



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201938565 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108126347

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

B01J31/24 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/15 美國

62/434,569

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：包德瑞 丹尼爾 BEAUDRY, DANIAL (US)；克雷維李昂 德瑞莎 CRAVILLION, THERESA (GB)；勾賽琳 法蘭西斯 GOSSELIN, FRANCIS (CA)；林姆 吉雅普 一奇 LIM, NGIAP-KIE (ID)；梅爾荷特拉 蘇珊 MALHOTRA, SUSHANT (US)；田 清平 TIAN, QINGPING (US)；張 海明 ZHANG, HAIMING (US)；葛梅禾林 亞力山大 GMEHLING, ALEXNADER (DE)；費提斯 亞列克 FETTES, ALEC (LU)；貝奇曼 史蒂芬 BACHMANN, STEPHAN (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：10 共 125 頁

(54)名稱

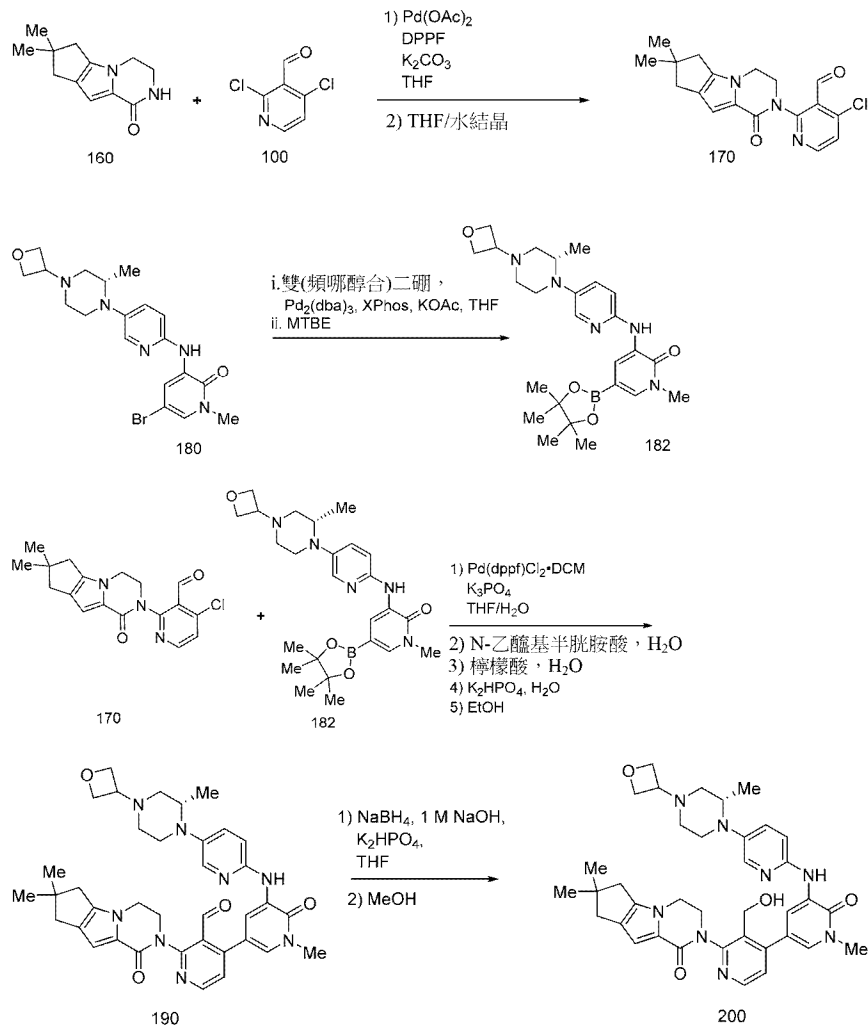
製備 BTK 抑制劑之方法

(57)摘要

提供用於製備布魯頓氏酪胺酸激酶(「BTK」)抑制劑化合物 2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮之方法。亦提供用於製備三環內醯胺化合物之方法。

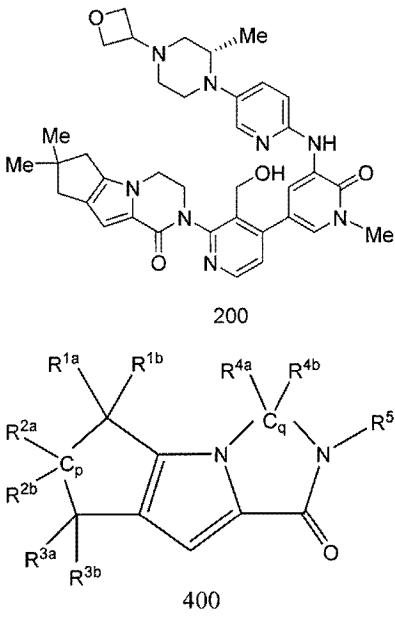
Methods for preparing the Bruton's Tyrosine Kinase ("BTK") inhibitor compound 2-{3'-hydroxymethyl-1-methyl-5-[5-((S)-2-methyl-4-oxetan-3-yl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-[3,4']bipyridinyl-2'-yl}-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-cyclopenta[4,5]pyrrolo [1,2-a]pyrazin-1-one are provided. Methods for preparing tricyclic lactam compounds are also provided.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



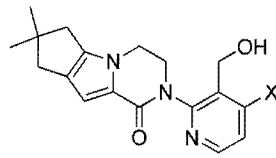


圖9顯示用於製備化合物120、121、130及160之方法。

圖10顯示用於製備化合物122、130及160之方法。

【實施方式】

現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在隨附結構及化學式中加以說明。雖然本發明將結合所列舉之實施例描述，但應理解其不欲將本發明限於彼等實施例。相反地，本發明意欲涵蓋所有替代方案、修改及等效物，其可包括在申請專利範圍所界定之本發明範疇內。熟習此項技術者應能識別類似或等效於本文所述之多種方法及材料，其可用於本發明之實踐中。本發明決不限於所述方法及材料。在所併入之文獻、專利及類似材料中之一或多者不同於本申請案(包括(但不限於)所定義之術語、術語用法、所述技術或其類似物)或與其矛盾之情況下，以本申請案為準。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解之含義相同的含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料可用於實踐或測試本發明，但合適的方法及材料描述如下。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考案均以全文引用的方式併入本文中。

定義

當指示取代基的數目時，術語「一或多個」係指自一個取代基至最高可能取代數的範圍，即置換一個氫直至取代基置換所有氫。術語「取代基」指示置換母體分子上之氫原子的原子或一組原子。術語「經取代」指示攜帶有一或多個取代基之特定基團。在任何基團可帶有多個取代基且提供多種可能的取代基的情況下，取代基經獨立地選擇且無需相同。術語「未經取代」意謂指定基團不攜帶有取代基。術語「視情況經取代」意謂

指定基團未經取代或經一或多個獨立地選自可能取代基之群的取代基取代。當指示取代基的毫克數時，術語「一或多個」意謂自一個取代基至最高可能取代數，即置換一個氫直至取代基取代所有氫。

如本文所用，「烷基」係指單獨由碳及氫原子組成且具有一至十二個碳原子的單價直鏈或分支鏈飽和烴部分。「低碳烷基」係指具有一至六個碳原子的烷基，即C₁-C₆烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基及其類似基團。

如本文所用，「伸烷基」係指具有一至六個碳原子的線性飽和二價烴基或具有三至六個碳原子的分支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及其類似物。

如本文所用，「環烷基」係指由單環或雙環組成的單價飽和碳環。特定環烷基未經取代或經烷基取代。如本文所定義，環烷基可視情況經取代。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基(即「Cy」)、環庚基及其類似基團，包括其部分不飽和(環烯基)衍生物。

如本文所用，「芳基」係指具有6-20個碳原子的單價芳族烴基(C₆-C₂₀)。芳基包括雙環基團，其包含與飽和、部分不飽和環或芳族碳環稠合之芳族環。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯(苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、茚滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團之基團。芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

如本文所用，可互換使用之「芳基烷基」及「芳烷基」係指集團-R_aR_b，其中如本文所定義，R_a為伸烷基且R_b為芳基；例如，芳基烷基之

實例為苯烷基，諸如苯甲基、苯乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基及其類似基團。

如本文所用，「雜芳基」係指5、6或7員環的單價芳基，且包括含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-20個原子稠合環系統(其中至少一者為芳族)。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、吲哚基、吲哚嗪基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、啉啶基及呋喃并吡啶基。雜芳基視情況獨立地經一或多個本文所述取代基取代。

如本文所用，「烷氧基」係指結構-OR之部分，其中R為如本文所定義之烷基部分。烷氧基部分之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基及其類似基團。

如本文所用，「鹵基烷基」係指一或多個氫原子經相同或不同鹵素置換的如本文所定義之烷基。例示性鹵烷基包括-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、-CF₃、CHF₂及其類似基團。

如本文所用，「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

如本文所用，「胺基」係指結構-NRR'之部分，其中R及R'各自為氫，「單烷胺基」係指R及R'中之一者為氫且R及R'中之另一者為烷基的結構，且「二烷胺基」係指R及R'中之每一者為烷基的結構。

如本文所用，如本文所用的「視情況經取代」係指可未經取代或經特定基團取代之部分。取代基的實例包括(但不限於)經基、烷基、烷氧基、鹵基、鹵基烷基、側氧基、胺基、單烷胺基或二烷胺基。

如本文所用，術語「對掌性」係指與鏡像搭配物具有不重疊性之特性的分子，而術語「非對掌性」係指可與其鏡像搭配物重疊之分子。

如本文所用，術語「立體異構體」係指具有相同化學構成但在原子或基團之空間排列方面不同的化合物。

如本文所用，「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且分子不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

如本文所用，術語「對映異構體」係指一種化合物之互為不可重疊之鏡像的兩個立體異構體。

本文所用之立體化學定義及約定一般遵循S. P. Parker編, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及Eliel, E.及Wilensky, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。希望包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物)的本發明化合物之所有立體異構形式形成本發明之部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，使用前綴D及L或R及S表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。前綴d及l或(+)及(-)用於表示平面偏振光由化合物

引起旋轉之跡象，其中(-)或l意謂化合物為左旋的。用(+)或d前綴之化合物為右旋的。對於既定化學結構，此等立體異構體相同，但其互為鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且該等異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或製程中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種對映異構物種之等莫耳混合物，其缺乏光學活性。對映異構體可藉由對掌性分離方法(諸如超臨界流體層析法(SFC))自外消旋混合物分離。在分離的對映異構體中對掌性中心的組態分配可能是暫定的，同時等待立體化學測定，諸如x射線結晶資料。

如本文所用，術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指具有不同能量之結構異構體，其可經低能量障壁相互轉化。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移之相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。原子價互變異構體包括藉由一些鍵結電子重組之相互轉化。

如本文所用，術語「鹽」係指酸加成鹽及鹼加成鹽。「酸加成鹽」係指與以下酸形成之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸，及有機酸，其選自脂族、脂環族、芳族、芳脂族、雜環族、羧酸及有機酸的磺酸類，諸如葉酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、谷胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲烷磺酸甲磺酸鹽、乙烷磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。「鹼加成鹽」係指與有機鹼或無機鹼形成之鹽。

如本文所用，「無機鹼」通常包括鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁鹽。非限制性實例包括磷酸鹽，諸如磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸三鉀、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二銨、磷酸二氫銨及磷酸三銨；乙酸鹽，如乙酸鉀、乙酸鈉及乙酸銨；甲酸鹽，諸如甲酸鉀及甲酸鈉；碳酸鹽，諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鉀及碳酸氫鈉；及鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉及氫氧化鉀。無機鹼可單獨使用或以其兩種或更多種之組合使用。

如本文所用，「有機鹼」通常包括一級胺、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，諸如吡啶、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三乙醇胺、二異丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三甲基胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶及聚胺樹脂。

如本文所用，「非極性溶劑」係指在任何原子或溶劑上沒有顯著部分電荷的溶劑，其中極性鍵排列成使得其部分電荷的作用抵消。非極性溶劑的非限制性實例包括戊烷、己烷、庚烷、環戊烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、二氯甲烷(「DCM」)、甲基第三丁基醚(「MTBE」)、氯仿、四氯化碳及乙醚。

如本文所用，「非質子性溶劑」係指不供給氫之溶劑。非質子性溶劑通常具有與氧原子或氮原子鍵結之不穩定氫。如本文所用，「極性非質子性溶劑」係指具有高介電常數及高偶極運動且不含酸性氫的溶劑。極性非質子性溶劑的非限制性實例包括四氫呋喃(「THF」)、甲基四氫呋喃(「Me-THF」)、乙酸乙酯(「EA」)、丙酮、二甲基甲醯胺(「DMF」)、

