



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I888947 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112138274

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/34 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/10

美國

62/615,678

2018/02/22

世界智慧財產權組織

PCT/CN2018/076982

(71)申請人：美商賽克瑞恩醫療公司 (美國) CYCLERION THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：周鳳爾 ZHOU, FENGGER (CN)；王雨光 WANG, YUGUANG (CN)；中井崇 NAKAI,

TAKASHI (JP)；卡納提 菲努 發達 瑞蒂 KARNATI, VISHNU VARDHAN

REDDY (US)；史查理爾 偉恩 C SCHAIRER, WAYNE C. (US)；基索 威廉

KISSEL, WILLIAM (US)；薛 松 XUE, SONG (US)；哈書 哈們 HASHASH,

AHMAD (US)；瓦勒斯 黛博拉 珍 WALLACE, DEBRA JANE (GB)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；張雅雯

(56)參考文獻：

WO 2012/003405A1

WO 2016/044441A1

WO 2016/044447A1

審查人員：方冠岳

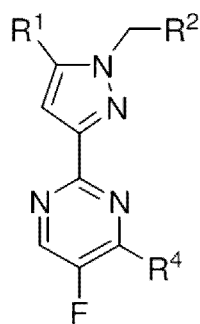
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：3 共 224 頁

(54)名稱

用於製備可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑之新穎方法及中間物

(57)摘要

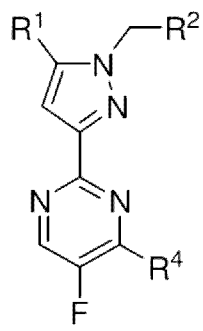
本發明係關於用於製備式 I 化合物之新穎方法。一些此等化合物適用作可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 之刺激劑。其他化合物係適用於製備該等刺激劑之中間物。此等方法適合於大規模製備並以高純度及高產量產生式 I 之穩定 3-(2-嘓啶基)吡啶。本發明具有適合於放大以用於大規模生產的溫和反應條件之額外優點。本發明亦提供適用於製備該等化合物之新穎中間物。



式I

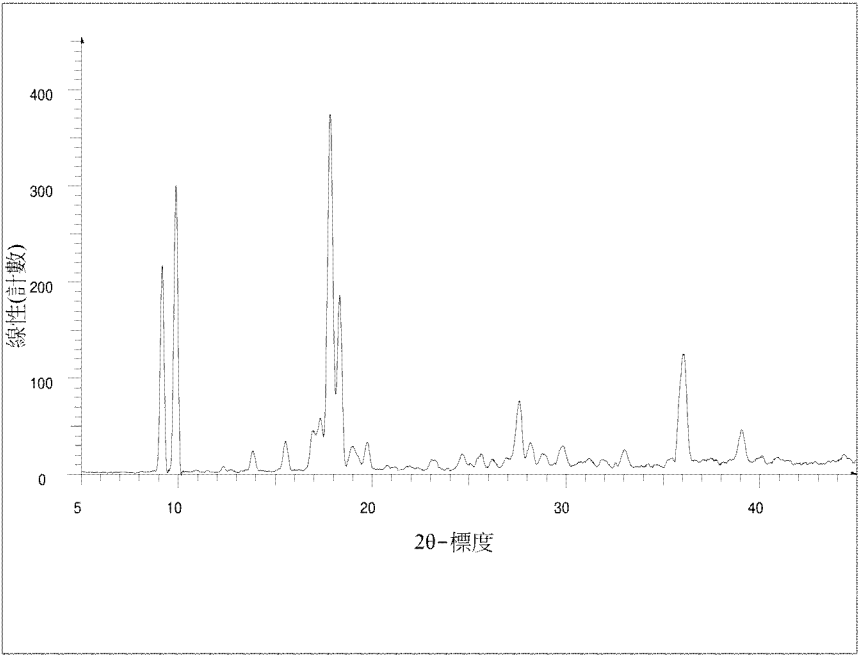
The present disclosure relates to novel processes for the preparation of compounds of Formula I. Some of these compounds are useful as stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC). Others are useful

intermediates towards the preparation of said stimulators. These processes are amenable to large scale preparation and produce stable 3-(2-pyrimidinyl)pyrazoles of Formula I in high purity and yields. The present invention has the additional advantage of facile reaction conditions, amenable to scale up for large scale manufacturing. The disclosure also provides novel intermediates useful in the preparation of said compounds.



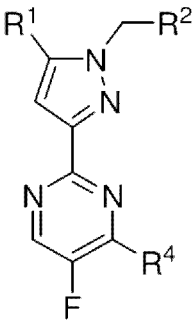
Formula I

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式I



I888947

【發明摘要】

【中文發明名稱】

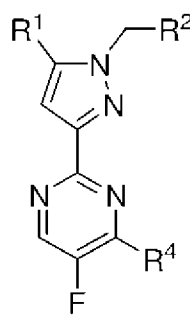
用於製備可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑之新穎方法及中間物

【英文發明名稱】

NOVEL PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE
PREPARATION OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE
STIMULATORS

【中文】

本發明係關於用於製備式I化合物之新穎方法。一些此等化合物適用作可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激劑。其他化合物係適用於製備該等刺激劑之中間物。此等方法適合於大規模製備並以高純度及高產量產生式I之穩定3-(2-嘓啟基)吡啟。本發明具有適合於放大以用於大規模生產的溫和反應條件之額外優點。本發明亦提供適用於製備該等化合物之新穎中間物。

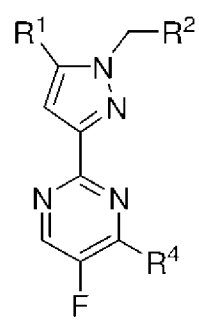


式I

【英文】

The present disclosure relates to novel processes for the preparation of compounds of Formula I. Some of these compounds are useful as stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC). Others are useful intermediates towards the preparation of said stimulators. These

processes are amenable to large scale preparation and produce stable 3-(2-pyrimidinyl)pyrazoles of Formula I in high purity and yields. The present invention has the additional advantage of facile reaction conditions, amenable to scale up for large scale manufacturing. The disclosure also provides novel intermediates useful in the preparation of said compounds.



Formula I

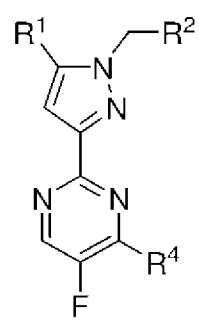
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

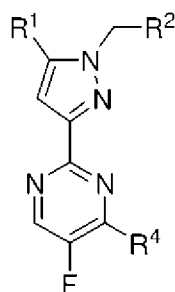
用於製備可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑之新穎方法及中間物

【英文發明名稱】

NOVEL PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於製備適用作可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之化合物之方法及中間物。該等方法以高純度及高產量產生式I之穩定3-(2-嘓啶基)吡啶。此等方法具有涉及適合於放大以用於大規模生產的溫和反應條件之額外優點。



式I

【先前技術】

【0002】 sGC為用於活體內之NO的初級受體。sGC可經由NO依賴性及NO獨立性機制活化。回應於此活化，sGC將鳥苷-5'-三磷酸鹽(GTP)轉化成第二信使cGMP。增加之量的cGMP又調節包括蛋白激酶、磷酸二酯酶(PDE)及離子通道之下游效應物之活性。

【0003】 在體內，NO藉由各種氧化氮合成酶(NOS)及藉由無機硝酸

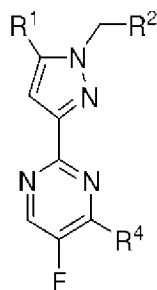
鹽之循序還原由精胺酸及氧合成。實驗及臨床跡象指示，NO濃度降低、NO生物可用性降低及/或對內源性產生之NO的反應降低促成疾病之發展。

【0004】 sGC刺激劑係sGC酶之NO獨立性的血紅素依賴性調節劑且顯示出利用NO之強協同酶活化。其與NO獨立性的血紅素獨立性sGC活化劑有明顯區別。

【0005】 需要開發新穎的sGC刺激劑，係因為以NO獨立性方式刺激sGC之化合物提供相當大的優於以異常NO路徑為目標之其他當前替代療法的優點。因此，亦需要開發適合於大規模生產以用於合成此等新的sGC刺激劑的有效方法。需要高效且適合於大規模生產之方法，其以高純度及高產量提供穩定sGC刺激劑。

【發明內容】

【0006】 本文描述用於製備式I化合物之新穎方法。



式I

【0007】 在一個態樣中，式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽為適用於治療疾病或病症的sGC刺激劑，其受益於sGC刺激或氧化氮(NO)及/或環單磷酸鳥苷(cGMP)之濃度的增加。在另一態樣中，式I化合物為適用於製備該等sGC刺激劑之中間物。

【0008】 對於式I化合物，以下定義適用：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

R⁴為氯、-OMe或-NR⁶R⁷；

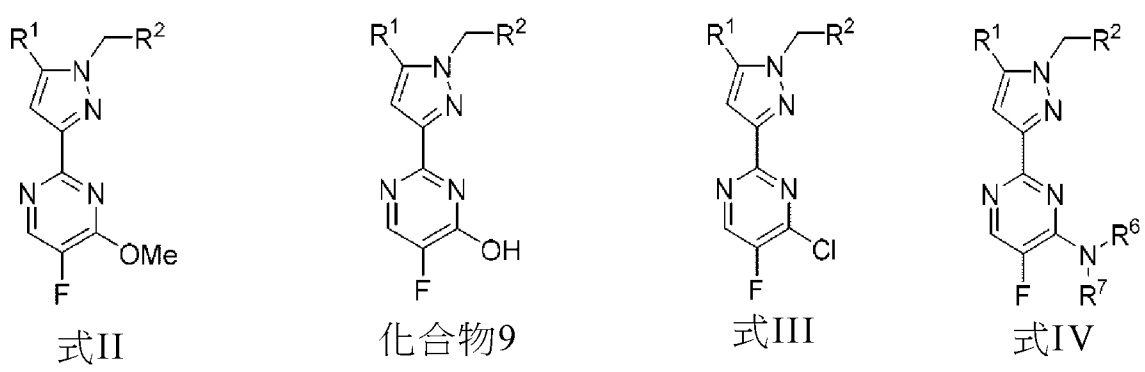
各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；

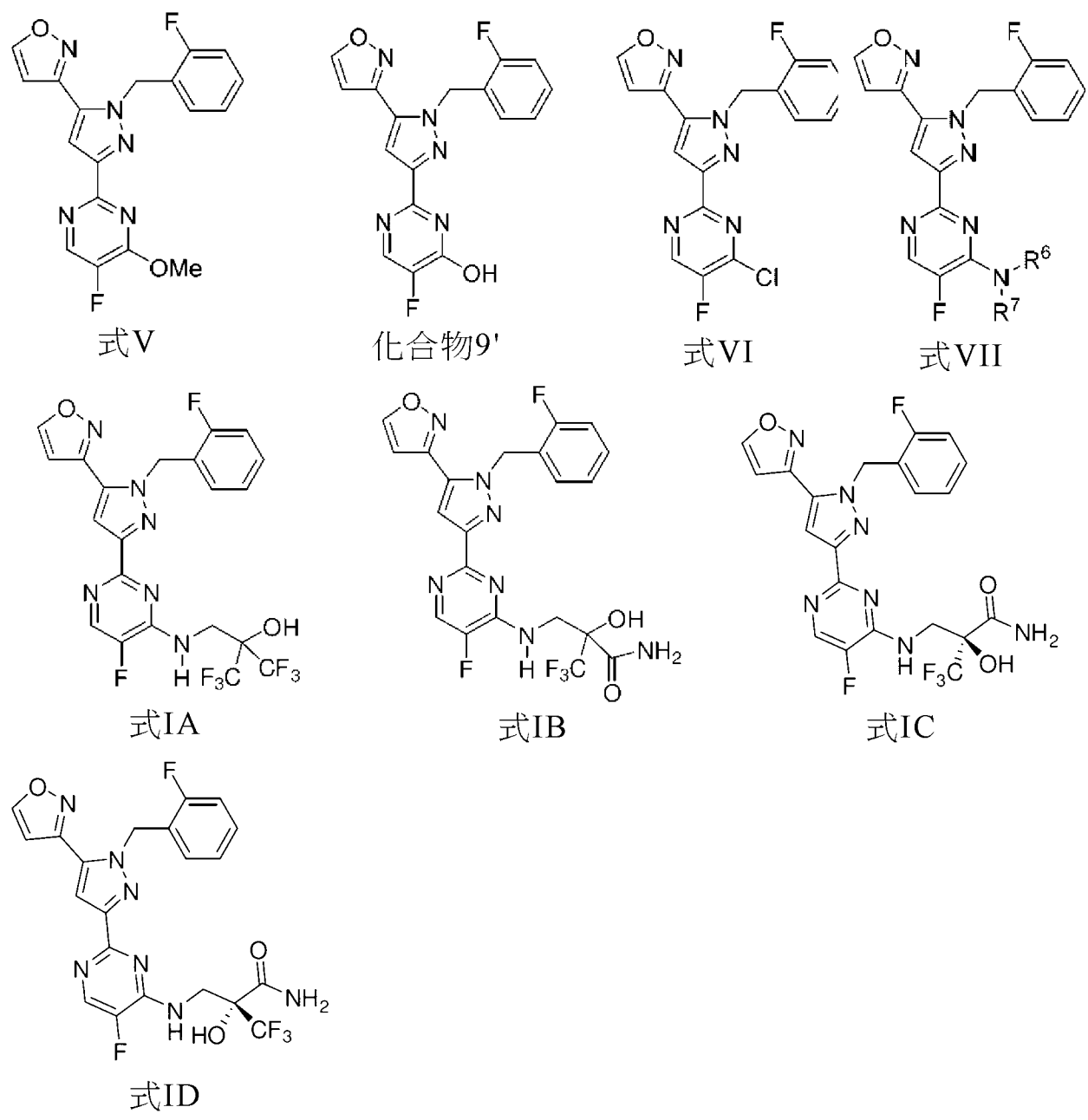
R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

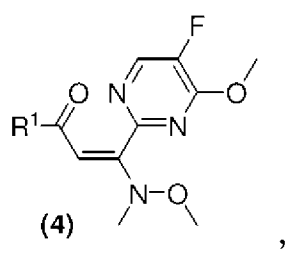
各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。

在第一實施例中，式I化合物為式II化合物。在第二實施例中，式I化合物為式III化合物。在第三實施例中，式I化合物為式IV化合物。在第四實施例中，式I化合物為式V化合物。在第五實施例中，式I化合物為式VI化合物。在第六實施例中，式I化合物為式VII化合物。在第七實施例中，式I化合物為化合物IA。在第八實施例中，式I化合物為式IB化合物。在第九實施例中，式I化合物為式IC化合物。在第十實施例中，式I化合物為式ID化合物。在第十一實施例中，式I化合物為化合物(9)。在第十二實施例中，式I化合物為化合物(9')。

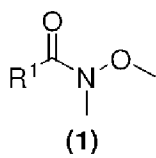




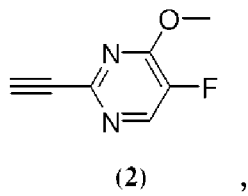
【0009】 在第1個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式(4)化合物之方法：



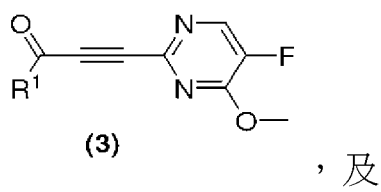
其包含以下步驟：
i)使式(1)之醯胺：



與式(2)之嘧啶化合物：



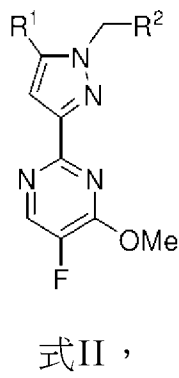
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如鹽酸鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物，其中：

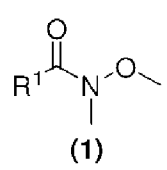
R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子。

【0010】 在第2個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式II化合物之方法：

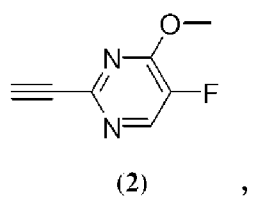


其包含以下步驟：

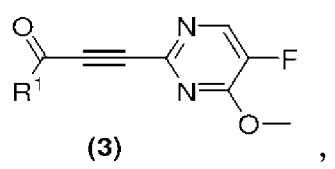
i)使式(1)之醯胺：



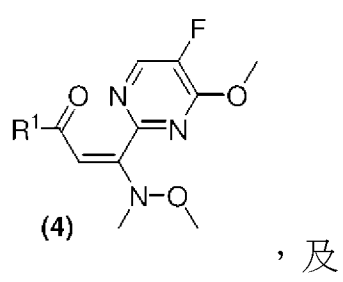
與式(2)之嘧啶化合物：



在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



iii)視情況在鹼之存在下用式R²-CH₂-NH-NH₂之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4)化合物，以形成式II化合物，其中：

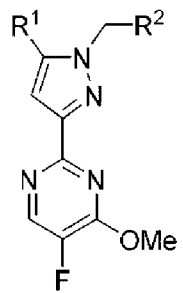
R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；及

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該

6員雜芳環含有至多2個氮環原子；及

各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素。

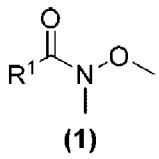
【0011】 在第3個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式II化合物之方法：



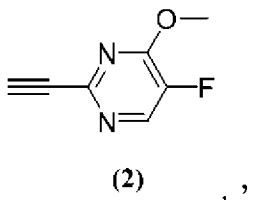
式II，

其包含以下步驟：

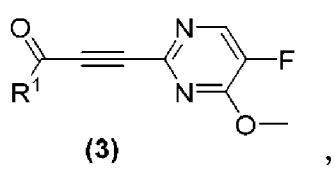
i)使式(1)之醯胺：



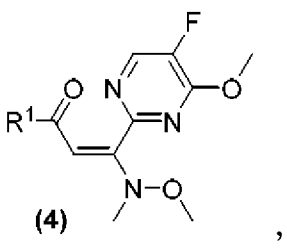
與式(2)之嘧啶化合物：



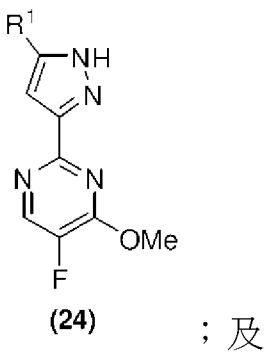
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



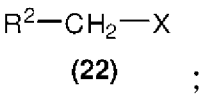
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4)化合物，以形成式(24)之化合物：



iiib)用式(22)之烷化劑烷化式(24)之中間物以提供式II化合物



其中：

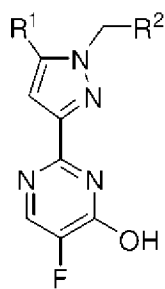
R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；及

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；及

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

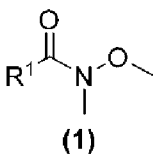
【0012】 在第4個特定實施例中，本發明提供一種用於製備化合物(9)之方法：



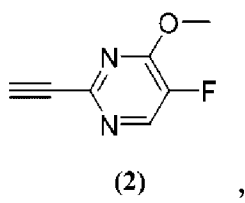
化合物(9)，

其包含以下步驟：

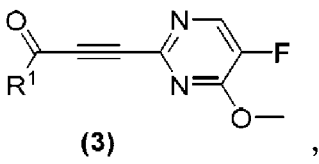
i)使式(1)之醯胺：



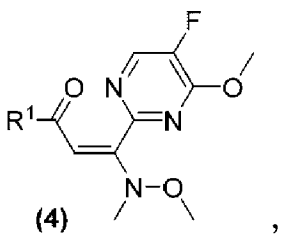
與式(2)之嘧啶化合物：



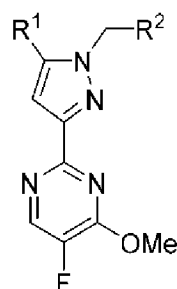
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



iii)視情況在鹼之存在下用式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4)化合物，以形成式II化合物；



式II及

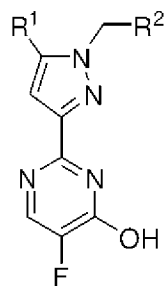
iv)對式II化合物去甲基化以形成醇化合物(9)；其中

R^1 為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；及

R^2 為苯基或6員雜芳基，其視情況經 R^5 之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；及

各 R^5 獨立地為甲基、甲氧基或鹵素。

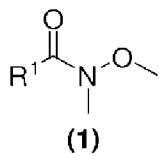
【0013】 在第5個特定實施例中，本發明提供一種用於製備化合物(9)之方法：



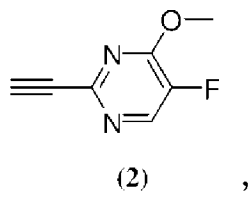
化合物(9)，

其包含以下步驟：

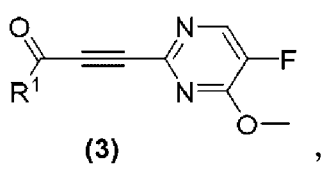
i)使式(1)之醯胺：



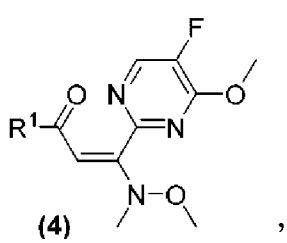
與式(2)之嘧啶化合物：



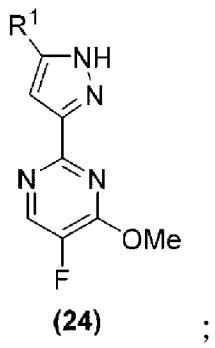
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



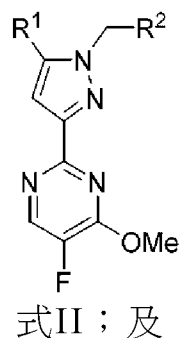
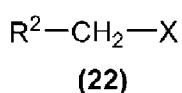
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4)化合物，以形成式(24)之化合物：



iiib)用式(22)之烷化劑烷化式(24)之中間物以提供式II化合物



iv)對式II化合物去甲基化以形成醇化合物(9)；其中：

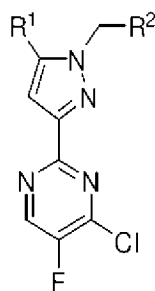
R^1 為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；及

R^2 為苯基或6員雜芳基，其視情況經 R^5 之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

各 R^5 獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；及

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

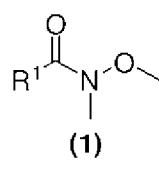
【0014】 在第6個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式III化合物之方法：



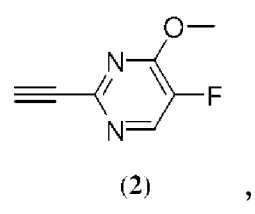
式III，

其包含以下步驟：

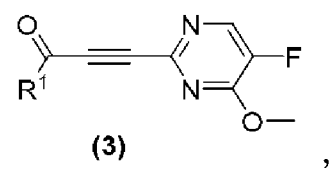
i)使式(1)之醯胺：



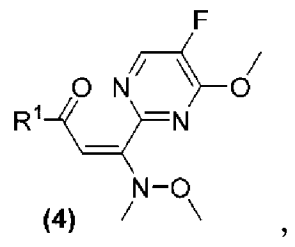
與式(2)之嘧啶化合物：



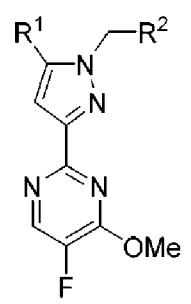
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



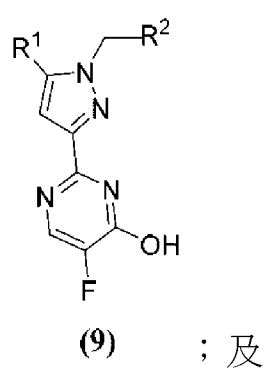
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



iii)視情況在鹼之存在下用式R²-CH₂-NH-NH₂之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4)化合物，以形成式II化合物：

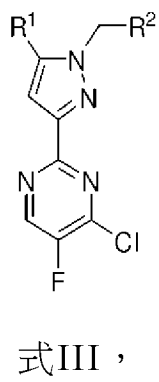


iv)對式II化合物去甲基化以形成式(9)之醇化合物：



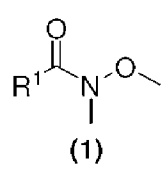
v)用磷醯氯氯化式(9)之醇化合物以形成式III化合物，其中R¹及R²係如上文針對式II所描述。

【0015】 在第7個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式III化合物之方法：

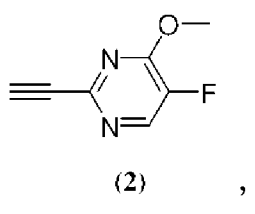


其包含以下步驟：

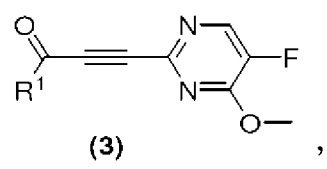
i)使式(1)之醯胺：



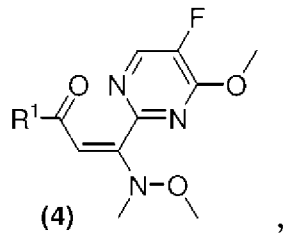
與式(2)之嘧啶化合物：



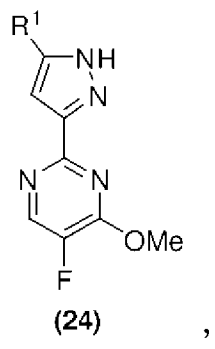
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



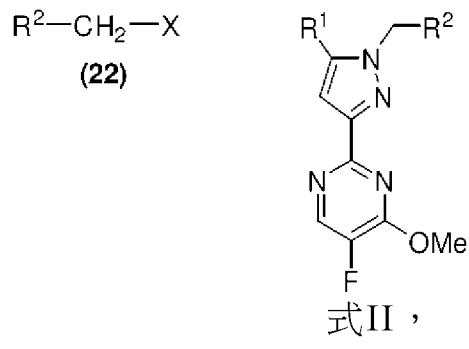
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式**(4)**化合物：



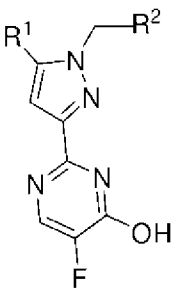
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式**(4)**化合物，以形成式**(24)**之化合物：



iiib)用式**(22)**之烷化劑烷化式**(24)**之中間物以提供式II化合物



iv)對式II化合物去甲基化以形成式**(9)**之醇化合物：

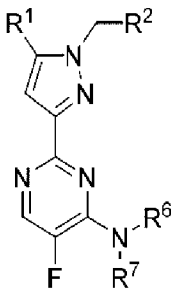


(9) ； 及

v)用磷醯氯氯化式(9)之醇化合物以形成式III化合物，其中R¹及R²係如上文針對式II所描述；及

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。

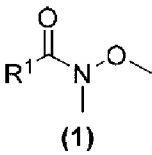
【0016】 在第8個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式IV化合物之方法：



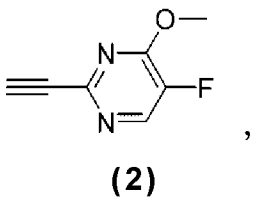
式IV，

其包含以下步驟：

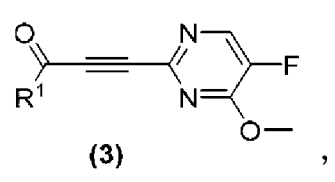
i)使式(1)之醯胺：



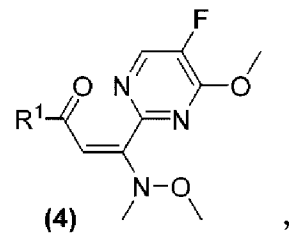
與式(2)之嘧啶化合物：



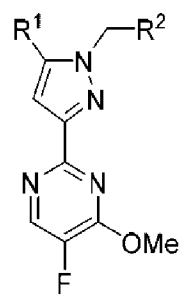
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



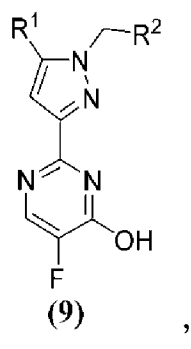
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



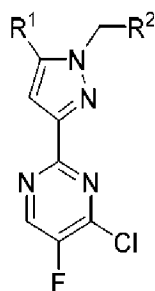
iii)視情況在鹼之存在下用式R²-CH₂-NH-NH₂之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4)化合物，以形成式II化合物：



iv)對式II化合物去甲基化以形成式(9)之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9)之醇化合物以形成式III化合物：



式III，及

vi)使式(10)之胺化合物：



(10)

視情況在鹼之存在下與式III化合物反應，得到式IV化合物，其中：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

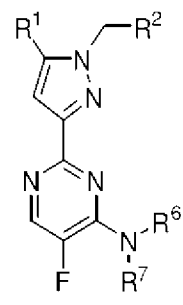
各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；

R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。

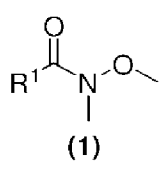
【0017】 在第9個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式IV化合物之方法：



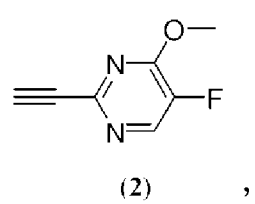
式IV，

其包含以下步驟：

i)使式(1)之醯胺：

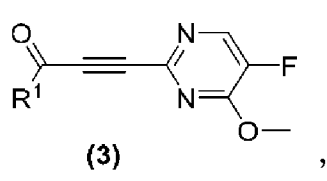


與式(2)之嘧啶化合物：

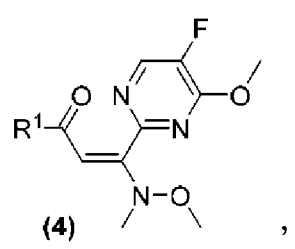


在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式

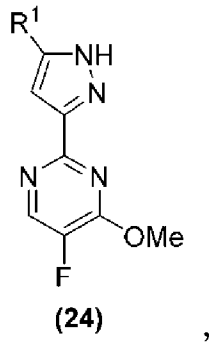
(3)之中間物：



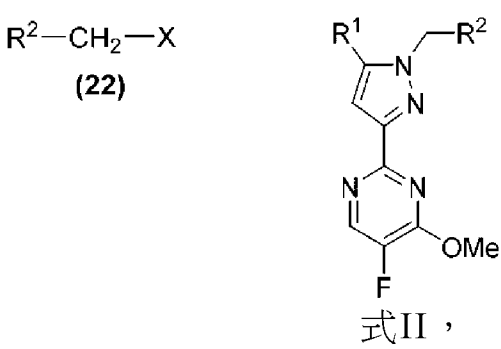
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脣胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4)化合物：



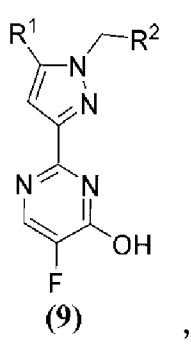
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4)化合物，以形成式(24)之化合物：



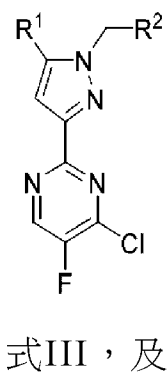
iiib)用式(22)之烷化劑烷化式(24)之中間物以提供式II化合物：



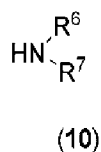
iv)對式II化合物去甲基化以形成式(9)之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9)之醇化合物以形成式III化合物：



vi)使式(10)之胺化合物：



視情況在鹼之存在下與式III化合物反應，得到式IV化合物，其中：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

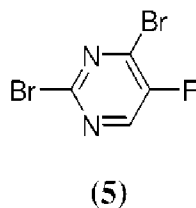
R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。

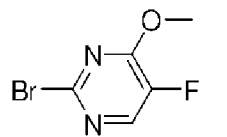
【0018】 在第10個特定實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個及第9個特定實施例中所描述之方法，式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

a)使式(5)之二溴嘧啶化合物：



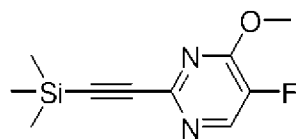
與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之

溴嘧啶化合物：



(6) ,

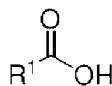
b)在鹼及Pd催化劑之存在下，視情況在Cu(I)催化劑之存在下使式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中偶合，以形成式(7)之化合物：



(7) , 及

c)將式(7)之化合物去矽烷化，以形成式(2)之嘧啶化合物。

【0019】 在第11個特定實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個及第10個特定實施例中所描述之方法，式(1)化合物係藉由以下製備：使式(8)之羧酸



(8)

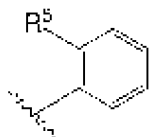
在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如鹽酸鹽)反應，以形成式(1)之醯胺。

【0020】 在第12個實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個及第11個特定實施例中所描述之方法之步驟i)及ii)，該方法包含使式(1)之醯胺與式(2)之嘧啶化合物之反應產物與包含*N,O*-二甲基羥胺或其鹽及酸的溶液接觸，以形成式(4)之化合物。在一個實施例中，酸為酸的水溶液。更具體言之，酸為鹽

酸。在另一實施例中，酸為無水酸。更具體言之，酸為冰醋酸。

【0021】 在某些實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法， R^1 為5員雜芳環。在其他實施例中， R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的5員雜芳環。

【0022】 在某些實施例中，對於第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法， R^2 為視情況經 R^5 之至多兩個個例取代的苯基。在一些實施例中， R^2 為視情況經 R^5 之一個個例取代的苯基。在一些實施例中， R^2 由式



表示。在一些實施例中， R^2 為6員雜芳基，其視情況經 R^5 之至多兩個個例取代；且其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子。

【0023】 在某些實施例中，對於第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法，各 R^5 獨立地為甲基或鹵素。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為鹵素。在其他實施例中，各 R^5 為氟。

【0024】 在某些實施例中，對於第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法， R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， R^6 為氫。

【0025】 在某些實施例中，對於第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法， R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【0026】 在某些實施例中，對於第8個、第9個、第10個、第11個及

第12個特定實施例中所描述之方法，各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0027】 在某些實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法，變數之定義描述於下：

R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員雜芳環；

R^2 為視情況經 R^5 之一或兩個個例取代之苯基；

各 R^5 為氟；

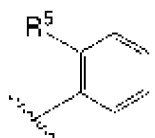
R^6 為氫；

R^7 為經 R^8 之3個個例取代之C₁₋₂烷基；及

各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0028】 在某些實施例中，對於第1個、第2個、第3個、第4個、第5個、第6個、第7個、第8個、第9個、第10個、第11個及第12個特定實施例中所描述之方法，變數之定義描述於下：

R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員雜芳環；

R^2 由式  呈現；

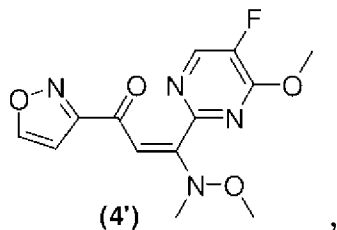
各 R^5 為氟；

R^6 為氫；

R^7 為經 R^8 之3個個例取代之C₁₋₂烷基；及

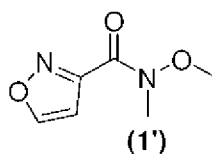
各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0029】 在第13個特定實施例中，本發明提供一種用於製備式(4')之化合物之方法：

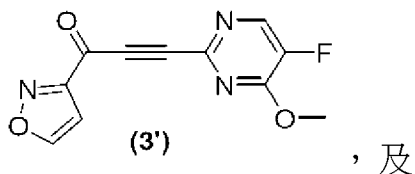


其包含以下步驟：

i)使式(1')之醯胺：

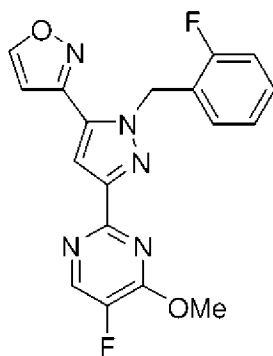


在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物。

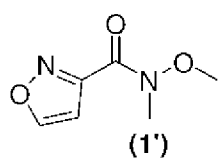
【0030】 在第14個特定實施例中，本發明提供一種製備式V化合物之方法：



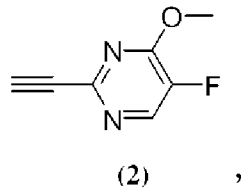
式V，

其包含以下步驟：

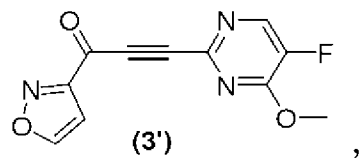
i)使式(1')之醯胺：



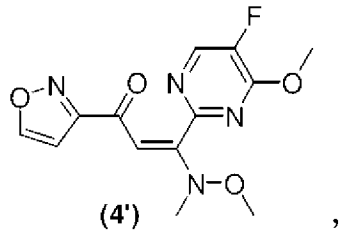
與式(2)之嘧啶化合物：

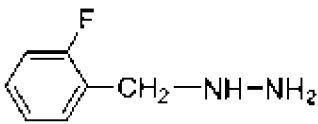


在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：

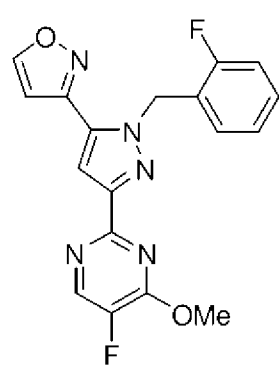


ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



iii)視情況在鹼之存在下用式之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物。

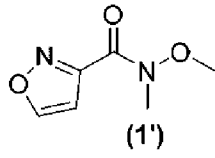
【0031】 在第15個特定實施例中，本發明提供一種製備式V化合物之方法：



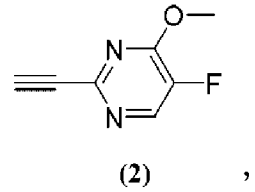
式 V，

其包含以下步驟：

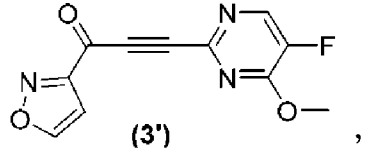
i)使式(1')之醯胺：



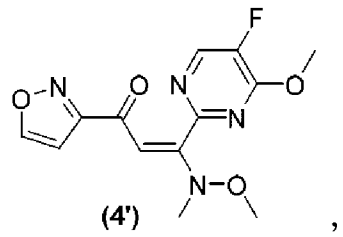
與式(2)之嘧啶化合物：



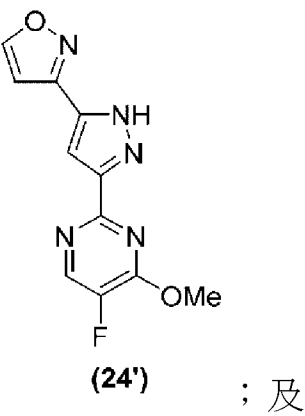
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



