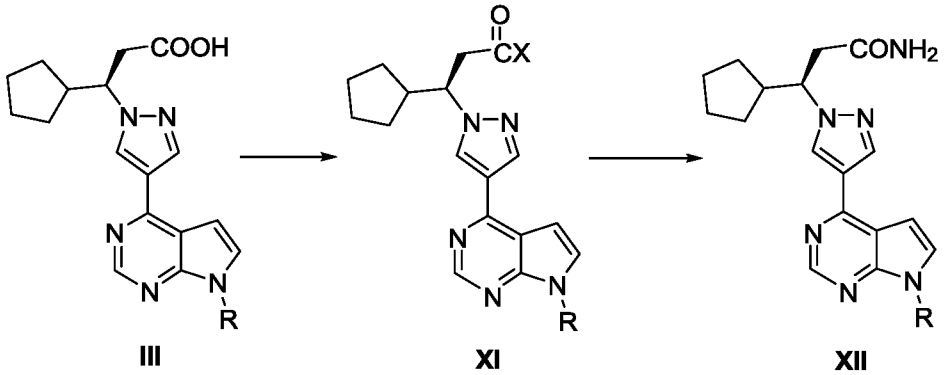
VI II ；

步骤 3：式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，



II III ；

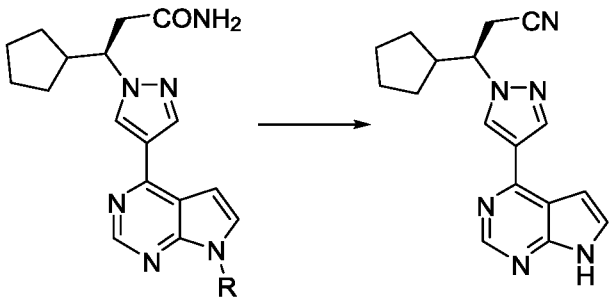
步骤 4：将式 III 化合物转化为式 XI 化合物，然后式 XI 化合物在氨基化试剂的存在下转化为式 XII 化合物，



III XI XII ；以及

步骤 5-1：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

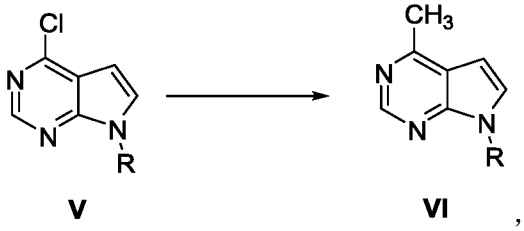
步骤 5-2：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



XII I ；

其中，R 选自 H 或氨基保护基，X 选自 Cl 或 Br。

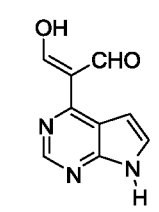
8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其还包括步骤 1：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物，