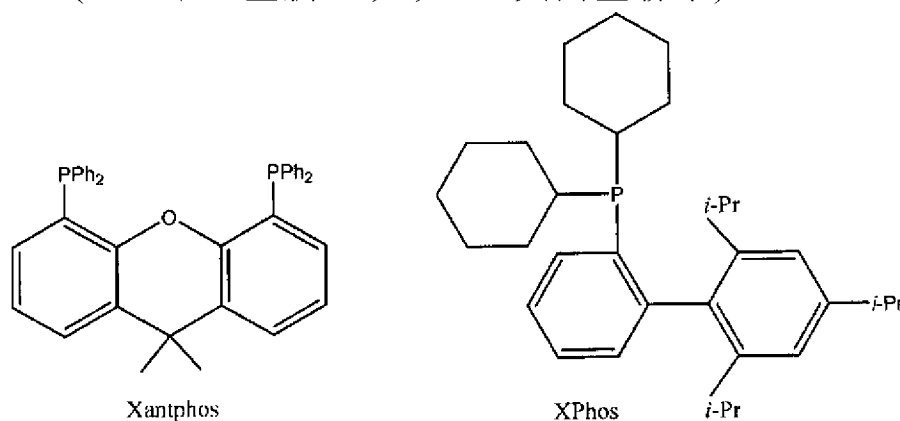
乙腈(「ACN」)、石油醚、N-甲基-2-吡咯啉酮(「NMP」)及二甲亞碸。

如本文所用，「極性質子性溶劑」係指具有與氧原子或氮原子鍵結之不穩定氫的溶劑。極性質子性溶劑之非限制性實例包括甲酸、正丁醇、異丙醇、正丙醇、乙醇、甲醇、乙酸及水。

如本文所用，「低沸點溶劑」係指沸點低於約45°C之溶劑。低沸點溶劑的非限制性實例包括二氯甲烷、乙醚及戊烷。

如本文所用，鈀催化劑係指影響化學受質化合物以商業上可接受的產率及轉化率變成產物化合物的速率和轉化率的任何鈀催化劑。在一些態樣中，本文所述的鈀催化之反應需要零價鈀物種(Pd(0))。例示性催化活性(Pd(0))物種可直接應用(例如商業Pd(0)錯合物，諸如Pd(PPh₃)₄、Pd(PCy₃)₂、Pd(PtBu₃)₂或類似Pd(0)錯合物)，或可自與膦配體及/或鹼(例如KOtBu、KOH、NaOAc、K₃PO₄、K₂CO₃、許尼希氏鹼(Hünig's base)、NEt₃、NPr₃)組合之鈀源形成。在一些態樣中，鈀源選自以下非獨占式列表：[PdCl(X)]₂ (X=烯丙基、苯烯丙基、巴豆基、...)、[Pd(X)PR₃] (R=烷基或芳基)、[Pd(X)(Y)] (Y=環戊二烯基、對蒽薌基、...)、Pd(dba)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂、PdZ₂ (Z= Cl、Br、I)、Pd₂Z₂(PR₃)₂及Pd(TFA)₂。在一些態樣中，催化鈀物種為選自以下非獨占式列表之鈀源：[Pd(烯丙基)Cl]₂、Pd(MeCN)₂Cl₂、Pd(苯甲腈)₂Cl₂、Pd(dba)₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂、PdBr₂、Pd(TFA)₂、Pd(MeCN)₄(BF₄)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PCy₃)₂Cl₂、Pd(acac)₂及Pd(PPh₃)₄。在一些此類態樣中，鈀源為Pd₂(dba)₃或Pd(OAc)₂。在一些此類態樣中，鈀源為Pd(PCy₃)₂。在一些其他態樣中，催化鈀物種可自諸如上文所述之鈀源及配位體原位形成。配位體的非限制性實例包括DPPF、DTPBF、BINAP、DPPE、

DPPP、DCPE、RuPhos、SPhos、APhos (amphos)、CPhos、XPhos、t-BuXPhos、Me₄t-BuXPhos、新戊基(t-Bu)₂P、(t-Bu)₂PMe、(t-Bu)₂PPh、PCy₃、PPh₃、XantPhos及N-XantPhos。在一些態樣中，配位體為磷酸芳酯。在一些態樣中，配位體為BINAP、XantPhos或XPhos。在特定態樣中，配位體為以下結構之Xantphos (4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃)或Xphos (2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯)：



在一些其他態樣中，催化為預製催化劑。預製催化劑之非限制性實例包括Pd(dppf)Cl₂、Pd(dppe)Cl₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂、氯化雙(三乙基膦)鈀(II)、Pd(t-Bu₃P)₂Cl₂、Pd[P(o-tol)₃]₂Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂(PPh₃)₂及Pd(CH₃CN)₂Cl₂。在一些此類態樣中，預製催化劑為Pd(dppf)Cl₂。在一些其他態樣中，催化劑源或預製催化劑可與諸如二氯甲烷、氯仿或乙腈之溶劑錯合。此類錯合物之非限制性實例包括Pd(dppf)Cl₂•DCM、Pd₂(dba)₃•CHCl₃及Pd(PPh₃)₂Cl₂•ACN。

如本文所用，氧硼基化試劑係指能夠與芳基鹵化物交叉偶合形成酮酸芳酯之任何氧硼基化試劑。氧硼基化試劑的實例包括(但不限於)四羟基硼、兒茶酚硼烷、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噻二氧雜硼戊環、4,6,6-三甲基-1,3,2-二氧硼吡、二異丙胺硼烷、雙(新戊基二醇基)二硼、雙(兒茶酚基)二硼、雙(己二醇基)二硼、雙(頻哪醇合)二硼、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噻

二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、雙(2,4-二甲基戊烷-2,4-二醇基)二硼、苯基硼酸、二異丙氧基甲基硼烷及甲基硼酸。

如本文所用，「還原劑」係指供給電子之化合物。還原劑之非限制性實例包括硼氫化鈉、硼氫化鉀、雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、連二亞硫酸鈉、四氫硼酸鈉、四氫硼酸鉀、三乙醯氧基硼氫化鈉、三氯矽烷、亞磷酸三苯酯、三乙基矽烷、三甲基膦、三苯膦、二硼烷、二乙氧基甲基矽烷、二異丁基氫化鋁、二異丙基胺基硼烷、氫化鋁及三乙基硼氫化鋁。

如本文所用，「保護基」係指用於保護中間物之遠端官能基(例如一級或二級胺)之基團。對此類保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而不同。適合胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(Cbz)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。關於保護基及其用途之一般描述參見T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

如本文所用，「當量比」係指莫耳比。

如本文所用，「主要」及「主要地」係指以重量、體積、莫耳濃度、體積/重量百分比、重量/重量百分比、重量/體積百分比或體積/體積百分比計超過50%、至少75%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

本發明之化合物可藉由以下非獨占式方法以及其組合分隔、分離及純化。在一些方法中，化合物可藉由諸如鹽形成、結晶或沈澱(諸如藉由溶劑濃縮、溶劑交換、pH調整及/或溫度調整)之方法在液體載劑相中形成

其懸浮之固體來分離及/或純化。在一些其他純化方法中，化合物之溶液可與碳源(諸如木炭)、矽藻土及/或層析樹脂接觸來移除雜質。包含(i)本發明之固體化合物及液體載劑相或(ii)在液體載劑相與懸浮固體(例如木炭、矽藻土或樹脂)之組合中形成溶液的本發明之化合物的兩相固-液混合物可藉由過濾或離心分離。經分離之固體可視情況洗滌以移除額外雜質(在固體產物化合物之情況中)或可溶性產物(例如在產物溶液之情況中)。在一些方法中，本發明之化合物可藉由液-液萃取及相分離來分離及/或純化。相分離可以重力方式或藉由液-液離心適合地進行。在一些方法中，本發明化合物可藉由諸如離子交換層析法或親和層析法之層析法分離及/或純化。在一種此類方法中，化合物可藉由製備型HPLC分離及/或純化。在一些方法中，化合物可藉由蒸餾(例如分餾)分離及/或純化。在一些其他方法中，本發明之化合物可藉由超濾分離及/或純化。在各種態樣中之任一者中，本發明之固體化合物可視情況諸如使用真空乾燥機或流體化床乾燥機乾燥。分隔、分離及純化法中之任一者可以組合使用。例如且不限於，本發明之化合物可藉由萃取、溶劑置換、結晶及乾燥分離及純化。在一些其他非限制性態樣中，本發明之化合物可沈澱或結晶、分離、溶解、沈澱或結晶、分離及乾燥，其中可能有兩個或更多個溶解及結晶重複。在一些其他非限制性態樣中，本發明化合物可藉由溶劑置換及分餾分離。

製備化合物200

在本發明的一些態樣中，化合物200、其立體異構體、其幾何異構體、其互變異構體及其鹽可根據以下兩步驟反應流程自化合物170及181製備：

至約0.02:1。在一些態樣中，第一反應混合物鹼是無機鹼。在一些特定態樣中，鹼是 K_3PO_4 或 K_2HPO_4 。在一些態樣中，第一反應混合物溶劑系統包含水及極性非質子性溶劑。水與極性非質子性溶劑之體積比為約0.05:1、約0.1:1、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1或約0.9:1及其範圍，諸如約0.05:1至約0.9:1、約0.05:1至約0.5:1或約0.1:1至約0.4:1。在一些特定態樣中，溶劑系統包含水及THF。在一些態樣中，第一反應混合物中的溶劑系統體積與化合物170重量之比率低於約20:1 L/kg、約5:1 L/kg、約10:1 L/kg、約15:1 L/kg、約20:1 L/kg、約25:1 L/kg或約30:1 L/kg及其範圍，諸如約5:1至約30:1 L/kg或約5:1至約20:1 L/kg。

形成化合物190之反應溫度適合地為約40°C、約45°C、約50°C、約55°C或約60°C。當化合物170藉由HPLC測定的面積%濃度低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。反應完成的時間可為2小時、4小時、8小時、12小時、16小時、20小時或24小時。

在本發明之一些態樣中，化合物190可經純化。在一些此類態樣中，第一反應產物混合物之溫度可自約10°C至約35°C或約15°C至約30°C調整且與N-乙醯基-L-半胱胺酸濃度為約3重量%、約6重量%或約9重量%及其範圍，諸如約3重量%至約9重量%之N-乙醯基-L-半胱胺酸水溶液一起攪拌組合。N-乙醯基-L-半胱胺酸與化合物190之當量比可為約0.1:1、約0.3:1或約0.5:1及其範圍，諸如約0.01:1至約0.5:1。N-乙醯基-L-半胱胺酸水溶液與化合物190重量之比率可為約1 L/kg、約2 L/kg或約3 L/kg及其範圍，諸如約1 L/kg至約3 L/kg。分離水層且收集包含化合物190之有機層。在一些態樣中，上部層可視情況與攪拌檸檬酸濃度為約3重量%、約5

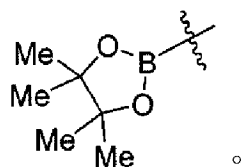
重量%或約7重量%及其範圍，諸如約3重量%至約7重量%之檸檬酸溶液組合，其中檸檬酸溶液體積與化合物190重量之比率可為約0.5 L/kg、約1 l/kg、約1.5 L/kg或約2 L/kg及其範圍，諸如約0.5 L/kg至約2 L/kg。威信二聚體雜質主要分配到檸檬酸洗滌液中。有機層可進一步視情況與鹽含量為約15重量%至約35重量%的鹽溶液(例如NaCl)組合，其中鹽溶液體積與化合物190重量之比率可為約0.5 L/kg、約1 l/kg或約1.5 L/kg及其範圍，諸如約0.5 L/kg至約1.5 L/kg。分離水層且收集包含化合物190之有機層。有機層可視情況以約0.5 L/kg至約4 L/kg鹽溶液體積與化合物190重量之比率用鹽溶液再洗滌一或多次。視情況而言，最終鹽洗滌液中包括的諸如60重量% K_2HPO_4 水溶液之鹼的體積與化合物190重量之比率為約0.5 L/kg至約1.5 L/kg。在最終鹽洗滌之後，分離水層且收集包含化合物190之有機層。

化合物190可視情況藉由組合第一反應產物混合物或包含化合物190之上部層與沸點低於約80°C 且極性與第一反應產物混合物或包含化合物190之有機層中的溶劑類似的溶劑自純化步驟自第一反應產物混合物分離或自包含化合物190之有機層分離。在一些態樣中，溶劑是THF。藉由真空蒸餾減少體積，且包含化合物190之減少的體積可用溶劑(例如THF)稀釋直至總溶劑體積為約8至約12 L溶劑/kg化合物190來產生化合物190的稀釋溶液。稀釋之混雜物可視情況合併且用活性碳處理，隨後過濾產生化合物190之經過濾溶液。經純化化合物190之溶液的體積可藉由蒸餾減少以達到約3至約7 L溶劑/kg化合物190的經減少之體積。THF稀釋及蒸餾步驟可重複一或多次。約3至約7 L乙醇/kg化合物190可與減少之體積組合且隨後可蒸餾至約3至約7 L溶劑/kg化合物190的減少之體積。乙醇添加及蒸

