



(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 I880924 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：109112263

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D213/61 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D471/18 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/11 美國

62/832,614

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

比利時

(72)發明人：庫尼瑞 尼可拉斯 CUNIERE, NICOLAS (FR)；范 瑜 FAN, YU (US)；克羅圖欽
瑟蓋 KOLOTUCHIN, SERGEI (US)；莫克吉 蘇布哈 MUKHERJEE, SUBHA
(IN)；西蒙斯 艾瑞克 M SIMMONS, ERIC M. (US)；辛格 阿馬爾吉特 SINGH,
AMARJIT (US)；魏 依柔 WEI, CAROLYN S. (US)；肖毅 XIAO, YI (CN)；袁常
夏 YUAN, CHANGXIA (CN)；鄭 斌 ZHENG, BIN (US)；瓦格斯楚 賽蒙 亞伯
特 WAGSCHAL, SIMON ALBERT (FR)；布羅吉尼 迪亞哥 佛南多 多明尼克
BROGGINI, DIEGO FERNANDO DOMENICO (CH)；高 維支忠 CAO, DUY CHI
TRUNG (VN)；切爾尼琴科 柯斯蒂安廷 CHERNICHENKO, KOSTIANTYN
(FI)；里瑪麗 塞巴斯丁 法蘭寇斯 伊曼紐 LEMAIRE, SEBASTIEN FRANCOIS
EMMANUEL (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201613923A

WO 2018/133793A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 105 頁

(54)名稱

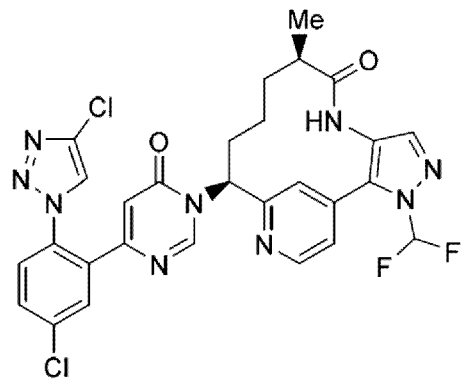
製備(6R,10S)-10-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1(6H)-嘧啶基}-1-(二氟甲基)-6-
甲基-1,4,7,8,9,10-六氫-11,15-(亞甲橋基)吡唑并[4,3-B][1,7]二氮雜環十四炔-5(6H)-酮之新穎合成選項

(57)摘要

本發明提供用於製備化合物(I)之合成中之關鍵中間物的高效方法，該等方法可廣泛應用且可提供具有各種取代基之所選組分。

Highly efficient methods are provided for preparing key intermediates in the synthesis of Compound (I), which are broadly applicable and can provide selected components having a variety of substituents groups.

特徵化學式：



(I)



公告本

I880924

【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備(6R,10S)-10-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1(6H)-嘓啶基}-1-(二氟甲基)-6-甲基-1,4,7,8,9,10-六氫-11,15-(亞甲橋基)吡啶并[4,3-B][1,7]二氮雜環十四炔-5(6H)-酮之新穎合成選項

【英文發明名稱】

NOVEL SYNTHETIC OPTIONS TOWARDS THE MANUFACTURE OF (6R,10S)-10-{4-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)PHENYL]-6-OXO-1(6H)-PYRIMIDINYL}-1-(DIFLUOROMETHYL)-6-METHYL-1,4,7,8,9,10-HEXAHYDRO-11,15-(METHENO)PYRAZOLO[4,3-B][1,7]DIAZACYCLOTETRADECIN-5(6H)-ONE

【中文】

本發明提供用於製備化合物(I)之合成中之關鍵中間物的高效方法，該等方法可廣泛應用且可提供具有各種取代基之所選組分。

【英文】

Highly efficient methods are provided for preparing key intermediates in the synthesis of Compound (I), which are broadly applicable and can provide selected components having a variety of substituents groups.

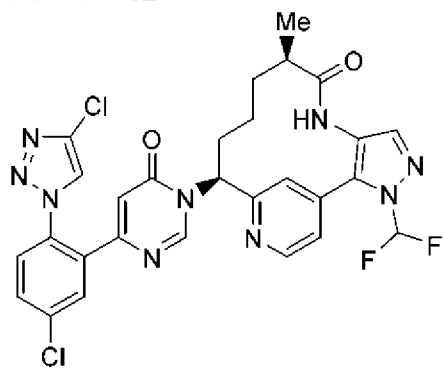
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備(6R,10S)-10-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1(6H)-嘓啶基}-1-(二氟甲基)-6-甲基-1,4,7,8,9,10-六氫-11,15-(亞甲橋基)吡啶并[4,3-B][1,7]二氮雜環十四炔-5(6H)-酮之新穎合成選項

【英文發明名稱】

NOVEL SYNTHETIC OPTIONS TOWARDS THE MANUFACTURE OF (6R,10S)-10-{4-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)PHENYL]-6-OXO-1(6H)-PYRIMIDINYL}-1-(DIFLUOROMETHYL)-6-METHYL-1,4,7,8,9,10-HEXAHYDRO-11,15-(METHENO)PYRAZOLO[4,3-B][1,7]DIAZACYCLOTETRADECIN-5(6H)-ONE

【技術領域】

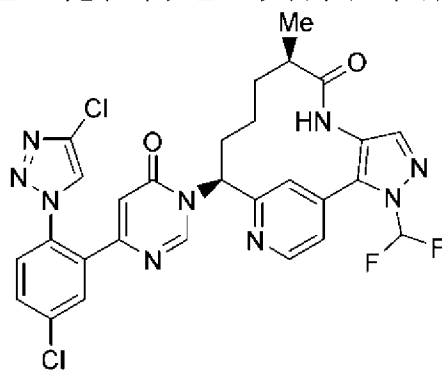
【0001】 本發明大體係關於用於製備(6R,10S)-10-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1(6H)-嘓啶基}-1-(二氟甲基)-6-甲基-1,4,7,8,9,10-六氫-11,15-(亞甲橋基)吡啶并[4,3-b][1,7]二氮雜環十四炔-5(6H)-酮之若干改良之方法，製備物係用於治療血栓性病徵之FXIa抑制劑，該等病徵包括靜脈血栓症及深靜脈血栓症。

【先前技術】

【0002】 因子XIa係參與調節血液凝聚之血漿絲胺酸蛋白酶，其藉由使組織因子(TF)與因子VII (FVII)結合以生成因子VIIa (FVIIa)而在體內生成。所得TF:FVIIa錯合物活化因子IX (FIX)及因子X (FX)，該等因子導致因子Xa (FXa)之生成。生成之FXa催化凝血酶原轉換為少量凝血酶，隨後藉由組織因子路徑抑制劑(TFPI)關閉此路徑。隨後經由藉由催化量之

凝血酶反饋活化因子V、VIII及XI進一步發展凝血過程。(Gailani, D.等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007))。所致凝血酶之釋放使血纖維蛋白原轉化為纖維蛋白，纖維蛋白聚合以形成血凝塊之結構框架，且活化血小板，血小板係凝血之關鍵細胞組分(Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。因此，因子XIa在發展此擴增環中發揮關鍵作用，且因此係抗血栓療法之誘人目標。

【0003】 美國專利第9,453,018號揭示作為因子XIa抑制劑之大環化合物適用於治療血栓性病徵。化合物之一具有以下結構：



化合物(I)

【0004】 美國專利揭示用於製備大環化合物之多步驟合成方法。此方法包括使含吡啶之大環與嘧啶醇偶合以形成化合物(I)。揭示之方法亦包括閉環複分解方法，其使用諸如格拉布斯(II) (Grubbs (II))之催化劑。

【0005】 美國專利第9,453,018號中揭示之多步驟合成難以適應大規模合成，諸如實驗工廠或製造規模之生產。一個困難係格拉布斯(II)試劑因其高成本而無法輕易適應商業規模合成。此外，需要不斷發現提供較高產率之方法，從而改良生產經濟且/或減少浪費。較佳地，新方法應採用較低廉之起始材料。

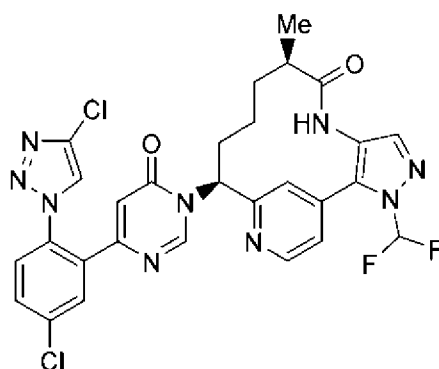
【0006】 相較於通常藉由實驗室規模方法製備，需要適用於製備更大量之化合物(I)的方法。相較於先前揭示之方法，亦需要提供更高化合

物(I)產率之方法。

【0007】 本發明係針對此等方法之一者或二者，以及其他重要態樣。

【發明內容】

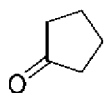
【0008】 在一個態樣中，本發明提供一種用於製備化合物(I)之方法：



(I)

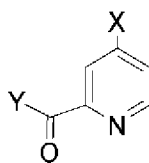
其包含以下步驟：

1)使如下結構之化合物1



化合物1

與下式化合物2



化合物2

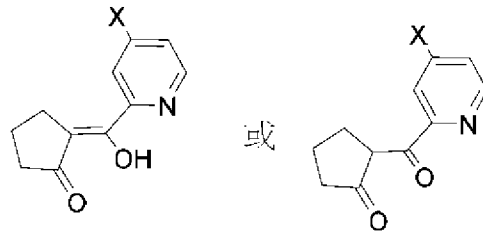
其中

X選自Cl、Br及I；

Y選自OR⁹、NHOC₁₋₃烷基、Cl、Br及I；且

R⁹選自C₁₋₃烷基、C₁₋₃羥烷基、經取代之苯基及經取代之苄基；在合

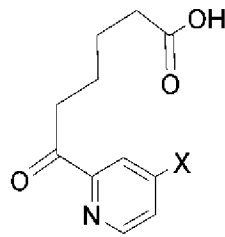
適溶劑中反應以生成下式化合物3a或3b



化合物3a

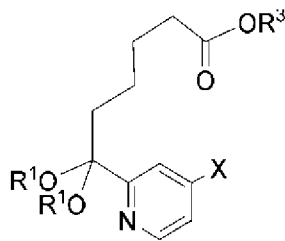
化合物3b；

2)在酸之存在下，將化合物3a或3b轉化為下式化合物4



化合物4

3)隨後在醇溶劑中使化合物4與原甲酸三烷基酯反應以生成下式化合物5



化合物5

其中

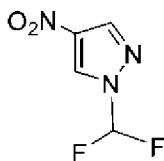
R^1 係 C_{1-6} 烷基；

且 $R^{3'}$ 選自 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之苯基及苄基；

4)其在鹼性條件下酯水解或當 $R^{3'}$ 係經取代之苄基時，進行氫解形成下式化合物6

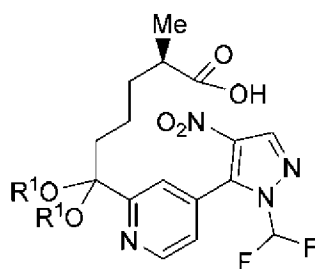
其中 R^1 及 X 係如上文定義；

8)隨後在金屬催化劑之存在下使化合物7與如下結構之化合物8反應



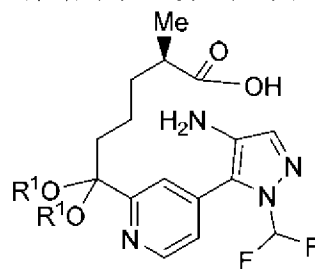
化合物8

以生成化合物9



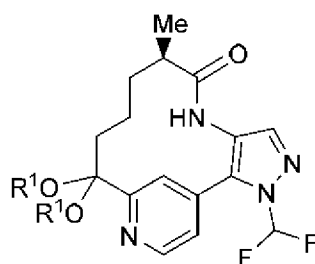
化合物9

9)還原化合物9中之硝基，形成下式化合物10



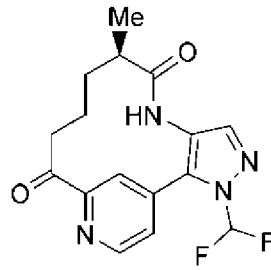
化合物10

10)使用合適偶合劑使化合物10環化以生成化合物11



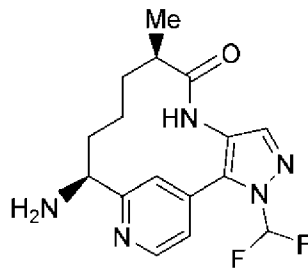
化合物11

11)在酸之存在下，使酮官能基去遮蔽以生成化合物12



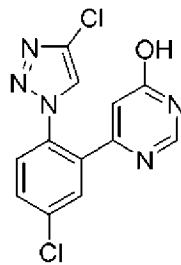
化合物12

12a)在還原劑之存在下，使用氨等效物或12b)在胺源、不同再循環系統及輔因子之存在下，使用轉胺酶還原化合物12以生成化合物13中存在之胺立體對稱中心



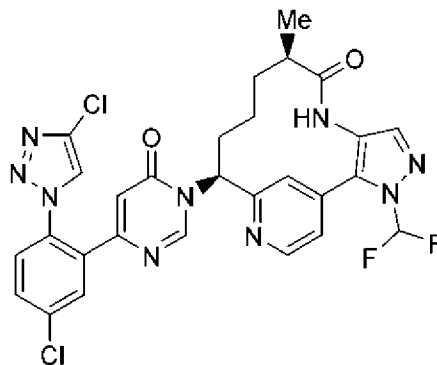
化合物13

13)其隨後與如下結構之化合物14偶合



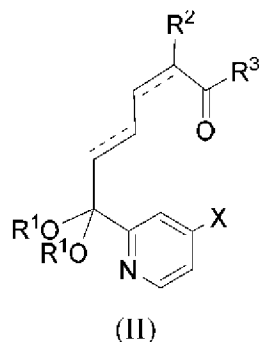
化合物14

以生成化合物(I)：



化合物(I)。

【0009】 在又另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



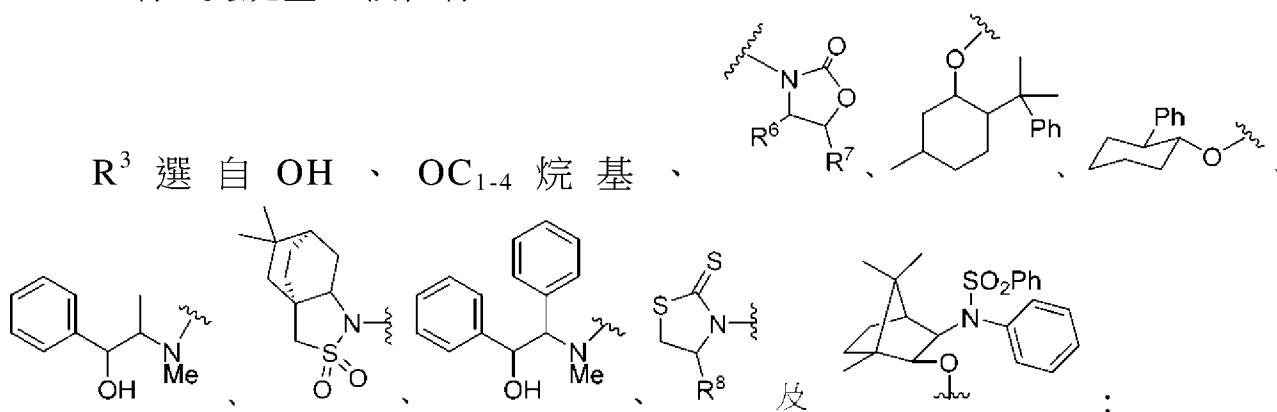
或自由鹼或鹽之形式，其中

----係視情況存在之鍵，

R^1 係 C_{1-6} 烷基，較佳係 Me；

R^2 係 C_{1-3} 烷基，較佳係 Me；

R^3 選自 OH、 OC_{1-4} 烷基、



其中

R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R^7 選自 H 及苯基；

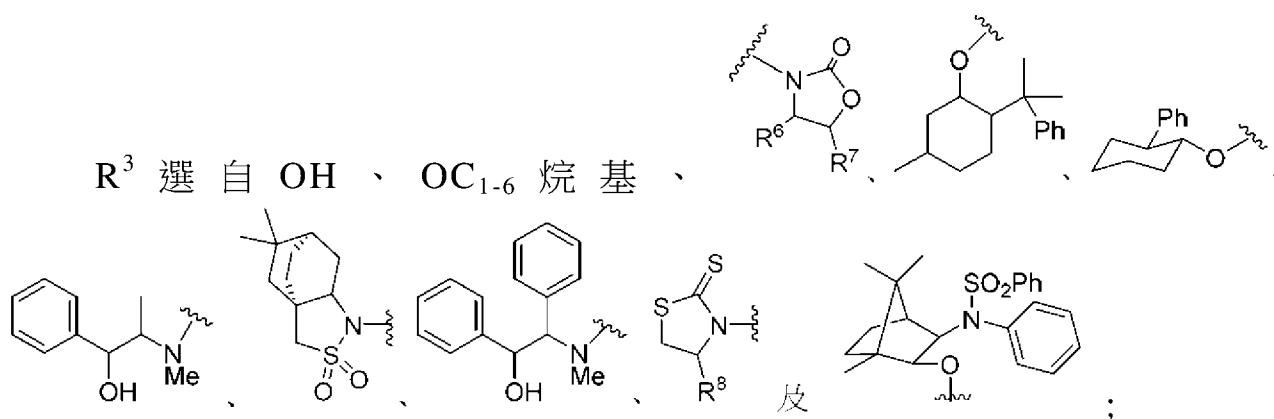
R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

X 選自 F、Cl、Br 及 I。

【0010】 在式(II)化合物之一些實施例中：

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-3} 烷基；



其中

R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R^7 選自 H 及苯基；

R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

X 選自 F、Cl、Br 及 I。

【0011】 在式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中：

R^1 係甲基；

R^2 係甲基；

R^3 係 OH；且

X 係 Cl。

【0012】 在式(II)化合物之一些實施例中：

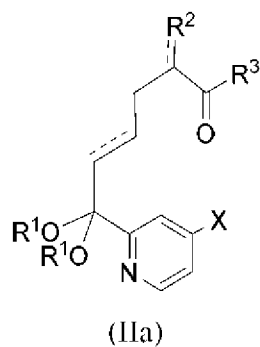
R^1 係甲基；

R^2 係甲基；

R^3 係 OH；且

X 係 Cl；該化合物呈其自由鹼或其(1S, 2R)-2-胺基-1,2-二苯基乙烷-1-醇鹽或其二環己胺鹽形式。

【0013】 在又另一態樣中，本發明提供式(IIa)化合物：

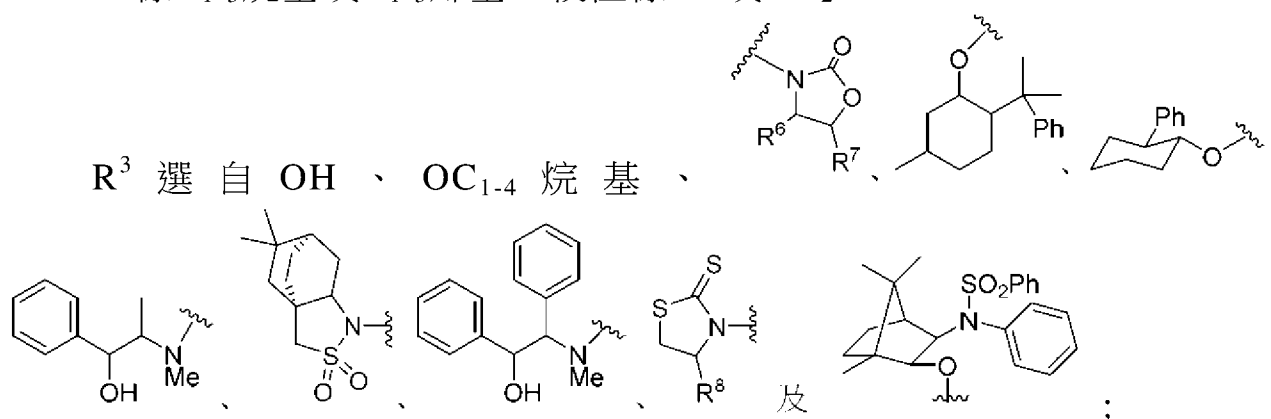


或自由鹼或鹽之形式，其中

----係視情況存在之鍵，

R^1 係 C_{1-6} 烷基，較佳係 Me；

R^2 係 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烯基，較佳係 Me 或 CH_2 ；



其中

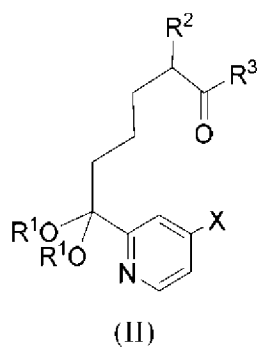
R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R^7 選自 H 及苯基；

R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

X 選自 F、Cl、Br 及 I。

【0014】 在一些實施例中，製造式(II)化合物之方法：



其中

R^1 係甲基；

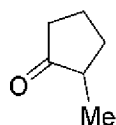
R^2 係甲基；

R^3 係OH；且

X係Cl；

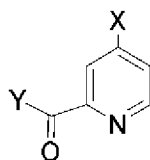
該方法包含以下步驟：

a)使下式化合物22



化合物22

與下式化合物2



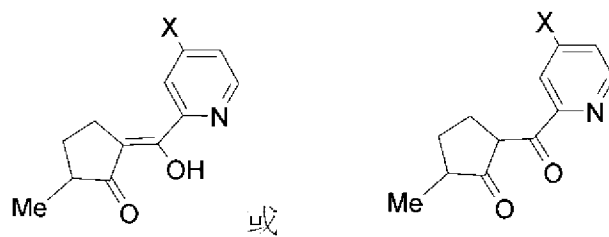
化合物2

其中

X選自Cl、Br及I；

Y選自 OR^9 、 $NHOC_{1-3}$ 烷基、Cl、Br及I；且

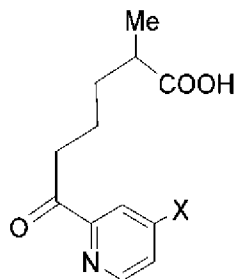
R^9 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、經取代之苯基及經取代之苄基；在合適溶劑中反應以生成下式化合物23



化合物23a

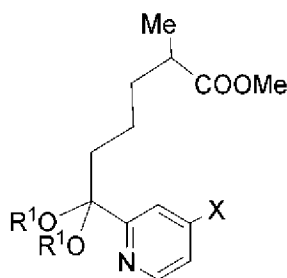
化合物23b

b)在酸之存在下，將化合物23a或23b轉化為下式化合物24



化合物24

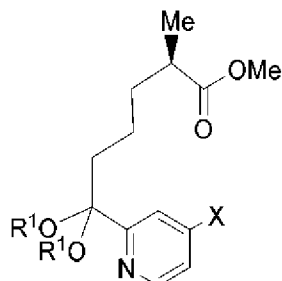
c)隨後使化合物24與原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯反應以生成下式化合物25



化合物25

其中R¹係甲基或乙基，且X係如上文定義；

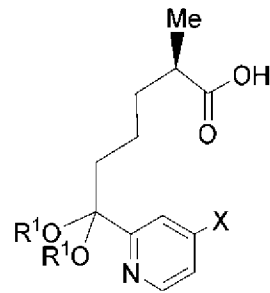
d)使用酶將化合物25轉化為下式化合物26



化合物26

其中R¹及X係如上文定義；

e)將化合物26水解為下式化合物27

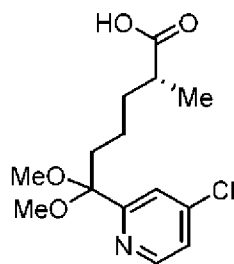


化合物27

其中R¹及X係如上文定義。

【0015】 在製造式(II)化合物之方法的一些實施例中，酶係脂肪酶。

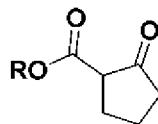
【0016】 在一些實施例中，製備具有化合物21之結構的式(II)或式(IIa)化合物之方法：



化合物21

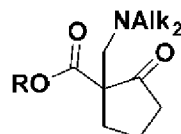
該方法包含以下步驟：

1)使下式環戊烷酯衍生物



其中R係C₁₋₆烷基，

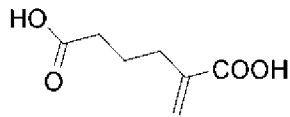
與二烷基胺反應以生成下式化合物40



化合物40，

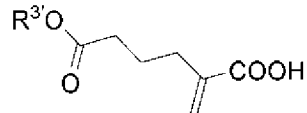
其中Alk係C₁₋₆烷基；

2)將化合物40與第一鹼組合以形成如下結構之化合物41



化合物41；

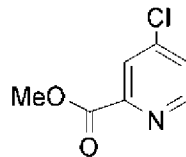
3)使化合物41與酸及醇R^{3'}OH反應以形成下式化合物42



化合物42

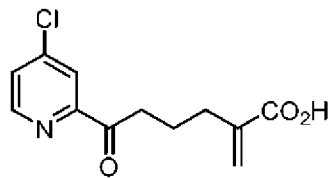
其中R^{3'}係C₁₋₆烷基；

4)使化合物42與如下結構之化合物2a反應：



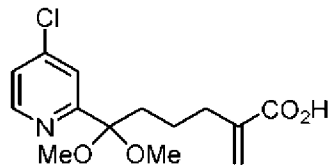
化合物2a

反應係在第二鹼之存在下進行以生成下式化合物18b



化合物18b；

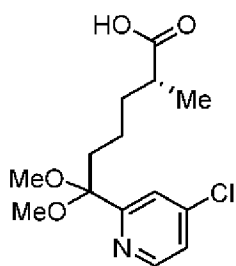
5)將化合物18b轉化為如下結構之化合物20b



化合物20b；

及

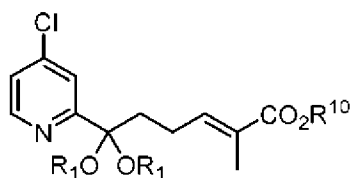
6)使化合物20b氫化以生成具有如下結構之式(II)化合物



化合物21。

【0017】 在製備具有化合物21之結構之式(II)或式(IIa)化合物的方法之一些實施例中，步驟(6)中之氫化包含對掌性Ru催化劑。

【0018】 在一些實施例中，製備具有化合物19之化學式之式(II)或式(IIa)化合物的方法：



化合物19

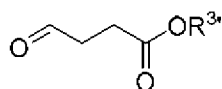
其中

R₁係C₁₋₆烷基；

R¹⁰係C₁₋₆烷基；

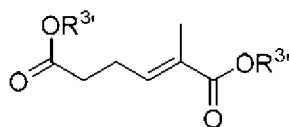
包含以下步驟：

1)使下式化合物37：



化合物37

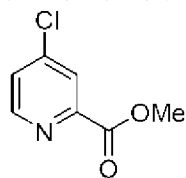
與丙酮酸酯磷亞烷反應以形成下式化合物38：



化合物38

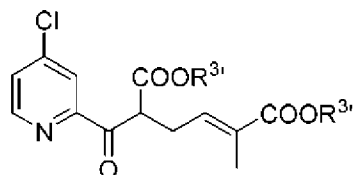
其中R³¹獨立地係C₁₋₆烷基；

2)使化合物38與具有如下結構之化合物2a：



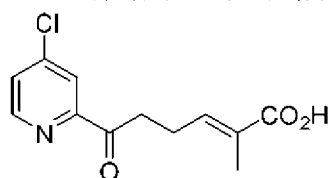
化合物2a

在鹼之存在下反應以形成下式化合物39：



化合物39；

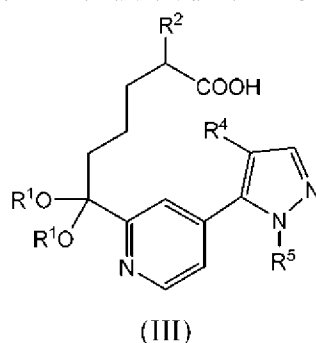
3)使用第一酸處理化合物39以形成如下結構之化合物18a：



化合物18a；

使化合物18a與C₁₋₆烷基醇及第二酸及視情況存在之乾燥劑反應以形成化合物19。

【0019】 在又另一態樣中，本發明提供式(III)化合物：



其中

R¹係C₁₋₆烷基；

R²係C₁₋₃烷基；

R^4 選自 NO_2 、 $\text{N}=\text{O}$ 、 NHOH 及 NH_2 ；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

