



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202010499 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：108112756

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/495 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

C07D213/06 (2006.01)

C07D471/14 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/18

美國

62/700,048

2018/04/12

美國

62/656,605

(71)申請人：加拿大商愛彼特生物製藥公司 (加拿大) ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION (CA)

加拿大

(72)發明人：陳帥 CHEN, SHUAI (CN)；多西 布魯斯 D DORSEY, BRUCE D. (US)；高伽夫 迪米塔爾 B GOTCHEV, DIMITAR B. (US)；阮 杜揚 NGUYEN, DUYAN (US)；帕勒拉 邁赫什 庫馬 PALLERLA, MAHESH KUMAR (US)；帕姆拉帕帝 甘那帕 帝瑞迪 PAMULAPATI, GANAPATI REDDY (US)

(74)代理人：邱珍元

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：77 項 圖式數：0 共 74 頁

(54)名稱

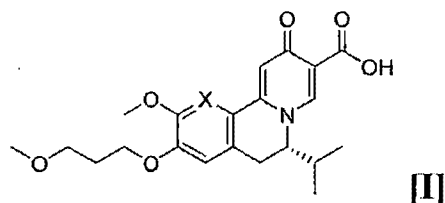
經取代的吡啶酮之三環化合物的製備方法

(57)摘要

本發明關於製備經取代之三環化合物的新穎、可擴充的方法，其可在受試者中用於治療及/或預防 HBV 及/或 HBV-HDV 感染及相關症狀。

The invention relates to novel, scalable methods of making substituted tricyclic compounds that are useful to treat and/or prevent HBV and/or HBV-HDV infection and related conditions in a subject.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】 經取代的吡啶酮之三環化合物的製備方法
【英文發明名稱】 METHODS FOR PREPARING SUBSTITUTED
PYRIDINONE-CONTAINING TRICYCLIC
COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本申請案依據 35 U.S.C. § 119(e)主張美國臨時申請案第 62/656,605 號(2018 年 4 月 12 日申請)及第 62/700,048 號(2018 年 7 月 18 日申請)之優先權，前述申請案藉由引用而將其整體併入本文中。

【0002】 本發明係關於一種經取代的吡啶酮之三環化合物的製備方法。

【先前技術】

【0003】 B 型肝炎是世界上最流行的疾病之一，儘管大多數個體在急性症狀後解除感染，但約有 30% 的病例轉變為慢性感染。估計全球約有 350-400 百萬人患有慢性 B 型肝炎，每年導致 0.5-1 百萬人死亡，大部分是由於發展為肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、肝硬化(cirrhosis)及/或其他併發症。B 型肝炎是由 B 型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)所引起，其屬於一種肝病毒科(*Hepadnaviridae*)中的非細胞病變(noncytopathic)的肝向性(liver tropic)DNA 病毒。

【0004】 目前被核准用於治療慢性 B 型肝炎的藥物數量有限，其包括兩種 α -干擾素(標準的及聚乙二醇化)的調配物以及五種抑制 HBV DNA 聚合酶的核苷/核苷酸類似物(拉美夫定(lamivudine)、阿德福韋酯(adefovir)、恩替卡韋(entecavir)、替比夫定(telbivudine)及替諾福韋(tenofovir))。目前，第一線治療用藥的選擇是恩替卡韋、替諾福韋或佩格-干擾素 α -2a (peg-interferon alfa-2a)。然而，接受佩格-干擾素 α -2a 治療的病患僅有三分之一達到所欲之血清控管機制，且經常伴隨嚴

重副作用。恩替卡韋及替諾福韋需要長期或可能終身給藥以持續抑制 B 型肝炎病毒複製，且最終可能由於出現抗藥性病毒而失敗。

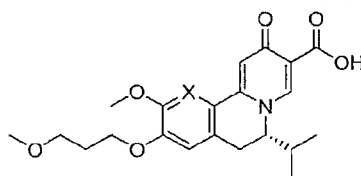
【0005】 D 型肝炎病毒(HDV)是一種小型環狀被膜 RNA 病毒，只能在 HBV 存在下增殖。特別是，HDV 需要 HBV 表面抗原蛋白以自我增殖。與單獨的 HBV 感染相比，HBV 和 HDV 二者感染導致更嚴重的併發症，這些併發症包括在急性感染中出現肝功能衰竭的可能性更大，且肝硬化迅速發展，在慢性感染中發生肝癌的可能性增加。在結合 B 型肝炎中，D 型肝炎在所有肝炎感染中的死亡率最高。HDV 的傳播途徑與 HBV 相似，感染大部分限於 HBV 感染高風險人群，特別是注射藥物的使用者和接受凝血因子濃縮物的人。

【0006】 目前，並沒有有效的抗病毒療法可用於治療急性或慢性 D 型肝炎，每週給藥干擾素- α 12 至 18 個月是 D 型肝炎的唯一許可治療，對於這種療法的反應是有限的，只有約四分之一的病患者在治療後 6 個月檢測不到血清 HDV RNA。

【0007】 許多研究已致力於鑑定可用於有效治療及/或預防受試者中 HBV 及/或 HDV 感染的新藥。這些藥劑應該容易且可重複地大規模製備，以便它們可用於治療感染 HBV 及/或 HDV 或有感染 HBV 及/或 HDV 風險的大量病患。因此需要鑑定那些抗 HBV 及/或抗 HDV 抗病毒劑(以及用於製備其等之特定中間體)的可擴展的合成路徑。本發明解決了此種需求。

【發明內容】

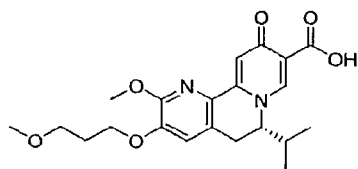
【0008】 本發明部分關於製備化合物[I]或其鹽或溶劑化物的方



法，其中 X 為 CH 或 N：

[I]。本發明部分更關於

製備(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸[26]或其鹽或溶劑化物的方法：



[26]。本發明部分更關於製備某些化合物的方法，該化合物可於製備**[I]**、**[26]**或其任何鹽或溶劑化物中為有用之中間體。

【圖式簡單說明】

無

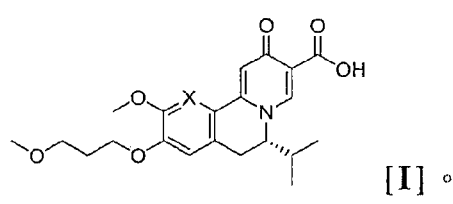
【實施方式】

【0009】 本發明在某些方面係關於允許可重複製備某些經取代的三環化合物。在某些實施方式中，本發明中所考量之某些化合物可在受試者中用於治療及/或預防 HBV 及/或 HBV-HDV 感染和相關症狀。在其他實施方式中，本發明之方法允許**[I]**、**[IA]**、**[IB]**及相關化合物的大規模合成(即，克數量級規模及/或公斤數量級規模)。在其他實施方式中，本發明的方法允許**[I]**、**[IA]**、**[IB]**及相關化合物的對映特異性合成(enantiospecific synthesis)。在其他實施方式中，本發明的方法允許以高純度分離**[I]**、**[IA]**、**[IB]**及相關化合物(即， $\geq 90\%$ 、 $\geq 91\%$ 、 $\geq 92\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 94\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 97.5\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 98.5\%$ 、 $\geq 99\%$ 、 $\geq 99.5\%$ 、 $\geq 99.75\%$ 、 $\geq 99.9\%$ 或 $\geq 99.5\%$ 純度，藉由例如高效液相層析(HPLC)或任何其他層析法、IR、UV、NMR 等分析方法確定)。

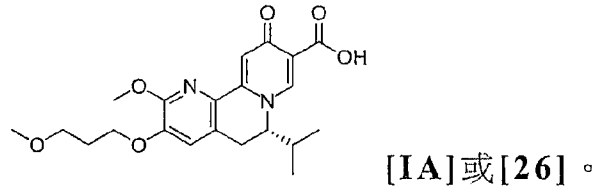
【0010】 關注的特定化合物原始敘述於 PCT 申請案 WO 2018/085619 號(對應於 PCT 申請案 PCT/US2017/059854 號)中，其藉由引用將其整體併入本文中。

【0011】 合成方法

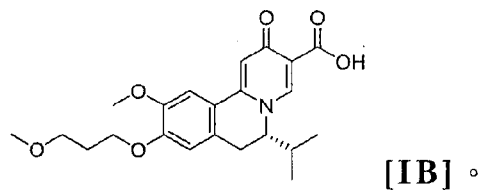
【0012】 在某些實施方式中，本發明提供製備化合物**[I]**或其鹽或溶劑化物的方法，其中 X 為 CH 或 N：



【0013】 在某些實施方式中，化合物為[(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]噻啉-9-羧酸] [IA]或[26]或其鹽或溶劑化物(X=N)：



【0014】 在某些實施方式中，化合物為(*S*)-6-異丙基-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-側氧基-6,7-二氫-2H-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-3-羧酸[IB]或其鹽或溶劑化物(X=CH)：

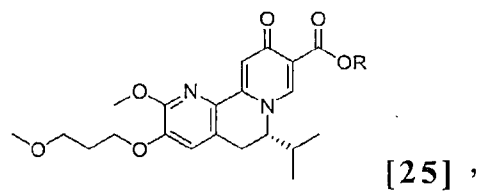


【0015】 以下所述例示本發明對於其中 X=N 之實例的態樣，但本文所描述的程序和步驟同樣適用於其中 X = CH 的對應之中間體和最終產物。

【0016】 在某些實施方式中，本文所述的任何烷基、環烷基、苯基及/或苄基獨立可選擇地經取代。

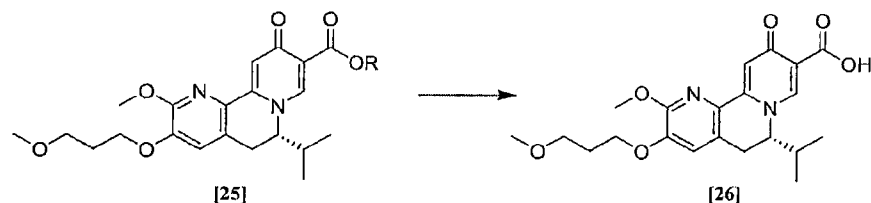
【0017】 a. 合成(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]噻啉-9-羧酸[26]：

在一態樣中，本發明提供由(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]噻啉-9-羧酸酯[25]或其鹽或溶劑化物製備[26]的方法：



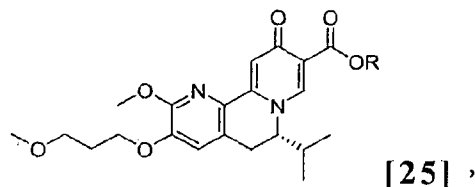
其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【0018】 在某些實施方式中，[26]可根據流程 1 中概述的說明性合成方法來準備：



流程 1

【0019】 在某些實施方式中，本發明提供製備[26]的方法，該方法包含水解(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸酯 [25],或其鹽或溶劑化物之製程：



其中在非限制性實例中，R 可為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【0020】 在某些實施方式中，[25]可藉由將該化合物與至少一種酸或至少一種鹼接觸而水解。在另外的實施方式中，該至少一種酸包含至少一種氫氯酸、硫酸、三氟乙酸或磷酸。在另外的實施方式中，該至少一種鹼包含至少一種 LiOH、NaOH 或 KOH。在另外其他實施方式中，[25]藉由將該化合物與至少一種酸或至少一種鹼以約 1:1 至約 1:3 之莫耳比例接觸而水解。

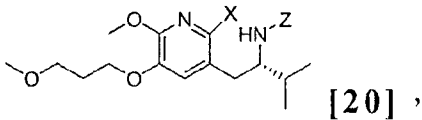
【0021】 在某些實施方式中，[25]在包含至少一種溶劑之溶液中水解。在另外的實施方式中，溶劑包含至少一種甲醇、水、乙醇、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)或 2-甲基-四氫呋喃 (2-Me THF)。

【0022】 在某些實施方式中，[26]之分離藉由將該化合物萃取至有機溶劑以形成有機溶液，以水性溶劑洗滌有機溶液，調整溶液 pH 至約 pH 5-6，移除至少部分有機溶劑並在含至少一種醇之溶液中再結晶

[26]。在另外的實施方式中，將[26]萃取至乙酸乙酯並於中乙醇再結晶。

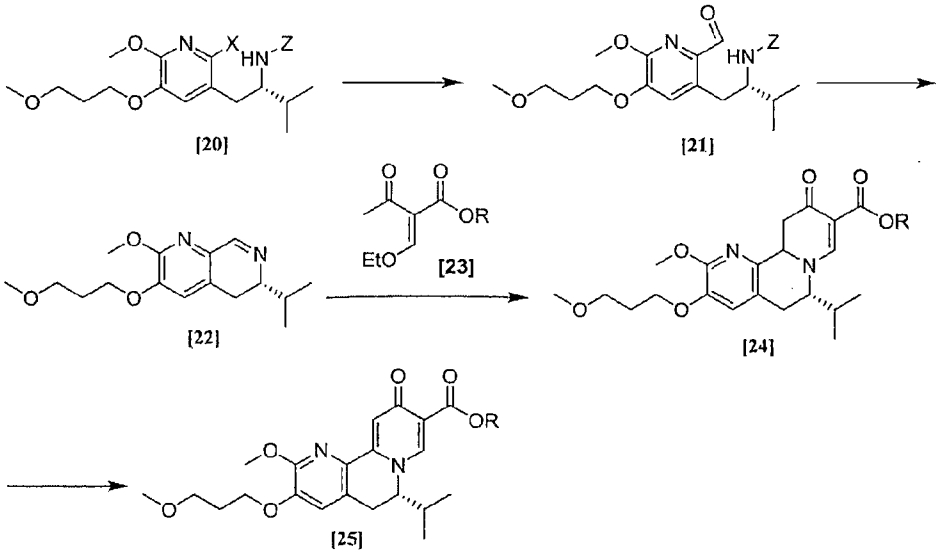
【0023】 b. 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸酯 [25]：

在一態樣中，本發明提供自經保護的(S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺 [20]或其鹽或溶劑化物製備 [25]的方法：



其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基。

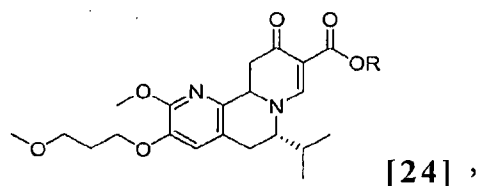
【0024】 在某些實施方式中，[25]係根據流程 2 中所概述的合成方法製備：



流程 2

【0025】 根據流程 2 合成[25]：

在某些實施方式中，[25]藉由包含氧化及/或脫氫(6S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10,11,11a-四氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸酯 [24]或其鹽或溶劑化物之製程所製備：



其中在非限制性的實例中，R 可為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。在某些實施方式中，R 為乙基。在另外的實施方式中，R 為第三丁基。

【0026】 在某些實施方式中，[24]與脫氫劑接觸。在另外的實施方式中，藉由接觸脫氫劑及[24]所形成之反應混合物進一步與酸接觸。

【0027】 在某些實施方式中，脫氫劑與[24]在含至少一種溶劑之溶液中接觸，該溶劑包含至少一種 2-甲基四氫呋喃或四氫呋喃。

【0028】 在某些實施方式中，脫氫劑為氧化劑。在另外的實施方式中，脫氫劑包含至少一種 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)、p-氯醌、N-溴琥珀醯亞胺、碘或二氧化錳。

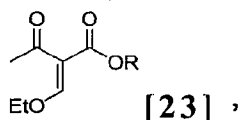
【0029】 在某些實施方式中，脫氫劑與[24]以約 1:1 至約 3:1 之莫耳比例接觸。

【0030】 在某些實施方式中，脫氫劑與[24]在室溫接觸。在另外的實施方式中，脫氫劑與[24]在約 20°C 至約 80°C 之溫度接觸。

【0031】 在某些實施方式中，在脫氫劑與[24]接觸後，反應混合物與酸接觸約 10 小時至約 30 小時。

【0032】 根據流程 2 合成(6*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10,11,11*a*-四氫-6*H*-吡啶并[1,2-*h*][1,7]噻啉-9-羧酸酯 [24]：

在某些實施方式中，[24]藉由包含偶合(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氫-1,7-噻啉 [22]或其鹽或溶劑化物與 2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧基丁酸烷酯 [23]之製程所製備：



其中在非限制性的實例中，R 可為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。在某些實施方式中，R 為乙基。在另外的實施方式中，R 為第三丁基。

【0033】 在某些實施方式中，[24]藉由將[22]與[23]接觸而製備。

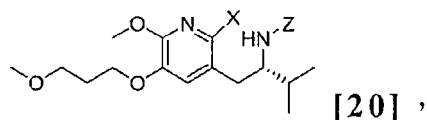
【0034】 在某些實施方式中，[22]與[23]在含至少一種溶劑之溶液中接觸，該溶劑包含至少一種水、乙醇、異丙醇、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃或水/乙醇混合物（範圍為 1：20 至 20：1）。在另外的實施方式中，[22]與[23]在選自由 100%水、100%乙醇及 50%水/50%乙醇所組成群組之溶液中接觸。

【0035】 在某些實施方式中，[22]與[23]以約 1：1 至約 1：5 之莫耳比例接觸。

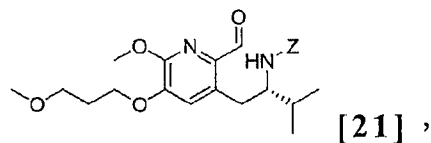
【0036】 在某些實施方式中，[22]與[23]以約 20°C 至約 100°C 之溫度接觸。

【0037】 根據流程 2 合成(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氫-1,7-吡啶 [22]：

在某些實施方式中，[22]藉由包含將貴格納試劑(Grignard reagent)或烷基鋰試劑及羰基源與經保護的(*S*)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺 [20]或其鹽或溶劑化物反應之製程所製備：



其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基。在某些實施方式中，貴格納試劑或烷基鋰試劑、羰基源及[20]之反應形成經保護之第三丁基 (*S*)-(1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[21]或其鹽或溶劑化物：



其中 Z 為胺保護基。

【0038】 在某些實施方式中，[21]自發性環化成[22]。

【0039】 在某些實施方式中，[22]之製備係藉由包含將至少一種貴格納試劑或烷基鋰試劑與[20]接觸，因而生成活性中間體，並將活性中

間體與羰基源接觸之製程。

【0040】 在某些實施方式中，羰基源包含至少一種二甲基甲醯胺、甲醯基-嗎啉、甲醯基-哌啶等等。

【0041】 在某些實施方式中，Z 為包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基(例如對-甲氧基苄基)之保護基。

【0042】 在某些實施方式中，至少一種貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物(約 1:1 至 1:3 之比例，例如 1:2 之比例)、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