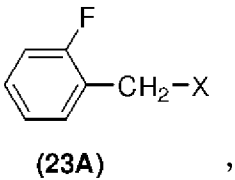
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：

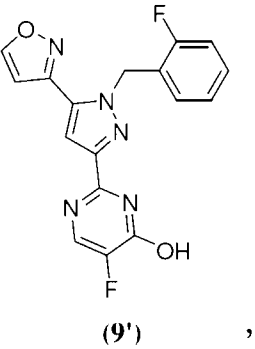


iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



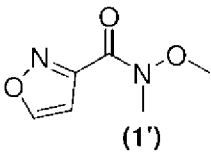
其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

【0032】 在第16個特定實施例中，本發明提供一種用於製備化合物(9')之方法：

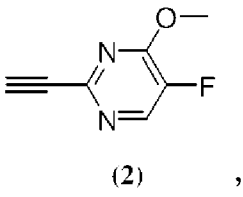


其包含以下步驟：

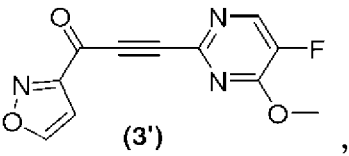
i)使式(1')之醯胺：



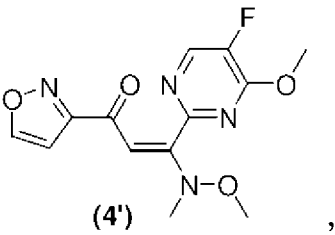
與式(2)之嘧啶化合物：

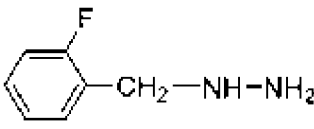


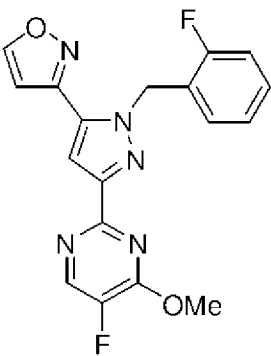
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



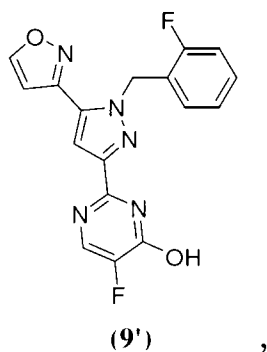
iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：



式V，及

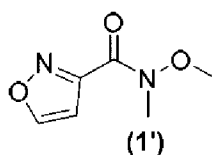
iv)對式V化合物去甲基化以形成醇化合物(9')。

【0033】 在第17個特定實施例中，本發明提供一種用於製備化合物 (9') 之方法：

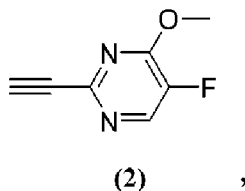


其包含以下步驟：

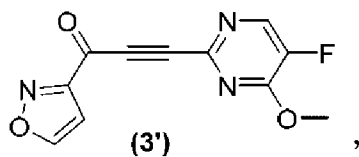
i) 使式(1')之醯胺：



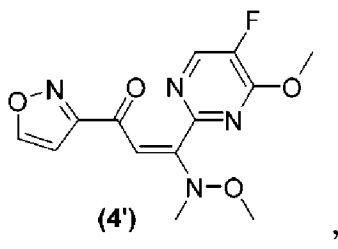
與式(2)之嘧啶化合物：



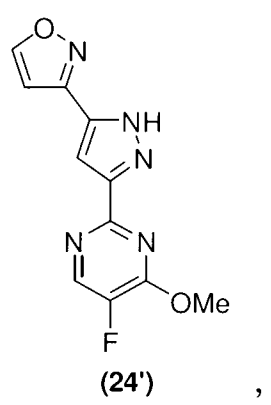
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式 (3') 之中間物：



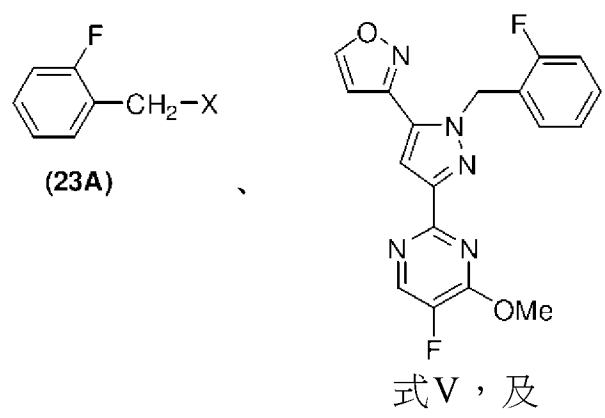
ii) 在 >5 之 pH 下，視情況在存在添加之 *N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如 HCl 鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：

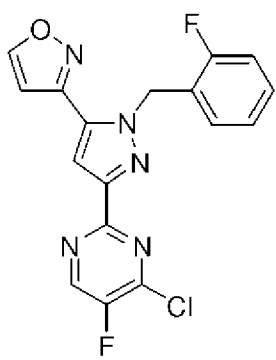


iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



iv)對式V化合物去甲基化以形成醇化合物(9')，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磷酸酯(例如，甲磷酸酯、甲苯磷酸酯或三氟甲磷酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

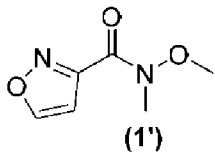
【0034】 在第18個特定實施例中，本發明提供一種製備式VI化合物之方法：



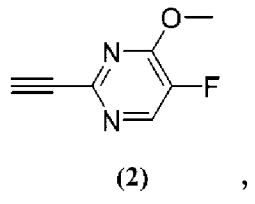
式VI，

其包含以下步驟：

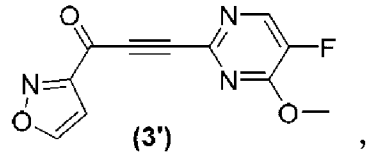
i)使式(1')之醯胺：



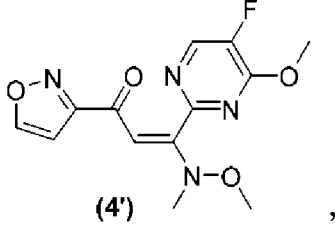
與式(2)之嘧啶化合物：

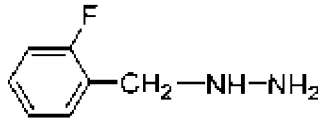


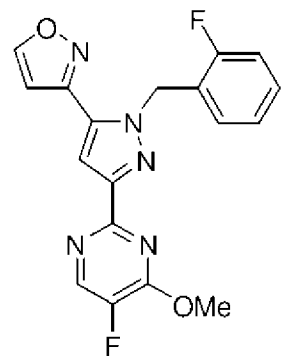
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

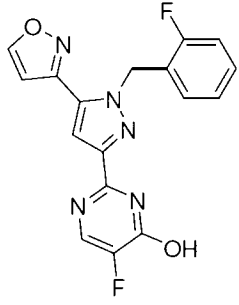


iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如 HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：



式V，

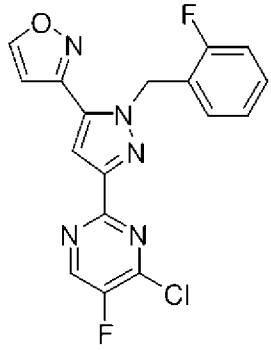
iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



(9')，及

v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物。

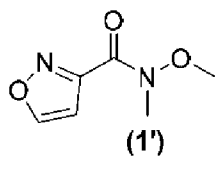
【0035】 在第19個特定實施例中，本發明提供一種製備式VI化合物之方法：



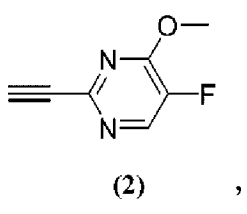
式VI，

其包含以下步驟：

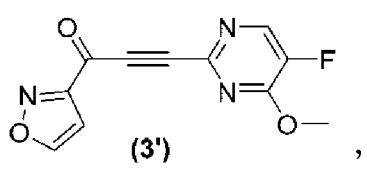
i)使式(1')之醯胺：



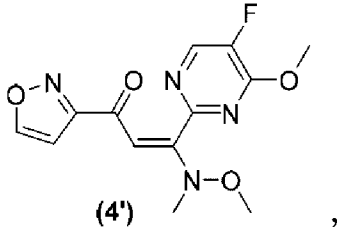
與式(2)之嘧啶化合物：



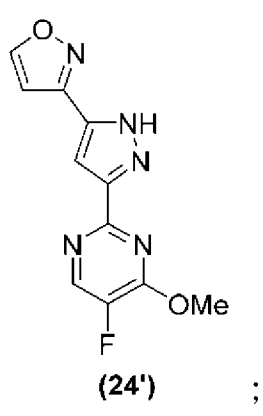
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



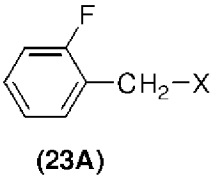
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



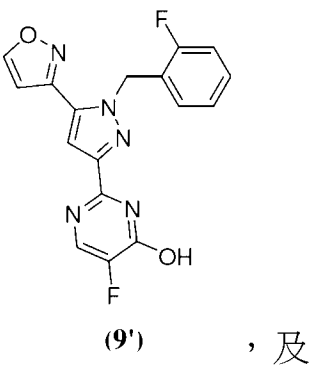
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4)之化合物，以形成式(24)之化合物：



iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物。

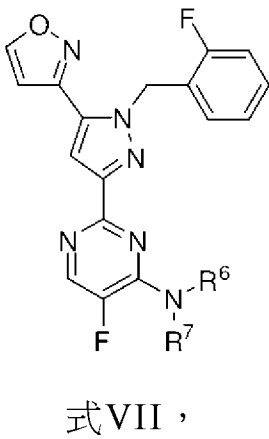


iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



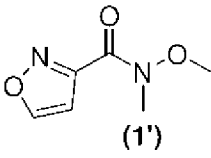
v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

【0036】 在第20個特定實施例中，本發明提供一種製備式VII化合物之方法：

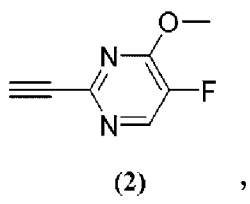


其包含以下步驟：

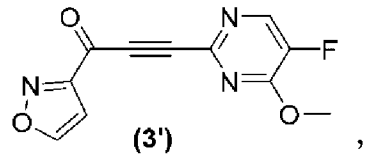
i)使式(1')之醯胺：



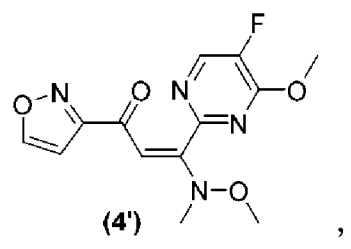
與式(2)之嘧啶化合物：

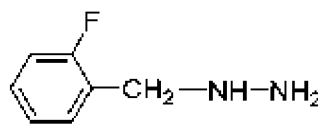


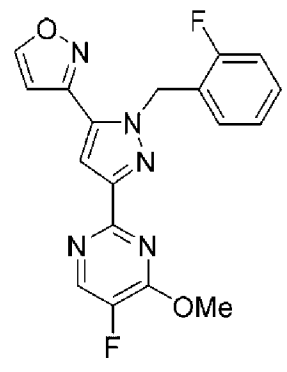
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



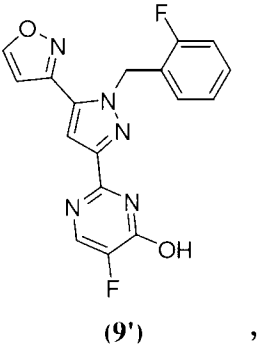
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



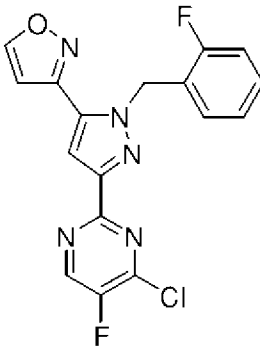
iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：



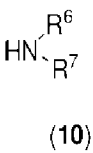
iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



vi)使式(10)之胺化合物：



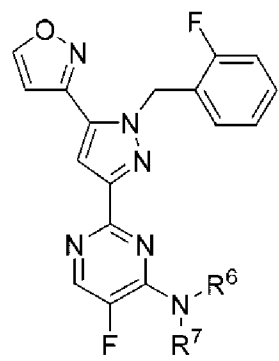
視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式VII化合物，其中：

R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。

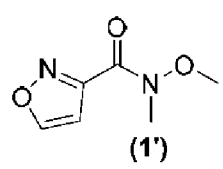
【0037】 在第21個特定實施例中，本發明提供一種製備式VII化合物之方法：



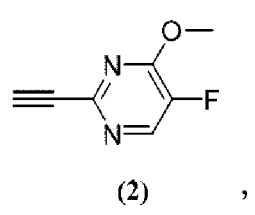
式VII，

其包含以下步驟：

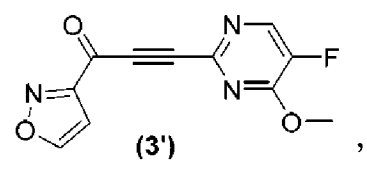
i)使式(1')之醯胺：



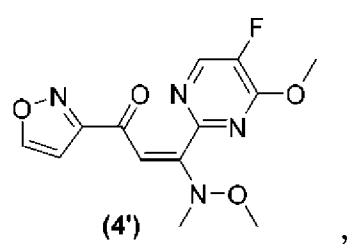
與式(2)之嘧啶化合物：



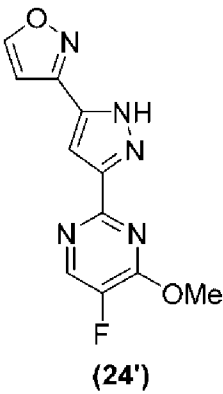
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

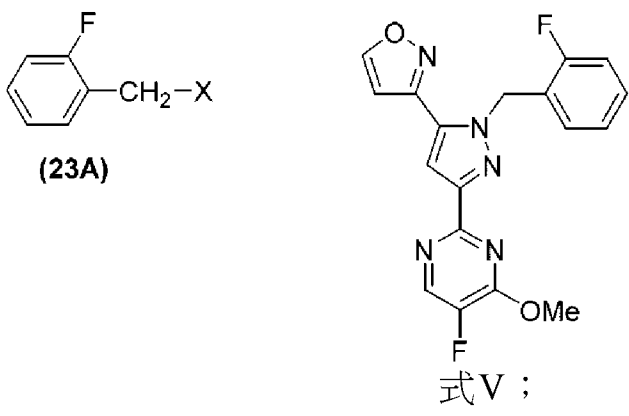


iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：

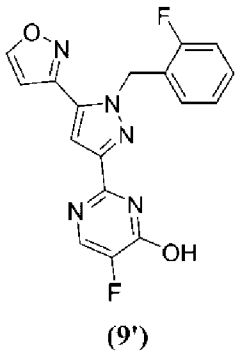


；及

iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：

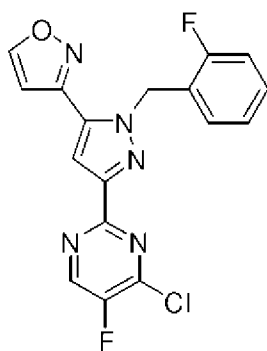


iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



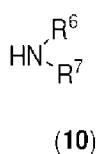
,

v)用磷醯氯氯化式(9)之醇化合物以形成式VI化合物：



式VI，及

vi)使式(10)之胺化合物：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式VII化合物，其中：

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基；

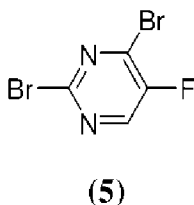
R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

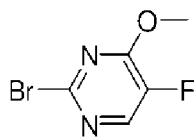
各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。在更特定實施例中，X為-Br。

【0038】 在第22個特定實施例中，對於第13個、第14個、第15個、第16個、第17個、第18個、第19個、第20個及第21個特定實施例之方法，式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

(a)使式(5)之二溴嘧啶化合物：

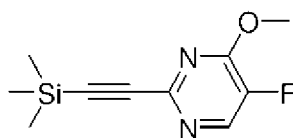


與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之溴嘧啶化合物：



(6) ,

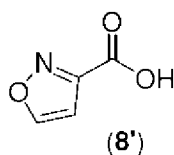
b)使式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中在鹼及Pd催化劑之存在下，視情況在Cu(I)催化劑之存在下偶合，以形成式(7)之化合物：



(7) , 及

c)將式(7)之化合物去矽烷化，以形成式(2)之嘧啶化合物。

【0039】 在第23個特定實施例中，對於第13個、第14個、第15個、第16個、第17個、第18個、第19個、第20個、第21個及第22個特定實施例之方法，式(1')化合物係藉由以下來製備：使式(8')之羧酸



(8')

在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)反應，以形成式(1')之醯胺。

【0040】 在某些實施例中，對於第20個、第21個、第22個或第23個特定實施例之方法，R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₂烷基。在一些實施例中，R⁶為氫。

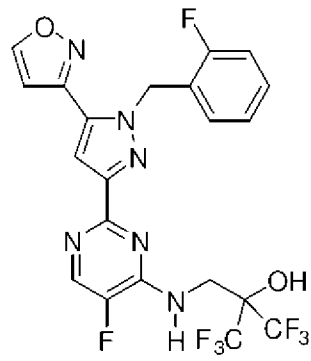
【0041】 在某些實施例中，對於第20個、第21個、第22個或第23個

特定實施例之方法， R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【0042】 在某些實施例中，對於第20個、第21個、第22個或第23個特定實施例之方法， R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0043】 在某些實施例中，對於第20個、第21個、第22個或第23個特定實施例之方法， R^6 為氫； R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基且各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

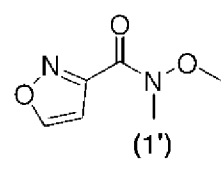
【0044】 在第24個特定實施例中，本發明提供一種製備式IA化合物之方法：



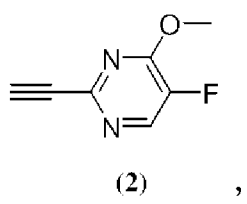
式IA，

其包含以下步驟：

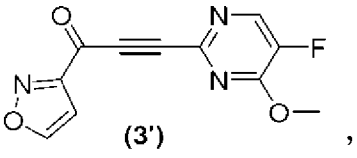
i)使式(1')之醯胺：



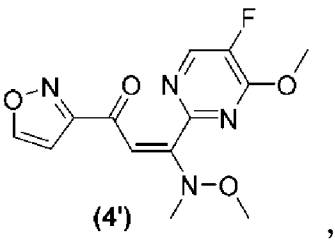
與式(2)之嘧啶化合物：

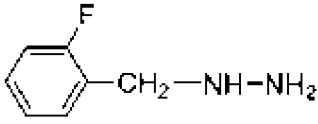


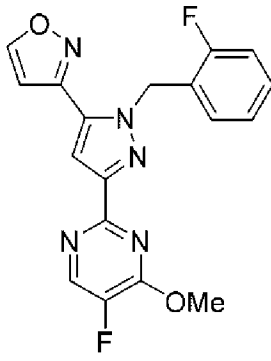
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

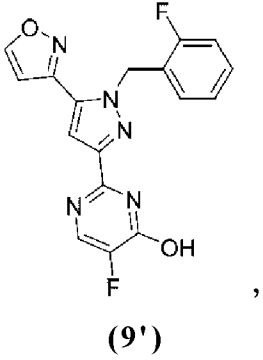


iii)視情況在鹼之存在下用式之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：

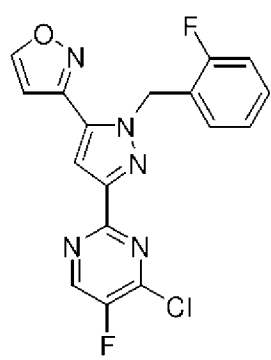


式V，

iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

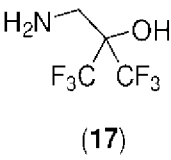


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



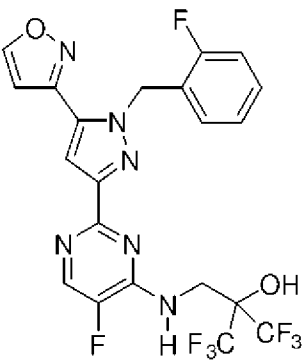
式VI，及

vi)使式(17)之胺：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IA化合物。

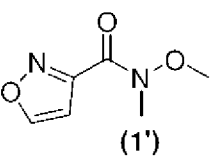
【0045】 在第25個特定實施例中，本發明提供一種製備式IA化合物之方法：



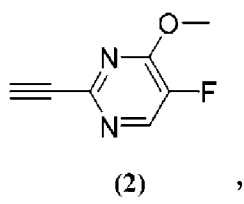
式IA，

其包含以下步驟：

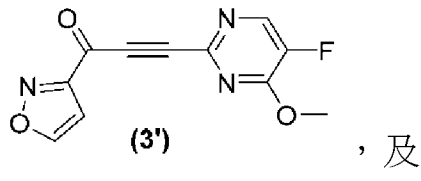
i)使式(1')之醯胺：



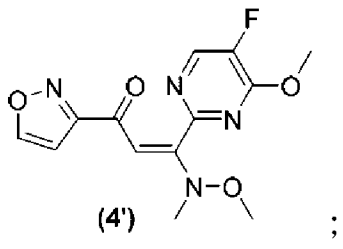
與式**(2)**之嘧啶化合物：



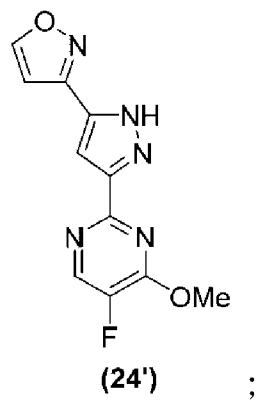
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式**(3')**之中間物：



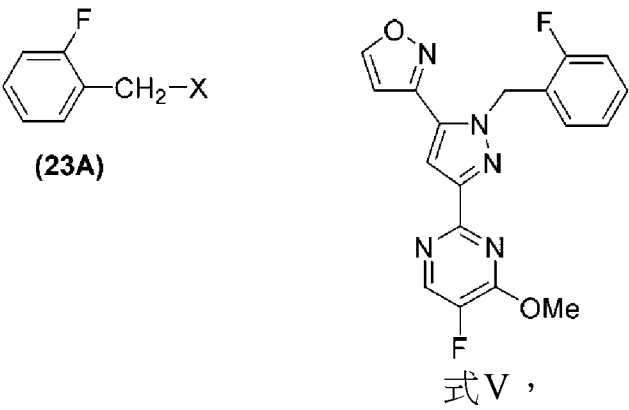
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式**(4')**之化合物：



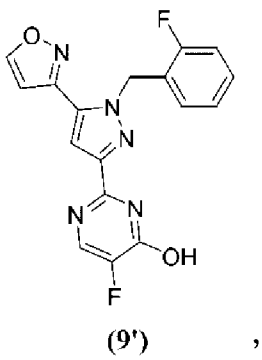
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式**(4')**之化合物，以形成式**(24')**之化合物：



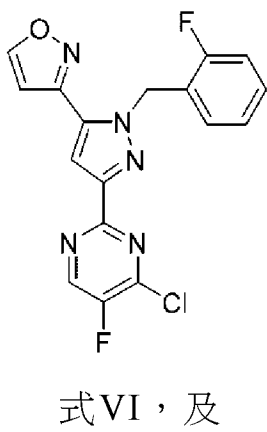
iiib)用式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之中間物以提供式V化合物：



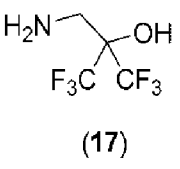
iv)使式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



vi)使式(17)之胺：

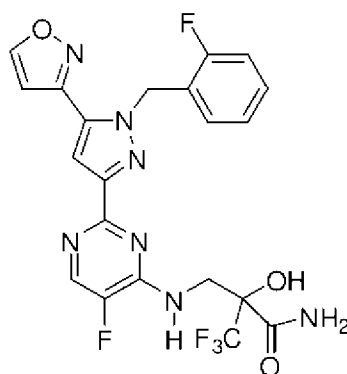


視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IA化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲

磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

【0046】 在一個實施例中，第24個及第25個特定實施例之方法進一步包含式IA化合物之再結晶。在一個實施例中，該方法進一步包含式IA化合物在甲醇與水之混合物中之再結晶。在一個實施例中，再結晶包含以下步驟：A')在30°C與65°C之間的溫度將式IA化合物溶解於甲醇中以獲得式IA化合物之甲醇溶液；B')過濾來自步驟A')之式IA化合物之甲醇溶液，以形成經過濾之式IA化合物之甲醇溶液；C')在50°C與60°C之間的溫度將水添加至經過濾之式IA化合物之甲醇溶液，得到漿料；D')冷卻步驟C')之漿料，得到經再結晶之式IA化合物；及E')過濾及乾燥經再結晶之式IA化合物。

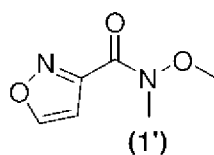
【0047】 在第26個特定實施例中，本發明提供一種製備式IB化合物之方法：



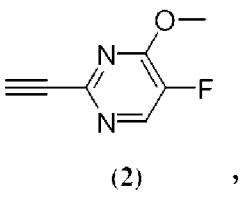
式IB，

其包含以下步驟：

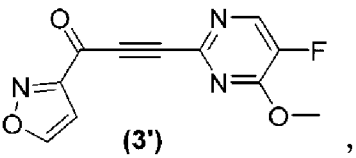
i)使式(1')之醯胺：



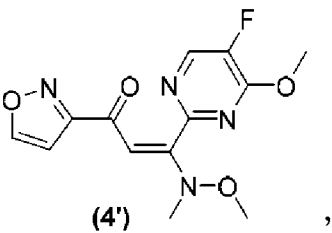
與式(2)之嘧啶化合物：

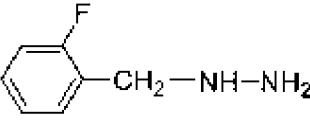


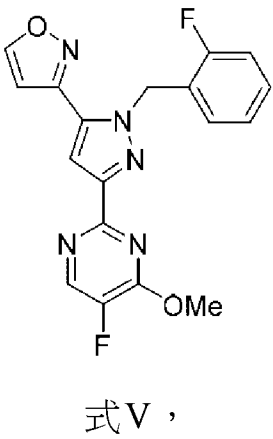
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



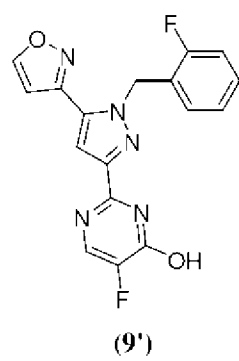
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



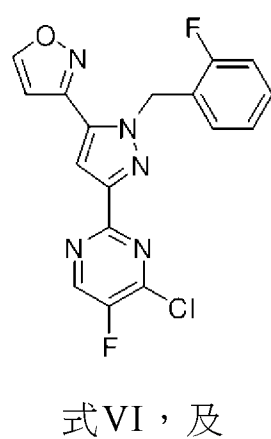
iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：



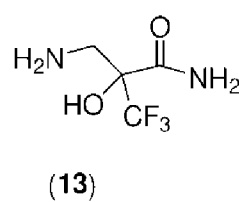
iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：

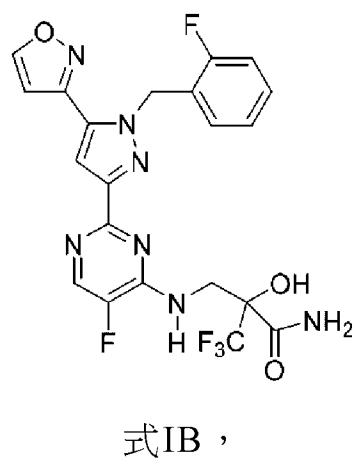


vi)使式(13)之胺：



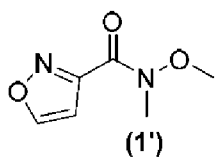
視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IB化合物。

【0048】 在第27個特定實施例中，本發明提供一種製備式IB化合物之方法：

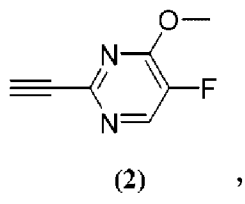


其包含以下步驟：

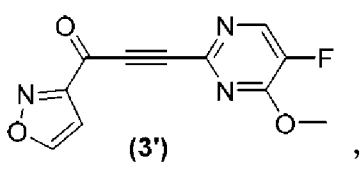
i)使式(1')之醯胺：



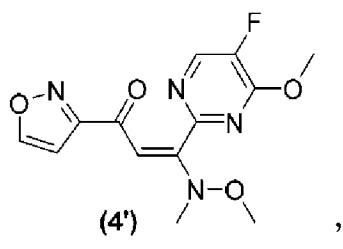
與式(2)之嘧啶化合物：



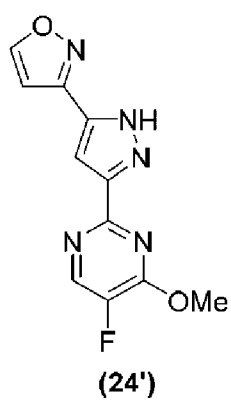
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



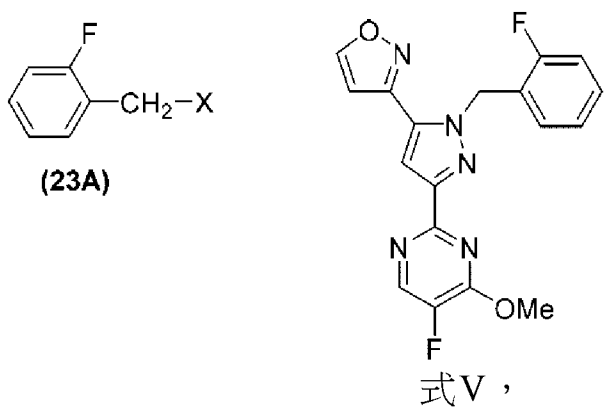
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脃胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



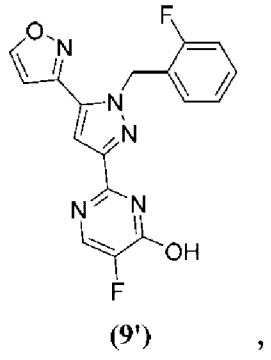
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



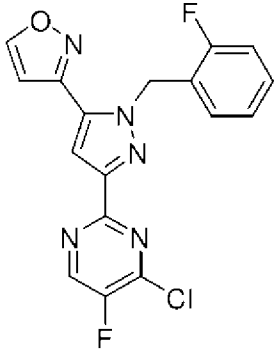
iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

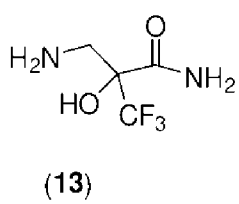


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



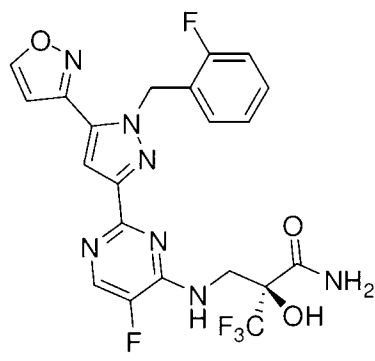
式VI，及

vi)使式(13)之胺：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IB化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

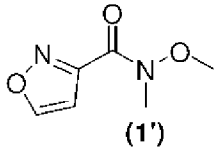
【0049】 在第28個特定實施例中，本發明提供一種製備式IC化合物之方法：



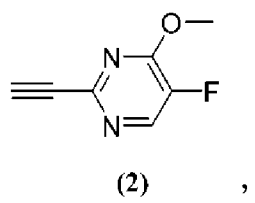
式IC，

其包含以下步驟：

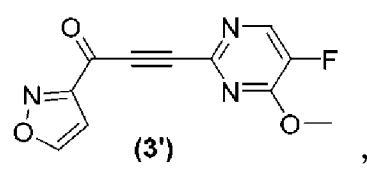
i)使式(1')之醯胺：



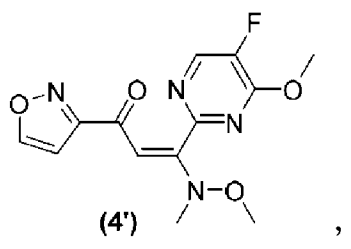
與式(2)之嘧啶化合物：

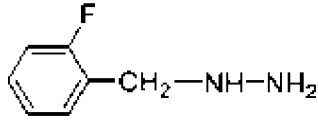


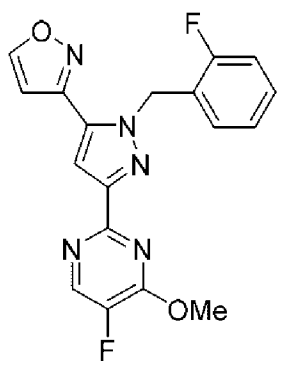
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

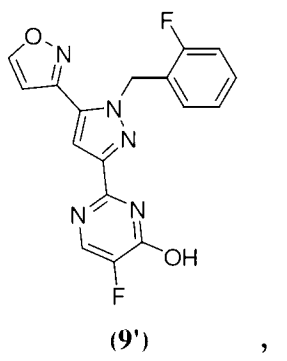


iii)視情況在鹼之存在下用式之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：

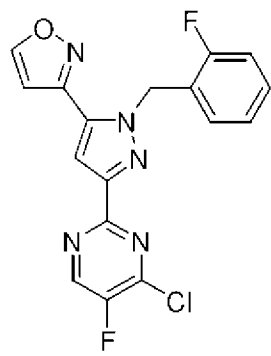


式V，

iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

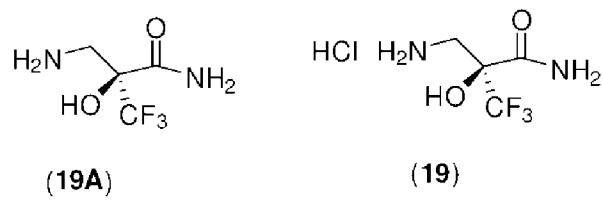


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



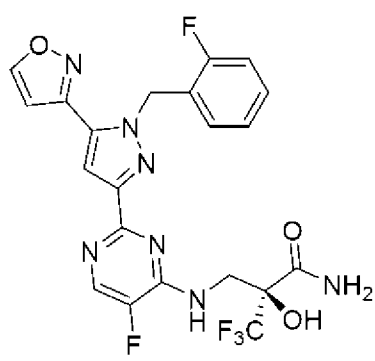
式VI，及

vi)使式(19A)之胺或其式(19)之HCl鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IC化合物。

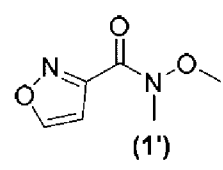
【0050】 在第29個特定實施例中，本發明提供一種製備式IC化合物之方法：



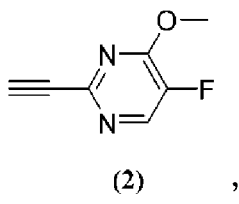
式IC，

其包含以下步驟：

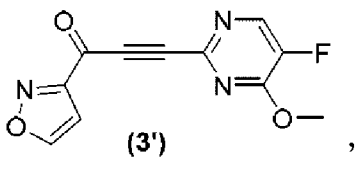
i)使式(1')之醯胺：



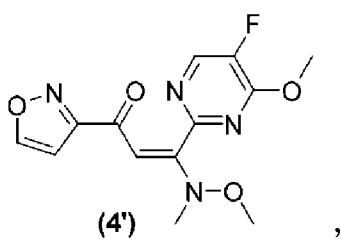
與式(2)之嘧啶化合物：



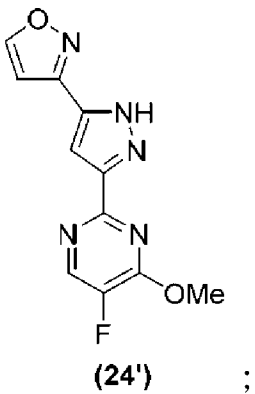
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