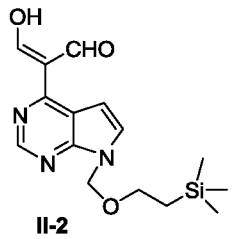


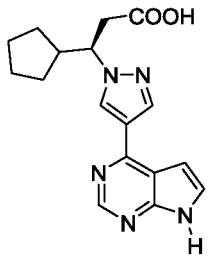
V VI ，

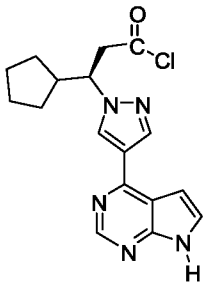
其中，R 选自 H 或氨基保护基。

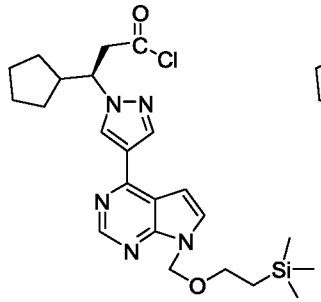
9. 化合物，其选自以下化合物：

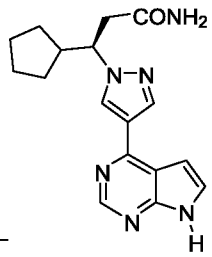

II-1


II-2

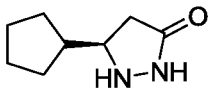

III -1


XI-1


XI-2


XII-1 。

10. 如下所示式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐：


IV 。

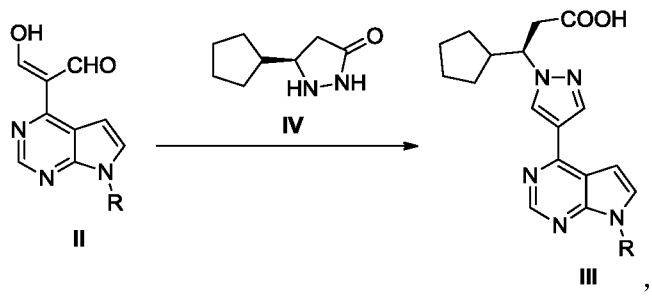
11. 权利要求 9 所述化合物在制备芦可替尼中的用途。

12. 权利要求 10 所述化合物在制备芦可替尼中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，其中所述用途包括利用式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐形成芦可替尼中的吡唑环结构。

14. 根据权利要求 12 所述的用途，其中所述用途包括利用式 IV 化合物或其 D-酒石酸盐引入芦可替尼的手性碳原子。

15. 一种式 III 化合物的制备方法，其包括使式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐反应得到式 III 化合物，


II IV III ，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

16. 根据权利要求 15 所述的式 III 化合物的制备方法，其中所述氨基保护基选自苄氧羰基、

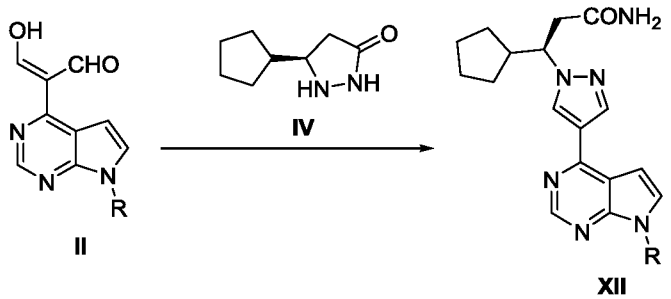
2,2,2-三氯乙氧羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基、叔丁氧羰基、1-金刚烷基氧基羰基、2-金刚烷基羰基、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基、环己基氧基羰基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基或 N-特戊酰氧基甲基。

17. 根据权利要求 15 所述的式 III 化合物的制备方法，其中所述式 IV 化合物的盐选自手性盐或者非手性盐。

18. 根据权利要求 15 所述的式 III 化合物的制备方法，其中所述式 II 化合物和式 IV 化合物的摩尔比为 1.0 : 1.0 ~ 5.0。

19. 一种式 I 化合物芦可替尼的制备方法，其包括以下步骤：

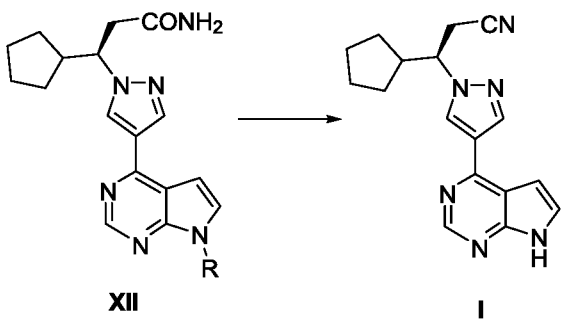
步骤（1）：使式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐在 NH_3 存在的条件下反应得到式 XII 化合物，