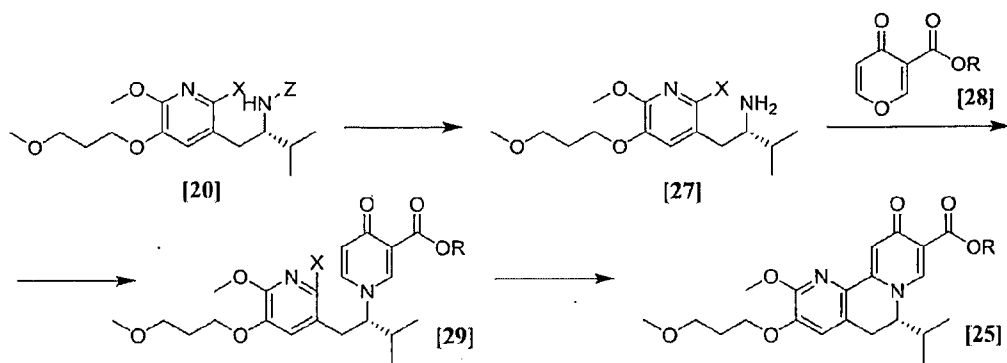
【0043】 在某些實施方式中，至少一種貴格納試劑或烷基鋰試劑與 [20] 在含至少一種無水、非質子性溶劑之溶液中接觸，該溶劑包含至少一種二乙基醚、2-甲基四氫呋喃或四氫呋喃。

【0044】 在某些實施方式中，至少一種貴格納試劑或烷基鋰試劑與 [20] 以約 5:1 至約 2:1 之莫耳比例接觸。在另外的實施方式中，活性中間體與羰基源以約 1:1 至約 1:5 之莫耳比例接觸。

【0045】 在某些實施方式中，至少一種貴格納試劑或烷基鋰試劑與 [20] 在約 -80°C 至約 0°C 之溫度接觸。在另外的實施方式中，活化中間體與羰基源(例如二甲基甲醯胺)在約 -80°C 至約 0°C 之溫度接觸。

【0046】 在某些實施方式中，[21] 在溫熱至溫度高於約 20°C 時自發性環化成 [22]。

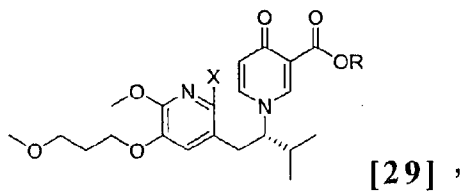
【0047】 在某些實施方式中，[25] 係根據流程 3 中所概述的合成方法製備：



流程 3

【0048】 根據流程 3 合成[25]：

在某些實施方式中，[25]藉由包含在(*S*)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸酯[29]或其鹽或溶劑化物中促進分子內環形成之製程所製備：



如此吡啶鹵化物偶合於吡啶酮之 6-位置，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且其中在非限制性的實例中，R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。在某些實施方式中，R 為第三丁基。在某些實施方式中，R 為乙基。在另外其他實施方式中，X 為溴。

【0049】 在某些實施方式中，[25]藉由包含將[29]與偶合催化劑及至少一種鹼接觸之製程所製備。在某些實施方式中，偶合催化劑包含鈀複合物。在另外的實施方式中，偶合催化劑包含鈀複合物及至少一種鈀向心配位子(coordinating ligand)。在另外其他實施方式中，鈀複合物為鈀溴(PdBr₂)。在另外其他實施方式中，偶合催化劑與[29]以約 1：10 至約 1：200 或約 1：20 之莫耳比例接觸。在另外其他實施方式中，至少一種鹼為乙酸鹽。在另外其他實施方式中，乙酸鹽為乙酸鈉。在另外其他實施方式中，至少一種鹼與[29]以約 1：1 至約 3：1 或約 2：1 之莫耳比例接觸。

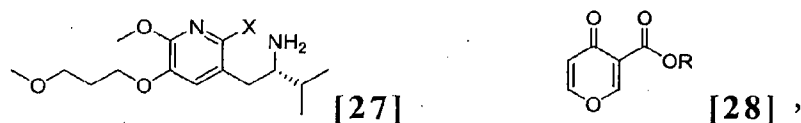
【0050】 在某些實施方式中，[29]與偶合催化劑及鹼在約 60°C 至約 100°C 之溫度接觸。在另外的實施方式中，反應混合物與偶合催化劑在約 95°C 之溫度接觸。

【0051】 在某些實施方式中，[29]在溶劑中與偶合催化劑及鹼接觸。在另外的實施方式中，溶劑包含二甲基乙醯胺(DMAc)及/或甲苯。

【0052】 在某些實施方式中，[29]與偶合催化劑及鹼在惰性氣壓下接觸。在另外的實施方式中，惰性氣壓包含至少一種選自由氮氣及氬氣所組成群組之氣體。

【0053】 根據流程 3 合成(*S*)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸酯 [29]：

在某些實施方式中，[29]藉由包含在反應混合物中將(*S*)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺 [27]或其鹽或溶劑化物與 4-側氧基-4H-吡喃-3-羧酸酯[28]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備：



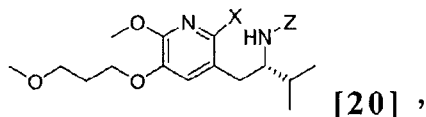
其中 X 為選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且其中在非限制性的實例中，R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。在某些實施方式中，R 為第三丁基。在另外的實施方式中，R 為乙基。在另外其他實施方式中，X 為溴。

【0054】 在某些實施方式中，反應混合物進一步包含溶劑。在另外的實施方式中，溶劑包含莫耳比例約 3：1 之乙醇及乙酸。

【0055】 在某些實施方式中，反應混合物與[28]在約 20°C 至約 100°C 之溫度接觸。在另外的實施方式中，在反應混合物冷卻至室溫前將其加熱至約 80°C。

【0056】 根據流程 3 合成(*S*)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]：

在某些實施方式中，[27]藉由包含自經保護之(*S*)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺 [20]或其鹽或溶劑化物移除保護基 Z 之製程所製備：

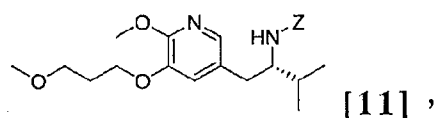


其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基。在某些實施方式中，Z 為包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基(例如對-甲氧基苄基)之保護基。

【0057】 在某些實施方式中，[20]與至少一種酸接觸以形成反應混合物。在另外的實施方式中，[20]與 HCl、HBr、HI、三氟乙酸(TFA)或硫酸接觸。在另外其他實施方式中，[20]與酸(例如 HCl)以約 1:1 至約 1:3 之莫耳比例接觸。在另外其他實施方式中，該方法進一步包含在已使反應混合物反應後，將反應混合物與至少一種鹼接觸。在另外其他實施方式中，至少一種鹼為碳酸氫鈉。

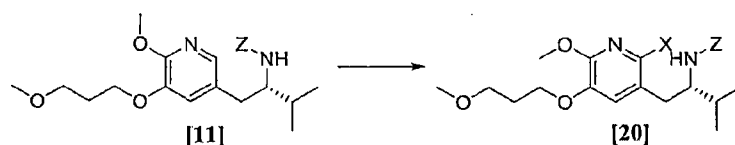
【0058】 c. 合成經保護之(*S*)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[20]：

在一態樣中，本發明提供由經保護之(*S*)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[11]或其鹽或溶劑化物製備[20]之方法：



其中 Z 為胺保護基。

【0059】 在某些實施方式中，[20]係根據流程 4 中所概述的合成方法製備：



流程 4

【0060】 在某些實施方式中，[20]藉由包含將鹵化劑與[11]接觸之

製程所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。

【0061】 在某些實施方式中，Z 為包含之製程所製備至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)及可選擇地經取代之苄基的保護基。

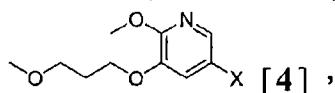
【0062】 在某些實施方式中，鹵化劑包含至少一種 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴化吡啶/DMF、N-碘琥珀醯亞胺(NIS)或 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)。

【0063】 在某些實施方式中，鹵化劑與[11]在含至少一種溶劑之溶液中接觸，該溶劑包含至少一種二氯甲烷、氯仿、環戊基甲基醚或二甲基甲醯胺。在某些實施方式中，鹵化劑與[11]在約 20°C 至約 40°C 之溫度接觸。

【0064】 在某些實施方式中，鹵化劑與[11]以約 1:1 至約 3:2 之莫耳比例接觸。

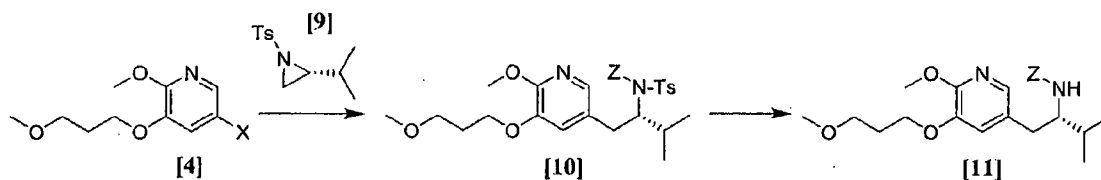
【0065】 d. 合成經保護之(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]：

在某些實施方式中，本發明提供自 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]或其鹽或溶劑化物製備經保護之(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]的方法：



其中 X 為選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。

【0066】 在某些實施方式中，[11]係根據流程 5 中所概述的合成方法製備：



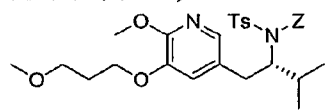
流程 5

【0067】 根據流程 5 合成經保護之(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基

丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]：

【0068】 在某些實施方式中，[11]之製備係藉由包含將[4]與貴格納試劑反應以形成鹵化鎂中間體，然後將其與具有親電性碳(electrophilic carbon)之反應物反應的製程。或者，[11]之製備係藉由包含將[4]與烷基鋰試劑反應以形成反應性鋰化中間體，然後將其與具有親電性碳之反應物反應的製程。

【0069】 在某些實施方式中，[4]與貴格納試劑接觸，從而形成反應性鹵化鎂中間體。在另外的實施方式中，[4]與烷基鋰試劑接觸，從而形成反應性鋰化中間體。在另外其他實施方式中，反應性中間體與(*R*)-2-異丙基-1-甲苯磺醯基氮環丙烷及至少一種銅鹽接觸，從而形成(*S*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺 [10]，*Z*=H。在另外其他實施方式中，(*S*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺與胺保護基前驅物接觸，從而形成經保護之(*S*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基 苯磺醯胺 [10]：



，其中 *Z* 為胺保護基。在另外其他實施方式中，移除甲苯磺酯(Ts)基團。

【0070】 在某些實施方式中，貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、*t*-BuLi、*i*-PrMgCl、*i*-PrMgCl·LiCl、*i*-PrMgCl 及正丁基鋰之混合物(1:1 至 1:3 之比例，例如 1:2 之比例)、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【0071】 在某些實施方式中，至少一種銅鹽包含至少一種 CuI、CuBr、CuBr·Me₂S 或 CuCN。

【0072】 在某些實施方式中，胺保護基前驅物包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)酸酐、羰基苄氧基(Cbz)酸酐或可選擇地經取代之苄基氯。在另外的實施方式中，*Z* 為包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基的保護基。

【0073】 在某些實施方式中，[4]與貴格納試劑/烷基鋰試劑以約 1：1.1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【0074】 在某些實施方式中，[4]與貴格納試劑/烷基鋰試劑在約 -10℃ 至約 60℃ 之溫度接觸。

【0075】 在某些實施方式中，反應性中間體與(*R*)-2-異丙基-1-甲磺醯基氮環丙烷[9]以約 1：0.50 至約 1：1 之莫耳比例接觸。

【0076】 在某些實施方式中，反應性中間體與至少一種銅鹽以約 20：1 至約 10：1 之莫耳比例接觸。

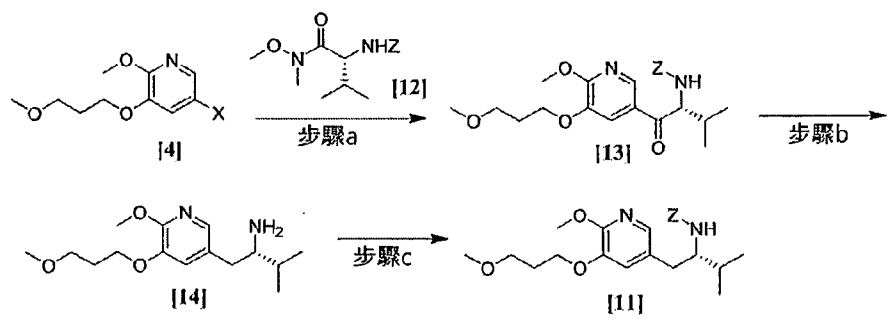
【0077】 在某些實施方式中，反應性中間體、(*R*)-2-異丙基-1-甲磺醯基氮環丙烷及至少一種銅鹽在約 10℃ 至約 50℃ 之溫度接觸。

【0078】 在某些實施方式中，(*S*)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺 [10] (Z=H) 與胺保護基前驅物以約 1：1 至約 1：4 之莫耳比例接觸。在另外的實施方式中，(*S*)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺 [10] (Z=H) 與胺保護基前驅物在約 20℃ 至約 40℃ 之溫度接觸。

【0079】 在某些實施方式中，在流程 5 中的任何步驟可在獨立包含至少一種溶劑之溶液中發生，該溶劑包含至少一種二乙基醚、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃或任何其他非質子性有機溶劑。

【0080】 在某些實施方式中，藉由將經保護之(*S*)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺 [10] 與碘及鎂金屬接觸而移除 [10] 中之甲磺醯基基團。

【0081】 在某些實施方式中，[11]係根據流程 6 中所概述的合成方法製備：

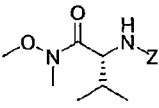


流程 6

【0082】 根據流程 6 合成經保護之(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]：

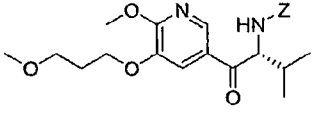
在某些實施方式中，在流程 6 步驟(a)中，[4]與第一貴格納試劑或烷基鋰試劑接觸，從而形成第一反應性中間體。在另外的實施方式中，在流程之步驟(a)中，將第二貴格納試劑或烷基鋰試劑與經保護之(R)-2-

胺基-N-甲氧基-N,3-二甲基丁醯胺[12]接觸：



，其中 Z 為胺保護基，從而形成第二反應性中間體。在另外其他實施方式中，在流程的步驟(a)中，將第一反應性中間體與第二反應性中間體接觸，從而形成經保護之 N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲

基-1-側氧基丁-2-基]胺[13]：



，其中 Z 為胺保護基。在另外其他實施方式中，在步驟(d)中，將至少一種還原劑與[13]接觸。

【0083】 在某些實施方式中，第一貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物(1：1 至 1：3 之比例，例如 1：2 之比例)、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。在另外的實施方式中，第二貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物(1：1 至 1：3 之比例，例如 1：2 之比例)、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【0084】 在某些實施方式中，在步驟(a)中任何子步驟獨立發生於包含至少一種二乙基醚、2-甲基四氫呋喃或四氫呋喃之非質子、無水溶

液中。

【0085】 在某些實施方式中，[4]與第一貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1：1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【0086】 在某些實施方式中，[12]與第二貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1：1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【0087】 在某些實施方式中，至少一種還原劑包含鎂(III)鹽及矽烷基氫化物、任何鈀源或任何鉑源。

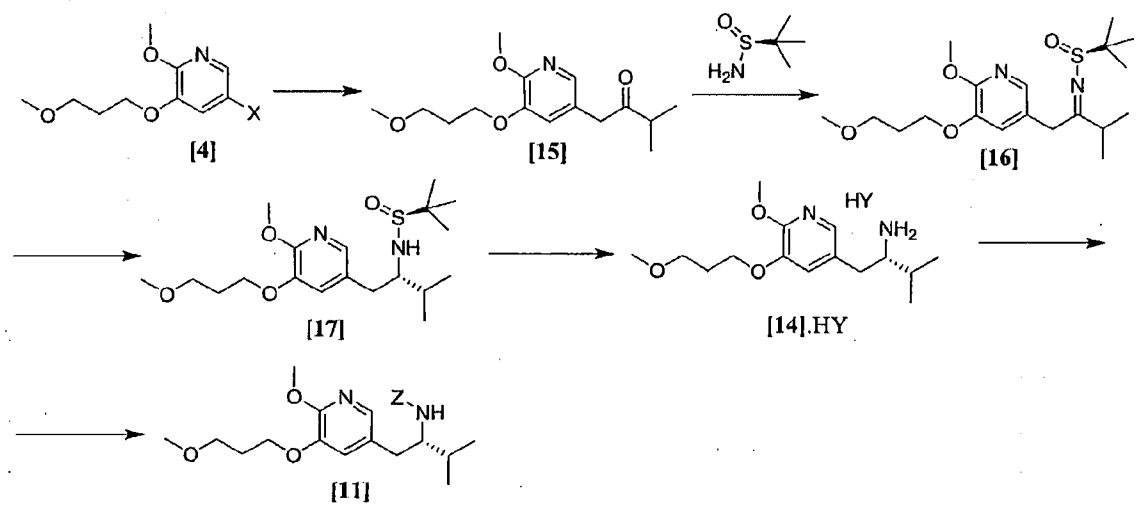
【0088】 在某些實施方式中，步驟(b)發生於包含至少一種二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿之溶液。

【0089】 在某些實施方式中，步驟(b)發生於約 20℃ 至約 100℃ 之溫度。

【0090】 在某些實施方式中，步驟(b)產生(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[14]。在另外的實施方式中，在步驟(c)中胺保護基前驅物與[14]接觸。

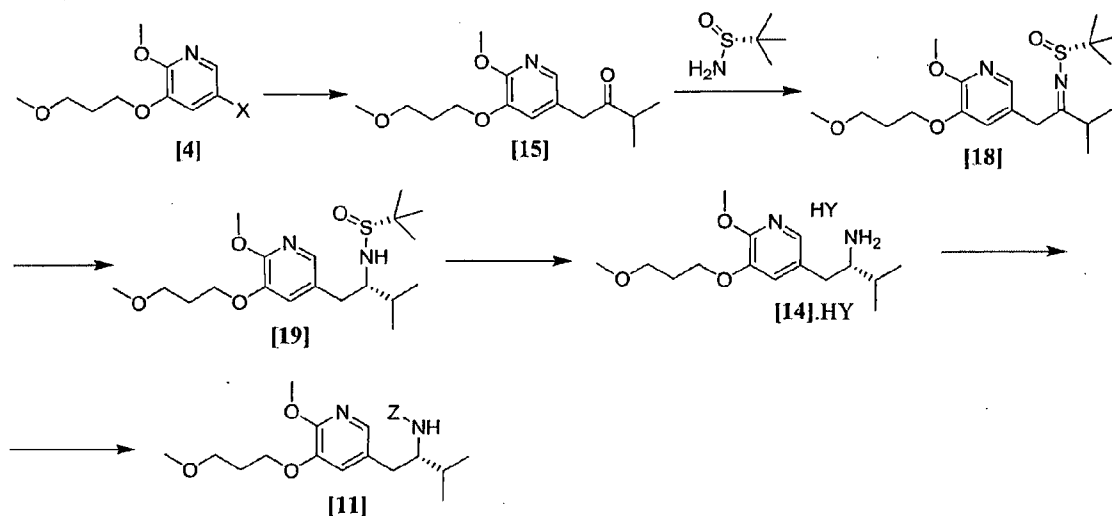
【0091】 在某些實施方式中，胺保護基前驅物為選自由第三丁氧基羰基(BOC)酸酐及羰基苄氧(Cbz)酸酐所組成群組之保護基前驅物。