餾步驟可重複一或多次。可向減少之體積添加乙醇達到約8至約12 L溶劑/kg化合物190的濃度產生經稀釋之化合物190混合物。經稀釋之化合物190混合物可冷卻諸如至低於25°C，以使經純化之化合物190自經冷卻及稀釋之混合物結晶。經純化之化合物190晶體可諸如藉由過濾或離心收集，且乾燥獲得經純化之乾燥化合物190晶體。

按化合物170計的化合物190之產率為至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%，且化合物190的純度為藉由HPLC至少99面積%或藉由HPLC至少99.5面積%。

在第二反應混合物中，在一些態樣中，溶劑選自C₁₋₄醇、醚及環醚。在一些特定態樣中，第二反應混合物中的溶劑選自THF、甲基第三丁基醚及2-Me-THF。溶劑體積與化合物190重量之比率可為約2:1 L/kg、約3:1 L/kg、約4:1 L/kg、約5:1 L/kg、約6:1 L/kg、約7:1 L/kg、約8:1 L/kg、約9:1 L/kg、約10:1 L/kg及其範圍，諸如約2:1至約10:1 L/kg或約4:1至約8:1 L/kg。在一些態樣中，第二反應混合物中的鹼是無機鹼，諸如鹼金屬氫氧化物。在一個此類態樣中，鹼是氫氧化鈉。鹼與化合物190之當量比為約0.1:1、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1或約0.9:1及其範圍，諸如約0.1:1至約0.9:1或約0.3:1至約0.7:1。在各種態樣中之任一者中，還原劑如本文別處所述。在一些特定態樣中，還原劑為硼氫化鈉。還原劑與化合物190之當量比為約0.1:1、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1或約0.9:1及其範圍，諸如約0.1:1至約0.9:1或約0.2:1至約0.8:1。在各種態樣中之任一者中，硼酸酯自如本文別處所述之氧硼基化劑產生。在一個此類態樣中，硼酸酯為以下結構之4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環：



形成化合物200之反應溫度適合地為約10℃、約15℃、約20℃、約25℃或約30℃。當化合物200藉由HPLC測定的面積%濃度低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。在一些態樣中，反應完成時間可為0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時或更久。化合物200之產率是至少60%、至少70%、至少80%或至少85%，且化合物200之純度藉由HPLC為至少99面積%或至少99.5面積%。

化合物200可自第二反應產物混合物分離。在一些態樣中，化合物200可藉由以約0.5 L至約2 L約10重量%至約25重量%磷酸二氫鉀水溶液/kg化合物200的體積與化合物200重量比率混合第二反應產物混合物與磷酸二氫鉀溶液。分離水層且收集包含化合物200溶液之有機層。可過濾包含化合物200之有機層。可蒸餾濾液達到約2至約4 L/kg化合物200的體積。可向經蒸餾之濾液添加諸如甲醇之適合溶劑達到約6至約8 L/kg化合物200的總體積。在一些態樣中，可添加約0.2至約0.8重量%化合物200晶種形成混合物。蒸餾混合物以減少至少1 L/化合物200的體積。經蒸餾之化合物200混合物可冷卻諸如至低於20℃，使化合物200自經冷卻之混合物結晶。可收集及乾燥化合物200晶體。

在一些態樣中，經純化之化合物200晶體可在純化步驟中再結晶。在一些此類態樣中，化合物200與乙醇以乙醇體積比化合物200重量之比率為約4 L/kg至約10 L/kg或約6 L/kg至約8 L/kg組合且與甲苯以甲苯體積比化合物200重量之比率為約1 L/kg至約5 L/kg或約1.5 L/kg至約3.5 L/kg組合且在攪拌下組合。混合物可在攪拌下加熱諸如至約65至約85℃且保持

THF。反應混合物中的溶劑體積與化合物 160 重量之比率可為約2:1 L/kg、約5:1 L/kg、約10:1 L/kg、約15:1 L/kg、約20:1 L/kg、約25:1 L/kg或約30:1 L/kg及其範圍，諸如約2:1至約30:1 L/kg、約5:1至約20:1 L/kg或約5:1至約15:1 L/kg。在一些態樣中，反應混合物中化合物160之濃度為約0.1 mol/L、約0.2 mol/L、約0.3 mol/L、約0.4 mol/L、約0.5 mol/L、約0.75 mol/L、約1 mol/L及其範圍，諸如約0.1 mol/L至約1 mol/L或約0.2至約0.5 mol/L。催化劑與化合物160之當量比為約0.01:1、約0.02:1、約0.03:1、約0.04:1或約0.05:1及其範圍，諸如約0.01:1至約0.05:1或約0.01:1至約0.03:1。配位體與催化劑之當量比為約1.2:1、約1.5:1、約2:1、約2.5:1或約3:1及其範圍，諸如約1.2:1至約3:1或約1.5:1至約2.5:1。在一些態樣中，鹼為如本文別處所述之無機鹼。在一些特定態樣中，鹼是碳酸鉀。鹼與化合物160之當量比適合地高於1:1、約1.2:1、約1.5:1、約1.8:1或約2:1及其範圍，諸如介於1:1與2:1之間，或約1.2:1至約1.8:1。

反應可在N₂層及/或N₂淨化下操作。反應可在回流溫度下，通常約60℃至約80℃之間進行。當化合物160藉由HPLC測定的面積%濃度低於3、低於2、低於1或低於0.5時，認為反應完全。在一些態樣中，反應完成時間可為2小時、6小時、10小時、14小時、18小時、22小時或更久。

可自反應產物混合物分離化合物170。在一些態樣中，水可與反應產物混合物以水體積比化合物160重量之比率為約2:1、約5:1、約10:1、約15:1或約20:1及其範圍，諸如約2:1至約20:1或約2:1至約10:1組合。可降低溫度以誘發化合物170結晶且形成固體化合物170之懸浮液。溫度可為約5℃至約30℃，或約15℃至約25℃。溫度可保持至少1小時、至少2小時

L/kg。正丁基鋰與化合物95之莫耳比高於1:1、約1.2:1、約1.4:1、約1.6:1、約1.8:1、約2:1及其範圍，諸如介於1:1與2:1之間，或約1.2:1至約1.6:1。正丁基鋰可為正丁基鋰於己烷中之溶液，諸如2.5莫耳濃度溶液。有機鹼如本文別處所定義。在一些態樣中，有機鹼為二異丙胺。有機鹼與化合物95之莫耳比為約1.1:1、約1.2:1、約1.4:1、約1.6:1、約1.8:1或約2:1及其範圍，諸如約1.1:1至約2:1、約1.2:1至約2:1或約1.4:1至約1.8:1。產生第一反應產物混合物之反應溫度高於-35°C、約-30°C、約-25°C、約-20°C、約-15°C或約-10°C及其範圍，諸如介於-35°C與約-10°C之間，或約-30°C至約-15°C。

在一些態樣中，第二反應混合物包含額外極性非質子性溶劑。在一些態樣中，極性非質子性溶劑是DMF。在此類態樣中，第二反應混合物中額外極性非質子性溶劑體積比化合物95重量為約2:1 L/kg、約3:1 L/kg、約4:1 L/kg、約5:1 L/kg、約6:1 L/kg、約7:1 L/kg、約8:1 L/kg、約9:1 L/kg或約10:1 L/kg及其範圍，諸如約2:1至約10:1 L/kg或約3:1至約7:1 L/kg。在此等態樣中，額外極性非質子性溶劑與化合物95之莫耳比是約1.1:1至約2:1，或約1.3:1至約1.5:1。產生第一反應產物混合物之反應溫度高於-50°C、約-45°C、約-40°C、約-35°C、約-30°C、約-25°C、約-20°C、約-15°C或約-10°C，及其範圍，諸如介於-50°C與-10°C之間，或介於-30°C與-15°C之間。第二反應產物混合物可用無機酸水溶液，諸如10重量%至25重量%HCl溶液淬滅，其中酸與化合物100之當量比可為約2:1至約8:1，或約4:1至約6:1。

化合物100可分批或以連續流程製備。在連續流程中，溶液A(如本文別處所述之含n-BuLi之己烷)及溶液B(含二異丙胺之THF)可經混合器轉移

且轉移至第一反應器中形成第一反應產物混合物。在一些態樣中，第一反應器中的滯留時間適合地為約10至約60秒或約20至約30秒且反應溫度如本文別處所述高於-35°C。第一反應產物混合物及溶液C(含化合物95之如本文別處所述之溶劑)可經混合器轉移且轉移至第二反應器中形成第二反應產物混合物，其包含鋰化2,4-二氯吡啶之溶液。在一些態樣中，第二反應器中的滯留時間適合地為約10至約60秒或約20至約30秒且反應溫度如本文別處所述高於-35°C。第二反應產物混合物及溶液D (如本文別處所述之DMF)可經混合器轉移且轉移至第三管狀反應器形成包含化合物100之第三反應產物混合物。在一些態樣中，第三反應器中的滯留時間適合地是約10至約60秒或約20至約30秒且反應溫度如本文別處所述高於-35°C。第三反應產物混合物可在約0至約20°C下收集於淬滅反應器中且與淬滅水溶液(諸如如本文別處所述之HCl淬滅溶液)組合。適合連續反應器包括例如管狀反應器及連續攪拌槽式反應器。

可視情況自第二反應產物混合物分離化合物100。

在一種此類分離態樣中，藉由混合經淬滅之第二反應產物混合物與乙酸乙酯且分離包含化合物100之乙酸乙酯相，在約5°C至約30°C溫度下自包含水的經淬滅之第二反應產物混合物萃取化合物100。乙酸乙酯體積與化合物95重量之比率可為約1:1 L/kg、約2:1 L/kg、約3:1 L/kg、約4:1 L/kg或約5:1 L/kg。可進行一或多次萃取。收集之乙酸乙酯萃取物可用鹽水溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥。可減壓濃縮乙酸乙酯萃取物，諸如達到體積與化合物95重量比為約2:1至約4:1 L/kg。可向乙酸乙酯添加與化合物95之重量/重量%比率為約3:1至約12:1或約5:1至約9:1的石油醚且在低於25°C下攪拌足以形成含有固體化合物100之漿液的時間。固體化合物100可

諸如藉由過濾或離心分離，且在真空下在約30℃至約50℃乾燥獲得固體化合物100。

在另一此類分離態樣中，包含化合物100的經淬滅之反應產物混合物可加熱至約10至約35℃，隨後相分離。可收集有機層及水層且水層可混合且用非極性溶劑萃取，隨後相分離。非極性溶劑與化合物100之重量比適合地是約3:1至約12:1，或約6:1至約10:1。可進行一或多次萃取步驟。在一些態樣中，非極性溶劑是甲苯。有機層可合併，且視情況用鹽水及水洗滌。有機層可濃縮且冷卻至約30至約50℃。可添加線性非極性溶劑(例如庚烷)，同時維持溫度為約30至約50℃。線性非極性溶劑與化合物100之重量比適合地是約5:1至約20:1或約10:1至約14:1。包含固體化合物100之所得漿液可在約-20至約0℃下冷卻且老化約1至約3小時。化合物100可諸如藉由過濾或離心分離，且在部分或完全真空下乾燥。在一些態樣中，乾燥溫度可低於40℃。

在另一此類分離態樣中，包含化合物100的經淬滅之反應產物混合物可加熱至約10至約35℃，隨後相分離。可收集有機層及水層且水層可混合且用非極性溶劑(例如甲苯)萃取，隨後相分離。非極性溶劑與化合物100之重量比適合地是約3:1至約12:1，或約6:1至約10:1。可進行一或多次萃取步驟。在一些態樣中，非極性溶劑是甲苯。經合併之有機層接著用鹽水，隨後碳酸氫鈉水溶液洗滌，隨後用水最終洗滌。在一些實施例中，用約2-3當量體積之鹽水進行鹽水洗滌。在一些實施例中，碳酸氫鈉水溶液之濃度為水中約5% NaHCO_3 。在一些實施例中，用約5當量體積之4.8% NaHCO_3 進行鹽水洗滌。在一些實施例中，用約1當量體積之水進行最終水洗滌。有機層可濃縮且冷卻至約30至約50℃。可添加線性非極性

定的面積%濃度低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。在一些態樣中，反應完成時間可為約6小時、約12小時、約18小時、約24小時或更久。