其中，R 选自 H 或氨基保护基；以及

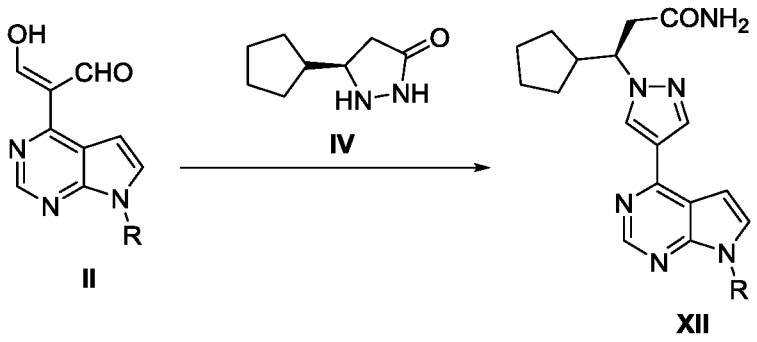
步骤（2-1）：当 R 为 H 时，式 XII 的酰胺基团在脱水剂的存在下转化为氰基，得到式 I 化合物芦可替尼，或者

步骤（2-2）：当 R 为氨基保护基时，式 XII 的酰胺基团转化为氰基并且脱氨基保护基 R，得到式 I 化合物芦可替尼，



其中，R 选自 H 或氨基保护基。

20. 一种式 XII 化合物的制备方法，其包括使式 II 化合物与式 IV 化合物或其盐在 NH_3 存在的条件下反应得到式 XII 化合物，

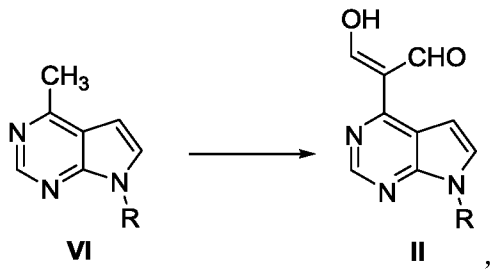


其中，R 选自 H 或氨基保护基。

21. 根据权利要求 20 所述的式 XII 化合物的制备方法，其中所述氨基保护基选自苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙氧羰基、叔丁氧羰基、1-金刚烷基氧基羰基、2-金刚烷基羰基、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基、环己基氧基羰基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基、乙烯基、2-氯乙基、2-苯磺酰乙基、对硝基苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、苯基磺酰基、甲磺酰基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、叔丁氧甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基、三(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基、1,1-二乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基或 N-特戊酰氧基甲基。

22. 根据权利要求 20 所述的式 XII 化合物的制备方法，其中提供 NH_3 的试剂选自氨水、氨甲醇、氨气和液氨中的一种或多种的组合，优选氨水。

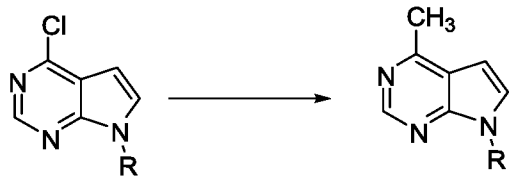
23. 一种式 II 化合物的制备方法，其包括以下步骤：式 VI 化合物在 DMF 和氯化试剂的作用下转化为式 II 化合物，



，

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

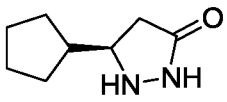
24. 根据权利要求 23 所述的式 II 化合物的制备方法，其还包括：式 V 化合物在催化剂和甲基化试剂的存在下反应得到式 VI 化合物，



V VI ,

其中，R 选自 H 或氨基保护基。

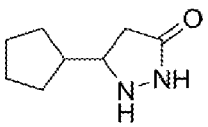
25. 一种式 IV 化合物或其手性盐的制备方法：



IV ,

其包括以下步骤：

步骤 C-1：式 X 化合物与手性酸在溶剂存在下反应，以形成式 IV 化合物的手性盐，



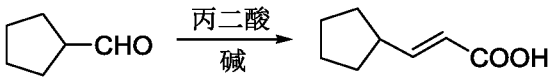
X ;

步骤 C-2：分离式 IV 化合物的手性盐；以及

步骤 C-3：任选地，用碱处理式 IV 化合物的手性盐，得到式 IV 化合物。

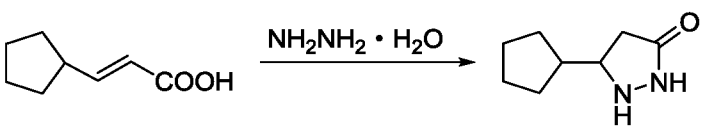
26. 根据权利要求 25 所述的式 IV 化合物或其手性盐的制备方法，其还包括以下步骤：