【0092】 在某些實施方式中，[11]係根據流程 7 中所概述的合成方法製備：



流程 7

【0093】 在某些實施方式中，[11]係根據流程 8 中所概述的合成方法製備：



流程 8

【0094】 根據流程 7-8 合成 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮[15]：

在某些實施方式中，[15]藉由包含將[4]與 3-甲基丁-2-酮及強鹼接觸以形成反應混合物之製程所製備。在另外的實施方式中，反應混合物與偶合催化劑接觸。

【0095】 在某些實施方式中，強鹼為至少一種 烷氧化物，例如 但不限於第三丁氧化物。

【0096】 在某些實施方式中，偶合催化劑包含鈀複合物。在另外的實施方式中，偶合催化劑包含鈀複合物及至少一種鈀向心配位子。在另外其他實施方式中，偶合催化劑包含 Pd₂(dba)₃ 及至少一種螯合膦配位子，例如但不限於 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基咕啉(xanthene) (Xantphos)。在另外其他實施方式中，鈀複合物與反應混合物以約 1：10 至約 1：200 之莫耳比例(相對於[4])接觸。

【0097】 在某些實施方式中，[4]與 3-甲基丁-2-酮以約 1：1 至約 1：4 之莫耳比例接觸。在另外的實施方式中，[4]與強鹼以約 1：2 至約 1：5 之莫耳比例接觸。

【0098】 在某些實施方式中，[4]與3-甲基丁-2-酮及強鹼在約20℃至約40℃之溫度接觸。在另外的實施方式中，反應混合物與偶合催化劑在約60℃至約100℃之溫度接觸。

【0099】 根據流程7-8合成(*S*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[16]及(*R*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [18]：

在某些實施方式中，(*S*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [16]及(*R*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [18]經由類似方法由[15]製備。

【0100】 在某些實施方式中，[16]或[18]藉由包含將[15]與至少一種路易斯酸及一種選自(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺接觸之製程所製備。

【0101】 在某些實施方式中，至少一種路易斯酸為至少一種Ti(OEt)₄、Ti(OiPr)₄、TiCl₄、TiCl₂(OCH(CH₃)₂)₂及TiCl(OCH(CH₃)₂)₃。

【0102】 在某些實施方式中，[15]、至少一種路易斯酸及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺在約60℃至約100℃之溫度接觸。

【0103】 在某些實施方式中，[15]與至少一種路易斯酸以約1:2至約1:4之莫耳比例接觸。在某些實施方式中，[15]與2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺以約1:1至約1:2之莫耳比例接觸。

【0104】 根據流程7合成(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[17]：

在某些實施方式中，(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [17]藉由包含將[16]與至少一種還原劑接觸之製程所製備。

【0105】 在某些實施方式中，至少一種還原劑為氫化二異丁基鋁

(DIBAL-H)。

【0106】 在某些實施方式中，[16]與至少一種還原劑在包含至少一種二乙基醚、2-甲基四氫呋喃或四氫呋喃之溶液中接觸。

【0107】 在某些實施方式中，[16]與至少一種還原劑以約 1：2 至約 1：4 之莫耳比例接觸。在某些實施方式中，[16]與至少一種還原劑在約-20℃之溫度接觸。

【0108】 根據流程 8 合成(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[19]：

此合成可使用與本文其他地方所例示之用於轉化[16]成[17]的類似程序進行。

【0109】 由(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[17]或(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[19]合成經保護之(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺[11]：

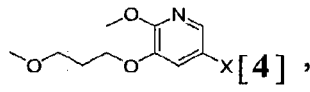
在某些實施方式中，[11]藉由包含將[17]或[19]與至少一種酸接觸而形成(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺酸加成鹽[14].HY 之製程所製備。在某些實施方式中，在包含至少一種二乙基醚、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷或氯仿之溶液中進行接觸。在另外的實施方式中，[14].HY 與至少一種鹼接觸，從而形成[14]。在另外其他實施方式中，[14]與胺保護基前驅物接觸。

【0110】 在某些實施方式中，至少一種酸為酸鹵化物，係選自由 HCl、HBr 及 HI 所組成之群組。在另外的實施方式中，[14].HY 為酸加成鹽，其中 Y 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。

【0111】 在某些實施方式中，胺保護基前驅物選自由第三丁氧基羰基(BOC)酸酐及羰基苄氧基(Cbz)酸酐所組成之群組。

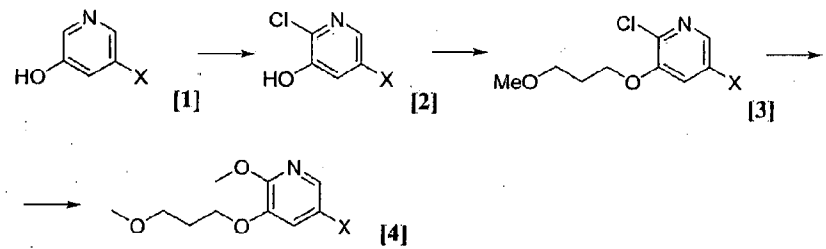
【0112】 e. 合成 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]：

在一態樣中，本發明提供製備 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]或其鹽或溶劑化物之方法：

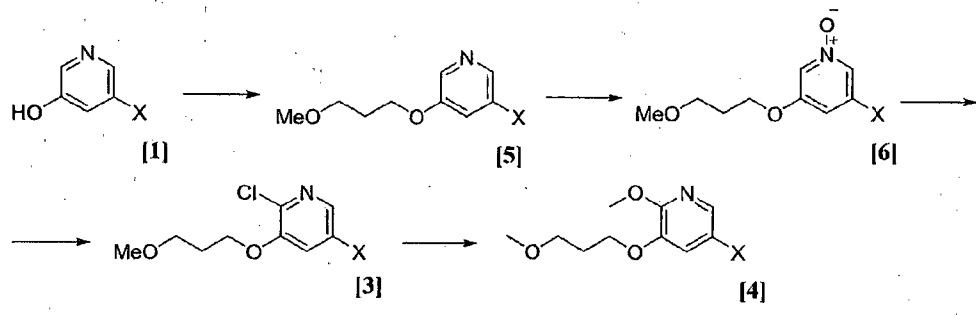


其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。在某些實施方式中，X 為 Br。

【0113】 在某些實施方式中，[4] 可係根據流程 9-10 中所概述的合成方法製備：



流程 9



流程 10

【0114】 可依據本文概述的程序，藉由使用本領域熟悉技術者已知的標準合成方法和程序，從市售起始原料、文獻中已知的化合物或易於製備的中間體製備本發明化合物。製備有機分子和官能基轉化和操作的標準合成方法和程序可從相關科學文獻或本領域的標準教科書中容易地獲得。應可預期本發明包括本文描述及/或描繪的每種合成流程。

【0115】 應當理解，在給定典型或較佳的方法條件(即，反應溫度、時間、反應物莫耳比例、溶劑、壓力等)的情況下，除非另有說明，否則亦可使用其他方法條件。最佳反應條件可隨所使用的特定反應物或溶劑

而變化，但這些條件可由本領域熟悉技術者藉由常規優化程序確定。有機合成領域的技術人員將認識到，為了優化形成本文所述的化合物，可改變所提出之合成步驟的性質和順序。

【0116】 可以根據技術中已知的任何適當方法監測本文所述的方法，例如，產物形成可藉由光譜法監測，例如核磁共振光譜(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜、或藉由層析，例如高壓液相層析(HPLC)、氣相層析(GC)，凝膠滲透層析(GPC)或薄層層析(TLC)。

【0117】 化合物的製備可涉及各種化學基團的保護和去保護。本領域熟悉技術者可容易地確定對於保護和去保護的需求以及適當保護基的選擇，保護基團化學性質可在例如 Greene, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)中發現，出於所有目的，其全部揭示內容藉由引用併入本文。

【0118】 本文所述之反應或方法可在適當的溶劑中進行，該溶劑可被有機合成領域的熟悉技術者容易地選擇。適當的溶劑通常基本上不與反應物、中間體及/或產物在進行反應的溫度下反應，亦即溫度可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度的範圍。給定的反應可在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行，依據特定的反應步驟，可選擇用於特定反應步驟的適當溶劑。

【0119】 鹽類

【0120】 本文所述的化合物可與酸或鹼形成鹽類，而這些鹽類皆包括於本發明中。術語「鹽類」包括在本發明方法中有用的游離酸或鹼的加成鹽。術語「醫藥上可接受的鹽」係指具有在毒性輪廓範圍內在醫藥應用中可提供效用的鹽類。在某些實施例中，鹽類係為醫藥上可接受的鹽類。即使是醫藥上不可接受的鹽類，其仍可能具有例如高結晶度的性質，而在實施本發明上具有實用性，例如用於在本發明方法中有用化合物的合成、純化或調配的製程中。

【0121】 適當的醫藥上可接受的酸加成鹽類可由無機酸或有機酸

製備。無機酸的實例包括硫酸鹽、硫酸氫鹽、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸(包括磷酸氫鹽及磷酸二氫鹽)。適當的有機酸可選自脂肪族、脂環族、芳族、芳脂族、雜環族、羧酸及磺酸類有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、馬來酸、富馬酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、撲酸(embonic 或 pamoic)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、對胺基苯磺酸、2-羥基乙磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、硬脂酸、藻酸、 β -羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油磷酸及糖精(saccharin)(例如糖精(saccharinate)、蔗糖酸(saccharate))。對本發明的任何化合物而言，鹽類包括數份之一、一或大於一之莫耳當量的酸或鹼。

【0122】 本發明化合物適當的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括例如銨鹽及包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及過渡金屬鹽等金屬鹽，例如鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。醫藥上可接受的鹼加成鹽亦包括由鹼性胺製成的有機鹽類，例如 N,N'-二苳基乙烷基-二胺基、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡胺(meglumine)或 N-甲基葡糖胺及普魯卡因。所有這些鹽類可由對應的化合物藉由例如使適當的酸或鹼與化合物反應來製備。

【0123】 定義

【0124】 如本文所使用的，下列各術語具有如本段落所述的含義。

【0125】 除另有定義外，否則所有本文使用的技術和科學術語通常具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者所能理解的涵義相同。一般而言，本文使用的命名法、藥學科學、分離科學及有機化學中的實驗室程序是本領域公知且常用的。應理解的是，只要能使本教示保留可操作性，其步驟的順序或執行某些動作的順序即無關緊要。此外，可同時進行兩個或更多的步驟或動作。

【0126】 如本文所使用，「一」及「一種」係指一或多於一個(即至

少一個)的物體。舉例而言，「一種元件」係指一個元件或多於一個元件。

【0127】 如本文所使用，術語「烷氧基」單獨使用或與其它術語組合使用時，除另有說明外，如本文定義的具有指定碳原子數的烷基，其經由氧原子連接到分子的其他部分，例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或異丙氧基)及更高級的同系物和異構物。特定實例為(C₁-C₃)烷氧基，例如但不限於乙氧基及甲氧基。

【0128】 如本文所使用，術語「烷基」其本身或為其它取代基之一部分，除另有說明，否則意指具有指定碳原子數的直鏈或支鏈烴基(即，C₁-C₁₀意指 1 至 10 個碳原子)，且包括直鏈、支鏈或環狀取代基，實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基、己基及環丙基甲基。特定具體實例為(C₁-C₆)烷基，例如但不限於乙基、甲基、異丙基、異丁基、正戊基、正己基及環丙基甲基。

【0129】 如本文所使用，「羰基源」係指包含連接至脫離基的甲醯基[-C(=O)H]之試劑(舉例而言，例如苯氧化物、硫苯氧化物、烷氧化物、硫烷氧化物或胺陰離子)，由此親核試劑對羰基源的親核攻擊導致親核試劑的甲醯化(羰基化)及脫離基的離去。羰基源的非限制性實例包括但不限於二甲基甲醯胺、甲醯基-嗎啉及甲醯基-哌啶。

【0130】 如本文所使用，術語「環烷基」其本身或為另一取代基之一部分或，除另有說明，否則係指具有指定碳原子數的環狀鏈烴基(即，C₃-C₆意指包含 3 至 6 個碳原子所組成之環基的環狀基團)，且包括直鏈、支鏈或環狀取代基。(C₃-C₆)環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基環可選擇地經取代。環烷基之非限制性實例包括：環丙基、2-甲基-環丙基、環丙烯基、環丁基、2,3-二羥基環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、十氫萘基(decalinyl)、2,5-二甲基環戊基、3,5-二氫環己基、4-羥基環己基、3,3,5-三甲基環己-1-基、八氫環戊二烯基、八氫-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-茚-4-基、十氫萘基、雙環[6.2.0]癸基、十

氫化萘基及十二氫-1H-芴基。術語「環烷基」亦包括雙環烴環，其非限制性實例包括雙環-[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、二環[2.2.2]辛基及二環[3.3.3]十一烷基。

【0131】如本文所使用，術語「鹵化物」係指帶有負電荷的鹵素原子。鹵陰離子是氟離子(F⁻)、氯離子(Cl⁻)、溴離子(Br⁻)及碘離子(I⁻)。

【0132】如本文所使用，術語「鹵」或「鹵素」單獨或作為另一取代基的一部分，除另有說明，否則係指氟、氯、溴或碘原子。

【0133】如本文所使用，術語「醫藥上可接受的鹽類」係指施用化合物的鹽類，其由醫藥上可接受的無毒酸及/或鹼(包括無機酸、無機鹼、有機酸、無機鹼、溶劑化物(包括水合物)及其籠合物(clathrate)所製備。

【0134】如本文所使用，術語「經取代」係指一個原子或原子基團已取代了氫作為連接至另一基團上的取代基。

【0135】如本文所使用，術語「經取代之烷基」或「經取代之環烷基」係指如本文別處所定義，經一個、兩個或三個取代基取代的烷基或環烷基，該取代基係獨立地選自營下列所組成之群組：鹵素、-OH、烷氧基、四氫-2-H-哌喃基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(=O)N((C₁-C₆烷基)₂)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂及-NO₂所組成的群組。在某些實施方式中，其所含有的一或兩個取代基係獨立地選自鹵素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂及-C(=O)OH。在某些實施方式中，係獨立地選自鹵素、烷氧基及-OH。經取代之烷基的實例包括但不限於2,2-二氟丙基、2-羧基環戊基及3-氯丙基。

【0136】關於苺基及芳基，術語「經取代的」當應用於這些基團的環時，係指任何的取代程度，即單-、二-、三-、四-或五-取代，其中這些取代是被允許的。取代基是獨立選擇的，且取代可發生在任何化學上可接近的位置。在某些實施方式中，取代基的數量在1和4之間變化。

在另外的實施方式中，取代基的數量在 1 和 3 之間變化。在另一其他實施方式中，取代基的數量在 1 和 2 之間變化。在另外其他實施方式中，取代基係獨立地選自由 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基、-OH、C₁-C₆ 烷氧基、鹵素、胺基、乙醯胺基及硝基所組成之群組。如本文所使用，當取代基為烷基或烷氧基時，碳鏈可為支鏈、直鏈或環狀的。

【0137】 每當術語或其前綴字根出現在取代基的名稱中時，該名稱將被解釋為包括本文提供的那些限制。每當一個術語或其字首之任一者出現在取代基的名稱中時，該名稱將被解釋為包含本文所提供的那些限制。例如，每當術語「烷基」或「芳基」或其前綴字根中之任一者出現在取代基(例如芳香基烷基、烷基胺基)的名稱中時，該名稱將被解釋為包含在本文中他處分別對於「烷基」及「芳基」給定的限制。

【0138】 在某些實施方式中，化合物的取代基被揭示於群組或範圍中，其具體意旨為該描述包括這些群組和範圍的成員的各個及每個單獨的次組合。例如，術語「C₁₋₆ 烷基」的具體意旨為分別揭示 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅ 及 C₅-C₆ 烷基。

【0139】 範圍：貫穿本揭示內容，本發明的各個態樣可以範圍的形式呈現。應理解的是，範圍形式的描述僅是為了方便及簡潔，不應被解釋為對本發明範圍的限制。因此，範圍的描述應被視為是具體揭示所有可能的子範圍以及該範圍內的單一數值。例如，從 1 至 6 的範圍描述應被認為已特定揭示子範圍，例如從 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等，以及在該範圍內的單一及部分數字，例如 1、2、2.7、3、4、5、5.3 及 6。無論範圍的寬度如何皆適用。

【0140】 本文使用以下非限制性縮寫：AcOH，乙酸；Boc，第三丁氧基羰基；CPME，環戊基甲基醚；Dba，二亞苺基丙酮；DCM，二氯甲烷；DMAC 或 DMAc，二甲基乙醯胺；DMAP，4-二甲基胺基吡啶；DMF，二甲基甲醯胺；EtOAc，乙酸乙酯；EtOH，乙醇；Et₃N，三甲胺；HBV，B 型肝炎病毒；HDV，D 型肝炎病毒；HPLC，高效液

態層析；LC-MS，液相層析-質譜分析；MTBE，甲基第三丁基醚；THF，四氫呋喃；2-MeTHF，2-甲基四氫呋喃；RBF，圓底燒瓶；UPLC，極致效能層析；Xantphos，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基咕啉。

【0141】 本領域熟悉技術者將認識到或可使用不超過常規實驗、與本文所述的具體程序、實施方式、申請專利範圍和實施例的許多等效物而探明，這類等效物被認為落於本發明的範圍內，並由所附申請專利範圍所保護。例如，應理解的是，在反應條件的修正上，包括但不限於反應時間、反應大小/體積，及實驗試劑(例如溶劑、催化劑)、壓力、氣壓條件(例如氮氣壓)及還原/氧化劑，具有本技術領域所認知的替代方案及使用不超過常規實驗，都在本申請案的範圍內。

【0142】 應當理解，在本文任何地方所提供的數值和範圍，範圍形式的描述僅僅為了方便與簡潔，並不應該被解釋為對本發明範圍的刻板限制。因此，被這些數值及範圍所涵蓋的所有數值和範圍都包含在本發明的範圍內。此外，本申請案亦考慮落在這些範圍內的所有數值，以及數值範圍的上限或下限。應該認為範圍的描述具體揭示了所有可能的子範圍及該範圍內的各個數值，並在適當時，數值的部分整數在範圍內。例如，從 1 到 6 的範圍的描述應該被認為具有具體揭示的子範圍，例如 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等，以及具有該範圍內的個別數字，例如，1、2、2.7、3、4、5、5.3 及 6。無論範圍的寬廣度如何都適用。

【0143】 下列實施例進一步說明本發明之態樣。然而，其非限制本文中所述的本發明教示或揭示。

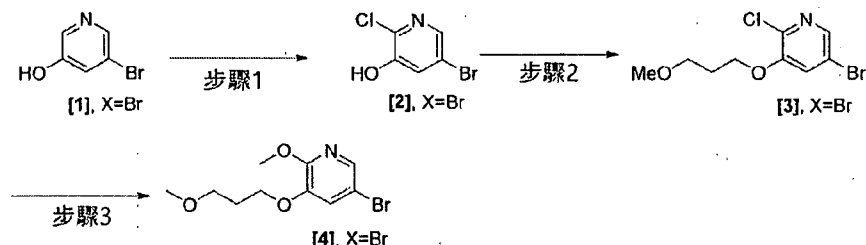
【0144】 實施例

【0145】 現參照下列實施例描述本發明，這些實施例僅提供說明的目的，且本發明並不受這些實施例限制，而是涵蓋所有依本文提供的教示所做出的顯而易見變化。

【0146】 應當注意，在某些方案中，術語/單位「體積(Vol)」或「體積(volume)」或「體積(volumes)」用於表示所使用的溶劑體積的相對

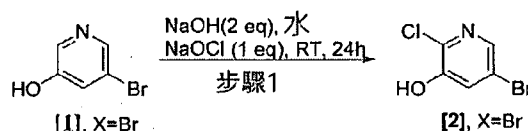
數量，且不得以任何方式限制本發明的範圍。

【0147】 實施例 1：根據流程 9-10，合成 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4]。