在一些態樣中，自反應產物混合物分離化合物181或182。在一些此類態樣中，反應產物混合物可與水以水體積比化合物181或182重量之比率為約2 L/kg、約3 L/kg、約4 L/kg或約5 L/kg，及其比率，諸如約1至約5 L/kg或約2至約4 L/kg組合。分離水層且收集包含化合物181或182溶液之有機層。有機層可以約2 L/kg、約3 L/kg、約4 L/kg或約5 L/kg及其範圍，諸如約2至約5 L/kg之體積比化合物181或182重量之比率蒸餾至減少之體積。蒸餾適合地是諸如在至少40°C溫度下真空蒸餾。或者，蒸餾可在大氣壓下進行。包含化合物181或182的減少之體積可以溶劑體積比化合物181或182重量之比率為約5 L/kg至約8 L/kg用諸如THF之極性非質子性溶劑稀釋，經稀釋之混合物視情況經過濾，且經稀釋之混合物可蒸餾至約2至約4 L/kg化合物181或182的減少之體積。極性非質子性溶劑稀釋及蒸餾步驟可重複一或多次。減少之體積可與諸如MTBE之非極性溶劑以非極性溶劑體積與化合物181或182重量之比率為約5 L/kg、約10 L/kg、約15 L/kg或約20 L/kg及其範圍，諸如約5至約20 L/kg或約5至約15 L/kg合併。混雜物可冷卻至約0至約15°C形成呈固體分散體形式之化合物181或182。可諸如藉由過濾或離心收集固體化合物181或182，且乾燥形成固體化合物181或182。

或者，在完成反應形成化合物181或182之後，在60-65°C下濾出無機鹽。濾液冷卻至40 -45°C且經木炭過濾。接著在大氣壓下減少濾液體積。減少之體積可與諸如MTBE之非極性溶劑以非極性溶劑體積與化合物181

於溶劑中之溶液，其中該溶液包含約3至約15重量%化合物141及少於0.15重量%甲醇。鈀催化劑及催化劑配位體如本文別處所述。在一些態樣中，鈀催化劑是 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 且催化劑配位體是Xantphos。鈀催化劑與化合物141之當量比是約0.005:1至約0.05:1，或約0.01:1至約0.03:1。催化劑配位體與催化劑之當量比是約1.2:1至約3:1，或約1.5:1至約2.5:1。在一些態樣中，鹼為如本文別處所述之無機鹼。在一些此類態樣中，鹼是碳酸鉀或磷酸三鉀。鹼與化合物141之莫耳比是約1.5:1至約3:1。

形成化合物180之反應可使用 N_2 淨化及/或 N_2 層進行。反應可在回流溫度，通常在約80°C至約120°C之間進行。當化合物180藉由HPLC測定的面積%濃度低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，可認為反應完全。在一些態樣中，反應完成時間可為約6小時、約12小時、約18小時、約24小時、約30小時或更久。

在一些態樣中，自反應產物混合物分離化合物180。在一些此類態樣中，反應產物混合物可冷卻至約50°C至約85°C且過濾。濾液可視情況用非質子性溶劑(例如1,4-二噁烷)洗且洗液可與濾液組合。可濃縮濾液至幾乎乾燥。在一些態樣中，濃縮可在真空中在約45至約75°C溫度進行，形成化合物180之殘餘物。該殘餘物可視情況藉由組合殘餘物與甲醇以形成甲醇體積比化合物180重量之比率為約2:1 L/kg、約3:1 L/kg、約4:1 L/kg、約5:1 L/kg或約6:1 L/kg，及其範圍，諸如由約2:1至約6:1 L/kg或由約2:1至約4:1 L/kg的化合物180之漿液來純化。漿液可冷卻至約-5至約10°C且攪拌至少1小時。可諸如藉由過濾或離心來收集粗化合物180固體，且該固體可視情況用冷甲醇洗。粗固體可在真空下，諸如在約45至約75°C溫度乾燥至少0.5小時。經乾燥之粗固體可與非質子性溶劑(例如1,4-

如約10至約30重量/重量%或約10至約25重量/重量%。

在引入H₂之前使用N₂淨化進行形成化合物141之反應。反應通常在約35°C至約65°C或約45°C至約55°C溫度下進行。在一些態樣中，反應完成時間可為約6小時、約12小時、約18小時、約24小時或更久。當化合物140藉由HPLC測定的面積%濃度低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。過濾反應產物混合物且濾液包含化合物141溶液。

在一些態樣中，化合物141可藉由將濾液濃縮至幾乎乾燥以殘餘物形式自反應產物混合物分離。在一些態樣中，可以在低於60°C溫度下在真空中濃縮。在一些視情況存在之態樣中，化合物141殘餘物可與諸如THF、甲苯、Me-THF或1,4-二噁烷之非質子性溶劑組合，隨後濃縮至幾乎乾燥。在一些態樣中，可以在低於60°C溫度下在真空弄濃縮形成殘餘物。在此類態樣中，溶劑體積與化合物141重量之比率為約3:1 L/kg、約5:1 L/kg、約7:1 L/kg或約9:1 L/kg及其範圍，諸如約3:1至約9:1 L/kg或約3:1至約7:1 L/kg。在一些態樣中，溶劑為1,4-二噁烷。殘餘物可視情況與非質子性溶劑以約5:1 L/kg、約10:1 L/kg或約15:1 L/kg或約20:1 L/kg及其範圍，諸如約5:1至約20:1 L/kg或約5:1至約15:1 L/kg溶劑體積比化合物141重量之比率組合。在一些此類態樣中，非質子性溶劑(例如1,4-二噁烷)中化合物141的最終濃度是約5至約15重量%。

化合物141之產率是至少90%或至少95%。

在本發明的一些態樣中，化合物140可根據以下反應流程自化合物20及153製備。

形成化合物153之反應可使用N₂淨化及/或N₂層進行。反應通常在約40°C至約70°C或約50°C至約60°C溫度下進行。在一些態樣中，反應完成時間可為約1小時、約2小時、約3小時、約4小時或更久。當化合物152藉由HPLC測定的面積%濃度低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。

在一些態樣中，自反應產物混合物分離化合物153。在此類態樣中，反應產物混合物可冷卻諸如至約10至約30°C，且反應混合物可用如本文別處所述之非極性溶劑(例如DCM)以溶劑體積與化合物153重量之比率為約3:1 L/kg至約11:1 L/kg或約5:1 L/kg至約9 L/kg萃取。可收集水相且用強無機鹼水溶液(例如約30% NaOH)將其pH調整至高於11。pH調整之水相可用非極性溶劑(例如DCM)以約5:1 L/kg至約20:1 L/kg或約8:1 L/kg至約15:1 L/kg的溶劑體積與化合物153重量之比率萃取。可使用非極性溶劑進行第二水相萃取。合併有機相且可用通常與各非極性溶劑萃取體積一致的體積之水洗滌至少一次。經合併之經洗滌之有機相接著可經乾燥劑(例如MgSO₄)乾燥且過濾。濾液包含約2重量/重量%、約4重量/重量%、約6重量/重量%或約8重量/重量%及其範圍，諸如由約2至約8重量/重量%或由約2至約6重量/重量%濃度之化合物153溶液。在一些態樣中，固體化合物153可藉由真空溶劑蒸發獲得。在一些其他態樣中，化合物153之溶液可直接用於製備化合物140。化合物153之產率是至少80%或至少90%。

在本發明之一些特定態樣中，根據圖1中描繪之方法製備化合物200。在本發明之一些其他特定態樣中，根據圖2中描繪之方法製備化合物200。

在圖3及4中描繪且如本文別處通常所描繪的本發明之一些特定態樣

中：(1)化合物60及N-溴丁二醯亞胺反應以形成化合物70；(2)化合物70與對甲苯磺酸甲酯反應以形成化合物90；(3)化合物30與二碳酸二第三丁酯反應以形成Boc保護之化合物40；(4)化合物50與40在鈀催化劑及催化劑配位體存在下反應以形成化合物154；(5)將化合物154脫除保護劑形成化合物153；(6)化合物153與化合物20反應以形成化合物140；(7)化合物140在鈀/碳催化劑存在下藉由氫化還原形成化合物141；以及(8)化合物141與化合物90在鈀催化劑及催化劑配位體存在下反應以形成化合物180。

在本發明之一些其他特定態樣中，根據圖5中描繪之方法製備化合物180。形成包含化合物30、二碳酸二第三丁酯及適合溶劑之反應混合物，且反應混合物在約25°C下反應約18小時形成約69%至約77%產率的包含Boc保護之化合物40的反應產物混合物。形成包含化合物51、化合物40、適合溶劑、 K_3PO_4 、 $Pd(OAc)_2$ 催化劑及BINAP配位體之反應混合物，且反應混合物在約90°C下反應約15小時形成約80%至約84%產率的包含BOC保護之化合物154的反應產物混合物。形成包含化合物154、硫化鈉水合物及包含甲醇及水之溶劑系統之反應混合物，且反應混合物在約60°C至約75°C下反應約2小時形成約94%至約97%產率的包含化合物151的反應產物。形成包含化合物60、N-溴丁二醯亞胺及乙腈之反應混合物，且反應混合物在約25°C至約55°C下反應約2小時形成約69%至約74%產率的包含化合物70之反應產物混合物。形成包含化合物70、對甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 及DMF之反應混合物，且反應混合物反應以形成約75%至約80%產率的包含化合物90之反應產物混合物。形成包含化合物151、化合物90、 $Pd_2(dba)_3$ 催化劑、Xantphos催化劑配位體及二噁烷之反應混合物，且反應混合物在約100°C下反應約15小時形成約70%至約75%產率的包含Boc

保護之化合物161的反應產物混合物。化合物161用約7.2% HCl脫除保護基，隨後用約20% NaOH中和產生約95至約99%產率的包含化合物160的反應產物混合物。形成包含化合物160、化合物20、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、乙酸、硫酸鎂及DCM的反應混合物，且反應混合物在約40°C下反應約2小時形成約70%至約75%產率的包含化合物180之反應產物混合物。按化合物51計之總產率為約38%。

在本發明之一些其他特定態樣中，根據圖6中描繪之方法製備化合物180。形成包含化合物60、N-溴丁二醯亞胺及乙腈之反應混合物，且反應混合物在約25°C至約55°C下反應約2小時形成約69%至約74%產率的包含化合物70之反應產物混合物。形成包含化合物70、對甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 及DMF之反應混合物，且反應混合物反應以形成約75%至約80%產率的包含化合物90之反應產物混合物。形成包含化合物30、二碳酸二第三丁酯及適合溶劑之反應混合物，且反應混合物在約25°C下反應約18小時形成約69%至約77%產率的包含Boc保護之化合物40的反應產物混合物。形成包含化合物50、化合物40、二噁烷、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑及BINAP配位體之反應混合物。在反應混合物中，化合物50於二噁烷中之濃度為約10重量/重量%， K_3PO_4 與化合物50之當量比為約2， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑與化合物50之當量比為約0.012:1，且 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑與BINAP配位體之當量比為約1:1。反應混合物在約95°C至約105°C下反應約15小時形成約79%產率的包含BOC保護之化合物154的反應產物混合物。形成包含化合物154、甲醇、10%鈀/碳催化劑及氫氣之反應混合物。在反應混合物中，甲醇體積與化合物154重量之比率為約5:1，且鈀/碳催化劑與化合物154之重量比為約0.05:1。氫化反應混合物在約45°C至約55°C下反應約2小

時形成約97%產率的包含化合物155之反應產物混合物。化合物155在包含乙酸乙酯之溶劑系統中在約25℃至約35℃溫度下用HCl脫除保護基約7小時至約10小時，形成約93%產率的經脫除保護基之化合物156。形成包含化合物156、化合物20、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、乙酸及DCM之反應混合物，且反應混合物反應以形成約100%產率的包含化合物141的反應產物混合物，其中化合物141的純度為藉由HPLC約85面積%至約90面積%。形成包含化合物141、化合物90、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 催化劑、Xantphos催化劑配位體、 K_3PO_4 及二噁烷的反應混合物，且反應混合物在約100℃下反應約15小時形成約47%產率的化合物180。按化合物50計，化合物180的總產率為約33%。

在本發明之一些其他特定態樣中，根據圖7中描繪之方法製備化合物180。形成包含化合物60、N-溴丁二醯亞胺及乙腈之反應混合物，且反應混合物在約25℃至約55℃下反應約2小時形成約69%至約74%產率的包含化合物70之反應產物混合物。形成包含化合物70、對甲苯磺酸甲酯、 K_2CO_3 及DMF之反應混合物，且反應混合物反應以形成約75%至約80%產率的包含化合物90之反應產物混合物。形成包含化合物30、氯甲酸苄甲酯(「Cbz-Cl」)及適合溶劑之反應混合物，且反應混合物反應以形成約87%產率的Cbz保護之化合物31。形成包含化合物50、化合物31、二噁烷、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑及BINAP配位體之反應混合物。在反應混合物中，化合物50於二噁烷中之濃度為約10重量/重量%， K_3PO_4 與化合物50之當量比為約2， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑與化合物50之當量比為約0.012:1，且 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑與BINAP配位體之當量比為約1:1。反應混合物在約95℃至約105℃下反應約15小時形成約77%產率的包含Cbz保護之化合物157的反應產物混合物。形成包含化合物157、甲醇、10%鈀/碳催化劑及氫氣