在式(III)化合物之一些實施例中，

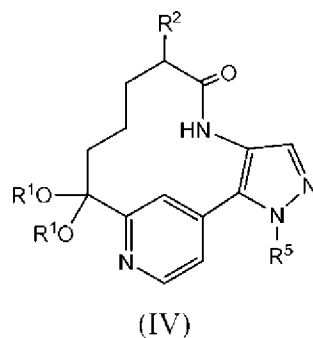
R^1 係甲基；

R^2 係甲基；

R^4 選自 NO_2 及 NH_2 ；且

R^5 係 CHF_2 。

【0020】 在又另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物：



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-3} 烷基；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

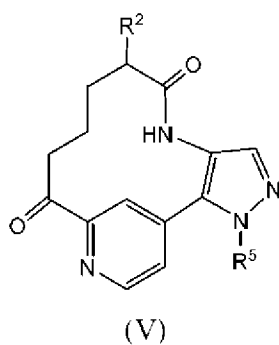
【0021】 在式(IV)化合物之一些實施例中：

R^1 係甲基；

R^2 係甲基；且

R^5 係 CHF_2 。

【0022】 在又另一態樣中，本發明提供式(V)化合物：



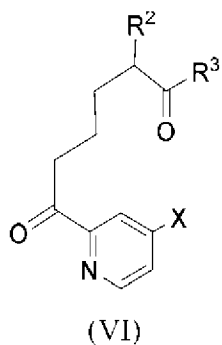
其中

R^2 係 C_{1-3} 烷基；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

【0023】 在式(V)化合物之一些實施例中， R^2 係甲基；且 R^5 係 CHF_2 。

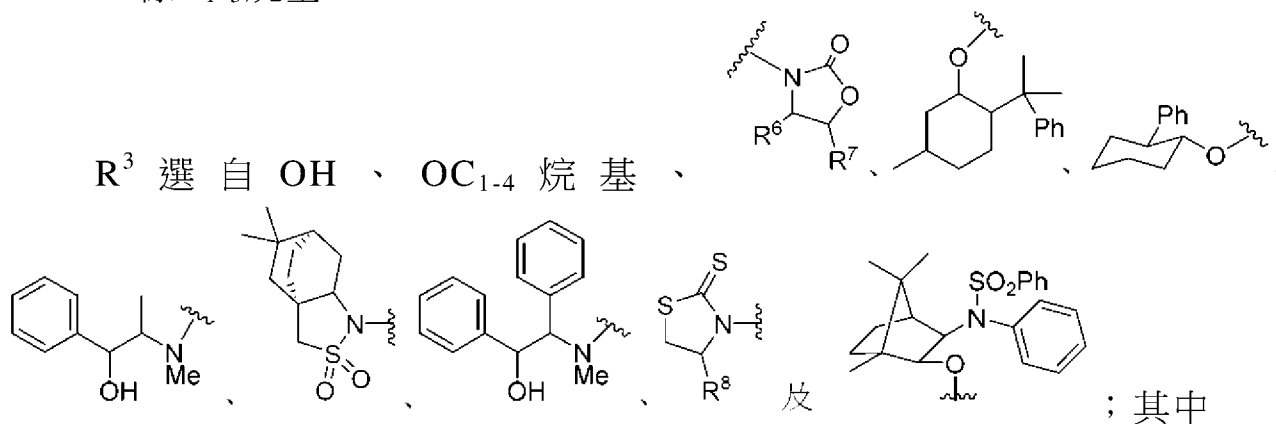
【0024】 在又另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物：



或自由鹼或鹽之形式，其中

R^2 係 C_{1-3} 烷基；

R^3 選自 OH 、 OC_{1-4} 烷基、



R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R⁷選自H及苯基；

R⁸選自C₁₋₃烷基、苯基及苄基；且

X選自F、Cl、Br及I。

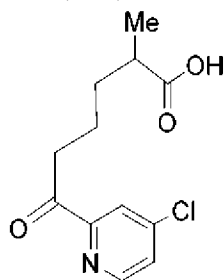
【0025】 在式(VI)化合物之一些實施例中：

R²係C₁₋₃烷基；

R³選自OH、OC₁₋₄烷基及 ；且

X選自F、Cl、Br及I。

【0026】 在一些實施例中，式(VI)化合物具有化合物34之結構：



化合物34。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療血栓性病徵之方法，其包含向有需要之哺乳類動物、較佳人類投與治療有效量之化合物(I)，其中使用本發明之新穎方法步驟製備化合物(I)。

【實施方式】

定義

【0028】 除非另外指示，否者如本文使用，術語「烷基」係指含有一至十個碳原子之直鏈或分支鏈、飽和脂族基團，例如，包括以下之烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基及類似基團。術語「較低烷基」係指具有一至四個碳原子之烷基。

【0029】 術語「烷氧基」係指具有式-O-烷基之基團，其中如上文

定義之烷基係經由氧原子連接至母分子。烷氧基之烷基部分可具有1至10個碳原子(亦即， C_1-C_{10} 烷氧基)或1至6個碳原子(亦即， C_1-C_6 烷氧基)。合適烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基(-O-CH₃或-OMe)、乙氧基(-OCH₂CH₃或-OEt)、第三丁氧基(-O-C(CH₃)₃或-OtBu)及類似基團。

【0030】 術語「芳基」係指含有6至10個環碳原子之單環或稠合雙環組合體，其中各環係芳族環，例如，苯基或萘基。

【0031】 術語「取代基」係指選自以下之額外取代性基團：鹵素(較佳氟、氯或溴)、羥基、胺基、巰基及類似基團。本文描述為經取代之較低烷基或經取代之烷基之基團的較佳取代基係鹵素，較佳係氟取代基。

【0032】 術語「還原劑」係指藉由將氫原子添加至此碳中或將電子添加至此碳中而降低起始材料中之碳原子的氧化狀態之任何試劑，且因此應對本領域中之普通技術者及專業者之一顯而易見。「還原劑」之定義包括(但不限於)：硼烷-二甲基硫化物錯合物、9-硼二環[3.3.1]壬烷(9-BBN)、兒茶酚硼烷、硼氫化鋰、硼氫化鈉、硼氫化鈉-甲醇錯合物、硼氫化鉀、羥基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鋰、正丁基硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉、硼氫化鈣(II)、氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁、氫化正丁基-二異丁基鋁、氫化雙-甲氧基乙氧基鋁鈉、三乙氧基矽烷、二乙氧基甲基矽烷、氫化鋰、鋰、鈉、氫Ni/B及類似試劑。特定酸性及路易斯酸性試劑(Lewis acidic reagent)提昇還原劑之活性。此類酸性試劑之實例包括：乙酸、甲磺酸、鹽酸及類似酸。此類路易斯酸性試劑之實例包括：三甲氧基硼烷、三乙氧基硼烷、三氯化鋁、氯化鋰、三氯化鈮、二環戊二烯基二氧化鈦、氟化鈹、氟化鉀、氯化鋅(II)、溴化鋅(II)、碘化鋅(II)及類似試劑。

【0033】 術語「可移除之保護基」或「保護基」係指當結合至諸如

經基或羧基之氧原子或胺基之氮原子的官能基時，阻止反應在此等官能基處進行之任何基團，且該保護基可藉由習知化學或酶步驟移除以重建官能基。採用之特定可移除之保護基並非至關重要的。

【0034】 如本文使用，術語「配位體」係指連接鈰之膦衍生物，諸如單齒或雙齒芳基或烷基膦，其能夠使鈰原子錯合。術語係特定領域中之技術者熟知的。

【0035】 如本文使用，術語「矽烷化(silylation/silylating)」係指引入烯基或含矽基團之方法。矽烷基包括(但不限於)第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、三乙基矽烷基(TEB)、三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三異丙基矽烷基-氧基-甲基(TOM)及二-第三丁基矽烷基雙(三氟甲磺酸酯)。

【0036】 如本文使用，術語「去矽化」係指移除矽烷基或含矽基團之方法。

本發明之實施例

【0037】 本發明係關於若干合成中間物及用於製備彼等中間物及化合物(I)之方法。

【0038】 此等例示性方法之一般態樣係描述於方案及實例中。以下方法之產物的各者均視情況經分開、分離及/或純化，隨後將其用於後續方法。

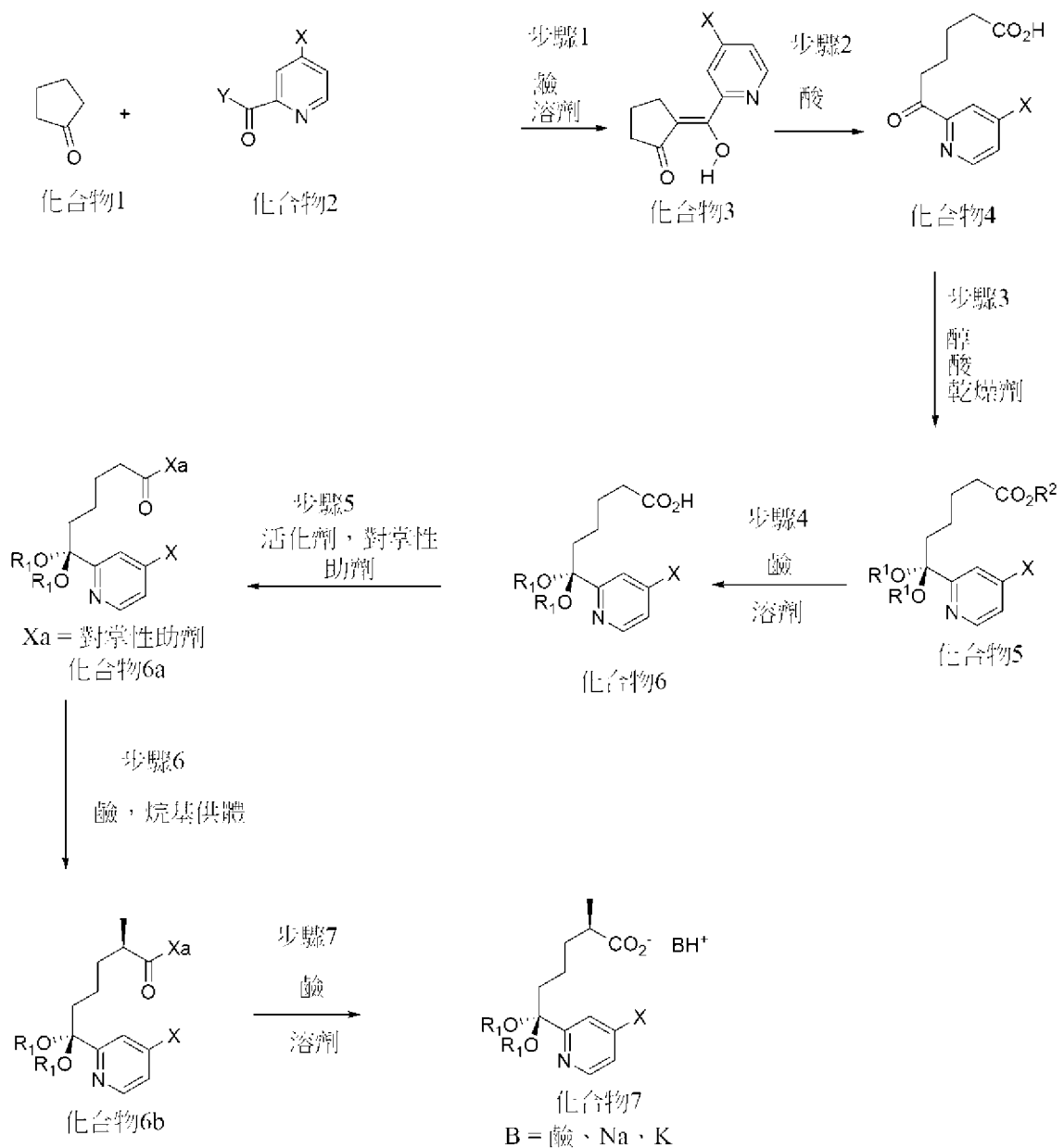
【0039】 通常，諸如溫度、反應時間、溶劑、檢查程序及類似者之反應條件應係待進行之特定反應之領域中常見之彼等條件。通常，溫度應係-100°C至200°C，溶劑應係非質子性的或質子性的，且反應時間應係10秒至10日。檢查通常由以下組成：淬滅任何未反應之試劑，隨後劃分水/

有機層系統(提取)且分離含有產物之層。

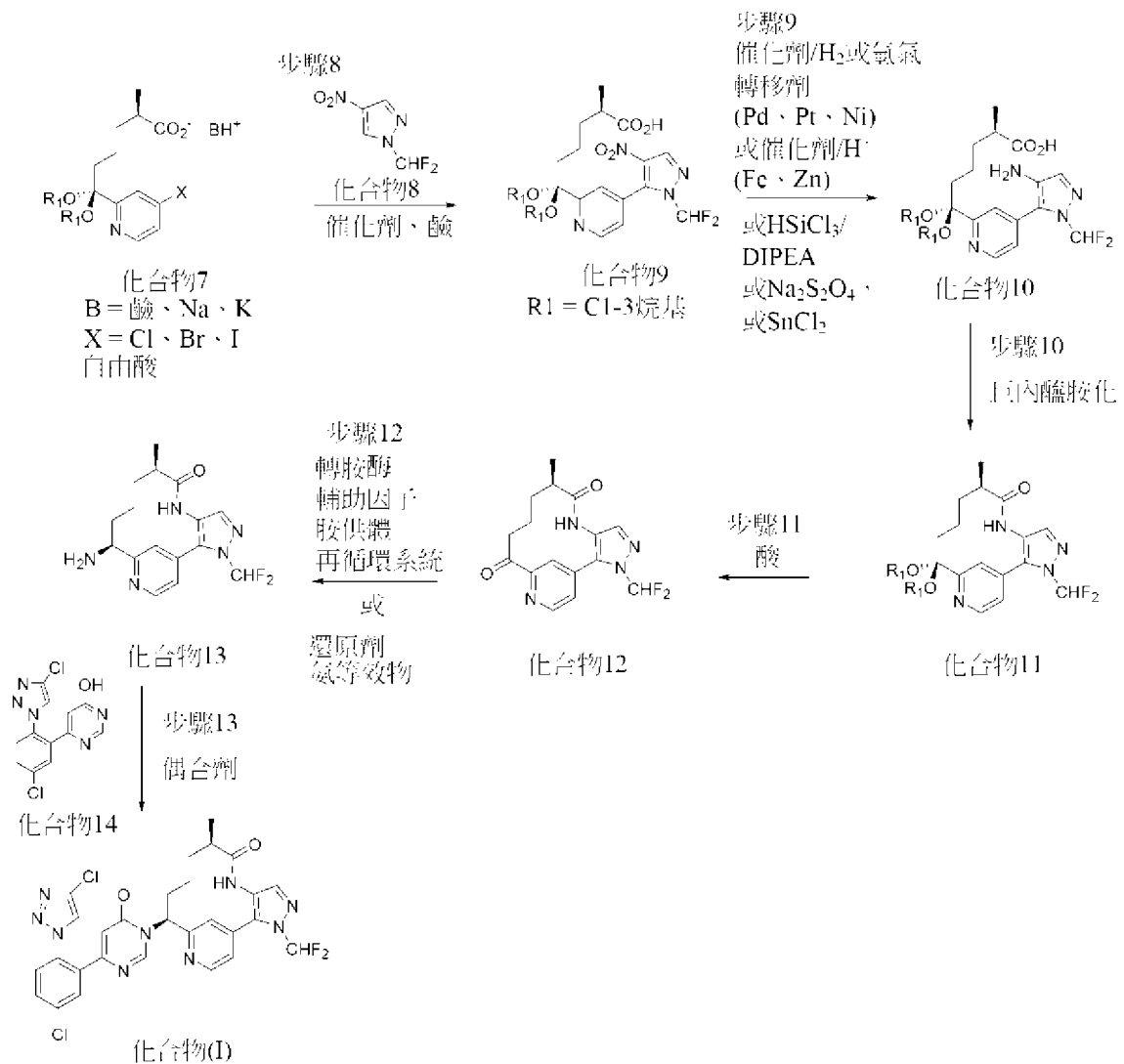
【0040】 通常，在接近室溫之溫度(約20°C)下進行氧化及還原反應，但針對金屬氫化物還原溫度常降低至0°C至-100°C，用於還原之溶劑通常係非質子的，且用於氧化之溶劑可能係質子的或非質子的。調節反應時間以實現所需轉化。

【0041】 在一個實施例中，本發明提供一種用於製備化合物(I)之方法。用於製備衍生物之代表性一般方法概括於下文方案1及方案2中。

方案1



方案2



【0042】 現將更詳細地描述上文方案中闡釋之製備方法的各步驟。

【0043】 步驟1

【0044】 用於此方法之起始材料係化合物1及化合物2。對於其中根據文獻方法製備起始材料之彼等實施例，起始材料較佳在反應前經純化。在合適溶劑中於鹼性條件下使化合物1及化合物2反應以形成化合物3。具有諸如 Li^+ 、 Na^+ 及 K^+ 之抗衡陽離子之烷氧化物鹼係合適的，諸如甲氧化物、乙氧化物、第三丁氧化物、戊醇化物、第三戊醇化物。

【0045】 合適溶劑之實例包括(但不限於)極性非質子性溶劑，諸如原甲酸二甲酯、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉酮；醚溶劑，諸如四氫呋喃

(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、甲基第三丁醚(MTBE)、二乙氧基甲烷及(CPME)；烴，諸如苯、甲苯、己烷及庚烷；鹵化溶劑，諸如二氯甲烷及1,2-二氯乙烷；乙酸酯，諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯及乙酸丁酯，及其他溶劑，諸如乙腈、甲基乙烯酮、*N,N*-二甲基乙醯胺；極性非質子性溶劑，諸如及其混合物。較佳溶劑包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及二乙氧基甲烷。

【0046】反應可在約-78°C至約0°C下進行。較佳地，反應係在約-50°C至約-20°C下進行。

【0047】步驟2

【0048】隨後在酸性條件下或水性酸性條件下使化合物3經歷逆克萊森反應(retro-Claisen reaction)以生成化合物4。合適酸包括(但不限於)甲酸、乙酸、苯磺酸(BSA)、硝酸、過氯酸、甲磺酸(MSA)、三氟乙酸(TFA)、檸檬酸、鹽酸(HCl)、硫酸(H₂SO₄)及磷酸(H₃PO₄)。較佳地，酸係MSA。

【0049】反應溫度可在相對較廣範圍內變化。反應通常在0°C至80°C之溫度下進行。較佳地，反應係在約20°C至約65°C下進行。

【0050】步驟3

【0051】隨後在原甲酸三烷基酯之存在下使用醇溶劑、酸催化劑、視情況存在之乾燥劑將化合物4轉化為其對應酯及縮酮。在一些實施例中，醇溶劑係C₁₋₆醇溶劑，諸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇及己醇。酸催化劑可選自HCl、氯化三甲基矽烷基(TMSCl)、吡啶對甲苯磺酸(PPTS)、對甲苯磺酸(PTSA)，可能需要乾燥劑且其可選自Na₂SO₄及MgSO₄，且原甲酸三烷基酯可選自(但不限於)原甲酸三甲酯(TMOF)及原

甲酸三乙酯(TEOF)。

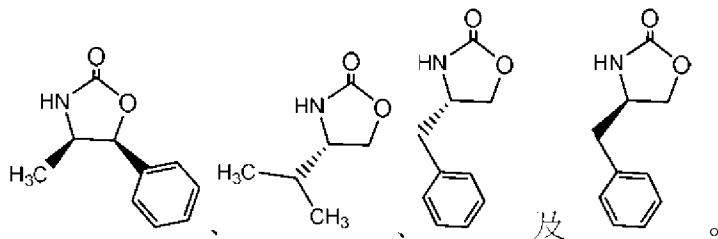
【0052】 步驟4

【0053】 隨後在水及在鹼性條件下穩定之合適有機溶劑(諸如甲苯、NMP)之存在下於鹼性條件下使化合物5中之酯水解。合適鹼係具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 或 NH_4^+ 作為抗衡陽離子之氫氧化物。具有抗衡陰離子之氫氧化物的非限制性實例係KOH、NaOH及LiOH。

【0054】 步驟5

【0055】 使化合物6中之羧酸進一步與活化劑反應以形成活化之物質，該物質在鹼之存在下與對掌性助劑直接反應以形成化合物6a。典型活化劑係氯化醯基(諸如氯化三甲基乙醯基、氯化異丙基)、酸酐(諸如特戊酸酐、異丙基酸酐)或諸如氯化草醯基及氯化磺醯基之試劑。

【0056】 對掌性助劑包括(但不限於)噁唑烷酮、8-苯基甲醇、反苯基環己烷、樟腦磺內醯胺、假麻黃鹼(R,R)或(S,S)或假麻黃醯胺(R,R)或(S,S)、烷基四氫噁唑-2-硫酮衍生物或N-(3-羥基-4,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-苯基苯磺醯胺。在一個實施例中，對掌性助劑係選自以下之噁唑烷酮



【0057】 鹼可選自例如DIPEA、TEA、LDA、正BuLi、第二BuLi或第三buLi、第三丁氧化鉀於合適溶劑中，存在或不存在諸如LiCl之無機鹽。

【0058】 步驟6

【0059】 使用烷基化試劑及強鹼使化合物6a烷基化以形成化合物6b。活化劑之非限制性實例包括鹵化烷基、硫酸二烷基、四氫硼酸三烷基錫。較佳地，烷基化試劑係鹵化甲基，諸如MeI。合適鹼係NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA。溶劑可選自醚溶劑(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(甲苯)或極性非質子性溶劑或其組合。隨後在鹼性條件下使用諸如LiOH、NaOH及KOH之氫氧化鹼移除對掌性助劑以製造化合物7。

【0060】 步驟7

【0061】 將化合物7分離為胺鹼或Na或K之鹼性鹽於所需溶劑中。合適鹼係二苄基胺、DABCO、二環己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、咪唑、精胺酸、賴胺酸、三木甲胺、丙胺酸、NaOH、KOH、LiOH。合適溶劑係醚溶劑(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(甲苯)、酮溶劑(丙酮、MIBK、MEK)或酯溶劑(EtOAc、PrOAc)、乙腈及醇溶劑(MeOH、EtOH、IPA)。或者，化合物7可分離為自由酸。

【0062】 步驟8

【0063】 隨後在金屬催化劑及鹼之存在下使化合物7與化合物8反應以生成化合物9。金屬催化劑可衍生自Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、Ni或Cu。諸如膦(亦即，CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos)或*N*-雜環碳烯(亦即，IMes、Ipr)之配位體可幫助反應。合適鹼包括有機鹼(亦即，Et₃N、DIPEA)、無機鹼(亦即，KOPiv、KOAc、K₂CO₃)或衍生自無機鹼與羧酸之鹼(亦即，K₂CO₃/PivOH、Cs₂CO₃/PivOH、K₂CO₃/PhCO₂H)。合適溶劑係醚溶劑(亦即，THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(亦即，甲苯、苯)或極性非質子性溶劑(亦即，DMF、

DMAc、NMP)。

【0064】 步驟9

【0065】 隨後在醚溶劑或醇溶劑中於氫氣或諸如甲酸銨或甲酸鈉之氫轉移劑之存在下在諸如木炭、氧化鋁之支撐物上使用諸如Pd、Pt、Rh之金屬催化劑使化合物9經歷硝基還原步驟以形成化合物10。亦可使化合物9經歷HSiCl₃/DIPEA、SnCl₂或Na₂S₂O₄以製造化合物10。

【0066】 步驟10

【0067】 隨後使用合適羧基活化劑、鹼於合適溶劑中使化合物10經歷巨內醯胺化步驟。合適偶合劑係用於使胺與酸偶合以形成醯胺之熟知偶合劑的任一者。偶合劑之非限制性實例包括PyBOP、HATU/HOBt、EDAC、氯化草醯基、諸如特務酸酐之酸酐、諸如氯化特戊酸之酸氯化物或諸如DPPCL、DMC或TCFH之活化劑。合適溶劑通常係醚溶劑(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(甲苯)。

【0068】 步驟11

【0069】 在步驟11中，在水性酸性條件下將化合物11中之酮官能基去遮蔽以提供化合物12。酸之非限制性實例包括HCl、HBr及TFA。

【0070】 步驟12

【0071】 隨後使化合物12經歷還原性胺化步驟以提供化合物13。此轉化可使用諸如BH₃、NaBH₃CN、Pd/C、Pt/C之還原劑實現，其中若使用Pd/C或Pt/C則存在諸如氨或如氯化銨之銨鹽、氫轉移鹽(諸如甲酸銨或氫氣)之胺供體。

【0072】 亦可在諸如異丙基胺、丙胺酸、3-胺基丁酸及甲基苄基胺之胺源存在下且在諸如PLP之輔因子之存在下使用轉胺酶實現還原性胺化。對於後者，較佳溶劑係水性DMSO。可使用不同再循環系統，諸如轉

胺酶/乳酸脫氫酶/葡萄糖脫氫酶及轉胺酶/胺基酸脫氫酶/甲酸脫氫酶。轉胺酶之非限制性實例係ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260。

【0073】 本揭示內容之方法中使用之轉胺酶通常包含的胺基酸序列與選自ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260之任一者之參考胺基酸序列的相同度係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。在一些實施例中，轉胺酶係工程改造之轉胺酶多肽，相較於參考序列(例如，ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260)，其包含之胺基酸序列具有一或多個胺基酸殘基差異。在一些實施例中，能夠在高度嚴苛條件下雜交之多核苷酸編碼相較於參考序列(例如，ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260)具有上文描述之相同度百分比及一或多個殘基差異的轉胺酶多肽。