流程 11 (亦詳見流程 9)

【0148】 步驟 1：合成 5-溴-2-氯吡啶-3-醇[2]，X=Br。

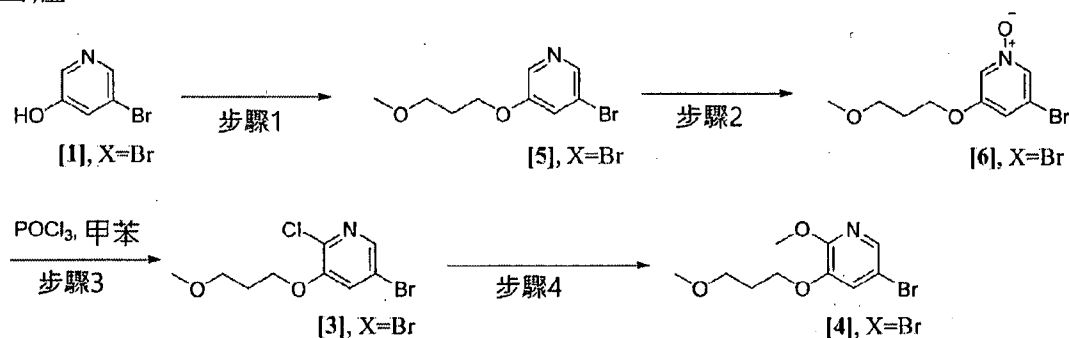


【0149】 在含[1] (X=Br) (1 wt, 1 mol eq.)之水(1.2 vol.)的攪拌溶液中，於室溫逐批添加 NaOH (0.468 wt, 2 mol eq.)。一段時間後，於室溫逐滴添加 11-13 wt% NaOCl 水溶液(4.276 vol., 1.0 mol eq.)至反應混合物，並於相同溫度將所產生的反應混合物攪拌 24 小時。反應以 TLC 監控並以 LC-MS 分析。所產生的反應混合物以水(2 vol.)稀釋，然後將冷卻的反應粗製混合物緩慢地以 AcOH (~1.4 vol.)酸化以產生固體，將其過濾並收集。固體濾餅以水(2 x 0.25 vol.)洗滌二次以獲得 1.12 wt 粗製固體產物。為了分離純產物，將粗製固體在 MeOH : H₂O 溶劑混合物[60 : 40] (3.0 vol.)中再結晶以產生所欲之 5-溴-2-氯吡啶-3-醇 [2], X=Br (淡黃色固體)。¹H NMR [300MHz, DMSO-d₆] : δ 8.05 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

【0150】 步驟 2：合成 5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3]，X=Br。

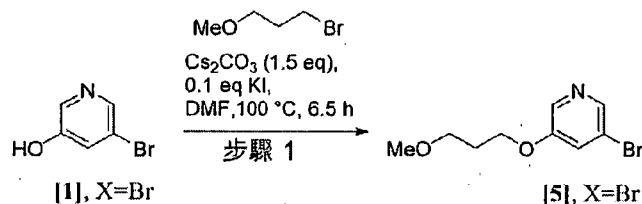
4.05 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.44 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (s, 3H), 1.94 (quint, 2H, $J = 6.3, 12.6$ Hz).

【0154】程序 II：在含[3] ($X=Br$) (10 kg, 1.0 eq.)之甲苯(55 L, 5.5 vol)攪拌溶液中，於 25-30°C 添加 25% 甲氧鈉之 MeOH 溶液(25 L, 3.25 eq)，添加後，將反應混合物於 68-73°C 攪拌 16-20 小時，反應以 LC-MS 監控。在反應完成後，將反應混合物冷卻至 30-35°C，並將反應團塊於 35-40°C 緩慢倒入水(10 L)中，並攪拌 30 分鐘。分離有機層並將水層以甲苯(10 L)萃取，在減壓下於 <60°C 蒸發甲苯以獲得粗製殘餘物，將其與乙酸乙酯(5 L)共蒸餾以移除任何殘存之甲苯。再者，殘餘物以乙酸乙酯(20 L)稀釋並冷卻至 40-45°C，添加炭(1 kg)並於 40-45°C 攪拌 1 小時。反應團塊經過 CELITE® 床過濾並以乙酸乙酯(5 L)洗滌，在減壓下於 <45°C 蒸發有機層。將反應團塊乾燥至移除殘存溶劑(以 GC/¹H NMR 監測)。所產生之化合物進一步在物料盤中於 10-20°C 保持 4-8 小時，產生片式固體。將薄片壓碎並風乾 4-5 小時以提供 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4] ($X=Br$) (7.3 kg, 75.0%)之白色結晶固體。



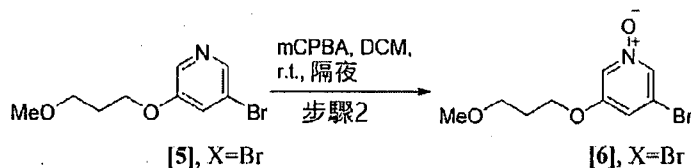
流程 12 (亦詳見流程 10)

【0155】步驟 1：合成 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[5]， $X=Br$ 。



【0156】 在含 5-溴吡啶-3-醇 [1] (X=Br) (40 g, 230 mmol) 之 DMF (400 mL) 溶液中，添加 1-溴-3-甲氧基丙烷 (30.8 mL, 276 mmol) Cs_2CO_3 (112 g, 345 mmol)、及 KI (3.8 g 23 mmol)。然後將反應混合物加熱至 100°C 6.5 小時。在以 EtOAc (400 mL) 稀釋前，將反應混合物冷卻至室溫。有機層以水 (3 X 250 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌，在 MgSO_4 上乾燥，並在減壓下濃縮以獲得 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 [5] (X=Br) (39.9 g, 71% 產率) 之棕色油狀物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.24 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.92 (p, 2H).

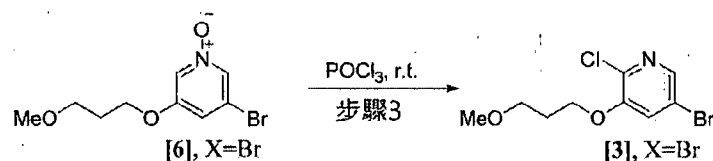
【0157】 步驟 2：合成 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 1-氧化物 [6]，X=Br。



【0158】 在含 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 [5] (X=Br) (39.9 g, 162.1 mmol) 之 CH_2Cl_2 (400 mL) 溶液中，添加 3-氯過氧苯甲酸、50-55% cont. ca 10% 3-氯苯甲酸、平衡水 (101.7 g, 324.2 mmol)。混合物於室溫攪拌隔夜，將反應混合物分佈於 CH_2Cl_2 與飽和碳酸氫鈉溶液中。然後將有機物以 H_2O 及鹽水洗滌，並在減壓下濃縮以獲得 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 1-氧化物 [6] (X=Br) (41.9 g, 99% 產率) 之黃色油狀物，其在靜置後固體化。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.02 (p, 2H).

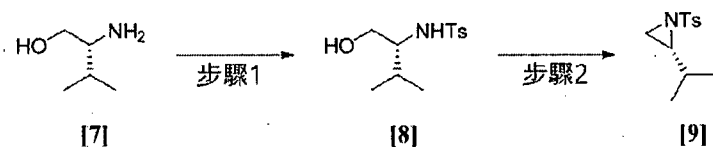
【0159】 或者，可以過氧化氫/乙酸進行將 [5] 氧化成 [6]。

【0160】 步驟 3：合成 5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 [4]，
X=Br。



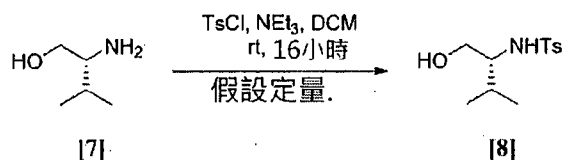
【0161】 在 3-溴-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 1-氧化物[6] (X=Br) (38 g, 145 mmol)中添加 POCl₃ (270 mL, 2.90 mol)，然後將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，在減壓下於 60°C 移除過量的 POCl₃，在以飽和碳酸氫鈉溶液(200 mL)終止前，殘留之殘餘物以 CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋，同時保持溫度於~10°C。分離各層並將水層以 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)萃取。合併的有機層以鹽水(150 mL)洗滌，在 MgSO₄ 上乾燥，並在減壓下濃縮以獲得 5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3] (X=Br) (36.6 g)之粗製橘色固體。殘餘物自熱異丙醇(70 mL)中再結晶以獲得 5-溴-2-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[3] (22.2 g, 55%)。 [MH]⁺ = 281.9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.04 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.11 (p, 2H).

【0162】 實施例 2：合成(R)-2-異丙基-1-甲苯磺醯基氮環丙烷[9]。



流程 13

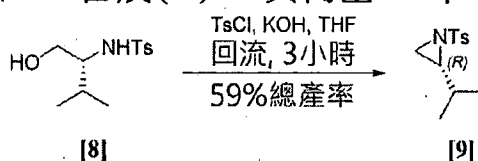
【0163】 步驟 1：合成(R)-N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺[8]。



【0164】 在冷卻至 0°C 含纈氨酸(D-valinol) [7] (150 g, 1.454 mol)之二氯甲烷(3 L)攪拌溶液中，添加甲苯磺醯基氯(277 g, 1.454

mol)，並將混合物於 0℃ 攪拌 10 分鐘，於 0℃ 逐滴添加三乙胺(365 mL, 2.617 mol)至反應混合物。在添加完成後，使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。藉由添加水(5 L)將反應混合物終止反應，分離各層並將水層進一步以二氯甲烷(2 x 2.5 L)萃取。合併的有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得(*R*)-*N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺[8] (390 g, 假設定量)之淡黃色固體。 $[MH]^+ = 258.1$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.77 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.03 (brs, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 0.79 (d, 6H).

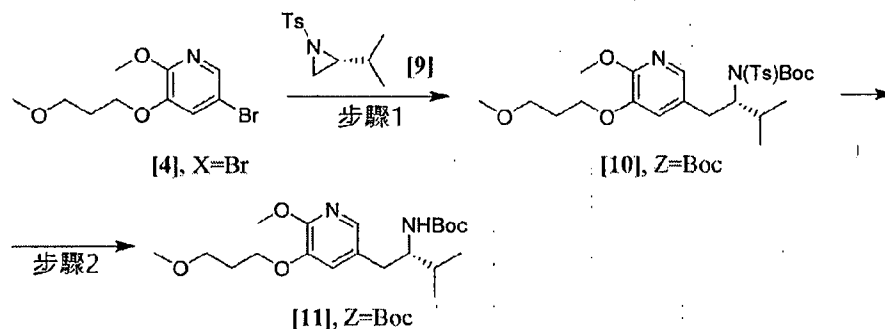
【0165】 步驟 2：合成(*R*)-2-異丙基-1-甲苯磺醯基氮環丙烷[9]。



流程 14

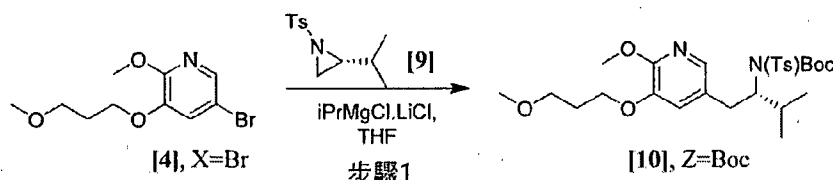
【0166】 在含氫氧化鉀(128 g, 2.273 mol)之四氫呋喃(3 L)懸浮液中，添加含(*R*)-*N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺[8] (195 g, 0.758 mol)之四氫呋喃(1 L)溶液，之後批式添加甲苯磺醯基氯(159 g, 0.834 mol)。然後在回流下攪拌反應混合物 3 小時，冷卻至室溫並以水(4 L)稀釋。混合物以乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取，合併的有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得 353 g 之粗製淡橘色固體。將殘餘物溶於熱異丙醇(2.3 L)。將溶液在 2 小時的時間內冷卻至室溫，然後過濾收集所產生之固體，以冷的異丙醇(400 mL)洗滌，並在減壓下乾燥以獲得(*R*)-2-異丙基-1-甲苯磺醯基氮環丙烷[9] (204 g, 59% 2 步驟期間)之白色固體。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.82 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 2.60 (d, 1H), 2.49 (td, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (d, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).

【0167】 實施例 3：根據流程 5-8 合成(*S*)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]。

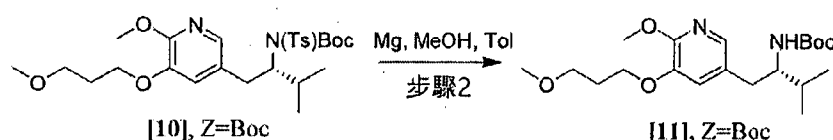


流程 15 (亦詳見流程 5)

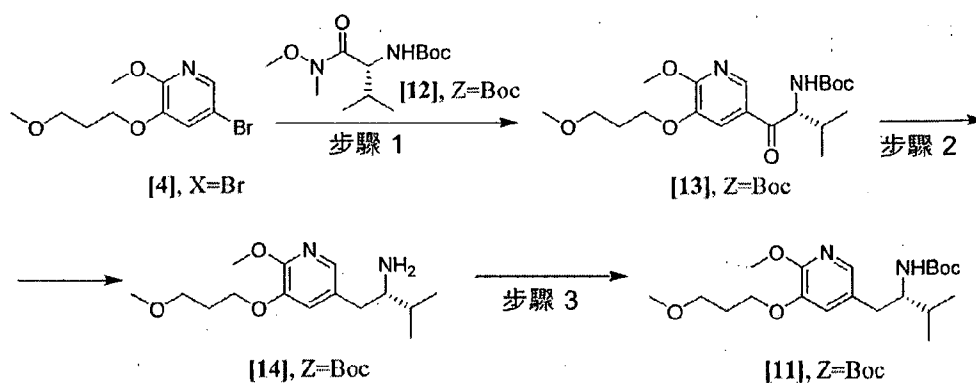
【0168】 根據流程 15 合成(*S*)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]：



【0169】 步驟 1：在含 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4] (X=Br) (20.0 g, 72.43 mmol)之 THF (200 mL)攪拌溶液中添加 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (67.0 mL, 1.2 eq, 1.3 M 於 THF 中)。使內容物於 33°C 攪拌 8 小時，將反應混合物冷卻至 30°C，然後在氮氣壓下依序添加 9 (13.0 g, 54.32 mmol)及 CuI (1.38 g, 7.24 mmol)。或者，9 和 CuI 可以溶液或漿體的一部分添加。將混合物於 30°C 攪拌直至由 UPLC 確定完成，約 10 小時內。將反應混合物冷卻至 20°C，充填 Boc 酸酐(Boc_2O) (23.71, 108.64 mmol)，並於 25°C 攪拌直至由 UPLC 確定完成，約 2 小時內。添加甲苯 (100 mL)，藉由添加 10% NH_4Cl (200 mL)將反應終止，同時維持內部溫度低於 25°C。將內容物攪拌 30 分鐘，然後使各層分離。然後有機層以 10% NH_4Cl (100 mL) 洗滌，之後以水 (100 mL) 洗滌。通過 Celite 墊過濾有機層，將有機層在減壓下濃縮至約 2-3 體積之[10] (Z=Boc)溶液，並使用於下一步驟不進一步純化。或者，可使用 $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 或 CuCN 作為催化劑以替換 CuI。



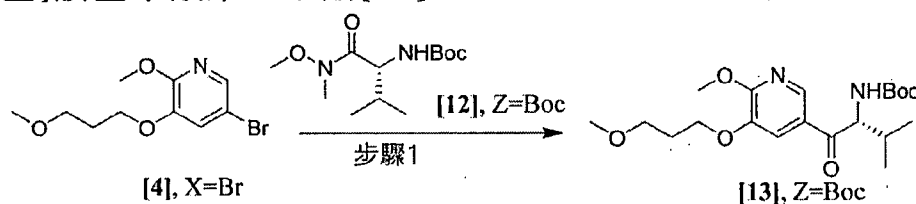
【0170】 步驟 2：將甲苯(120 mL)添加至步驟 1 之[10] (Z=Boc)及 MeOH (80 mL)溶液中，添加碘(92 mg, 362.48 mmol)至混合物，之後添加 Mg 屑(1.76 g, 72.43 mmol)。將內容物加熱至 40℃ 直至鎂屑溶解，然後添加額外之 Mg 屑(3.5 g, 144.86 mmol)。將內容物於 40℃ 加熱直至藉由 UPLC 而認為反應完成(>95%轉化，5 至 6 小時)。若反應並不完成，可添加額外的 Mg。將反應混合物冷卻至 20℃，並緩慢轉移至含 50%檸檬酸(300 mL)水溶液並激烈攪拌的另一燒瓶中。添加額外的 50%檸檬酸水溶液以調整至 pH 5-6。或者，可使用 10% NH₄Cl/CELITE®混合物置換檸檬酸以終止反應。將內容物攪拌 30 分鐘並過濾以移除固體。分離各層並將水層以 EtOAc (100 mL)反萃取，合併的有機層以水洗滌 (100 mL)並在減壓下濃縮成 2 體積。添加正庚烷(100 mL)，並濃縮成 2 體積。將混合物冷卻至室溫，於其形成漿體。然後將該漿體冷卻至 0℃ 並熟成 4 小時。之後將漿體過濾並以正庚烷(40 mL)淋洗至燒瓶中。將濕濾餅在真空下於 40℃ 乾燥以獲得產物 [11] (Z=Boc)之米白色固體(11.1 g, 55.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.36 (s, 9H),), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).