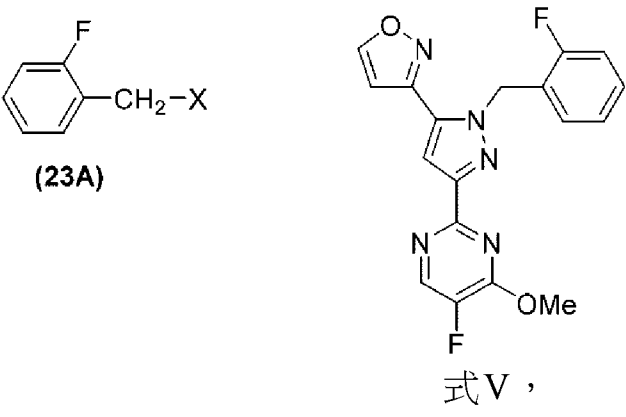
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



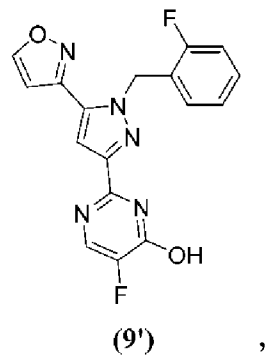
iiia)用肼(例如水合肼)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



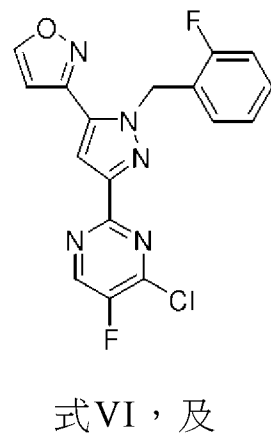
iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



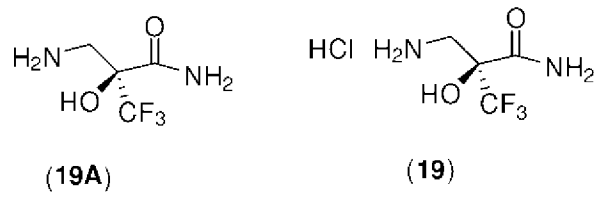
iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



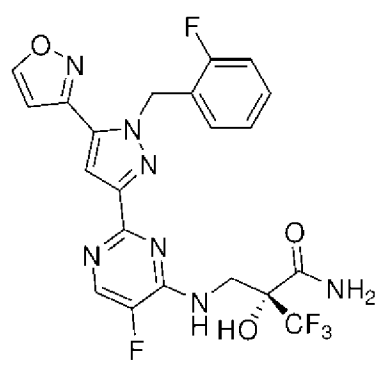
vi)使式(19A)之胺或其式(19)之HCl鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IC化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲

磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

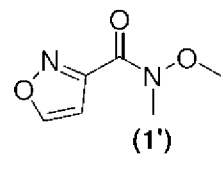
【0051】 在第30個特定實施例中，本發明提供一種製備式ID化合物之方法：



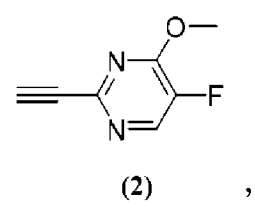
式ID，

其包含以下步驟：

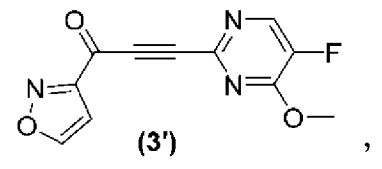
i)使式(1')之醯胺：



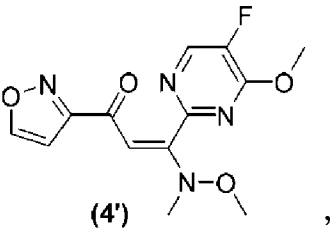
與式(2)之嘧啶化合物：

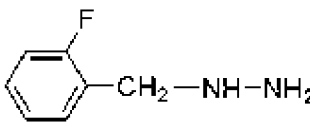


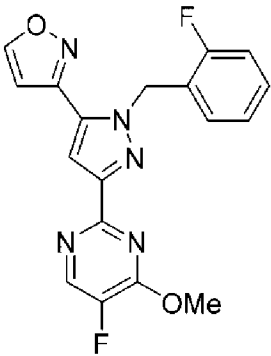
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

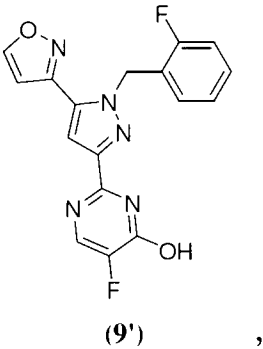


iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：

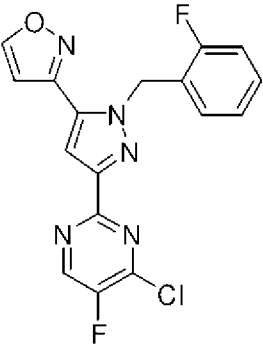


式V，

iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

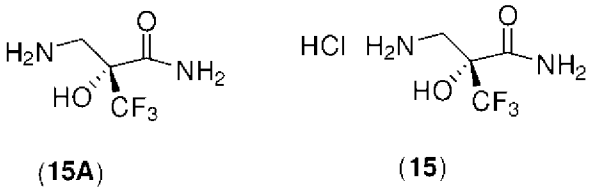


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



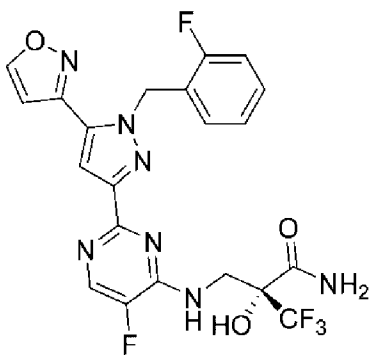
式VI，及

vi)使式(15A)之胺或其式(15)之HCl鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式ID化合物。

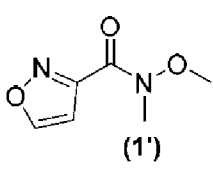
【0052】 在第31個特定實施例中，本發明提供一種製備式ID化合物之方法：



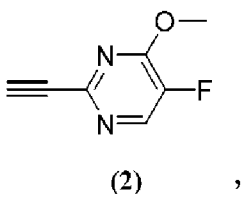
式ID，

其包含以下步驟：

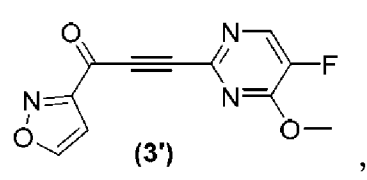
i)使式(1')之醯胺：



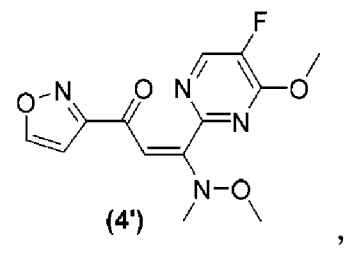
與式(2)之嘧啶化合物：



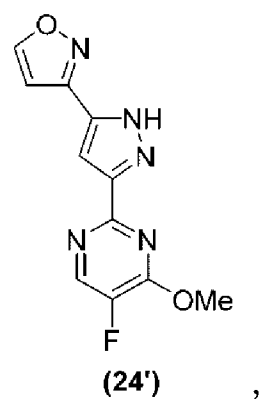
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



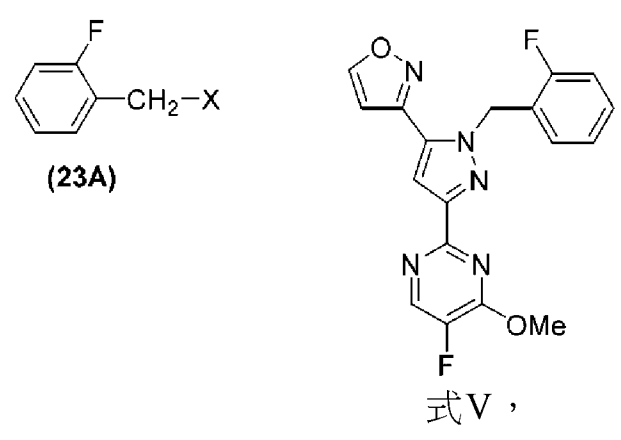
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



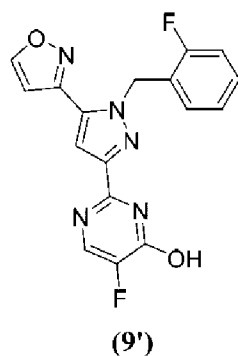
iiia)用脛(例如水合脛)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



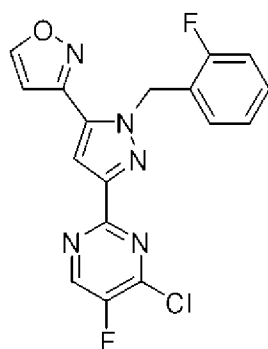
iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

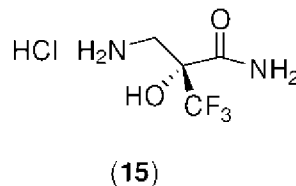
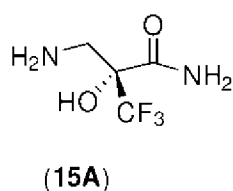


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



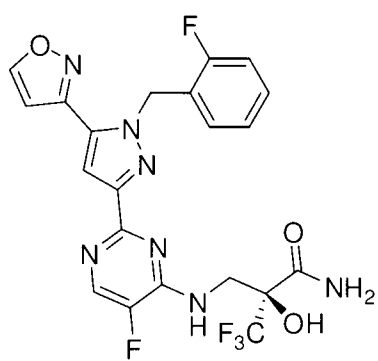
式VI，及

vi)使式(15A)之胺或其式(15)之HCl鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式ID化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

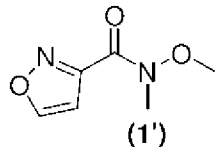
【0053】 在第32個特定實施例中，本發明提供一種製備式IC化合物之方法：



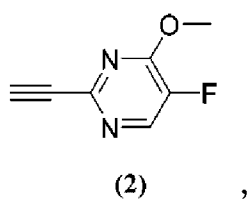
式IC，

其包含以下步驟：

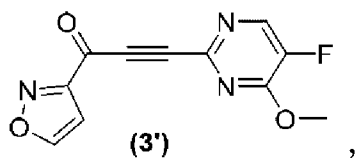
i)使式(1')之醯胺：



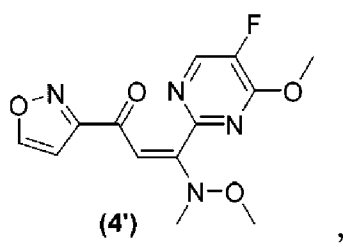
與式(2)之嘧啶化合物：

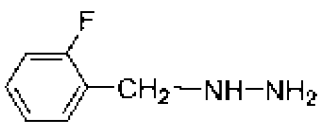


在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：

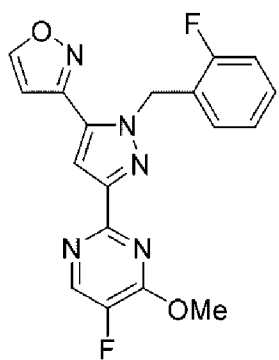


ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



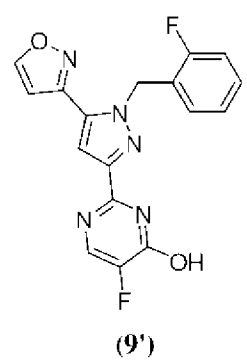
iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如

HCl鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：

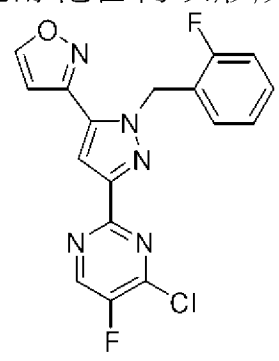


式V，

iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

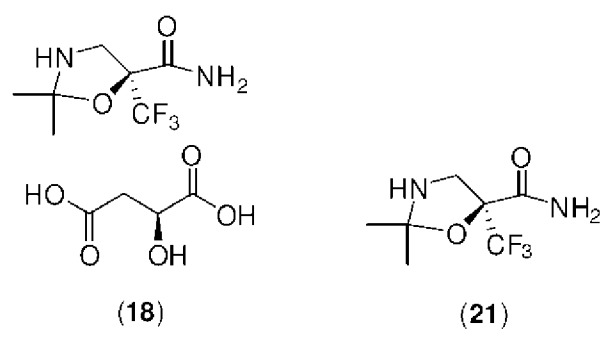


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



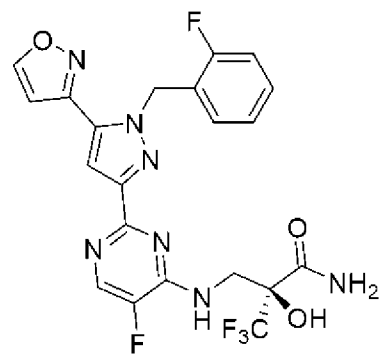
式VI，及

vi)使由式(18)表示之胺(21)之(L)-蘋果酸鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IC化合物。

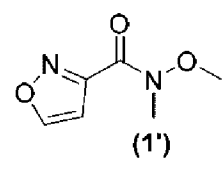
【0054】 在第33個特定實施例中，本發明提供一種製備式IC化合物之方法：



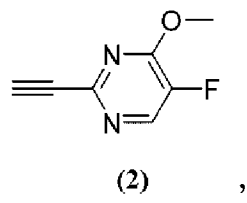
式IC，

其包含以下步驟：

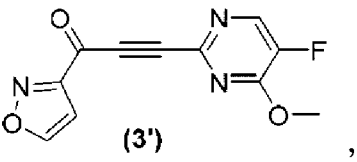
i)使式(1')之醯胺：



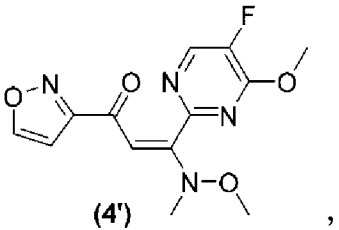
與式(2)之嘧啶化合物：



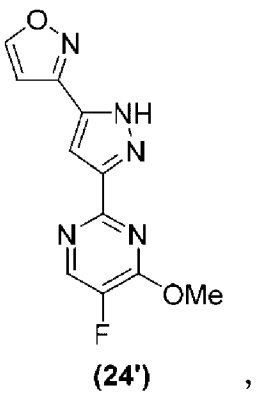
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



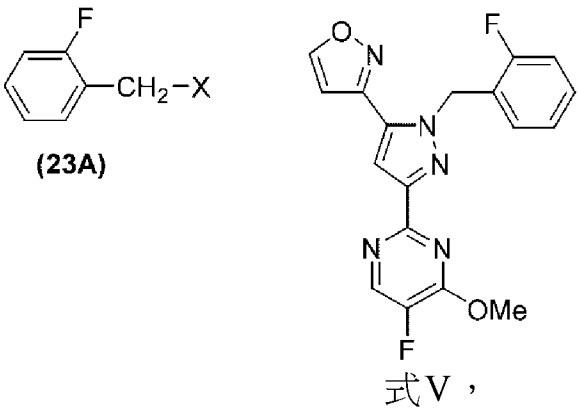
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



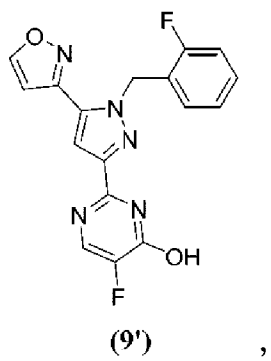
iiia)用脛(例如水合脛)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



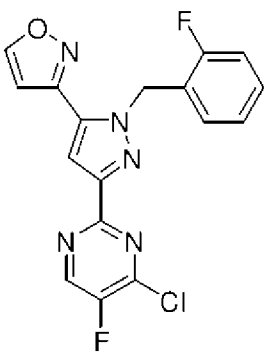
iiib)用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



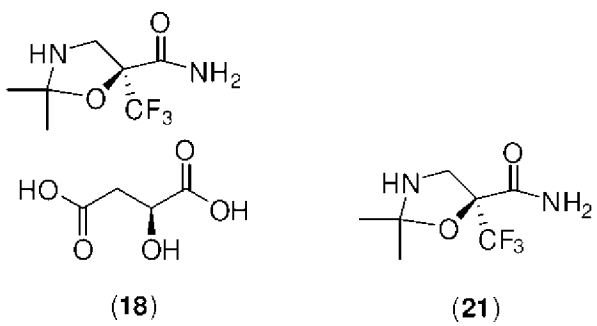
iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：

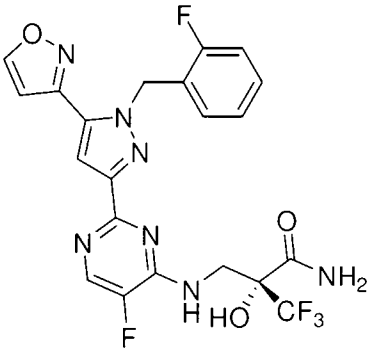


vi)使由式(18)表示之胺(21)之(L)-蘋果酸鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式IC化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

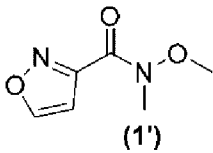
【0055】 在第34個特定實施例中，本發明提供一種製備式ID化合物之方法：



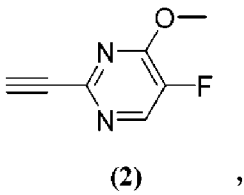
式ID，

其包含以下步驟：

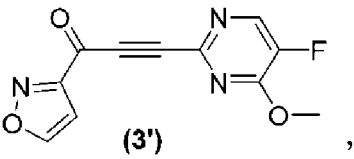
i)使式(1')之醯胺：



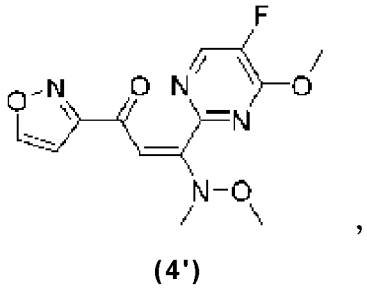
與式(2)之嘧啶化合物：

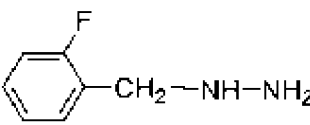


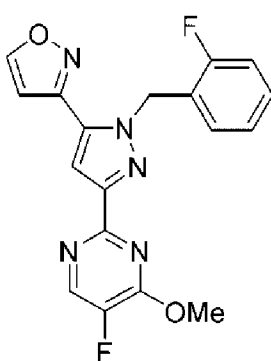
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：

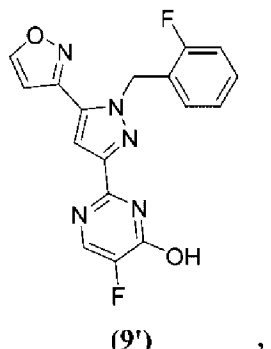


iii)視情況在鹼之存在下用式  之肼或其鹽(例如HCl 鹽)縮合式(4')之化合物，以形成式V化合物：

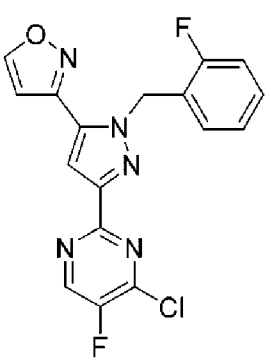


式V，

iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

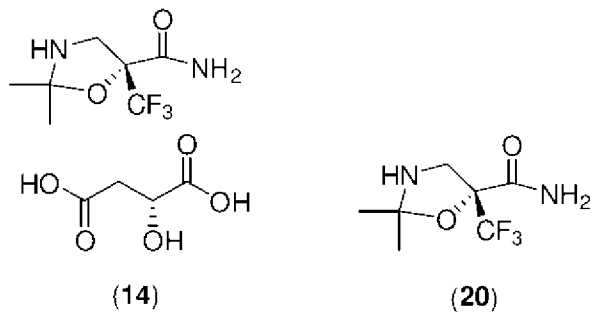


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



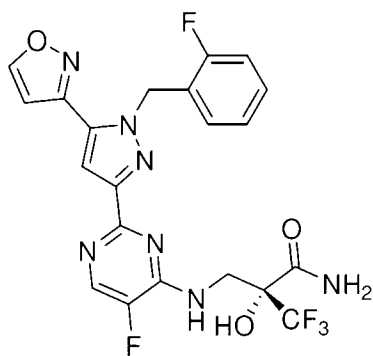
式VI，及

vi)使由式(14)表示之胺(20)之(D)-蘋果酸鹽：



視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式ID化合物。

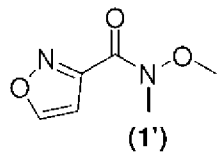
【0056】 在第35個特定實施例中，本發明提供一種製備式ID化合物之方法：



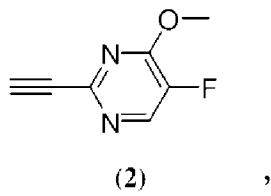
式ID，

其包含以下步驟：

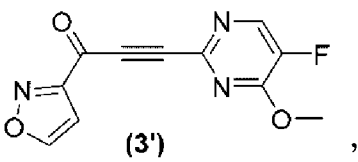
i)使式(1')之醯胺：



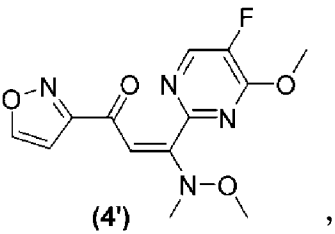
與式(2)之嘧啶化合物：



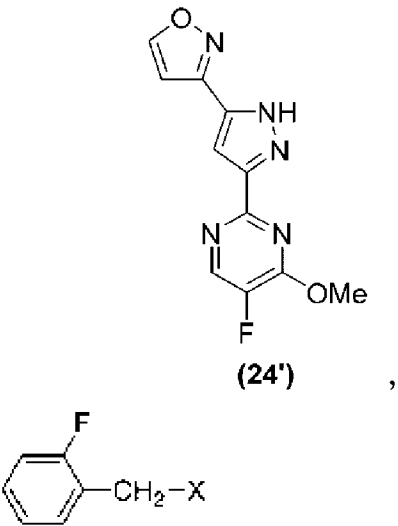
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



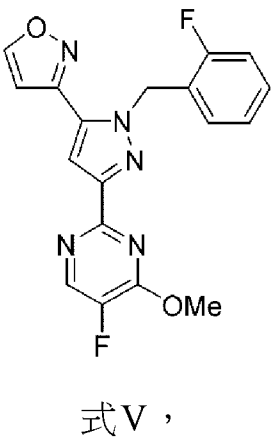
ii)在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脒或其鹽(例如HCl鹽)的情況下，允許該混合物發生反應以形成式(4')之化合物：



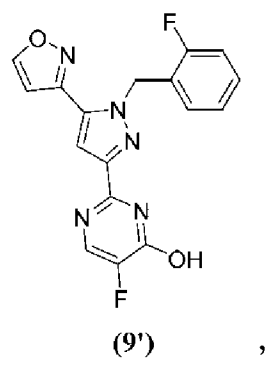
iiia)用脒(例如水合脒)縮合式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



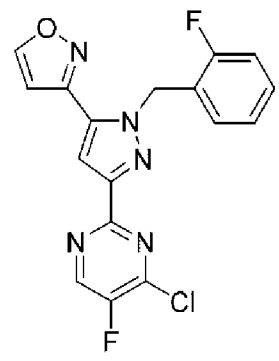
iiib)用式(23A) 之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



iv)對式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：

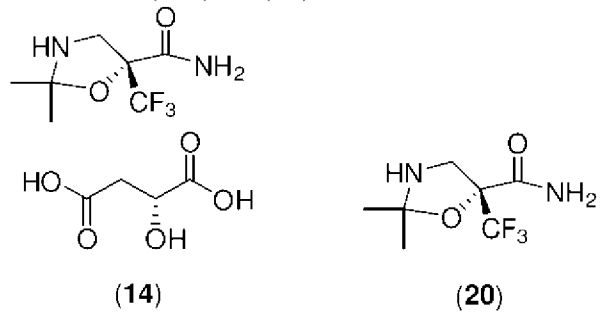


v)用磷醯氯氯化式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



式VI，及

vi)使由式(14)表示之胺(20)之(D)-蘋果酸鹽：



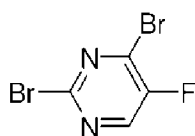
視情況在鹼之存在下與式VI化合物反應，得到式ID化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯(例如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)之離去基。在更特定實施例中，X為-Br。

【0057】 在一個實施例中，第34個及第35個特定實施例之方法進一步包含使式ID化合物再結晶以得到式ID化合物之結晶形態B的步驟。在一個實施例中，再結晶包含以下步驟：A")在70℃與75℃之間的溫度將式ID

化合物溶解於乙腈及水中以形成該化合物之溶液；B")過濾步驟A")之溶液，以形成經過濾之該化合物之溶液；C")在65°C與75°C之間的溫度加熱經過濾溶液且加水，得到漿料；D")將步驟C")之漿料冷卻至0至5°C之間的溫度，得到式ID化合物之結晶形態B；及E")將式ID化合物之結晶形態B過濾，用乙腈與水之混合物洗滌並乾燥。

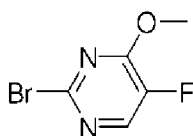
【0058】 在第36個特定實施例中，對於第24個、第25個、第26個、第27個、第28個、第29個、第30個、第31個、第32個、第33個、第34個及第35個特定實施例中所描述之方法，式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

a)使式(5)之二溴嘧啶化合物：



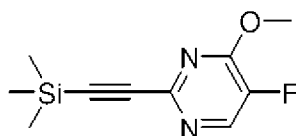
(5)

與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之溴嘧啶化合物：



(6) ,

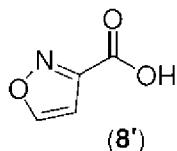
b)使式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中在鹼及Pd催化劑之存在下，視情況在Cu(I)催化劑之存在下偶合，以形成式(7)之化合物：



(7) , 及

c)將式(7)之化合物去矽烷化，以形成式(2)之嘧啶化合物。

【0059】 在第37個特定實施例中，對於第24個、第25個、第26個、第27個、第28個、第29個、第30個、第31個、第32個、第33個、第34個、第35個及第36個特定實施例中所描述之方法，式(1')化合物係藉以下製備：使式(8')之羧酸：



在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)反應，以形成式(1')之醯胺。

【0060】 在第38個特定實施例中，對於第13個至第37個特定實施例中所描述之方法之步驟i)及ii)，該方法包含使式(1')之醯胺與式(2)之嘧啶化合物之間的反應的反應產物與包含*N,O*-二甲基羥胺或其鹽及酸的溶液接觸，以形成式(4')之化合物。在一個實施例中，酸為酸的水溶液。更具體言之，酸為鹽酸。在另一實施例中，酸為無水酸。更具體言之，酸為冰醋酸。

【0061】 在一些實施例中，對於第1個至第38個特定實施例之方法，在步驟ii)中添加*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如鹽酸鹽)。

【0062】 在一個實施例中，對於第1個至第11個及第13個至第37個特定實施例之方法，分離步驟i)中形成之式(3)或(3')之中間物且接著在>5之pH下使該中間物與*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如鹽酸鹽)反應，以分別形成式(4)或(4')之化合物。

【0063】 在一些實施例中，對於第1個至第38個特定實施例之方法，步驟i)中之鹼為正丁基鋰。

【0064】 在一些實施例中，對於第1個至第38個特定實施例之方法，步驟i)中之非質子性溶劑為THF、己烷或THF與己烷之混合物。

【0065】 在一些實施例中，對於第1個至第38個特定實施例之方法，在步驟ii)之反應中，相對於每一當量之式(2)之嘧啶化合物使用0.5或0.6當量之*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽。

【0066】 在一些實施例中,對於第2個、第4個、第6個、第8個、第10個、第11個、第12個、第14個、第16個、第18個、第20個、第22個、第23個、第24個、第26個、第28個、第30個、第32個、第34個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟iii)之反應中存在鹼。在一個實施例中，鹼為碳酸鉀。

【0067】 在一些實施例中，對於第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟iiia)之反應中存在鹼。在一個實施例中，鹼為碳酸鉀。

【0068】 在一些實施例中，對於第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟iiia)之反應中未添加鹼。

【0069】 在一些實施例中，對於第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟iiia)之反應中使用水合

胼。

【0070】 在一些實施例中，對於第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟iiib)之反應中存在鹼。在一個實施例中，鹼為醇鹽。在另一實施例中，鹼為第三丁醇鋰(LTB)、第三丁醇鉀(KTB)或第三丁醇鈉(STB)。在又一實施例中，鹼為第三丁醇鋰。在另一實施例中，鹼為雙(三甲基矽烷基)胺(HMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(NaHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(LiHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(KHMDS)、NaH或二異丙胺基鋰(LDA)。在一個實施例中，鹼為NaHMDS、LiHMDS或KHMDS。

【0071】 在一些實施例中，對於第4個至第12個、第16個至第38個特定實施例之方法，使用酸的水溶液來進行步驟iv)中之去甲基化且酸的水溶液為HCl。

【0072】 在一些實施例中，對於第8個至第12個及第20個至第38個特定實施例之方法，在步驟vi)之反應中存在鹼。在一個實施例中，鹼為惠寧氏鹼(Hunig's base)。

【0073】 在一些實施例中，對於第8個至第12個及第20個至第38個特定實施例之方法，在步驟vi)之反應中不存在鹼。

【0074】 在一些實施例中，對於第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，步驟a)中之甲醇鹽為MeONa、MeOLi、MeOK或MeOCs。在一個實施例中，鹼為MeONa。

【0075】 在一些實施例中，對於第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，步驟b)中之非質子性有機溶劑為醚。在一個實施例中，醚為甲基第三丁基醚。

【0076】 在一些實施例中，對於第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，步驟c)中之鹼為三乙胺、惠寧氏鹼、 Et_2NH 、 iPr_2NH 、哌啶、吡咯啶、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或 K_3PO_4 。在一個實施例中，鹼為三乙胺。

【0077】 在一些實施例中，對於第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，在步驟c)之反應中存在Cu(I)催化劑及Pd催化劑。在一個實施例中，Cu(I)催化劑為CuCl、CuBr、CuI或CuOTf。在一個實施例中，Cu(I)催化劑為CuI。在另一實施例中，Pd催化劑為 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 。

【0078】 在一些實施例中，對於第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例之方法，使用氟化物反應物進行步驟c)中之去矽烷化。在一些實施例中，氟化物反應物為KF。

【0079】 在一些實施例中，對於第11個、第12個、第23個、第37個及第38個特定實施例之方法，在鹼之存在下使乙二醯氯與式(8)或(8')之化合物反應，接著與*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽反應。在一個實施例中，鹼為 K_2CO_3 。

【0080】 本發明亦提供藉由本發明之方法製備的化合物。在一個實施例中，本發明係關於式(3)、(4)、(3')、(4')、(14)、(18)、(15)、(19)、(20)或(21)之化合物。在一個實施例中，對於式(3)或(4)之化合物， R^1 為5

員雜芳環。在另一實施例中，對於式(3)或(4)之化合物， R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員雜芳環。

【0081】 在一個態樣中，本發明提供式IA化合物之結晶形態A。在一個實施例中，形態A的特徵在於實質上類似於圖1中所展示之圖案的XRPD圖案。在另一實施例中，形態A具有如圖1中所展示之XRPD圖案。在另一實施例中，形態A具有在X射線粉末繞射(XRPD)圖案中選自4.2、9.1、9.8、17.2、17.7、18.2、27.5及36.0度的 2θ 角中的至少一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個主波峰。

【0082】 在一個實施例中，在差示掃描熱量測定(DSC)量變曲線下，形態A具有在155°C與170°C之間、160°C與165°C之間、162°C與164°C之間或162.5°C與163.5°C之間的溫度的吸熱起始(亦即，熔點)。在另一實施例中，形態A具有處於163.1°C之吸熱起始。

【0083】 在一些實施例中，具有至少70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%、99.5重量%或99.9重量%之化合物之式IA化合物之組合物為化合物之結晶形態A。

【圖式簡單說明】

【0084】 圖1展示式IA化合物之結晶形態A之XRPD圖案。

【0085】 圖2展示式IA化合物之結晶形態A之DSC量變曲線。

【0086】 圖3A展示在5至45度之 2θ 角度範圍內之式ID化合物之結晶形態B的XRPD圖案。

【0087】 圖3B展示在儲存14個月之前及之後的式ID化合物之結晶形態B的XRPD圖案。

【0088】 圖3C展示在3至40度之 2θ 角度範圍內之式ID化合物之結晶

形態B的XRPD圖案。

【實施方式】

相關申請案

【0089】 本申請案主張2018年1月10日申請之美國臨時申請案第62/615,678號及2018年2月22日申請之國際申請案第PCT/CN2018/076982號之申請日的權益。前述各申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0090】 現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在隨附結構及式中說明。雖然本發明將結合所列舉之實施例描述，但應瞭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。本發明不限於本文所描述之方法及材料，但包括類似於或等效於可用於本發明之實踐之本文所描述之彼等方法及材料的任何方法及材料。在所併入文獻參考、專利或類似材料中之一或多者不同於本申請案或與本申請案相抵觸(包括但不限於所界定之術語、術語使用、所描述技術或其類似者)的情況下，以本申請案為準。

定義及通用術語

【0091】 出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, 及Handbook of Chemistry and Physics, 1994年第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, 紐約: 2001, 其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0092】術語「環原子」係指諸如C、N、O或S之原子，其為環之一部分(環包括例如環脂族環(例如環烷基環)、雜環、芳環(例如苯環)或雜芳環)。

【0093】「可取代環原子」為與至少一個氫原子結合的環碳或氮原子。氫可視情況經合適取代基置換。「環原子」不包括環碳或氮原子，其中該結構描繪該等環碳或氮原子已連接至除氫以外的一或多個部分或取代基或無氫可用於取代。當某一環視情況經取代時，將理解，取決於所允許之取代基之數目，該環可在其一個或一些或所有可取代環原子處經取代。

【0094】大體而言，術語「經取代」係指既定結構之一或多個氫基經不同於氫之另一指定取代基置換(一些非限制性實例將為羥基、苯基或烷基)。若結構或部分「視情況經取代」，則其可為經取代或未經取代的。

【0095】當結構之一或多個位置可經一個或多於一個選自指定群組或清單之取代基取代時，各位置處之一或多個取代基可經「獨立地選擇」為在各位置處且對於每一個例相等或相同，除非另有規定。舉例而言，若苯基經 R^{100} 之兩個個例取代且各 R^{100} 獨立地選自鹵素及甲基，則意謂 R^{100} 之各個例分別選自鹵素或甲基；例如，一個 R^{100} 可為氟且一個可為甲基，或兩者均可為氯，等等。類似地，若可取代原子經結合至多於一個氫(例如 CH_3 或 NH_2)，則取代基可經「獨立地選擇」為在各位置處且對於每一個例相等或相同，除非另有規定。舉例而言，若甲基(例如 CH_3)經 R^{100} 之兩個個例取代且各 R^{100} 獨立地選自鹵素及甲基，則意謂 R^{100} 之各個例分別選自鹵素或甲基；例如，一個 R^{100} 可為氟且一個可為甲基(例如， $CHF(CH_3)$ ，或兩者均可為氯(例如 $CHCl_2$))，等等。

【0096】本發明預想的取代基之選擇及組合僅為形成穩定或化學上

可行之化合物的彼等選擇及組合。此等選擇及組合對於一般熟習此項技術者將顯而易見，且可在無需過度實驗的情況下判定。如本文所使用之術語「穩定的」係指在經受允許其生產、偵測及在一些實施例中其回收、純化的條件時以及用於本文所揭示之一或多個目的時實質上不改變的化合物。化學上可行的化合物係可由熟習此項技術者基於本文之揭示內容(在必要時輔以此項技術之相關知識)製備的化合物。

【0097】 如本文所使用，片語「至多」係指等於或小於片語之後之數字的零或任何整數數字。舉例而言，「至多3」意謂0、1、2及3中之任一者。如本文所描述，原子或取代基之指定數目範圍包括其中之任何整數。舉例而言，具有1至4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。當任何變數在任何位置處出現超過一次時，其定義在每次出現時與每隔一次的出現無關。當基團經特定變數之0個個例取代時，此意謂該基團係未經取代的。

【0098】 除非異構物中之僅一者經特定繪製或命名，否則本文所描繪之結構亦意欲包括所有立體異構(例如，對映異構、非對映異構、限制構形異構及順轉異構)形式之結構；例如，用於各不對稱中心之*R*及*S*組態、用於各不對稱軸線之*R_a*及*S_a*組態、(*Z*)及(*E*)雙鍵組態，及順式及反式異構物。因此，本發明化學物之單一立體化學異構物以及外消旋物、及對映異構物、非對映異構物及順轉異構物之混合物均在本發明之範疇內。除非另有陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式亦在本發明之範疇內。

【0099】 在一個實施例中，本發明可包括使氫經氘(亦即²H)置換，如此可得到由更大代謝穩定性帶來之某些治療優勢(例如，活體內半衰期

增加或劑量需求降低)且因此在一些情況下可為較佳的。經氘標記之本發明化合物大體上可藉由以下類似於下文之流程及/或實例中揭示之彼等程序的程序，藉由用未經氘化之試劑取代經氘化試劑來製備。