【0074】 在本文描述之方法中，轉胺酶使用胺基供體以形成產物化合物。在一些實施例中，反應條件中之胺基供體包含選自異丙基胺(本文中亦稱為「IPM」)之化合物或任何其他適用於有關反應之胺基供體。在一些實施例中，胺基供體係IPM。

【0075】 方法之合適反應條件亦通常包含反應混合物中存在輔因子。因轉胺酶通常使用維生素B₆家族之成員，故而反應條件可包含選自以下之輔因子：吡哆醛-5'-磷酸(亦已知為吡哆醛-磷酸、PLP、P5P)、吡哆醇(PN)、吡哆醛(PL)、吡哆胺(PM)及其磷酸化對應物；磷酸吡哆醇(PNP)及磷酸吡哆胺(PMP)。在一些實施例中，合適反應條件可包含存在選自以

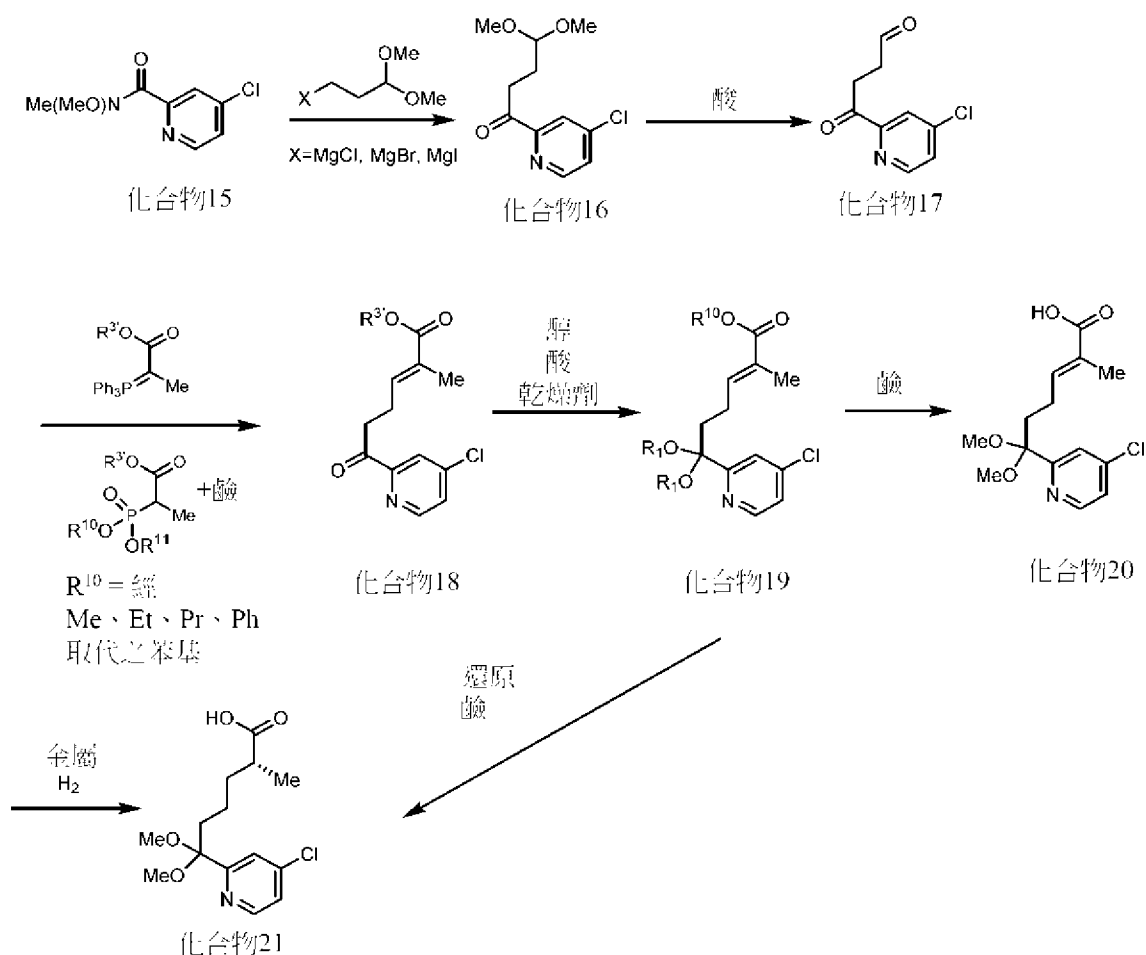
下之輔因子：PLP、PN、PL、PM、PNP及PMP。在一些實施例中，輔因子係PLP。

【0076】 步驟13

【0077】 如WO 2015/116886中描述，最終化合物13與化合物14偶合以產生化合物(I)。

【0078】 在上文方法中，可在步驟1-13中採用額外步驟。此外，可在方案1及2中採用不同合成方法以製備關鍵中間物。方案3顯示用於製備化合物7 (方案1)之特定實例(呈化合物21)的不同方法。

方案3

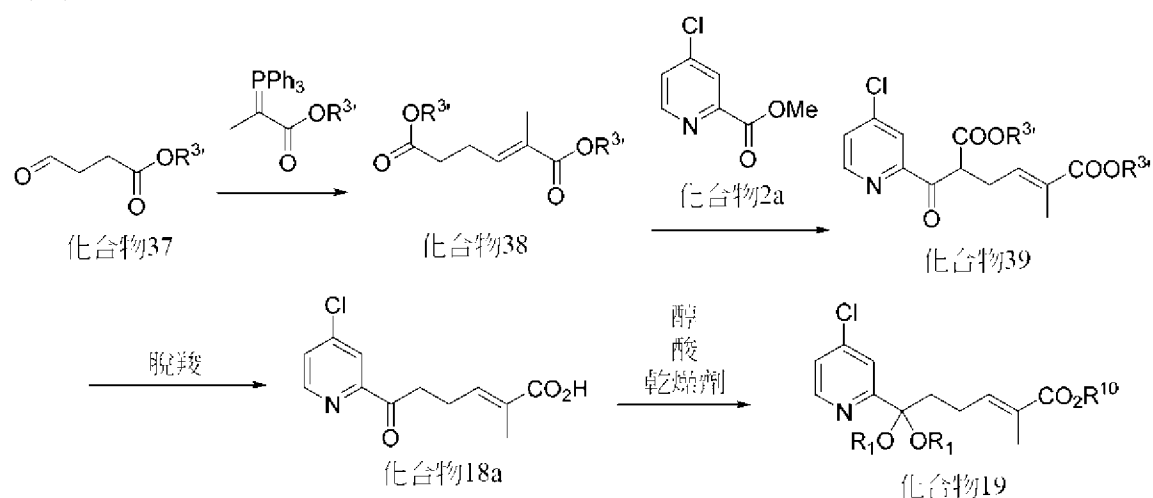


【0079】 可藉由在諸如THF之合適溶劑中於諸如Mg之金屬的存在下且於諸如 I_2 之引發劑的存在下使化合物15與3-氯-1,1-二甲氧基丙烷、3-溴-1,1-二甲氧基丙烷或3-碘-1,1-二甲氧基丙烷偶合以形成化合物16。隨後

在水及合適溶劑之存在下，使用諸如TFA、MSA、BSA、PTSA、PPTS之有機酸或諸如HCl、HBr之無機酸使縮酮水解以提供化合物17。隨後在合適溶劑中於諸如NaH或K₂OtBu之鹼的存在下使化合物17中之醛與諸如2-(三苯基-15-亞磷醯基)丙酸甲酯或2-(三苯基-15-亞磷醯基)丙酸乙酯之三苯基磷亞烷反應，或者與諸如2-(二乙氧基磷醯基)丙酸甲酯或2-(二乙氧基磷醯基)丙酸乙酯之磷酸酯衍生物反應以生成化合物18。隨後使用諸如C₁₋₆醇之醇溶劑及諸如HCl、氯化三甲基矽烷基(TMSCl)、吡啶對甲苯磺酸(PPTS)、對甲苯磺酸PTSA之酸作為催化劑及諸如Na₂SO₄、MgSO₄、原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)之視情況存在的乾燥劑將化合物18中之酮保護為其對應縮酮化合物19。隨後在水之存在下於鹼性條件下將酯水解為化合物20。合適鹼係具有Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、NH₄⁺作為抗衡陽離子之氫氧化物。最終，在H₂之存在下，使用金屬催化還原化合物20中之烯烴以生成化合物21。金屬較佳係Ru或Rh。藉由使用合適對掌性配位體誘導甲基碳中心處之對掌性。或者，可藉由處理烯還原酶且在鹼性條件下使酯水解以還原化合物19。

【0080】可藉由選擇性縮合製備化合物19 (方案4)。

方案4

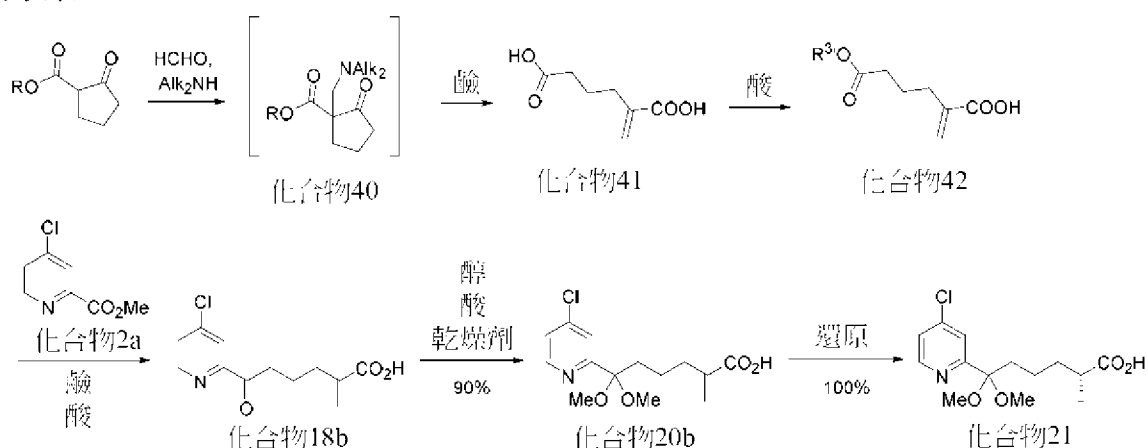


【0081】可藉由在合適溶劑中於諸如NaH或K₂OtBu之鹼的存在下使

醛37與諸如2-(三苯基-15-亞磷醯基)丙酸甲酯或2-(三苯基-15-亞磷醯基)丙酸乙酯之三苯基磷亞烷偶合或者與諸如2-(二乙氧基磷醯基)丙酸甲酯或2-(二乙氧基磷醯基)丙酸乙酯之磷醯基衍生物反應以生成化合物38從而形成化合物38。在合適溶劑中於諸如LiHMDS、LDA、tBuOK之鹼的存在下使獲得之雙酯38與具有化合物2a之結構的化合物2反應以生成化合物39。在合適溶劑中於諸如HCl、MSA、H₃PO₄之酸的存在下使此化合物進一步脫羧以生成化合物18a，隨後將化合物18a轉化為如上文描述之化合物19。

【0082】 在另一實施例中，可始於環戊酯衍生物製備化合物21 (方案5)。

方案5

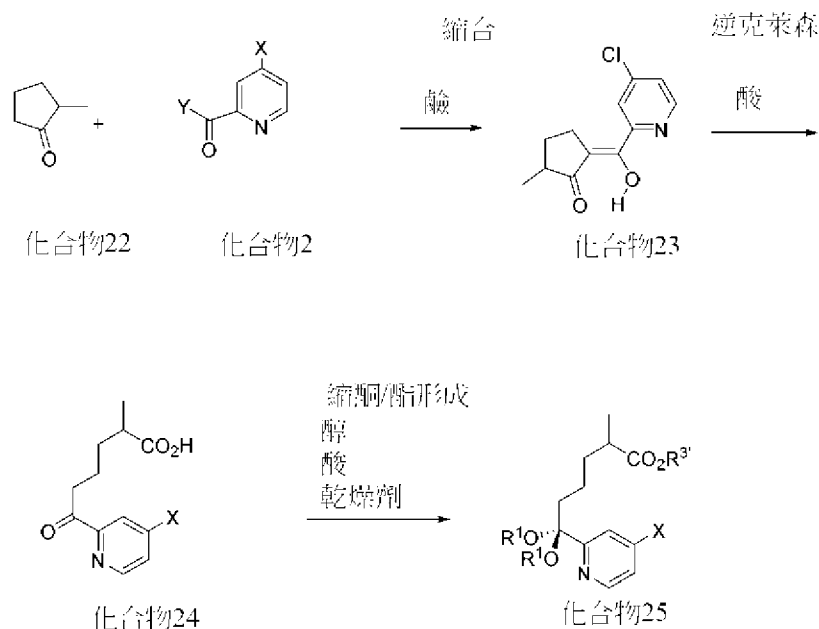


【0083】 藉由使環戊酯衍生物與甲醛及二烷基胺偶合以形成化合物 40。鹼性條件下之進一步處理提供二酸衍生物化合物 41。酯化以形成化合物 42、與化合物 2a 偶合且進行酸性處理後，獲得丙烯酸酯衍生物化合物 18b。隨後使用諸如 C₁₋₆ 醇之醇溶劑、諸如 HCl、氯化三甲基矽烷基 (TMSCl)、吡啶對甲苯磺酸 (PPTS)、對甲苯磺酸 PTSA 之酸作為催化劑及諸如 Na₂SO₄、MgSO₄、原甲酸三甲酯 (TMOF) 或原甲酸三乙酯 (TEOF) 之視情況存在的乾燥劑將化合物 18b 中之酮保護為其對應縮酮。隨後在水之

存在下於鹼性條件下將酯水解為化合物20b。合適鹼包括具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+ 作為抗衡陽離子之氫氧化物或自由羧酸。最終，在 H_2 之存在下，使用金屬催化還原化合物20b中之烯烴以生成化合物21。金屬較佳係Ru或Rh。藉由使用合適對掌性配位體誘導甲基碳中心處之對掌性。或者，可藉由用烯還原酶處理獲得所需鏡像異構物。

【0084】 在另一實施例中，可經由酶拆分途徑製備之化合物7的特定實例(方案1)、化合物27 (方案7)係如反應方案6及7中顯示。

方案6

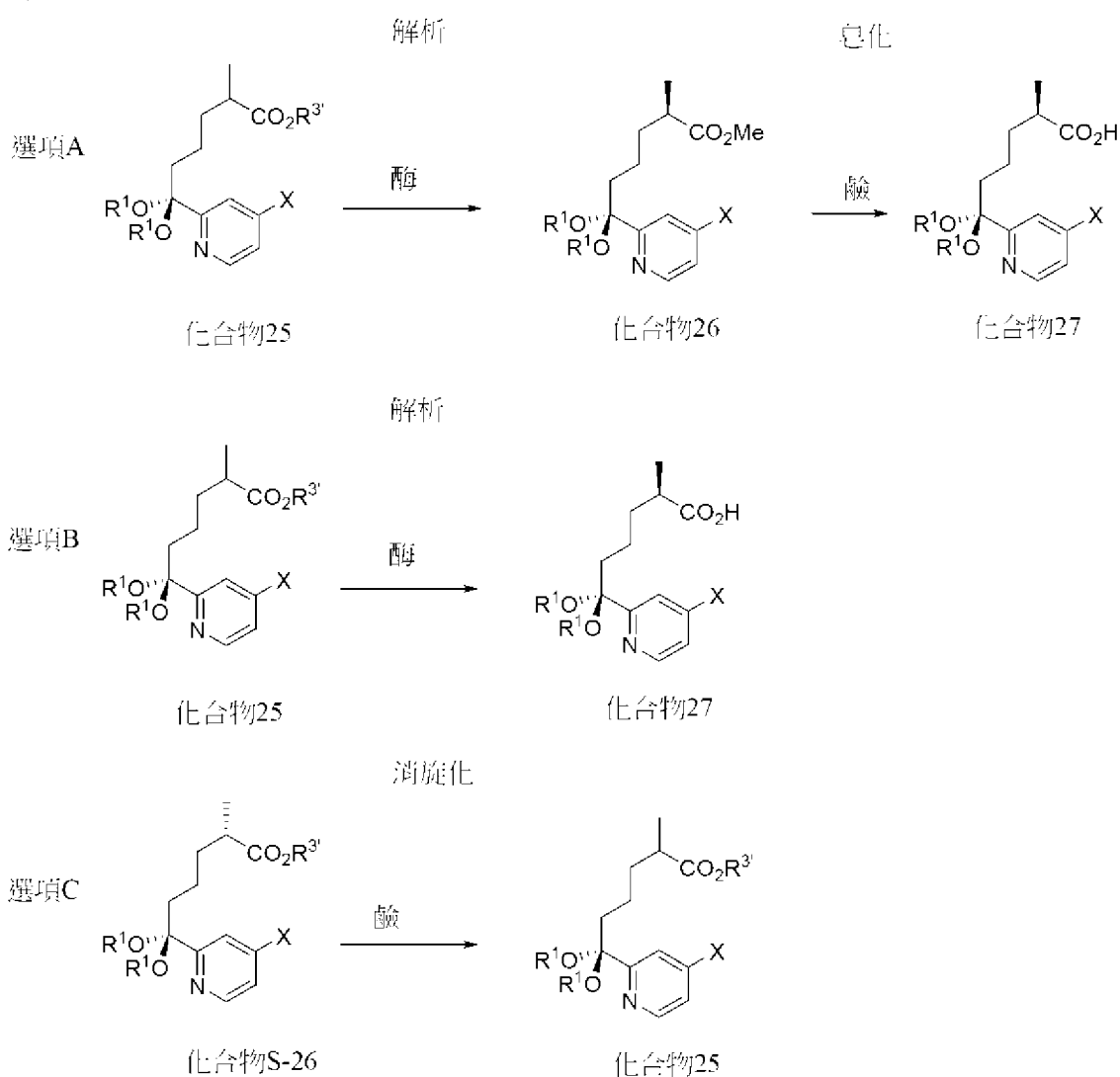


【0085】 在合適溶劑中於鹼性條件下使化合物22與化合物2反應以形成化合物23。如烷氧化物(甲氧化物、乙氧化物、第三丁氧化物、戊醇化物、第三戊醇化物)具有 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 作為抗衡陽離子之鹼以及諸如醚溶劑(THF、2-MeTHF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(甲苯)或雙極性非質子性溶劑之溶劑係合適的。在鹼性條件或水性酸性條件下使化合物23進行逆克萊森反應以獲得化合物24。合適酸係(但不限於) H_2SO_4 、MSA、BSA、硝酸、TFA或過氧酸。

【0086】 隨後使用醇溶劑(C1-6醇)及諸如(但不限於) HCl、氯化三甲基矽烷基(TMSCI)、吡啶對甲苯磺酸(PPTS)、對甲苯磺酸PTSA之酸作為催化劑及諸如Na₂SO₄、MgSO₄之視情況存在之乾燥劑及諸如原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)之原甲酸三烷基酯將化合物24轉化為其對應酯及縮酮化合物25。

【0087】 隨後如方案7中顯示使化合物25經歷酶法解析。

方案7



【0088】 使消旋化合物25經歷酶法解析步驟。在所需鏡像異構物化合物26未反應時，使消旋混合物化合物25中之非所需鏡像異構物進行水解。隨後使用諸如NaOH之水性鹼使化合物26水解以提供化合物27。較佳

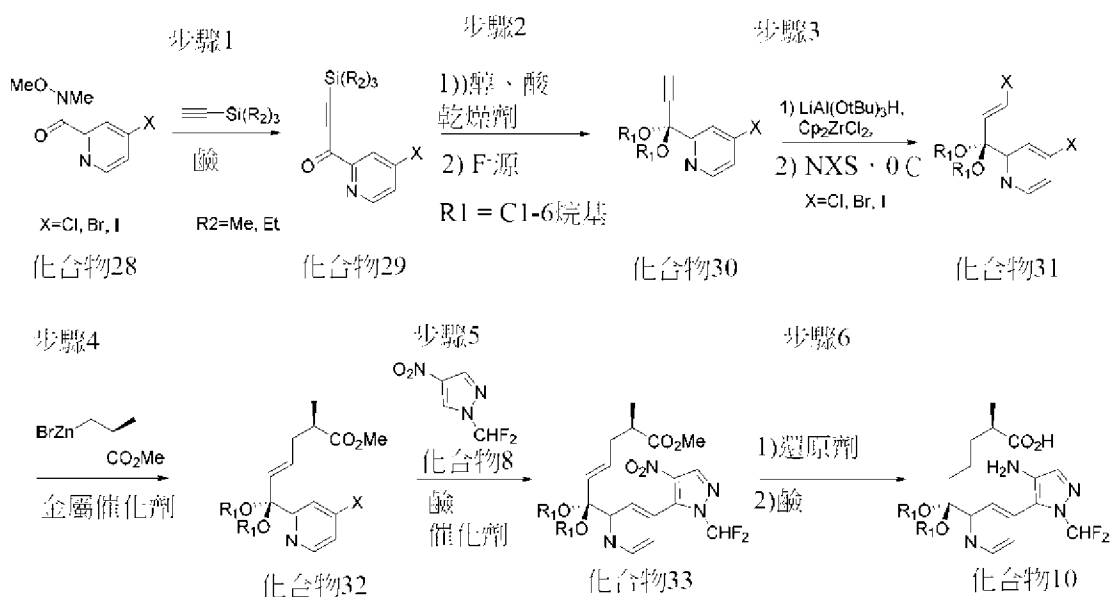
地，水解酶係脂肪酶MH Amano 10 SD，其顯示良好選擇性(> 90%鏡像異構過量)。

【0089】 在選項B中，使消旋化合物25經歷酶法解析步驟。在非所需鏡像異構物未反應至一定程度時，消旋混合物化合物25中之所需鏡像異構物進行水解以形成化合物27。

【0090】 在選項C中，在鹼之存在下使選項B中生成之未反應之非所需鏡像異構物化合物S-26消旋化以形成可在上文選項A或選項B中用作起始材料之化合物25。

【0091】 在另一實施例中，藉由方案8中顯示之方法製備中間化合物10，該方法不同於方案1中之方法。

方案8



【0092】 步驟1

【0093】 在強鹼及合適溶劑中使化合物28與矽烷基保護之乙炔偶合以產生化合物29。鹼可為強鋰化鹼，諸如烷基鋰化鹼或芳基鋰化鹼。烷基及芳基鋰化鹼之非限制性實例係甲基鋰、正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰及苯基鋰。溶劑可為醚溶劑，諸如THF。

【0094】 步驟2

隨後，使用醇溶劑(C₁₋₆醇)及諸如HCl、氯化三甲基矽烷基(TMSCl)、吡啶對甲苯磺酸(PPTS)、對甲苯磺酸PTSA之酸作為催化劑及諸如Na₂SO₄、MgSO₄之視情況存在之乾燥劑及諸如原甲酸三甲酯(TMOF)或原甲酸三乙酯(TEOF)之原甲酸三烷基酯將酮部分保護為其對應縮酮。隨後在諸如THF、2-MeTHF之合適溶劑中使用諸如TBAF、HF.TEA、HF之氟源使保護性矽烷化基團去保護以生成化合物30。

【0095】 步驟3

【0096】 隨後在兩個階段中使用LiAl(OtBu)₃H/Cp₂ZrCl₂接著使用諸如N-氯丁二醯亞胺、N-溴丁二醯亞胺或N-碘丁二醯亞胺之鹵化物供體將化合物30中之三鍵衍生為其對應乙烷基鹵化物化合物31。

【0097】 步驟4

【0098】 隨後使化合物31經歷與可商購之溴化(S)-(-)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基鋅的金屬催化交錯偶合以產生化合物32。金屬催化劑之非限制性實例包括Pd(II)鹽，諸如PdCl₂、Pd(OAc)₂，或預連接之金屬，諸如二氯化1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵鈹。

【0099】 步驟5

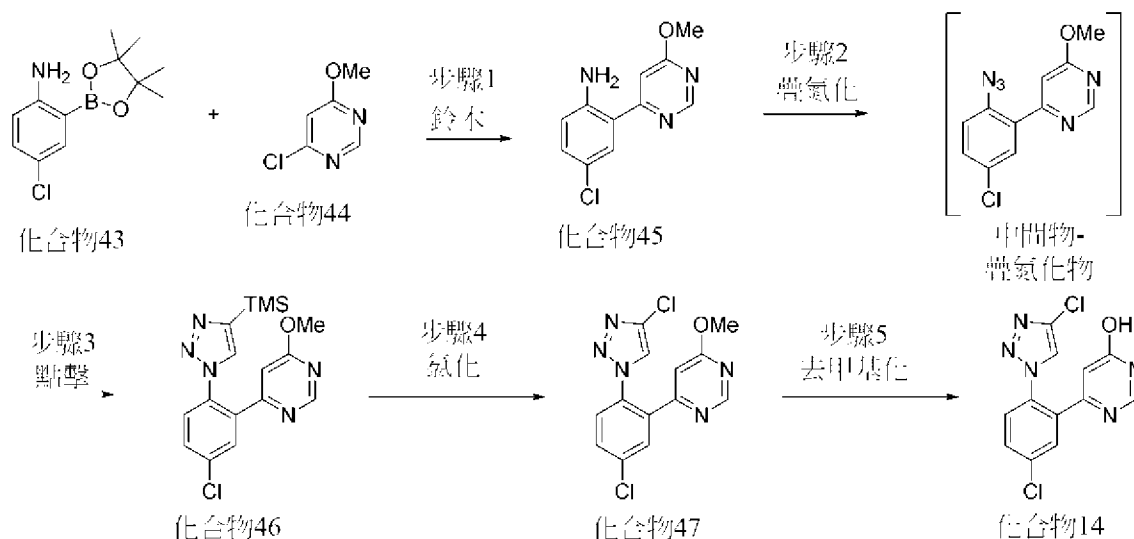
【0100】 隨後在金屬催化劑及鹼之存在下使化合物32與化合物8反應以產生化合物33。金屬催化劑可衍生自Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、Ni或Cu。諸如膦(亦即，CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos)或N-雜環碳烯(亦即，IMes、Ipr)之配位體可幫助反應。合適鹼包括有機鹼(亦即，Et₃N、DIPEA)、無機鹼(亦即，KOPiv、KOAc、K₂CO₃)或衍生自無機鹼與羧酸之鹼(亦即，K₂CO₃/PivOH、Cs₂CO₃/PivOH、

$K_2CO_3/PhCO_2H$)。合適溶劑係醚溶劑(亦即, THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳族溶劑(亦即, 甲苯、苯)或極性非質子性溶劑(亦即, DMF、DMAc、NMP)。

【0101】 步驟6

【0102】 隨後使化合物33經歷還原條件以使其能夠還原雙鍵及硝基官能基, 且隨後水解甲酯以獲得化合物10。在諸如MeOH、EtOH、IPA之質子性性劑中於氫氣之存在下使用諸如Pd或Pt之金屬的還原可為有效的。藉由在水或水與可混溶之有機溶劑的存在下使用諸如LiOH、NaOH、KOH之氫氧化鹼處理甲酯以進行酯水解。

方案9



【0103】 步驟1

【0104】 可在合適鈴木偶合條件、例如在諸如甲醇、DMF或乙腈之合適溶劑中於諸如Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂或Pd(dppf)Cl₂-DCM錯合物之合適量的鈀催化劑之存在下自化合物43及化合物44合成化合物45。