流程 16 (亦詳見流程 6)

【0171】 根據流程 16 合成(*S*)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]：

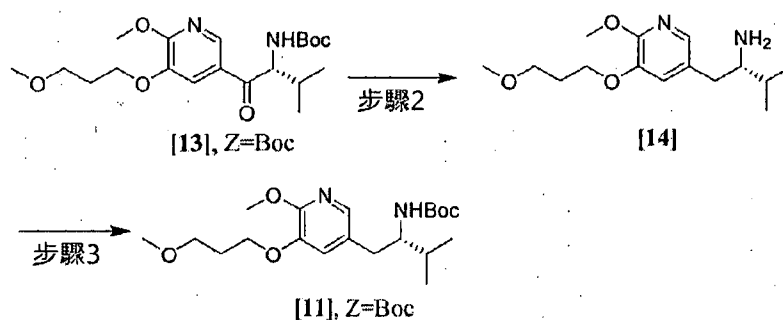
N-[(2*R*)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯[13]，Z=Boc。



【0172】 步驟 1：在含 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4] (X=Br) (20.70 g, 74.95 mmol)之 THF (80 mL)溶液的第一燒瓶中，添加 *i*-PrMgCl·LiCl (66.53 mL, 12.56 g, 86.49 mmol)超過 10 分鐘，並將混合物攪拌 8 小時。於第二燒瓶中，在含 N-[(1*R*)-1-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-2-甲基丙基]胺基甲酸第三丁酯[12] (Z=Boc) (15.01 g, 57.66 mmol)之 THF (60 mL)溶液中，添加 *i*-PrMgCl (28.83 mL, 5.93 g, 57.66 mmol)超過 60 分鐘並間歇性外部冷卻，並將混合物攪拌 15 分鐘。將在第二燒瓶中之溶液轉移至第一燒瓶的溶液中，並使混合物於 20°C 攪拌 18 小時。LCMS 指出>80% 所欲產物具有一些殘餘之起始原料。將反應混合物冷卻至 0°C，並緩慢添加 3N HCl (~50 mL)，保持內部溫度 < 3°C，直到混合物達到 ~ pH 4-5。然後添加 30 mL 水及 60 mL 正庚烷，將混合物溫熱至周圍溫度並攪拌超過~20 分鐘。然後將水

層及有機層分離，有機層以 80 mL 水洗滌，然後將有機層蒸發以減少體積直至所欲的物質自溶液中沉澱出來，然後藉由添加 40 mL 庚烷、120 mL MTBE 並於 50°C 加熱，將該物質再溶解。使溶液冷卻至 40°C，緩慢蒸發，然後在冰浴中冷卻同時以攪拌棒攪拌。然後將產物自溶液中結晶出來，過濾產物，以 100 mL 正庚烷洗滌，並乾燥以獲得產物 [13] (Z=Boc) 之白色固體 (17.2 g, 73.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

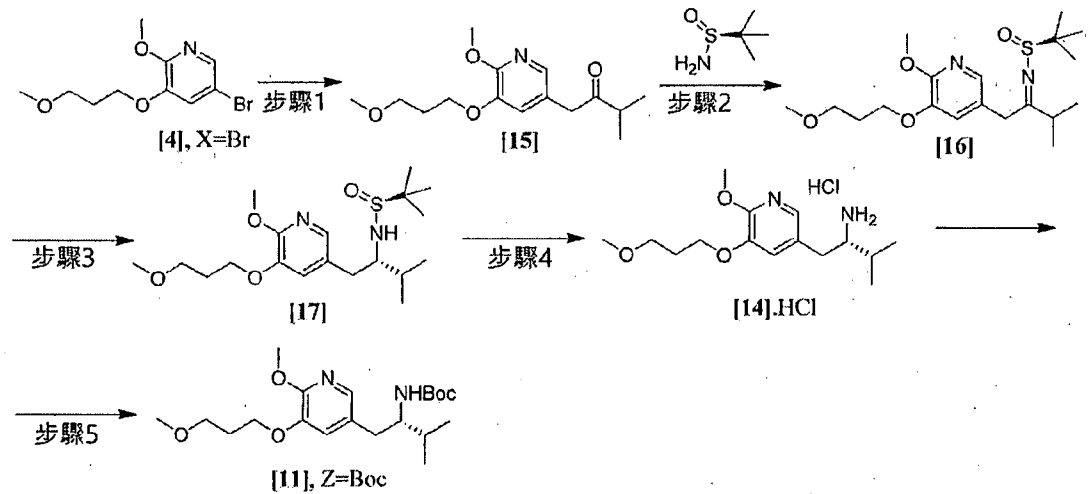
【0173】 (S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]，Z=Boc。



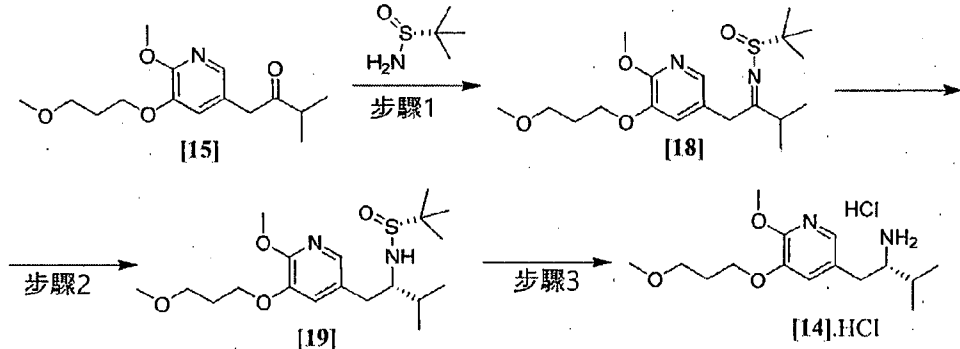
【0174】 步驟 2：將(R)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[13] (Z=Boc) (800 mg, 2.02 mmol)及 Ga(OTf)₃ (1033 mg, 2.02 mmol)溶於 DCE (10 mL)，之後添加氯二甲基矽烷(576 mg, 6 mmol)。將反應密封並於 80°C 攪拌 6 小時。藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液(直至 pH=8-9)終止反應，水層以 DCM (3 x 10 mL)萃取，合併有機層，在 Na₂SO₄上乾燥，並在真空下濃縮以獲得粗製(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[14]，將其依原本態樣使用於步驟 3。

【0175】 步驟 3：將粗製[14] (來自步驟 2 之粗製產物)、Boc₂O (654 mg, 3 mmol)及 Et₃N (303 mg, 3 mmol)、DMAP (25 mg)溶於 DCM (10 mL)，將反應於室溫攪拌隔夜。藉由添加水 (5 mL)將反應終

止。反應以水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌並在 Na₂SO₄ 上乾燥。有機相在真空下濃縮，獲得粗製產物，將其藉由矽凝膠層析(0-5% MeOH/DCM)純化，產生(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯 [11] (Z=Boc) (195 mg, 25%二步驟)。

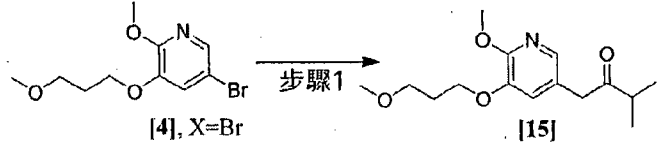


流程 17 (亦詳見流程 7)



流程 18 (亦詳見流程 8)

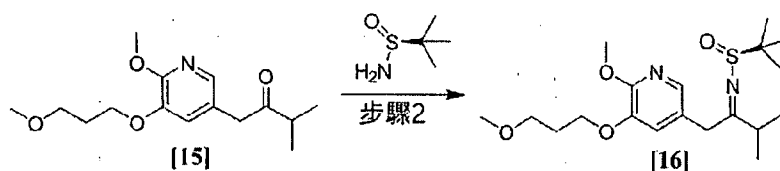
【0176】 根據流程 17-18 合成(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]：
1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮[15]。



【0177】 在配備有頂置式攪拌器、熱電偶、真空和氮氣入口及冷凝器的 1 公升夾套反應器(jacketed reactor)中，充填 2-甲基四氫呋喃

(MeTHF) (680 mL)、5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶[4] (X=Br) (68.0 g ; 246 mmol)及 3-甲基丁-2-酮(80.2 mL ; 750 mmol)，之後於室溫充填第三丁氧化鈉(78.2 g ; 814 mmol)。第三丁氧化鈉於室溫並不完全溶解，將反應混合物於室溫在真空和氮氣之間交替脫氣三次(在真空期間觀察到發泡)。於室溫添加 Xantphos (3.06 g ; 5.29 mmol) 至反應，之後添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.24 g ; 2.45 mmol)，將反應在氮氣下加熱至 80°C 2 小時(加熱時觀察到顏色變化)，藉由 LCMS 監控反應。將反應混合物冷卻至室溫並緩慢添加 DI 水(350 mL)，觀察到放熱並將反應冷卻至 20-30°C 之間保持溫度。將反應攪拌 15 分鐘，停止攪拌並分離各相(觀察到黏稠後的的碎片層(rag layer))。水溶液以 2-甲基四氫呋(MeTHF) (350 mL)反萃取，合併有機層，以活性碳處理並通過矽凝膠柱及 Celite 過濾以移除固體，將濾液在真空下於 30-40°C 濃縮成 [15]之深棕色油狀物 (67.4 g ; 97.3%產率之粗製產物)。

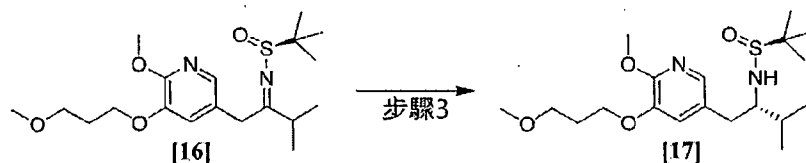
【0178】 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[16]。



【0179】 在 100 ml 密封試管中，將 1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-酮[15] (1.00 g, 3.55 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.65 g, 5.33 mmol)溶於無水 THF (20 mL)。添加四乙氧基鈦(2.03 g, 8.89 mmol)，並將容器以氮氣沖洗，然後密封並加熱至 80°C 18 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物添加至水中並將所產生之溶液經過 CELITE®過濾，濾液以 EtOAc (3 x 50 ml)萃取，並將合併的有機物以鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠管柱純化，以含 5-50% EtOAc 梯度之己烷洗提，提供(S)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基亞丁-2-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[16] (1.07 g, 78.3 %)之黃色油狀物。MS obsd. (ESI^+)

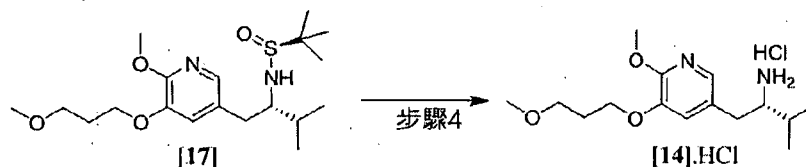
$[(M+H)^+]$: 385.4

【0180】 (S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[17]。



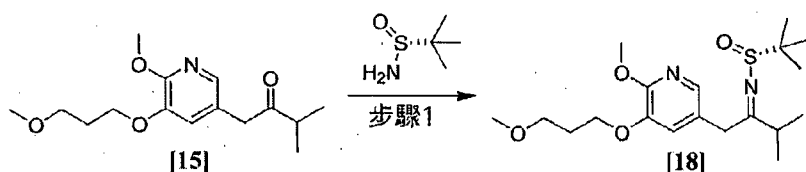
【0181】 將(S)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基亞丁-2-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[16] (200.00 mg, 0.52 mmol)溶於 3 ml 無水 THF，並在氮氣壓下將混合物冷卻至-78℃。逐滴添加 DIBAL-H (1560.31 μ L, 1.56 mmol) (1.0 M 溶液於 THF 中)超過 3 分鐘，並將所產生之溶液於-78℃攪拌 3 小時。隨後，藉由添加鹽水溶液(3ml)於-78℃終止反應。將溶液溫熱至室溫後，溶液進一步以 10 ml 水稀釋並以 EtOAc (2 x 20 ml)萃取。合併的有機相以鹽水(2 x 20 ml)洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，然後過濾並濃縮。粗製產物以矽凝膠管柱純化，以含 15-100% EtOAc 梯度之己烷洗提，提供(S)-N-[(2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [17] (143.00 mg, 71.1 %)之澄清油狀物，其在靜置時固化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.97 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 0.4 Hz, 4H), 3.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.11 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.98 (qd, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 0.5 Hz, 9H), 1.01 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 6H). MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 387.4

【0182】 (2S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺 鹽酸鹽[14.HCl]。



【0183】 將(*S*)-*N*-[(2*S*)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[17] (2.04 g, 5.28 mmol) 溶於 30 ml 無水 DCM，並添加氯化氫溶液(5277.45 μ L, 0.77 g, 21.11 mmol) (4M 於二噁烷中)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時，然後將溶劑蒸發。將粗製固體懸浮於 30 ml EtOAc，並將所產生之漿體過濾，以 2 x 20 ml EtOAc 洗滌，然後乾燥以提供(2*S*)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-胺 鹽酸鹽[14].HCl (1.60 g, 95.1 %) 之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.78 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 0.96 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(*M*+*H*)⁺]: 283.4

【0184】 (*R*)-*N*-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[18]。



【0185】 在 100 ml 密封試管中，將 1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁-2-酮[15] (1.00 g, 3.55 mmol) 及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.65 g, 5.33 mmol)溶於無水 THF (20 mL)。添加四乙氧基鈦(2.03 g, 8.89 mmol)，並將容器以氮氣沖洗，然後密封並加熱至 80°C 18 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物添加至水中並將所產生之溶液經過 CELITE® 過濾，濾液以 EtOAc (3 x 50 ml) 萃取，並將合併的有機物以鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。粗製產物以矽凝

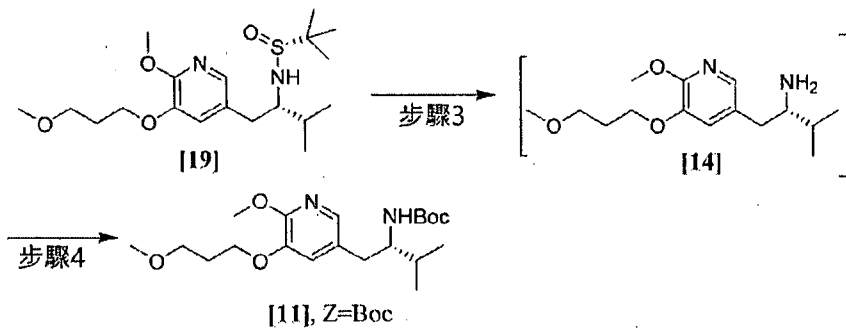
膠管柱純化，以含 5-50% EtOAc 梯度之己烷洗提，提供(R)-N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基亞丁-2-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[18] (0.93 g, 68.3 %)之黃色油狀物。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 385.4

【0186】 (R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺[19]。



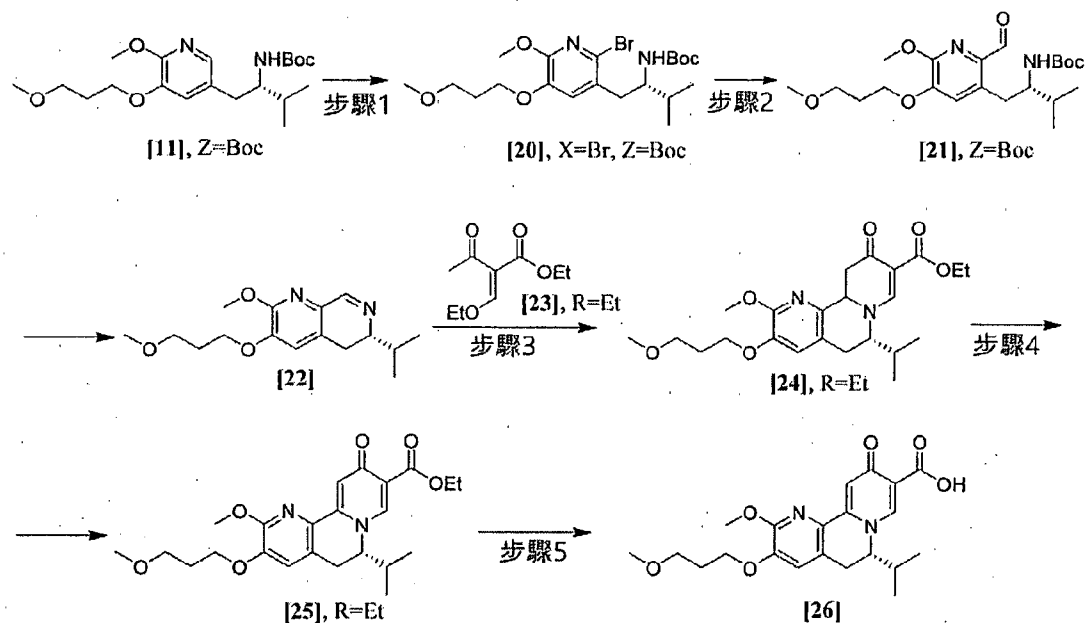
【0187】 使用與[16]至[17]的轉化概述之相同的一般程序，但使用三第二丁基硼氫化鋰(L-selectride)，進行[18]至[19]的轉換。

【0188】 合成(S)-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[11]



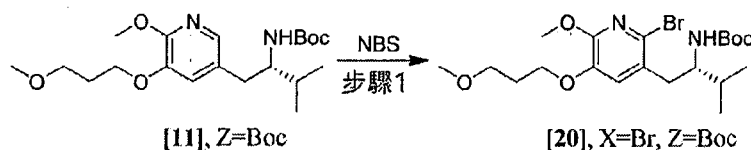
此轉換可用本文其他處所描述的程序來完成。

【0189】 實施例 4：根據流程 2 及 4 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]噻啉-9-羧酸[26]。



流程 19

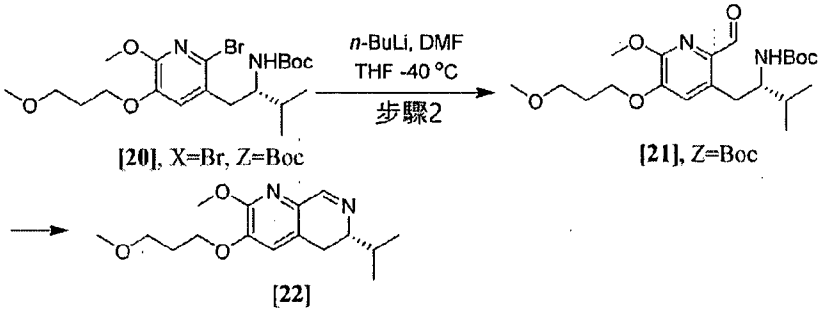
【0190】 合成(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[20]，X=Br，Z=Boc。



【0191】 步驟 1：將燒瓶充填[11] (Z=Boc) (5.67 g, 14.8 mmol) 及 N-溴琥珀醯亞胺(NBS) (2.9g, 16.2 mmol)，然後添加二氯甲烷(180 mL)至混合物中，並使混合物於 25℃ 攪拌直至由 UPLC 測定反應完成 (2 至 3 小時)。反應混合物以 9.3% NaHCO₃ 水溶液洗滌二次(每次 40 mL)。有機層以水洗滌(40 mL)，將有機層濃縮至~2 體積，然後充填環戊基甲基醚(CPME) (60 mL)。將混合物在減壓下濃縮至~5 體積並形成漿體。將漿體於 20℃ 攪拌並過濾，燒瓶以 CPME (2 x 15 mL)沖洗，在真空中乾燥固體以獲得產物[20] (X=Br，Z=Boc) (5.5g, 91 %產率) 之白色固體。或者，在適當條件下可使用 Br₂/AcOH 或吡啶三溴/DMF 進行溴化[11]以產生[20]。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.02 (s, 1H), 4.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H),

3.76 (m, 1H), 3.54 (td, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 14.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.09 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.98 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 6H).