步骤 A：式 VII 化合物在碱存在下，与丙二酸反应得式 VIII 化合物，



VII VIII ；以及

步骤 B：式 VIII 化合物与水合肼反应得式 X 化合物，



VIII X 。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; C07F 7/10 (2006.01) i; C07D 231/08 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, DWPI, VEN, REG, CASREACT: CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.; ZHANG, Xiquan; ruxolitinib, chiral, resolution, tartaric acid, 941678-49-5, 1138325-12-8

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI, Wenjie et al. "Synthesis of High Optical Purity INCB018424", CHINESE JOURNAL OF SYNTHETIC CHEMISTRY, vol. 19, no. 2, 28 February 2011 (28.02.2011), ISSN: 1005-1511, pages 280-282	1-8, 9 (partial), 11 (partial), 19-22
A	CN 101448826 A (INCYTE CORPORATION), 03 June 2009 (03.06.2009), the whole document, especially claim 1	1-8, 9 (partial), 11 (partial), 19-22
A	WO 2010039939 A1 (INCYTE CORP et al.), 08 April 2010 (08.04.2010), the whole document	1-8, 9 (partial), 11 (partial), 19-22
A	WO 2010116282 A1 (PFIZER et al.), 14 October 2010 (14.10.2010), the whole document	1-8, 9 (partial), 11 (partial), 19-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 2017 (22.03.2017)	**30 March 2017 (30.03.2017)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **ZHANG, Jing** Telephone No.: (86-10) **62084584**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113000

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

[1] Group 1: claims 1-6, 7-8, 9 (compounds XI-1, XI-2 and XII-1), 11 (partial), 19 and 20-22

[2] Group 2: claims 9 (compounds II-1, II-2 and III-1), 10, 11 (partial), 12-14, 15-18, 23-24 and 25-26

[3] In the invention of Group 1, claims 1-8 and 19 relate to a preparation method of ruxolitinib; claim 9 relates to intermediates XI and XII used in the preparation method; claim 11 relates to a use of the compounds in claim 9; and claims 20-22 relate to a preparation method of a compound XII.

[4] In the invention of Group 2, claim 9 relates to intermediates II and III in the preparation method in claim 1; claim 10 relates to an intermediate IV; claim 11 relates to a use of the compounds in claim 9; claims 12-14 relate to a use of a compound IV; claims 15-18 relate to a preparation method of a compound III; claims 23-24 relate to a preparation method of a compound II; and claims 25-26 relate to a preparation method of a compound IV.

[5] The compounds and the preparation methods thereof involved in the above-mentioned two groups of inventions do not comply with the requirement of unity of invention between an intermediate and a final product; therefore, the two groups of inventions do not share a same or corresponding special technical feature therebetween, lack unity of invention, and do not comply with the requirements as defined in PCT Rule 13.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: claims 1-6, 7-8, 9 (partial), 11 (partial), 19 and 20-22

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/113000

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101448826 A	03 June 2009	UA 98449 C2	25 May 2012
		SI 1966202 T1	31 January 2012
WO 2010039939 A1	08 April 2010	ES 2564203 T3	18 March 2016
		AR 073530 A1	10 November 2010
		DK 2349260 T3	25 January 2016
		SM T201600080 B	01 July 2016
		SI 2349260 T1	31 May 2016
		PT 2349260 E	07 March 2016
		US 2010113416 A1	06 May 2010
		EP 2349260 A1	03 August 2011
		US 2012301464 A1	29 November 2012
		TW 201018689 A	16 May 2010
		CA 2738520 A1	08 April 2010
		EP 3042655 A1	13 July 2016
		RS 54651 B1	31 August 2016
		JP 2015127332 A	09 July 2015
		JP 2012504639 A	23 February 2012
		HR P20160330 T1	06 May 2016
		EP 2349260 B1	06 January 2016
WO 2010116282 A1	14 October 2010	JP 2012523405 A	04 October 2012
		EP 2417121 A1	15 February 2012
		US 2012022058 A1	26 January 2012
		CA 2756250 A1	14 October 2010
		WO 2010116282 A8	03 November 2011