【0105】 步驟2及3

【0106】 可藉由使用合適炔系化合物疊氮化且隨後進行點擊化學以製造化合物46。使化合物45經歷疊氮化條件, 例如TMSN₃/tBuONO以提

第 36 頁(發明說明書)

其中

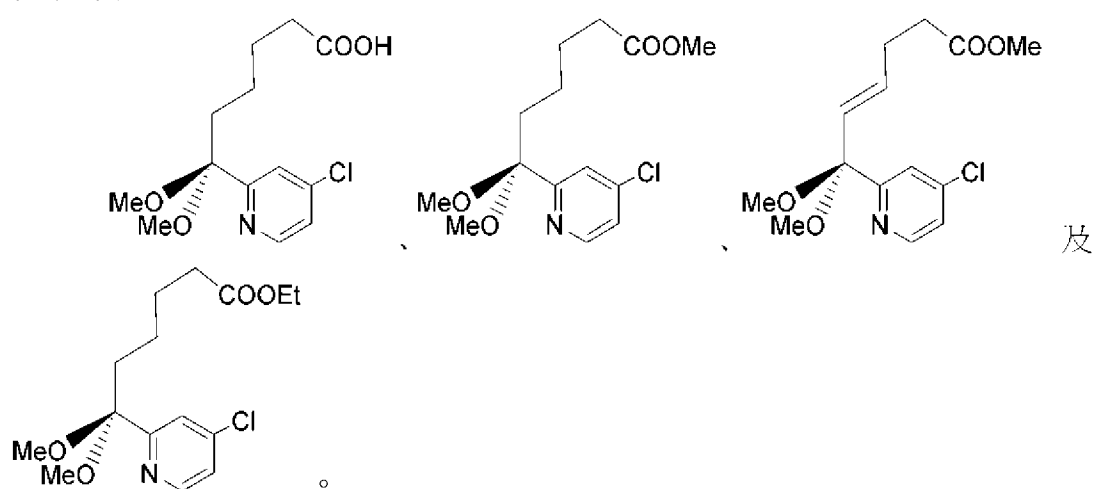
R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R^7 選自 H 及苯基；

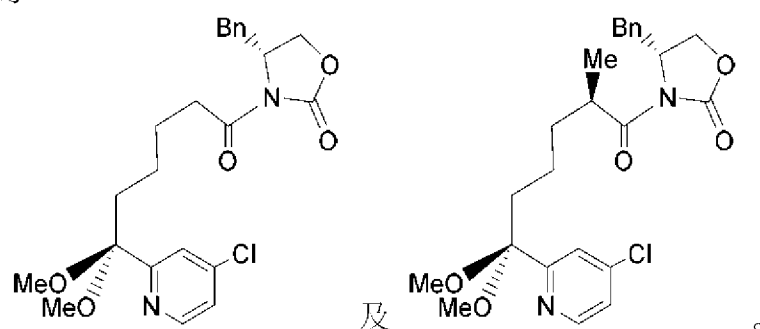
R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

X 選自 F、Cl、Br 及 I。

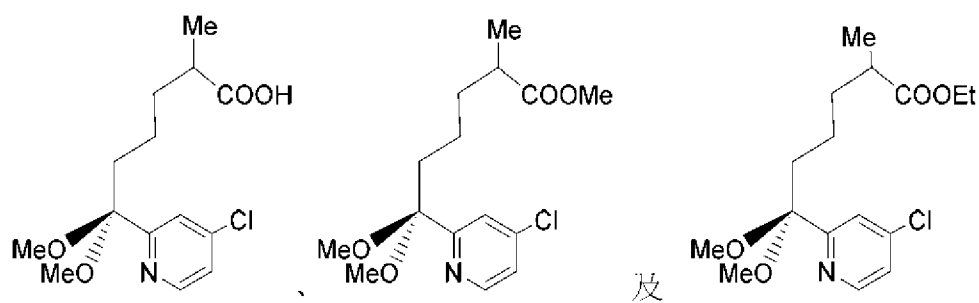
【0112】 在另一實施例中，本發明提供一種選自由以下組成之群的化合物



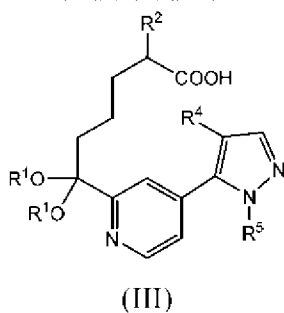
【0113】 在另一實施例中，本發明提供一種具有選自由以下組成之群的結構之化合物



【0114】 在另一實施例中，本發明提供一種選自由以下組成之群的化合物



【0115】 在另一實施例中，本發明提供一種式(III)化合物：



其中

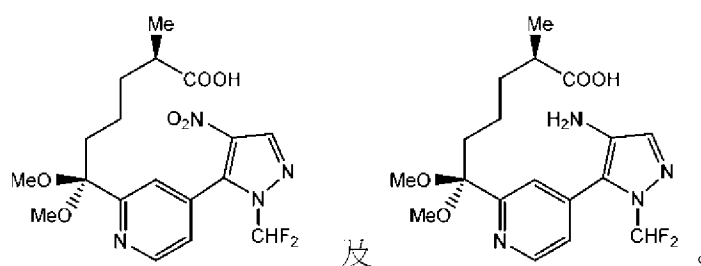
R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-3} 烷基；

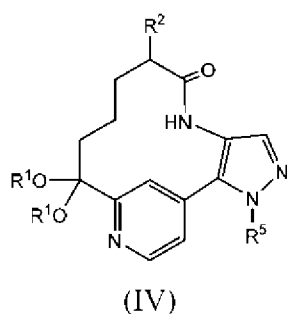
R^4 選自 NO_2 、 $N=O$ 、 $NHOH$ 及 NH_2 ；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

【0116】 在另一實施例中，本發明提供一種選自由以下組成之群的化合物



【0117】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IV)化合物：



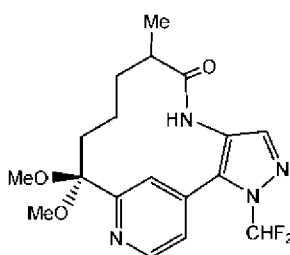
其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

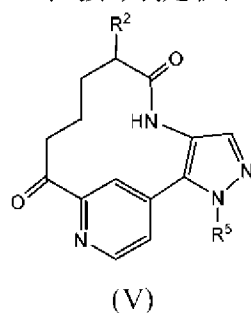
R^2 係 C_{1-3} 烷基；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

【0118】 在另一實施例中，本發明提供一種選自有以下組成之群的化合物



【0119】 在另一實施例中，本發明提供一種式(V)化合物：

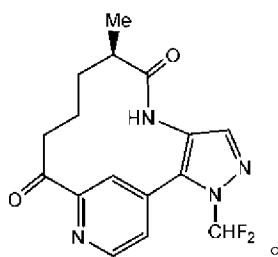


其中

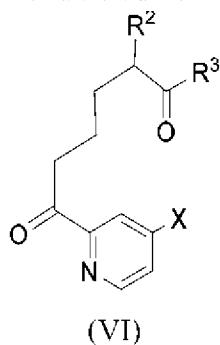
R^2 係 C_{1-3} 烷基；且

R^5 選自 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 。

【0120】 在另一實施例中，本發明提供一種化合物



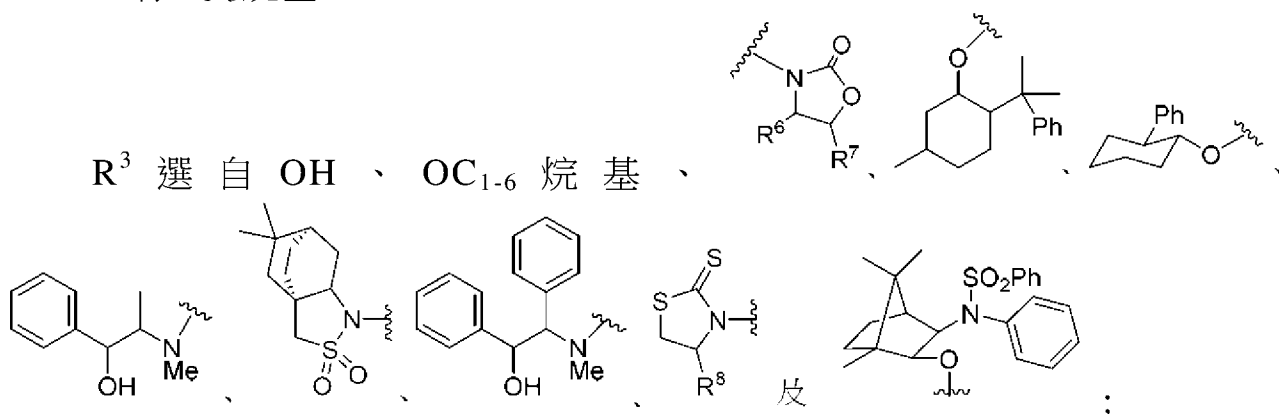
【0121】 在另一實施例中，本發明提供一種式(VI)化合物：



其中

R^2 係 C_{1-3} 烷基；

R^3 選自 OH、 OC_{1-6} 烷基、



其中

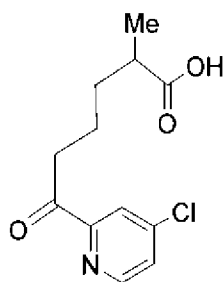
R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；

R^7 選自 H 及苯基；

R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基；且

X 選自 F、Cl、Br 及 I。

【0122】 在另一實施例中，本發明提供一種具有以下結構之化合物。



化合物34。

實例

【0123】 为了更好地闡釋本發明，提供以下實例。除非另外指示，否則使用脫水技術在氮氣氛圍下進行所有反應。除非另外指示，否則在自供應商收到試劑時進行使用。引用之產量係針對分離之材料，且未針對含水量進行修正。使用CH₃CN/H₂O/MeOH作為移動相(含有0.05% TFA或0.1% NH₄OAc)在島津系統(Shimadzu system)上藉由正相或反相HPLC監測反應。

【0124】 方法A

【0125】 層析條件

| | |
|------|--|
| 儀器 | 島津(Shimadzu) |
| 管柱 | Waters XSELECT CS 苯基-己基3.5 μm 4.6×150 mm |
| 管柱溫度 | 40°C |
| 流速 | 1.5毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 μL |
| 波長 | 220 nm, 260 nm (使用260 nm計算) |
| 移動相A | 0.01M乙酸銨於水中-乙腈(95:5) |
| 移動相B | 0.01M乙酸銨於水中-乙腈(5:95) |

【0126】 梯度

| 時間(分鐘) | %A | %B |
|--------|-----|----|
| 0 | 100 | 0 |
| 6 | 90 | 10 |
| 11 | 10 | 90 |
| 12.5 | 10 | 90 |
| 12.6 | 100 | 0 |
| 15 | 100 | 0 |

【0127】 方法B

【0128】 層析條件

| | |
|------|---------------------------------------|
| 儀器 | 島津 |
| 管柱 | ASCENTIS Express C18 2.7 um 4.6×50 mm |
| 管柱溫度 | 25°C |
| 流速 | 1.5毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 µL |
| 波長 | 254 nm |
| 移動相A | 0.05% TFA於CAN中:水(5:95) |
| 移動相B | 0.05% TFA於ACN中:水(95:5) |

【0129】 梯度

| 時間(分鐘) | %A | %B |
|--------|-----|-----|
| 0 | 100 | 0 |
| 10 | 0 | 100 |
| 15 | 100 | 0 |

【0130】 方法C

【0131】 層析條件

| | |
|------|---|
| 管柱 | Phenomenex Kinetex XB-C18 2.6微米，4.6×50 mm |
| 管柱溫度 | 25°C |
| 流速 | 1.0毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 5-10 µL |
| 波長 | 220 nm |
| 移動相A | 0.01M NH4OAc於MeOH中:水(20:80) |
| 移動相B | 0.01M NH4OAc於MeOH中:水:ACN (20:5:75) |

【0132】 梯度

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|-----|
| 1 | 0.0 | 95 | 5 |
| 2 | 5 | 80 | 20 |
| 3 | 8 | 80 | 20 |
| 4 | 9 | 60 | 40 |
| 5 | 20 | 0 | 100 |

【0133】 方法D

【0134】 層析條件

| | |
|------|----------------------------------|
| 管柱 | Waters Sunfire 3.5 um 4.6×150 mm |
| 管柱溫度 | 25°C |
| 流速 | 1.0毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 5-10 µL |
| 波長 | 220 nm |
| 移動相A | 0.05%TFA於水中:CH3CN (95:5) |
| 移動相B | 0.05%TFA於水中:CH3CN (5:95) |

【0135】 梯度

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 1 | 0.0 | 60 | 40 |
| 2 | 2 | 60 | 40 |
| 3 | 10 | 10 | 90 |
| 4 | 11 | 10 | 90 |

【0136】 方法E**【0137】 層析條件**

| | |
|------|-----------------------------------|
| 管柱 | Lux Cellulose-3 , 4.6×150mm , 3微米 |
| 管柱溫度 | 25°C |
| 流速 | 0.8毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 µL |
| 波長 | 220 nm |
| 移動相A | 0.05%TFA於水中:CH3CN (95:5) |
| 移動相B | 0.05%TFA於水中:CH3CN (5:95) |

【0138】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|-----|
| 1 | 0 | 90 | 10 |
| 2 | 15 | 90 | 10 |
| 3 | 16 | 0 | 100 |

【0139】 方法F**【0140】 層析條件**

| | |
|------|--|
| 管柱 | Ascentis Express C18 2.7 um 4.6×150 mm |
| 管柱溫度 | 35°C |
| 流速 | 0.8毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 5-10 µL |
| 波長 | 265 nm |
| 移動相A | 0.05%甲酸於MeOH中:水(20:80) |
| 移動相B | 0.05%甲酸於ACN中:MeOH (80:20) |

【0141】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 1 | 0.0 | 90 | 10 |
| 2 | 6 | 60 | 40 |
| 3 | 13 | 60 | 40 |
| 4 | 18 | 10 | 90 |
| 5 | 20 | 10 | 90 |
| 6 | 20.1 | 90 | 10 |
| 7 | 24.0 | 90 | 10 |

【0142】 方法G

【0143】 層析條件

| | |
|------|---|
| 管柱 | Zorbax Eclipse Plus C8 1.8 um 4.6×50 mm |
| 管柱溫度 | 25°C |
| 流速 | 1.2毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 5-10 µL |
| 波長 | 220 nm |
| 移動相A | 0.05%TFA於水中:CH3CN (95:5) |
| 移動相B | 0.05%TFA於水中:CH3CN (5:95) |

【0144】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|-----|
| 1 | 0.0 | 95 | 5 |
| 2 | 2 | 95 | 5 |
| 3 | 6 | 0 | 100 |

【0145】 方法H

【0146】 層析條件

| | |
|------|------------------------------------|
| 管柱 | Chiralpak IG-3 , 4.6×150 mm , 3 um |
| 管柱溫度 | 30°C |
| 流速 | 1.0毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 µL |
| 波長 | 220 nm |
| 移動相A | 0.1% DEA於庚烷中 |
| 移動相B | 0.1%DEA於IPA中 |

【0147】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 1 | 0.0 | 90 | 10 |
| 2 | 2 | 90 | 10 |
| 3 | 20 | 60 | 40 |
| 4 | 24 | 60 | 40 |
| 5 | 24.1 | 90 | 10 |

【0148】 方法I

【0149】 層析條件

| | |
|------|--|
| 管柱 | Phenomenex Kinetix C18 , 150×4.6 mm , 2.6 µm |
| 管柱溫度 | 30°C |
| 流速 | 1.0毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 µL |
| 波長 | 270 nm |
| 移動相A | 0.1% TFA於水中 |
| 移動相B | 0.1% TFA於ACN中:水(70:30) |

【0150】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 1 | 0.0 | 90 | 10 |
| 2 | 10 | 70 | 30 |
| 3 | 15 | 60 | 40 |
| 4 | 20 | 50 | 50 |
| 5 | 30 | 50 | 50 |
| 6 | 40 | 10 | 90 |

【0151】 方法J**【0152】 層析條件-**

| | |
|------|--|
| 管柱 | Waters Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 μ m 4.6 \times 150 mm |
| 管柱溫度 | 25 $^{\circ}$ C |
| 流速 | 1.2毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 μ L |
| 波長 | 228 nm , 258 nm (使用228 nm進行轉換計算) |
| 移動相A | 0.05% TFA於水中-乙腈(95:5) |
| 移動相B | 0.05% TFA於水中-乙腈(5:95) |

【0153】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|-----|
| 1 | 0 | 80 | 20 |
| 2 | 10 | 0 | 100 |

【0154】 方法K**【0155】 層析條件-**

| | |
|------|---|
| 管柱 | ChiralPak AD-3R 3.0 μ m 4.6 \times 150 mm |
| 管柱溫度 | 25 $^{\circ}$ C |
| 流速 | 0.8毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 μ L |
| 波長 | 220 nm , 258 nm (使用228/258 nm計算) |
| 移動相A | 0.01M乙酸銨於水中-乙腈(95:5) |
| 移動相B | 0.01M乙酸銨於水中-乙腈(5:95) |

【0156】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|----|
| 1 | 0 | 60 | 40 |
| 2 | 15 | 60 | 40 |

【0157】 方法L**【0158】 層析條件-**

| | |
|------|--|
| 管柱 | Phenomenex Lux Cellulose-3 3.0 μ m 4.6 \times 150 mm |
| 管柱溫度 | 25 $^{\circ}$ C |
| 流速 | 0.8毫升/分鐘 |
| 注射體積 | 10 μ L |
| 波長 | 228 nm , 258 nm (使用228 nm計算) |
| 移動相A | 0.05% TFA於水中-乙腈(95:5) |
| 移動相B | 0.05% TFA於水中-乙腈(5:95) |

【0159】 梯度：

| | 時間(分鐘) | %A | %B |
|---|--------|----|-----|
| 1 | 0 | 90 | 10 |
| 2 | 15 | 90 | 10 |
| 3 | 18 | 0 | 100 |
| 4 | 22 | 0 | 100 |

【0160】 在Bruker DRX-600、DRX-500或DRX 400儀器上且參考殘餘未氘化溶劑記錄NMR波譜。在Water ZQ ES儀器上記錄低分辨率質譜(LRMS)。

【0161】 如本文使用，縮寫定義如下：「1 \times 」係一次，「2 \times 」係兩次，「3 \times 」係三次，「 $^{\circ}$ C」係攝氏度，「eq」係等效物，「g」係克，「mg」係毫克，「L」係升，「mL」係毫升，「 μ L」係微升，「N」係正常的，「M」係莫耳，「mmol」係係毫莫耳，「min」係分鐘，「h」係小時，「rt」係室溫，「RT」係滯留時間，「atm」係大氣壓，「psi」係磅/每平方吋，「conc.」係濃度，「sat」或「sat'd」係飽和的，「MW」係分子量，「mp」係熔點，「ee」係鏡像異構物超越量，「MS」或「Mass Spec」係質譜分析法，「ESI」係電噴射離子化質譜法，「HR」係高分辨率，「HRMS」係高分辨率質譜分析法，「LCMS」係液體層析法質譜分析法，「HPLC」係高壓液體層析法，「RP HPLC」係反相HPLC，「TLC」或「tlc」係薄層層析法，「NMR」係核磁共振譜法，「nOe」係核奧弗豪色譜法(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「 1 H」係質子，「 δ 」係 Δ ，「s」係單重，「d」係雙重，「t」係三重，「q」係四重，「m」係多重，

「br」係寬泛的，「Hz」係赫茲，且「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」及「Z」係本領域中之技術者熟習之立體化學符號。

| | |
|-----------------------------------|--|
| Et | 乙基 |
| Pr | 丙基 |
| i-Pr | 異丙基 |
| Bu | 丁基 |
| i-Bu | 異丁基 |
| t-Bu | 第三丁基 |
| Ph | 苯基 |
| Bn | 苄基 |
| Boc | 第三丁氧基羰基 |
| AcOH或HOAc | 乙酸 |
| AlCl ₃ | 氯化鋁 |
| AIBN | 偶氮雙異丁腈 |
| BEMP | 2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯 |
| BH ₃ | 硼烷 |
| BOP試劑 | 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)鎂 |
| BSA | 苯磺酸 |
| n-BuOH | 正丁醇 |
| CBz | 碳苄氧基 |
| CH ₂ Cl ₂ | 二氯甲烷 |
| CH ₃ CN或ACN | 乙腈 |
| mCPBA或m- | 間氯過氧苯甲酸 |
| CPME | 環戊基甲醚 |
| CPME | 環戊基甲醚 |
| Cp ₂ ZrCl ₂ | 二氯化二(環戊二烯基)鋇(IV) |
| Cs ₂ CO ₃ | 碳酸銫 |
| Cu(OAc) ₂ | 乙酸銅(II) |
| CX-A | 二(1-金剛烷基)-正丁基膦 |
| Cy ₂ NMe | N-環己基-N-甲基環己胺 |
| DABCO | 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 |
| DBU | 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯 |

| | |
|--------------------------------|---|
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| DCEPhos | 雙(2-二環己基磷基苯基)醚 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DEA | 二乙胺 |
| DIC或DIPCDI | 二異丙基碳二醯亞胺 |
| DIEA、DIPEA或 許氏鹼 | 二異丙基乙胺 |
| DMAc | 二甲基乙醯胺 |
| DMAP | 4-二甲基胺基吡啶 |
| DMC | 氯化2-氯-4,5-二氫-1,3-二甲基-1H-咪唑鎊 |
| DME | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞砷 |
| DPPCI | 氯化二苯基磷酸 |
| DuPhos | (+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜)苯 |
| EDAC | 鹽酸N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷或乙烯二氯化物 |
| EDTA | 乙二胺四乙酸 |
| (S,S)- | 三氟甲磺酸(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜)苯 |
| EtDuPhosRh(I) | (1,5-環辛二烯) 銦(I) |
| Et ₃ N或TEA | 三乙胺 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| Et ₂ O | 二乙醚 |
| EtOH | 乙醇 |
| Grubbs (II) | (1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亞基)二氯(苯基 亞甲基) (三環己基磷)鈦 |
| HBr | 氫溴酸 |
| HCl | 鹽酸 |
| HATU | 六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-三甲基 鈾 |
| HEPES | 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-乙磺酸 |
| Hex | 己烷 |
| HOBT或HOBt | 1-羥基苯并三唑 |
| H ₂ SO ₄ | 硫酸 |

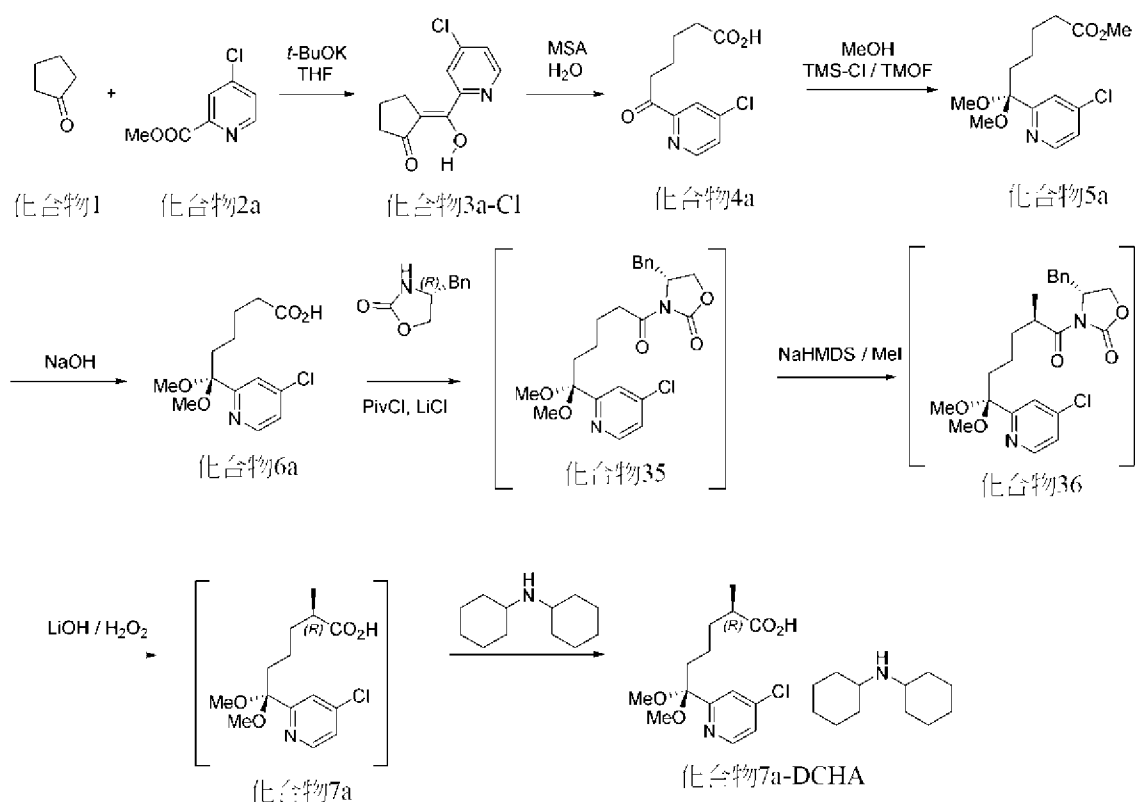
| | |
|---------------------------------|---|
| IMes | 1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-基亞烷基 |
| Ipr | 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-基亞 烷基 |
| K ₂ CO ₃ | 碳酸鉀 |
| KOAc | 乙酸鉀 |
| KOPiv | 特戊酸鉀 |
| KHMDS | 雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀 |
| K ₂ HPO ₄ | 磷酸氫鉀 |
| K ₃ PO ₄ | 三鹼磷酸鉀 |
| LAH | 氫化鋰鋁 |
| LDA | 鋰二異丙基胺 |
| LG | 脫離基 |
| LiAl(OtBu) ₃ H | 三-四-丁氧基氫化鋰鋁 |
| LiHMDS | 鋰雙(三甲基矽烷基)胺 |
| LiOH | 氫氧化鋰 |
| Me | 甲基 |
| MeCN | 乙腈 |
| MEK | 甲基乙基酮(或丁酮) |
| MIBK | 甲基異丁基酮(或4-甲基戊-2-酮) |
| 2-MeTHF | 2-甲基四氫呋喃 |
| MIBK | 甲基異丁基酮(或4-甲基戊-2-酮) |
| MSA | 甲磺酸 |
| MTBE、TBME | 甲基第三丁醚 |
| MeOH | 甲醇 |
| MgSO ₄ | 硫酸鎂 |
| MsOH或MSA | 甲磺酸 |
| NaBH ₃ CN | 氰基氫硼化鈉 |
| NaCl | 氯化鈉 |
| NaH | 氫化鈉 |
| NaHCO ₃ | 碳酸氫鈉 |
| NaHMDS | 雙(三甲基矽烷基)胺鈉 |
| Na ₂ CO ₃ | 碳酸鈉 |
| NaOH | 氫氧化鈉 |
| Na ₂ SO ₃ | 亞硫酸鈉 |
| Na ₂ SO ₄ | 硫酸鈉 |

| | |
|---------------------------------------|--|
| NBS | N-溴代丁二醯亞胺 |
| NCS | N-氯丁二醯亞胺 |
| NH ₃ | 胺 |
| NH ₄ Cl | 氯化銨 |
| NH ₄ OH | 氫氧化銨 |
| NMP | 1-甲基吡咯啉-2-酮 |
| Pd | 鈀 |
| [Pd(allyl)Cl] ₂ | 氯化烯丙基鈀二聚體 |
| PdCl ₂ (MeCN) ₂ | 二氯雙(乙腈)鈀(II) |
| Pd ₂ (dba) ₃ | 三(二苯亞基丙酮)二鈀(0) |
| Pd(dba) ₂ | 雙(二苯亞基丙酮)鈀(0) |
| Pd(OAc) ₂ | 乙酸鈀(II) |
| Pd/C | 鈀於碳上 |
| Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II) |
| Pd tetrakis | 四(三苯基膦)鈀 |
| Ph ₃ PCl ₂ | 二氯三苯基磷烷 |
| PG | 保護基 |
| PLP | 磷酸(4-甲醯基-5-羥基-6-甲基吡啶-3-基)甲酯 |
| POCl ₃ | 氧基氯化磷(V) |
| Pt | 鉑 |
| Pt/V/C | 鉑鈳於碳上 |
| PyBOP | 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎘 |
| PPTS | 對甲苯磺酸吡啶 |
| PTFE | 聚四氟乙烯 |
| i-PrOH或IPA | 異丙醇 |
| n-PrOAc | 乙酸正丙酯 |
| PTSA | 對甲苯磺酸 |
| [RuCl(異丙基甲 苯)((R)-H8- binap)]Cl | 氯[(R)-(+)–2,2'-雙(二苯基膦基)–5,5',6,6',7,7',8,8'- 八氫–1,1'-聯萘](異丙基甲苯)鈳(II)氯化物 |
| SiO ₂ | 氧化矽 |
| SnCl ₂ | 氯化錫(II) |
| SPhos | 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基 |
| TCFH | 六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒 |
| TEA | 三乙胺 |

| | |
|---------------------|---------------------------|
| TFA | 三氟乙酸 |
| TMSCl | 氯化三甲基矽烷基 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TEOF | 正甲酸三乙酯 |
| TMOF | 正甲酸三甲酯 |
| TMSCHN ₂ | 三甲基矽烷基重氮甲烷 |
| TRIS | 三(羥基甲基)胺基甲烷 |
| Xantphos | 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽 |
| XPhos | 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基二苯基 |