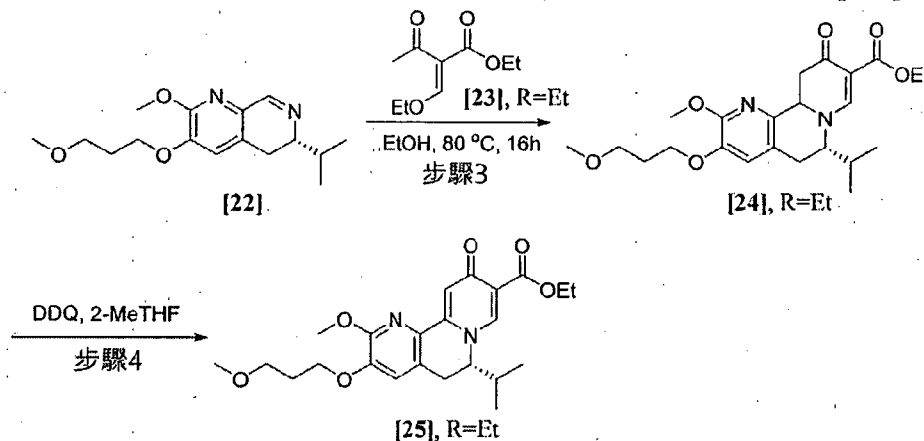
【0192】 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氫-1,7-吡啶[22]。



【0193】 步驟 2：在乾燥圓底燒瓶中，在氮氣下添加[20] ($X=Br$, $Z=Boc$) (2.50 g, 5.42 mmol)，之後添加無水 THF (65 mL)，將內容物加熱(40 至 50°C)以獲得澄清溶液。將溶液冷卻至-40°C(內部)，然後添加 1.6M 之含 $n-BuLi$ 之正己烷(7.45 mL, 11.92 mmol, 1.6 M 溶液)溶液，同時維持內部溫度低於-35°C，由於放熱反應需小心謹慎。將混合物於-40°C 攪拌 30 分鐘，然後添加含 DMF (0.50 mL, 0.48 g, 6.50 mmol)之 THF (15 mL)溶液，同時維持內部溫度低於-35°C。混合物於-40°C 溫度攪拌 30 分鐘，LCMS 指出形成[21] ($Z=Boc$)。使混合物溫熱至 25°C 並攪拌 18 小時，LCMS 指出形成[22]。然後添加 EtOAc (2.5 mL)，並將混合物蒸發至約 10 mL。添加額外的 EtOAc (25 mL)，並將混合物以 aq. 1N HCl 溶液(3 x 15 mL)洗滌。合併之水層藉由緩慢添加 $NaHCO_3$ 固體而中和並攪拌直至 pH 7 至 8。水相以 DCM (3 x 15 mL)萃取，將合併之 DCM 層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮以獲得[22]之澄清黃色油狀物(830 mg, 52.0 %產率)。或者，[20]至[22]之轉換可使用其他烷基鋰及/或貴格納試劑進行，例如，但不限於 $n-BuLi/i-PrMgCl$ 混合物。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35

(s, 3H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H),), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

【0194】 合成(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸乙酯[25], R=Et。

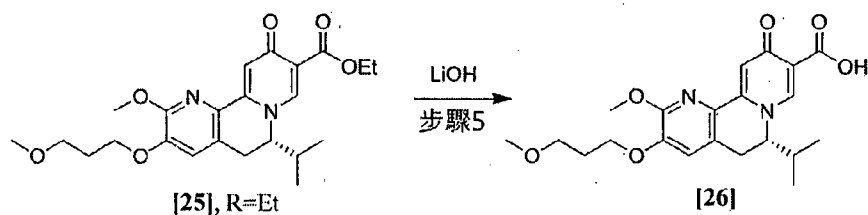


【0195】 步驟 3：將[22] (52.40 g, 125.45 mmol)溶於絕對酒精 (850 mL, 16 Vol)中，添加 2-(乙氧基亞甲基)-3-側氧基丁酸乙酯[23] (70.78 g, 380.11 mmol)並將混合物於 80°C 加熱 36 小時，反應變成深棕色，該反應被視為完成。蒸發溶劑至~0.5 至 1 Vol，添加 2-MeTHF 並將溶劑更換二次(2 x 100 mL)。將 2-Me THF 溶液帶至下一步驟。[24]混合物的純度估計為~35%。或者，可使用水或 50%乙醇水溶液以置換絕對酒精進行[22]至[24]的轉換。

【0196】 步驟 4：將含[24] (R=Et)之 2-MeTHF 溶液以額外 2-MeTHF (400 mL, 8 Vol) 稀釋，添加 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌 (DDQ) (31.7 g, 139.6 mmol)並將混合物於周圍溫度(~22-25°C)攪拌 20 小時。反應混合物以 1N HCl (3 x 200 mL)洗滌，酸性水溶液洗滌液以 NaHCO_3 鹼化至 pH 7-8，並以 EtOAc(3x200 mL)萃取。EtOAc 層以 10%亞硫酸氫鈉(200 mL)及飽和 Na_2CO_3 (200 mL)洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發以最小化體積。殘留物以 MTBE 研磨獲得產物 [25] (R=Et)之淡棕色固體(18.25 g, 24.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.39 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 4.22-4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 9.5, 4.8$

Hz, 1H), 3.57 (td, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.13 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). 或者，可以 p-氯醌、NBS 及空氣進行[24]至[25] (R=Et)之轉換。

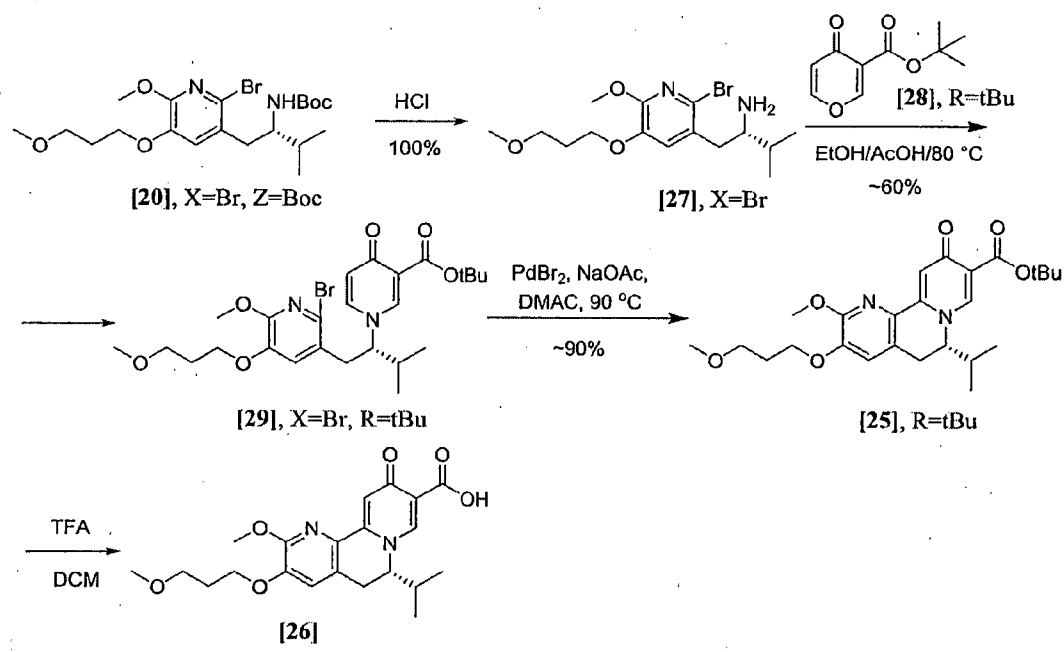
【0197】 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]噻啉-9-羧酸[26]。



【0198】 步驟 5：將[25] (R=Et) (15.40 g, 35.77 mmol)添加至 500 mL RBF，添加 MeOH (70 mL, 4.5 Vol)並攪拌混合物以獲得澄清溶液，緩慢添加含 LiOH·H₂O (3.00 g, 71.54 mmol)之 H₂O (23 mL, 1.5 Vol)溶液至甲醇化溶液超過 1 小時，保持溫度在 25-30℃。添加完成後，使反應混合物攪拌另外 2 小時，在此時，反應藉由 LCMS 被認為完成。蒸發甲醇，添加 H₂O (70 mL)及乙酸乙酯(175 mL)，攪拌添加 4N HCl 以調整 pH 至~5-6。分離乙酸乙酯層，並將水層以額外 50 mL 乙酸乙酯洗滌。匯集乙酸乙酯層，以 H₂O (75 mL)洗滌，並蒸發至~2-3 Vol。添加絕對酒精(70 mL)並將混合物蒸發以交換溶劑至~2-3 Vol。再次添加乙醇 (70 mL)並蒸發至~2-3 Vol。再次添加乙醇(70 mL)並蒸發至 5-6 Vol，並轉移至 250 mL 夾套反應器。懸浮液於 80℃加熱約 60 分鐘以獲得澄清溶液。將溶液在 12 小時內升溫至 15℃，於 15℃攪拌懸浮液 4 小時，然後於 0℃攪拌 1 小時。過濾懸浮液並以~20 mL 之冷的乙醇洗滌，於 40℃真空烘箱中乾燥固體 20 小時，以獲得 12.5 g、80%之[26]的米色結晶固體(>99%純度，>99%掌性純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.67-4.34 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.36 (dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 16.5$

Hz, 1H), 1.98 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.85-1.62 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

【0199】 實施例 5：根據流程 3 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸[26]。

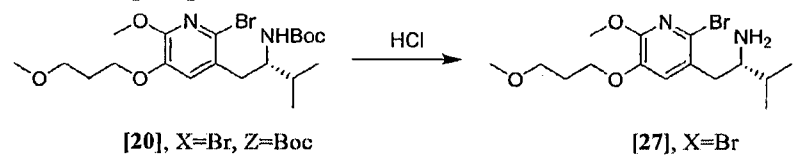


流程 20

【0200】 合成(S)-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯[20]，X=Br，Z=Boc。

【0201】 [20] (X=Br、Z=Boc)可如本文其他地方所述由[11]合成。

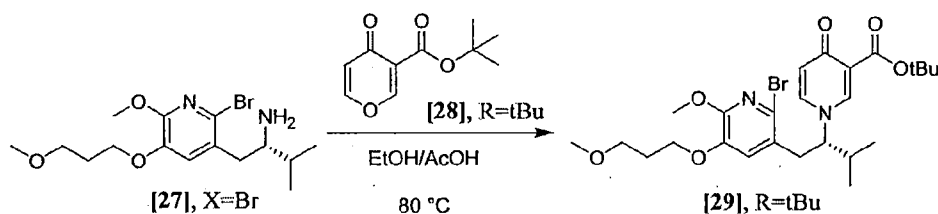
【0202】 合成(S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]，X=Br。



【0203】 在含[20] (X=Br、Z=Boc)之 DCM (60 mL)懸浮液中，添加含 4N HCl 之二噁烷 T (2.0 eq, 6 mL)，並使懸浮液於室溫攪拌 24 小時。LCMS 指出有~85%產物及 15% SM。添加另一 1.5 mL 之 4N HCl，並使系統於室溫攪拌 20 小時，LCMS 指出有 99%產物。添加 25

mL 之 NaHCO_3 飽和溶液以製造游離鹼[27] ($\text{X}=\text{Br}$)。分離 DCM 層，以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，並蒸發替換溶劑成正庚烷 (20 mL)。將溶液蒸發至乾燥以獲得[27] ($\text{X}=\text{Br}$)之無色油狀物 (4.2 g, 97.5%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 6.99 (s, 1H), 4.07 (td, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.08 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.70 (pd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.99 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 6H)。

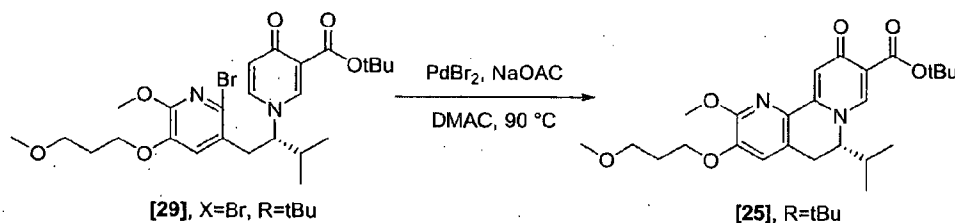
【0204】合成(*S*)-1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸第三丁酯[29]， $\text{R}=\text{tBu}$ 。



【0205】在具有冷凝器之 200 mL RBF 中，將含[27] ($\text{X}=\text{Br}$)及 4-側氧基-4H-吡喃-3-羧酸第三丁酯[28] ($\text{R}=\text{tBu}$)之 EtOH/AcOH 3 : 1 (v/v, 40 mL)溶液於 80°C 加熱 3 小時，然後於室溫加熱 18 小時。LCMS 指出有相對乾淨的所欲產物。將溶劑蒸發，然後與 20 mL EtOH 共沸一次。添加 MTBE (50 mL)並將混合物以 NaHCO_3 溶液 (2 x 30 mL) 及以水 (30 mL) 洗滌，並蒸發以獲得紅棕色殘餘物。收取殘餘物於 CPME/正庚烷 (100 mL, 3 : 1 v/v) 中，加熱至 70°C 以製造澄清溶液，緩慢冷卻至 45°C (維持 3 h)，然後緩慢冷卻至 20°C 並攪拌隔夜。然後將溶液於冰浴中冷卻並過濾。濕濾餅以 CPME/正庚烷 (30 mL, 3 : 1 v/v) 洗滌。將物質在烘箱中於 35°C 真空乾燥 18 小時，以獲得產物 [29] ($\text{R}=\text{tBu}$)之黃色-橘色固體 (3.7 g, 60.3%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 14.6, 11.5$ Hz,

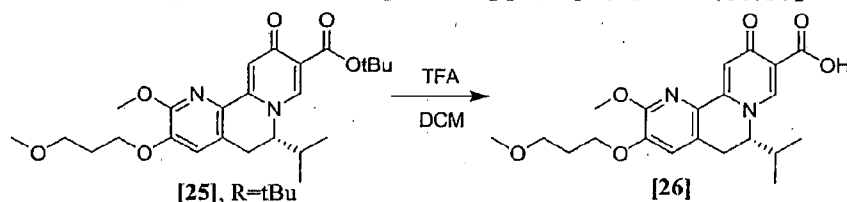
1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.98 (p, $J = 6.4$, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0206】 合成(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸第三丁酯[25], $R=tBu$ 。



【0207】 將含[29] ($X=Br$, $R=tBu$) (500 mg, 0.93 mmol)之二甲基乙醯胺 (DMAc) 溶液脫氣並以氮氣沖洗二次。添加乙酸鈉(152 mg, 1.82 mmol)及溴化鉀(13.0 mg, 0.05 mmol), 脫氣, 並以氮氣沖洗。反應混合物於 95°C 加熱 36 小時以獲得>95%轉化(藉由 LCMS)。使反應混合物冷卻至 20°C, 以水(10 mL)稀釋, 並以乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。乙酸乙酯層以水洗滌並蒸發至乾燥, 獲得[25] ($R=tBu$)之紅色油性粗製殘餘物, 將其帶至下一步驟不再進一步純化。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.57 (td, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 5H), 2.15 (p, $J = 6.4$, 2H), 1.57 (m, 10H), 0.95 (m, 3H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

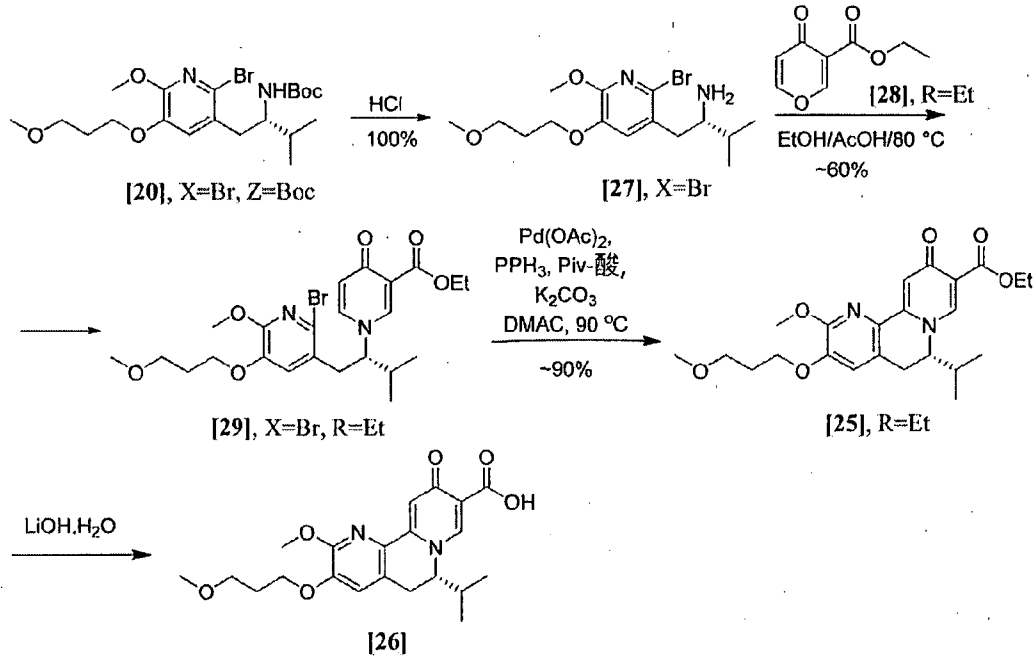
【0208】 合成(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸[26]。



【0209】 在含[25] ($R=tBu$) (650 mg, 1.2 mmol)之亞甲基氯(7.0 mL)溶液中, 添加三氟乙酸(2.0 mL), 並將混合物於 20°C 攪拌 20 小時, LCMS 指出有>98%產物。將反應混合物濃縮並將殘餘物收取至乙酸乙

酯(15 mL)，添加 NaHCO₃ 水溶液直至達到 pH 5-6，然後分離。乙酸乙酯層以水洗滌(5 mL)並蒸發，並將溶劑替換成乙醇(2 x 2 mL)。將產物自乙醇中結晶以獲得[26] (100 mg, 21%)。

【0210】 實施例 6：根據流程 3 合成(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸[26]。



流程 21

【0211】 (S)-1-(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯[29]，X=Br，R=Et。

【0212】 在具有冷凝器之 200 mL RBF 中，將含[27] (X=Br) (16.0 g, 44.3 mmol)及 4-側氧基-4H-嘓喃-3-羧酸乙酯[28] (R=Et) (9.01 g, 53.5 mmol)之 EtOH/AcOH 7 : 3 (160 mL)溶液於 80°C 加熱 2 小時，然後冷卻至室溫。LCMS 指出有乾淨之所欲產物。將反應混合物蒸發並與 25 mL EtOH 共沸二次。將殘餘物溶於乙酸乙酯(120 mL)並將混合物以 NaHCO₃ 溶液(2 x 40 mL)洗滌及以水(40 mL)洗滌，並蒸發。將溶劑更換成 MTBE (300 mL)，加熱至 70°C 以製造清澈溶液並緩慢冷卻

至 45°C (維持 3 小時)，然後緩慢冷卻至 20°C 並攪拌隔夜。將系統於冰浴中冷卻並過濾，濾液以 MTBE 洗滌並在烘箱中於 35°C 真空乾燥 18 小時，以獲得產物[29] (X=Br, R=Et)之淡橘色固體(15.0 g, 62.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 14.7, 11.5 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0213】 (S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]噻啉-9-羧酸乙酯[25], R=Et。

【0214】 將含[29] (R=Et) (500 mg, 0.93 mmol)之 DMAc 溶液脫氣並以氮氣沖洗二次。添加碳酸鉀(149 mg, 1.08 mmol)、乙酸鈣(5.0 mg, 0.02 mmol)、三苯基膦(25 mg, 0.1 mmol)及三甲基乙酸(30 mg, 0.29 mmol)，並將系統脫氣並以氮氣沖洗。反應混合物於 65°C 加熱 40 小時以獲得>95%轉化(藉由 LCMS)。添加水(0.5 mL)及 N-乙醯基半胱胺酸(100 mg)，並將系統於 65°C 加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至 20°C，通過 CELITE® 過濾，並以甲苯洗滌。濾液以 10% NaCl 溶液(50 mL)稀釋，以甲苯 3 x 8 mL 萃取，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發，以 MTBE 研磨殘餘物，過濾並乾燥，獲得[25] (R=Et)之淡橘色固體(0.3 g, 69%)。