胺。在一些特定態樣中，有機鹼選自4-甲基嗎啉及N-乙基二異丙基胺。

在一些態樣中，有機溶劑為如本文別處所述之極性非質子性溶劑。在一些特定態樣中，溶劑選自NMP及DMF。

在一些態樣中，化合物300於反應混合物中之濃度為約0.25至約2 mol/L、約0.5至約1.5 mol/L或約0.5至約1 mol/L。在一些態樣中，溶劑體積與化合物300重量之比率為約1.5:1 L/kg、約2:1 L/kg、約3:1 L/kg、約4 L/kg、約5:1 L/kg、約6:1 L/kg、約7:1 L/kg、約8:1 L/kg、約9:1 L/kg或約10:1 L/kg及其比率，諸如約1.5:1至約10:1 L/kg、約2:1至約6:1 L/kg或約2:1至約4:1 L/kg。有機鹼與化合物300之當量比介於1:1與2:1之間、約1.05:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、約1.5:1、約1.6:1、約1.7:1、約1.8:1、約1.9:1及其範圍，諸如約1.05:1至約1.9:1或約1.1:1至約1.5:1。在一些態樣中，化合物300以超過化合物310之化學計量過量存在。在一些態樣中，化合物310與化合物300之當量比介於0.7:1與1:1之間。在一些其他態樣中，化合物310與化合物300之當量比為約0.7:1、約0.75:1、約0.8:1、約0.85:1、約0.9:1、約0.95:1或約0.99:1及其範圍，諸如約0.7:1至約0.99:1，或約0.75:1至約0.95:1。

形成包含化合物400之反應產物混合物的反應可使用N₂淨化及/或N₂層進行。在一些態樣中，在攪拌下在約95至約125°C或約100至約120°C的溫度下將有機溶劑、有機鹼及化合物310併入反應器中。接著在維持溫度的同時在攪拌下向反應器添加化合物300。在一些態樣中，化合物300在如本文別處所述之有機溶劑(例如甲苯或NMP)中形成溶液。在一些態樣中，反應完成時間可為約0.25小時、約0.5小時、約1小時、約2小時、約3小時或更久。當化合物300藉由HPLC測定的面積%濃度低於5、低於2、

3:1或約2:1至約2.25:1。混合物可視情況在溫度下攪拌至少0.5小時或至少1小時。接著在諸如約5至約25°C溫度下向反應器添加化合物320形成反應混合物。反應混合物接著可加熱諸如至約35至約55°C，形成包含化合物300之反應產物混合物。在一些態樣中，反應完成時間可為至少6小時、至少12小時、至少18小時、至少24小時或更久。當化合物152藉由HPLC測定的面積%濃度低於5、低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。

化合物300可視情況純化。在一些此類態樣中，反應產物混合物可與水摻合，其中水體積與化合物320起始物質重量之比率為約3 L/kg、約5 L/kg、約10 L/kg、約15 L/kg或約20 L/kg及其範圍，諸如約3至約20 L/kg，或約5至約15 L/kg。溫度可適合地為約30至約50°C且混雜物可攪拌至少0.25小時、至少0.5小時或至少1小時。混雜物可冷卻諸如由約15至約35°C，且經諸如矽藻土之過濾介質過濾。可使濾液分離成水相及有機相，且可收集有機相且視情況用水及鹽水洗滌。有機相接著可濃縮諸如至體積與化合物320起始物質重量之比率為約2 L/kg、約3 L/kg、約4 L/kg或約5 L/kg及其範圍，諸如約2至約5 L/kg或約2至約4 L/kg。有機溶劑(例如甲苯或NMP)可與濃縮之有機相以有機溶劑與化合物320起始物質重量之比率為約1至約2 L/kg組合。體積可例如在真空下且在低於40°C之溫度下減少產生化合物300之溶液。在一些態樣中，有機溶劑為DCM且化合物300為DCM中之溶液。

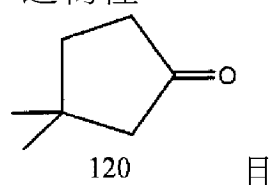
在一些態樣中，化合物321可根據以下反應流程自化合物330製備，其中R^{1a}及R^{1b}各自獨立地選自由H及C₁₋₆烷基組成之群，R^{2b}係選自由H及C₁₋₆烷基組成之群：

2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。

可自反應產物混合物分離化合物321。在一些此類態樣中，反應產物混合物之pH可用無機酸水溶液，例如3至10重量/重量% HCl調整至約3至約4。可分離所得水相及包含化合物321溶液的有機相(例如THF)。水相可用非極性溶劑(例如MTBE)以約2 L/kg至約10 L/kg或約3 L/kg至約7 L/kg的溶劑體積與化合物330起始物質重量之比率萃取。有機相可合併且用無機鹼水溶液(例如NaHCO₃)隨後鹽水洗液進行洗滌。經洗滌之有機相接著可用乾燥劑，例如經Na₂SO₄乾燥。可諸如藉由過濾或離心移除乾燥劑。有機相可濃縮至與化合物330起始物質重量的體積比為約3至約15 L/kg，諸如約5 L/kg或約10 L/kg。適合地可在大氣壓下在約50至約70℃下進行濃縮。

在一些態樣中，化合物321可藉由如下分餾進行純化。經合併之有機相或經濃縮之有機相可首先在低於約60℃的溫度下蒸餾移除主要包含溶劑之第一(前部)溶離份。可繼續蒸餾產生化合物321產物溶離份，其在60℃至90℃的溫度下收集($P \leq -0.09\text{MPa}$)。在此類態樣中，化合物321的產率為至少40%或至少50%且化合物321之HPLC純度為藉由HPLC至少95面積%、至少98面積%或至少99面積%。可視情況繼續蒸餾移除一或多種額外溶離份。

在一些特定態樣中，R^{1a}及R^{1b}為H，R^{2b}為-CH₃，且化合物321為化合物120之物種：



化合物330為化合物110之物種：

一些態樣中，溶劑為DCM。第二反應混合物反應以形成第二反應產物混合物，其包含包括溶劑之第一相且主要量的經純化之化合物320在第一相中形成溶液，且第二相包含水。自該水相分離包含經純化之化合物320的第一相。

在此類態樣中，包含粗化合物320的反應產物混合物之pH可使用無機酸水溶液，例如HCl水溶液調整至低於5，該HCl水溶液提供每當量化合物320約1.2至約1.4當量HCl。

在第一反應混合物中，pH調整之反應產物混合物可與不可與水混溶之溶劑(例如己烷)組合，其中粗化合物320可溶於該溶劑中。在一些態樣中，溶劑體積與化合物320重量之比率為約5 L/kg至約25 L/kg、約10 L/kg至約20 L/kg，或約10 L/kg至約15 L/kg。第一反應混合物中水體積與粗化合物320重量之比率為約1:1 L/kg至約10:1 L/kg、約1.5:1 L/kg至約4:1 L/kg或約2:1 L/kg至約3:1 L/kg。第一反應混合物中亞硫酸氫鈉與化合物320的當量比為約2:1至約5:1或3:1至約5:1。

藉由在約10至約30°C溫度下攪拌來組合pH調整之反應產物混合物與不可與水混溶之溶劑形成第一反應混合物。所得混雜物與助濾劑(例如矽藻土)組合且諸如藉由離心或過濾移除固體。分離濾液形成包含化合物320之有機相及水相。在低於約75°C之溫度下藉由減少體積達到總體積與化合物320重量之比率為約1.5 L/kg至約4 L/kg，或約1.5 L/kg至約2.5 L/kg來濃縮有機相。將減少體積之有機相冷卻例如至約10至約30°C，視情況過濾，且與NaHSO₃水溶液組合，提供每當量化合物320約2至約5當量NaHSO₃或每當量化合物320約3至約4.5當量NaHSO₃來形成包含固體化合物340之漿液。諸如藉由過濾或離心分離固體化合物340，且收集之固體

在不可與水混溶之溶劑(例如己烷)中製成漿液。溶劑體積與化合物340重量之比率適合地為約3 L/kg至約13 L/kg或約5 L/kg至約9 L/kg。諸如藉由過濾或離心分離固體化合物340。經分離之化合物340固體視情況用不可與水混溶之低沸點溶劑體積(例如DCM)洗滌。

第二反應混合物包含水體積與經分離固體340重量之比率為約5:1 L/kg至約15:1 L/kg，或約7.5:1 L/kg至約10.5:1 L/kg。第二反應混合物中水體積與不可與水混溶之低沸點溶劑體積(例如DCM)之比率為約1:1至約3:1或約1.5:1至約2.5:1。不可與水混溶之溶劑的體積及化合物340重量之比率為約2 L/kg至約9 L/kg、約3 L/kg至約7 L/kg或約4 L/kg至約6 L/kg。第二反應混合物中碳酸氫鈉與化合物340之當量比介於1:1與2:1之間，或為約1.25:1至約1.75:1。在一些態樣中，碳酸氫鈉為碳酸氫鈉之水溶液。

藉由在攪拌下組合化合物340固體與水形成第二反應混合物。添加不可與水混溶之低沸點溶劑且隨後添加碳酸氫鈉溶液形成包含化合物320的第二反應產物混合物。所得混雜物可與助濾劑(例如矽藻土)組合且諸如藉由過濾或離心自混雜物移除固體。使濾液或離心分離物分離至有機相及水相中，且分離及收集各相。水相可視情況用不可與水混溶之低沸點溶劑萃取，且合併有機相。經合併之有機相可用鹽水洗滌。經洗滌之經合併之有機相可在低於約70°C的溫度下濃縮至總體積比化合物320重量為約1.5 L/kg至約4 L/kg或約1.5 L/kg至約2.5 L/kg，且包含化合物320溶液。溶液分析適合地為約30%至約50%、約35%至約45%或約40%。化合物320的產率為至少50%、至少60%或至少70%。

用於固體酮亞硫酸氫鹽加合物之純化流程亦可用於純化化合物120及

之化合物335的有機相且濃縮獲得化合物335溶液。形成包含第二極性非質子性溶劑、氧氯化磷及化合物335之溶液的第二反應混合物。使第二反應混合物反應以形成包含化合物301之第二反應產物混合物。用第三淬滅劑水溶液淬滅第二反應產物混合物。分離各相且收集包含主要量之化合物301溶液的有機相。

第一及第二極性非質子性溶劑如本文別處所述。在一些態樣中，第一極性非質子性溶劑是THF。在一些態樣中，第二極性非質子性溶劑是DMF。在一些態樣中，第一淬滅劑是氯化銨。在一些態樣中，第一淬滅劑是甲醇。在一些態樣中，第一淬滅劑是甲醇且第二淬滅劑是氯化銨。在一些態樣中，第三淬滅劑是磷酸鉀。

在一些態樣中，第一反應混合物包含約0.25至約2 mol/L化合物330，或約0.5至約1.1 mol/L化合物330。在一些其他態樣中，第一極性非質子性溶劑體積與化合物330重量之體積比為約3 L/kg、約5 L/kg、約5 L/kg、約7 L/kg、約9 L/kg或約11 L/kg及其範圍，諸如約3至約11 L/kg或約5 L/kg至約9 L/kg。MeMgCl相較於化合物330以化學計量過量存在。在一些態樣中，MeMgCl在THF中形成溶液，諸如3M溶液。在一些態樣中，MeMgCl與化合物330之莫耳比介於1:1與1.5:1之間，或為約1.1:1至約1.3:1。TMSCl相較於化合物330以化學計量過量存在。在一些態樣中，TMSCl與化合物330之莫耳比介於1:1與1.2:1之間，或為約1.01:1至約1.1:1。CuCl與化合物330之莫耳比為約0.05:1至約0.2:1，或約0.05:1至約0.15:1。LiCl與化合物330之莫耳比為約0.05:1至約0.2:1，或約0.07:1至約0.15:1。