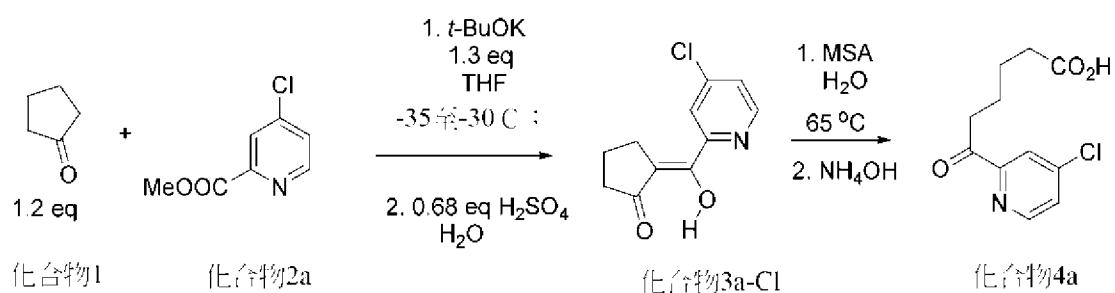
【0162】中間化合物3a-Cl、4a、5a、6a、7a、35及36之製備描述於方案10 (上文描述之一般方案1之實施例)及實例1-4中。形成化合物(I)之一般方案2之實施例描述於下文實例5-12中。

方案10



實例1

合成化合物3a-Cl



【0163】將化合物**2a** (540 g, 3053 mmol, 限量試劑)載入配備有氮氣入口、溫度探針及頂置式攪拌器之20 L反應器中，隨後載入THF (4500 mL)，且開始攪拌以實現化合物**2a**之溶解。隨後添加化合物**1** (287.4 g, 3382 mmol, 1.2 eq)，接著用THF (50 mL)清洗。

【0164】用冷卻器將溶液冷卻至-35°C。隨後以溫度不超過-30°C之速率添加第三丁氧化鉀於THF溶液中(1 M, 3650 mL, 1.3 eq)。

【0165】在-35至-30°C下保持反應物質持續1小時直至反應完成。將水(3635 mL)載入另一20 L反應器中，隨後添加濃縮硫酸(193.3 g, 0.69 eq)。將反應器套管溫度設為10°C，且將批料冷卻至12°C。經由輸送管將來自冷凍反應器(-35至-30°C)之冷卻溶液載入含有冷卻之水性H₂SO₄之20 L反應器中，保持溫度<10°C。完成輸送後，隨後在真空下於20至25°C下蒸餾出THF至~7.5 L體積。此時形成固體。過濾漿液且用水(2000 mL, 3.7 V)洗滌。獲得1,061 g呈黃褐色固體之化合物**3a-Cl**。

【0166】¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.97 (br s, 0.5H), 8.73 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.02-7.98 (d, *J*= 24.1 Hz, 1H), 7.85-7.75 (dd, *J*= 32, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (t, *J*=9.5 Hz, 0.5H), 2.93 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (ddd, *J*=12.3, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 1H)。

【0167】C₁₁H₁₁ClNO₂⁺ [M+H]⁺之LRMS計算值係224.05，觀察值係224.28。

實例2

合成化合物4a

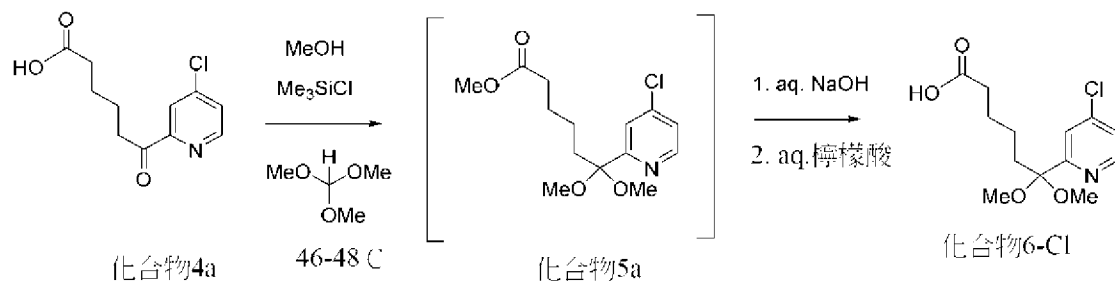
【0168】 將70 wt% MSA溶液(1074 g, 7823 mmol, 2.83 eq)載入20 L冷凍反應器中，隨後載入水(4900 mL)。將反應混合物加熱至65°C。隨後將化合物3a-Cl之濕濾餅載入反應器中，且在65°C下加熱反應物質持續3小時直至結束。隨後將反應物質冷卻至20-25°C，且添加NH₄OH (28 wt%)水溶液(489 g, 3907 mmol, 1.41 eq)。使用pH探針調整pH至5.06。將所得漿液加熱至44°C，且在44°C下保持整夜。將反應物質冷卻至20-25°C，且過濾漿液，且用水(3000 mL, 6 V)洗滌所得濾餅。使用真空爐(50°C, 100 mmHg)乾燥濕濾餅2日以獲得590 g呈白色固體之化合物4a。

【0169】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.01 (br s, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 3.16 (br t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.25 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H)。

【0170】 C₁₁H₁₃ClNO₃⁺ [M+H]⁺之LRMS計算值係242.06，觀察值係242.24。

實例3

合成化合物5a及6-Cl



【0171】 將MeOH (4 L)及化合物4a (367.3 g, 1500 mmol, 98.9質量)載入20 L反應器中。隨後添加3 L MeOH。隨後，添加原甲酸三甲酯

(734 mL, 6700 mmol, 100質量%, 4.5 eq.)，隨後用MeOH (400 mL)清洗。載入氯化三甲基矽烷(367 mL, 2880 mmol, 100質量%, 1.92 eq.)，隨後添加MeOH (200 mL)。將反應物加熱至49°C內部溫度持續12小時。

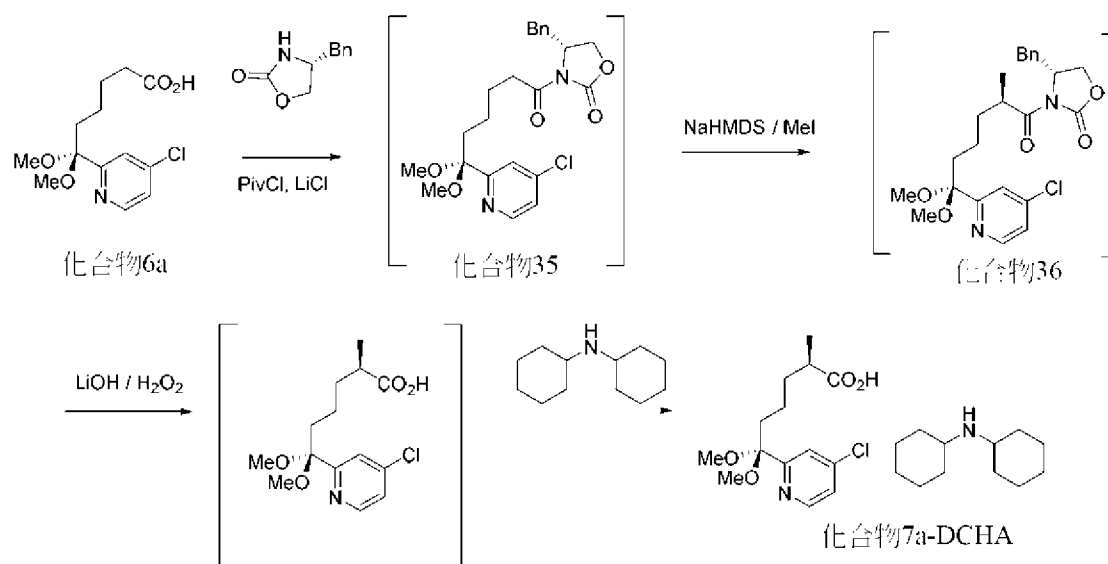
【0172】 將NaOH (10 N) 1220 mL添加至另一20 L反應器中，隨後添加1620 mL H₂O，且將反應物質冷卻至0°C。將含有**化合物5a**之反應物內含物轉移至含有水性NaOH之反應物中。內部溫度自5°C提昇至22°C。使用700 mL MeOH清洗主反應器，且將內含物轉移至淬滅反應器中。攪拌反應物4小時。將反應器回暖至20°C之套管溫度，攪拌。隨後載入MTBE (2570 mL)。停止攪拌且收集水性產物富集層且繼續推進。隨後將2985 mL之20 wt%檸檬酸添加至攪拌之水相中。當到達5.3之pH時，形成漿液，且隨後過濾。獲得387.1 g呈固體之**化合物6-Cl** (89.6%產率)。

【0173】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (br s, 1H), (8.61 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 2.1 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.08 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.02 (br d, *J*=16.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)

【0174】 C₁₂H₁₅ClNO₃⁺ [M-CH₃O]⁺之LRMS計算值係256.07，觀察值係256.24。

實例4

合成化合物7a-DCHA



【0175】將化合物6a (87.88g, 305 mmol, 限量試劑)載入2 L化學玻璃反應器中，隨後載入無水THF (1760 mL)。蒸餾出THF，下至10 Vol。溶液之KF係<200 ppm。添加額外THF (880 mL)以及三乙胺，CAS 121-44-8 (106.4 mL, 2.5 eq)。將溶液冷卻至0°C，且以溫度不超過5°C之速率經由添加漏斗添加氯化三甲基乙醯基，CAS 3282-30-2 (44.13 g, 1.2 eq)。保持30分鐘後，添加氯化鋰(16.16 g, 1.2 eq)。熟化15分鐘後，一次載入呈固體之對掌性助劑，CAS 102049-44-7 (64.86 g, 1.2 eq)。允許漿液在3小時內升溫至20°C，且熟化整夜。隨後在真空下蒸餾出THF至800 mL之最終體積。載入甲苯(530 mL)，隨後載入飽和NH₄Cl水溶液(270 mL)及水(270 mL)。混合15分鐘後，分離2個相，且丟棄下層水相。用7 wt% NaHCO₃ (270 mL)及水(270 mL)洗滌有機相。相分離後，丟棄下層水相。蒸餾有機層，下至220 mL。且隨後添加無水THF (1860 mL)。使溶液流過0.45微米精細過濾。

【0176】隨後使含有化合物35之溶液冷卻至-45°C。且以溫度不超過-39°C之速率添加甲基碘化物(95.4 g, 2.2 eq)，隨後添加1N NaHMDS於THF中(458 mL, 1.5 eq)。保持反應物質6小時。隨後用一份乙酸溶液

(29.30 g, 1.6 eq)於無水THF (88 mL)中中和反應混合物。用14 wt% NaCl溶液(530 mL)洗滌有機反應物質且隨後用7.0 wt% NaHCO₃溶液(530 mL)洗滌。洗滌後，將含有**化合物36**之有機溶液濃縮至220 mL。

【0177】 添加THF (880 mL)，且將溶液冷卻至0°C。隨後添加30 wt% H₂O₂溶液(64.18g, 1.82 eq)，隨後在10分鐘內添加氫氧化鋰溶液(12.42 g於110 mL水中)。保持6小時後，獲得10 wt%亞硫酸鈉溶液(63.48 g, 2.0 eq於580 mL水中)。使混合物熟化1小時。隨後藉由蒸餾移除THF直至收集~ 700 mL。

【0178】 隨後使用10 N NaOH將pH調節至約9.5。添加甲苯(540 mL)。混合雙相混合物15分鐘，且隨後停止。用360 mL飽和NaHCO₃進一步提取分離之有機層。將組合之水性層重新載入反應器，且用MTBE (720 mL)提取。丟棄有機層。

【0179】 將含有**化合物7a**之產物富集水性層重新載入反應器，且添加MTBE (900 mL)。使用檸檬酸將pH調節至4.4。

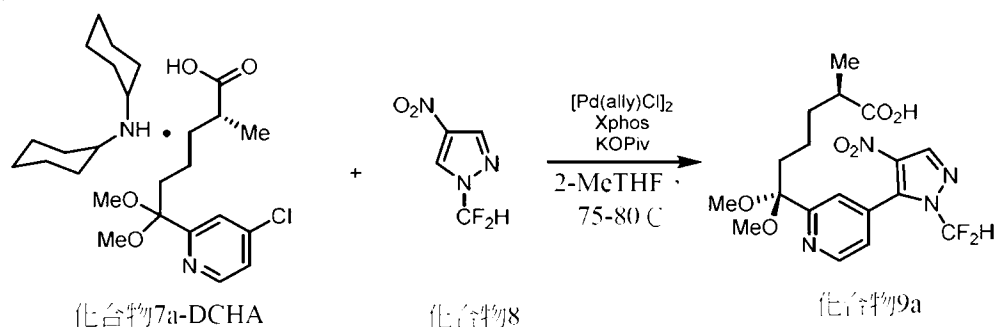
【0180】 藉由蒸餾移除MTBE，且基於**化合物7a**之輸入(效價已修正)用MeCN/MTBE 4:1 (6體積)替代。精細過濾所得液流，且用精細過濾劑過濾溶液。隨後添加一份二環己基胺(相對於**化合物7a**，至多1.5 eq)。將漿液加熱至55°C且保持30分鐘。隨後將反應物質冷卻至0°C。在N₂保護下於布氏漏斗(Buchner funnel)上過濾漿液，用2.0體積之冷卻MeCN (0°C)洗滌，在真空下乾燥，隨後在50°C下於真空爐中保持24小時。獲得61 g呈白色固體之**化合物7a-DCHA** (在鹽形成步驟中係88.2%，在四個步驟中自**化合物6a**之總體產率係61.6%。化合物7係**化合物7**:二環己基胺之1:1.5錯合物)。

【0181】 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): 8.52 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=5.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=3.0$ Hz, 6H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.33 - 1.10 (m, 16H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H)。

【0182】 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3^+$ $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ 之LRMS計算值係270.09，觀察值係270.24。

實例5

合成化合物9a



【0183】 將2MeTHF (500 mL)、催化劑 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (1.57 g, 0.05 eq)及Xphos (4.48 g, 0.055 eq.)按順序載入配備有頂置式攪拌器、熱電偶及氮氣入口之2 L清潔反應器中以在 20°C 下生成大致均勻之淡黃色溶液。將鹽化合物**7a-DCHA** (98.2 g, 1.0 eq.)及吡咯化合物**8** (32.3 g, 1.15 eq.)逐份添加至反應器中以生成白色懸浮液。30分鐘後，將一份KOPiv (32.3 g, 1.3 eq.)添加至溶液中，且用冒 N_2 泡30分鐘之2-MeTHF (500 mL)清洗反應器。在 N_2 下，使溶液回流10小時以生成黑色懸浮液。將粗產物冷卻至 20°C ，且用 K_3PO_4 (550 mL, 20% aq.)淬滅至10.0與10.5之間的pH，分離水性層，且用 K_3PO_4 - K_2HPO_4 緩衝溶液(800 mL, pH 10.2, aq.)洗滌有機層。組合水性層，且過濾以生成黑色溶液。向水溶液中添加2-MeTHF

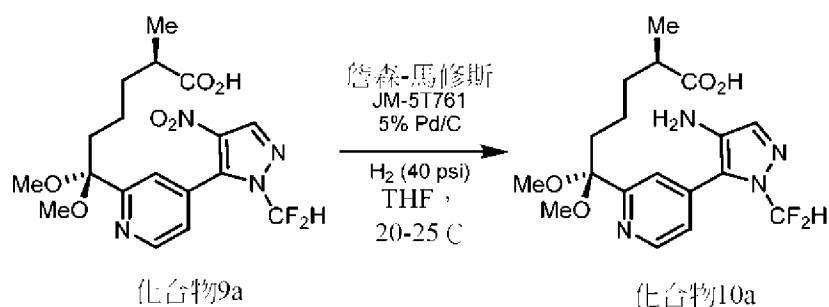
(1300 mL)及活性炭(13.9 g, Darco G-60), 且在30分鐘內逐份使用檸檬酸(254 g, 3.4 eq.)使溶液酸化至pH 5-6。在20°C下攪拌懸浮液30分鐘。過濾懸浮液, 且保留有機層, 且在真空下濃縮至300 mL, 且在80°C下於150毫巴真空下用nBuOH (1000 mL)交換溶劑。將所得溶液之濃度調節至170-180 mg/mL (500 mL, 不超過5% wt 2-MeTHF於溶液中)。在10小時內將此溶液逐漸冷卻至0°C, 且在0°C下另外保持10小時以生成白色漿液。使漿液濾過Nutsche過濾器, 且用nBuOH (100 mL)清洗反應器, 且用所得懸浮液清洗濾餅。用庚烷(100 mL)清洗濾餅且在爐中乾燥(室內真空50°C 24小時)。以83%產率獲得分離之化合物**9a** (73.2 g, 95 wt %)。

【0184】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 - 8.80 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 7.88 - 7.52 (m, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 6H), 2.50 (dt, $J=3.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 5H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 177.3, 158.9, 149.5, 139.3, 138.3, 135.0, 132.8, 123.5, 123.0, 110.5 (t, $J=253.9$ Hz, 1C), 103.0, 48.2, 48.2, 38.4, 34.0, 32.9, 20.4, 16.6。

【0185】 LRMS, $[\text{M-OMe}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5^+$: 397.36, 397.13。

實例6

合成化合物10a



【0186】 將THF (900 mL)、Pd/C (4.6 g, 10%wt, 0.1 eq.)及化合
第 59 頁(發明說明書)

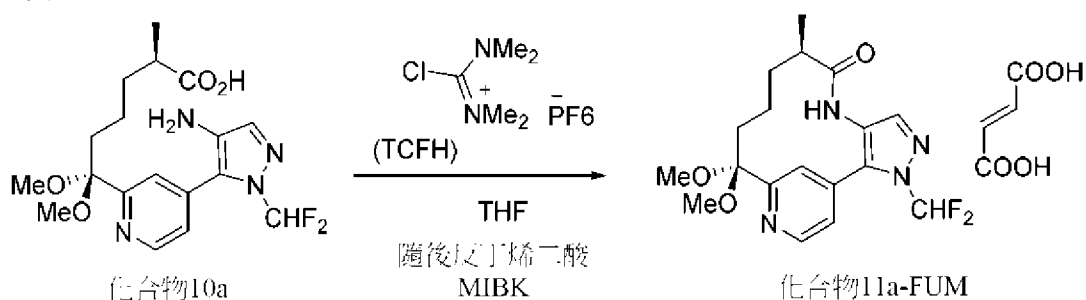
物9a (46.0 g, 1.0 eq.)按順序載入配備有頂置式攪拌器、熱電偶及氮氣入口之壓力反應器中以在20°C下生成懸浮液。用N₂及H₂掠過反應器各三次。在H₂ (40 psi)下，用力攪拌溶液18小時。自反應器排出粗產物，且濾過Nutsche過濾器。濃縮THF溶液至澄清油狀化合物10a (101 g, 40% wt)，產率係95%。取少量樣本且徹底濃縮以用於光譜分析。

【0187】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, *J* = 59.1 Hz), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)。

【0188】 LRMS, [M + H]⁺ C₁₈H₂₅F₂N₄O₄⁺: 399.18。

實例7

合成化合物11a-FUM



【0189】 向1 L反應器添加600 mL THF，隨後載入氯-*N,N,N',N'*-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(TCFH, 17.1 g, 59.7 mmol, 98.0質量%, 1.52 eq)。使用額外200 mL THF清洗反應器中之所有TCFH。向懸浮液添加*N,N*-二異丙基乙基胺(14.6 mL, 83.7 mmol, 100質量%, 2.13 eq)且在室溫下攪拌。將化合物10a於THF中之溶液(44.9 g, 39.2 mmol, 34.8質量%, 1.00 eq)載入50 mL注射器中，且使用注射器-泵在10小時內將溶液添加至反應器中(ca. 5毫升/小時速率)。

【0190】 將反應液流(~50 mL, 相當於1 g 化合物11a輸入)之溶劑自

第 60 頁(發明說明書)

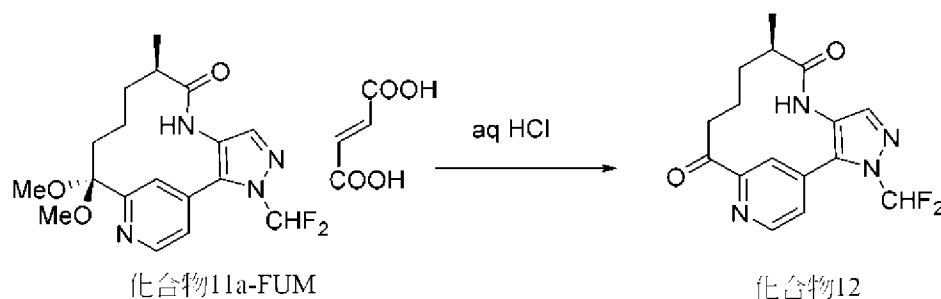
THF替換為MIBK (~20 mL)。用aq. K_2HPO_4 (15%, 15 mL)洗滌有機層，隨後添加1.2 eq (與輸入**Compound 11a**之mol/mol)之固態反丁烯二酸。隨後在真空下將混合物濃縮至~ 8 mL。形成經過濾之黃褐色產物漿液，用MIBK (2 mL)洗滌濾餅，且隨後用庚烷(2 mL)洗滌，在真空下乾燥。產量 = 1.01 g (自化合物**11a**輸入效價修正75.3%)。效價 = 74.2 wt%，ee = 97.3%。

【0191】 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 - 13.02 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 0.88 (br d, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.46 (br s, 1H)

【0192】 $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2^+$ $[M - CH_3O]^+$ 之LRMS 計算值係349.15，觀察值係349.08。

實例8

合成化合物12



【0193】 向化合物**11a-FUM** (0.50 g, 67 wt%，96 ee%)於水(5 mL)中之漿液中添加環戊基甲醚(2.5 mL)，隨後添加三氟乙酸(0.23 mL，3.5 eq)。將所得混合物加熱至45°C持續5小時。隨後將混合物冷卻至環境溫度，且過濾。用水(2.5 mL)清洗反應器，向洗滌之濾餅施加清洗。組合過濾物且使相分離。用HCl水溶液(0.5 N，2.0 mL)提取所得有機相。使酸

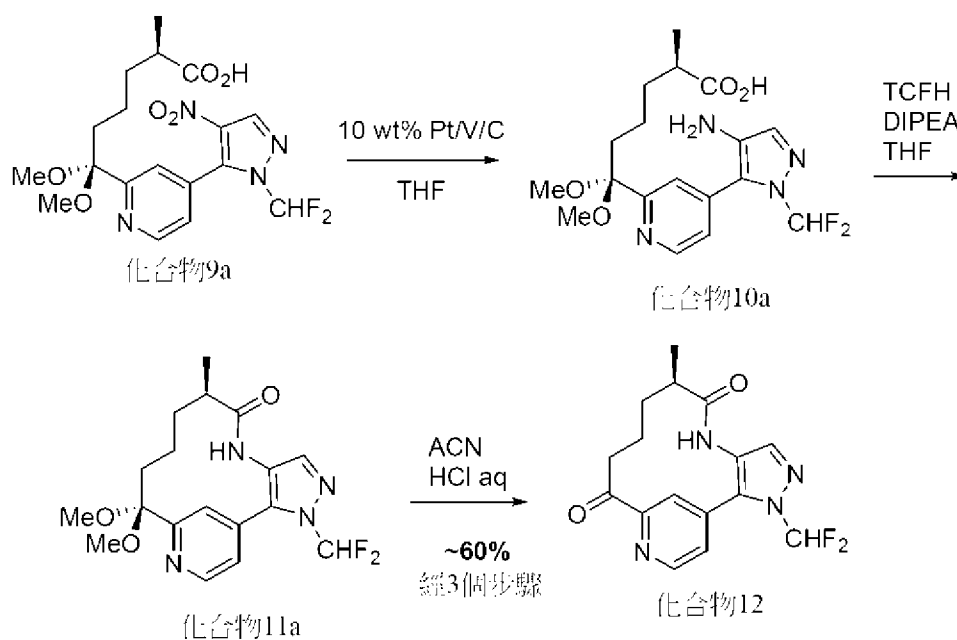
性水性提取物與先前來自反應之酸性水相組合。藉由添加固體 K_3PO_4 (~2 g)將組合之水溶液的pH調節至9-10。攪拌所得混合物2小時，且過濾。用水(5 mL \times 2)及MTBE (5 mL \times 2)洗滌過濾之濾餅，且在真空下乾燥，提供化合物12 (0.25 g, 78%, 97.2 ee%)。

【0194】 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.82 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.68 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.21 (br s, 3H)。