【0215】 (S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]噻啉-9-羧酸[26]。

【0216】 如本文其他地方所述，經由鹼(例如但不限於 LiOH)和酸(將所產生之羧酸酯鹽轉化成羧酸)順序處理，[25] (R=Et)可被水解成[26]。

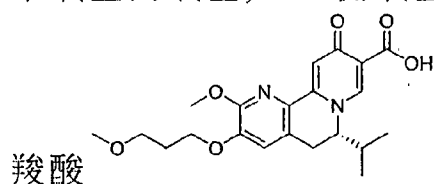
【0217】 本文引用的每個專利案、專利申請案和公開案的揭示內容均藉由引用其整體併入本文。雖然已參考具體的實施方式揭示本發明，

但顯而易見的是，在不脫離本發明之真實精神和範圍的情況下，本領域的其他技術人員可設計出本發明的其他實施方式及變化。後附之申請專利範圍旨在被解釋為包括所有此類之實施方式和等同的變化。

【0218】 列舉之實施方式：

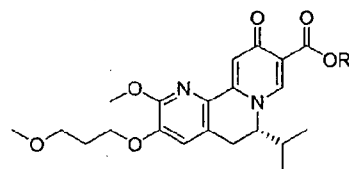
【0219】 提供以下列舉的實施方式，其之編號不應被解釋為指定重要性程度。

【0220】 實施方式 1 提供一種製備(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-



[26]或其鹽或溶劑化物的方法，該方法包含水解(S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二

氫-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]喹啉-9-羧酸酯 [25]或其鹽或溶劑化物，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。



【0221】 實施方式 2 提供實施方式 1 的方法，其中 R 為第三丁基或乙基。

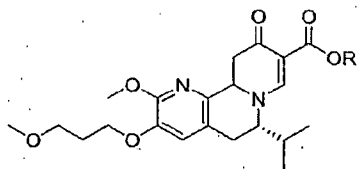
【0222】 實施方式 3 提供實施方式 1-2 中任一種的方法，其中[25]經由將[25]與酸或鹼接觸而水解。

【0223】 實施方式 4 提供實施方式 3 的方法，其中酸包含至少一種氫氯酸、硫酸、三氟乙酸或磷酸，且鹼包含至少一種 LiOH、NaOH 或 KOH。

【0224】 實施方式 5 提供實施方式 3-4 中任一種的方法，其中酸或鹼與[25]以約 1：1 至約 3：1 之莫耳比例接觸。

【0225】 實施方式 6 提供實施方式 1-5 中任一種的方法，其進一步包含以酸或鹼處理[25]水解產物至 pH 約 5 至約 6，以便分離游離酸[26]，並自含至少一種醇之溶劑中再結晶[26]。

【0226】 實施方式 7 提供實施方式 1-6 中任一種的方法，其中[25]藉由一包含將脫氫劑與(6*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10,11,11a-四氫-6*H*-吡啶并[1,2-*h*][1,7]噻啉-9-羧酸酯



[24]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【0227】 實施方式 8 提供實施方式 7 之方法，其中脫氫劑包含至少一種 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ)、*p*-氯醌、*N*-溴琥珀醯亞胺、碘或二氧化錳。

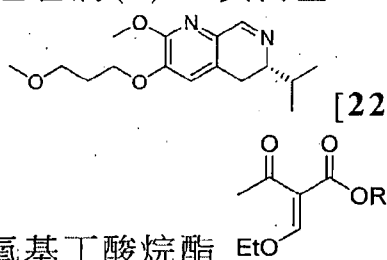
【0228】 實施方式 9 提供實施方式 7-8 中任一種的方法，其中脫氫劑與[24]以約 1:1 至約 3:1 之莫耳比例接觸。

【0229】 實施方式 10 提供實施方式 7-9 中任一種的方法，其中脫氫劑與[24]在約 20°C 至約 80°C 之溫度接觸。

【0230】 實施方式 11 提供實施方式 7-10 中任一種的方法，其中在脫氫劑與[24]接觸後，反應混合物進一步與酸接觸約 10 小時至約 30 小時。

【0231】 實施方式 12 提供實施方式 7-11 中任一種的方法，其中[24]藉由一包含將(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二

氫-1,7-噻啉 [22]或其鹽或溶劑化物與 2-(乙氧基亞

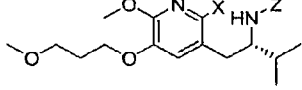


甲基)-3-側氧基丁酸烷酯 [23]接觸之製程所製備，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【0232】 實施方式 13 提供實施方式 12 的方法，其中[22]與[23]以約 1:1 至約 1:5 之莫耳比例接觸。

【0233】 實施方式 14 提供實施方式 12-13 中任一種的方法，其中[22]與[23]在約 20°C 至約 100°C 之溫度接觸。

【0234】 實施方式 15 提供實施方式 12-14 中任一種的方法，其中 [22] 藉由一包含至少一種下列步驟之製程所製備：將貴格納試劑或烷基鋰試劑與經保護之 (S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-胺  [20] 或其鹽或溶劑化物接觸，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基，從而生成活化中間體；及將活化中間體與羰基源接觸。

【0235】 實施方式 16 提供實施方式 15 的方法，其中 Z 為一保護基，其包含至少一種第三丁氧基羰基 (BOC)、羰基苄氧基 (Cbz) 或可選擇地經取代之苄基。

【0236】 實施方式 17 提供實施方式 15-16 中任一種的方法，其中貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【0237】 實施方式 18 提供實施方式 15-17 中任一種的方法，其中羰基源包含至少一種二甲基甲醯胺甲醯基-嗎啉、或甲醯基-哌啶。

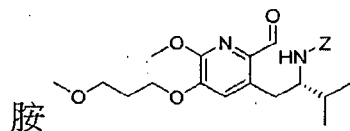
【0238】 實施方式 19 提供實施方式 15-18 中任一種的方法，其中貴格納試劑或烷基鋰試劑與 [20] 以約 3 : 2 至約 5 : 1 之莫耳比例接觸。

【0239】 實施方式 20 提供實施方式 15-19 中任一種的方法，其中活化中間體與羰基源以約 1 : 1 至約 1 : 5 之莫耳比例接觸。

【0240】 實施方式 21 提供實施方式 15-20 中任一種的方法，其中貴格納試劑或烷基鋰試劑與 [20] 在約 -80°C 至約 0°C 之溫度接觸。

【0241】 實施方式 22 提供實施方式 15-21 中任一種的方法，其中活化中間體與羰基源在約 -80°C 至約 0°C 之溫度接觸。

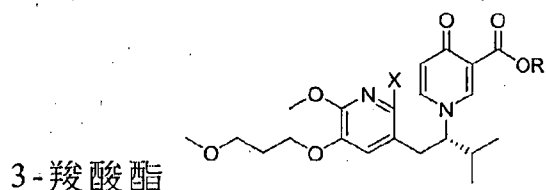
【0242】 實施方式 23 提供實施方式 15-22 中任一種的方法，其中活化中間體與羰基源接觸形成第二中間體經保護之第三丁基 (S)-(1-(2-甲醯基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)



胺 [21]或其鹽或溶劑化物，其中 Z 為胺保護基。

【0243】 實施方式 24 提供實施方式 23 的方法，其中在溫熱至高於約 20℃ 之溫度時，[21]自發轉換成[22]。

【0244】 實施方式 25 提供實施方式 15-24 中任一種的方法，其中 [25]藉由一包含將一鹼、一偶合催化劑與(*S*)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-



3-羧酸酯 [29]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 X 為選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基，從而生成反應混合物。

【0245】 實施方式 26 提供實施方式 25 的方法，其中[29]與鹼及偶合催化劑在含二甲基乙醯胺之溶液中接觸。

【0246】 實施方式 27 提供實施方式 25-26 中任一種的方法，其中偶合催化劑包含鈀。

【0247】 實施方式 28 提供實施方式 25-27 中任一種的方法，其中偶合催化劑進一步包含至少一種鈀向心配位子。

【0248】 實施方式 29 提供實施方式 25-28 中任一種的方法，其中偶合催化劑包含溴化鈀。

【0249】 實施方式 30 提供實施方式 25-29 中任一種的方法，其中偶合催化劑與[29]以約 1 : 10 至約 1 : 200 之莫耳比例接觸。

【0250】 實施方式 31 提供實施方式 25-30 中任一種的方法，其中鹼為乙酸鈉。

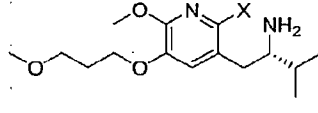
【0251】 實施方式 32 提供實施方式 25-31 中任一種的方法，其中鹼與[29]以約 1 : 1 至約 3 : 1 之莫耳比例接觸。

【0252】 實施方式 33 提供實施方式 25-32 中任一種的方法，其中 [29]與鹼及偶合催化劑在約 80℃ 至約 100℃ 之溫度接觸。

【0253】 實施方式 34 提供實施方式 25-33 中任一種的方法，其中 [29]、鹼及偶合催化劑在惰性氣壓下接觸。

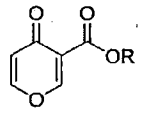
【0254】 實施方式 35 提供實施方式 25-34 中任一種的方法，其中 [29] 藉由一包含將 (S)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-胺 [27] 或其鹽或溶劑化物：



[27] 與

4-側氧基-4H-吡喃-3-羧酸酯 [28] 或其鹽或溶劑化物：



[28] 接

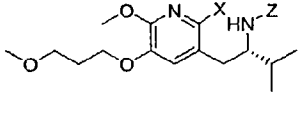
觸之製程所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【0255】 實施方式 36 提供實施方式 35 的方法，其中 [27] 與 [28] 在含莫耳比例約 3：1 之乙醇及乙酸的溶劑中接觸。

【0256】 實施方式 37 提供實施方式 35-36 中任一種的方法，其中 [27] 與 [28] 在約 20℃ 至約 100℃ 之溫度接觸。

【0257】 實施方式 38 提供實施方式 35-37 中任一種的方法，其中 [27] 藉由一包含將酸與經保護之 (S)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙

氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



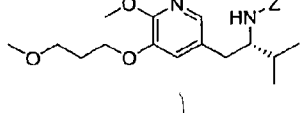
[20] 或其鹽或溶劑

化物接觸之製程而製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為一胺保護基，從而形成一含 [27] 之鹽的反應混合物。

【0258】 實施方式 39 提供實施方式 38 的方法，其進一步包含將反應混合物與鹼接觸，從而產生游離鹼 [27]。

【0259】 實施方式 40 提供實施方式 15-39 中任一種的方法，其中 [20] 藉由一包含將鹵化劑與經保護之 (S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙

氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



[11] 或其鹽或溶劑

化物接觸之製程所製備，其中 Z 為胺保護基。

【0260】 實施方式 41 提供實施方式 40 的方法，其中 Z 為包含至少一種第三丁氧基羰基 (BOC)、羰基苄氧基 (Cbz) 或可選擇地經取代之

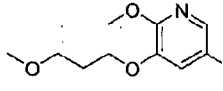
苄基的保護基。

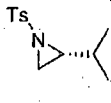
【0261】 實施方式 42 提供實施方式 40-41 中任一種的方法，其中鹵化劑包含至少一種 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴化吡鎔/DMF、N-碘琥珀醯亞胺(NIS)或 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)。

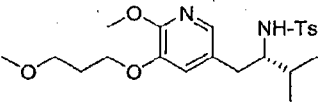
【0262】 實施方式 43 提供實施方式 40-42 中任一種的方法，其中鹵化劑與[11]在含至少一種二氯甲烷、氯仿、環戊基甲基醚及二甲基甲醯胺之溶液中接觸。

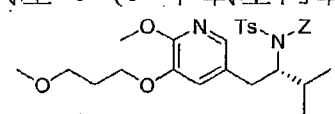
【0263】 實施方式 44 提供實施方式 40-43 中任一種的方法，其中鹵化劑與[11]在約 20℃ 至約 40℃ 之溫度接觸。

【0264】 實施方式 45 提供實施方式 40-44 中任一種的方法，其中[11]藉由一包含至少一種下列步驟之製程所製備：

將 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶  [4] 或其鹽或溶劑化物與貴格納試劑或烷基鋰試劑接觸，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，從而形成反應性中間體；將反應性中間體、(R)-2-異丙基-1-甲苯磺醯基氮

環丙烷  [9] 與銅鹽接觸，從而形成 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺

 [10] (Z=H)；將[10] (Z=H)與胺保護基前驅物接觸，從而形成經保護之 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺： [10]，其中

Z 為胺保護基；及由[10]移除甲苯磺酯(Ts)基團以產生[11]。

【0265】 實施方式 46 提供實施方式 45 的方法，其中貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【0266】 實施方式 47 提供實施方式 45-46 中任一種的方法，其中

銅鹽包含至少一種 CuI、CuBr、CuBr.Me₂S 或 CuCN。

【0267】 實施方式 48 提供實施方式 45-47 中任一種的方法，其中胺保護基前驅物包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)酸酐、羰基苄氧基(Cbz)酸酐或可選擇地經取代之苄基氯。

【0268】 實施方式 49 提供實施方式 45-48 中任一種的方法，其中 Z 為包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz) 或可選擇地經取代之苄基的保護基。

【0269】 實施方式 50 提供實施方式 45-49 中任一種的方法，其中 [4]與貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1:1.1 至約 1:2 之莫耳比例接觸。

【0270】 實施方式 51 提供實施方式 45-50 中任一種的方法，其中 [4]與貴格納試劑或烷基鋰試劑在約 0°C 至約 50°C 之溫度接觸。

【0271】 實施方式 52 提供實施方式 45-51 中任一種的方法，其中反應性中間體與[9]以約 1:0.50 至約 1:1 之莫耳比例接觸。

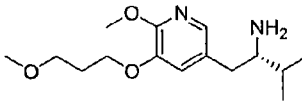
【0272】 實施方式 53 提供實施方式 45-52 中任一種的方法，其中反應性中間體及銅鹽以約 20:1 至約 10:1 之莫耳比例接觸。

【0273】 實施方式 54 提供實施方式 45-53 中任一種的方法，其中反應性中間體[9]與銅鹽在約 20°C 至約 50°C 之溫度接觸。

【0274】 實施方式 55 提供實施方式 45-54 中任一種的方法，其中 [10] (Z=H)與胺保護基前驅物以約 1:1 至約 1:4 之莫耳比例接觸。

【0275】 實施方式 56 提供實施方式 45-55 中任一種的方法，其中藉由將[10]與碘及鎂金屬接觸而移除[10]中之甲苯磺酯基團。

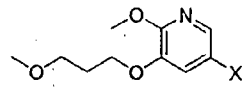
【0276】 實施方式 57 提供實施方式 45-56 中任一種的方法，其中 [11]藉由一包含將未經保護之(*S*)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡

啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺  [14]或其鹽或溶劑化物與胺保護基前驅物接觸之製程所製備。

【0277】 實施方式 58 提供實施方式 57 的方法，其中胺保護基前驅物包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)酸酐、羰基苄氧基(Cbz)酸酐

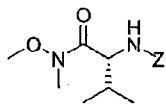
或可選擇地經取代之苄基氯。

【0278】 實施方式 59 提供實施方式 57-58 中任一種的方法，其中 [14] 藉由一包含至少一種下列步驟之製程所製備：將第一貴格納試劑或烷基鋰試劑與 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



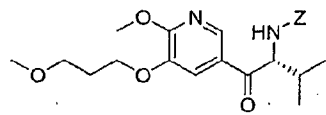
[4] 或其鹽或溶劑化物接觸，從而形成第一反應性中間體，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組；將第二貴格納試劑或烷基鋰試劑與一經

保護之 (R)-2-胺基-N-甲氧基-N,3-二甲基丁醯胺



[12] 接觸，

其中 Z 為胺保護基，從而形成第二反應性中間體；將第一反應性中間體與第二反應性中間體接觸，從而形成經保護之 N-[(2R)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺



[13]，其中 Z 為胺保護基；且將 [13] 與還原劑接觸

以產生 [14]。

【0279】 實施方式 60 提供實施方式 59 的方法，其中第一貴格納試劑或烷基鋰試劑及第二貴格納試劑或烷基鋰試劑獨立包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【0280】 實施方式 61 提供實施方式 59-60 中任一種的方法，其中 [4] 與第一貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1:1 至約 1:2 之莫耳比例接觸。

【0281】 實施方式 62 提供實施方式 59-61 中任一種的方法，其中 [12] 與第二貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1:1 至約 1:2 之莫耳比例接觸。

【0282】 實施方式 63 提供實施方式 59-62 中任一種的方法，其中還原劑包含至少一種鎂鹽及矽烷基氫化物、鈹源或鉑源。

【0283】 實施方式 64 提供實施方式 59-63 中任一種的方法，其中將 [13] 與還原劑之接觸發生在約 20°C 至約 100°C 之溫度。

【0284】 實施方式 65 提供實施方式 57-58 中任一種的方法，其中 [14] 藉由一包含至少一種下列步驟之製程所製備：(a) 在可形成 (R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲

基丙烷-2-亞磺醯胺 [18] 之條件下，將 1-(6-甲氧基

-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮

[15] 或其鹽或溶劑化物、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 與路易士酸接觸；在可形成 (R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [19]

之條件下，將 [18] 與還原劑接觸；將 [19] 與酸接觸，因此形成 [14] 或其鹽或溶劑化物；或 (b) 在可形成 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

[16] 之條件下，將 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)

基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-酮 [15] 或其鹽或溶劑

化物、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 與路易士酸接觸；在可形成 (S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-

基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [17] 之條件下，將 [16]

與還原劑接觸；將 [17] 與酸接觸，因此形成 [14] 或其鹽或溶劑化物。

【0285】 實施方式 66 提供實施方式 65 的方法，其中還原劑包含

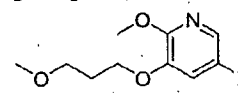
氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)。

【0286】 實施方式 67 提供實施方式 65-66 中任一種的方法，其中酸為含 HCl 之溶液。

【0287】 實施方式 68 提供實施方式 65-67 中任一種的方法，其中 [16] 或 [18] 與還原劑以約 1 : 2 至約 1 : 4 之莫耳比例接觸。

【0288】 實施方式 69 提供實施方式 65-68 中任一種的方法，其中 [16] 或 [18] 與還原劑在約 -20°C 之溫度接觸。

【0289】 實施方式 70 提供實施方式 65-69 中任一種的方法，其中 [15] 或其鹽或溶劑化物藉由將 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



[4] 或其鹽或溶劑化物與 3-甲基丁-2-酮及鹼接觸所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。

【0290】 實施方式 71 提供實施方式 70 的方法，其中鹼包含烷氧化物。

【0291】 實施方式 72 提供實施方式 70-71 中任一種的方法，其中 [4] 或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮及鹼進一步與偶合催化劑接觸。

【0292】 實施方式 73 提供實施方式 70-72 中任一種的方法，其中偶合催化劑包含鈰複合物及鈰向心配位子。

【0293】 實施方式 74 提供實施方式 70-73 中任一種的方法，其中偶合催化劑包含 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基咕嚕(Xantphos)。

【0294】 實施方式 75 提供實施方式 70-74 中任一種的方法，其中鈰複合物相對於 [4] 之莫耳比例約 1 : 10 至約 1 : 200。

【0295】 實施方式 76 提供實施方式 70-75 中任一種的方法，其中 [4] 或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮與鹼在約 20°C 至約 40°C 之溫度接觸。

【0296】 實施方式 77 提供實施方式 70-76 中任一種的方法，其中 [4] 或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮及鹼在約 60°C 至約 100°C 之溫度與偶合催化劑接觸。

【符號說明】

無

【發明摘要】

【中文發明名稱】 經取代的吡啶酮之三環化合物的製備方法
【英文發明名稱】 METHODS FOR PREPARING SUBSTITUTED
PYRIDINONE-CONTAINING TRICYCLIC
COMPOUNDS

【中文】

本發明關於製備經取代之三環化合物的新穎、可擴充的方法，其可在受試者中用於治療及/或預防HBV及/或HBV-HDV感染及相關症狀。

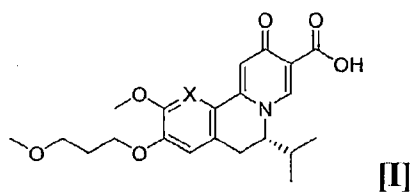
【英文】

The invention relates to novel, scalable methods of making substituted tricyclic compounds that are useful to treat and/or prevent HBV and/or HBV-HDV infection and related conditions in a subject.