在一些態樣中，第二反應產物混合物包含約0.5至約2 mol/L或約0.7

至約1.3 mol/L化合物335。氧氯化磷與化合物335之莫耳比為約1.5:1至約3.1:1，或約2.1:1至約2.6:1。

在第一反應中，在一些態樣中，CuCl、LiCl及第一極性非質子性溶劑可在N₂氛圍中在反應器中在約10至約35°C之溫度下組合且冷卻至約-10至約10°C。在約-10至約10°C下向反應器添加化合物330及TMSCl。在約-10至約10°C下向反應器添加MeMgCl。形成包含化合物335之第一反應產物混合物。在一些態樣中，反應完成時間可為至少0.5小時、至少1小時、至少2小時、至少4小時或更久。當化合物330藉由HPLC測定的面積%濃度低於5、低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。反應物諸如用氯化銨水溶液淬滅，其中氯化銨與化合物330之當量比大於1:1、約1.1:1、約1.2:1或約1.3:1。氯化銨溶液體積與化合物330之比率為約2:1至約10:1 L/kg或約3:1至約7:1 L/kg。或者，反應物首先用甲醇淬滅，其中甲醇與化合物330之當量比為約0.25:1、約0.5:1或約1:1。首先用甲醇淬滅之後，反應物進一步用氯化銨水溶液淬滅，其中氯化銨與化合物330之當量比高於1:1、約1.1:1、約1.2:1或約1.3:1。氯化銨溶液體積與化合物330之比率為約2:1至約10:1 L/kg，或約3:1至約7:1 L/kg。

在上述淬滅步驟之後，分離及收集有機相及水相。有機層包含化合物335溶液且可視情況用鹽水洗滌。可濃縮視情況洗滌之有機層直至所收集之餾出物體積與化合物330重量之比率為約8 L/kg至約10 L/kg。經濃縮之第一反應產物混合物可用非極性溶劑(例如甲苯)稀釋，其中所添加之非極性溶劑體積與化合物330重量之比率為約1 L/kg至約3 L/kg。在此類態樣中，經稀釋之混合物可濃縮移除大致體積的所添加之非極性溶劑而產生化合物335溶液。溶液中的化合物335分析為約40重量/重量%至約60重量/

重量%，或約45重量/重量%至約55重量/重量%。按化合物330計之化合物335的產率為至少60%、至少70%或至少80%且化合物335之HPLC純度為藉由HPLC至少85面積%或至少90面積%。

在第二反應中，來自第一反應的溶液用非極性溶劑稀釋以實現約25至約45重量/重量%或約30至約40重量/重量%或約35重量/重量%的化合物335分析。在一些態樣中，非極性溶劑是甲苯。相對於化合物330添加約0.4:1當量比之水。相對於化合物330添加約0.4:1當量比之水。可進行第一POCl₃添加，其中POCl₃與化合物330重量之當量比為約0.2:1至約0.4:1或約0.3:1且其中溫度為約5至約35°C。在POCl₃之後以約1.5:1至約3:1或約1.5:1至約2.5:1的化合物330之當量比添加DMF。進行第二POCl₃添加，其中POCl₃與化合物330重量之當量比為約1.5:1至約2.5:1或約2:1，且將混合物加熱至50至70°C形成包含化合物301之第二反應產物混合物。在一些態樣中，反應完成時間可為至少2小時、至少4小時、至少8小時、至少12小時或更久。當化合物330藉由HPLC測定的面積%濃度低於5、低於2、低於1、低於0.5或低於0.1時，認為反應完全。反應產物混合物與磷酸鉀水溶液組合提供磷酸鉀與化合物330之當量比為約1.2:1至約2:1或約1.4:1至約1.8:1。磷酸鉀溶液體積與化合物330重量之比率為約3至約12 L/kg或約6至約9 L/kg。形成有機相及水相，將其分離及收集。有機層用磷酸鉀溶液及水洗滌獲得經洗滌之有機相(例如甲苯)，其包含化合物301溶液及具有超過7之pH。過濾有機相產生化合物301溶液(例如甲苯)。以化合物330計化合物301的產率是至少70%或至少75%，且化合物301的純度是藉由HPLC至少85%或至少88%。

用於三甲基矽烷基中間物之純化流程可用於純化化合物120及321。

在實例中，當量及當量比是基於各反應之參考起始物質。體積/重量值(諸如L/kg及mL/g)係指基於各反應之參考起始物質的重量的液體組分之體積。

分析方法

可如下進行高壓液相層析(HPLC)。

實例1、2、10B及10E(最終化合物)。 HPLC管柱：Waters XSelect CHS C18 (150 mm×3.0 mm×3.5 μm)。移動相A：10 mM甲酸銨pH 3.7。移動相B：CH₃CN。流動速率：1.0 mL/min。注射體積：5.0 μL至10.0 μL。管柱溫度：45℃。UV偵測波長：245 nm。稀釋劑：30:70 (v/v) CH₃CN/H₂O。

實例5至8。管柱：Waters Atlantis T3 (4.6×150 mm 3 μm)。移動相A：10 mM甲酸銨pH 3.7。移動相B：CH₃CN。流動速率：1.0 mL/min。注射體積：2.0 μL。管柱溫度：45℃。UV偵測波長：315 nm。稀釋劑：CAN。

實例10C。管柱：(1) Agilent PLRP-S 100A，150 mm × 4.6 mm，3μm或(2) Agilent PLRP-S 100A，250 mm × 4.6 mm，5 μm。移動相A：10mM NaOH水溶液。移動相B：乙腈。流動速率：1.0 mL/min。注射體積：1.0 μL。管柱溫度：(1) 20℃；(2) 15℃。

實例1 (10D工序內測試)、實例10E (化合物190工序內測試)及硼烷加合物工序內測試。管柱：ACE Excel C18 HL (50×3 mm，3μm)。移動相A：具有0.05% TFA之水。移動相B：具有0.05% TFA之CH₃CN。流動速率：1.0 mL/min。注射體積：2.0 μL。管柱溫度：35℃。UV偵測波長：220 nm。稀釋劑：甲醇。

實例10D最終化合物190.管柱：Agilent Poroshell EC-C18 (150×3 mm，2.7μm)。移動相A：含10 mM甲酸銨之水。移動相B：CH₃CN。流動速率：0.5 mL/min。注射體積：5.0 μL。管柱溫度：30℃。UV偵測波長：245 nm。

液相層析質譜(LCMS)可如下進行。管柱：XDB-C18 4.6mm × 50mm，1.8 μm。移動相A：水/0.05% TFA。移動相B：CH₃CN/0.05% TFA。流動速率：1.2 mL/min。注射體積：10.0 μL。管柱溫度：40℃。稀釋劑：30:70 (v/v) CH₃CN/H₂O。界面類型：ES-API +。乾燥氣體溫度：250℃。噴霧器壓力：35 psig。乾燥氣流：13 L/min。毛細管電壓：3000 V。掃描範圍：150-600 m/z。

可如下進行氣相層析(GC)。具有Agilent HP-5 (30m×0.32 mm×0.25μm)管柱之Agilent 7890A系列GC系統。流動速率：2.0 mL/min。注射體積：10.0 μL。運載氣體：N₂。稀釋劑：甲醇。

可使用(1)ES+模式的Sciex 15質譜儀，或(2)ESI+模式的Shimadzu LCMS 2020質譜儀進行質譜(MS)。除非另外規定，否則質譜資料通常僅指示母離子。提供指定之特定中間物或化合物之MS或HRMS資料。

核磁共振光譜(NMR)可使用任何適合儀器進行，包括(但不限於)：(1) Bruker AV III 300 NMR光譜儀，(2) Bruker AV III 400 NMR光譜儀，或(3) Bruker AV III 500 NMR光譜儀，且參考四甲基矽烷。提供指定之特定中間物或化合物之NMR資料。

實例1

根據圖8中的反應流程製備7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H-環戊并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(6H)-酮(化合物160)。

在氮氣下向反應器裝入THF (1352 L, 8體積)且開始攪拌。向反應器裝入氯化銅(I) (35.49 kg, 0.2當量)且將內容物冷卻至 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。將59.15 kg 甲基氯化鎂(THF中22%, 3莫耳濃度) (0.1當量)逐滴裝入反應混合物, 同時維持溫度為 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應器之內容物15分鐘。在 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將169.5 kg (1.0當量)化合物110 (3-甲基環戊-2-烯-1-酮)裝入反應器且在 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌內容物15分鐘。在 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將657.41kg 甲基氯化鎂(THF中22%, 3M) (1.1當量)逐滴添加至反應器且在 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌內容物至少2小時。每1小時取樣反應器內容物且藉由GC分析直至化合物110之濃度不超過4%。

反應產物混合物與676L HCl水溶液(4V, 1.3當量HCl)組合, 同時維持溫度為 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$, 且再攪拌內容物30分鐘。接著向反應器裝入2197L己烷(13V)及243Kg NaCl, 且使混合物升溫至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且攪拌1小時。將101kg 矽藻土裝入反應器且攪拌30分鐘。離心混合物且所收集之固體化合物120用169L己烷洗滌。濾液保持至少30分鐘且分離。在低於 75°C 之溫度及常壓下將有機相濃縮至約338L (2V)。將經濃縮之有機相冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且過濾形成經濃縮之粗化合物120。

在各別反應器中, 在攪拌下將845L水(5V)與690Kg NaHSO_3 (3.77當量)組合。在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將經濃縮之粗化合物120裝入反應器且在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌內容物18小時。藉由離心收集固體化合物121且在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在1183L己烷(7V)中製成漿液持續至少10小時。離心混合物且所收集之固體化合物121用338L DCM (2V)洗滌。

在各別反應器中, 1690L水(10V)與固體化合物121組合且攪拌30分鐘。向反應器裝入845L DCM (5V)。在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向反應器中分部分裝入

洗滌兩次。 Na_2SO_4 層中的化合物40殘餘物為0.83%且化合物40損失為2.9%。乙酸乙酯相在40至50°C下減壓濃縮至900 mL。添加1,4-二噁烷(900 mL)且添加至濃縮混合物，且體積在40至50°C下減壓減少至900毫升。獲得化合物40於二噁烷中的溶液(923.63 g)，其殘餘乙酸乙酯含量為0.31%且藉由KF之水含量為2.31%。將一部分化合物A/二噁烷溶液(30.8 g)在40至50°C下在高度真空下濃縮至乾燥。獲得化合物A (16.44 g)且化合物40純度為藉由qNMR 93.1%且化合物40產率為76.6%。

向反應器裝入化合物40 (200 g，998 mmol)及化合物51 (206.76 g，1019 mmol)，隨後二噁烷(1000 mL，5體積)。在20至30°C下將 K_3PO_4 (436.7 g)分部分裝入反應器。在20至30°C下攪拌反應器內容物1小時，同時用 N_2 噴灑。在 N_2 層下向反應器添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化劑(4.65 g)及BINAP配位體(12.84 g)，溫度調整至20至30°C且反應器中的混合物在該溫度下在 N_2 層下攪拌16小時形成化合物154。將溫度調整至55至65°C且經15分鐘向反應器添加水(600 mL)，且在55至65°C下攪拌混合物20分鐘。分離及收集各相且在55至65°C下用二噁烷(400 mL)萃取水相。合併有機層且將溫度調整至20至30°C。向經合併之有機層添加化合物154晶種(0.894 g)且在20至30°C下攪拌混合物30分鐘。向混合物緩慢地添加水(1200 mL)，隨後在20至30°C下攪拌10小時產生化合物154晶體。此後，溫度降低至0至10°C且在該溫度下攪拌混合物1.5小時。過濾混合物以收集化合物154晶體，其接著用0至10°C水(400 mL)洗滌產生741.8 g濕潤固體化合物154。固體化合物154在40至50°C下真空乾燥24小時獲得287.4 g乾燥化合物154。

向反應器裝入2M HCl (278 g)且加熱至50至60°C。在50至60°C下經1小時向HCl中分部分裝入化合物154 (46 g)，隨後在該溫度下攪拌4小時產

℃下添加(Boc)₂O/MeOH溶液(58.4kg, 5.84×)及MeOH (5.0kg, 0.5×)。在IT=15~20℃下攪拌反應混合物16小時。藉由HPLC (SM1/A%≤3% ; SM1/A%=4%)檢驗轉化率。在IT<20℃下添加(Boc)₂O/MeOH溶液(2.2kg, 0.22×)及MeOH (5.0kg, 0.5×)。在IT=15~20℃下攪拌反應混合物3小時。藉由HPLC (SM1/A%≤3% ; SM1/A%=3%)檢驗轉化率。在IT ≤ 40℃下在減壓下將混合物濃縮至5-7×。藉由HPLC (MeOH%-重量/重量%≤10% ; MeOH%-重量/重量%=2%)檢驗轉化率。添加製程用水(52kg, 5.2×)及甲苯(18.0kg, 1.8×)。在IT=20~30℃下攪拌混合物1小時且沈降1.5小時。分離兩個層。在IT=20~30℃下藉由甲苯(20.0kg, 2.0×)萃取水層。藉由HPLC (殘餘A : FIO)檢驗經合併之有機層。水層在IT<30℃下用液態鈉(19.6kg, 1.96×)鹼化至pH=10.5~11.5。鹼化水溶液在IT=20~30℃下藉由甲苯(19.8+20+19.6kg, 5.94×)萃取三次。藉由HPLC (殘餘A : FIO)檢驗經合併之水層。經合併之有機層在IT=20~30℃下用10% Na₂SO₄溶液(30×2kg, 6.0×)洗滌兩次。藉由HPLC (殘餘A : FIO)檢驗經合併之水層。在低於70℃下將混合物減壓濃縮至3-5×。檢驗KF (KF≤3.0% ; KF=0.01%)。藉由HPLC檢驗甲苯溶液。