【0195】 LRMS, $[M + H]^+$ $C_{16}H_{17}F_2N_4O_2^+$: 335.18。

實例9

可選擇地合成化合物12

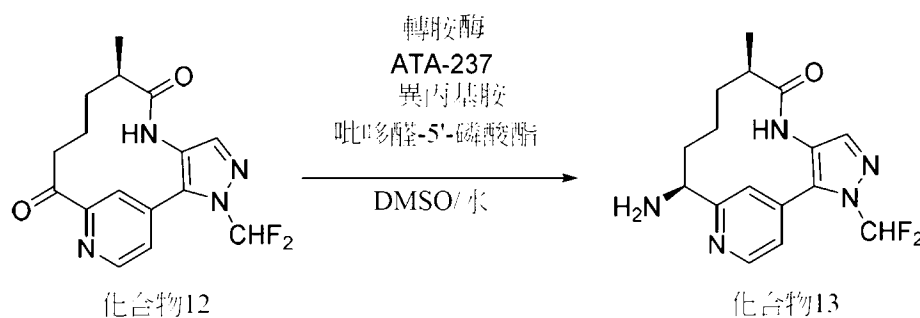


【0196】 將化合物9a (75.0 g 169 mmol)、THF (525 mL)及Pt/V/C (~50%濕潤, 10 wt%, 7.5g)添加至加壓之1 L容器中。用 N_2 及 H_2 掠過反應器各三次。在 H_2 下(1.5巴), 在 $20^\circ C$ 下用力攪拌溶液1小時, 隨後升溫至 $40^\circ C$ 持續16小時。自反應器排出混合物且過濾, 濃縮所得溶液, 且藉由用

THF連續蒸餾以共沸方式蒸餾出水。將THF (1.2 L)連續添加至另一反應器中，隨後添加氯-*N,N,N',N'*-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(TCFH, 70 g, 1.52 eq.)及*N,N*-二異丙基胺(103 mL, 3.5 eq.)。用力攪拌混合物且加熱至55 °C。在20小時內向此混合物中加入化合物10於THF中之溶液 (~50毫升/小時)。隨後濃縮混合物，且進行溶劑向乙腈之轉換以實現約4 L/kg化合物11於乙腈中。隨後，載入鹽酸水溶液(3 N, 23 mL)，且在55°C下加熱反應混合物15小時以形成粗製化合物22。將反應物冷卻至10°C，隨後載入270 mL二氯甲烷、540 mL水及鹽酸(10.8 N, 71 mL)。攪拌1小時後，使相分離且丟棄底部有機層。在10°C下向水性層添加氫氧化鉀(22.5 wt%, ~169 mL)直至pH提高至3.0。在pH 3下攪拌1小時後，進一步將氫氧化鉀(22.5 wt%, ~17 mL)添加至反應物中，直至pH到達9.5。藉由過濾分離化合物12，用169 mL水及114mL EtOH清洗，且隨後乾燥。

實例10

合成化合物13



【0197】 在反應過程中，使用具有水循環器以保持35°C之反應溫度的125 mL夾套式反應器。使用校準之pH穩態將pH控制在7.5且將4 M水性異丙基胺載入反應器中。將酮化合物12 (5.0 g, 50 g/L)、DMSO (30 mL, 30%)及一水合吡哆醛-5-磷酸(53 mg, 最終濃度2.0 mM)載入反應器中。製備1 M鹽酸異丙基胺溶液於水中，且將63 mL (最終濃度0.7 M)載入

反應器中。攪拌反應混合物2.0分鐘。反應物係均質的。將胺轉胺酶ATA-237 (0.5 g)溶解於4.0 mL之1 M鹽酸異丙基胺溶液中，且添加至反應器中。另外用3.0 ml之1 M鹽酸異丙基胺溶液清洗酶容器，且將其載入相同反應器中。用滴管吸出20 μ L樣本，用980 μ L甲醇稀釋，形成漩渦，在14000 \times g下離心2.0分鐘，瀘過0.2 μ M PTFE過濾器且藉由HPLC分析以用於轉化率及de。8小時後反應停止(99.7%轉化率)。

【0198】 將反應混合物酸化至pH 1.3 (6N HCl, 3.6 mL)。製備矽藻土護墊，且將反應混合物瀘過矽藻土。過濾後，用30 mL水清洗反應器及矽藻土護墊，且溶液與瀘液一同倒出。用130 mL 2-甲基四氫呋喃提取反應混合物，且丟棄2-甲基四氫呋喃溶液。用10 N氫氧化鈉(4.4 mL)將水性層之pH提高至10.5。用150 mL正丁醇提取水性層(152 mL) (有機層之體積係190 mL，水性層之體積係105 mL)且使層分離。再次用100 mL正丁醇提取水性層(105 mL)，且使水性層與有機層分離(水性層之體積係75 mL，有機層之體積係125 mL)。

【0199】 倒出有機層，且將溶劑濃縮為40 g黏性液體。在4 $^{\circ}$ C下使殘餘物凝固1小時。將殘餘物懸浮於240 mL MTBE中，且用力攪拌。過濾沈澱物，且丟棄瀘液。攪拌沈澱物(6.6 g)與50 mL水，且將pH提高至8.5。沈澱所需化合物，過濾且用MTBE洗滌。減小瀘液體積 (15 mL)，將pH提高至9.0，且過濾沈澱之化合物，且用MTBE洗滌。將兩種產物混合，且在35 $^{\circ}$ C下於真空爐中乾燥整夜。分離出3.94 g呈灰色固體之所需化合物**13**，產率係78.8%，AP 99.3，de >99.9%，效價97%。

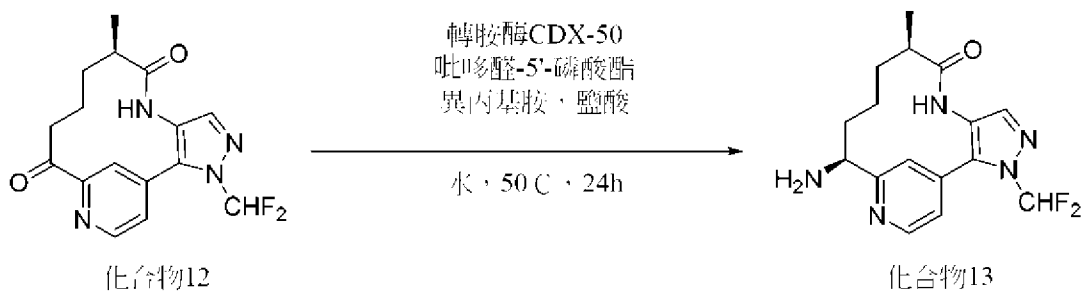
【0200】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 1H), 7.94 (t, $J_{H-F}=57.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H),

7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 1H), 0.89 - 0.73 (m, 3H), 0.27 - 0.06 (m, 1H)

【0201】 LRMS, $[M + H]^+$ $C_{16}H_{20}F_2N_5O^+$: 336.24。

實例11

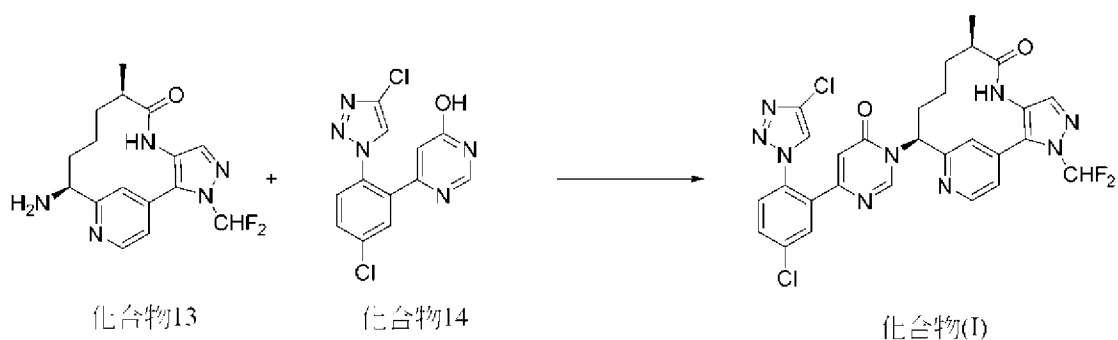
可選擇地合成化合物13



【0202】 在25°C下於90分鐘內將鹽酸(12 N, 22.6 m, 3.35 eq.)加入裝有139 mL水之500 mL反應器中。隨後添加異丙基胺(4.05 eq, 25.88mL)直至pH達到10.5。隨後載入化合物12 (25 g)及吡哆醛-5'-磷酸(0.01 g/g, 0.25 g)，隨後載入轉胺酶CDX-50 (0.02 g/g, 0.50 g)。將反應混合物加熱至50°C，且攪拌24小時。載入鹽酸(12 N, 0.6 eq, 4 ml)以及1g矽藻土(4 wt%)。將反應混合物加熱至80°C持續2小時，隨後在過濾及清洗前冷卻至20°C。丟棄固體殘餘物，且將混合物加熱至50°C。隨後加入氫氧化鉀溶液(10 wt%, 65 mL, 1.55 eq)直至pH達到9.5。隨後在3小時內將混合物冷卻至20°C。藉由過濾分離化合物13，用水清洗且乾燥。

實例12

合成化合物(I)



【0203】 向含有化合物14 (0.019 g, 0.062 mmol)、HATU (33.0 mg, 0.087 mmol)於無水ACN (0.5 mL)中之閃爍瓶中添加DBU (15 μ L, 0.100 mmol)。30分鐘後，添加化合物13 (0.021 g, 0.062 mmol)之液體於0.5ml CH₃CN及DMF (0.1 ml)中。在室溫下攪拌所得溶液2小時，隨後藉由反相層析術純化以生成呈其三氟乙酸鹽之化合物(I)。

【0204】 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 8.91-8.83 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (t, J=58 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 0.99(d, J=6.9 Hz, 3H)。

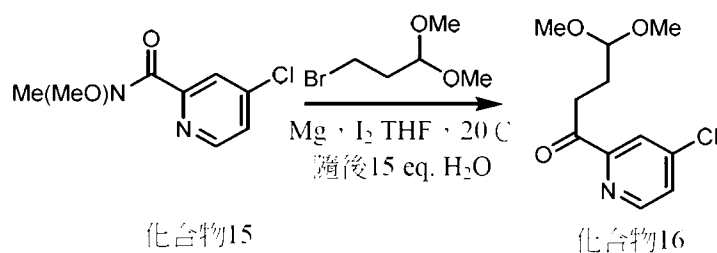
【0205】 LRMS, [M + H]⁺ C₂₈H₂₃Cl₂F₂N₉O₂⁺: 626.09。

實例13

製備化合物21

【0206】 如方案3中描述，可藉由以下反應步驟製備化合物7：

a).合成化合物16



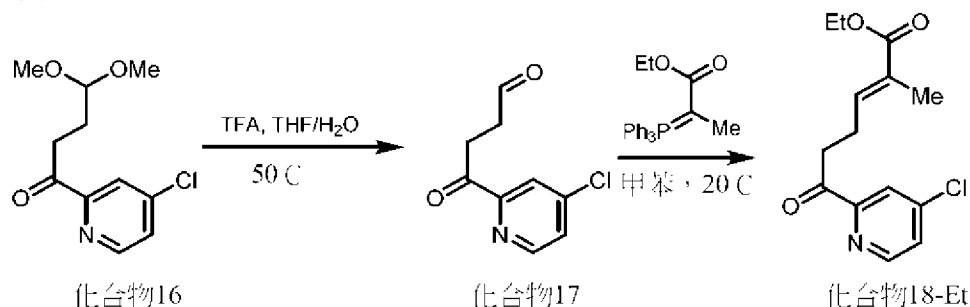
【0207】 將鎂(8.73 g, 359 mmol, 1.35 eq.)及I₂之結晶加入1 L三頸燒瓶中。在N₂下將無水THF (100 mL)載入反應燒瓶中。藉由*J*-化學溫度計監測反應溫度。用THF (150 mL)稀釋3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷(65.8 g, 356 mmol, 1.35 eq.)且載入添加漏斗中。在20°C下將3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷溶液(20 mL)添加至燒瓶中，用力攪拌全部淡棕色懸浮液以利用攪拌棒與鎂片之間的摩擦引發反應。30分鐘後，淡棕色消失，且溶液溫度上升至45至50°C。隨後將反應物溫度保持在55至62°C之間，同時自添加漏斗緩慢添加3-溴-1,1-二甲氧基-丙烷溶液。1.5小時後，完成添加，且將全部溶液保持於60°C下另外持續兩小時。將溶液放入水浴中，且冷卻至25°C。將4-氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-羧醯胺、**化合物15** (53.3 g, 264 mmol, 1.0 eq.)於THF (150 mL)中載入添加漏斗中。在20分鐘內將基質溶液添加至格任亞溶液(Grignard solution)中以生成泛紅黃色溶液，將內部溫度保持在最高35°C以下。15分鐘後，HPLC及TLC均顯示反應結束。將水(20 mL)緩慢添加至粗製混合物中以沈澱出全部棕色膠狀固體。將全部粗產物瀘過矽藻土護墊，且用總量100 mL之THF洗滌兩次。在Na₂SO₄上乾燥粗製溶液。在30-35°C下於真空下濃縮粗產物獲得呈黃色油之**化合物16**。

【0208】 可選：在不純化之情況下，粗產物有利於下一反應。為了獲得光譜：隨後使用己烷/EA 1:0至10:1在ISCO純化系統上純化粗產物以生成所需產物。

【0209】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H)。

【0210】 LRMS : $[C_{10}H_{11}ClNO_2]^+$, 212.05 , 212.10 。

b). 合成化合物18-Et



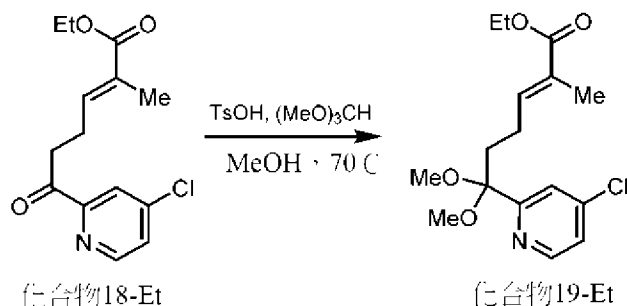
【0211】 在250 mL圓底燒瓶中，在20°C下用水(20 mL)及THF (80 mL)稀釋化合物**16** (7.61 g, 38.5 mmol, 1 eq.)。在室溫下向溶液添加三氟乙酸(8.5 mL, 110 mmol, 2.7 eq.)。將溶液迅速升溫至50°C。4小時後，溶液變為深棕色，HPLC及TLC顯示反應結束。將額外水(60 mL)添加至燒瓶中。在25°C下，將碳酸氫鈉(9.6 g, 114 mmol, 2.8 eq.)緩慢添加至粗產物中以將介質中和至pH 7。用EtOAc (100 mL)提取粗製材料三次，且用鹵水(50 mL)洗滌組合之有機粗產物一次。用Na₂SO₄乾燥粗產物。過濾粗產物，且將其濃縮為直接用於下一步驟之深色油。在20°C下將CH₂Cl₂ (75 mL)添加至粗產物中。向含有化合物**17**之溶液添加一份乙基-2-(三苯基亞磷烷基)丙酸酯(14.2 g, 38.2 mmol, 0.93 eq.)。將反應物保持在20°C下持續8小時。將粗產物濃縮至乾燥且用1:1己烷:EtOA稀釋，濾出固體沈澱物，且用MTBE (20 mL)洗滌兩次。將組合之粗產物濃縮為黑色油，且使用己烷/EA 1:0至5:1在ISCO純化系統(200 g 二氧化矽膠)上純化以生成呈黃色油之所要化合物**18-Et** (8.21 g, 70.3%)。

【0212】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H) 。

【0213】 LRMS : $[C_{14}H_{17}ClNO_3]^+$, 282.09 , 282.21 。

第 68 頁(發明說明書)

c). 合成化合物19-Et

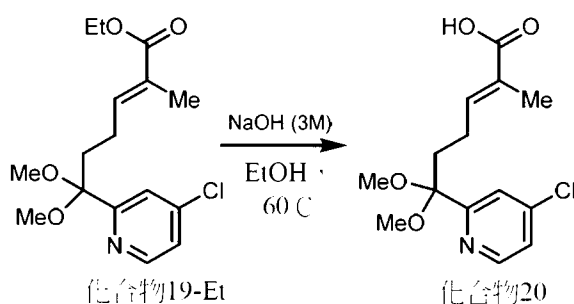


【0214】 在20°C下向化合物**18-Et** (9.55 g, 33.9 mmol, 1.0 eq.)添加對甲苯磺酸(2.35 g, 13.5 mmol, 0.40 eq.)、原甲酸三甲酯(24 mL, 220 mmol, 6.4 eq.)及甲醇(95 mL)。使溶液回流60小時。將粗產物冷卻至0°C, 且添加氫氧化鈉(1.7 mL, 17 mmol, 0.5 eq.)以使介質中和至pH 7。將粗產物蒸發為黏性油, 且用MTBE (200 mL)稀釋。用水及鹵水洗滌粗產物一次。在Na₂SO₄上乾燥粗產物且過濾。過濾粗產物, 且使用己烷/EA 1:0至4:1在ISCO (80 g 二氧化矽)上掠過以生成化合物**19-Et** (8.1 g, 73%產率)及乙基(E)-6-(4-氯-2-吡啶基)-2-甲基-6-側氧基-己-2-酸酯(1.2 g, 13%)。

【0215】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 0.8及4.0 Hz 1H), 6.45 (dt, *J* = 8.0及0.4 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H)。

【0216】 LRMS : [C₁₆H₂₂ClNO₄-OCH₃]⁺, 297.11, 297.10。

d). 合成化合物20



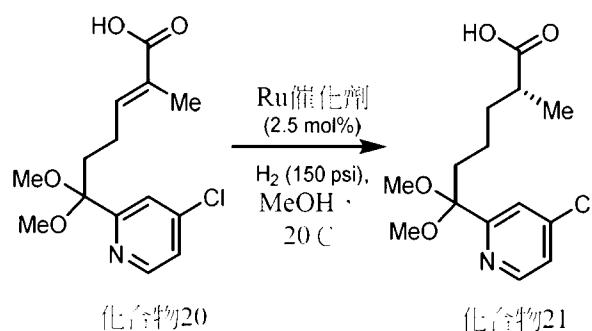
第 69 頁(發明說明書)

【0217】 在20℃下於乙醇(10 mL)中稀釋淡黃色油化合物**19-Et** (1.14 g, 3.48 mmol, 1.0 eq.)。在室溫下向上文溶液中添加氫氧化鈉(2 mol/L)於水(2 mL, 4 mmol, 1.1 eq.)中。將溶液加熱至60℃持續12小時。將HCl (1 mol/L) (4 mL)添加至粗產物中，且蒸發全部粗產物以生成白色膏狀物。隨後將飽和水性NH₄Cl (20 mL)添加至粗產物中，且用2-甲基THF (10 mL)提取兩次。在Na₂SO₄上乾燥粗產物且過濾，濃縮以生成粉色粗產物。過濾粗產物，且使用己烷/EA 1:0至2:1在ISCO (8 g 二氧化矽)上掠過以生成呈白色晶體之化合物**20** (1.05 g, 100%)。

【0218】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.80-6.65 (m, 1H), 3.21(s, 6H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.70 (s, 3H)。

【0219】 LRMS : [C₁₄H₁₇ClNO₄-OCH₃]⁺, 268.08, 268.18。

e).合成化合物21



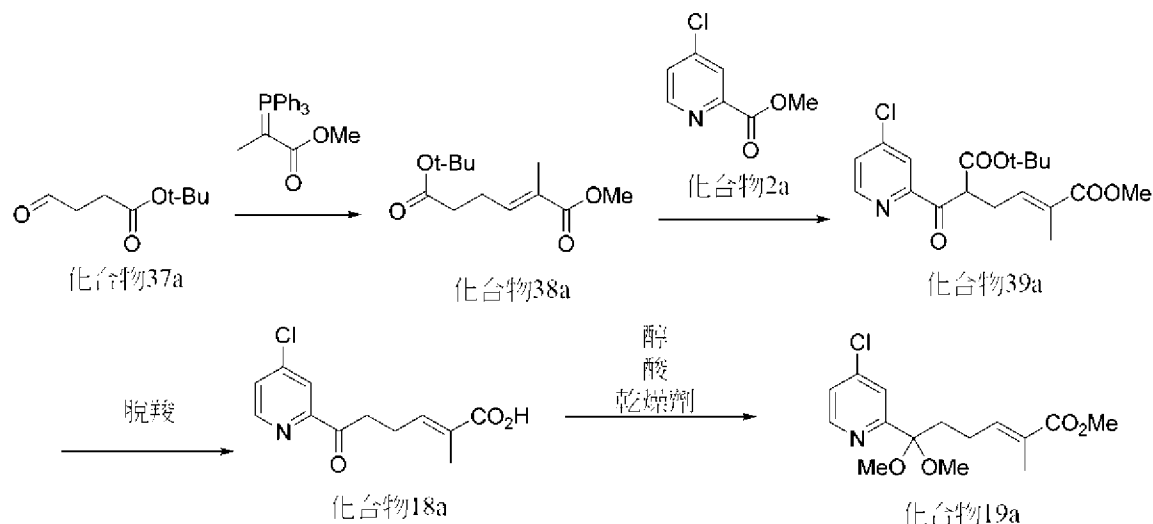
【0220】 將化合物**20** (632 mg, 2.11 mmol, 1.0 eq.)及加壓反應器放入手套箱中。隨後，向手套箱中添加催化劑二乙酸基[(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基]鈦(II) (95 mg, 0.109 mmol, 5.2 mmol%)及甲醇(5 mL)，且將小瓶放入反應器中且密封。將反應器置於氫化架上且用氫氣掠過數次。在室溫下於150 psi H₂下進行反應。12小時後，自反應器中取出反應物，且溶液變為泛紅之黑色。TLC及LCMS顯示反應結束。在濃

縮粗產物後，將粗產物置於具有己烷/EA 1:0至1:1之ISCO (二氧化矽，8 g)上以生成呈棕色固體之所需產物化合物**21** (0.63 g，99%)。對掌性 HPLC 確定所需產物之 92 ee。

【0221】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 5.2$ and 1.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 - 0.90 (m, 1H)。

【0222】 LRMS : $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$ ，270.18，270.19。

實例14



【0223】 將化合物**37a** (2.8 g)及2-(三苯基-15-亞磷醯基)丙酸甲酯 (11 g)溶解於DCM (100 mL)中，且在室溫下攪拌4小時。完成轉化後，在低壓下移除溶劑，且藉由二氧化矽膠層析術純化獲得之殘餘物以產生6.9 g所需化合物**38a**。

【0224】 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.69 ppm, (1H, m); 3.72 ppm (3H, s), 2.45-2.41 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.43 (9H, s)。

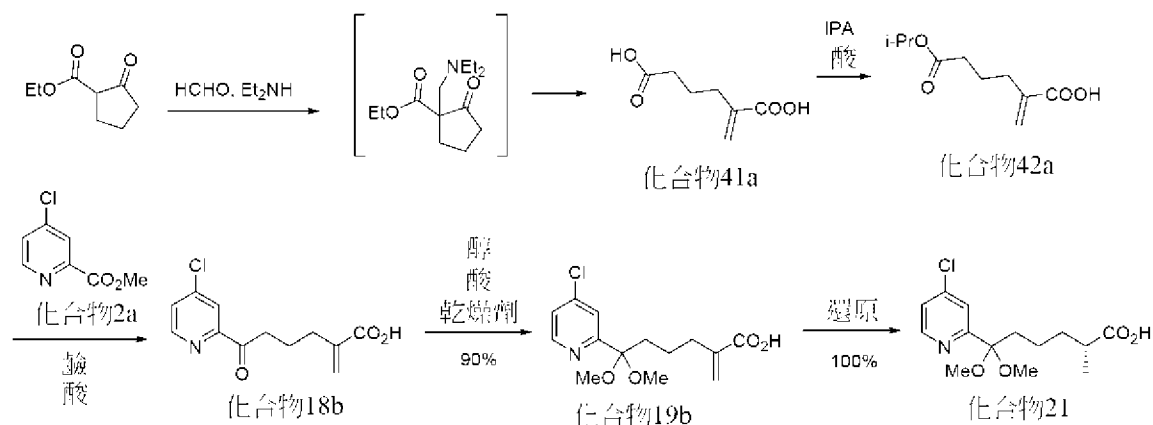
【0225】 將化合物**38a** (3 g)及化合物**2a** (3.4 g)溶解於THF (30 mL)

中，且將反應混合物冷卻至 -10°C 。隨後逐滴添加LiHMDS (29 mL, 2.207 eq)。完成轉化後，用飽和 NH_4Cl (150 mL)淬滅反應混合物，且進一步用EtOAc (250 mL*2)提取。在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，過濾且濃縮。將獲得之粗製化合物39a (11 g)溶解於ACN (220 mL)、水(110 mL)及甲磺酸(100.5 g, 34.967 eq)中。使反應物升溫至 65°C 直至完成轉化。冷卻至室溫後，用濃縮NaOH溶液將pH調節至5-7。用EtOAc (500 mL \times 2)提取有機層，在 Na_2SO_4 上乾燥，且過濾以提供化合物18a (10.8 g)。

【0226】 將獲得之化合物18a溶解於 TMSCl (24.4 g, 4.928 eq)、原甲酸三甲酯(33.9 g, 8.064 eq)及MeOH (200 mL)中。使反應混合物升溫至 $45-50^{\circ}\text{C}$ ，且攪拌整夜。冷卻至室溫後，用飽和 NaHCO_3 溶液(200 mL)中和反應混合物。用DCM (3 * 400 mL)提取水性層，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾且在低壓下還原。使用石油醚/EtOAc (50:1至3:1)在二氧化矽膠上藉由管柱層析術純化獲得之殘餘物以提供化合物19a (10.4 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.56 ppm (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.70 ppm (1H, s), 7.24 ppm (1H, dd, $J = 4$ Hz, 8 Hz), 6.52 ppm (1H, t, $J = 4$ Hz), 3.68 ppm (3H, s), 3.18 ppm (6H, s), 3.24-3.20 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m)。

實例15



【0227】 在氮氣下將多聚甲醛(1.44 g, 1.5 eq)載入反應器中，隨後載入MeOH (25 ml, 5 vol)，接著載入2-側氧基環戊烷-1-羧酸乙酯(5 g, 1 eq)且最後載入二乙胺(7.02 ml, 2.1 eq)。在20-25°C下攪拌反應混合物至少3.5小時。完成轉化後，載入氫氧化鈉(6 M, 26.6 ml, 5 eq)，且在20-25°C下攪拌至少2小時直至完成轉化。在真空下蒸餾出MeOH。隨後將MTBE (25 ml, 5 vol)載入反應混合物中，且攪拌10分鐘。可確定各層，隨後排出且丟棄上層有機層。將6 M HCl水溶液添加至下層水性層至pH 2。載入EtOAc (25 ml, 5 vol)，且攪拌反應混合物至少10分鐘。相分離後，用水洗滌。將有機層濃縮至乾燥以生成化合物41a，在室溫下將化合物41a直接溶解於iPrOH (50 mL, 10 vol.)及H₂SO₄ (1 eq.)中，且攪拌72小時。用20% aq. K₂HPO₄將反應混合物之pH調節至7.3。相分離後，用20% aq. K₂HPO₄ (10 vol.)稀釋iPrOH層，且用甲苯洗滌。最後，用2 M H₂SO₄將水性層之pH調節至4.7。用甲苯提取所需化合物42a，且在低壓下移除溶劑後進行分離。