【0100】 如同(例如)「脂族基團」或「脂族鏈」之術語「脂族」意謂未分支或分支鏈烴鏈(僅藉由碳及氫形成)，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元。合適的脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈烷基、烯基或炔基。脂族基團之特定實例包括(但不限於)：甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、乙烯基、第二丁基、第三丁基、丁烯基、炔丙基、仲乙醯基(acetylene)及其類似者。脂族基團將由術語「 C_{x-y} 脂族」表示，其中 x 及 y 為形成脂族鏈之碳原子之最小及最大數目。脂族基團將由術語「 C_x 脂族」表示以指示其係藉由 x 數目個碳原子形成。

【0101】 如本文所使用，如同(例如)「烷基鏈」或「烷基」之術語「烷基」係指飽和未分支(例如直鏈)或分支鏈單價烴基。 C_x 烷基為含有 x 個碳原子之烷基鏈，其中 x 為不同於0之整數。「 C_{x-y} 烷基」(其中 x 及 y 為兩個不同整數，兩者均不同於0)為含有數目介於 x 與 y 之間(包括 x 及 y)的碳原子之烷基鏈。舉例而言， C_{1-6} 烷基為如上文所定義之含有介於1與6之間的任何數目之碳原子的烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基(亦即 C_1 烷基)、乙基(亦即 C_2 烷基)、正丙基(C_3 烷基)、異丙基(不同的 C_3 烷基)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基及其類似者。

【0102】 術語「烯基」(如同「烯基鏈」或「烯基(alkenyl group)」)係指具有至少一個不飽和位點(其為碳-碳 sp^2 雙鍵)之未分支(例如直鏈)或分支鏈單價烴基，其中烯基包括具有「順式」及「反式」定向或

使用替代命名法「*E*」及「*Z*」定向之基團。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、烯丙基及其類似者。 C_x 烯基為含有 x 個碳原子之烯基鏈，其中 x 為不同於0或1之整數。可替代地，烯基將由術語「 C_{x-y} 烯基」表示，其中 x 及 y 為形成烯基鏈之碳原子之最小及最大數目。

【0103】 術語「炔基」(如同「炔基鏈」或「炔基(alkynyl group)中」)係指具有至少一個不飽和位點(其為碳-碳 sp 參鍵)之未分支(例如直鏈)或分支鏈單價烴基。實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基及其類似者。 C_x 炔基為含有 x 個碳原子之炔基鏈，其中 x 為不同於0或1之整數。可替代地，炔基將由術語「 C_{x-y} 炔基」表示，其中 x 及 y 為形成炔基鏈之碳原子之最小及最大數目。

【0104】 如同「環脂族環」或「環脂族基團」中之術語「環脂族」係指僅藉由碳原子及氫原子形成之環系統，其完全包含或含有一或多個不飽和單元，但並非為芳族的。 C_x 環脂族係含有 x 個碳原子之環脂族環，其中 x 為不同於0之整數。可替代地，環脂族環將由術語「 C_{x-y} 環脂族」表示，其中 x 及 y 為形成環脂族環之碳原子之最小及最大數目。合適的環脂族基團包括(但不限於)環烷基、環烯基及環炔基。脂族基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、降冰片烷基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似者。術語「環脂族」亦包括多環環系統(例如雙環、三環或四環)。多環環系統可為橋連、稠合或螺系統。

【0105】 「橋連」環系統包含共用兩個非毗連環原子的兩個環。

【0106】 「稠合」環系統包含共用兩個毗連環原子的兩個環。

【0107】 「螺」環系統包含共用一個毗連環原子的兩個環。

【0108】如本文所使用，如同「環烷基環」或「環烷基(cycloalkyl group)」中之術語「環烷基」係指僅藉由碳原子及氫原子形成之環系統，其為完全飽和的。合適的環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環庚烯基、降冰片烷基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似者。環烷基環將由術語「C_{x-y}環烷基」表示，其中x及y為形成環烷基環之碳原子之最小及最大數目。術語「環烷基」亦包括多環環系統(例如雙環、三環或四環)。多環環系統可為橋連、稠合或螺系統。

【0109】如本文所使用，術語「芳基」(如同「芳環」或「芳基(aryl group)」中)係指僅藉由碳原子形成之環系統，其為芳族的。該術語亦包括多環環系統(例如雙環、三環、四環等)。芳基環之實例包括(但不限於)苯基、萘基、茛基、萘基及蔥基。

【0110】術語「雜原子」係指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者，包括任何經氧化形式之氮、硫、磷或矽且包括季銨化形式之任何鹼氮。

【0111】包括僅除碳以外的原子的環被稱為「雜環基」(或「雜環」或「雜環的」)，如同「雜環基(heterocyclyl group)」或「雜環(heterocyclyl ring)」，或被稱為「雜芳基」(或「雜芳族」)，如同「雜芳基」或「雜芳環」。雜環基環及雜芳基環包括至少一個除碳以外的環原子以形成環。非碳環原子可為任何合適的原子，但常選自氮、氧或硫。雜環基環為完全飽和的(例如哌啶基)或含有一或多個不飽和單元，但並非為芳族的(例如1,2,3,4-四氫吡啶基或1,2-二氫吡啶基)。雜芳基環為芳族的(例如吡啶基)。術語雜環基及雜芳基亦包括多環環系統(例如雙環、三環或四環)。多環環系統可為橋連、稠合或螺系統。

【0112】 雜環包括(但不限於)以下單環：2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、4-硫代嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基及5-咪唑啉基。雙環雜環系統之實例包括(但不限於)：2-氧雜-雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基。

【0113】 雜芳環包括(但不限於)以下單環：2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻嗪基(例如3-噻嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(例如2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基。雙環雜芳環之實例包括(但不限於)：吲唑、吡唑并嘧啶、咪唑吡啶等。

【0114】 如本文所使用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至分子之烷基，如先前所定義。烷氧基可由-O-(C_{x-y}烷基)表示，其中x及y表示烷基鏈之碳之最小及最大數目。

【0115】 如本文所使用，術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br

或I。

【0116】術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵脂族」及「鹵烷氧基」意謂視具體情況經一或多個鹵素原子取代的烷基、烯基、脂族或烷氧基。舉例而言，C₁₋₃鹵烷基可為例如-CFHCH₂CHF₂且C₁₋₂鹵烷氧基可為例如-OC(Br)HCHF₂。此術語包括全鹵化烷基，諸如-CCl₃及-CF₂CClF₂。

【0117】術語「氟烷基」意謂經一或多個氟原子取代之烷基。此術語包括全氟烷基，諸如-CF₃及-CF₂CF₃。

【0118】如本文所使用，術語「氰基」係指-CN或-C≡N。

【0119】如本文所使用，「胺基」係指-NH₂。

【0120】術語「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH。

【0121】如本文所使用，單獨或結合另一基團使用之「羰基」係指-C(O)-或-C(=O)-。

【0122】如本文所使用，「側氧基」係指=O。當「側氧」基經列出為環或另一部分或基團(例如烷基鏈)上之可能的取代基時，將理解，該側氧基中之氧及與其連接之環或部分或基團之間的鍵將為雙鍵。

【0123】本發明化合物在本文中藉由其化學結構及/或化學名稱定義。在藉由化學結構及化學名稱兩者提及化合物且化學結構與化學名稱衝突的情況下，化學結構決定化合物之身分。

【0124】諸如R¹、R²及R³等之取代基在經引入時經大體定義且保留在本說明書通篇及在所有獨立請求項中的該定義，除非另有規定。

【0125】如本文所使用，「醯胺偶合劑」或「醯胺偶合試劑」意謂與羧基部分之羥基部分反應從而使其易受親核攻擊影響的化合物。例示性醯胺偶合劑包括DIC (二異丙基碳化二亞胺)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲胺

基丙基)碳化二亞胺)、DCC (二環己基碳化二亞胺)、BOP (苯并三唑-1-基氧基-參(二甲胺基)-六氟磷酸鎂)、pyBOP ((苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉六氟磷酸鎂)等。

【0126】 如本文所使用之術語「溶劑」係指個別溶劑或係指產生溶劑混合物之所要特性之溶劑之混合物。舉例而言，非質子性有機溶劑可為甲苯，或其可為甲苯與另一非質子性溶劑(諸如DMF)之混合物。因此，如本文所使用，術語非質子性有機溶劑亦可涵蓋甲苯/DMF混合物。作為另一實例，質子性溶劑可涵蓋水或水與甲醇之混合物。

【0127】 如本文所使用，「質子性溶劑」為氫原子結合至極性基團(諸如氧)(如同羥基)或氮(如同胺基)之溶劑。總體而言，含有不穩定 H^+ 之任何溶劑被稱為為質子性溶劑。此類溶劑之分子易於向試劑供給質子性(H^+)。相反，「非質子性溶劑」不會輕易供給氫。非質子性溶劑通常被分類為極性非質子性或非極性(或非極性的)非質子性溶劑，其視該等溶劑之介電常數值而定。質子性溶劑通常為極性質子性溶劑且具有高介電常數及高極性。

【0128】 質子性溶劑之一些共同特徵為：能夠顯示氫鍵合，具有酸性氫(但其可為極弱酸性的，諸如乙醇)且能夠使鹽溶解。實例包括水、大部分的醇、甲酸、氟化氫、硝基甲烷、乙酸及氨。

【0129】 非質子性溶劑之一些共同特徵為：其可接受氫鍵，沒有酸性氫且能夠使鹽溶解。此等準則為相對的及極定性的。辨識非質子性溶劑之酸度範圍。其使鹽溶解之能力很大程度上取決於鹽之性質。

【0130】 極性非質子性溶劑為將使許多鹽溶解之溶劑。其缺乏酸性氫。因此，其不為氫鍵供體。此等溶劑大體上具有中間介電常數及極性。

儘管其阻攔術語「極性非質子性」之使用，但IUPAC將此類溶劑描述為均具有高介電常數及高偶極矩，實例為乙腈。符合IUPAC準則之其他溶劑包括N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、六甲基磷醯胺(HMPA)、四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、乙腈(MeCN)及二甲亞砜(DMSO)。非極性(Apolar/non-polar)非質子性溶劑通常具有小介電常數。非極性非質子性溶劑之一些實例為己烷及其他烷烴、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、諸如二乙醚之醚、二氯甲烷、二氯乙烷等。

【0131】 如本文所使用之術語「當量」在論述所使用之試劑的量時係指「莫耳當量」。舉例而言，對於每一當量之試劑B有1當量試劑A意謂在反應中對於每一莫耳之試劑B使用1莫耳試劑A。莫耳經定義為在將所使用物質之總重量除以該物質之分子量時產生之數目，該等重量呈相同單位(例如公克)。

【0132】 本發明化合物在本文中藉由其化學結構及/或化學名稱定義。在藉由化學結構及化學名稱兩者提及化合物且化學結構與化學名稱衝突的情況下，化學結構決定化合物之身分。

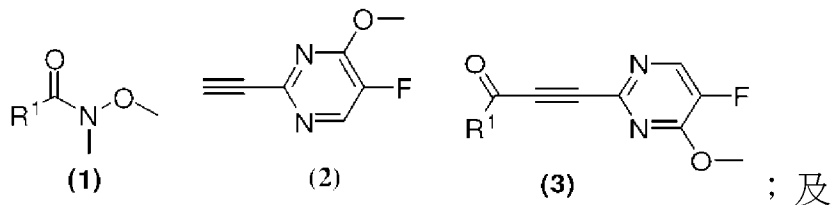
實施例

【0133】 本文描述用於製備式I化合物之新穎方法。

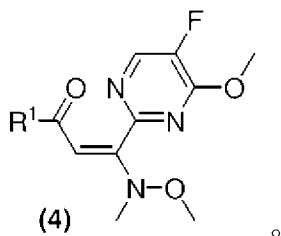
【0134】 在第一實施例中，式I化合物為式II化合物。在第二實施例中，式I化合物為式III化合物。在第三實施例中，式I化合物為式IV化合物。

【0135】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第一方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液



ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**



【0136】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第二方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式 $\text{R}^2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$ 之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4)**，得到式II化合物。

【0137】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第三方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1)與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3)之溶液；

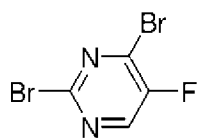
ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4)；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脛縮合式(4)化合物，得到式(24)之化合物；及

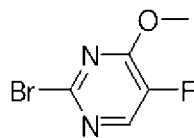
iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(22)之烷化劑烷化式(24)之化合物，得到式II化合物。

【0138】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第四方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液



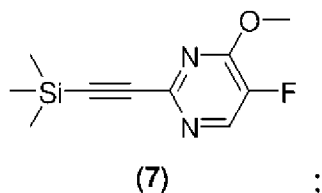
(5)



(6) ;

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適

量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中耦合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液



c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的去甲基化反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

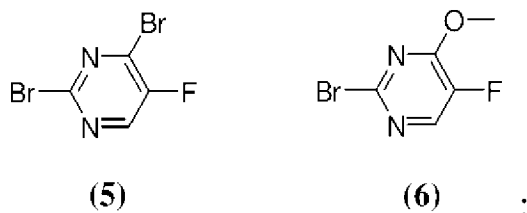
i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中耦合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；及

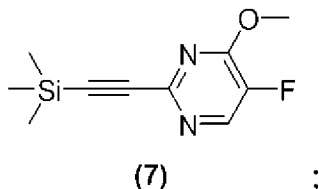
iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4)**，得到式II化合物。

【0139】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第五方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液



b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液



c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的去甲基化反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脒縮合式**(4)**之化合物，得到式**(24)**之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(22)**之烷化劑烷化式**(24)**之化合物，得到式II化合物。

【0140】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第六方法包含以下步驟：

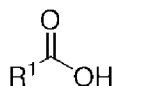
a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與

甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8)**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8)**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1)**



(8) ;

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式R²-CH₂-NH-NH₂之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物

(4)，得到式II化合物。

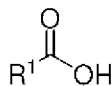
【0141】 用於製造式II化合物、式III化合物或式IV化合物之第七方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8)醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8)與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1)



(8) ；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1)與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3)之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其

鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4)**之化合物，得到式**(24)**之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(22)**之烷化劑烷化式**(24)**之化合物，得到式II化合物。

【0142】 用於製造式III化合物或式IV化合物之第八方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

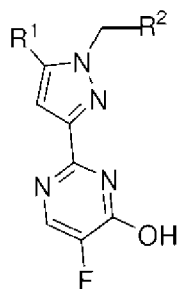
d)藉由以下將羧酸**(8)**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8)**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在 >5 之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4)**，得到式II化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式II化合物與適量的合適的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式II化合物去甲基化以得到醇**(9)**



(9) ； 及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9)**進行氯化，以得到式III之氯嘧啶。

【0143】 用於製造式III化合物或式IV化合物之第九方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及

適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8)**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8)**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1)**；

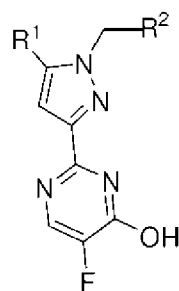
i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4)**之化合物，得到式**(24)**之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(22)**之烷化劑烷化式**(24)**之化合物，得到式II化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式II化合物與適量的合適的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式II化合物去甲基化以得到醇**(9)**



(9) ; 及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9)**進行氯化，以得到式III之氯嘧啶。

【0144】 用於製造式IV化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8)**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8)**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到

中間物**(3)**之溶液；

ii)在 >5 之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4)**，得到式II化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式II化合物與適量的合適的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式II化合物去甲基化以得到醇**(9)**；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9)**進行氯化，以得到式III之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量胺**(10)**與



式III之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IV **(10)**之胺基嘧啶。

【0145】 用於製造式IV化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8)**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8)**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1)**與嘧啶中間物**(2)**在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3)**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4)**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4)**之化合物，得到式**(24)**之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(22)**之烷化劑烷化式**(24)**之化合物，得到式II化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式II化合物與適量的合適的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式II化合物去甲基化以得到醇**(9)**；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9)**進行氯化，以得到式III之氯嘧啶；
及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量胺(10)與



式III之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IV (10)之胺基嘧啶。

【0146】對於式I化合物，以下定義適用：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

R⁴為氯、-OMe或-NR⁶R⁷；

各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；

R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基、鹵素或-C(O)NH₂。

【0147】在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者，R¹為苯基。在其他實施例中，R¹為5員至6員雜芳環。在又其他實施例中，R¹為5員雜芳環。在又其他實施例中，R¹為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的5員雜芳環。在又其他實施例中，R¹為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的5員雜芳環且其未經取代。

【0148】在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者，R²為苯基，其視情況經R⁵之至多兩個個例取代。在其他實施例中，R²為視情況經R⁵之至多兩個個例取代之6員雜

芳基，其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子。在其他實施例中， R^2 為苯基，其視情況經 R^5 之至多一個個例取代。

【0149】 在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者，各 R^5 獨立地為甲基或鹵素。在其他實施例中，各 R^5 獨立地為鹵素。在又其他實施例中，各 R^5 為氟。

【0150】 在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^6 為氫。在又其他實施例中， R^6 為經 R^8 之2個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^6 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【0151】 在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^7 為氫。在又其他實施例中， R^7 為經 R^8 之2個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

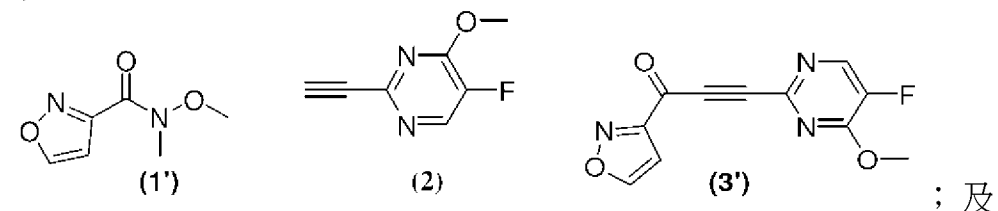
【0152】 在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者，各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0153】 在一些實施例中，對於用於製備式II、式III或式IV之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的5員雜芳環且其未經取代； R^2 為苯基，其視情況經 R^5 之一或兩個個例取代；各 R^5 為氟； R^6 為氫； R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基且各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

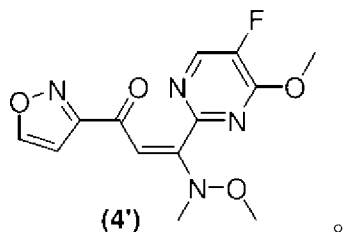
【0154】 在第四實施例中，式I化合物為式V化合物。在第五實施例中，式I化合物為式VI化合物。在第六實施例中，式I化合物為式VII化合物。

【0155】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第一方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液



ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')



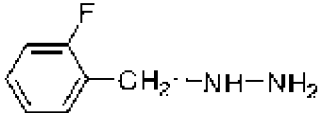
【0156】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第二方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其

鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適

的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物。

【0157】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第三方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中耦合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

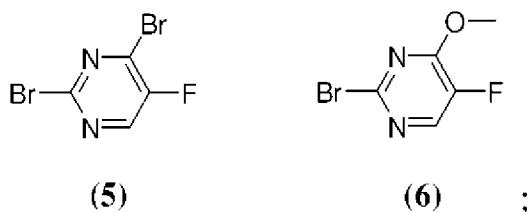
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物。

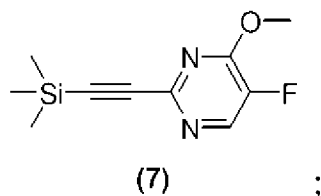
【0158】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第四方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中

間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液



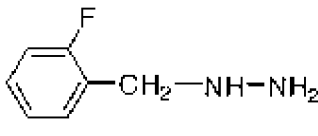
b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液



c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

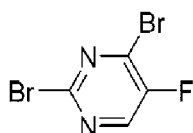
i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；及

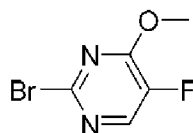
iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4')**，得到式V化合物。

【0159】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第五方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液



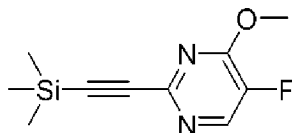
(5)



(6)

;

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液



(7)

;

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；及

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物。

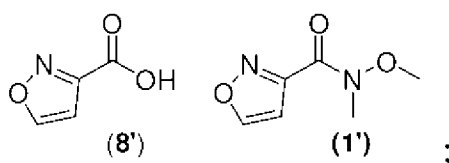
【0160】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第六方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

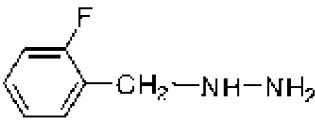
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')



i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在 >5 之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4')**，得到式V化合物。

【0161】 用於製造式V化合物、式VI化合物或式VII化合物之第七方法包含以下步驟：

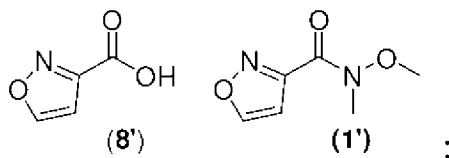
a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性

有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**



i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之化合物，得到式V化合物。

【0162】 用於製造式VI化合物或式VII化合物之第八方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適

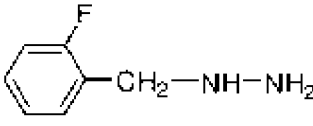
量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

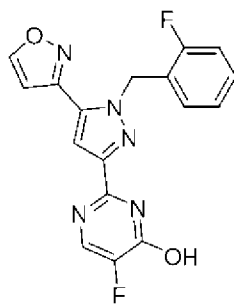
d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4')**，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇**(9')**



(9') ; 及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶。

【0163】 用於製造式VI化合物或式VII化合物之第九方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧

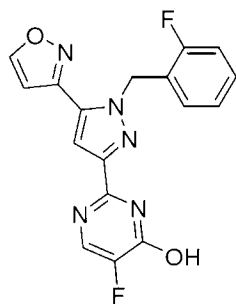
啖中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇**(9')**



(9'A) ； 及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9')**進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶。

【0164】 用於製造式VII化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

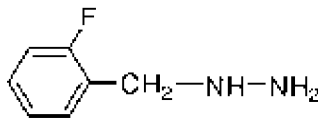
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式



之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量胺(10)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式VII之胺基嘧啶。

【0165】 用於製造式VII化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在 >5 之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脘縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量胺(10)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式VII之胺基嘧啶。

【0166】 在一些實施例中，對於用於製備式V、式VI或式VII之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^6 為氫。在又其他實施例中， R^6 為經 R^8 之2個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^6 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【0167】 在一些實施例中，對於用於製備式V、式VI或式VII之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^7 為氫。在又其他實施例中， R^7 為經 R^8 之2個個

例取代之 C_{1-2} 烷基。在其他實施例中， R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【0168】 在一些實施例中，對於用於製備式V、式VI或式VII之化合物之以上十一個方法中之任一者，各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0169】 在一些實施例中，對於用於製備式V、式VI或式VII之化合物之以上十一個方法中之任一者， R^6 為氫； R^7 為經 R^8 之3個個例取代之 C_{1-2} 烷基，且各 R^8 獨立地為-OH、三氟甲基或-C(O)NH₂。

【0170】 在第七實施例中，式I化合物為式IA化合物。在第八實施例中，式I化合物為式IB化合物。在第九實施例中，式I化合物為式IC化合物。在第十實施例中，式I化合物為式ID化合物。

【0171】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第一方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(**1'**)與嘧啶中間物(**2**)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(**3'**)之溶液；及

ii)在 >5 之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(**4'**)。

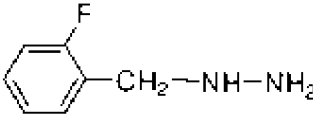
【0172】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第二方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(**1'**)與嘧啶中間物(**2**)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到

中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適

的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物。

【0173】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第三方法包含以下步驟：

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中耦合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物。

【0174】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第四方法包含以下步驟：

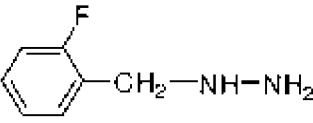
a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物**(4')**，得到式V化合物。

【0175】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第五方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；及

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脛縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之化合物，得到式V化合物。

【0176】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第六方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及

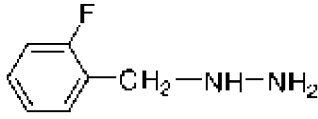
適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；及

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物。

【0177】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第七方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中

間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；及

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之化合物，得到式V化合物。

【0178】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第八方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

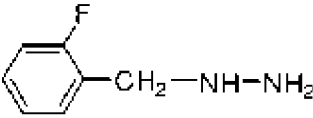
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶

劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶。

【0179】 用於製備式IA、式IB、式IC或式ID之化合物之第九方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脛縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式**(23A)**之烷化劑烷化式**(24')**之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇**(9')**；及

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇**(9')**進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶。

【0180】 用於製造式IA化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

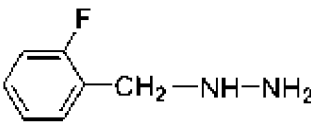
b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

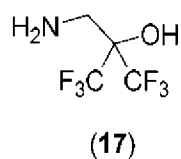
iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適溫度使適量胺(17)與式

VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IA之化合物



【0181】 用於製造式IA化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間

物(4')；

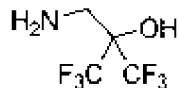
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適溫度使適量胺(17)



(17) 與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IA之化合物。

【0182】 在用於製造式IA化合物之以上十一個方法之一些實施例中，式IA化合物可經進一步純化。較純的式IA化合物之製備涉及以下另外的步驟：

A')使步驟vi)中獲得之式IA化合物溶解於適量MeOH中及在30°C與65°C之間的溫度攪拌所得混合物直至固體溶解，以獲得式IA之甲醇溶液；

B')過濾式IA化合物之所得甲醇溶液；

C')在將溫度維持在50°C與60°C之間的同時加水，以得到漿料；

D')冷卻式IA化合物之所得漿料；及

E')過濾且乾燥所得再結晶的式IA化合物。

【0183】 用於製造式IB化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

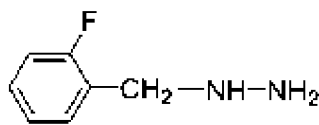
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

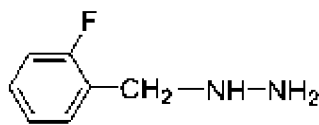
d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶

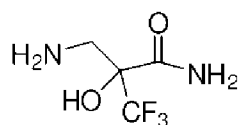


劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適溫度使適量胺(13)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IB之化合物



(13)

【0184】 用於製造式IB化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

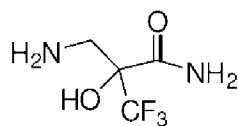
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量的合適的鹼之存在下於合適溫度使適量胺(13)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IB之化合物



(13)

【0185】 用於製造式IC化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

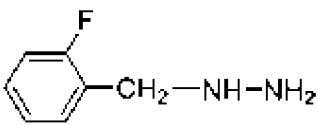
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間

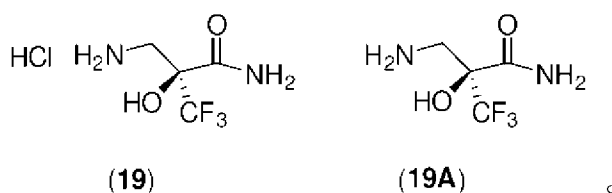
物(4')；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量的去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的對掌性胺(19A)或其HCl鹽(19)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IC之化合物



【0186】 用於製造式IC化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

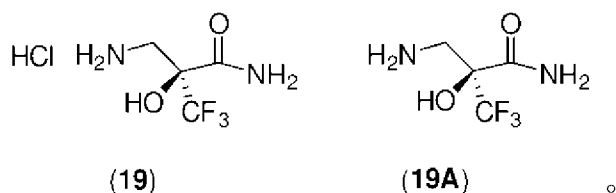
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；
及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的對掌性胺**(19A)**或其HCl鹽**(19)**與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IC之化合物



【0187】 用於製造式ID化合物之第十方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

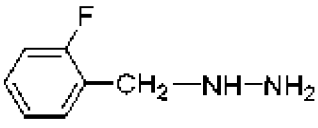
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到

中間物(3')之溶液；

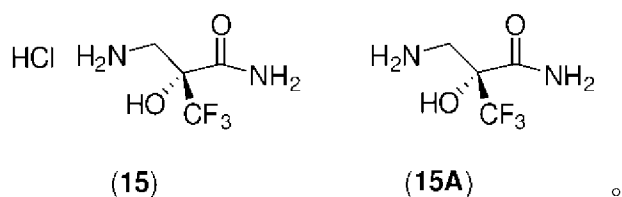
ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的對掌性胺(15A)或其HCl鹽(15)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式ID之化合物



【0188】 用於製造式ID化合物之第十一方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；

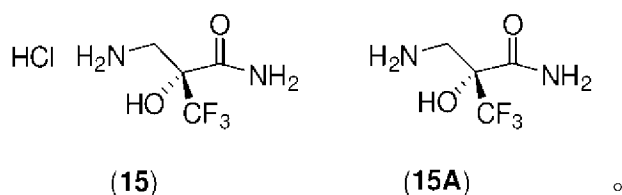
iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑

中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的對掌性胺(15A)或其HCl鹽(15)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式ID之化合物



【0189】 用於製造式IC化合物之第十二方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

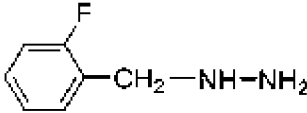
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適

量的*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

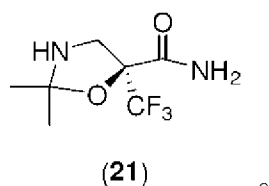
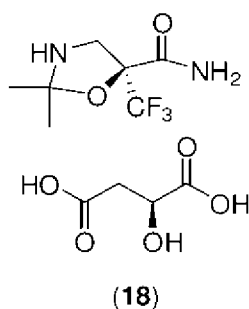
ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基脛胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的胺(21)之(*L*)-蘋果酸鹽(18)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IC之化合物



【0190】 用於製造式IC化合物之第十三方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物**(4')**；

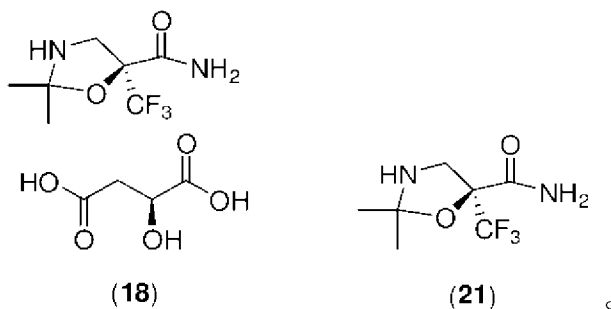
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量肼縮合式**(4')**之化合物，得到式**(24')**之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的胺(21)之(L)-蘋果酸鹽(18)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式IC之化合物



【0191】 用於製造式ID化合物之第十二方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶(5)與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物(6)於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選的合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物(6)與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物(7)於合適溶劑中之溶液；

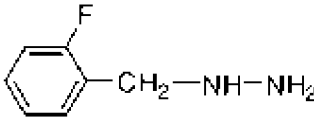
c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適

的酸或合適的鹼對中間物(7)去矽烷化，以提供嘧啶中間物(2)；

d)藉由以下將羧酸(8')醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸(8')與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺(1')；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺(1')與嘧啶中間物(2)於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物(3')之溶液；

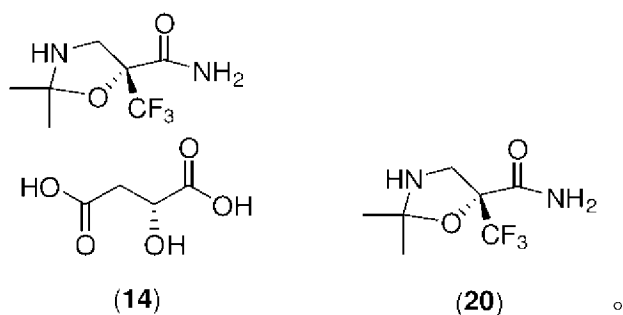
ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

iii)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式  之肼或其鹽(例如HCl鹽)縮合中間物(4')，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的胺(20)之(D)-蘋果酸鹽(14)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式ID之化合物



【0192】 用於製造式ID化合物之第十三方法包含以下步驟：

a)於合適的溫度使二溴嘧啶**(5)**與適量的合適的鹼在甲醇中反應或與合適的甲醇鹽在合適的非質子性溶劑中反應，以在處理之後提供溴嘧啶中間物**(6)**於合適的非質子性溶劑中之溶液；

b)在適量的合適的鹼之存在下，在適量的任選的合適的Cu(I)催化劑及適量的合適的Pd催化劑之存在下，於合適的溫度使溴嘧啶中間物**(6)**與適量乙炔基三甲基矽烷在合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在處理之後得到中間物**(7)**於合適溶劑中之溶液；

c)在合適的溶劑中於合適的溫度用適量的合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼對中間物**(7)**去矽烷化，以提供嘧啶中間物**(2)**；

d)藉由以下將羧酸**(8')**醯胺化：在適量的合適催化劑之存在下於合適的溫度使羧酸**(8')**與適量乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑在合適的非質子性有機溶劑中反應，接著在適當過量的合適的鹼之存在下於合適的溫度與適量的*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)在合適溶劑中反應，以得到醯胺**(1')**；

i)在適量的合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量中間醯胺**(1')**與嘧啶中間物**(2)**於合適的非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後得到中間物**(3')**之溶液；

ii)在>5之pH下，視情況在合適的溫度添加適量*N,O*-二甲基羥胺或其

鹽(例如HCl鹽)於合適溶劑中之後，允許該混合物發生反應，以得到中間物(4')；

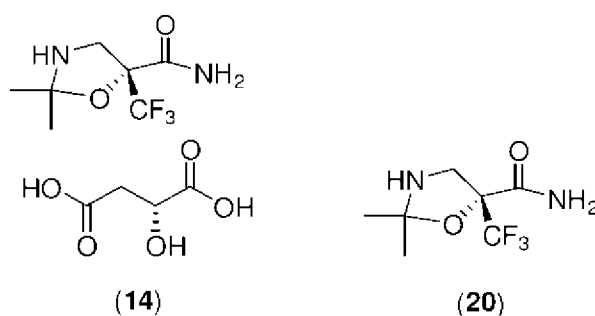
iiia)在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量脒縮合式(4')之化合物，得到式(24')之化合物；

iiib)視情況在適量的合適的鹼之存在下在合適的質子性或非質子性溶劑中於合適的溫度用適量的式(23A)之烷化劑烷化式(24')之化合物，得到式V化合物；

iv)藉由於合適的溫度使式V化合物與適量去甲基化試劑在合適溶劑中反應來對式V化合物去甲基化以得到醇(9')；

v)視情況在合適的非質子性有機溶劑中於合適的溫度用適量磷醯氯及視情況選用之適量的合適鹼對醇(9')進行氯化，以得到式VI之氯嘧啶；及

vi)視情況在適量合適的鹼之存在下於合適的溫度使適量的胺(20)之(D)-蘋果酸鹽(14)與式VI之氯嘧啶在合適溶劑中反應，得到式ID之化合物



【0193】 在用於製造式ID化合物之以上方法之一些實施例中，可獲得呈特定多晶型物(形態B)之式ID化合物。多晶形式B之式ID化合物的製備涉及以下另外的步驟：

A")在70℃與75℃之間的適當溫度將步驟vi)中獲得之式ID化合物溶解於乙腈及水中；

B")過濾步驟A")之溶液，以形成經過濾之該化合物之溶液；

C")在65°C與75°C之間的適當溫度加熱經過濾溶液且加水，得到漿料；

D")將步驟C")之漿料冷卻至0°C至5°C之間的溫度，得到式ID化合物之結晶形態B；及

E")將式ID化合物之結晶形態B過濾，用乙腈與水之混合物洗滌並乾燥。

【0194】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟i)及上述第1個至第38個特定實施例中之步驟i)：

適量的中間醯胺(1')或中間醯胺(1)為每當量嘧啶中間物(2)至少一當量之醯胺(1)或醯胺(1')。在一些實施例中，適量係每1當量嘧啶(2)介於0.95與1.2當量之間的醯胺(1)或(1')。在其他實施例中，其介於1與1.1當量之間。在其他實施例中，其介於1與1.05當量之間。在其他實施例中，其為1當量。在又其他實施例中，其為1.05當量。

合適的非質子性有機溶劑為無水有機溶劑，例如THF或己烷或THF與己烷之混合物。其他合適非質子性溶劑為例如2-甲基四氫呋喃或甲苯。

合適的溫度在-40°C以下。在一些實施例中，合適的溫度介於-90°C與-40°C之間。在一些實施例中，合適的溫度為介於-90°C與-45°C之間的溫度。在其他實施例中，合適的溫度為介於-90°C與-50°C之間的溫度。在一些實施例中，合適的溫度介於-90°C與-60°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於-80°C與-60°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於-78

°C與-60°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於-65°C與-55°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於-70°C與-60°C之間。在又其他實施例中，合適的溫度在-55°C以下。

合適的鹼為例如正丁基鋰。其他合適的鹼為雙(三甲基矽烷基)醯胺(HMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(NaHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(LiHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(KHMDS)、氫化鈉(NaH)、異丙基氯化鎂(iPrMgCl)、甲基氯化鎂(MeMgCl)及二異丙胺基鋰(LDA)。此等鹼中之各者通常係以有機非質子性溶劑中之溶液的形式添加至反應混合物中。舉例而言，可以添加呈己烷溶液形式的正丁基鋰。

適量之合適的鹼係每1當量中間物**(2)**介於0.90當量與1.2當量之間。在一些實施例中，其介於0.9當量與1.5當量之間。在一些實施例中，其介於0.9當量與1.3當量之間。在其他實施例中，其介於1.1當量與1.5當量之間。在其他實施例中，其介於1.1當量與1.4當量之間。在又其他實施例中，其介於1.1當量與1.3當量之間。在又其他實施例中，其為1當量。