將化合物40之甲苯溶液(24.0 kg, 活性A : 11.0 kg, 1.0×)溶解於甲苯(45 kg, 4.1×)中。添加化合物51 (8.85 kg, 0.80×)及無水磷酸鉀(24.0 kg, 2.2×)。反應混合物在IT=20~30℃下用N₂鼓泡4.5小時。添加乙酸鈮(0.21 kg, 0.019×)及BINAP (0.55 kg, 0.05×)。反應混合物在IT=20~30℃下用N₂鼓泡1.5小時。反應混合物接著在IT=80~90℃下攪拌20.5小時, 接著調整至IT=40~50℃。藉由HPLC (SM2/B%≤1.0% ; SM2/B% : N.D.)檢驗轉化率。接著調整至IT=35~45℃。在IT<55℃下添加13.5% HCl溶液

(110.55kg, 10.05×)及製程用水(3 kg, 0.27×)。在IT=50~55℃下攪拌反應混合物15小時且沈降40分鐘。藉由HPLC (B%-w/w≤0.3% ; B%-w/w=0.02%)檢驗有機相。反應混合物在IT=35~45℃下沈降1小時。分離兩個層。水層在IT=35~45℃下藉由三苯膦(0.27 kg, 0.025×)及2-MeTHF (60 kg, 5.45×)萃取。水層在IT=35~45℃下藉由2-MeTHF (30 kg, 2.73×)萃取。藉由HPLC (C%-w/w : 報導 ; C%-w/w=0.008%)檢驗有機層。藉由2-MeTHF (61 kg, 5.55×)萃取水層且在IT=25-35℃下用液態鈉(66 kg, 6.0×)鹼化至pH=11~12。鹼化之水溶液在IT=35~45℃下藉由2-MeTHF (33+33 kg, 6.0×)萃取兩次。藉由HPLC檢驗水層。經合併之有機層在IT=20~30℃下用25% NaCl溶液(30 kg, 2.73×)洗滌。藉由HPLC檢驗水層。獲得之有機溶液在IT=20~30℃下藉由經CUNO循環16小時變色。藉由CUNO添加2-MeTHF (16 kg, 1.45×)。溶液在IT ≤ 45℃下減壓濃縮至3.0-4.5×且交換至IPAc溶液(17+17+17+17 kg, 6.18×)中四次。藉由HPLC (殘餘2-MeTHF : 報導 ; 殘餘2-MeTHF=0.6%)檢驗殘餘2-MeTHF。在IT=0~10℃下攪拌混合物3小時。在IT=0~10℃下添加正庚烷(80kg, 7.3×)。在IT=0~10℃下攪拌混合物1小時。溶液在IT ≤ 45℃下減壓濃縮至6-7×且交換至正庚烷溶液(17+17+17 kg, 4.64×)中三次。藉由HPLC (殘餘IPAc≤10.0%, 殘餘2-MeTHF≤1.0% ; 殘餘IPAc=3.6%, 殘餘2-MeTHF=0.3%)檢驗上清液。在IT=0~10℃下攪拌混合物2.5小時。藉由HPLC檢驗濕濾餅。藉由過濾收集固體且用2-MeTHF (10 kg, 0.91×)洗滌。藉由離心收集最後固體且用正庚烷(7 kg, 0.64×)洗滌。純濕潤產物在IT=40~50℃下減壓乾燥13.5小時直至滿足IPC。排出產物, 獲得9.08 kg化合物153。

至60℃下真空乾燥5小時。化合物140之純度為98.7面積%，分析為98.9%且產率為91.3%。

根據上述方法自多種當量比之化合物20與化合物153製備化合物140。結果報導於下文實例7表1中，其中「Exp.」係指實驗編號；「C 153」係指化合物153 HCl鹽或游離鹼，且其中各實例反應中化合物153之量為1當量；「C 140」係指化合物140；「eq.」係指當量；「C 20」係指化合物20；「A%」係指藉由HPLC的區域%；「粗」係指反應產物混合物中且在處理之前參考化合物藉由HPLC的面積%分析；且化合物140的純度及產率是處理之後的。

實例7表1

Exp.	C 153	C 20	粗		C 140		
			C 140	C153	量	純度	產率
1	76 mmol (HCl鹽)	1.8當量	98.1 A%	NA	12 g	99.4 A%	84.0%
2	7 mmol (HCl鹽)	1.5當量	94.9 A%	0.51 A%	NA	NA	NA
3	7 mmol (HCl鹽)	1.2當量	80.1 A%	7.8 A%	NA	NA	NA
4	8.6 mmol (游離鹼)	1.5當量	97.2 A%	1.2 A%	2.03 g	99.7 A%	86.0%
5	43 mmol (游離鹼)	1.6當量	95.9 A%	0.82 A%	10.2 g	98.2 A%	85.7%

化合物140根據上述方法製備成化合物153於二氯甲烷中的溶液，濃度為約4重量/重量%至約5重量/重量%。結果報導於實例7表2中，其中「Exp.」係指實驗編號；「C 153」係指化合物153；「C 140」係指化合物140；「eq.」係指當量；「C 20」係指化合物20；「A%」係指藉由HPLC的區域%；「粗」係指反應產物混合物中且在處理之前參考化合物的面積% HPLC分析；且化合物140的純度及產率是處理之後的。

實例7表2

Exp.	C 153	C 20	粗產物		C 140		
			C140	C 153	量	純度	產率
1	15.5 mmol	1.5當量	97.7 A%	0.49 A%	3.55 g	NA	82.3%
2	125 mmol	1.6當量	96.2 A%	0.44 A%	28.8 g	98.6 A%	82.8%

Exp.	C 140	條件			粗	
		10% Pd/C	溶劑	Rx時間	C 140	C 141
1	3.6 mmol	2重量/重量%	乙醇	16 h	56.8 A%	31.9 A%
2	3.6 mmol	2重量/重量%	二噁烷	16 h	73.2 A%	21.1 A%
3	3.6 mmol	5重量/重量%	二噁烷	16 h	25.5 A%	72 A%
4	54 mmol	2重量/重量%	甲醇	10 h	0.13 A%	90.1 A%

針對根據上述方法自化合物140製備化合物141評估鈀/碳催化劑負載量。結果概括於下文實例8 表2中，其中「Exp.」係指實驗；「C 140」係指化合物140，其中化合物140純度為98.4 A%；「C 141」係指化合物141；「粗」係指反應產物混合物中且在處理(過濾)之前參考化合物藉由HPLC的面積%的分析。

實例8表2

Exp.	C 140	Pd/C負載量	粗產物		
			C 141	雜質1	雜質2
1	15 g	2重量/重量%	90.1 A%	2 A%	4.1 A%
2	5 g	5重量/重量%	95.8 A%	0.6 A%	2 A%
3	166 g	10重量/重量%	97.5 A%	0.43 A%	0.77 A%
4	5 g	20重量/重量%	98.2 A%	0.18 A%	0.27 A%

針對根據上述方法自化合物140製備化合物141評估鈀/碳催化劑的回收及重新使用，其中下文實驗1至4中每一個中化合物140的起始量為35.9 mmol。結果概括於下文實例8表3中，其中「Exp.」係指實驗；「C 140」係指化合物140，其中化合物140純度為98.4 A%；「Pd/C」係指鈀/碳催化劑；且「粗」係指反應產物混合物中且在處理(過濾)之前參考化合物的藉由HPLC的面積%的化合物140分析，且「RT」係指反應時間(分鐘)。

實例8表3

Exp.	10% Pd/C	IPC				
		RT: 4.93	RT: 5.21	RT: 5.32	RT: 6.89	RT: 7.39
1	2.0 g, 20重量/重量%	98.3 A%	0.69 A%	0.13 A%	0.48 A%	0.1 A%

2	自Exp. 1再循環 + 0.2 g 新鮮催化劑	98.2 A%	0.35 A%	0.12 A%	0.71 A%	0.03 A%
3	自Exp. 2再循環 + 0.2 g 新鮮催化劑	98 A%	0.47 A%	0.14 A%	0.78 A%	0.08 A%
4	自Exp. 2再循環 + 0.2 g 新鮮催化劑	97.9 A%	0.52 A%	0.14 A%	0.91 A%	0.06 A%

在多種溶劑中評估化合物141的溶解度。在評估時，將化合物141樣品置於1.5 mL小瓶中，添加1 mL溶劑，且混合物在25°C下超音波處理5分鐘。混合物接著離心，上部上清液經微濾器過濾，獲得濾液等分試樣，用乙腈稀釋，過濾且注射至HPLC柱中。結果概括於下文實例8表4中，其中化合物141的純度高於藉由HPLC 98面積%。

實例8表4

實驗	溶劑	溶解度(25°C下mg/mL)
1	甲醇	221.4
2	乙醇	153.5
3	水	30.7
4	異丙醇	222.2
5	乙酸乙酯	82.3
6	二氯甲烷	268.7
7	甲苯	20.6
8	第三丁基甲基醚	7.39
9	乙腈	97.7
10	四氫呋喃	175.1
11	甲基四氫呋喃	83
12	石油醚	0.26
13	庚烷	0.32
14	丙酮	153.8
15	二甲基甲醯胺	199.5

實例9

根據圖3及4中的反應流程製備化合物180。

且在60至70℃下真空乾燥5小時。收集化合物180 (188 g)，其純度為藉由HPLC 99.1面積%，分析為97.6%，且分析產率為74.1%。

針對根據上述方法自化合物141及90製備化合物180評估K₃PO₄。結果提供於下文實例9表1中，其中「Exp.」係指實驗；「C 141」係指化合物141；「C 180」係指化合物180；「C 90」係指化合物90；「催化劑」係指Pd₂(dba)₃催化劑；且「粗」係指反應產物混合物中且在14.3分鐘反應時間之後且在處理之前參考化合物的面積%的分析。

實例9表1

Exp.	C 141	C 90	鹼	IPC		
				C 141	C 90	C 180
1	8 mmol	8 mmol	K ₂ CO ₃ ，2當量	0.78 A%	3.3 A%	74.9 A%
2	8 mmol	8 mmol	K ₃ PO ₄ ，2當量	0.74 A%	3 A%	74.6 A%

溶劑二噁烷及甲苯評估為用於根據上述方法自化合物141及90製備化合物180的鈀催化之偶合反應的溶劑，其中反應時間為15小時。結果提供於下文實例9表2中，其中每個實驗之化合物90及141的量為24.2 mmol且其中催化劑及配位體的當量基於化合物141及90的當量。在表中，「Exp」係指實驗編號。

實例9表2

Exp.	溶劑	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	化合物180		
				量	純度	產率
1	二噁烷	0.02當量	0.04當量	7.4 g	98.9 A%	70.5%
2	甲苯	0.02當量	0.04當量	4.7 g	94.8 A%	44.8%

針對根據上述方法自化合物141及90製備化合物180的鈀催化之偶合反應評估甲醇的作用。結果提供於下文實例9表3中，其中實驗1至3的化合物90及141的量為34.6 mmol且實驗4的為2 mmol。在表中，「Exp」係指實驗編號；且「RT」係指反應時間。

實例9表3

Exp.	MeOH殘餘物	IPC		
		化合物141	化合物180	化合物90
		RT = 4.95 min	RT = 9.58 min	RT = 9.37 min
1	0.1重量/重量%	1.13 A%	76 A%	4.48 A%
2	0.5重量/重量%	2.22 A%	72.6 A%	10.8 A%
3	1重量/重量%	2.38 A%	75.7 A%	3.22 A%
4	5重量/重量%	10 A%	74.2 A%	10.2 A%

藉由控制反應系統中的甲醇含量，可自化合物141的溶液製備化合物180，且不分離呈殘餘物形式的化合物141。

在多種溶劑中評估化合物180的溶解度。在評估時，將化合物180樣品置於1.5 mL小瓶中，添加1 mL溶劑，且混合物在25°C下超音波處理5分鐘。混合物接著離心，上部上清液經微濾器過濾，獲得濾液等分試樣，用乙腈稀釋，過濾且注射至HPLC柱中。結果概括於下文實例9表4中，其中化合物180的純度高於藉由HPLC 98面積%。