【0228】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.33 ppm (1H, s); 6.69 (1H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 2.37-2.29 (4H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 1.24 (6H, d = 4Hz)。

【0229】 在20-25°C下將4-氯吡啶甲酸甲酯(0.86 g, 1 eq)載入氮氣掠過之3頸燒瓶中，隨後在20-25°C下載入化合物42a (1 g, 1 eq)且在20-25°C下載入THF (10 mL, 10 vol)。冷卻至-30°C後，在30分鐘內，保持溫度≤ -25°C，逐滴載入1 M LiHMDS於THF (12.49 mL, 2.5 eq)中，且在-20°C下攪拌至少1小時。完全轉化後，保持T < -10°C，逐滴添加乙酸 (0.9 mL, 3 eq)，且反應混合物可升溫至RT。添加EtOAc (50 mL, 50

vol), 且用水及鹵水洗滌有機層。在低壓下濃縮後, 緩慢添加水溶液(15 mL, 15 vol)及硫酸(6.7 mL, 25 eq)。隨後將反應混合物加熱至65°C, 在65°C下保持至少17小時。將反應混合物冷卻至20-25°C。完成轉化後, 用水(10 mL, 10 vol)稀釋反應混合物, 且用33 %氫氧化銨中和至pH 4。收集呈固體之化合物18b且乾燥。

【0230】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8.7ppm (1H), 7.9 ppm (1H), 7.8 ppm (1H), 6.0 ppm (1H), 5.6 ppm (1H), 3.1 ppm (2H), 2.3 ppm (2H), 1.8 ppm (2H)。

【0231】 將化合物18b (5 g)溶解於TMOF (4 eq)、 H_2SO_4 (1.1 eq)、MeOH (4 vol)中, 且在50°C下攪拌整夜。完成轉化後, 添加NaOH (6.4 M, 8 eq)且攪拌2小時。在低壓下蒸餾MeOH後, 將DCM添加至反應混合物中, 且使用30% aq檸檬酸將pH調節至5。提取DCM後, 水洗, 將有機層濃縮至乾燥。將獲得之殘餘物溶解於MeCN (2.5 vol)中, 且加熱至45°C。將反應物緩慢冷卻至0°C, 且攪拌1小時。最後, 以2.5 vol份數添加水(10 vol)。過濾且洗滌濾餅後, 獲得呈固體之化合物19b, 產率係88%。

【0232】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.6 ppm (1H), 7.8 ppm (1H), 7.6 ppm (1H), 7.2 ppm (1H), 5.5 ppm (1H), 3.2 ppm (6H), 2.2 ppm (2H), 2.1 ppm (2H), 1.1 ppm (2H)。

【0233】 將 $[\text{RuCl}(\text{異丙基甲苯})((\text{R})\text{-H8-binap})]\text{Cl}$ (0.0003 mmol)於DCM儲備溶液(100 μL)中添加至5 mL配備有磁性攪拌器之小瓶中。隨後, 添加化合物19b (0.075 mmol)作為MeOH/DCM 3/1之儲備溶液(1 mL), 接著添加TEA (0.375 mmol)。將小瓶加蓋, 且轉移至B48平行反應器中。在 H_2 氛圍下(40巴)於25°C下進行反應整夜(ca. 16小時)。藉由HPLC

mmol, 98質量%)、化合物**2a** (158.02 g, 902.55 mmol, 98質量%)之混合物漿液中。在-24至30°C之間攪拌所得黃色漿液1小時。將硫酸(13.14 mol/L)於水(92 g, 660.2 mmol, 13.14 mol/L)中及水(800 g, 44407.9 mmol, 100質量%)載入另一4 L反應器中，且預冷卻至0°C。將含有化合物**23a-Cl**之黃色漿液倒入冷卻酸溶液中，且產生漿液。在真空下(115毫巴)使用設為45°C之套管在15°C下蒸餾出THF。將500 mL水添加至漿液(~1 L)中。收集沈澱之固體，且丟棄水溶液。將收集之固體重新載入至反應器中，同時載入320 mL MSA及1 L水。將漿液加熱至65°C，且所有固體在60分鐘後均溶解。在65°C下保持深色溶液3小時，隨後將其冷卻至室溫，接著冷卻至0°C。形成漿液且過濾。收集化合物**24a**且在室溫下乾燥，獲得總量139.8 g之灰棕色固體。將濾液重新載入至反應器中，且用28 wt% NH₄OH將pH調節至5.1。在pH調節期間形成固體，且在室溫下過濾。獲得額外41 g灰色固體之化合物**24a**。

【0236】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.07 (1H, s), 8.70 (d, *J*=5.31Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.94, 1.77 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=5.18, 2.15 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.05 (d, *J*=6.82 Hz, 3H)。

【0237】 LRMS : [C₁₂H₁₄ClNO₃+ H]⁺, 258.24, 256.25。

【0238】 隨後將178.27 g化合物**24a**載入2 L反應器中，接著載入3.4 L MeOH、380 mL TMOF、210 mL TMSCl。將混合物加熱至49°C，套管設為57°C。在50°C下另外保持4小時後，將深色溶液冷卻至10°C，且隨後載入NaHCO₃ (2.6 L飽和)溶液於20 L反應器中，總體積6.5 L。

【0239】 在真空下於35°C下使用套管蒸餾出大部分MeOH溶劑至3.3

L體積。隨後添加2 L MTBE。使有機層與水性層分離，且濃縮以提供207 g呈有色液體之化合物**25a**。

【0240】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.31, 2.02$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (br s, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.93 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 0.79 (m, 2H)。

【0241】 LRMS : $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 284.76。

公斤級批材

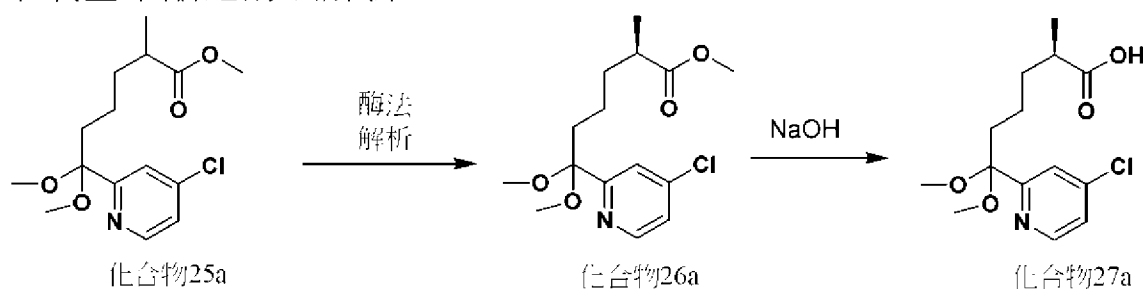
【0242】 在 0°C 下於5小時內在 N_2 下將第三丁氧化鉀(258 kg, 0.73 X, 1.1 eq.)逐份添加至2-甲基環戊酮、化合物**22** (235 kg, 0.66 X, 1.16 eq.)及化合物**2a** (354 kg, 1.0 X)於2-Me-THF (2103 L, 5.1 X, 5.9 V)中之混合物中。2小時後，在 0°C 下於4小時內用水(2839 kg, 8 X, 8 V; 預冷卻至 $3\text{-}8^\circ\text{C}$)淬滅反應混合物。分離水性層，且在 0°C 下用甲苯(3003 L, 2613 kg, 7.4 X, 8.5 V)洗滌。在 0°C 下於5.5小時內藉由加入5% H_2SO_4 水溶液(1970 kg, 5.6 X, 0.49 eq.)將pH調節至7.0-9.0 (8.68)，隨後在 0°C 下於2小時內藉由加入0.5% H_2SO_4 溶液(611 kg, 1.7 X, 0.02 eq.)進一步將pH調節至4.0-6.0 (4.92)。在 0°C 下攪拌混合物30分鐘，隨後藉由離心過濾且用水(1495 kg, 4.2 X, 4.2 V)清洗以獲得565 kg化合物**23**之濕潤固體。

【0243】 將化合物**23** (7.60 kg, 正確含量測定=7.50 g, 32.37 mmol)添加至含有MSA (7.60 kg, 79.08 mol)、 H_2O (90.00 g, 90 ml)及ACN (29.25 kg, 37 L)之反應混合物中。將反應混合物加熱至 68°C 且攪拌5小時。將反應混合物冷卻至 20°C ，隨後將25%氨溶液(5.50 kg)逐份加入反應混合物中且攪拌1小時。在30分鐘內將2.5%氨溶液(1.50 g)逐份加入

至反應混合物中至pH 4.8。將反應混合物加熱至43°C持續8小時，隨後過濾以獲得40 kg化合物24a。

【0244】在370 L MeOH中將37.0 kg 化合物24a與3.0 eq CH(OMe)₃及2.0 eq TMSCl混合。在30-35°C下攪拌混合物24小時後，將反應混合物冷卻至20-25°C，且在20-30°C下藉由2.2 eq TEA淬滅。隨後，在低於40°C下於真空下將反應混合物濃縮至100 L。將370 L MTBE及300 L H₂O添加至殘餘物中。相分離後，收集有機層。且使用200 L H₂O洗滌有機相。在低於40°C下於真空下將有機相濃縮至70 L。隨後將1 V DMSO添加至殘餘物中，且在低於40°C下於真空下將混合物濃縮至70 L以獲得86.4 kg 化合物25a之濃縮DMSO溶液。

b).二甲氧基甲酯之酶法解析：



【0245】在反應過程中，使用具有將反應溫度保持在35°C之水循環器之帶套250 mL反應器。校準之pH狀態用於將pH保持在7.0。將5.0 g 化合物25a、4.0 ml (2%) DMSO及180 ml磷酸鈉緩衝液(0.1M, pH 7.0)載入250 mL反應器中。連續供應5 N氫氧化鈉用於將反應保持在pH 7.0。將脂酶MH Amano 10 SD 1.0 g溶解於10 mL相同緩衝液中，且將其添加至反應器中。使用另外6.0 mL緩衝液清洗酶容器，且將其載入相同反應器中。用滴管吸出樣本(80 μL)，用1.920 mL甲醇稀釋，形成漩渦，離心2分鐘，過濾且藉由非對掌性及對掌性HPLC分析。23小時後反應停止，且藉由使用10 N氫氧化鈉將pH提高至8.2。用200 mL乙酸乙酯提取反應物。將全部

二甲氧基甲酯提取至有機層中。再次用pH 8.5之鈉鉀緩衝液(2 × 50 mL)提取有機層以移除酸。用鹵水(50 mL)、水(50 mL)洗滌有機層，且在無水硫酸鈉上乾燥。過濾溶液，在真空下移除溶劑且在真空爐中乾燥殘餘物整夜。分離1.88 g呈泛棕色液體之化合物**26a**，產率37.6%，ee 98.7%。

【0246】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.31 (sxt, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H), 0.94 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.85 - 0.74 (m, 2H)。

【0247】 LRMS : $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3]^+$, 284.2/286.1。

c). 水解化合物**26a**以生成化合物**27a**：

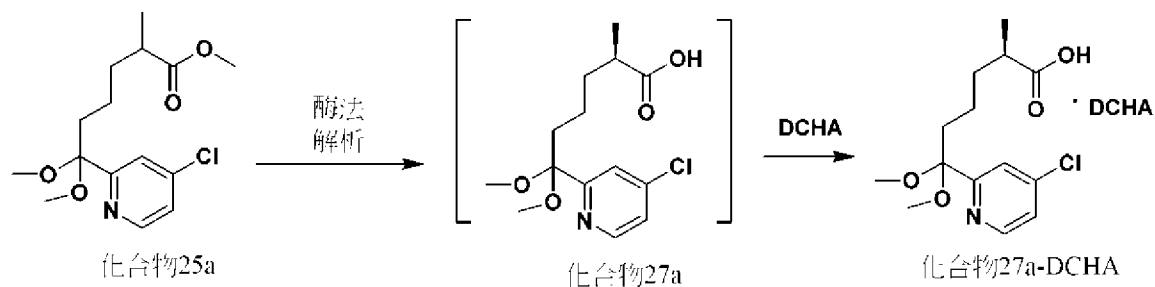
【0248】 將化合物**26a** (1.0 g)、甲醇(20 mL)、水(5.0 mL)及500 μL (0.2 g)之10 N氫氧化鈉載入反應瓶中。在室溫下攪拌反應物5小時。取出樣本(30 μL)，用甲醇(970 μL)稀釋，形成漩渦，過濾且藉由HPLC分析。大部分反應(~ 98%轉化)在< 2小時內停止，且在水解期間未觀測到消旋作用。將反應混合物濃縮為油，用20 mL水稀釋(pH 12.7)。用MTBE (2 × 50 mL)提取反應混合物，且丟棄MTBE。冷卻水性層，且用850 μL 之6 N HCl將其酸化至pH 3.8。用MTBE (2 × 50 mL)提取水性層，用鹵水(25 mL)及水(2 × 25 mL)洗滌MTBE溶液。在無水硫酸鈉上乾燥MTBE溶液，過濾，移除溶劑，且在真空爐中乾燥殘餘物整夜。分離940 mg呈黏性黃色液體之化合物**27a**，產率98.3%，AP 97且ee 98%。

【0249】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.60 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.2, 2.1$ Hz, 1H),

3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.18 (sxt, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J=10.6, 5.8$ Hz, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 2H)。

【0250】 LRMS : $[C_{14}H_{20}ClNO_4]^-$, 300.1。

可選擇之酶法解析

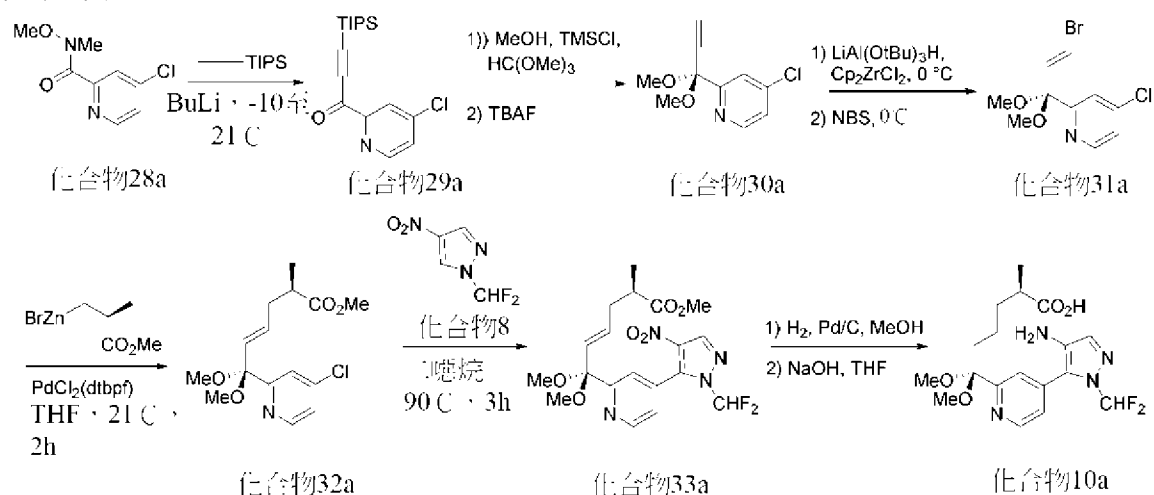


【0251】 在20-25℃下，將13.5 L托利斯緩衝液0.1 M及50 mM $Ca(OAc)_2$ 與2.5w%酶(Almac水解酶L90酶，亦稱為AL-L90，可商購自ALMAC Group Ltd., Craigavon, Northern Ireland, UK)混合。將混合物之pH調整至7.2-7.8。將混合物加熱至38-42℃，且將pH保持在7.2-7.8。在38-42℃下將一份1.5kg化合物25a於1.5L DMSO中之溶液添加至混合物中。22小時後，轉化率係49%。將反應混合物冷卻至5℃，且將混合物保持在0-10℃持續16小時。**發展**：在0-10℃下將9 L CAN添加至反應混合物中。隨後，藉由20% K_2CO_3 將pH調節至10.0，且將0.25 x 矽藻土添加至混合物中。攪拌20-30分鐘後，過濾反應混合物，且用3 L MTBE及3 L水清洗濾餅。收集濾液，且將15 L MTBE添加至混合物中以進行相分離。用15 L水洗滌有機層兩次。組合水相，且藉由20%檸檬酸調節pH=5.5。將15 L MTBE添加至混合物中以進行相分離。隨後藉由20%檸檬酸調節水性層，使其pH=5.5，且再次使用15 L MTBE進行相分離。組合有機相，且用15 L方法水洗滌。收集有機相，且過濾以移除水性層。隨後將有機相濃縮至4.5 L。使用15 L MTBE進行兩次共沸蒸餾至4.5 L。將

7.5 L MTBE及3 L ACN添加至殘餘物中以形成鹽。**鹽形成**：將混合物加熱至50-55°C，且在50-55°C下將DCHA (0.75 eq)添加至混合物中。在50-55°C下攪拌1小時後，以10°C/小時冷卻反應混合物。在38.2°C下將1.8%晶種添加至混合物中。緩慢沈澱出白色固體。在38°C下保持3小時後，繼續以10°C/小時冷卻混合物。在0-5°C下保持10小時後，過濾混合物。使用1.5 L預冷卻ACN清洗濾餅。乾燥38小時後，獲得1.245 kg化合物27a-DCHA白色固體，其具有99.3%純度、99.4% ee及43.61%分離之產率。

實例18

合成化合物10



a).合成化合物29a

【0252】 在-10°C下將正丁基鋰(2.5 mol/L)於己烷(22 mL, 55.0 mmol, 2.50 mol/L)中緩慢添加至(三異丙基矽烷基)乙炔(10.5 g, 57.6 mmol, 100質量%)於THF (60 mL)中之溶液中。添加後，將混合物升溫至21°C。隨後在21°C下添加化合物28a (10.0 g, 49.8 mmol, 100質量%)於THF (35 mL)中之溶液中。1小時後，HPLC分析顯示剩餘8%醯胺起始材料。隨後添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1 M於THF中, 8 mL)。1小時後，HPLC分析顯示反應完成。將混合物冷卻至0-5°C，且在5-15°C下將其添加

至15%水性檸檬酸(500 g)與庚烷(0.6 L)之混合物中。用3%水性檸檬酸(200 mL)及水(0.2 L)洗滌有機層，在MgSO₄上乾燥，且濃縮以生成15.8 g 呈橙色油之化合物**29a**，產率係98.5%。

【0253】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.15 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 1.25-1.05 (21 H, m)。

【0254】 LRMS : [C₁₇H₂₄ClNOSi + H]⁺, 322.23/324.11。

b). 合成化合物**30a**

【0255】 在21°C下將原甲酸三甲酯(2.0 mL, 18 mmol)添加至化合物**29a** (3.00 g, 9.32 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中，隨後添加氯三甲基矽烷(3.0 mL, 24 mmol)。隨後在60°C下加熱混合物。1小時後，HPLC分析顯示起始材料消耗完。將混合物冷卻至21°C，且將其添加至己烷(200 mL)及NaHCO₃ (15 g)/Na₂CO₃ (5 g)水溶液於水(200 mL)中之混合物中。隨後在MgSO₄上乾燥分離之有機相，且濃縮以生成3.45 g呈橙色油之[3-(4-氯-2-吡啶基)-3,3-二甲氧基-丙-1-炔基]-三異丙基-矽烷(3.45 g, 9.38 mmol, 100%產率)。粗製中間物用於後續在不進一步純化之情況下使TIPS去保護基。

【0256】 在21°C下，將1 M氟化四丁基銨於THF (12 mL, 12.0 mmol, 1.00 mol/L)中添加至[3-(4-氯-2-吡啶基)-3,3-二甲氧基-丙-1-炔基]-三異丙基-矽烷(3.20 g, 8.70 mmol, 100質量%)於2-MeTHF (10 mL)及TBME (10 mL)中之溶液中。10分鐘後，HPLC分析顯示起始材料消耗完。將深色混合物添加至TBME (0.2 L)與K₂HPO₄/K₃PO₄ (20g/5g於130 mL水中)之水溶液的混合物中。在MgSO₄上乾燥分離之有機相，且濃縮。藉由管柱層析術(20至60% EtOAc/庚烷；R_f 0.39於50% EtOAc/庚烷中)純

化所得殘餘物以生成1.65 g呈淡色固體之化合物**30a**，產率係90%。

【0257】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.37 (6H, s), 2.74 (1H, s)。

【0258】 LRMS : $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2 - \text{OCH}_3]^+$, 180.25/182.06 。

c).合成化合物**31a**

【0259】 在7至15 $^\circ\text{C}$ 下將三-第三丁氧基鋁氫化鋰(1 mol/L)於THF (71 mL, 71 mmol, 1 mol/L)中添加至二氯化雙(環戊二烯基)鋇(20.7 g, 70.9 mmol, 99質量%)於THF (200 mL)中之溶液中，且在0-5 $^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時。隨後在0-5 $^\circ\text{C}$ 下添加化合物**30a** (12.5 g, 59.1 mmol, 100質量%)。在5-10 $^\circ\text{C}$ 下混合10分鐘後，將混合物升溫至21 $^\circ\text{C}$ ，且在該溫度下攪拌0.5小時。隨後將深棕色溶液混合物冷卻至0-5 $^\circ\text{C}$ ，且添加兩份(第一次6 g, 隨後5 g)呈固體之NBS (11 g, 61.8 mmol, 100質量%)。

【0260】 在5-10 $^\circ\text{C}$ 下攪拌2小時後，將反應混合物添加至EtOAc/庚烷(180 mL/60 mL)與15% NH_4Cl 水溶液(250 mL)之混合物中。在矽藻土床上過濾所得漿液，且用EtOAc (30 mL \times 2)清洗生產線。自組合之濾液中移除水相。用5% K_2HPO_4 水溶液洗滌所得有機相，在 MgSO_4 上乾燥，且濃縮。藉由管柱層析術(0-30% EtOAc/庚烷；產物之 R_f 0.4於30% EtOAc/庚烷中)純化殘餘物以生成13.2 g呈灰色固體之化合物**31a** (13.2 g, 45.1 mmol, 76.4%產率)。

【0261】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.24 (6H, s)。

【0262】 LRMS : $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2 - \text{OCH}_3 - \text{Br}]^+$,

182.09/184.22。

d).合成化合物32a

【0263】 在5-10°C下，將溴化(S)-(-)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基鋅(0.5 mol/L)於THF (94 mL, 47 mmol, 0.50 M)中載入化合物**31a** (12.0 g, 41.0 mmol, 100質量%)於THF (50 mL)中之溶液中。藉由用N₂吹泡3分鐘使混合物脫氣。隨後在5-10°C下添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(0.68 g, 1.03 mmol, 100質量%)。藉由用N₂吹泡5分鐘使所得混合物脫氣。在5°C下保持15分鐘後，使深色溶液升溫至21°C。16小時後，將TBME (150 mL)添加至反應混合物中，隨後添加NH₄Cl水溶液(25%, 200 g)。在MgSO₄上乾燥深色有機相，且濃縮。藉由管柱層析術(5-60% EtOAc/庚烷；R_f 0.28於1:1 EtOAc/庚烷中)純化所得殘餘物以生成呈橙色油之化合物**32a** (11.7 g, 37.3 mmol, 100質量%，90.9%產率)。

【0264】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.22 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 5.98 (1H, dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz), 5.45 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.62 (3H, s), 3.21 (6H, s), 2.63-2.52 (1H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 1.13 (3H, d, *J* = 7.0 Hz)。

【0265】 LRMS : [C₁₅H₂₀ClNO₄ - OCH₃]⁺, 282.19/284.23。

e).合成化合物33a

【0266】 準備催化：將二乙醯氧基鈮(440 mg, 1.960 mmol)及雙(1-金剛烷基)-丁基-膦(708 mg, 1.975 mmol)添加至12 mL二噁烷中。藉由用N₂吹泡0.5 h使混合物脫氣。將化合物**32a** (6.2 g, 20 mmol, 100質量%)、化合物**8** (4.0 g, 25 mmol)、特戊酸(1.1 g, 11 mmol, 100質量%)、

碳酸鉀(8.1 g, 59 mmol)混合於60 mL二噁烷中，且藉由用N₂吹泡0.5 h使所得混合物脫氣。隨後將上文預混合且脫氣之催化劑轉移至包括基質之混合物中。藉由用N₂吹泡0.5 h使所得混合物脫氣，隨後在90°C下加熱，且在該溫度下保持3小時，隨後冷卻至21°C。過濾所得混合物，且用TBME (25 mL)清洗生產線。濃縮合併之濾液。藉由管柱層析術(R_f 0.36於60% EtOAc/庚烷中；10-80% EtOAc/庚烷)純化所得殘餘物以生成7.6 g呈棕色油之化合物**33a** (7.6 g, 16 mmol, 98質量%，86%產率)。

【0267】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.33 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.22 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 57.6 Hz), 5.97 (1H, dt, *J* = 15.7, 7.6 Hz), 5.53 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 3.59 (3H, s), 3.23 (6H, s), 2.65-2.52 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 1.12 (3H, d, *J* = 7.0 Hz)。

【0268】 LRMS : [C₁₉H₂₂F₂N₄O₆ - OCH₃]⁺, 409.18。

f).合成化合物10a

【0269】 將化合物33 (6.3 g, 14 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液及磁性攪拌棒載入100 mL加壓燒瓶中。藉由真空/再填充N₂ 6次使該瓶脫氣。隨後添加Pd/碳，10 wt%；50%濕潤；(1.35 g, 0.634 mmol, 5質量%)。用N₂，隨後用H₂使容器脫氣。氫氣氣壓設定為80 psi，且反應溫度係55°C。在該壓力及溫度下保持12小時後，過濾混合物，且用MeOH (35 mL)清洗生產線。濃縮組合之濾液。將所得殘餘物溶解於THF (60 mL)中，且添加水性NaOH (1 mol/L)。在40°C下加熱混合物，且在該溫度下保持6小時。隨後將混合物冷卻至21°C。添加2-MeTHF (100 mL)。藉由添加85% H₃PO₄將混合物之pH調節至pH ~6。移除水性層，且在MgSO₄上