【指定代表圖】 無

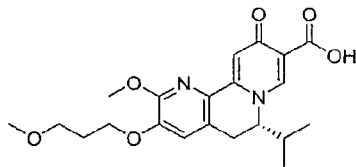
【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



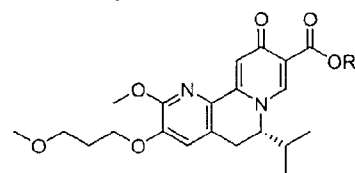
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸



[化合物 26]或其鹽或溶劑化物的方法，該方法包含水解(*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10-

二氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸酯



[化合物 25]或其鹽或溶劑化物，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中 R 為第三丁基或乙基。

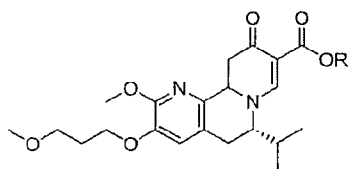
【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中[化合物 25]藉由將[化合物 25]與酸或鹼接觸而水解。

【第4項】 如申請專利範圍第 3 項所述的方法，其中：
該酸包含至少一種氫氯酸、硫酸、三氟乙酸或磷酸，且
該鹼包含至少一種 LiOH、NaOH 或 KOH。

【第5項】 如申請專利範圍第 3 項所述的方法，其中該酸或鹼與[化合物 25]以約 1：1 至約 3：1 之莫耳比例接觸。

【第6項】 如申請專利範圍第 3 項所述的方法，其進一步包含將[化合物 25]水解產物以酸或鹼處理至 pH 約 5 至約 6，從而分離游離酸[化合物 26]，並由含至少一種醇之溶劑中再結晶[化合物 26]。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中[化合物 25]藉由一包含將脫氫劑與(6*S*)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-側氧基-5,10,11,11a-四氫-6H-吡啶并[1,2-*h*][1,7]喹啉-9-羧酸酯



[化合物 24]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

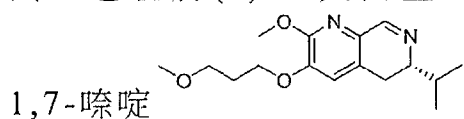
【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述的方法，其中該脫氫劑包含至少一種 2,3-二氫-5,6-二氫基-1,4-苯醌 (DDQ)、p-氯醌、N-溴琥珀醯亞胺、碘及二氧化錳。

【第9項】如申請專利範圍第 7 項所述的方法，其中該脫氫劑與[化合物 24]以約 1 : 1 至約 3 : 1 之莫耳比例接觸。

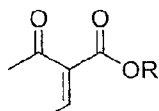
【第10項】如申請專利範圍第 7 項所述的方法其中該脫氫劑與[化合物 24]在約 20°C 至約 80°C 之溫度接觸。

【第11項】如申請專利範圍第 7 項所述的方法，其中在脫氫劑與[化合物 24]接觸後，該反應混合物進一步與酸接觸約 10 小時至約 30 小時。

【第12項】如申請專利範圍第 7 項所述的方法，其中[化合物 24]藉由一包含將 (S)-6-異丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氫-



[化合物 22]或其鹽或溶劑化物與 2-(乙氧



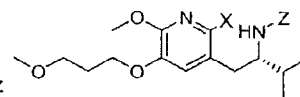
基亞甲基)-3-側氧基丁酸烷酯 [化合物 23]接觸之製程所製備，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【第13項】如申請專利範圍第 12 項所述的方法，其中[化合物 22]與[化合物 23]以約 1 : 1 至約 1 : 5 之莫耳比例接觸。

【第14項】如申請專利範圍第 12 項所述的方法，其中[化合物 22]與[化合物 23]在約 20°C 至約 100°C 之溫度接觸。

【第15項】如申請專利範圍第 13 項所述的方法，其中[化合物 22]藉由一包含將貴格納試劑或烷基鋰試劑與經保護之 (S)-1-(2-X-6-甲氧

基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



[20]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基，從而生成一活化中間體；且

將該活化中間體與羰基源接觸。

【第16項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中 Z 為含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基的保護基。

【第17項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、n-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 與正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【第18項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該羰基源包含至少一種二甲基甲醯胺、甲醯基-嗎啉或甲醯基-哌啶。

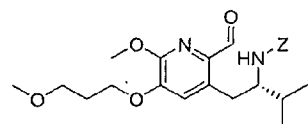
【第19項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該貴格納試劑或烷基鋰試劑與[20]以約 3：2 至約 5：1 之莫耳比例接觸。

【第20項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該活化中間體與羰基源以約 1：1 至約 1：5 之莫耳比例接觸。

【第21項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該貴格納試劑或烷基鋰試劑與[20]在約-80℃至約 0℃之溫度接觸。

【第22項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該活化中間體與羰基源在約-80℃至約 0℃之溫度接觸。

【第23項】如申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中將該活化中間體與羰基源接觸形成第二中間體，即經保護之第三丁基 (S)-(1-(2-甲醯基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺

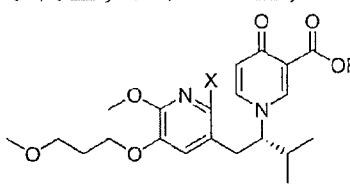


[化合物 21]或其鹽或溶劑化物，其中 Z 為胺保護基。

【第24項】如申請專利範圍第 23 項所述的方法，其中在溫熱至高

於約 20℃ 之溫度時，[化合物 21]自發轉換成[化合物 22]。

【第25項】 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中[化合物 25]藉由一包含將一鹼、一偶合催化劑與(*S*)-1-(1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

酯  [化合物 29]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基，從而生成反應混合物。

【第26項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中[化合物 29]與鹼及偶合催化劑在含二甲基乙醯胺之溶液中接觸。

【第27項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該偶合催化劑包含鈀。

【第28項】 如申請專利範圍第 27 項所述的方法，其中該偶合催化劑進一步包含至少一種鈀向心配位子。

【第29項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該偶合催化劑包含溴化鈀。

【第30項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該偶合催化劑與[化合物 29]以約 1：10 至約 1：200 之莫耳比例接觸。

【第31項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該鹼為乙酸钠。

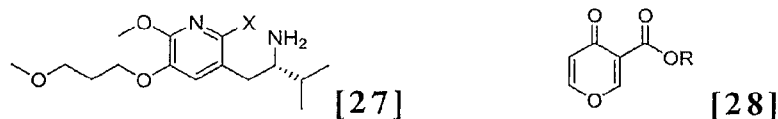
【第32項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該鹼與[化合物 29]以約 1：1 至約 3：1 之莫耳比例接觸。

【第33項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中[化合物 29]與鹼及偶合催化劑在約 80℃ 至約 100℃ 之溫度接觸。

【第34項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中[化合物 29]、鹼及偶合催化劑在惰性氣壓下接觸。

【第35項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中[化合物 29]

藉由一包含將(*S*)-1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺[27]或其鹽或溶劑化物與 4-側氧基-4H-嘧啶-3-羧酸酯[化合物 28]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備：

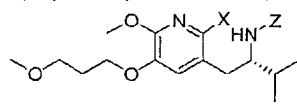


其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 R 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基或苄基。

【第36項】 如申請專利範圍第 35 項所述的方法，其中[化合物 27]與[化合物 28]在含莫耳比例約 3：1 之乙醇及乙酸的溶劑中接觸。

【第37項】 如申請專利範圍第 35 項所述的方法，其中[化合物 27]與[化合物 28]在約 20°C 至約 100°C 之溫度接觸。

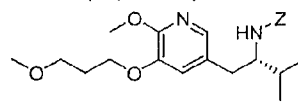
【第38項】 如申請專利範圍第 35 項所述的方法，其中[化合物 27]藉由一包含將酸與經保護之(*S*)-1-(2-X-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



[化合物 20]或其鹽或溶劑化物接觸之製程而製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，且 Z 為胺保護基，從而形成一含[化合物 27]之鹽的反應混合物。

【第39項】 如申請專利範圍第 38 項所述的方法，其進一步包含將反應混合物與一鹼接觸，從而產生游離鹼[化合物 27]。

【第40項】 如申請專利範圍第 15 項或第 38 項所述的方法，其中[化合物 20]藉由一包含將一鹵化劑與經保護之(*S*)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-胺



[化合物 11]或其鹽或溶劑化物接觸之製程所製備，其中 Z 為胺保護基。

【第41項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中 Z 為一保護基，其包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基。

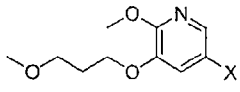
【第42項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中該鹵化劑包含至少一種 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、Br₂/AcOH、三溴化吡啶/DMF、

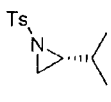
N-碘琥珀醯亞胺(NIS)或 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)。

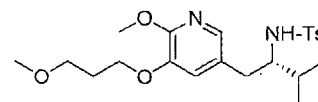
【第43項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中該鹵化劑與 [化合物 11] 在包含至少一種二氯甲烷、氯仿、環戊基甲基醚或二甲基甲醯胺之溶液中接觸。

【第44項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中該鹵化劑與 [化合物 11] 在約 20°C 至約 40°C 之溫度接觸。

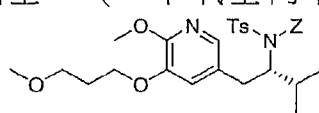
【第45項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中 [化合物 11] 藉由一製程所製備，其包含：

將 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶  [化合物 4] 或其鹽或溶劑化物與一貴格納試劑或烷基鋰試劑接觸，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組，從而形成一反應性中間體，

將該反應性中間體、(R)-2-異丙基-1-甲磺醯基氮環丙烷  [化合物 9] 與銅鹽接觸，從而形成 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲基苯磺醯胺

 [化合物 10] (Z=H)；

將 [化合物 10] (Z=H) 與一胺保護基前驅物接觸，從而形成經保護之 (S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)-4-甲

基苯磺醯胺： [化合物 10]，其中 Z 為胺保護基；且由 [化合物 10] 移除甲磺醯基 (Ts) 基團以產生 [化合物 11]。

【第46項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該貴格納試劑或烷基鋰試劑包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 及正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【第47項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該銅鹽包含至少一種 CuI、CuBr、CuBr.Me₂S 或 CuCN。

【第48項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該胺保護基前驅物包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)酸酐、羰基苄氧基(Cbz)酸酐或可選擇地經取代之苄基氯。

【第49項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中 Z 為一保護基，其包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)、羰基苄氧基(Cbz)或可選擇地經取代之苄基。

【第50項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中[化合物 4]與該貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1：1.1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【第51項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中[化合物 4]與該貴格納試劑或烷基鋰試劑在約 0°C 至約 50°C 之溫度接觸。

【第52項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該反應性中間體與[化合物 9]以約 1：0.50 至約 1：1 之莫耳比例接觸。

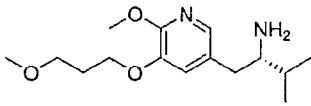
【第53項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該反應性中間體與銅鹽以約 20：1 至約 10：1 之莫耳比例接觸。

【第54項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中該反應性中間體、[化合物 9]及該銅鹽在約 20°C 至約 50°C 之溫度接觸。

【第55項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中[化合物 10] (Z=H)與該胺保護基前驅物以約 1：1 至約 1：4 之莫耳比例接觸。

【第56項】 如申請專利範圍第 45 項所述的方法，其中藉由將[化合物 10]與碘及鎂金屬接觸而移除在[化合物 10]中之該甲苯磺酯基團。

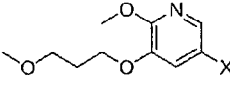
【第57項】 如申請專利範圍第 40 項所述的方法，其中[化合物 11]藉由一包含將未經保護之(S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-

基)-3-甲基丁-2-胺  [化合物 14]或其鹽或溶劑化物與一胺保護基前驅物接觸之製程所製備。

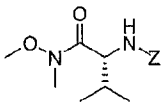
【第58項】 如申請專利範圍第 57 項所述的方法，其中該胺保護基前驅物包含至少一種第三丁氧基羰基(BOC)酸酐、羰基苄氧基(Cbz)酸酐或可選擇地經取代之苄基氯。

【第59項】 如申請專利範圍第 57 項所述的方法，其中[化合物 14]藉由一製程所製備，其包含：

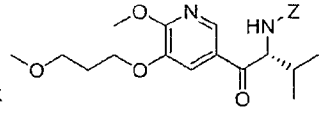
將一第一貴格納試劑或烷基鋰試劑與 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶

 [化合物 4]或其鹽或溶劑化物接觸，從而形成一第一反應性中間體，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組；

將一第二貴格納試劑或烷基鋰試劑與一經保護之(*R*)-2-胺基-N-甲氧基

-N,3-二甲基丁醯胺  [化合物 12]接觸，其中 Z 為一胺保護基，從而形成一第二反應性中間體；

將該第一反應性中間體與該第二反應性中間體接觸，從而形成經保護之 N-[(2*R*)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基-1-側氧

基丁-2-基]胺  [化合物 13]，其中 Z 為胺保護基；且將[化合物 13]與一還原劑接觸以形成[化合物 14]。

【第60項】 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，其中該第一貴格納試劑或烷基鋰試劑及第二貴格納試劑或烷基鋰試劑各獨立包含至少一種 MeLi、t-BuLi、i-PrMgCl、i-PrMgCl.LiCl、i-PrMgCl 及正丁基鋰之混合物、MeMgCl、MeMgBr 或環己基氯化鎂氯化鋰。

【第61項】 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，其中[化合物 4]與該第一貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1：1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【第62項】 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，其中[化合物 12]與該第二貴格納試劑或烷基鋰試劑以約 1：1 至約 1：2 之莫耳比例接觸。

【第63項】 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，其中該還原劑包含至少一種鎂鹽及矽烷基氫化物、鈰源或鈰源。

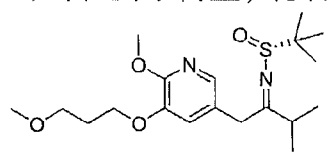
【第64項】 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，其中[化合物 13]與一還原劑之接觸發生在約 20℃ 至約 100℃ 之溫度。

【第65項】 如申請專利範圍第 57 項所述的方法，其中[化合物 14]

藉由一製程所製備，其包含：

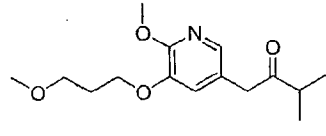
(a) 在可形成(R)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲

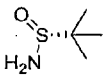
基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [化合物 18]



之條件下，將 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-

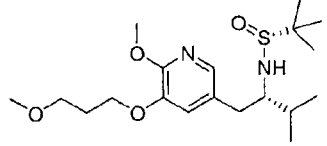
2-酮 [化合物 15]或其鹽或溶劑化物、(R)-2-甲基



丙烷-2-亞磺醯胺  與一路易士酸接觸；

在可形成(R)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-

甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [化合物 19]



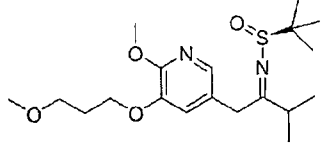
之條件下，將[化合物 18]與一還原劑接觸；

將[19]與一酸接觸，因此形成[化合物 14]或其鹽或溶劑化物；

或

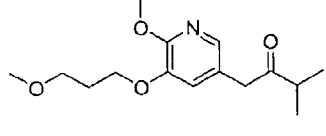
(b) 在可形成(S)-N-(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲

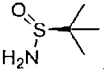
基亞丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [化合物 16]



之條件下，將 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁-

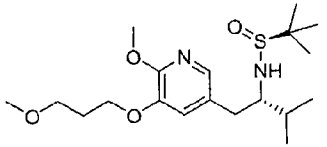
2-酮 [化合物 15]或其鹽或溶劑化物、(S)-2-甲基



丙烷-2-亞磺醯胺  與一路易士酸接觸；

在可形成(S)-N-((S)-1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-

甲基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 [化合物 17]



之條件下，將[16]與一還原劑接觸；

將[17]與一酸接觸，因此形成[化合物 14]或其鹽或溶劑化物。

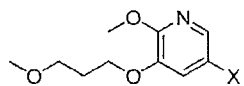
【第66項】 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中該還原劑包含氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)。

【第67項】 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中該酸為一含 HCl 之溶液。

【第68項】 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中[化合物 16]或[化合物 18]與該還原劑以約 1：2 至約 1：4 之莫耳比例接觸。

【第69項】 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中[化合物 16]或[化合物 18]與該還原劑在約-20℃之溫度接觸。

【第70項】 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中[化合物 15]或其鹽或溶劑化物係藉由將 5-X-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶



[化合物 4]或其鹽或溶劑化物與 3-甲基丁-2-酮及一鹼接觸所製備，其中 X 選自由 Cl、Br 及 I 所組成之群組。

【第71項】 如申請專利範圍第 70 項所述的方法，其中該鹼包含烷氧化物。

【第72項】 如申請專利範圍第 70 項所述的方法，其中[化合物 4]或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮及該鹼進一步與一偶合催化劑接觸。

【第73項】 如申請專利範圍第 72 項所述的方法，其中該偶合催化劑包含一鈀複合物及一鈀向心配位子。

【第74項】 如申請專利範圍第 73 項所述的方法，其中該偶合催化劑包含 Pd₂(dba)₃ 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基咕啉(Xantphos)。

【第75項】 如申請專利範圍第 73 項所述的方法，其中該鈀複合物相對於[化合物 4]之莫耳比例為約 1：10 至約 1：200。

【第76項】 如申請專利範圍第 70 項所述的方法，其中[化合物 4]或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮及該鹼在約 20℃至約 40℃之溫度接觸。

【第77項】 如申請專利範圍第72項所述的方法，其中[化合物4]或其鹽或溶劑化物、3-甲基丁-2-酮及該鹼與該偶合催化劑在約60℃至約100℃之溫度接觸。