在一些實施例中，用酸淬滅中間醯胺**(1)**與嘧啶**(2)**之反應。在一個實施例中，酸為酸的水溶液，例如鹽酸。在另一實施例中，酸為無水酸，諸如冰醋酸。

在一些實施例中，將中間醯胺**(1)**與嘧啶**(2)**之包含中間反應物**(3)**之反應混合物直接取用於步驟ii)。在一些實施例中，在步驟ii)之反應之前分離中間產物**(3)**。

【0195】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟ii)及上述第1個至第38

個特定實施例中之步驟ii)：

在一些實施例中，添加呈HCl鹽形式之*N,O*-二甲基羥胺。

適量的*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽為每當量嘧啶中間物**(2)**介於0與1.5當量之*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽。在一些實施例中，適量介於0與1.0當量之間。在一些實施例中，適量介於0與1.4當量之間。在一些實施例中，適量介於0與1.2當量之間。在其他實施例中，其介於0.1與0.9之間。在其他實施例中，其為0.6或0.5當量。在其他實施例中，在步驟ii)中不添加額外的*N,O*-二甲基羥胺。

合適的溶劑為質子性或非質子性溶劑。質子性溶劑之實例為(例如)水或酸的水溶液。為酸的水溶液之合適的溶劑為(例如) HCl溶液、AcOH溶液或H₂SO₄溶液。在一些實施例中，在此步驟中不需要添加酸且在沒有添加酸的情況下僅使用至少1當量之*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽時進行淬滅。在其他實施例中，利用上文所列之酸性水溶液中之一者且在沒有添加羥胺鹽酸鹽的情況下進行酸性淬滅。在一些實施例中，溶劑為酸性溶劑水溶液與非質子性溶劑之混合物。舉例而言，溶劑可為HCl水溶液與乙酸乙酯之混合物。其他替代溶劑包括(例如) 2-甲基THF、THF、MTBE或其所有以上合適的溶劑之混合物。在一個實施例中，溶劑為一或多種有機溶劑，諸如乙酸乙酯、2-甲基THF、THF、MTBE或其混合物。在另一實施例中，溶劑為酸性無水有機溶劑，諸如冰醋酸。在另一實施例中，溶劑為包含無水酸(諸如冰醋酸)的有機溶劑。

合適的溫度介於0℃與30℃之間。在一些實施例中，合適的溫度介於0℃與25℃之間。在其他實施例中，其介於0℃與5℃之間。在其他實施例中，其介於5℃與30℃之間。在其他實施例中，其介於5℃與25℃之間。

在其他實施例中，其介於10°C與25°C之間。在其他實施例中，其介於15°C與25°C之間。

為達成pH>5，在將步驟i)中獲得之含有中間物(3')之溶液添加至視情況含有*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽之酸性反應混合物之後調節反應混合物pH。反應混合物可為酸性的，係因為存在*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽或存在添加之酸的水溶液或存在該兩者。可替代地，酸性反應混合物含有於有機溶劑中之無水酸及視情況選用之*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽。在一個實施例中，將步驟i)中獲得之溶液添加至含有冰醋酸及*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽/乙酸乙酯之酸性反應混合物。在一些實施例中，將步驟i)中獲得之含有中間物(3')之溶液添加至酸性反應混合物且在已發生酸性淬滅之後視情況添加*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)。合適的pH>5可藉由添加鹼水溶液(例如飽和碳酸氫鈉溶液、或飽和碳酸氫鉀溶液或類似鹼)獲得。在一些實施例中，任選的添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽(例如HCl鹽)可在鹼之後添加，在其他實施例之後，其可在鹼之前添加。在一些實施例中，合適的所得pH為任何高於5且低於9的pH。在其他實施例中，合適的pH高於6且低於9。在其他實施例中，合適的pH高於7且低於9。在其他實施例中，合適的pH介於6.5與9之間。在其他實施例中，將混合物之pH調節至介於7與8之間的pH。在又其他實施例中，合適的pH介於6.5與8.5之間。在其他實施例中，合適的pH介於6.75與8.25之間。在其他實施例中，合適的pH介於6.5與9之間。

【0196】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟iii)及上述第2個、第4

個、第6個、第8個、第10個、第11個、第12個、第14個、第16個、第18個、第20個、第22個、第23個、第24個、第26個、第28個、第30個、第32個、第34個、第36個、第37個及第38個特定實施例中之步驟iii)：

在一些實施例中，胍係以鹽之形式使用。在一些實施例中，其為鹽酸鹽。

適量之式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之胍或其鹽(例如HCl鹽)為每一當量中間物(4)或中間物(4')至少一當量胍。在一些實施例中，適量胍介於1當量與2當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與1.5當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與1.3當量之間。在其他實施例中，其介於1.1當量與1.4當量之間。在其他實施例中，其介於1.1當量與1.3當量之間。在又其他實施例中，其為1.2當量。

任選的合適的鹼為例如碳酸鉀(K_2CO_3)。此步驟中其他任選的合適的鹼為例如乙酸鈉($NaOAc$)、碳酸鈉(Na_2CO_3)、碳酸氫鈉($NaHCO_3$)及碳酸氫鉀($KHCO_3$)。

適量的合適的鹼為在使用鹽酸鹽形式之胍時將部分或完全中和來自胍鹽酸鹽之酸的量。舉例而言，每一當量之胍鹽酸鹽有0.5至1.1當量之鹼。在其他實施例中，適量為0.5至0.9當量。在其他實施例中，其為0.65當量。在又其他實施例中，其為0.6當量。在其他實施例中，其介於0.9與1.1當量之間。

合適的溶劑為例如甲醇、乙醇或異丙醇。此步驟中可使用之其他溶劑為例如二氯甲烷、THF、 CH_3CN 、DMSO、DMF、 $CHCl_3$ 、二噁烷及DMA。在使用任選的合適的鹼時，鹼在與溶解於合適的質子性或非質子性溶劑中之胍鹽酸鹽之前將會溶解或懸浮於水中。胍鹽酸鹽及任選的合適

的鹼於質子性或非質子性溶劑及水中之混合物隨後將與中間物(4)或(4')於合適的質子性或非質子性溶劑中之溶液混合。因此，在此情況下將在質子性或非質子性溶劑與水之混合物中進行反應。

合適的溫度介於10°C與40°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於15°C與30°C之間。在一些實施例中，其介於10°C與30°C之間。在其他實施例中，其介於15°C與30°C之間。在其他實施例中，其介於15°C與25°C之間。在其他實施例中，其介於20°C與25°C之間。

【0197】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟iia)及上述第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例中之步驟iia)：

適量肼(例如水合肼)為每一當量中間物(4)或中間物(4')至少一當量的肼。在一些實施例中，肼之適量介於1當量與5當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與2當量之間。在其他實施例中，其介於1.5當量與1.8當量之間。在其他實施例中，其介於1.5當量與1.7當量之間。在其他實施例中，其介於1.55與1.65當量之間。在又其他實施例中，其為1.6當量。

在一些實施例中，在反應中使用任選的合適的鹼。任選的合適的鹼為例如碳酸鉀(K_2CO_3)。此步驟中其他任選的合適的鹼為例如乙酸鈉($NaOAc$)、碳酸鈉(Na_2CO_3)、碳酸氫鈉($NaHCO_3$)及碳酸氫鉀($KHCO_3$)。

合適的溶劑為例如甲醇、乙醇或異丙醇。此步驟中可使用之其他質子性或非質子性溶劑為例如二氯甲烷、THF、二噁烷、 CH_3CN 、 $CHCl_3$ 、

DMSO、DMF及DMA。在一些實施例中，將在質子性或非質子性溶劑與水之混合物中進行反應。

合適的溫度介於5°C與100°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於10°C與80°C之間。在一些實施例中，其介於10°C與50°C之間。在其他實施例中，其介於15°C與30°C之間。在其他實施例中，其介於15°C與35°C之間。在其他實施例中，其介於20°C與30°C之間。在又其他實施例中，其介於20°C與25°C之間。

【0198】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟iiib)及上述第3個、第5個、第7個、第9個、第10個、第11個、第12個、第15個、第17個、第19個、第21個、第22個、第23個、第25個、第27個、第29個、第31個、第33個、第35個、第36個、第37個及第38個特定實施例中之步驟iiib)：

適量之式(22)或(23A)之烷化劑為每一當量中間物(24)或中間物(24')至少一當量的烷化劑。在一些實施例中，烷化試劑之適量介於1當量與5當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與2當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與1.5當量之間。

在一些實施例中，反應在適量的合適的鹼之存在下進行。合適的鹼例如為醇鹽(例如，第三丁醇鋰(LTB)、第三丁醇鉀(KTB)、第三丁醇鈉(STB))、雙(三甲基矽烷基)胺(HMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(NaHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(LiHMDS)、雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(KHMDS)、NaH或二異丙胺基鋰(LDA)。適量的鹼為例如1與1.5當量之間的鹼。

合適的溶劑為例如醚、二噁烷或THF。在一些實施例中，醚為二甲基乙醚(DME)。此步驟中可使用之其他質子性或非質子性溶劑為例如二氯甲烷、 CH_3CN 、DMA、DMF、DMSO及 CHCl_3 。在一些實施例中，合適的溶劑選自包含烷基醚、二噁烷、THF或DME之醚溶劑。在其他實施例中，其選自二氯甲烷、 CH_3CN 、DMA、DMSO及 CHCl_3 。

合適的溫度介於 -10°C 與 50°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 -10°C 與 30°C 之間。在一些實施例中，其介於 0°C 與 30°C 之間。在其他實施例中，其介於 15°C 與 30°C 之間。在其他實施例中，其介於 15°C 與 25°C 之間。在其他實施例中，其介於 20°C 與 25°C 之間。在又其他實施例中，其介於 -10°C 與 0°C 之間。在又其他實施例中，其介於 -10°C 與 5°C 之間。

在一些實施例中，對於式(22)或(23A)之烷化劑，X為-F、-Cl、-Br、-I、甲磺酸鹽($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$)、甲苯磺酸鹽($-\text{OSO}_2\text{PhCH}_3$)或三氟甲磺酸鹽($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$)。在一些實施例中，X為-Br。

【0199】對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟a)及上述第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例中所描述之用於製備式(6)化合物之步驟a)：

合適的甲醇鹽為(例如) MeONa 、 MeOLi 、 MeOK 、 MeOCs 或類似甲醇鹽，且 MeOH 或合適的非質子性溶劑用作溶劑。在其他實施例中，合適的鹼為(例如) K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 KHCO_3 或類似鹼，且接著 MeOH 用作溶劑。在一個實施例中，式(5)之二溴嘧啶化合物與甲醇鹽(例如 MeONa)在甲醇中反應。

適量之合適的鹼針對每1當量二溴嘧啶**(5)**為至少一當量鹼。在其他實施例中，其介於0.9與1.2當量之間。在其他實施例中，其介於1與1.1當量之間。在其他實施例中，其針對每一當量之二溴嘧啶**(5)**為1.01當量的鹼。在其他實施例中，其針對每一當量之二溴嘧啶**(5)**為1.02當量的鹼。

在MeOH並非溶劑時，合適的非質子性溶劑為(例如) THF或類似溶劑。

合適的溫度介於-25°C與15°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於-20°C與10°C之間。在其他實施例中，其介於-15°C與5°C之間。在其他實施例中，其介於-15°C與0°C之間。在其他實施例中，其介於-20°C與5°C之間。在其他實施例中，其介於-15°C與5°C之間。在又其他實施例中，其介於-15°C與-5°C之間。

其中嘧啶中間物**(6)**經載送至下一步驟的合適的非質子性溶劑為(例如)醚。在一個實施例中，醚為甲基第三丁基醚。在其他實施例中，合適的非質子性溶劑為(例如) CH₂Cl₂、EtOAc、THF、甲苯或類似溶劑。

【0200】 對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟b)及上述第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例中所描述之用於製備式**(7)**化合物之步驟b)：

適量的乙炔基三甲基矽烷為每當量前一步驟產生之中間物**(6)**至少一當量的乙炔基三甲基矽烷。在一些實施例中，乙炔基三甲基矽烷之適量介於1.0與2.0之間。在其他實施例中，其介於1與1.8當量之間。在其他實施例中，其介於1與1.6當量之間。在其他實施例中，其介於1與1.5當量之

間。在其他實施例中，其介於1與1.3當量之間。在其他實施例中，其介於1.0當量與1.2當量之間。在又其他實施例中，其為1.2當量。

合適的非質子性有機溶劑為(例如)醚。在一個實施例中，醚為甲基第三丁基醚。在其他實施例中，合適的非質子性溶劑為(例如) EtOAc、THF、甲苯、CH₂Cl₂或類似溶劑。

合適的溫度介於15°C 與40°C 之間。在一個實施例中，合適的溫度介於15°C 與35°C 之間。在其他實施例中，其介於15°C 與30°C 之間。在其他實施例中，其介於18°C 與30°C 之間。在其他實施例中，其介於20°C 與30°C 之間。在又其他實施例中，合適的溫度為25°C 。

合適的鹼為(例如)三乙胺、惠寧氏鹼、Et₂NH、iPr₂NH、哌啶、吡咯啉、K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄或類似者。

適量之合適的鹼針對每當量嘧啶中間物(6)為至少1當量的合適的鹼。在一些實施例中，其介於1與10當量之間。在其他實施例中，其介於1與5當量之間。在其他實施例中，其介於1與3當量之間。在其他實施例中，其介於1.5與2.5當量之間。在其他實施例中，其為2當量。在又其他實施例中，適量的合適的鹼可為極大過量的，例如，鹼可用作反應中之溶劑。

合適的任選的Cu(I)鹽為例如CuCl、CuBr、CuI或CuOTf。在一些實施例中，可進行反應而無需銅催化劑(無銅條件)。

Cu(I)鹽之適量為催化量。催化量可為任何針對每一當量嘧啶中間物(6)低於1當量的Cu(I)鹽的量。在一些實施例中，催化量介於高於0當量與低於1當量之間。在其他實施例中，催化量介於高於0當量與低於0.75當量之間。在其他實施例中，其介於0當量與0.5當量之間，或介於0當量與0.25當量之間，介於0當量與0.1當量之間，或介於0當量與0.01當量之

間。在其他實施例中，Cu(I)鹽之催化量為(例如)每一當量嘧啶中間物(6)介於0.0025與0.006當量之間的Cu(I)鹽。在一些實施例中，Cu(I)鹽之催化量介於0.003與0.006當量之間。在其他實施例中，其介於0.004與0.006當量之間。在其他實施例中，其為0.005當量。

合適的Pd催化劑為(例如) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 。其他合適Pd催化劑包括 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}$ 及 $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ 。

合適的Pd催化劑之適量為催化量。催化量之Pd催化劑為(例如)每一當量之中間物(6)介於0與0.2當量之間的Pd。在一些實施例中，催化量介於0與0.1當量之間。在其他實施例中，其介於0與0.01當量之間。在其他實施例中，其為每一當量之嘧啶中間物(6)介於0.0010與0.0040當量之間的Pd。在另一實施例中，催化量介於0.0015與0.0030當量之間。在其他實施例中，其介於0.0020與0.0030當量之間。在其他實施例中，其為0.0025當量。

其中嘧啶中間物(7)經載送至下一步驟的合適溶劑為(例如)醚。在一個實施例中，醚為甲基第三丁基醚。在其他實施例中，合適的溶劑為(例如)惠寧氏鹼、 Et_2NH 、 iPr_2NH 、哌啶、吡咯啶、THF、甲苯、 CH_2Cl_2 、 CH_3CN 、DMF、DMSO或類似溶劑。

在一個實施例中，在三甲胺、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 催化劑及CuI之存在下使嘧啶中間物(6)與乙炔基三甲基矽烷在甲基第三丁基醚中反應。

【0201】對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟c)及上述第10個、第11個、第12個、第22個、第23個、第36個、第37個及第38個特定實施例中

所描述之用於製備式(2)化合物之步驟c)：

可使用合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼進行去矽烷化。

合適的氟化物反應物為(例如) KF、TBAF、CsF或NaF及其他。在一些實施例中，合適的氟化物反應物為KF。

合適的酸為(例如) HCl、HBr、MeSO₃H、HF或類似的酸的水溶液。

合適的鹼為(例如) MeONa、MeOK、MeOCs、K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃或類似鹼。

去矽烷化反應係非常常見的且文獻中有許多條件可以實現。因此，可使用許多其他的氟化物反應物、酸及鹼。

合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼之適量為催化量。催化量之合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼為(例如)每一當量之中間物(7)低於一當量之合適的氟化物反應物、合適的酸或合適的鹼。在一個實施例中，催化量介於0.01當量與1之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.75之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.5之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.25之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.1之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.05之間。在另一實施例中，其介於0.015與0.03之間。在其他實施例中，其介於0.015與0.025之間。在其他實施例中，其為0.02當量。

合適的溶劑為(例如) MeOH、THF、CH₃CN、EtOAc、CH₂Cl₂、CHCl₃或許多其他溶劑，其視所使用的氟化物反應物、酸或鹼而定。在一個實施例中，合適的溶劑為MeOH。

合適的溫度介於15°C與35°C之間。在一個實施例中，合適的溫度介於15°C與30°C之間。在其他實施例中，其介於18°C與30°C之間。

【0202】對於關於合成式II化合物、式III化合物、式IV化合物、式V化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之以上方法中之任一者的步驟d)及上述第11個、第12個、第23個、第37個及第38個特定實施例中所描述之用於製備式(1)化合物之反應步驟：

對乙二醯氯合適的等效試劑為(例如)亞硫醯二氯或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亞胺(EDAC)。

適量之乙二醯氯或等效試劑為每當量羧酸(8)或(8')至少一當量之乙二醯氯。在一些實施例中，適量介於1與3當量之間。在其他實施例中，適量介於1與2當量之間。在其他實施例中，適量介於1與1.5當量之間。在又其他實施例中，適量介於1.1與1.3當量之間。在又其他實施例中，適量為1.1當量或1.2當量。

合適的非質子性有機溶劑為(例如)甲苯。其他合適溶劑為(例如)二氯甲烷(methylene chloride)或四氫呋喃。

合適的催化劑為DMF。

合適的催化劑之適量為催化量，亦即，每一當量之起始物質(8)或起始物質(8')低於1當量的催化劑。在一些實施例中，適量介於0.01與0.09當量之間。在其他實施例中，其介於0.01與0.07當量之間。在其他實施例中，其介於0.02與0.07當量之間。在其他實施例中，其介於0.04與0.06當量之間。在又其他實施例中，其為0.05當量。

起始物質(8)或起始物質(8')與乙二醯氯或亞硫醯二氯發生反應之合適的溫度為介於40°C與95°C之間的溫度。在一些實施例中，其介於40°C與80°C之間。在其他實施例中，其介於40°C與55°C之間。在一些實施例

中，合適的溫度介於45°C與55°C之間。

在其他實施例中，其為介於45°C與50°C之間的溫度。在其他實施例中，其為介於50°C與60°C之間的溫度。

起始物質(8)或起始物質(8')與EDAC發生反應之合適的溫度為介於-10°C與25°C之間的溫度。在一些實施例中，合適的溫度介於-10°C與20°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於-10°C與0°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於-10°C與-5°C之間。

在一些實施例中，N,O-二甲基脘胺係以HCl或鹽酸鹽之形式來使用。

適量N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽為每一當量起始物質(8)或起始物質(8')至少一當量之N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽。在其他實施例中，適量的N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽為每當量起始物質(8)或起始物質(8')介於1當量與2當量之N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽。在其他實施例中，其介於1當量與1.5當量之間。在其他實施例中，其介於1當量與1.2當量之間。在其他實施例中，其介於1.1當量與1.2當量之間。

合適的鹼為(例如) K_2CO_3 或NaOH。其他合適的鹼為(例如) $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 Et_3N 或惠寧氏鹼。

適當過量之該合適的鹼為每當量所使用N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽至少2當量的鹼。在一些實施例中，適量為每當量N,O-二甲基脘胺鹽酸鹽介於2與5當量之間的鹼。在其他實施例中，其為2至3當量。在其他實施例中，其介於2與4當量之間。

水/非質子性溶劑混合物之合適溶劑為(例如)二氯甲烷(DCM)。其他合適溶劑為(例如)乙酸乙酯、四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。

【0203】對於關於合成式III化合物、式IV化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之步驟iv)及上述第4個至第12個及第16個至第38個特定實施例中之步驟iv)：

反應可在合適的酸性、鹼性或中性條件下進行。

合適的酸的水溶液為(例如) HCl。其他可使用的酸包括(例如)甲磺酸(MeSO_3H)或HBr。

可在鹼性條件下使用之合適的試劑為(例如) MeSNa 。

可在中性及無水條件下使用之合適的試劑為(例如) BBr_3 。

諸如步驟iv)之去甲基化反應係常見的且可在文獻中找到許多不同條件。

適量的酸為每當量式II化合物或式V化合物介於3與6當量之間的酸。在一些實施例中，適量介於4與6當量之間。在其他實施例中，其介於4.5當量與6當量之間。在其他實施例中，其為4.90至5當量。例如可提供呈濃HCl (例如37 wt% HCl)形式之HCl。

合適的質子性溶劑為(例如) MeOH 。其他合適的質子性溶劑為 EtOH 及 iPrOH 。

合適的非質子性溶劑為(例如)醚或THF。

合適的溫度介於 50°C 與 70°C 之間。在一些實施例中，合適的溫度介於 55°C 與 65°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 60°C 與 65°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 62°C 與 65°C 之間。

【0204】對於關於合成式III化合物、式IV化合物、式VI化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之步驟v)及上述第6個至第12個及第18個至第38個特定實施例中之步驟v)：

適量之 POCl_3 為每一當量之所使用的中間物(9)或中間物(9')至少2當量之 POCl_3 。在一些實施例中， POCl_3 之適量為至少4當量。在一些實施例中，適量為至少3當量。在一些實施例中，適量為至少2當量。在一些實施例中，適量為至少1當量。在其他實施例中，適量為每一當量之中間物(9)或中間物(9')介於1與4當量之間的 POCl_3 。

合適的溫度介於 50°C 與 90°C 之間。在一些實施例中，合適的溫度介於 60°C 與 90°C 之間。在一些實施例中，合適的溫度介於 65°C 與 90°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 70°C 與 90°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 75°C 與 90°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 75°C 與 85°C 之間。在其他實施例中，合適的溫度介於 75°C 與 80°C 之間。

合適的非質子性有機溶劑為(例如)乙腈(CNMe)。反應亦可在沒有任何溶劑之情況下在純 POCl_3 中進行。

合適的任選的鹼為(例如) *N,N*-二甲基苯胺。反應亦可在沒有鹼的情況下進行。

在使用時，適量的合適的鹼為每一當量所使用之中間物(9)或中間物(9')介於0.2與2當量之間的鹼。在其他實施例中，鹼之適量介於1.3與1.6當量之間。在一些實施例中，鹼之適量介於1.2與1.8當量之間。在其他實施例中，其為1當量。

【0205】 對於關於合成式IV化合物、式VII化合物、式IA化合物、式IB化合物、式IC化合物或式ID化合物之步驟vi)及上述第8個至第12個及第20個至第38個特定實施例中之步驟vi)：

適量之胺(10)、或胺(13)、或胺蘋果酸鹽(14)或胺蘋果酸鹽(18)或胺

(15A)或其相對應的HCl鹽(15)、或胺(19A)或其相對應的HCl鹽(19)為每一當量之式VI化合物或式III化合物至少一當量之胺或HCl或蘋果酸鹽。在一些實施例中，可使用過量的胺。在一些實施例中，可使用量介於1與5當量之間的胺。在其他實施例中，適量介於1與4當量之間。在其他實施例中，其介於1與3當量之間。在其他實施例中，其介於1與2當量之間。在其他實施例中，其介於1.1與1.5當量之間。在又其他實施例中，其為1.1至1.3當量。

合適的任選的鹼為(例如)惠寧氏鹼。其他合適的任選的鹼為(例如) Et_3N 、 NaHCO_3 及 KHCO_3 。適量的胺(10)或胺(13)或胺(15A)或胺(19A)在過量使用時本身亦可用作鹼。

適量的合適的任選的鹼為每一當量之式VI之中間物或式III之中間物至少一當量的任選的鹼。在一些實施例中，適量為2當量。

合適的溶劑為二甲基甲醯胺(DMSO)。其他合適的溶劑為(例如) *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)及第三丁醇(*t*-BuOH)。

合適的溫度介於90°C與135°C之間。在一些實施例中，合適的溫度介於120°C與130°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於125°C與130°C之間。在其他實施例中，合適的溫度介於90°C與105°C之間。在其他實施例中，其介於95°C與104°C之間。

【0206】亦揭示適用於本文所描述之方法的新穎的中間物。

【0207】在一個實施例中，本發明係關於式(3)或(4)之化合物。在一個實施例中，對於式(3)或(4)之化合物， R^1 為5員雜芳環。在另一實施例中，對於式(3)或(4)之化合物， R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員雜芳環。

【0208】 在另一實施例中，本發明係關於式(3')或(4')之化合物。

【0209】 在又一實施例中，本發明係關於式(14)、(18)、(15)、(19)、(20)或(21)之化合物。

【0210】 在一個態樣中，本發明提供式IA化合物之結晶形態A。形態A可根據本文所描述之方法(例如，第13個特定實施例之方法、上述用於製造式IA化合物之第一、第二、第三、第四、第五或第六方法)製備。

【0211】 形態A的特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)分析。在一個實施例中，式IA化合物之形態A具有實質上類似於圖1中所示之XRPD圖案之XRPD圖案。在一個實施例中，形態A具有如圖1中所展示之XRPD圖案。在另一個實施例中，形態A具有如下表中所指示之XRPD峰。

角度	d值	強度	相對強度
4.216 °	20.92949 Å	1531	34.8 %
9.082 °	9.72838 Å	2846	64.7 %
9.787 °	9.02964 Å	3669	83.4 %
10.885 °	3.12131 Å	14 8	0.3 %
12.198 °	7.24930 Å	65 7	1.5 %
13.753 °	6.43115 Å	288	6.5 %
15.443 °	5.73323 Å	379	8.6 %
16.880 °	5.24808 Å	568	12.9 %
17.222 °	5.14436 Å	750	17.0 %
17.743 °	4.99495 Å	4401	100.0 %
18.213 °	4.36700 Å	1862	42.3 %
18.923 °	4.68599 Å	277	6.3 %
19.646 °	4.51517 Å	282	6.4 %
20.726 °	4.28219 Å	34.1	0.8 %
20.969 °	4.23314 Å	16.4	0.4 %
21.816 °	4.07062 Å	54 8	1.2 %
23.126 °	3.34299 Å	106	2.4 %
24.585 °	3.61801 Å	185	4.2 %
25.495 °	3.49102 Å	114	2.6 %
26.106 °	3.41067 Å	99 3	2.3 %
27.050 °	3.29372 Å	112	2.5 %
27 499 °	3.24097 Å	734	16.7 %
28.082 °	3.17498 Å	233	5.3 %

28.827 °	3.09457 Å	35.8	2.0 %
29.767 °	2.99895 Å	243	5.5 %
30.683 °	2.91146 Å	55.1	1.3 %
31.156 °	2.36841 Å	113	2.6 %
31.871 °	2.30565 Å	60.0	1.4 %
32.981 °	2.71369 Å	138	3.1 %
35.312 °	2.53969 Å	44.2	1.0 %
36.005 °	2.49240 Å	1225	27.8 %
39.044 °	2.30515 Å	270	6.1 %

【0212】 在另一實施例中，形態A經表徵為具有XRPD圖案中選自4.2、9.1、9.8、17.2、17.7、18.2、27.5及36.0度2 θ 角之一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個主波峰。在另一實施例中，形態A經表徵為具有選自4.2、9.1、9.8、17.2、18.2及36.0度2 θ 角之一個、兩個、三個、四個或五個主XRPD峰。在另一實施例中，形態A具有處於9.1、9.8、17.7及18.2度2 θ 角的主XRPD峰。在又一實施例中，形態A具有處於4.2、9.1、9.8、17.7、18.2及36.0度2 θ 角之主XRPD峰。在另一實施例中，形態A具有處於4.2、9.1、9.8、17.2、17.7、18.2、27.5及36.0度2 θ 角之主XRPD峰。應理解，指定之2 θ 角意謂指定值 $\pm 0.1^\circ$ 。

【0213】 如本文所使用，術語「主波峰」係指具有大於10%之相對強度之XRPD峰。相對強度係按所關注波峰之峰值強度與最大波峰之峰值強度之間的比率來計算。

【0214】 形態A的特徵亦可在於差示掃描熱量測定(DSC)。在一個實施例中，形態A具有在140°C與180°C之間、155°C與170°C之間、160°C與170°C之間、160°C與165°C之間、162°C與164°C之間，或162.5°C與163.5°C之間的溫度的吸熱起始(亦即，熔點)。在一個實施例中，吸熱起始處於163.1°C。應理解，指定溫度意謂指定值 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 。

【0215】 在一些實施例中，形態A之純度為至少70%、80%、

90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%。形態A之純度係藉由將包含式IA化合物之組合物中之式IA化合物之形態A的重量除以組合物中之式IA化合物之總重量來測定。

【0216】 在一些實施例中，具有至少70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%、99.5重量%或99.9重量%之化合物之式IA化合物之組合物為化合物之結晶形態A。

【0217】 本文中所使用之術語僅用於描述特定實施例之目的，且並不意欲限制本發明。如本文所使用，除非上下文另外清楚地指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」意欲亦包含複數形式。將進一步理解，術語「包含(comprise)」(及包含(comprise)之任何形式，諸如「comprises」及「comprising」)、「具有(have)」(及具有(have)之任何形式，諸如「has」及「having」)、「包括(include)」(及包括(include)之任何形式，諸如「includes」及「including」)、「含有(contain)」(及含有(contain)之任何形式，諸如「contains」及「containing」)及其任何其他語法變體為開放式連結動詞。因此，「包含」、「具有」、「包括」或「含有」一或多個步驟之方法具有彼等一或多個步驟，但不限於僅具有彼等一或多個步驟。同樣，「包含」、「具有」、「包括」或「含有」一或多個特徵的方法之步驟具有彼等一或多個特徵，但不限於僅具有彼等一或多個特徵。

【0218】 在本說明書中引用之所有公開案在本文中被以引用的方式併入，如同每一個別公開案經特定且個別地指示為如同充分闡明般地被以引用的方式併入本文中。

【0219】 在貫穿本說明書提及一或多個範圍之情況下，每一範圍意

欲為用於呈現資訊之簡寫格式，其中將該範圍理解為涵蓋在該範圍內之每一離散點，如同其在本文中經充分闡明。

實例

【0220】為了更全面地理解本發明，闡述以下製備實例。此等實例僅為達成說明之目的，且並不應視為以任何方式限制本發明之範疇。

【0221】製程內控制方法

HPLC分析方法A (TFA改質移動相)

設備：

A. 使用由泵、ChemStation UV VWD或DAD偵測器、自動注入器及管柱加熱器或等效物組成之Agilent 1100/1200系列HPLC系統進行HPLC分析。ChemStation軟體安裝於GX270或等效物上。管柱為HALO C18 150 × 4.6 mm。

B. 管柱：HALO C18 150 × 4.6 mm 2.7微米或等效物

C. 自動取樣器小瓶，矽/鐵氟龍隔板，12×32mm

D. 100 mL A類量瓶

E. 稱量漏斗

F. 刮刀

G. 一次性玻璃巴斯德吸液管

H. 能夠精確稱量0.01 mg之秤

I. 2×2L儲溶劑器

試劑：

A. 水，HPLC級別或等效物

B. 乙腈(ACN)、HPLC級別或等效物

- C. 三氟乙酸(TFA) HPLC級別或等效物
- D. 中間測試樣本。
- E. 若可用，中間可靠材料或參考標準。

溶劑及稀釋劑：

- A. 溶劑A：0.1% TFA水溶液(亦即，1 mL於1 L水中)
- B. 溶劑B：0.1% TFA於乙腈中(亦即，1 mL於1 L ACN中)
- C. 稀釋劑：乙腈/水

流速：1.0 mL/min

管柱溫度： 40 °C

時間表：

時間(分鐘)	溶劑A %	溶劑B %
0	85	15
10	5	95
15	5	95

所選化合物之滯留時間：

化合物	大致滯留時間(Min)
(8')	1.8
胺基哌啶	4.9
(1')	3.0
(5)	7.0
(6)	6.5
(7)	9.5
(2)	5.4
式V	8.7
(9')	6.9
式VI	9.3
式IA	8.8
式 ID	6.9

HPLC分析方法B (中性移動相)

設備：

A.使用由泵、ChemStation UV VWD或DAD偵測器、自動注入器及管柱加熱器或等效物組成之Agilent 1100/1200系列HPLC系統進行HPLC分析。ChemStation軟體安裝於GX270或等效物上。管柱為HALO C18 150 × 4.6 mm。

B.管柱：HALO C18 150 × 4.6 mm 2.7微米或等效物

C.自動取樣器小瓶，矽/鐵氟龍隔板，12×32mm

D. 100 mL A類量瓶

E.稱量漏斗

F.刮刀

G.一次性玻璃巴斯德吸液管

H.能夠精確稱量0.01 mg之秤

I. 2×2L儲溶劑器

試劑：

A.水，HPLC級別或等效物

B.乙腈(ACN)、HPLC級別或等效物

C.中間測試樣本。

D.若可用，中間可靠材料或參考標準。

溶劑及稀釋劑：

A.溶劑A：水

B.溶劑B：乙腈

C.稀釋劑：乙腈/水

流速：1.0 mL/min

管柱溫度：40℃

時間表：

時間(分鐘)	溶劑A %	溶劑B %
0	85	15
10	5	95
15	5	95

所選化合物之滯留時間：

化合物	大致滯留時間(Min)
(2)	5.4
(3')	7.4
(4')	5.9
(9')	8.7

【0222】核磁共振光譜

【0223】在室溫下於以500 MHz操作之BRUKER NMR光譜儀上記錄所有化合物之¹H NMR光譜。相對於在7.27 ppm處達到峰值之殘餘溶劑參考溶解於CDCl₃中之樣本。相對於在2.50 ppm處達到峰值之殘餘溶劑參考溶解於DMSO-d₆中之樣本。將所得FID轉移至PC且使用ACD/實驗室NMR處理軟體處理。

【0224】X射線粉末繞射(XRPD)：

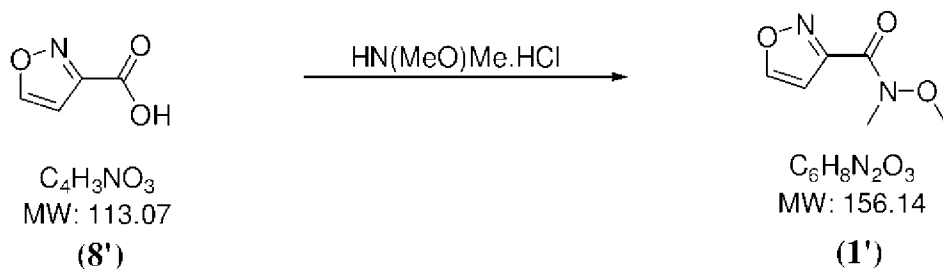
【0225】使用D8 Advance Bruker設備，使用以下兩種方法中之一者獲得X射線粉末繞射痕跡：

掃描5至45°2θ，0.02°步長，每步驟1秒；或

掃描3至40°2θ，0.037°步長，每步驟1.5秒

實例1：製備式VI化合物

步驟d)：將化合物(8')與*N,O*-二甲基羥胺耦合以提供*N*-甲氧基-*N*-甲基異噁唑-3-甲醯胺(1')。

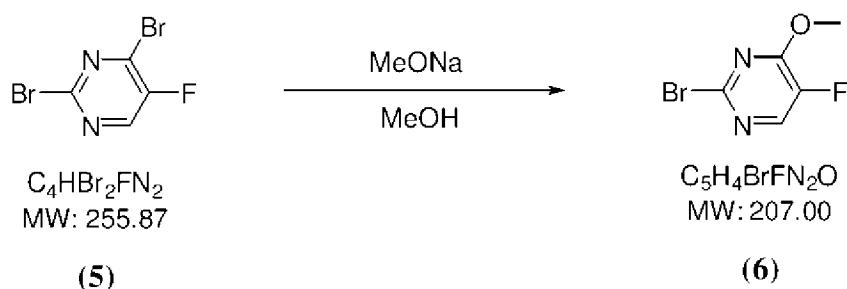


【0226】 在裝備有氮氣入口-出口、頂置式攪拌器、熱電偶及加料漏斗之30 L夾套反應容器中混合異噁唑-3-羧酸((8'))，基於¹H-NMR之92 wt%分析，3.86 kg，34.1 mol，1.0當量)、甲苯(19.3L)及DMF (0.131 L，1.69 mol，0.05當量)。將所得漿料加熱至45至55℃。在4小時30分鐘之過程內，經由加料漏斗裝入乙二醯氯(4.80 kg，37.8 mol，1.11當量)，同時將反應溫度維持在45與55℃之間。觀測到劇烈的氣體放洩。在添加之後獲得棕色混合物。將棕色混合物保持於45至55℃，持續30分鐘，隨後加熱至85至95℃且在85至95℃攪拌1小時。在加熱期間，棕色混合物變為黑色混合物。經4小時將黑色混合物冷卻至20至25℃且在20℃至25℃保持最少16小時。藉由將一部分反應混合物淬滅成哌啶及經HPLC監測胺基哌啶之形成來監測反應((8'))：胺基哌啶區域：區域%<1.9)。在藉由HPLC使反應完成後，經由氣體分散套管(粗玻璃料)將深色混合物連續過濾至20 L旋轉蒸發儀燒瓶中。使用甲苯(3.9 L)沖洗反應器且沖洗液係經連續過濾至20 L旋轉蒸發儀燒瓶中。將經過濾反應混合物減壓濃縮，直至不再發現有餾出物出現。