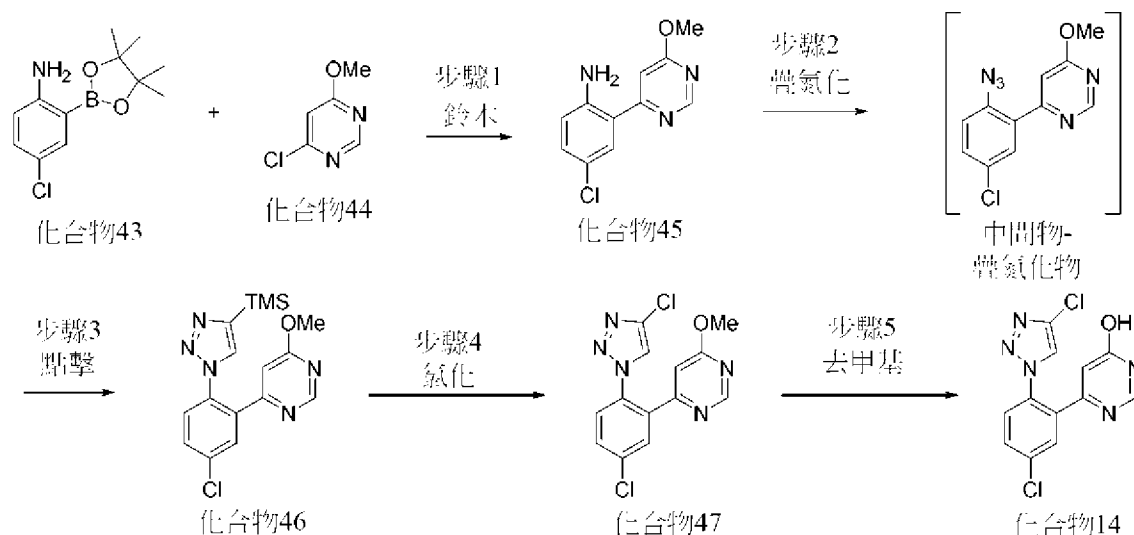
乾燥有機層，且濃縮。藉由管柱層析術(0-10% MeOH/DCM；Rf 0.4於10% MeOH/DCM中)純化所得殘餘物以生成4.85 g呈發泡固體之化合物**10a** (4.85 g，12.2 mmol，89.7%產率)。

【0270】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, $J = 59.1$ Hz), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)。

【0271】 LRMS : $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 399.18。

實例19

合成化合物14



鈴木

【0272】 將乙腈(500 mL，5 L/kg)、化合物43 (100 g，1.0 eq)、化合物44 (60 g，1.05 eq)、1,1,3,3-四甲基胍(93.2 g，2.05 eq)及水(70.8 g，10 eq)載入2 L反應器中。用氮氣流吹掃反應器頂部空間。將Pd(dppf)Cl₂.DCM (3.2 g，1 mol%)添加至反應混合物中，且在1-7小時內將反應器加熱至65℃，且在該溫度下攪拌1-17小時。反應完成後，將1,3,5-三嗪-2,4,6(1H,3H,5H)-三硫酮鈉鹽(TriNaTMT) (10 g，10 w/w%)

第 86 頁(發明說明書)

溶解於水(50 mL, 0.5 L/kg)中，且添加至反應混合物中。隨後在0.5-4小時內將溫水(280 mL, 2.8 L/kg)緩慢加入反應混合物中，同時將內部溫度保持在60-65°C。熟化1-4小時後，隨後在2-6小時內將溫水(350 mL, 3.5 L/kg)緩慢加入反應混合物中，同時將內部溫度保持在60-65°C。隨後在4-6小時內將反應混合物冷卻至10-15°C，且在10-15°C下進一步熟化1-3小時。隨後過濾漿液，且用冷卻之MeCN/水溶液(2:1 v/v比, 5 L/kg)洗滌濾餅。在45-50°C下於真空下乾燥化合物45濾餅整夜。

【0273】 典型結果：90-95%產率，98 a%純度，> 95%含量測定。

移除PD

【0274】 將粗製化合物45固體(100 g, 1.0 eq)、2-甲基四氫呋喃(MeTHF, 1.5 L, 15 L/kg)及N-乙醯基L-半胱胺酸水溶液(32 g於1.5 L水中)載入5 L反應器中。在20-30°C下攪拌所得混合物1-2小時，且濾過矽藻土(30 g, 0.3 kg/kg)。將雙相混合物靜置0.5-2小時，且分離兩層。將上層留在反應器中，且再次載入N-乙醯基L-半胱胺酸水溶液(32 g於1.5 L水中)。在20-30°C下攪拌所得混合物1-2小時，將雙相混合物靜置0.5-2小時，且分離兩層。將上層留在反應器中，且載入水性碳酸氫鈉(70 g於1 L水中)。在20-30°C下攪拌所得混合物1-2小時，將雙相混合物靜置0.5-2小時，且分離兩層。將上層留在反應器中，且載入水性硫酸鈉(100 g於1 L水中)。在20-30°C下攪拌所得混合物1-2小時，將雙相混合物靜置0.5-2小時，且分離兩層。將上層留在反應器中，且用MeTHF (1 L, 10 L/kg)稀釋，且在真空下將所得溶液濃縮至500-600 mL (5-6 L/kg)。隨後用MeTHF (1 L, 10 L/kg)稀釋溶液，且在真空下將所得溶液濃縮至500-600 mL (5-6 L/kg)。隨後用MeTHF (1 L, 10 L/kg)稀釋溶液，且量測水含量

(KF低於0.1%)。

【0275】 典型結果：90-95%產率，98 a%純度。

疊氮化/點擊

【0276】 將化合物45 MeTHF 溶液(100 g 於 1.5 L MeTHF 中)、MeTHF (1.5 L, 15 L/kg)及MeCN (1 L, 10 L/kg)載入反應器中，且將所得混合物冷卻至5-10°C。將TMSN₃ (59.0 g, 1.2 eq)緩慢加入反應器中。將tBuONO (53.0 g, 1.2 eq)緩慢加入反應器中，且在5-15°C下攪拌混合物4-8小時。將NaOH水溶液(100 g於1 L水中)緩慢添加至混合物中，隨後將混合物升溫至20-30°C，攪拌20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將上層留在反應器中，且將NaOH水溶液(100 g於1 L水中)緩慢添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將上層留在反應器中，且將NaOH水溶液(100 g於1 L水中)緩慢添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將上層留在反應器中，且將NaOH水溶液(100 g於1 L水中)緩慢添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將上層留在反應器中，且量測殘餘疊氮化物(殘餘N₃ < 3 ppm)。隨後將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下

靜置30-60分鐘。相分離後，將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)添加至混合物中，隨後攪拌混合物20-30分鐘，且在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，量測pH (pH < 9)，且將有機疊氮化物溶液冷卻至5-15°C。用氮氣吹泡20-40分鐘後，將三乙胺(95.0 g，2.2 eq)緩慢載入反應混合物中，同時將溫度保持在5-15°C。將三乙基矽烷基乙炔(50.0 g，1.2 eq)緩慢載入反應混合物中，同時將溫度保持在5-15°C，且用氮氣吹掃反應器直至氧含量低於0.1%。將碘化銅(8.0 g，10 mol%)載入反應器中，隨後再次用氮氣吹拂直至氧含量低於0.1%。在5-15°C下攪拌反應混合物8-16小時。反應完成後，將反應混合物升溫至20-30°C，且添加1,3,5-三嗪-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三硫酮鈉鹽(TriNaTMT) (10 g, 10 w/w%)。在20-30°C下攪拌0.5-1.5小時後，將混合物濾過矽藻土(30 g，0.3 kg/kg)，且用MeTHF (250 mL，2.5 L/kg)沖洗濾餅。將氨水溶液(100 g於1 L水中)載入反應器中，隨後在20-30°C下攪拌20-30分鐘，且使其在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，將硫酸鈉水溶液(100 g於1 L水中)載入反應器中，隨後在20-30°C下攪拌20-30分鐘，且使其在20-30°C下靜置30-60分鐘。相分離後，使上層濾過矽藻土(30 g，0.3 kg/kg)。用MeTHF (0.5 L，5 L/kg)洗滌矽藻土濾餅後，在45°C下於低壓下將混合物濃縮至500-700 mL (5-7 L/kg)。將N-庚烷(1 L，10 L/kg)逐滴添加至反應器中，且在低壓下於45°C下將所得混合物濃縮至500-700 mL (5-7 L/kg)。將N-庚烷(1 L，10 L/kg)逐滴添加至反應器中，且在低壓下於45°C下將所得混合物濃縮至500-700 mL (5-7 L/kg)。隨後將反應混合物升溫至55-60°C，且在該溫度下持續攪拌2-4小時。在3-8小時內將反應器冷卻至5-15°C後，在5-15°C下使漿液熟化，且過濾。用正庚烷(1 L，10 L/kg)洗滌化合物46濾餅，且在

40-45°C下於低壓下乾燥6-12小時。

【0277】 典型結果：85-90%產率，98 a%純度，> 95%含量測定。

氯化

【0278】 將冷卻至-15-(-5°C)之化合物46 (100 g, 1.0 eq)、DMF (500 mL, 5 L/kg)及純淨水(5 g, 1.0 eq)載入反應器中。逐份載入1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(DCDMH, 13.7 g, 0.75 eq)，同時將內部溫度保持在5°C之下。隨後將內部溫度調節至0-10°C，且在該溫度下攪拌混合物5-12小時。反應完成後，在0.5-1.5小時內將水(70 mL, 0.7 L/kg)加入反應混合物中，同時將內部溫度保持在15°C之下。將化合物47晶種(0.1 g, 0.001 kg/kg)添加至反應混合物中，隨後在0-10°C下熟化1-2小時。在0-10°C下於3-8小時內加入水(530 mL, L/kg)，且在0-10°C下使漿液熟化4-6小時。過濾混合物，且用冷水(0.5 L於0-10°C下)洗滌濾餅。在40-50°C下於低壓下乾燥粗製化合物47持續8-15小時。

【0279】 典型結果：90-95%產率，98 a%純度，> 95%含量測定。

化合物47再結晶

【0280】 將化合物47粗產物(100 g, 1.0 eq)、DCM (0.5 L, 5 L/kg)載入反應器中，且在20-30°C下攪拌所得溶液0.5-2小時。將所得混合物濾過裝有木炭之過濾筒且循環3-8小時，且隨後在低壓下濃縮至300-360 mL (3.0-3.6 L/kg)。隨後將混合物升溫至35-45°C，且回流20-40分鐘，隨後在1-4小時內冷卻至0-10°C且在0-10°C下進一步熟化0.5-2小時。隨後在1-3小時內於0-10°C下將N-庚烷(1.6 L, 16 L/kg)載入至反應器中，且在0-10°C下使漿液熟化1-3小時。過濾漿液後，用正庚烷(500 mL, 5 L/kg)洗滌純淨化合物47濾餅，且在40-50°C下於低壓下乾燥6-12小時。

【0281】 典型結果：90-95%產率，> 99.5 a%純度，> 95%含量測定。

去甲基

【0282】 將純淨化合物47 (100 g，1.0 eq)、水性HCl (35 w/w%，320 g，10 eq)載入反應器中，且在1-3小時內使反應器升溫至40-50°C，且在該溫度下攪拌10-18小時。反應完成後，在40-50°C下於2-6小時內將氨水溶液(50 g於500 mL中)逐滴添加至反應器中以實現pH = 5-7。隨後在1-3小時內將反應混合物冷卻至0-10°C，且在該溫度下熟化1-3小時。過濾漿液後，用冷水(1 L於0-10°C下，10 L/kg)洗滌粗製化合物14濾餅，且在40-50°C下於低壓下乾燥12-24小時。

【0283】 典型結果：90-95%產率，> 99.5 a%純度，> 95%含量測定。

化合物14再結晶

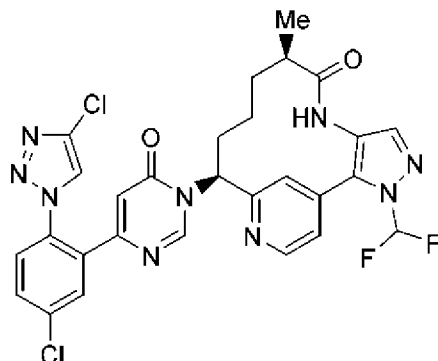
【0284】 將粗製化合物14 (100 g，1.0 eq)、丙酮(1.4 L，14 L/kg)載入反應器中，且使反應器升溫至50-60°C，且在該溫度下攪拌1-3小時。在接種化合物14 (0.5 g，0.005 kg/kg)後，在4-8小時內於50-60°C下加入正庚烷(1.7 L，17 L/kg)，且在該溫度下攪拌混合物1-2小時，隨後在2-4小時內冷卻至5-15°C。過濾後，用冷卻正庚烷(0.5 L，5 L/kg)洗滌純淨化合物14濾餅，且在80-90°C下於低壓下乾燥8-16小時。

【0285】 典型結果：90-95%產率，> 99.9 a%純度，> 95%含量測定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

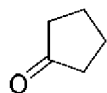
一種用於製備化合物(I)之方法，



(I)

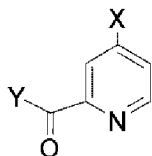
其包含以下步驟：

1)使化合物1



化合物1

與化合物2



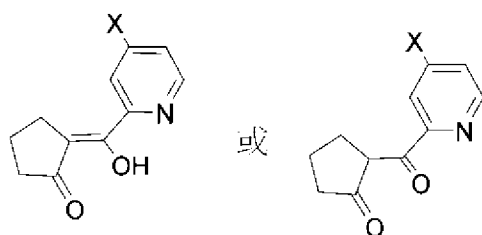
化合物2

其中

X選自Cl、Br及I；

Y選自OR⁹、NHOC₁₋₃烷基、Cl、Br及I；且

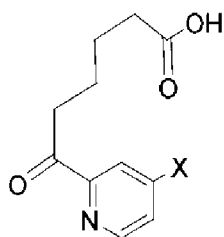
R⁹選自C₁₋₃烷基、C₁₋₃羥烷基、經取代之苯基及經取代之苄基；在合適溶劑中反應以生成化合物3a或3b



化合物3a

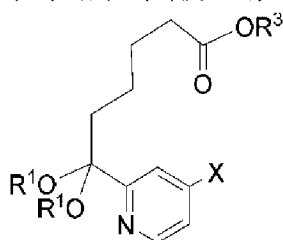
化合物3b

2)在酸之存在下，將化合物3a或3b轉化以生成化合物4



化合物4

3)隨後在醇溶劑中使化合物4與原甲酸三烷基酯反應以生成化合物5



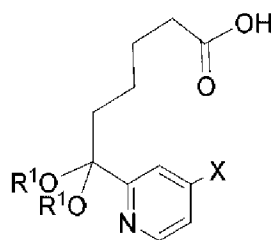
化合物5

其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；且

$R^{3'}$ 選自 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之苯基及苄基；

4)在鹼性條件下氫解化合物5之酯或當 $R^{3'}$ 係經取代之苄基時，氫解以生成化合物6

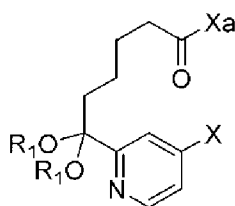


化合物6

其中 R^1 及 X 係如上文定義；

第2頁(發明申請專利範圍)

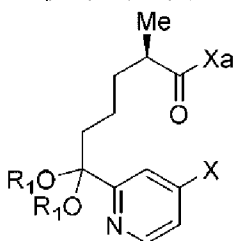
5)隨後活化化合物6之羧酸部分，且使其與對掌性助劑反應以形成化合物6a



化合物6a

其中Xa係對掌性助劑，且R¹及X係如上文定義；

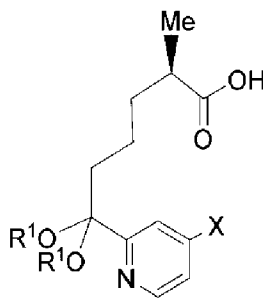
6)隨後在甲基供體之存在下，使化合物6a與鹼反應以生成化合物6b



化合物6b

其中R¹、X及Xa係如上文定義；

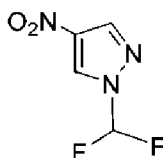
7)移除Xa以獲得化合物7



化合物7

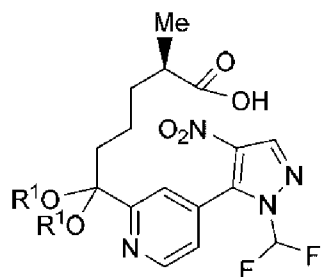
其中R¹及X係如上文定義；

8)隨後在金屬催化劑之存在下使化合物7與化合物8反應



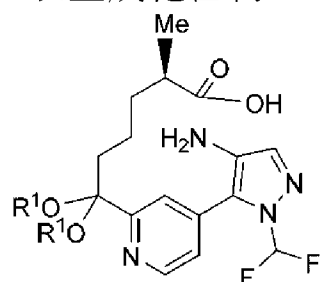
化合物8

以生成化合物9



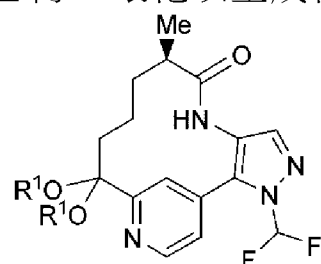
化合物9

9) 還原化合物9中之硝基，以生成化合物10



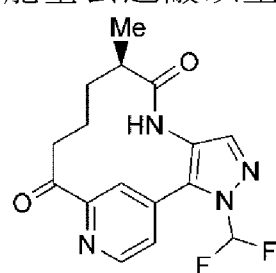
化合物10

10) 使用合適偶合劑使化合物10環化以生成化合物11



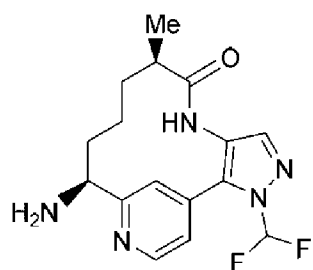
化合物11

11) 在酸之存在下，使酮官能基去遮蔽以生成化合物12



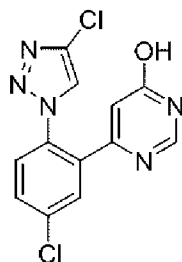
化合物12

以下列還原化合物12：12a) 在還原劑之存在下，使用氫等效物或12b) 在胺源、不同再循環系統及輔因子之存在下，使用轉胺酶，以生成化合物13中之胺立體對稱中心



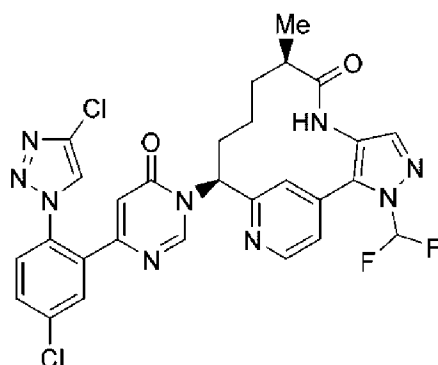
化合物13

13)將化合物13與化合物14偶合



化合物14

以生成化合物(I)



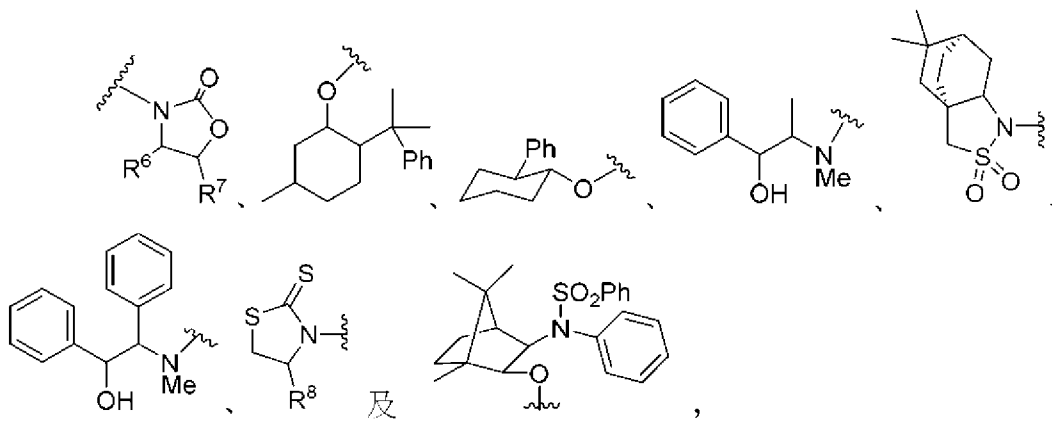
化合物(I)。

【請求項2】

如請求項1之方法，在步驟2)中，該酸選自硫酸、甲基磺酸(MSA)、苯磺酸、硝酸、鹽酸、三氯乙酸及過氧酸。

【請求項3】

如請求項1之方法，在步驟5)中，其中該對掌性助劑選自



其中

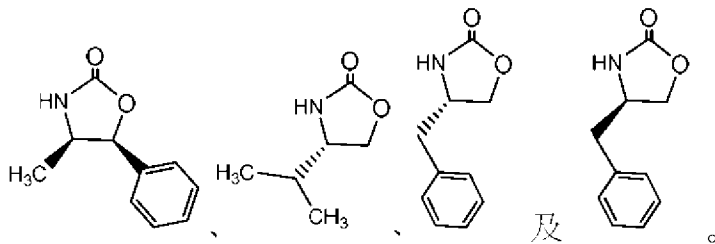
R^6 選自 C_{1-3} 烷基、苯基、苄基；

R^7 選自H及苯基；且

R^8 選自 C_{1-3} 烷基、苯基及苄基。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該對掌性助劑選自



【請求項5】

如請求項1之方法，在步驟6)中，其中該甲基供體係鹵化烷基。

【請求項6】

如請求項1之方法，在步驟8)中，其中該金屬催化劑包含鈀及磷配位體。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該磷配位體係2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基二苯基(XPhos)或2-二環己基磷基-2',6'-二甲氧基二苯基(SPhos)。

【請求項8】

如請求項1之方法，在步驟10)中，其中該偶合劑係氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(TCFH)。

【請求項9】

如請求項1之方法，在步驟12b)中，其中該轉胺酶選自ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256及ATA-260。

【請求項10】

如請求項1之方法，在步驟12b)中，其中該轉胺反應係在磷酸(4-甲醯基-5-羥基-6-甲基吡啶-3-基)甲酯(PLP)之存在下進行。

【請求項11】

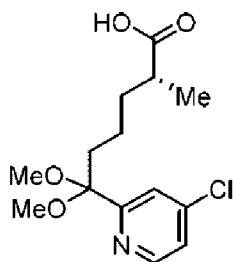
如請求項1之方法，在步驟12b)中，其中該胺源選自異丙基胺、丙胺酸、3-胺基丁酸及甲基苄基胺。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該胺源係異丙基胺。

【請求項13】

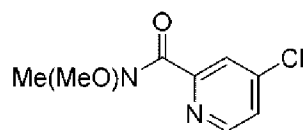
一種製造化合物21之方法，



化合物21

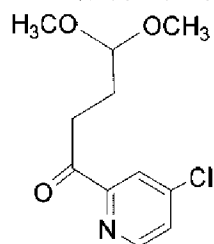
該方法包含以下步驟：

a)使化合物15



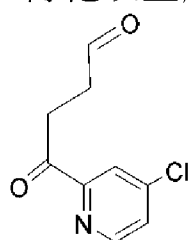
化合物15

與 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ 反應以生成化合物16



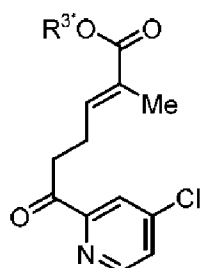
化合物16

b)在酸之存在下，將化合物16轉化以生成化合物17



化合物17

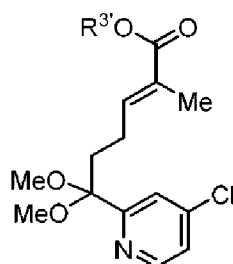
c)在合適溶劑之存在下，使化合物17與三苯基鏷亞烷或磷酸酯衍生物反應以生成化合物18



化合物18

其中 $\text{R}^{3'}$ 係 C_{1-6} 烷基；

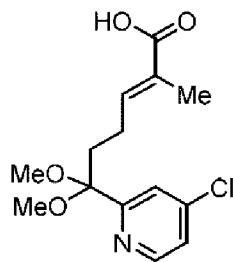
d)在酸之存在下使化合物18與原甲酸三甲酯反應以生成化合物19



化合物19

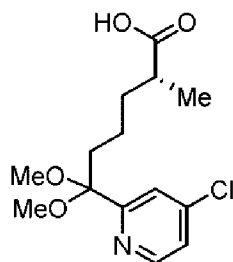
第 8 頁(發明申請專利範圍)

e)將化合物19轉化以生成化合物20



化合物20

f)在鈦催化劑之存在下，使化合物20氫化以生成化合物21



化合物21。

【請求項14】

如請求項13之方法，在步驟b)中，其中該酸係TFA。

【請求項15】

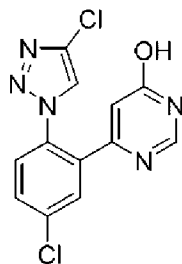
如請求項13之方法，在步驟d)中，其中該酸選自鹽酸、硫酸、甲磺酸及對甲苯磺酸。

【請求項16】

如請求項13之方法，在步驟f)中，其中該鈦催化劑選自二氯[(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-雙(二苯基膦基)-3,3'-聯吡啶][(1R,2R)-(+)-1,2-二苯基乙二胺]鈦(II)、二氯[(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘][(1R,2R)-(+)-1,2-二苯基乙二胺]鈦(II)、二氯[(S)-(-)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘]鈦(II)及二乙酸基[(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘]鈦(II)。

【請求項17】

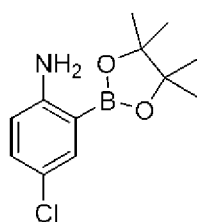
如請求項1之方法，其進一步包含製備化合物14：



化合物14

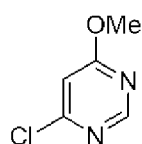
該方法包含以下步驟：

1)使化合物43：



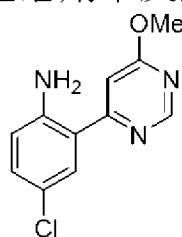
化合物43

與化合物44



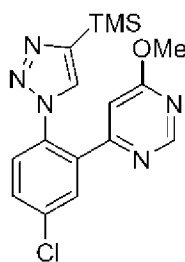
化合物44

在合適鈴木偶合條件下於合適溶劑中反應以生成化合物45：



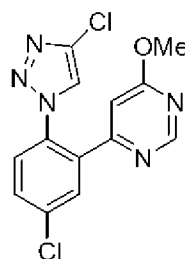
化合物45；

2)將化合物45轉化為疊氮化物，且在合適溶劑中使該疊氮化物與三甲基矽烷基乙炔及金屬催化劑反應以生成化合物46：



化合物46；

3)在合適溶劑中使化合物46與1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲反應以生成化合物47：



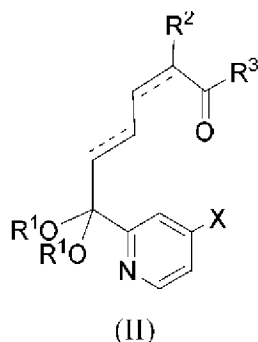
化合物47；

及

4)在鹽酸中使化合物47去甲基以生成該化合物14。

【請求項18】

一種式(II)之化合物或自由鹼或鹽之形式，



其中

----係視情況存在之鍵；

R¹係C₁₋₆烷基；

R²係C₁₋₃烷基；