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/113000

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; C07F 7/10(2006.01)i; C07D 231/08(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; C07F

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNKI,DWPI,VEN,REG,CASREACT:芦可替尼，手性，拆分，酒石酸，正大天晴药业，张喜全，ruxolitinib，chiral，resolution，tartaric acid，941678-49-5，1138325-12-8

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	李文婕等. "高光学纯度INCB018424的合成" 合成化学, 第19卷，第2期，2011年 2月 28日 (2011-02-28)， ISSN：1005-1511， 第280-282页	1-8，9(部分)， 11(部分)，19-22
A	CN 101448826 A (因塞特公司) 2009年 6月 3日 (2009-06-03) 全文,尤其是权利要求1	1-8，9(部分)， 11(部分)，19-22
A	WO 2010039939 A1 (INCYTE CORP等) 2010年 4月 8日 (2010-04-08) 全文	1-8，9(部分)， 11(部分)，19-22
A	WO 2010116282 A1 (PFIZER等) 2010年 10月 14日 (2010-10-14) 全文	1-8，9(部分)， 11(部分)，19-22

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2017年 3月 22日	2017年 3月 30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 张靖 电话号码 (86-10)62084584

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/113000

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

[1] 第1组：权利要求1-6，7-8，9（化合物XI-1、XI-2、XII-1），11（部分），19，20-22

[2] 第2组：权利要求9（化合物II-1、II-2、III-1），10，11（部分），12-14，15-18，23-24，25-26

[3] 第1组发明中，权利要求1-8、19涉及芦可替尼化合物的制备方法，权利要求9涉及该方法中使用的中间体XI、XII，权利要求11涉及权利要求9化合物的用途，权利要求20-22涉及化合物XII的制备方法；

[4] 第2组发明中，权利要求9涉及权利要求1方法中的中间体II、III，权利要求10涉及中间体IV，权利要求11涉及权利要求9化合物的用途，权利要求12-14涉及化合物IV的用途，权利要求15-18涉及化合物III的制备方法，权利要求23-24涉及化合物II的制备方法，权利要求25-26涉及化合物IV的制备方法。

[5] 上述两组发明中涉及的化合物或其制备方法不符合中间体与最终产品单一性的规定，因此这两组发明之间不具备相同或相应的特定技术特征，不具备单一性，不符合专利合作条约实施细则第13条的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：

4. ☑ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-6，7-8，9（部分），11（部分），19，20-22

对异议的意见

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/113000

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101448826	A	2009年 6月 3日	UA	98449	C2	2012年 5月 25日
				SI	1966202	T1	2012年 1月 31日
WO	2010039939	A1	2010年 4月 8日	ES	2564203	T3	2016年 3月 18日
				AR	073530	A1	2010年 11月 10日
				DK	2349260	T3	2016年 1月 25日
				SM	T201600080	B	2016年 7月 1日
				SI	2349260	T1	2016年 5月 31日
				PT	2349260	E	2016年 3月 7日
				US	2010113416	A1	2010年 5月 6日
				EP	2349260	A1	2011年 8月 3日
				US	2012301464	A1	2012年 11月 29日
				TW	201018689	A	2010年 5月 16日
				CA	2738520	A1	2010年 4月 8日
				EP	3042655	A1	2016年 7月 13日
				RS	54651	B1	2016年 8月 31日
				JP	2015127332	A	2015年 7月 9日
				JP	2012504639	A	2012年 2月 23日
				HR	P20160330	T1	2016年 5月 6日
				EP	2349260	B1	2016年 1月 6日
WO	2010116282	A1	2010年 10月 14日	JP	2012523405	A	2012年 10月 4日
				EP	2417121	A1	2012年 2月 15日
				US	2012022058	A1	2012年 1月 26日
				CA	2756250	A1	2010年 10月 14日
				WO	2010116282	A8	2011年 11月 3日