【0227】 將碳酸鉀(7.06 kg，51.1 mol，1.5當量)及水(31 L)分別於100 L夾套反應器中攪拌。將反應溶液冷卻至-10至10℃。將*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽(3.93 kg，40.3 mol，1.18當量)裝入反應器，隨後裝入二氯甲烷(39 L)。將反應混合物冷卻至-10至0℃。經30分鐘以設定為210 RPM之

攪拌速率將形成於上方之醯基氯化物中間物(4.4 kg)裝入含有*N,O*-二甲基脛胺於二氯甲烷中之溶液的100 L夾套反應器，同時將反應溫度維持在-10與0°C之間。添加係極少放熱的，且在添加之後獲得棕色混合物。將反應混合物在-10至0°C攪拌20分鐘，隨後升溫至15至25°C且在此溫度攪拌10分鐘。分離各層。收集底部有機層且用二氯甲烷(7.7 L)萃取頂部水層。將合併之有機層轉移至100 L夾套反應器並用15 wt%氯化鈉水溶液(11.6 L)洗滌。分離各層。收集底部有機層且用二氯甲烷(3.9 L)萃取頂部水層。將經合併之有機層減壓濃縮，直至不再發現有餾出物出現。將四氫呋喃(7.7 L)裝入至此深色油且將所得混合物減壓濃縮以得到呈深色油形式之中間物(1') (4.6 kg，THF經校正產率為83%，THF含量按¹H-NMR計為4 wt%，含水量按卡耳-費雪(Karl-Fisher；KF)分析計為0.01wt%，純度按HPLC計為98.9%)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1 H); 6.71(s, 1 H); 3.78 (s, 3 H); 3.38 (s, 3 H)。

步驟a)：用甲醇鹽取代化合物(5)以提供2-溴-5-氟-4-甲氧基嘧啶(6)。

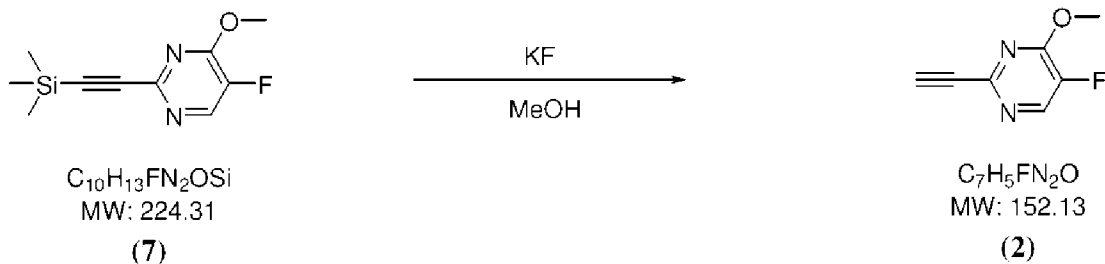


【0228】 在裝備有氮氣入口-出口、頂置式攪拌器、熱電偶及加料漏斗之30 L夾套反應容器中混合2,4-二溴-5-氟嘧啶((5)，6.42 kg，25.1 mol，1.0當量)及甲醇(35.3 L)。將反應溶液冷卻至-15至-5°C且獲得懸浮液。經3 h經由加料漏斗裝入甲醇鈉於甲醇中之5.4 M溶液(4.75 L，25.7 mol，1.02當量)，同時將反應溫度維持於-15至-5°C。添加完成之後，在

0.005當量)及雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)(44.2 g, 0.063 mol, 0.0025當量)裝入反應混合物中。在15至30°C經由2至3個真空/氮循環(400 mbar持續5分鐘, 隨後進行氮填充)使反應混合物脫氧。在2.5小時之過程內, 經由加料漏斗裝入乙炔基三甲基矽烷(3.0 kg, 30.5 mol, 1.2當量), 同時將反應溫度維持在18與30°C之間。在20至30°C將反應混合物攪拌16h, 且獲得懸浮液。藉由HPLC方法A使反應完成((6): (7) 區域:區域% = 未偵測到)。

【0231】 將反應混合物冷卻至5至15°C。隨後, 經4分鐘裝入2 N HCl (16.0 L, 32.0 mol, 1.3當量), 同時維持反應溫度低於25°C (批料溫度自6°C增加至22°C)。經20 min使各層分離。水層之pH按pH試紙計為~1至2且使其作廢。將SiliaMetS二巰基三嗪(411 g, 0.21 mol, 0.008當量)裝入至反應混合物。將反應混合物加熱至45至55°C且在45至55°C保持2小時, 隨後冷卻至20至25°C。經由Hyflo SuperCel (0.66 kg)過濾反應混合物且使用甲基第三丁基(12.9 L)沖洗100 L夾套反應容器, 且將沖洗液轉移至過濾器來洗滌濾餅。將濾液減壓濃縮至19.2 L之體積。經由不斷供給甲醇(25.6 L)在減壓下使甲基第三丁基醚經溶劑交換為甲醇且溶劑交換之後的最終體積為19.2 L。獲得呈淡棕色溶液形式之中間物(7)於甲醇中之溶液且將其直接用於下一步驟。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 0.12 (s, 9 H)。

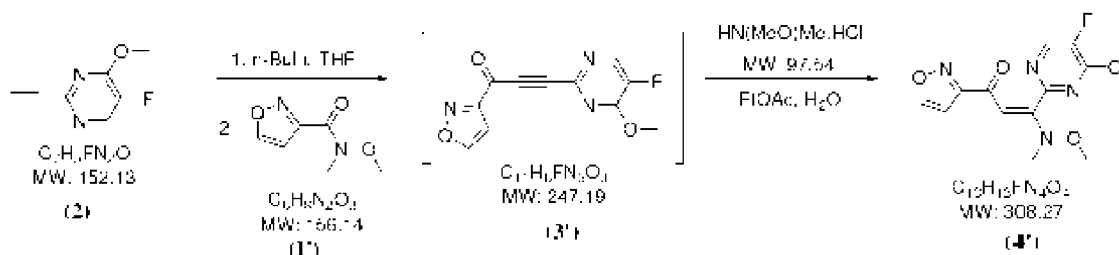
步驟c): 對化合物(7)去矽烷化以提供2-乙炔基-5-氟-4-甲氧基嘧啶(2)。



【0232】將中間物(7)於甲醇中之以上溶液(19.2 L, 25.1 mol, 1.0 當量)裝入至100 L夾套反應容器且添加甲醇(9.0 L)以使體積為28.2 L。將氟化鉀(29.5 g, 0.508 mol, 0.02當量)裝入至反應混合物。在18至30°C將反應混合物攪拌1小時，此時藉由HPLC方法A使反應完成((7): (2) 區域/區域% = 未偵測到)。隨後經10 min將水(22.5 L)裝入至反應混合物，同時將溫度維持於15至30°C。減壓濃縮反應混合物，直至餾出大部分甲醇以得到漿料溶液。

【0233】將甲基第三丁基醚(32.1 L)裝入至漿料且經30分鐘使各層分離。收集頂部有機層且用甲基第三丁基醚(12.8 L)萃取底部水層。將經合併之有機層減壓濃縮至19.3 L之體積。經由矽石墊(960 g)過濾濃縮物，且用另外的甲基第三丁基醚(12.8 L)沖洗矽石墊。收集濾液且減壓濃縮至19.3 L之體積。經由不斷供給庚烷(33.4 L)在減壓下使甲基第三丁基醚經溶劑交換為庚烷。溶劑交換之後的最終體積為22.5 L。經30分鐘將所得漿料冷卻至0至5°C且在0至5°C保持1小時。過濾漿料且用庚烷(6.4 L)洗滌濾餅。在20°C至25°C真空乾燥濕濾餅4小時直至達到恆定重量，以得到呈淡棕色固體之中間物(2)(經3個步驟，來自(5)，3.33 kg, 88%產率)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.28 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H); 4.11 (s, 3 H); 3.06 (s, 1 H)。

步驟i)及ii)：將化合物(2)與化合物(1')偶合以提供(E)-3-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(異噁唑-3-基)-3-(甲氧基(甲基)胺基)丙-2-烯-1-酮(4')。

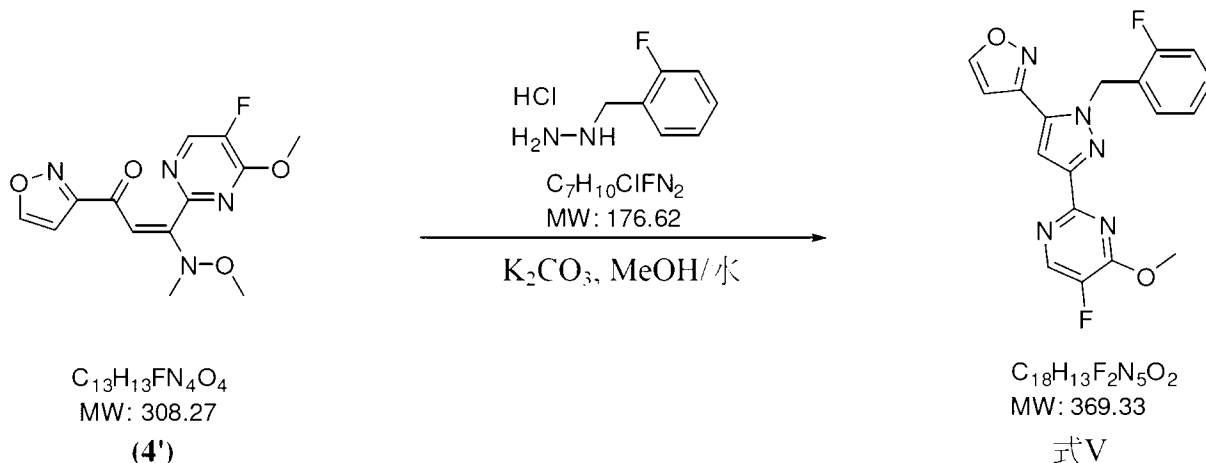


【0234】 在裝備有機械攪拌器及熱電偶之50 L圓底燒瓶中混合化合物(2) (1.826 kg, 12.0 mol, 1.0當量)及無水THF (11.0 L)。將反應溶液冷卻至-78至-60°C。經1小時30分鐘經由插管裝入正丁基鋰於己烷中之2.5 M溶液(4.8 L, 12.0 mol, 1.0當量)，同時將反應溫度維持於-78至-60°C，且獲得棕色懸浮液。添加之後，在低於-60°C下攪拌懸浮液30分鐘。隨後，經40分鐘裝入化合物(1') (2.06 kg, 95 wt%, 12.6 mol, 1.05當量)，同時維持反應溫度低於-55°C (批料溫度自-73°C增加至-60°C)。在-65至-55°C攪拌反應混合物1小時且接著升溫至-50至-45°C，並且在-50至-45°C保持30分鐘，且獲得深色溶液。

【0235】 分別地，在裝備有氮氣入口-出口、頂置式攪拌器及熱電偶之100 L夾套反應容器中混合*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽(0.586 kg, 6.0 mol, 0.5當量)及1 N HCl (9.6 L, 9.6 mol, 0.8當量)。將反應溶液冷卻至0至5°C。經15分鐘隨著劇烈混合將來自50 L圓底燒瓶之上述深色反應溶液轉移至100 L夾套反應容器。使用乙酸乙酯(18.3 L)沖洗50 L圓底燒瓶且將沖洗液轉移至100 L夾套反應容器。將飽和碳酸氫鈉溶液(9.2 L)裝入至100 L夾套反應容器以將批料pH調節至~7至8。在15至25°C攪拌2小時之後，藉由HPLC方法B使反應完成((3'): (4') 區域:區域% = 未偵測到)。收集頂部乙酸乙酯且用10 wt%氯化鈉溶液(11.0 L)洗滌。經由氣體分散套管(粗玻璃料)過濾有機層且減壓濃縮至9.1 L之體積。經由不斷供給甲醇(18.3 L)以共沸形式減壓移除乙酸乙酯。溶劑交換之後的最終體積為9.1 L且獲得漿料。將所得漿料冷卻至0至5°C且在0至5°C攪拌30分鐘。過濾所得漿料，且用預先冷卻之0至5°C甲醇(2.7 L)洗滌濾餅。在35°C至45°C於高真空下乾燥濾餅8小時直至達到恆定重量，以得到呈淡棕色固體之

(4')(2.73 kg, 74%產率, 按HPLC計99%純度)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.68 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H); 8.50 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H); 6.61 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 6.44 (s, 1 H); 4.08 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.14 (s, 3 H)。

步驟iii)：環化化合物(4')及2-氟苄基肼以提供3-(3-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)異噁唑(式V)。

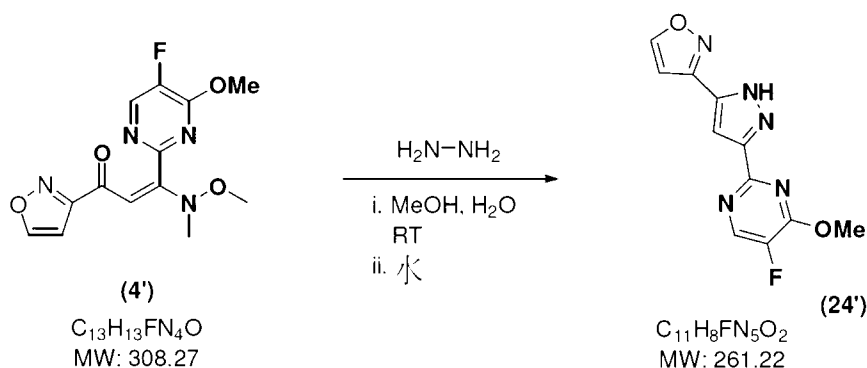


【0236】在裝備有頂置式攪拌器及熱電偶之50 L圓底燒瓶中混合2-氟苄基肼鹽酸鹽(3.37 kg, 19.1 mol, 1.2當量)及甲醇(9.8 L)。在10至25℃攪拌反應混合物直至大部分固體溶解。分別地，將碳酸鉀(1.32 kg, 9.6 mol, 0.6當量)裝入至合適的反應容器並溶解於水(3.4 L)中。經5分鐘在10至25℃之間將碳酸鉀溶液裝入至含有2-氟苄基肼鹽酸鹽溶液之50 L圓底燒瓶，且獲得漿料。

【0237】分別地，在裝備有氮氣入口-出口、頂置式攪拌器、熱電偶及加料漏斗之100 L夾套反應容器中混合化合物(4')(4.89 kg, 15.9 mol, 1.0當量)及甲醇(24.5 L)。經5分鐘將上述2-氟苄基肼於甲醇漿料中之溶液轉移至100 L夾套反應容器中之反應混合物，同時將溫度保持於15至30℃。在20℃至25℃攪拌10小時之後，獲得懸浮液。藉由HPLC方法B使反

應完成((4'))：式V 區域：區域% = 未偵測到)。經2分鐘將濃鹽酸(1.31 L，37 wt %，15.9 mol，1.0當量)裝入至反應混合物，且批料溫度自21°C增加至29°C。經30分鐘將混合物冷卻至20至25°C且在20至25°C攪拌1小時。經30分鐘經由加料漏斗裝入水(24.5 L)，同時將溫度維持在20°C至25°C。在20至25°C攪拌所得漿料30分鐘並過濾。用甲醇(14.7 L)與水(14.7 L)之混合物洗滌濾餅。在45至55°C於在高真空下乾燥濾餅16小時直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之式V (5.83 kg，99%產率，按HPLC計99%純度)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 8.41 (d, *J*=2.59 Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 6.95 - 7.07 (m, 2 H); 6.83 - 6.90 (m, 1 H); 6.60 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 5.99 (s, 2 H); 4.19 (s, 3 H)。

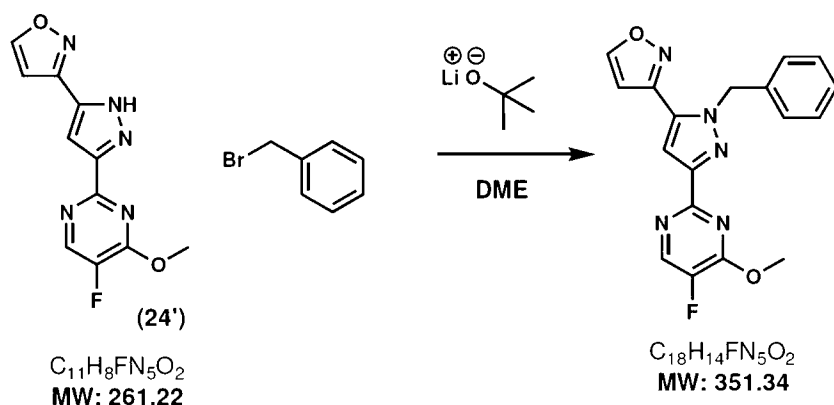
【0238】 步驟iiia)裸吡啶形成



【0239】 將化合物(4') (50.16g，163 mmol)裝入至安裝有頂置式攪拌器及熱電偶之3L 4頸燒瓶。添加甲醇(750 mL)及水(250 mL)且將混合物冷卻至10°C。逐滴添加水合肼(55 wt%於水中)(23.7g，260 mmol，1.6當量)且使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。逐滴添加另外的250 mL水，且藉由過濾分離所得固體，並用2 × 250 mL 3:1 MeOH :水的混合物洗滌。在過濾器上且接著在35°C之烘箱中於真空/氮流下部分地真空乾燥固體隔

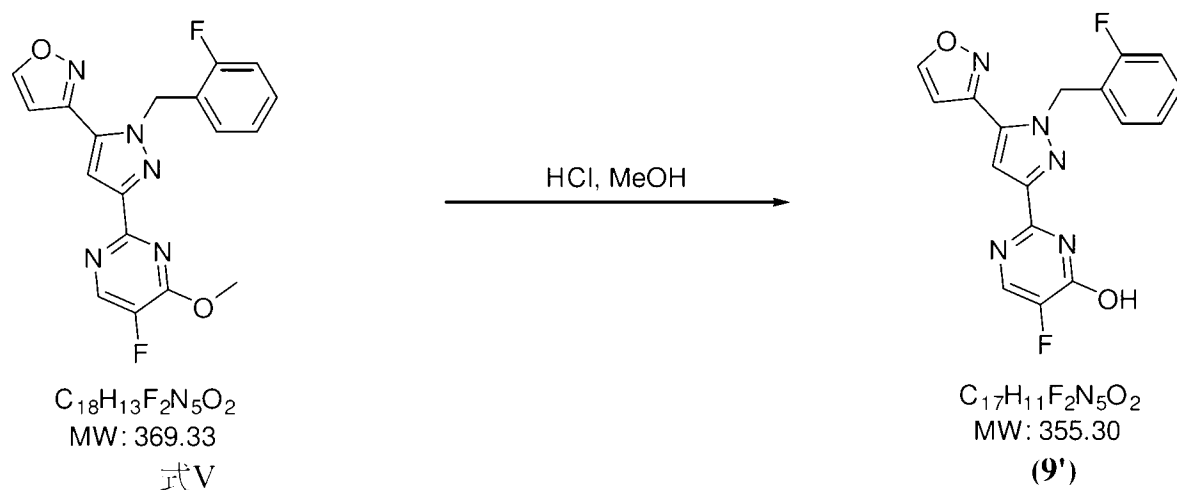
夜，得到呈淺黃色固體之化合物(24')，38.50g，91%。

【0240】 步驟iiib)：裸吡啶之烷化



【0241】 於室溫使化合物(24') (3.5 g，13.4 mmol)溶解於DME (130 mL)中且添加第三丁醇鋰(2.14 g，26.8 mmol)。攪拌15分鐘後，添加溴甲苯(4.58g，26.8 mmol)，且將混合物在60℃加熱16小時並接著冷卻至室溫。用乙酸乙酯(45 mL)稀釋混合物，且接著用水(3 × 10 mL)洗滌。用硫酸鎂乾燥有機層並濃縮。藉由矽膠層析純化所得油狀物，得到所要化合物(2.29g，46%)。

【0242】 步驟iv)：對式V去甲基化以提供5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-醇(9')。



【0243】 將式V (5.76 kg，15.6 mol，1.0當量)、甲醇(46.1 L)及濃

縮鹽酸(3.90 L, 37 wt. %, 47.4 mol, 3.0當量)裝入至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之100 L夾套反應容器。將混合物加熱至63至65°C且在63至65°C攪拌最少24小時, 且獲得漿料。藉由HPLC方法A使反應完成(式V:(9') 區域/區域% = 0.8)。經1小時將漿料冷卻至20至25°C且在20至25°C保持1小時。過濾所得漿料且用甲醇(17.3 L)洗滌濾餅。在35°C至45°C於高真空下乾燥濕濾餅16小時直至達到恆定重量, 以得到呈灰白色固體之(9')(5.35 kg, 97%產率, 按HPLC計99%純度)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.90 - 13.61 (br. s., 1 H); 9.11 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.29 - 7.42 (m, 1 H); 7.17 - 7.28 (m, 2 H); 7.08 - 7.15 (m, 1 H); 6.97 (s, 1 H); 5.91 (s, 3 H)。

【0244】 步驟v): 氯化化合物(9')以提供3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)異噁唑(式VI)。

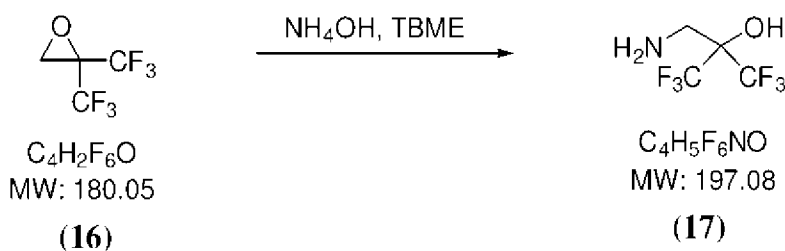


【0245】 在具有氮氣入口、熱電偶、加料漏斗、冷凝器及頂置式攪拌器之100 L夾套反應容器中混合中間物(9') (3.975 kg, 11.2 mol, 1.0當量)、乙腈(35.8 L)及N,N-二甲基苯胺(0.28 L, 0.27 kg, 2.23 mol, 0.2當量)。將漿料加熱至70至80°C。隨後經1小時經由加料漏斗裝入氧氯化磷

(1.55 L, 2.55 kg, 16.6 mol, 1.5當量), 同時將反應溫度維持於70至80 °C。在75至80°C將混合物攪拌最少4小時且獲得綠色溶液。藉由HPLC方法A使反應完成((9'): 式VI區域/區域% = 0.4)。隨後經1小時將混合物冷卻至-5至5°C。經40分鐘經由加料漏斗裝入水(17.9 L), 同時將反應溫度維持在-5至5°C。在0至5°C攪拌所得漿料30分鐘並過濾。用乙腈(8.0 L)與水(8.0 L)之混合物洗滌濾餅, 且接著用水(8.0 L)洗滌。在35至45°C於高真空下乾燥濾餅16小時直至達到恆定重量, 以得到呈灰白色固體之式VI (4.04 kg, 97%產率, 按HPLC計99%純度)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.65 (s, 1 H); 8.48 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.21 - 7.25 (m, 1 H); 6.97 - 7.06 (m, 2 H); 6.83 - 6.87 (m, 1 H); 6.61 (d, *J*=1.68 Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H)。

實例2：式IA之製備

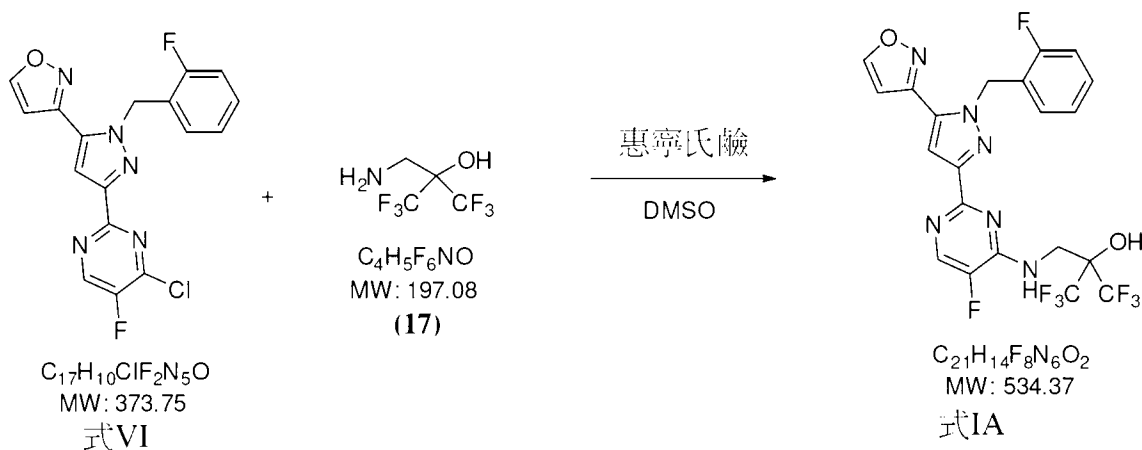
步驟I)：對化合物(16)胺化以提供2-(胺甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (17)。



【0246】將氫氧化銨(28-30% (作為NH₃)水溶液, 1.75 L, 26.8 mol, 9.6當量)及甲基第三丁基醚(1.75 L)裝入至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之10 L夾套反應容器。(注意：冷凝器溫度經設定成-20°C並設定成使氮氣及(16)之蒸發損失降至最低)。經40分鐘將2,2-雙(三氟甲基)環氧乙烷((16), 500 g, 2.78 mol, 1.0當量)裝入至劇烈攪拌之反應混合物(300 RPM), 同時將反應溫度維持在20至30°C。添加

之後，在20至30℃攪拌混合物3小時。使混合物分離，且用甲基第三丁基醚萃取底部水層4次(4×1.75 L)。減壓濃縮經合併之有機層(夾套溫度不超過20℃且真空100托)以使體積為1.5 L。添加正庚烷(1.8 L)且減壓濃縮混合物(夾套溫度不超過20℃且真空100托)以使體積為1.5 L。將漿料冷卻至0至5℃且在0至5℃攪拌30分鐘。過濾所得漿料且用正庚烷(500 mL)洗滌濾餅。在20至25℃於通風機中將固體風乾10小時直至達到恆定重量，以提供呈白色固體之中間物(17) (383 g, 70%產率，按GC計99%純度)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.09 (s, 2 H)。

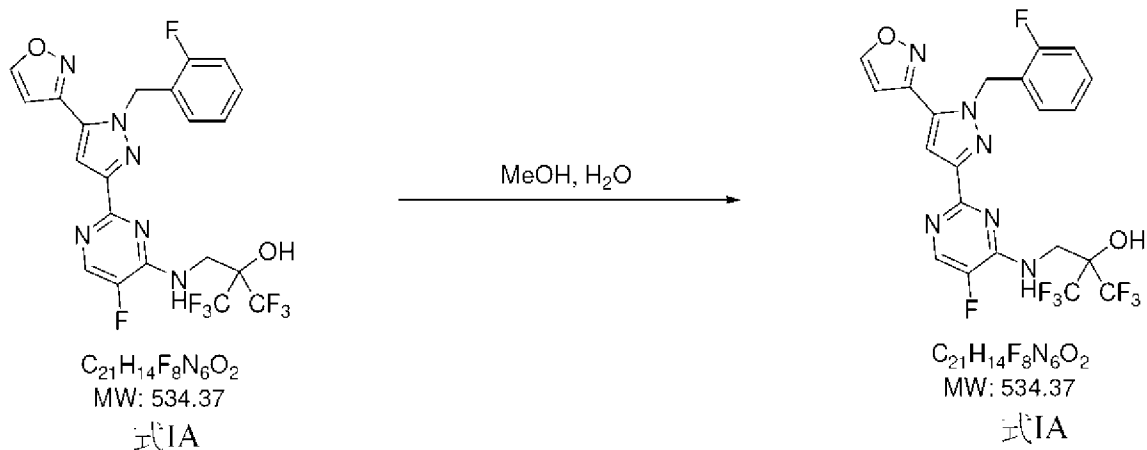
步驟vi)：將式VI與化合物(17)耦合以提供1,1,1,3,3,3-六氟-2-(((5-氟-2-(1-(2-(氟苄基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)丙-2-醇(式IA)。



【0247】 將式VI之中間物(2.80 kg, 7.49 mol, 1.0當量)及式(17)之中間物(1.76 kg, 8.93 mol, 1.2當量)、二甲亞碲(5.6 L)及惠寧氏鹼(1.3 L, 7.46 mol, 1.0當量)裝入至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之30 L夾套反應容器。將反應混合物加熱至125至130℃且在125至130℃保持最少4小時。藉由HPLC使反應完成(式VI: 式IA 區域/區域% = 1.7)。將反應混合物冷卻至15至25℃。

【0248】 將以上反應混合物轉移至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之100 L夾套反應容器。隨後將甲苯(11.2 L)、正庚烷(22.4 l)及惠寧氏鹼(0.64 L, 3.68 mol, 0.5當量)裝入至反應混合物。將反應混合物加熱至40至50°C。在40至50°C經2小時將水(4.2 L)添加至劇烈攪拌之反應混合物(300 RPM), 且在40至50°C攪拌反應混合物30分鐘, 以形成晶種床。在40至50°C經2小時將更多水(7.0 L)添加至劇烈攪拌之漿料(300 RPM)。經1小時將漿料冷卻至20至25°C且在20至25°C攪拌20分鐘。過濾所得漿料, 且用正庚烷與甲苯之預混溶液(5.6 L/2.8 L)洗滌濾餅, 接著用水與甲醇之預混溶液(5.6 L/2.8 L)洗滌。隨後在35至45°C真空乾燥濾餅16小時直至達到恆定重量, 以得到呈灰白色固體之**式IA** (4.05 kg, 混雜有按HNMR計7 wt % DMSO, 經分析調節94%產率, 按HPLC計98%純度)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.66 (s, 1 H); 8.37 (d, J=3.13 Hz, 1 H); 8.11 (t, J=5.87 Hz, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.30 - 7.37 (m, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 7.21 (d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.06 - 7.13 (m, 1 H); 7.00 - 7.06 (m, 1 H); 5.87 (s, 2 H); 4.11 (d, J=5.87 Hz, 2 H)。

步驟II): 使式IA化合物再結晶以提供純式IA化合物(對應於製備式IA化合物之方法中或上述第13個特定實施例中之步驟A')、B')、C')、D')及E'))



【0249】將以上獲得之式IA化合物(第1部分，4.76 kg，8.91 mol)及甲醇(19.0 L)裝入至30 L夾套反應容器。將反應混合物低速攪拌且加熱至40至50°C，直至大部分固體溶解為止。經由氣體分散套管(粗玻璃料)將30 L夾套反應容器中之溶液連續過濾至100 L夾套反應容器中。使用甲醇(4.8 L)沖洗30 L夾套反應容器且將沖洗液轉移至100 L夾套反應容器。

【0250】將以上獲得之式IA化合物(第2部分，4.96 kg，9.28 mol)及甲醇(19.9 L)裝入至30 L夾套反應容器。將反應混合物低速攪拌且加熱至40至50°C，直至大部分固體溶解為止。經由氣體分散套管(粗玻璃料)將30 L夾套反應容器中之溶液連續過濾至100 L夾套反應容器中。使用甲醇(5.0 L)沖洗30 L夾套反應容器且將沖洗液轉移至100 L夾套反應容器。

【0251】將甲醇(12.0 L)添加至100 L夾套反應容器以使體積為68.0 L。隨後將反應混合物加熱至55至65°C，且經1小時30分鐘裝入水(29.2 L)，同時將溫度維持於50至60°C。經2小時將所得漿料冷卻至20至25°C且在20至25°C保持1小時。過濾漿料，且用甲醇與水之預混溶液(19.5 L/19.5 L)洗滌濾餅。隨後在40至50°C真空乾燥濾餅24小時，以得到呈白色固體之式IA化合物(8.93 kg，92%產率，按HPLC計99%純度)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H); 8.66 (s, 1 H); 8.37 (d,

$J=3.13$ Hz, 1 H); 8.11 (t, $J=5.87$ Hz, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.30 - 7.37 (m, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 7.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H); 7.06 - 7.13 (m, 1 H); 7.00 - 7.06 (m, 1 H); 5.87 (s, 2 H); 4.11 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H)。

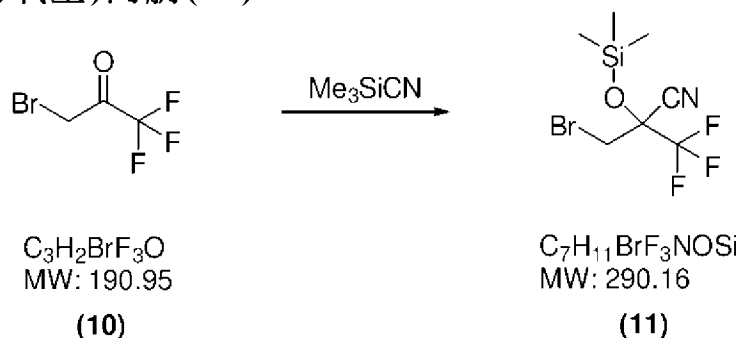
式IA化合物之結晶形態A之特徵化

【0252】 根據上述程序製備之式IA化合物之結晶度係藉由XRPD測定。圖1中提供XRPD圖案。

【0253】 亦測定根據差示掃描熱量測定(DSC)之熔融範圍。在溫度以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之速率增加高達 300°C 的密封盤中執行DSC分析。圖2中展示DSC量變曲線且指示 163.1°C 之熔點。

實例3：式ID化合物之製備

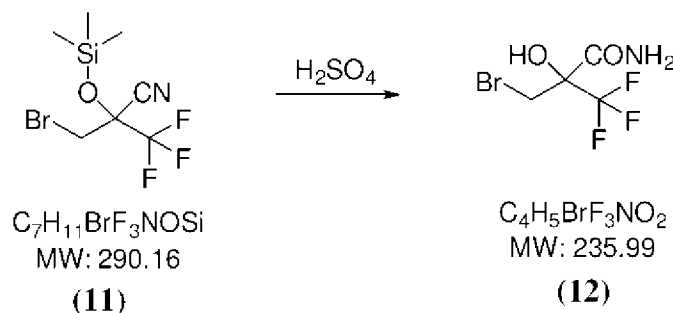
步驟A)：氰化化合物(10)以提供外消旋混合物2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-((三甲基矽烷基)氧基)丙腈(11)。



【0254】 在30 L夾套反應器中混合三甲基矽烷甲腈(3.41 kg, 34.4 mmol, 0.97當量)及三乙胺(0.100 L, 0.073 kg, 0.72 mol, 0.02 當量)。將混合物冷卻至 10 至 15°C 。經1小時40分鐘，經由加料漏斗裝入3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮((10)，6.74 kg, 35.3 mol, 1.0當量)，同時將反應溫度維持在 0 與 20°C 之間。在 20 至 25°C 攪拌反應混合物1小時。反應樣本之 ^1H -NMR指示反應完成((10)：(11) 區域：區域% = <1)，以得到呈濃稠油狀物之中間物(11)。此中間物(11) (外消旋混合物)直接用於下一步驟中。 ^1H -

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (d, $J=11.14$ Hz, 1 H); 3.57 (d, $J=11.14$ Hz, 1 H), 0.34 - 0.37 (m, 9 H)。

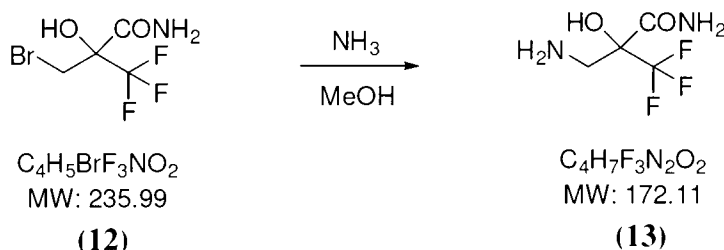
步驟B)：將腓外消旋混合物(11)轉化為醯胺以提供外消旋混合物2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(12)。



【0255】 在100 L夾套反應器中攪拌濃硫酸(8.6 L，158 mol，4.5當量)。將硫酸加熱至40至45°C，隨後經1小時經由加料漏斗添加以上中間物(11)(外消旋)，同時維持溫度低於75°C。在65至75°C攪拌反應混合物2小時，且接著使其冷卻至20至25°C。將反應混合物進一步冷卻至-15至-5°C且經2小時(極放熱的)經由加料漏斗用乙酸乙酯(40.4L)稀釋，同時使溫度保持於-15至-5°C之間。經由加料漏斗添加水(33.7 L)，持續1小時30分鐘(極放熱的)，同時使溫度保持於-15至-5°C之間。使反應混合物升溫且保持於0至5°C。分離各層，且經5分鐘將15%氯化鈉水溶液(20 L)添加至有機層，接著添加20%碳酸氫鈉水溶液(20 L)，同時將溫度維持於5至20°C之間。攪拌混合物10分鐘且分離各層。用15%氯化鈉水溶液(20 L)洗滌有機層。經由連續過濾器經由氣體分散套管(粗玻璃料)將有機層轉移至20 L旋轉蒸發儀且減壓濃縮直至不再觀測到餾出物為止，從而獲得呈淡黃色油狀物之10.0 kg粗中間物(12)，其具有以¹H-NMR分析計77wt%的中間物(12)(外消旋)。此油狀物溶解於甲醇(6.7 L)中並濃縮，以得到9.13 kg中間物(12)(外消旋)。(調節重量7.73 kg)。此油狀物直接用於下一步驟中。¹H-