實例9表4

實驗	溶劑	溶解度(25°C下的mg/mL)
1	甲醇	1.35
2	乙醇	1.52
3	水	0.52
4	異丙醇	2.65
5	乙酸乙酯	4.53
6	二氯甲烷	50.6
7	甲苯	9.81
8	第三丁基甲基醚	1.25
9	乙腈	2.3
10	四氫呋喃	24
11	甲基四氫呋喃	7.19
12	石油醚	0.03
13	庚烷	0.03

合器(不鏽鋼，混合器II)泵送至第二管狀反應器，形成鋰化2,4-二氯吡啶化合物96的溶液。在-30℃下，將化合物96之溶液及DMF之溶液(二甲基甲醯胺34.2kg，2.8當量，添加速率29.1 g/min)經Y-混合器(不鏽鋼，混合器III)泵送至第三管狀反應器，滯留時間20-30秒。反應混合物流過出口且收集於0-5℃的淬滅反應器中，其中預先填充淬滅溶液(200.9 kg 17% HCl 溶液，5.5當量)。

在20至25℃下加熱淬滅之溶液，且分離各相。水層與甲苯(171.3kg)混合，且分離各相。合併兩個有機層，且用鹽水及水洗滌。有機層在50至60℃下濃縮且冷卻至40℃。緩慢添加庚烷(260.9kg)，同時保持溫度為40℃。在庚烷添加期間形成濃稠漿液。將其在-20至-15℃下冷卻及老化2小時。產物在完全真空下乾燥($T_j \leq 40^\circ\text{C}$)。獲得呈淡褐色固體狀的22.05kg 化合物100 (自2,4-二氯吡啶75%產率)。

在用於製備化合物100的第二方法中，在-30至-15℃下，在攪拌下，在500 L不鏽鋼反應器中，將n-BuLi (己烷中2.5 M，90.3 kg，332.0 mol，1.4當量)經60分鐘逐滴添加至DIPA (37.8 kg，373.6 mol，1.58當量)於100.0 kg THF中的溶液中。在-30至-15℃之間攪拌反應混合物1-1.5小時，接著冷卻至-85至-75℃。在低於-70℃下，將化合物95 (35.0 kg，236.5 mol，1.0當量)於65.0 kg THF中之溶液經約60分鐘逐滴添加至溶液中。將所得溶液在-80至-70℃下攪拌1-2小時。接著，將反應混合物冷卻至-90℃至-85℃，在低於-70℃下經約30-60分鐘添加DMF (24.5 kg，335.2 mol，1.4當量)。在低於20℃下將反應溶液添加至HCl水溶液(16.9 重量%，284.0 kg)中用於淬滅。淬滅之溶液用乙酸乙酯萃取三次(95.0 kg + 95.0 kg + 35.0 kg)。合併之有機層用鹽水(100.0 kg)洗滌且經無水

Na₂SO₄ (30.0 kg)乾燥。

合併三批有機相且在60-65℃下減壓濃縮至100 L體積。接著將殘餘物冷卻至35-40℃且添加石油醚(260.0 kg)。在低於20℃下攪拌懸浮液1小時，離心且在40℃下在真空下乾燥4小時獲得101.4 kg呈灰白色固體狀之所要產物，其具有99.89% GC純度及96.65重量%qNMR，69.9%產率。

評估溫度及HCl濃度對化合物95、96及100的作用。結果報導於下文實例10 表1中，其中「Exp.」係指實驗編號，「Temp」係指以℃為單位的反應溫度，「Amt HCl」係指HCl體積(以公升為單位)與化合物95重量(以公斤為單位)之比率，「[HCl]」係指HCl濃度(莫耳濃度)，「C 95」係指以面積%為單位的化合物95 HPLC純度，「C 96」係指以面積%為單位的化合物96 HPLC純度，且「C 100」係指以面積%為單位的化合物100 HPLC純度。

實例10表1

Exp	Temp (°C)	Amt HCl	[HCl]	C 95	C 96	C 100
1a	-10至0	5 V	5 M	1.2 A%	87.2 A%	2.8 A%
1b			8 M	1.3 A%	82.2 A%	4.5 A%
1c			12 M	1.3 A%	72.3 A%	8.8 A%
1d		7 V	5 M	1.2 A%	90.3 A%	1.7 A%
1e			8 M	1.3 A%	79.6 A%	5.2 A%
1f			12 M	0.9 A%	74.3 A%	4.7 A%
1g		10 V	5 M	1.6 A%	88.9 A%	1.7 A%
1h			8 M	0.9 A%	82.5 A%	6.8 A%
1i			12 M	1.4 A%	73.3 A%	7.5 A%
2a	0至15	5 V	5 M	1.1 A%	85.3 A%	3.6 A%
2b			8 M	0.9 A%	80.6 A%	4.2 A%
2c			12 M	1.9 A%	72.9 A%	8.7 A%
2d		7 V	5 M	0.9 A%	89.2 A%	1.2 A%
2e			8 M	1.3 A%	86.4 A%	5.6 A%

Exp	Temp (°C)	Amt HCl	[HCl]	C 95	C 96	C 100
2f		10 V	12 M	1.8 A%	74.3 A%	7.2 A%
2g			5 M	0.9 A%	88.1 A%	2.5 A%
2h			8 M	1.6 A%	84.4 A%	2.6 A%
2i			12 M	1.3 A%	79.3 A%	6.0 A%
3a	10至25	5 V	5 M	1.1 A%	80.9 A%	3.3 A%
3b			8 M	1.3A%	79.2 A%	7.9 A%
3c			12 M	1.1 A%	74.0 A%	9.2 A%
3d		7 V	5 M	0.9 A%	81.9 A%	2.9 A%
3e			8 M	1.1A%	74.4 A%	7.2 A%
3f			12 M	1.3 A%	71.0 A%	8.8 A%
3g		10 V	5 M	1.4 A%	82.6 A%	3.1 A%
3h			8 M	0.9 A%	71.2 A%	5.7 A%
3i			12 M	1.3 A%	74.3 A%	7.7 A%

實例10A-1

化合物100的替代製備如下(根據上文實例10A中所示相同的通用反應流程從化合物95製備)：

在-20℃至0℃下，將n-BuLi溶液(己烷中2.5M n-BuLi，467.9 kg，1.1當量)及DIPA溶液(含二異丙胺245.2 kg之648.7 kg THF，1.58當量)經Y-混合器(不鏽鋼，混合器I)泵送至管狀反應器，滯留時間20-30秒。在-30℃至-20℃下將所得混合物及化合物95溶液(含2,4-二氯吡啶227 kg之421.4 kg THF，1.0當量)以20-30秒滯留時間經Y-混合器(不鏽鋼，混合器II)泵送至第二管狀反應器形成鋰化2,4-二氯吡啶化合物96的溶液。在-30℃至-20℃下，將化合物96之溶液及DMF之溶液(二甲基甲醯胺313.9kg，2.8當量)經Y-混合器(不鏽鋼，混合器III)泵送至第三管狀反應器，滯留時間20-30秒。反應混合物流過出口且收集於0-5℃的淬滅反應器中，其中預先填充淬滅溶液(1847 kg 17% HCl溶液，5.5當量)。

在20至25℃下加熱淬滅之溶液，且分離各相。水層與甲苯(1574kg)

獲得樣品，且指示低於0.1面積%化合物170。

將反應器內容物冷卻至20至25°C，向反應器裝入6重量% N-乙醯基-L-半胱胺酸(100 mL，約0.25當量)，且攪拌反應器內容物至少15分鐘。分離水相且自反應器移除，在反應器中留下有機相。在攪拌下將有機相與26重量%鹽水水溶液(100 mL，2 mL/g)組合。分離水相且自反應器移除，在反應器中留下有機相。在45至60°C下真空蒸餾反應器內容物至250 mL (5 mL/kg)。

向反應器裝入THF (250 mL，5 mL/g)且在45至60°C下真空蒸餾反應器內容物至250 mL (5 mL/kg)。添加THF且重複蒸餾步驟，但最終體積為300 mL (6 mL/g)。向反應器裝入THF (200 mL，4 mL/g)且發現反應器內容物的水含量為1.7%。將反應器內容物冷卻至35至45°C，向反應器裝入Ecsorb C-948活性碳(10 g，20% g/g)，在35至45°C下攪拌反應器內容物16小時。將反應器內容物冷卻至15至25°C且反應器內容物經矽藻土過濾。反應器用THF (50 mL，1 mL/g)正向沖洗通過過濾器三次。合併濾過物，在反應器中加熱至55至65°C，且真空蒸餾至250 mL。向反應器添加乙醇(250 mL，5 mL/g)，隨後在45至65°C下真空蒸餾至250 mL。重複此步驟。向反應器裝入乙醇(250 mL，5 mL/g)，隨後蒸餾至450 mL。觀測沈澱之化合物190固體。此時可視情況添加化合物190晶種。分析反應器內容物的THF/乙醇比且結果是0.5%。反應器內容物在55至65°C下老化至少2小時，將內容物經2小時冷卻至15至25°C，且內容物在15至25°C下老化最少6小時以結晶化合物190。藉由過濾收集結晶之化合物190。所收集之化合物190固體用乙醇(100 mL, 2 mL/g)洗滌三次。在45至55°C下真空乾燥化合物190固體至少16小時提供88.7 g化合物190 (93%產率)、99.6面

應器中留下有機相。將反應器內容物加熱至35至45°C且經矽藻土過濾。反應器用THF (2.4 L, 2 L/kg)正向沖洗通過過濾器。在反應器中合併濾過物且在35至40°C下真空蒸餾至總體積3 L/kg。向反應器裝入甲醇(8.4 L, 7 L/kg)及化合物200晶種(6.1 g, 50 mL甲醇中的0.5重量%漿液)，且反應器內容物在30至40°C下老化1小時。真空蒸餾反應器內容物至總體積5 L/kg。將反應器內容物加熱至55°C且老化至少1小時，隨後經4小時冷卻至15°C。反應器內容物在15°C下保持至少6小時以結晶化合物200。過濾反應器內容物收集化合物200固體，且正向洗滌反應器，在過濾器上用甲醇(2.4 L, 2 L/kg)收集化合物200固體兩次。在N₂淨化下真空乾燥化合物200固體12小時，提供粗化合物200 (991.2 g, 85.2%分離產率)。

實例10F

向反應器裝入粗化合物200 (0.778 kg, 1.17 mol)、乙醇(4.14 kg, 6.75 L/kg)及甲苯(1.52 kg, 2.25 L/kg)，且開始攪拌。粗化合物200的分析為98.4重量/重量%，且純度為藉由HPLC 99.6面積%。將反應器內容物加熱至65至85°C直至獲得澄清溶液。將溶液冷卻至60至70°C且向反應器裝入化合物200晶種(7.4 g, 1重量%，200 mL乙醇中)。反應器內容物老化至少1小時且向反應器添加乙醇(10.24 kg, 15 L/kg)最少2小時。反應器內容物經最少4小時冷卻至5至15°C且保持隔夜以使化合物200結晶。過濾結晶之化合物200且在50°C下用N₂淨化下真空乾燥所收集之化合物200固體22小時提供經純化之化合物200 (641.5 g, 82.4%產率)。經純化之化合物200的分析為97.6重量/重量%，且純度為藉由HPLC 99.9面積%。

實例11

或者，可如下自化合物170及化合物182製備化合物200：

50°C 且在此溫度下攪拌直至實現所需轉化率。將反應混合物冷卻至45°C 且添加N-乙醯基半胱胺酸(1.18 g, 7.23 mmol, 0.25當量)於水(60 mL)中之溶液。攪拌30分鐘之後，分離各層且有機層用各16 mL NaOH水溶液 1M洗滌兩次且用水(33 mL)洗滌一次。在300毫巴下藉由THF蒸餾以恆定體積乾式共沸有機層，且隨後在45°C下經木炭過濾。在溶劑調換成乙醇之後，觀測化合物200的結晶。濾出晶體且減壓乾燥，獲得呈灰白色晶體狀的13.4 g (70%產率)化合物200。

雖然前述本發明已藉助於說明及實例較詳細地描述以用於清楚理解之目的，但描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。因此，全部適合修正及等效物可認為屬於如隨附申請專利範圍所定義的本發明的範疇。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容均以全文引用之方式明確併入本文中。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備BTK抑制劑之方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR PREPARING BTK INHIBITORS

【中文】

提供用於製備布魯頓氏酪胺酸激酶(「BTK」)抑制劑化合物2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮之方法。亦提供用於製備三環內醯胺化合物之方法。

【英文】

Methods for preparing the Bruton's Tyrosine Kinase (“BTK”) inhibitor compound 2-{3'-hydroxymethyl-1-methyl-5-[5-((S)-2-methyl-4-oxetan-3-yl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-[3,4']bipyridinyl-2'-yl}-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-one are provided. Methods for preparing tricyclic lactam compounds are also provided.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