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.61 - 6.94 (m, 1 H); 5.92 - 6.26 (m, 1 H); 3.93 - 4.00 (m, 1 H); 3.68 (d, J =11.14 Hz, 1 H)。

步驟C)：胺化外消旋混合物(12)以提供外消旋混合物2-(胺甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(13)。

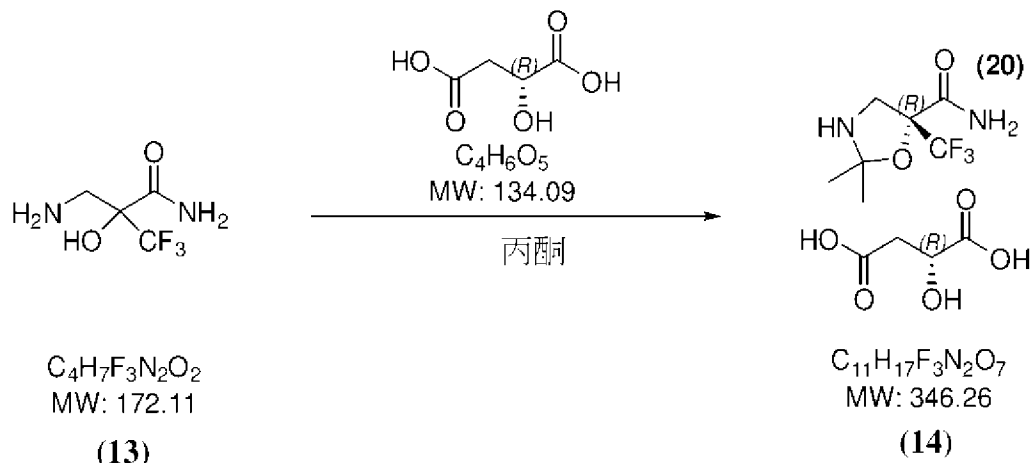


【0256】 在100 L反應器中攪拌7 N氨於甲醇中之溶液(57.5 L，403 mol，12.3當量)。將溶液冷卻至-10至10℃。隨後，經3分鐘經由加料漏斗添加以上獲得之中間物(12)(外消旋，7.73 kg，32.8 mol，1.0當量)。經1小時使反應混合物升溫至20至30℃且在此溫度保持16小時。將反應混合物冷卻至0至10℃且經2分鐘添加甲醇鈉(5.8 L，5.4 M，31.3 mol，0.95當量)。隨後將反應混合物分成4等份並加工。將各部分減壓濃縮至7.7 L之體積，且不斷裝入乙酸乙酯(11.6 L)同時蒸餾，以共沸移除甲醇，得到體積為7.7 L之漿料。對剩餘三個部分重複此方法。將來自4個部分之所有乙酸乙酯漿料轉移至100 L夾套反應器且添加更多乙酸乙酯以將體積補充為74 L。添加水(7.7 L)且將反應混合物劇烈攪拌20至30分鐘，且接著使其分離最少12小時。

【0257】 隨後將乙酸乙酯層分成4等份並加工。將各部分減壓濃縮至7.7 L之體積。對剩餘三個部分重複此方法。將所有4部分轉移至100 L夾套反應器且添加乙酸乙酯以將體積補充為46.4 L。將反應混合物加熱55至60℃且經50分鐘添加庚烷(38.7 L)，同時維持溫度高於50℃。經2小時將所得漿料冷卻至20至25℃，隨後在20℃至25℃保持1小時30分鐘，並過

濾至18吋布赫納漏斗上。將乙酸乙酯(3.9 L)及庚烷(7.7 L)裝入反應器，將混合物攪拌2分鐘並轉移至過濾器，以洗滌濾餅。在過濾器上乾燥濕濾餅2小時，且接著在25至30℃真空乾燥36小時，直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之中間物**(13)**(外消旋)(3.21 kg, 53%產率)。¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.94 (d, J= 13.73 Hz, 1H); 3.24 (d, J= 13.58 Hz, 1H)。

步驟D)：將外消旋混合物**(13)**對掌性離析為(R)-2,2-二甲基-5-(三氟甲基)噁唑啉-5-甲醯胺**(20)**之D-蘋果酸鹽**(14)**。

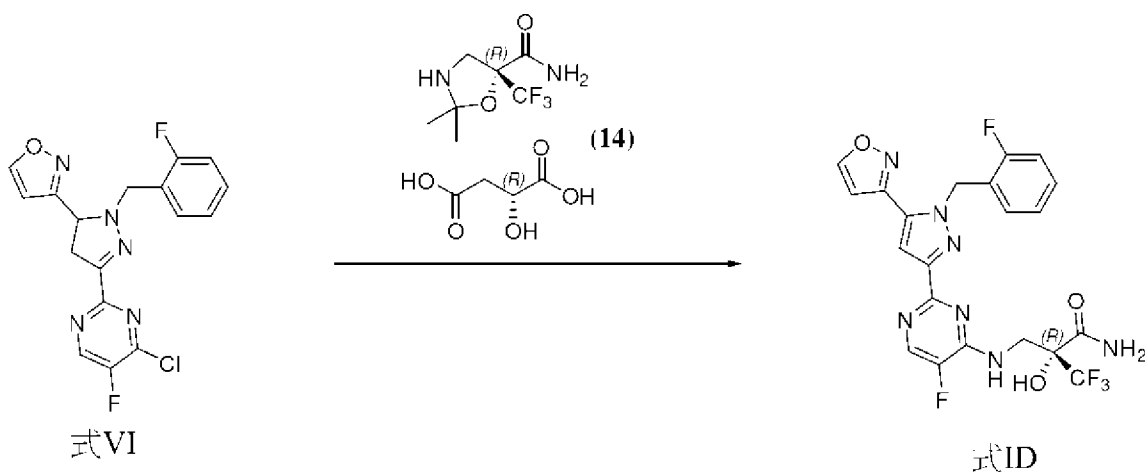


【0258】 在裝備有機械攪拌器、加料漏斗及數位溫度計之22 L圓底燒瓶中混合中間物**(13)**(外消旋)(2.0 kg, 11.6 mol, 1.0當量)及丙酮(10.0 L)。在20至25℃低速攪拌反應混合物以獲得溶液。

【0259】 將(D)-(+)-蘋果酸(1.56 kg, 11.6 mol, 1.0當量)及丙酮(30 L)分別於100 L夾套反應器中攪拌。將反應溶液加熱至33至38℃。隨後，將20%的以上中間物**(13)**於丙酮中之溶液一次性裝入100 L夾套反應器，接著裝入中間物**(14)** (0.52 g)於呈晶種形式之丙酮(20 mL)中之漿料。隨後經最少1小時將剩餘80% **(13)**於丙酮中之溶液裝入100 L夾套反應器，同時將反應溫度維持於33至38℃之間。均勻地經最少2小時將反應混合物冷

卻至28至32°C 且在28至32°C 攪拌最少12小時。在28至32°C 過濾所得漿料，且用丙酮(16.0 L)洗滌濾餅(注意：小心保證濾餅不會在過濾開始時乾燥)。隨後在30°C 真空乾燥濾餅8小時，直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之鹽**(14)**(1.53 kg，38%產率，按對掌形GC計RR:SR = 97:3)。¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ ppm 4.33 (br, s, 1H); 3.61 (br, d, J = 13.58 Hz, 1H); 3.40 - 3.47 (m, 1H); 2.76 (br, d, J = 15.87 Hz, 1H); 2.53 - 2.63 (m, 1H); 2.16 (br, s, 4H)。

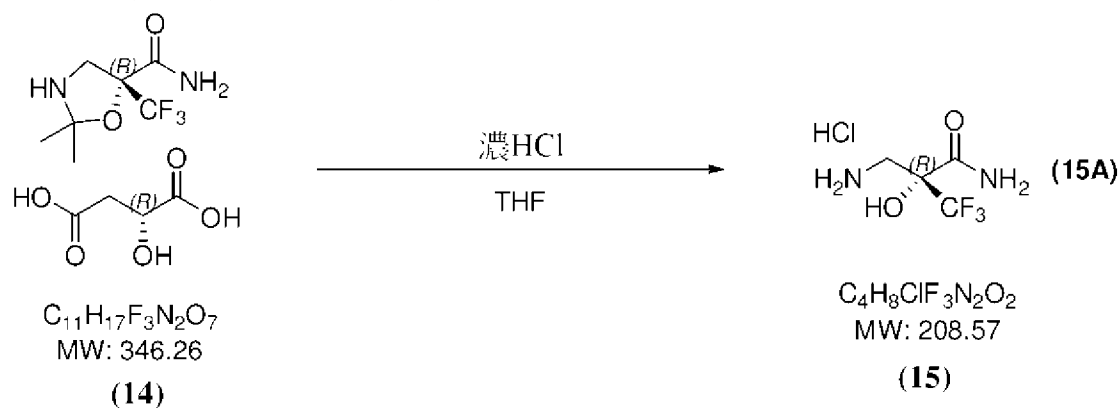
步驟E)：將式VI與蘋果酸鹽**(14)**偶合以提供(R)-3,3,3-三氟-2-(((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-2-羥基丙醯胺(式ID)。



【0260】將(D)-蘋果酸鹽**(14)** (0.81 kg，2.34莫耳，1.25當量)及水(0.98 L)裝入至30 L夾套反應容器。將反應混合物低速攪拌且將夾套加熱至65至70°C 並在此溫度保持30 min。藉由施加輕微真空移除在反應期間產生之丙酮。將反應混合物冷卻至20至40°C 並裝入式VI (0.70 kg，1.87莫耳，1.0當量)、DMSO (9.8 L)及惠寧氏鹼(0.82 L，4.71莫耳，2.5當量)。經2 h將反應混合物加熱至88至93°C，且在88至93°C 保持20 h。藉由HPLC使反應完成(式VI: 式ID 區域/區域% = 0.5)。隨後將混合物冷卻至

50至60℃。在50至60℃經15 min裝入另一部分的惠寧氏鹼(1.96 L, 11.3 莫耳, 6.0當量), 隨後裝入水(4.9 L)。在50至60℃將反應混合物攪拌15 min, 以形成晶種床。在50至60℃經30 min經由加料漏斗添加水(7.0 L), 且於50至60℃將混合物保持30 min。在50至60℃過濾所得漿料, 且用甲醇與水之預混溶液(3.5 L/3.5 L)洗滌濾餅。隨後在50℃真空乾燥濾餅16 h 直至達到恆定重量, 以得到呈灰白色固體之**式ID** (0.83 kg, 87%產率)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, *J*=2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, *J*=7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H); 6.98 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H)。

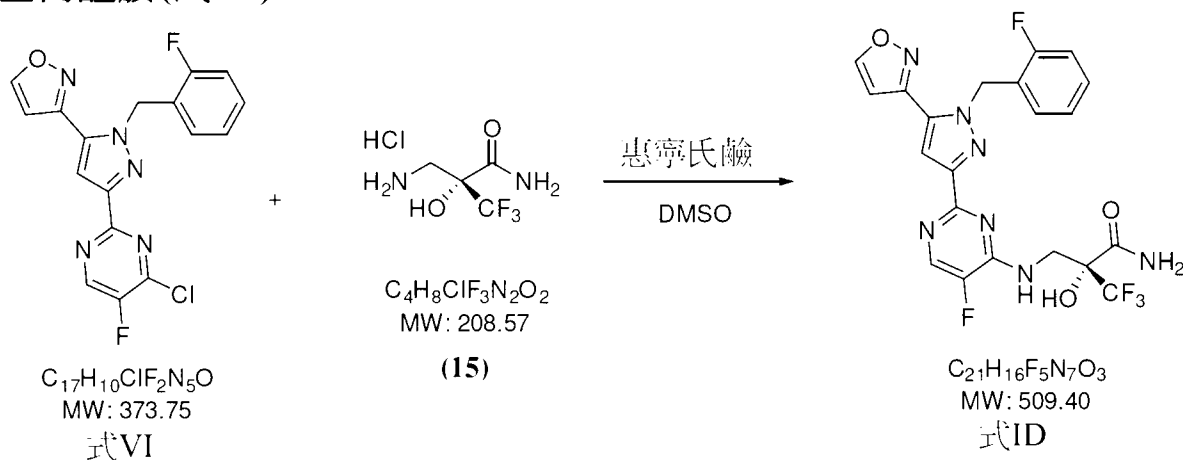
步驟F)：水解噁唑啉鹽蘋果酸鹽(14)以提供(R)-2-(胺甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(15A)之HCl鹽(15)。



【0261】 在100 L夾套反應器中攪拌蘋果酸鹽**(14)**(1.53 kg, 4.42 mol, 1.0當量)及THF (12.3 L)。在20至25℃攪拌漿料5分鐘。將濃HCl (37 wt%, 0.41 L, 4.92 mol, 1.1當量)一次性裝入至100 L夾套反應器。在20至30℃攪拌反應混合物最少1小時。經1小時將漿料冷卻至0至5℃且在0至5℃保持1小時。過濾所得漿料且用THF (3.1 L)洗滌濾餅。在45至55

℃於高真空下乾燥濕濾餅16小時，直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之HCl鹽(**15**)(0.83 kg，90%產率，按對掌形GC計R:S = 97.7:2.3)。¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ ppm 3.50 (d, *J*=13.73 Hz, 1 H); 3.67 (d, *J*=13.73 Hz, 1 H)。

大規模步驟vi)：將式VI與HCl鹽(**15**)偶合以提供(R)-3,3,3-三氟-2-(((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-2-羥基丙醯胺(式ID)。



【0262】將式VI (1.02 kg，2.73 mol，1.0當量)、鹽(**15**) (0.685 kg，3.28 mol，1.2當量)、二甲亞砜(4.1 L)及惠寧氏鹼(1.29 L，7.41 mol，2.7當量)裝入至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之30 L夾套反應容器。將反應混合物加熱至99至103℃且在99至103℃保持最少4小時。藉由HPLC方法A使反應完成(式VI:式ID 區域/區域% = 0.6)。將反應混合物冷卻至50至55℃且隨後一次性裝入甲醇(4.1 L)。在50至55℃經30分鐘將水(2.7 L)添加至反應混合物且在50至55℃攪拌反應混合物15分鐘，以形成晶種床。經30分鐘在50至55℃添加更多水(5.5 L)，且在50至55℃保持漿料30分鐘。隨後經1小時將漿料冷卻至20至25℃且在20至25℃攪拌1小時。過濾漿料，且用甲醇與水之預混溶液(10.2

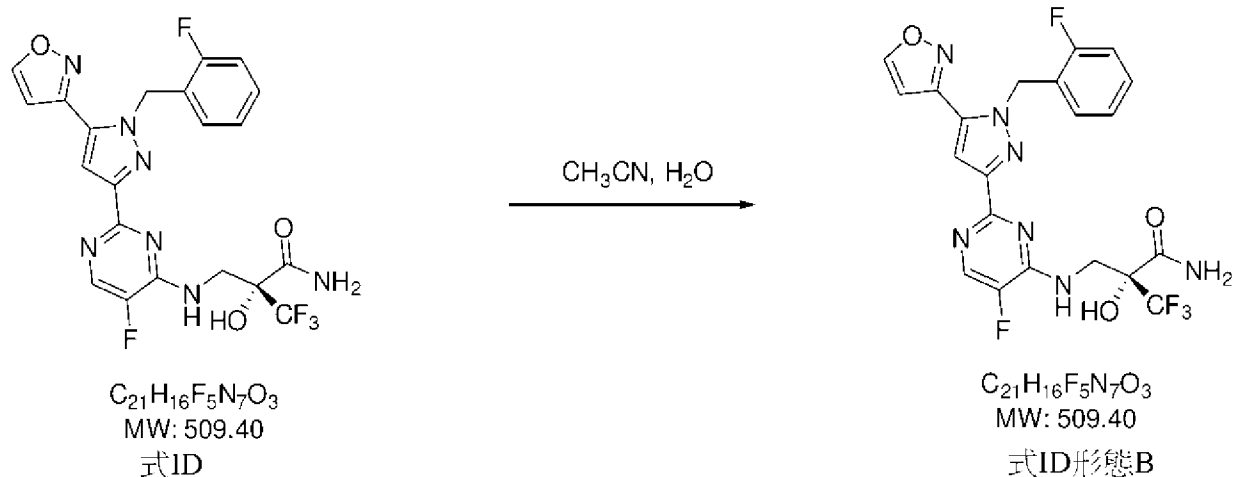
L/10.2 L)洗滌濾餅。隨後在45至55°C 真空乾燥濾餅16小時直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之**式ID**之化合物(1.29 kg，93%產率，按HPLC計100%純度，按對掌形HPLC計R:S = 99.2:0.8)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, *J*=2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, *J*=7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H); 6.98 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H)。

Kg規模步驟vi)：將**式VI**與HCl鹽(**15**)偶合以提供**(R)-3,3,3-三氟-2-(((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-2-羥基丙醯胺(式ID)**。

【0263】 將**式VI** (53.5 mol，1.0當量)、**(15)** (12.3 g，59.0 mol，1.1當量)、二甲亞砜(40.0 mL)及惠寧氏鹼(21.4 g，166 mmol，3.1當量)裝入至裝備有氮氣入口-出口、熱電偶、冷凝器及頂置式攪拌器之500 mL夾套反應容器。將反應混合物加熱至100至105°C 且在100至105°C 保持最少4小時。藉由HPLC方法A使反應完成(**式VI**: **式ID** 區域/區域% = 1.0)。將反應混合物冷卻至58至63°C 且隨後將甲醇(160 mL)一次性裝入至反應混合物。經30分鐘在58至63°C 將水(60 mL)添加至反應混合物，且在58至63°C 攪拌反應混合物15分鐘以形成晶種床。經30分鐘在58至63°C 添加更多水(140 mL)，且在58至63°C 保持漿料30分鐘。隨後經2小時將漿料冷卻至30至35°C，且在30至35°C 攪拌1小時。過濾漿料，且用甲醇與水之預混溶液(100 mL/100 mL)洗滌濾餅。隨後在70至80°C 真空乾燥濾餅16小時直至達到恆定重量，以得到呈灰白色固體之**式ID** (26.3 g，96%產率，按

HPLC計99.3%純度)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, *J*=2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, *J*=7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H); 6.98 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H)。

步驟G)：使式ID之化合物再結晶以提供式ID化合物之多晶形式B (對應於製備式ID化合物之方法中或第18個特定實施例中之步驟A")、B")、C")、D")及E"))。



【0264】 將以上獲得之**式ID** (25.7 g, 50.5 mmol)、乙腈(386 mL)及水(68 mL)裝入至1 L夾套反應容器。將反應混合物低速攪拌且加熱至70至75℃，直至大部分固體溶解為止。經由氣體分散套管(粗玻璃料)將1 L夾套反應容器中之溶液連續過濾至另一1 L夾套反應容器中。隨後將反應混合物加熱至70至75℃以獲得溶液，且經30分鐘裝入水(318 mL)，同時維持批料溫度高於65℃。在65至72℃經1小時攪拌所得漿料且經最少2小時冷卻至0至5℃，且在0至5℃保持最少1小時。過濾漿料，且用乙腈與水之預混溶液(125 mL/125 mL)洗滌濾餅。隨後在80至95℃真空乾燥濾餅最少20小時，以得到呈白色固體之**式ID，形態B** (22.7 g, 88%產率)。¹H-

NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, $J=7.02$ Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H); 6.98 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H)。

式ID化合物之結晶形態B之特徵化

【0265】 藉由XRPD分析式ID之形態B之結晶度。形態B的特徵在於XRPD圖案，如圖3A、圖3B及圖3C中所示。

【0266】 在一個實施例中，形態B的特徵在於XRPD光譜中 18.8 至 $19.1^\circ 2\theta$ 之一或多個波峰。

【0267】 在另一實施例中，形態B的特徵在於XRPD光譜中選自 8.8 、 16.4 、 17.2 、 18.8 - 19.1 、 20.1 及 21.1 - $21.6^\circ 2\theta$ 之一或多個波峰。

【0268】 在另一個實施例中，形態B的特徵在於XRPD光譜中選自以下之一或多個波峰： 8.8 、 10.6 、 12.6 - 13.0 、 14.6 、 16.4 、 17.2 、 18.8 - 19.1 、 20.1 、 21.1 - 21.6 、 24.5 、 25.3 、 27.0 - 27.5 、 28.9 、 29.8 及 $30.5^\circ 2\theta$ 。

【0269】 在一些實施例中，形態B的特徵在於實質上類似於圖3C中所展示之XRPD光譜的XRPD光譜。

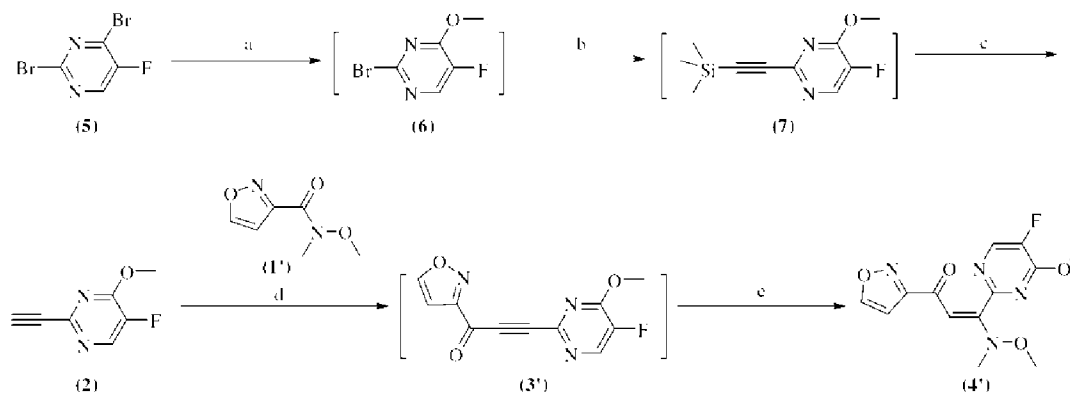
【0270】 在其他實施例中，形態B的特徵在於XRPD光譜中選自 8.9 (76.55% 紅色int)、 17.4 (57.67%)、 19.1 (100.00%)及 25.5 (52.26) $^\circ 2\theta$ 之一或多個波峰。

【0271】 在其他實施例中，形態B的特徵在於XRPD光譜中選自 7.0 (44.44% 紅色int)、 8.9 (76.55%)、 17.4 (57.67%)、 19.1 (100.00%)、 20.3

(49.78%)、21.8 (36.16%)及25.5 (52.26) °2θ之一或多個波峰。

【0272】 在其他實施例中，**形態B**的特徵在於顯示在40°C 及75%相對濕度之穩定性條件下儲存14個月時基本不變的XRPD痕跡。在彼等條件下儲存前後的**形態B**之XRPD痕跡展示於圖3B中。

實例4. 化合物(4')之大規模合成



試劑及條件：(a) NaOMe，MeOH，-15~-5°C，1 - 2 h；(b) CuI，PdCl₂(PPh₃)₂，TMS-乙炔，Et₃N，20-30°C，15-20h；(c) KF，MeOH，20-30°C，1-2h，75~84%產率(經三個步驟)；(d) n-BuLi，THF，(1')，-78°C，1-3h；(e) NH(MeO)Me.HCl，20-30°C，0.5-1 h，EA，CH₃COOH，75~84%產率(經兩個步驟)。

【0273】 2-溴-5-氟-4-甲氧基嘧啶(6)：

【0274】 在20至30°C 於N₂下將2,4-二溴-5-氟嘧啶(5) (44.9 kg，175.4 mol，1.0當量)及甲醇(199 kg)添加至反應器中。在20至30°C攪拌混合物0.5至1h，直至化合物(5)完全溶解為止，隨後冷卻至-15至-5°C (注意：化合物(5)可在低於5°C下沈澱出)。經7 h逐滴添加甲醇鈉溶液(35.0 kg，192.9 mol，1.1當量)至反應混合物，同時將內部溫度維持於-15至-10°C之間。(注意：反應係放熱的。該溫度應保持低於-10°C下以使得雙甲氧基副產物減至最少)。添加之後，進行甲醇(22.6 kg)之追加洗滌。隨後，

在-15至-5℃攪拌混合物1至2 h，直至反應完成為止(注意：該溫度應在IPC操作期間保持低於-10℃下)。藉由在-15至-5℃經10分鐘添加2M HCl溶液(10 kg)來淬滅反應混合物(注意：pH應調節至3至4)。將水(130 kg)添加至反應混合物(pH =~6)，且接著在-15至-5℃將溶液攪拌10至30 min，並接著升溫至20至30℃。真空濃縮反應溶液直至大部分甲醇餾出為止(注意：夾套溫度應保持低於30℃)。將所得殘餘物用甲基第三丁基醚(MTBE)(350 kg)萃取、沈澱、分離且移除水層。隨後用水(2 × 200 kg)將有機層洗滌兩次，直至水層之pH將為~7為止。在低於30℃下將剩餘有機層(MTBE)真空濃縮至5至6體積。添加另外的MTBE (150 kg)且接著蒸餾至5至6體積來將化合物(6)/MTBE溶液之含水量(按KF分析計)低於0.5%。(注意：保持夾套溫度低於30℃)。所得溶液直接套用於下一步驟而無需進一步純化。

【0275】 5-氟-4-甲氧基-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)嘧啶(7)：

【0276】 將三乙胺(35.2 kg，347.8 mol，1.98當量)添加至化合物(6)/MTBE溶液中，且接著在20至30℃經由鼓入氮氣來使混合溶液脫氣0.5至1 h。於N₂下將Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.32 kg，0.455 mol，0.0025當量)及碘化銅(I)(CuI) (0.17 kg，0.892 mol，0.005當量)添加至混合物，且接著攪拌30 min。經3至4 h將乙炔基三甲基矽烷(21.0 kg，213.8 mol，1.2當量)緩慢添加至反應混合物，同時將內部溫度維持於20至30℃。(注意：反應係略微放熱的。)在20至30℃攪拌混合物15至20 h，直至反應完成為止(注意：IPC控制：剩餘少於0.5%的化合物(6))。藉由在20至25℃經10分鐘添加2M HCl溶液(126 kg)來淬滅反應混合物(注意：pH應調節至1至2)。將反應溶液攪拌30 min，沈澱、分離且移除水層。且首先用水(1 × 202 kg)

洗滌有機層，接著用10% N-乙醯基-半胱胺酸溶液(1 × 258 kg)、7% NaHCO₃水溶液(1×248 kg)洗滌且最後用10% Na₂SO₄水溶液(1×178 kg)洗滌。用CUNO循環(用3M CUNO碳過濾系統)處理有機層18 h以移除鈰雜質，隨後用MTBE (150 kg)進行追加洗滌。在低於30°C下將剩餘有機層(MTBE)真空濃縮至3至4體積。且添加甲醇(280 kg)及接著在低於30°C下蒸餾至3至4體積。所得溶液直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0277】 2-乙炔基-5-氟-4-甲氧基嘧啶(2)：

【0278】 於N₂下將氟化鉀(244 g，4.2 mol，0.023當量)添加至化合物(7)/甲醇溶液，且接著在20°C至30°C攪拌混合物1至2 h，直至反應完成為止(注意：IPC控制：剩餘少於0.5%的化合物(7))。藉由在20°C至30°C經10分鐘添加水(180 kg)來淬滅反應混合物(注意：淬滅係略微放熱的)。真空濃縮反應混合物至3至5體積直至大部分甲醇餾出為止(注意：夾套溫度應保持低於30°C)。隨後將MTBE (250 kg)添加至混合物中，攪拌1 h，沈澱，分離。保持有機層且將水層用MTBE (80 kg)再萃取，沈澱、分離且丟棄水層。用水(1×100 kg)洗滌經合併之有機層，且接著真空濃縮所得有機層至3至4體積(注意：夾套溫度經保持低於30°C)。添加甲基環己烷(200 kg)及接著在低於30°C下蒸餾至3至4體積。將所得溶液冷卻至0至5°C且攪拌3 h。過濾反應漿料，且用預冷的甲基環己烷(60 kg)洗滌濾餅。在20至30°C真空乾燥經分離之濕濾餅24至48 h，得到呈灰白色固體之標題化合物(20.1 kg，83%產率，HPLC純度 = 99.8%，分析 = 97.8%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.00 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 8.22 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H)。

【0279】 (E)-3-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(異噁唑-3-基)-3-(甲氧

基(甲基)胺基)丙-2-烯-1-酮(4')：

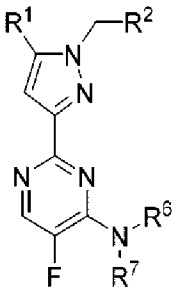
【0280】 在20至30℃於N₂下將化合物(2) (20.0 kg，128.6 mol，1.0當量)及四氫呋喃(THF，108 kg)添加至反應器(R1)中。在20至30℃攪拌混合物0.5至1h，直至化合物(2)完全溶解為止，隨後冷卻至-90至-75℃(注意：化合物(2)可在低溫下沈澱出)。經11 h將正丁基鋰於己烷中之2.5M溶液(39.0 kg，139.2 mol，1.08當量)逐滴添加至反應混合物，同時保持內部溫度低於-85℃。(注意：反應係放熱的。該溫度應保持低於-75℃，以使聚合副產物減至最少。在添加期間觀測到灰白色黏性懸浮液)。添加之後，進行THF (18 kg)之追加洗滌。隨後在-85℃攪拌混合物2 h。經3 h經由加料漏斗將N-甲氧基-N-甲基異噁唑-3-甲醯胺(5) (22.8 kg，146.0 mol，1.1當量)裝入至反應懸浮液，同時保持內部溫度低於-80℃。(注意：反應係略微放熱的，且灰白色懸浮液逐漸變為棕色懸浮液。)添加之後，進行THF (18 kg)之追加洗滌。隨後經1 h使混合物升溫至-70至-60℃，且接著在-70至-60℃攪拌1.5 h。同時將N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(3.9 kg，39.9 mol，0.3當量)、冰醋酸(8.0 kg，133.2 mol，1.03當量)及乙酸乙酯(EtOAc) (190 kg)添加至另一反應器(R2)中。在20至30℃攪拌反應混合物0.5至1 h以獲得溶液且冷卻至0至5℃，並接著在0至5℃攪拌0.5至6 h。經10至60 min將反應混合物自R1轉移至R2中之劇烈攪拌的酸性溶液中，同時維持內部溫度低於10℃。在轉移之後，進行EtOAc (92 kg)之追加洗滌，以沖洗R1併合併成R2。隨後將7%碳酸氫鈉溶液(120 kg)添加至R2中之反應混合物，且使混合物升溫至20至30℃，並接著在20至30℃攪拌0.5至1 h。(注意：藉由將反應混合物淬滅成乙腈/水來監測反應並報告IPC)。分離兩層且丟棄水層。將有機層用10%硫酸鈉溶液(2×130 kg)洗滌

兩次，並接著經矽藻土過濾，接著進行EtOAc (57 kg)之追加洗滌。將經合併之濾液真空濃縮至3至4的體積(注意：夾套溫度應保持低於40°C)。添加甲醇(170 kg)並接著在低於40°C下蒸餾至3至5的體積。使所得溶液升溫至60至70°C並攪拌0.5至1 h，且接著經8至9 h逐漸冷卻至0至5°C。在0至5°C將反應漿料再攪拌5至8 h，並接著過濾，用預冷甲醇沖洗濾餅。在30°C至40°C真空乾燥經分離之濕濾餅24至48 h，得到呈灰白色固體之標題化合物(28.95 kg，73%產率，HPLC純度 = 99.5%，分析= 98.7%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.03 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.55 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

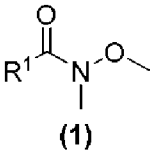
一種製備式IV化合物之方法，



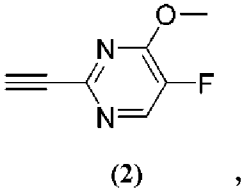
式IV，

其包含以下步驟：

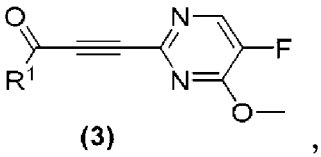
i) 使式(1)之醯胺：



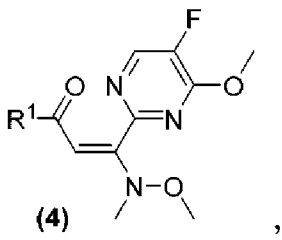
與式(2)之嘧啶化合物：



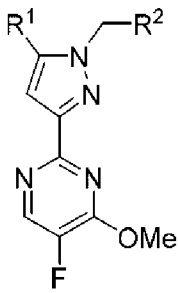
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4)化合物：

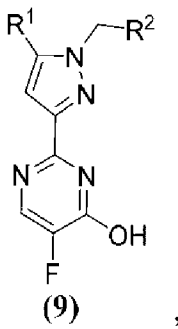


iii) 用式 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 之肼或其鹽，視情況在鹼之存在下，縮合該式(4)化合物，以形成式II化合物，

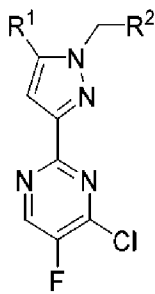


式II，

iv) 對該式II化合物去甲基化以形成式(9)之醇化合物：



v) 用磷醯氯且視情況在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中氯化該式(9)之醇化合物，以形成式III化合物：



式III，及

vi) 使式(10)之胺化合物：



(10)

視情況在鹼之存在下與該式III化合物反應，得到該式IV化合物，其中：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個選自由N、S或O組成之群的環原子；

R²為苯基或6員雜芳基，其視情況經R⁵之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子，
各R⁵獨立地為甲基、甲氧基或鹵素

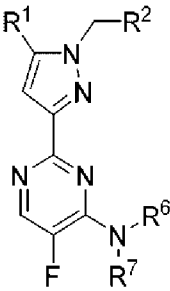
R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基或鹵素。

【請求項2】

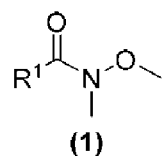
一種製備式IV化合物之方法，



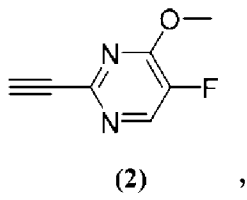
式IV，

其包含以下步驟：

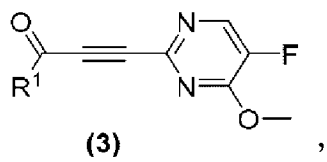
i) 使式(1)之醯胺：



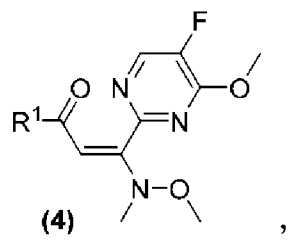
與式(2)之嘧啶化合物：



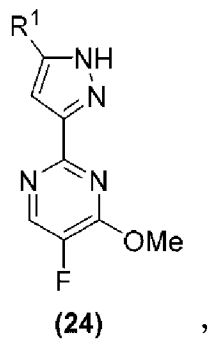
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合，以在用酸淬滅之後形成式(3)之中間物：



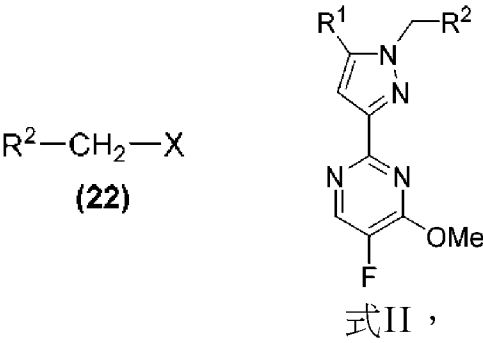
ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4)化合物：



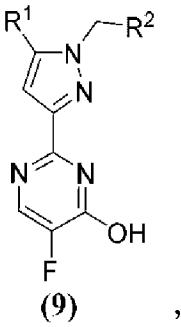
iiia) 用肼縮合該式(4)化合物，以形成式(24)之化合物：



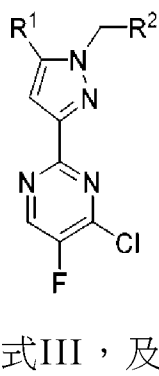
iiib) 用式(22)之烷化劑烷化式(24)之中間物以提供式II化合物：



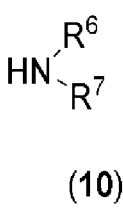
iv) 對該式II化合物去甲基化以形成式(9)之醇化合物：



v) 用磷醯氯氯化該式(9)之醇化合物以形成式III化合物：



vi) 使式(10)之胺化合物：



視情況在鹼之存在下與該式III化合物反應，得到該式IV化合物，其中：

R¹為苯基或5員至6員雜芳環；視情況經至多三個獨立地選自由鹵素或甲基組成之群之個例取代；其中該5員或6員雜芳環含有至多3個

選自由N、S或O組成之群的環原子；

R^2 為苯基或6員雜芳基，其視情況經 R^5 之至多三個個例取代；其中該6員雜芳環含有至多2個氮環原子；

各 R^5 獨立地為甲基、甲氧基或鹵素；

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯之離去基；

R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-4} 烷基；

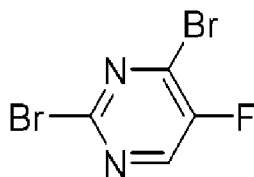
R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-4} 烷基；及

各 R^8 獨立地為-OH、 C_{1-3} 鹵烷基或鹵素。

【請求項3】

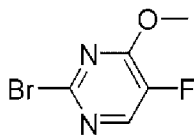
如請求項1或2之方法，其中該式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

a) 使式(5)之二溴嘧啶化合物：



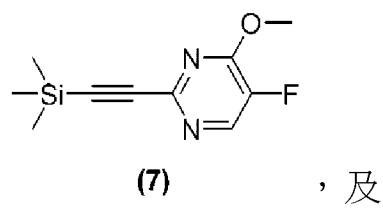
(5)

與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之溴嘧啶化合物：

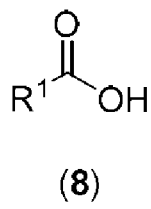


(6) ,

b) 在鹼及Pd催化劑之存在下，及視情況在Cu(I)催化劑之存在下，使該式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中偶合，以形成式(7)化合物：



c) 將該式(7)化合物去矽烷化，以形成該式(2)之嘧啶化合物；及/或
其中該式(1)化合物係藉由以下製備：使式(8)之羧酸



在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二
甲基脛胺或其鹽反應，以形成該式(1)之醯胺。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中：

R^1 為5員雜芳環；

R^2 為視情況經 R^5 之至多兩個個例取代之苯基；或

R^2 為視情況經 R^5 之至多兩個個例取代之6員雜芳基；且其中該6員雜
芳環含有至多2個氮環原子；

各 R^5 獨立地為甲基或鹵素；

R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基；及

R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中：

R^1 為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員
雜芳環；

R^2 為苯基，視情況經 R^5 之一個或兩個個例取代；

各R⁵為氟；

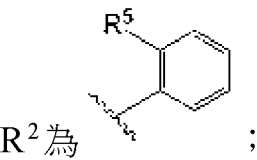
R⁶為氫；

R⁷為經R⁸之3個個例取代之C₁₋₂烷基且各R⁸獨立地為-OH或三氟甲基。

【請求項6】

如請求項4之方法，其中：

R¹為含有至多2個選自由N及O組成之群的環雜原子的未經取代之5員雜芳環；



各R⁵為氟；

R⁶為氫；

R⁷為經R⁸之3個個例取代之C₁₋₂烷基且各R⁸獨立地為-OH或三氟甲基。

【請求項7】

如請求項4之方法，其中：

- i) 步驟i)中之該鹼為正丁基鋰；及/或
- ii) 該方法包含使該式(1)之醯胺與該式(2)之嘧啶化合物之反應產物與包含*N,O*-二甲基羥胺或其鹽及酸的溶液接觸，以形成該式(4)化合物。

【請求項8】

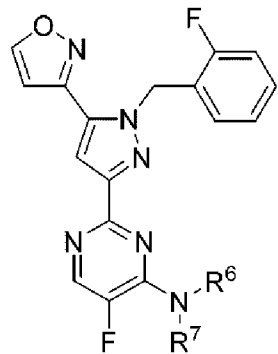
如請求項7之方法，其中該溶液包含*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽；且該酸為酸的水溶液。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該酸為鹽酸或冰醋酸。

【請求項10】

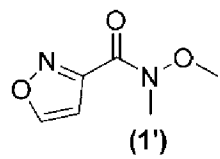
一種製備式VII化合物之方法，



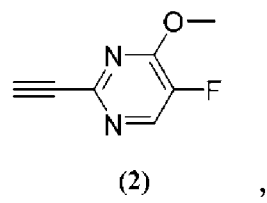
式VII，

其包含以下步驟：

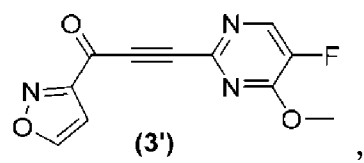
i) 使式(1')之醯胺：



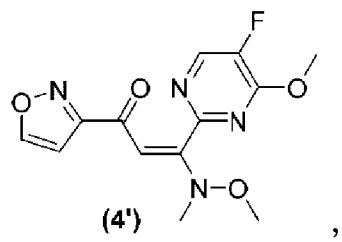
與式(2)之嘧啶化合物：

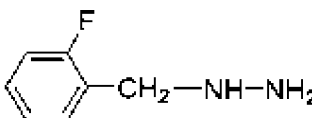


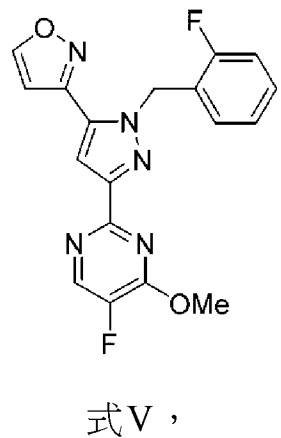
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



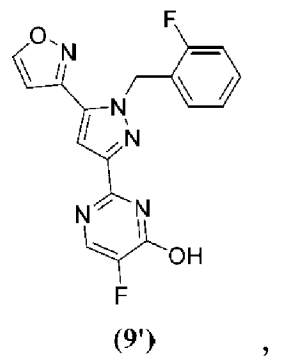
ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脛胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4')化合物：



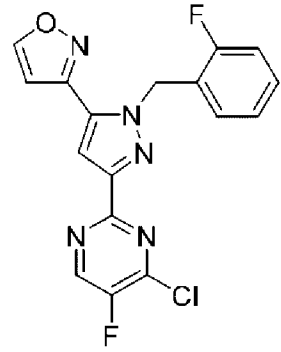
iii) 用式  之肼或其鹽，視情況在鹼之存在下，縮合該式(4')化合物，以形成式V化合物：



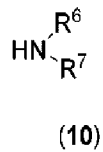
iv) 對該式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v) 用磷醯氯氯化該式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



vi) 使式(10)之胺化合物：



視情況在鹼之存在下與該式VI化合物反應，得到該式VII化合物，其中：

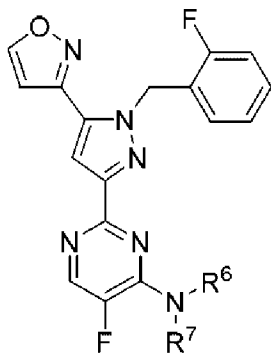
R⁶為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；

R⁷為氫或經R⁸之0至3個個例取代之C₁₋₄烷基；及

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₃鹵烷基或鹵素。

【請求項11】

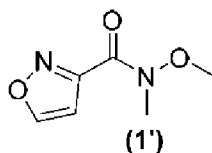
一種製備式VII化合物之方法，



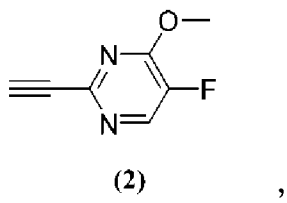
式VII，

其包含以下步驟：

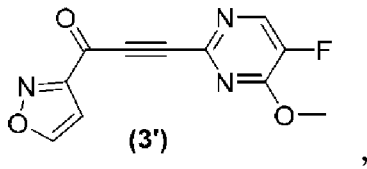
i) 使式(1')之醯胺：



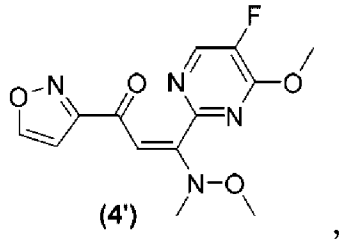
與式(2)之嘧啶化合物：



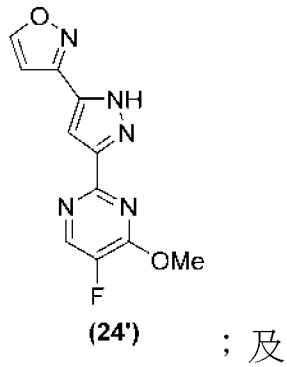
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



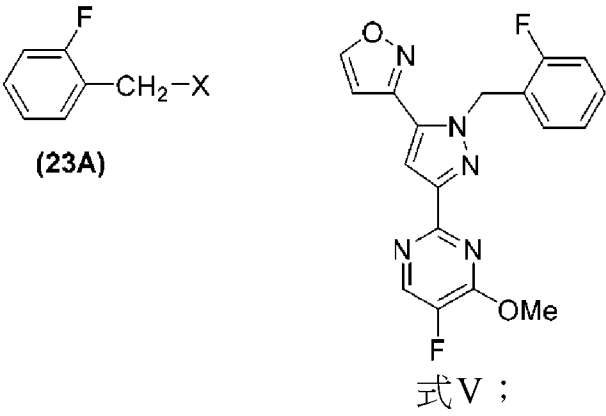
ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4')化合物：



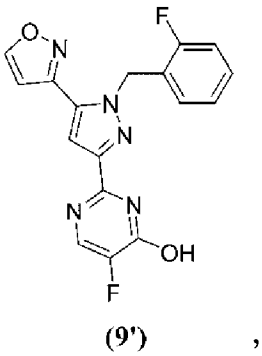
iiia) 用肼縮合該式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



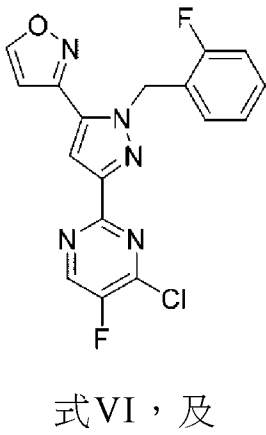
iiib) 用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



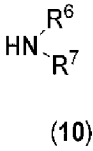
iv) 對該式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v) 用磷醯氯氯化該式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



vi) 使式(10)之胺化合物：



視情況在鹼之存在下與該式VI化合物反應，得到該式VII化合物，其中：

X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯之離去基；

R^6 為氫或經 R^8 之 0 至 3 個個例取代之 C_{1-4} 烷基；

R^7 為氫或經 R^8 之 0 至 3 個個例取代之 C_{1-4} 烷基；及

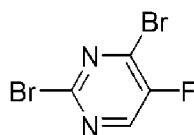
各 R^8 獨立地為 $-OH$ 、 C_{1-3} 鹵烷基或鹵素。

【請求項12】

如請求項10或11之方法，其中：

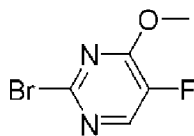
i) 該式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

a) 使式(5)之二溴嘧啶化合物：



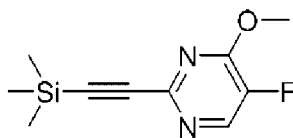
(5)

與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之溴嘧啶化合物：



(6) ,

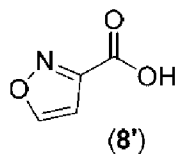
b) 在鹼及Pd催化劑之存在下，視情況在Cu(I)催化劑之存在下，使該式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中偶合，以形成式(7)之化合物：



(7) , 及

c) 將該式(7)之化合物去矽烷化，以形成該式(2)之嘧啶化合物；及/或

ii) 其中該式(1')化合物係藉由以下製備：使式(8')之羧酸：



在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二甲基脣胺或其鹽反應，以形成該式(1')之醯胺。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中：

R^6 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基；及

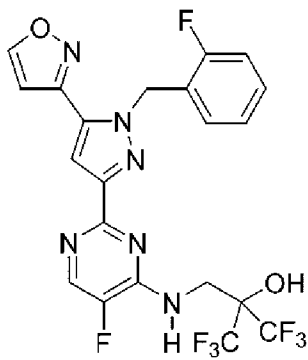
R^7 為氫或經 R^8 之0至3個個例取代之 C_{1-2} 烷基。

【請求項14】

如請求項12之方法，其中 R^6 為氫； R^7 為經 R^8 之3個個列取代之 C_{1-2} 烷基；且各 R^8 獨立地為-OH或三氟甲基。

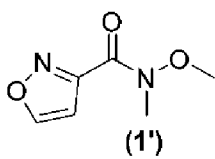
【請求項15】

一種製備式IA化合物之方法，

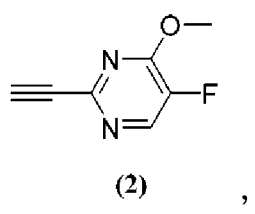


其包含以下步驟：

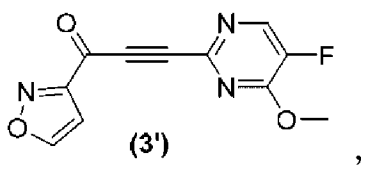
i) 使式(1')之醯胺：



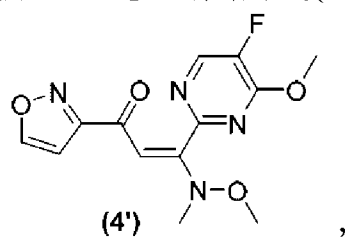
與式(2)之嘧啶化合物：



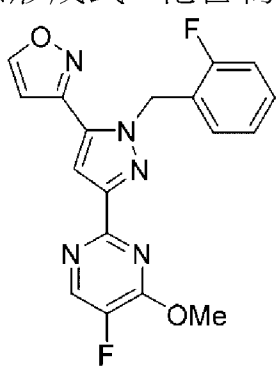
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基脃胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4')化合物：

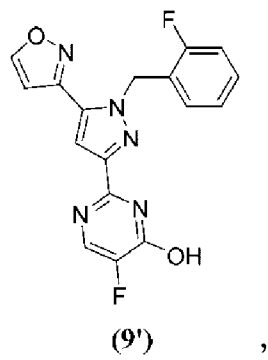


iii) 用式 Fc1ccccc1CCN=NN 之肼或其鹽，視情況在鹼之存在下，縮合該式(4')化合物，以形成式V化合物：

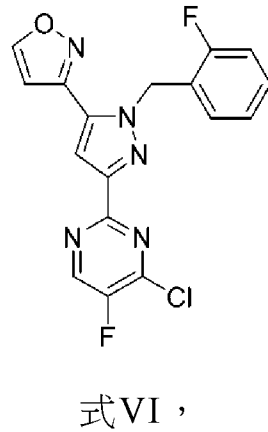


式V，

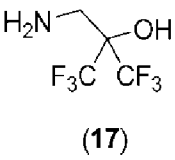
iv) 對該式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v) 用磷醯氯氯化該式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



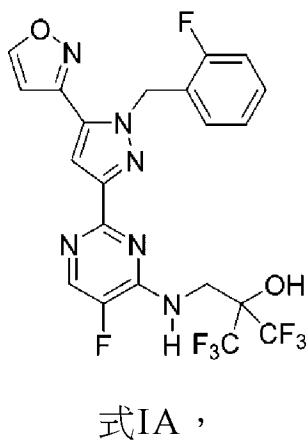
vi) 使式(17)之胺：



視情況在鹼之存在下與該式VI化合物反應，得到式IA化合物。

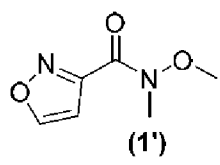
【請求項16】

一種製備式IA化合物之方法，

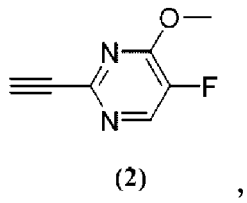


其包含以下步驟：

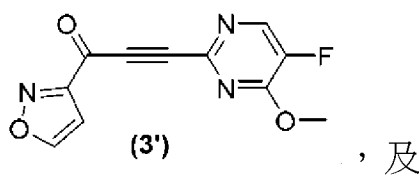
i) 使式(1')之醯胺：



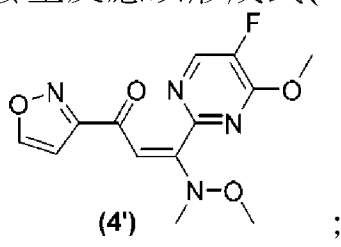
與式(2)之嘧啶化合物：



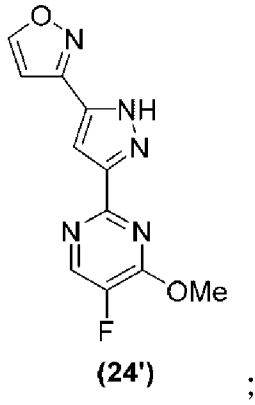
在鹼之存在下於非質子性有機溶劑中偶合以在用酸淬滅之後形成式(3')之中間物：



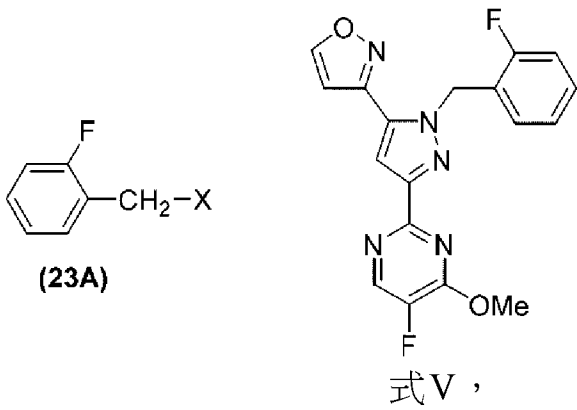
ii) 在>5之pH下，視情況在存在添加之*N,O*-二甲基羥胺或其鹽的情況下，允許混合物發生反應以形成式(4')化合物：



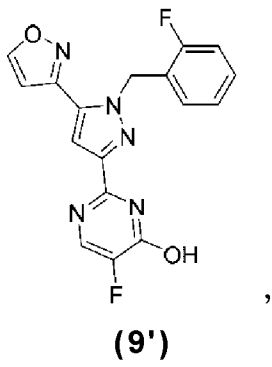
iiia) 用肼縮合該式(4')之化合物，以形成式(24')之化合物：



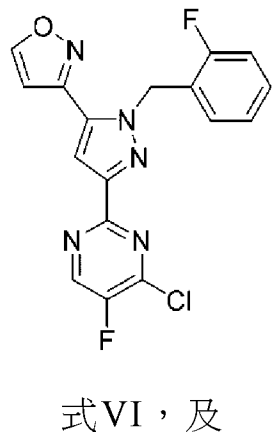
iiib) 用式(23A)之烷化劑烷化式(24')之中間物以提供式V化合物：



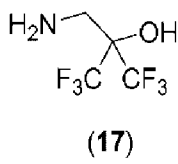
iv) 對該式V化合物去甲基化以形成式(9')之醇化合物：



v) 用磷醯氯氯化該式(9')之醇化合物以形成式VI化合物：



vi) 使式(17)之胺：



視情況在鹼之存在下與該式VIA化合物反應，得到該式IA化合物，其中X為選自-Br、-I、-Cl、-F及磺酸酯之離去基。

【請求項17】

如請求項15或16之方法，其中：

該方法進一步包含使該式IA化合物於甲醇與水之混合物中再結晶。

【請求項18】

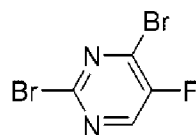
如請求項17之方法，其中該再結晶包含以下步驟：A')在30°C與65°C之溫度將該式IA化合物溶解於甲醇中以獲得該式IA化合物之甲醇溶液；B')過濾來自步驟A')之該式IA化合物之該甲醇溶液，以形成經過濾之該式IA化合物之甲醇溶液；C')在50°C與60°C之溫度將水添加至該經過濾之該式IA化合物之甲醇溶液，得到漿料；D')冷卻步驟C')之該漿料，得到經再結晶之式IA化合物；及E')過濾及乾燥該經再結晶之式IA化合物。

【請求項19】

如請求項17之方法，其中：

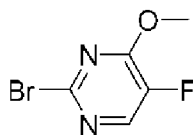
i) 該式(2)化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：

a) 使式(5)之二溴嘧啶化合物：



(5)

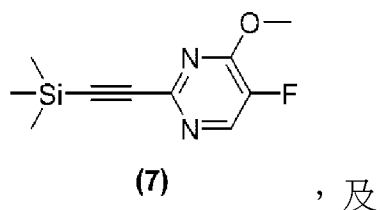
與鹼在甲醇中反應或與甲醇鹽在非質子性溶劑中反應以形成式(6)之溴嘧啶化合物：



(6) ,

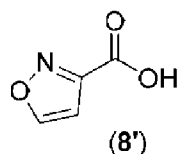
b) 在鹼及Pd催化劑之存在下，視情況在Cu(I)催化劑之存在下，使該式(6)之溴嘧啶化合物與乙炔基三甲基矽烷在非質子性有機溶劑中偶合，

以形成式(7)化合物：



c) 將該式(7)化合物去矽烷化，以形成該式(2)之嘧啶化合物；及/或

ii) 該式(1')化合物係藉由以下製備：使式(8')之羧酸：



在鹼之存在下與乙二醯氯或等效醯胺偶合試劑反應，接著與*N,O*-二甲基脛胺或其鹽反應，以形成該式(1')之醯胺。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中：

i) 步驟i)中之該鹼為正丁基鋰；及/或

ii) 該方法包含使該式(1')之醯胺與該式(2)之嘧啶化合物之間的反應的反應產物與包含*N,O*-二甲基脛胺或其鹽及酸的溶液接觸，以形成該式(4')之化合物。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該溶液包含*N,O*-二甲基脛胺鹽酸鹽；且該酸為酸的水溶液。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該酸為鹽酸或冰醋酸。

【請求項23】

如請求項2、11及16中任一項之方法，其中X為-Br。

【請求項24】

如請求項2、11及16中任一項之方法，其中步驟ii)中該鹽為HCl鹽。

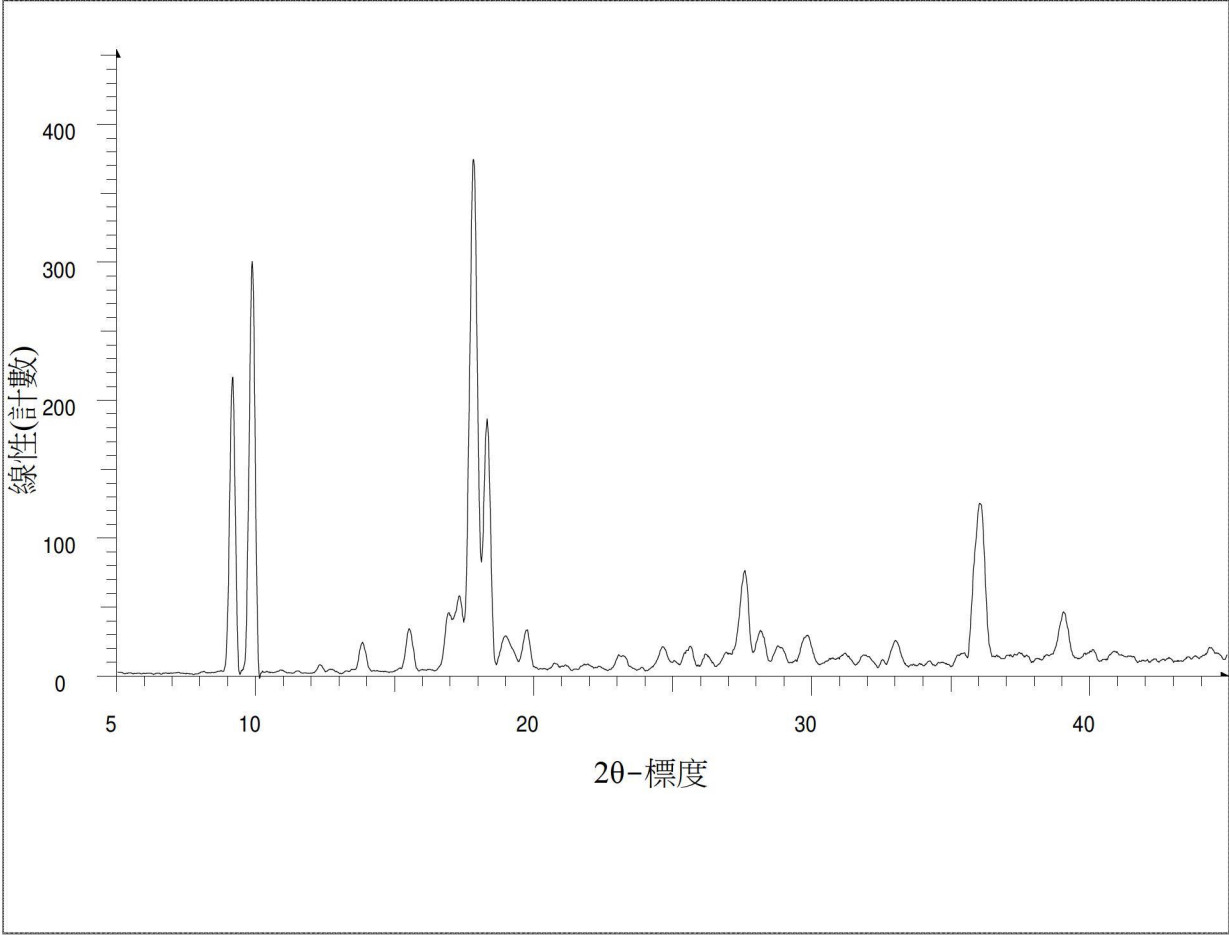
【請求項25】

如請求項2、11及16中任一項之方法，其中步驟iiia)中該肼為水合肼。

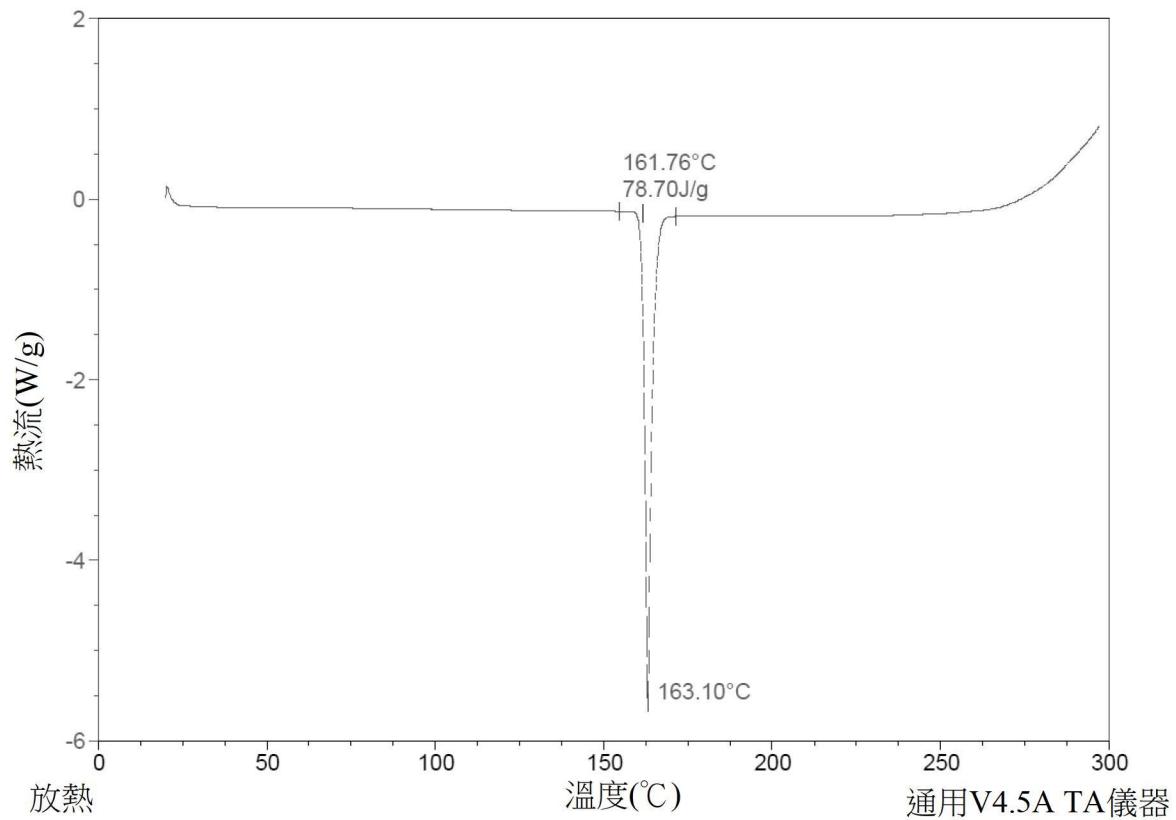
【請求項26】

如請求項2、11及16中任一項之方法，其中X為選自甲磺酸酯、甲苯磺酸酯及三氟甲磺酸酯之磺酸酯。

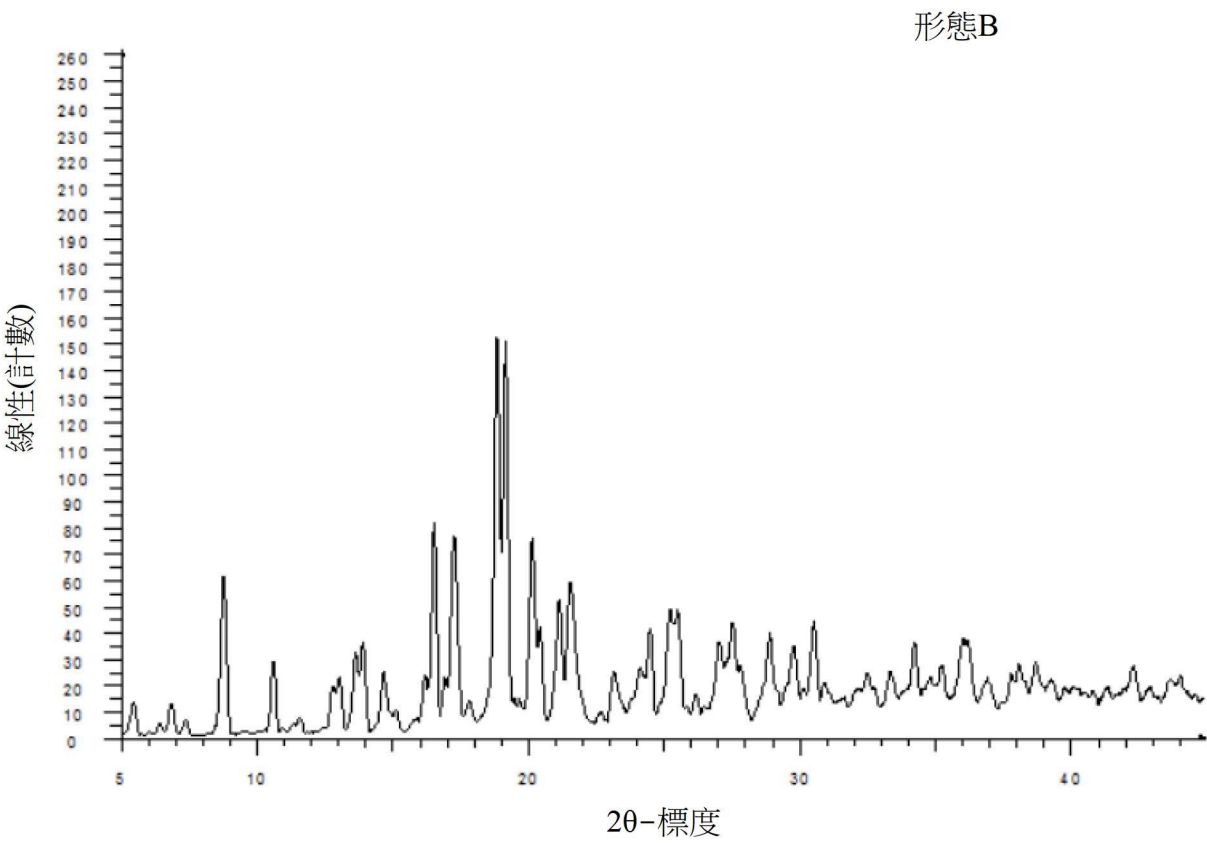
【發明圖式】



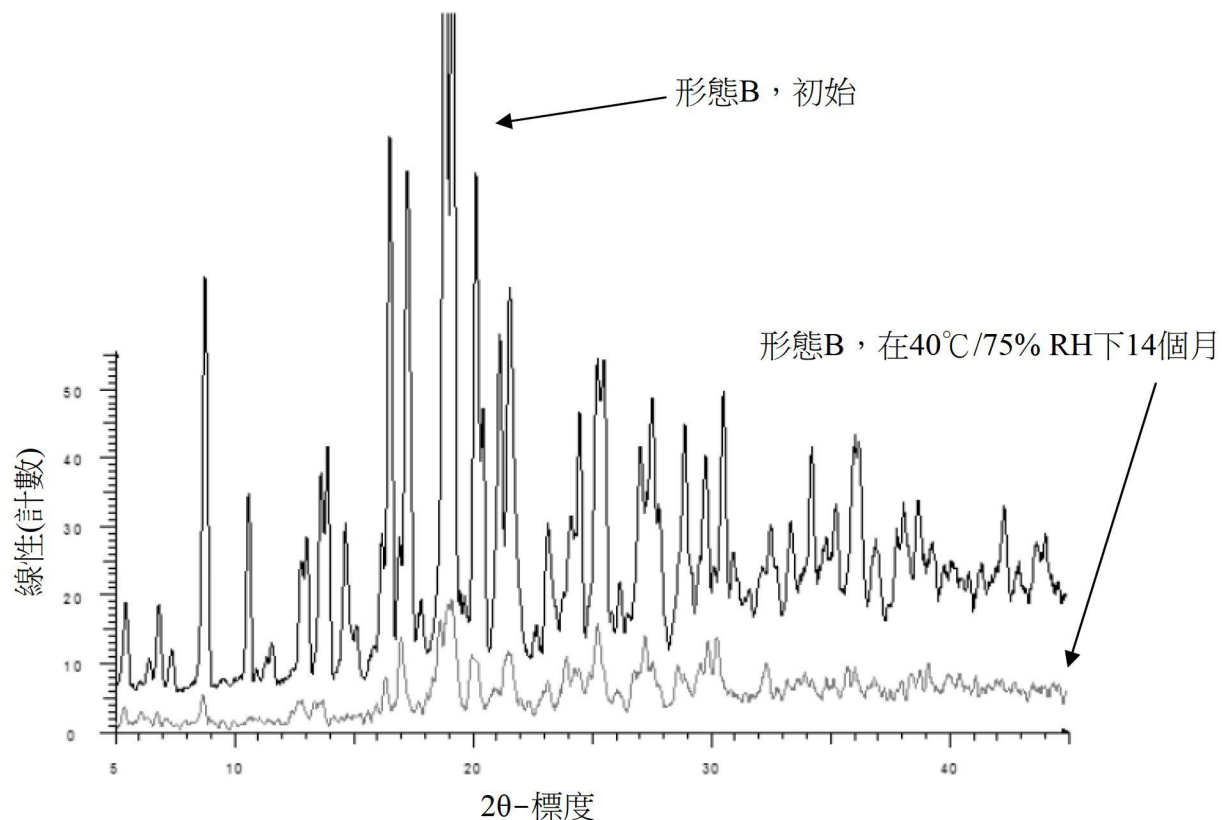
【圖1】



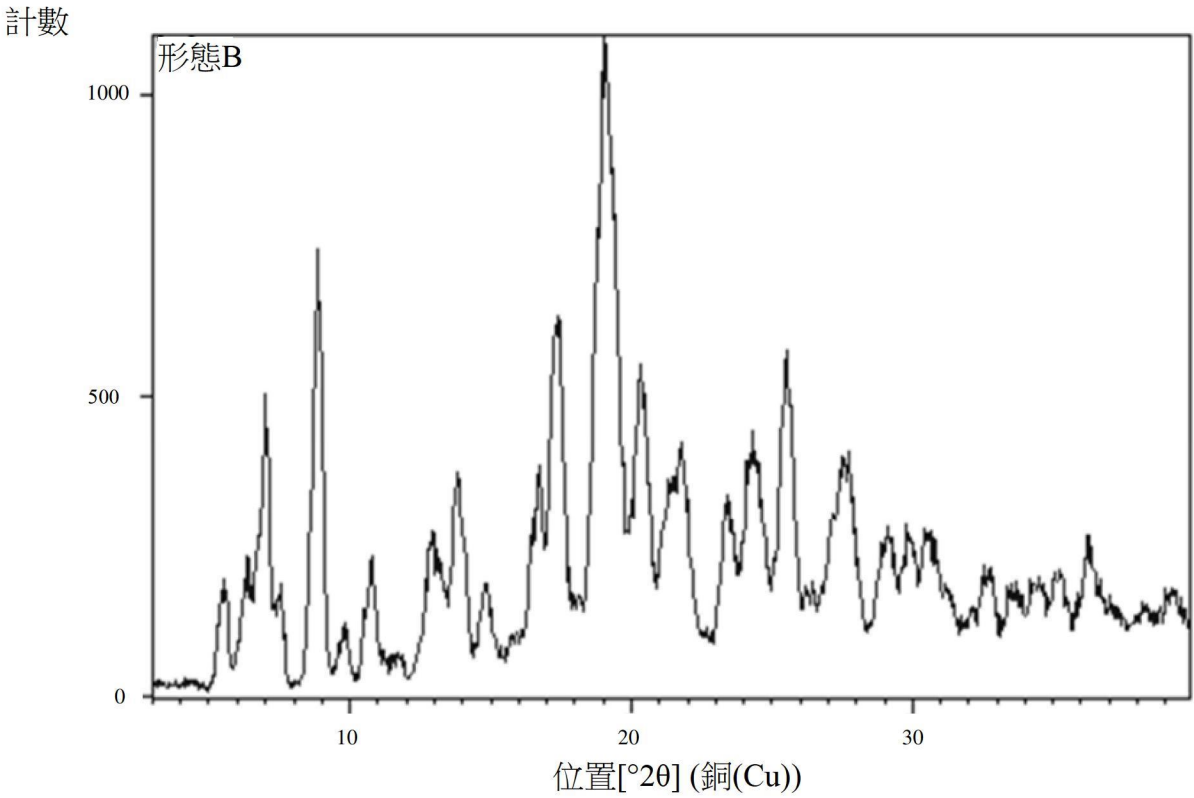
【圖2】



【圖3A】



【圖3B】



【圖3C】