(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 201038575 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099100946 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 01 月 14 日
(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
(30)優先權：2009/01/15 美國 61/144,991
(71)申請人：英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：周家謙 ZHOU, JIACHENG (US) ；劉平里 LIU, PINGLI (CN) ；林琦彥 LIN, QIYAN (CN) ；梅特卡夫 布萊恩W METCALF, BRIAN W. (US) ；美樂尼 大衛 MELONI, DAVID (US) ；潘永春 PAN, YONGCHUN (CN) ；加亞 麥可 XIA, MICHAEL (US) ；李梅 LI, MEI (US) ；姚大源 YUE, TAI-YUEN (GB) ；洛德傑斯 詹姆斯D RODGERS, JAMES D. (US) ；王海順 WANG, HAISHENG (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：105 項 圖式數：0 共 309 頁

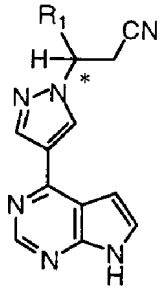
(54)名稱

製造ＪＡＫ抑制劑之方法及相關中間化合物

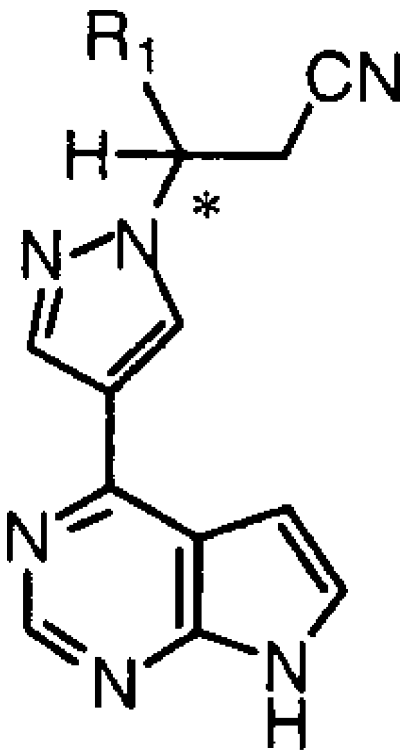
PROCESSES FOR PREPARING JAK INHIBITORS AND RELATED INTERMEDIATE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於製備式 III 對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類及相關合成中間化合物之方法。此對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類可作為蛋白質酪胺酸激酶(JAK)之 Janus 激酶族群之抑制劑用於治療炎性疾病、骨髓增生病症及其他疾病。



III



III

(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 201038575 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099100946 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 01 月 14 日
(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
(30)優先權：2009/01/15 美國 61/144,991
(71)申請人：英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：周家謙 ZHOU, JIACHENG (US) ；劉平里 LIU, PINGLI (CN) ；林琦彥 LIN, QIYAN (CN) ；梅特卡夫 布萊恩W METCALF, BRIAN W. (US) ；美樂尼 大衛 MELONI, DAVID (US) ；潘永春 PAN, YONGCHUN (CN) ；加亞 麥可 XIA, MICHAEL (US) ；李梅 LI, MEI (US) ；姚大源 YUE, TAI-YUEN (GB) ；洛德傑斯 詹姆斯D RODGERS, JAMES D. (US) ；王海順 WANG, HAISHENG (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：105 項 圖式數：0 共 309 頁

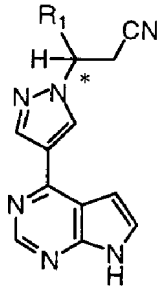
(54)名稱

製造ＪＡＫ抑制劑之方法及相關中間化合物

PROCESSES FOR PREPARING JAK INHIBITORS AND RELATED INTERMEDIATE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於製備式 III 對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類及相關合成中間化合物之方法。此對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類可作為蛋白質酪胺酸激酶(JAK)之 Janus 激酶族群之抑制劑用於治療炎性疾病、骨髓增生病症及其他疾病。



III

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類及相關合成中間化合物之方法。此對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類可作為蛋白質酪胺酸激酶(JAK)之Janus激酶族群之抑制劑用於治療炎性疾病、骨髓增生病症及其他疾病。

【先前技術】

蛋白質激酶(PK)為一組酵素，其會調節各種不同之重要生物學過程，其中特別是包括細胞生長、存活與分化、器官形成與形態發生、新血管生成作用、組織修復及再生作用。蛋白質激酶係經過催化蛋白質(或受質)之磷醯化作用，及藉以調制該受質在各種生物學環境中之細胞活性，而施加其生理功能。除了在正常組織/器官中之功能以外，許多蛋白質激酶亦在人類疾病包括癌症之宿主中扮演更特殊化之角色。蛋白質激酶之一種子集(亦被稱為致癌基因蛋白質激酶)，當調節不良時，可造成腫瘤形成與生長，且進一步助長腫瘤維持與進展(Blume-Jensen P等人，Nature 2001, 411 (6835)：355-365)。到目前為止，致癌基因蛋白質激酶係代表關於癌症介入與藥物發展之最大且最引人注意之蛋白質標的組群之一。

蛋白質激酶可被分類為受體類型與非受體型。受體酪胺酸激酶(RTK)具有胞外部份、跨膜功能部位及胞內部份，然而非受體酪胺酸激酶係為完全胞內。蛋白質酪胺酸激酶

(JAK)之Janus激酶族群係歸屬於酪胺酸激酶之非受體型，且包括以下族群成員：JAK1(亦稱為傑納斯激酶-1)、JAK2(亦稱為傑納斯激酶-2)、JAK3(亦稱為傑納斯激酶、白血球；JAKL; L-JAK及傑納斯激酶-3)及TYK2(亦稱為蛋白質-酪胺酸激酶2)。

涉及JAK及轉錄之訊息轉導物與活化劑(STAT)之途徑，係參與廣範圍細胞活素之發出訊息。細胞活素為低分子量多肽或糖蛋白，其會在實質上所有細胞類型中刺激生物回應。一般而言，細胞活素受體未具有固有酪胺酸激酶活性，且因此需要受體有關聯之激酶，以傳播磷醯化作用階式反應。JAK符合此功能。細胞活素係結合至其受體，造成受體二聚合作用，且這使得JAK能夠磷醯基化彼此，以及細胞活素受體內之特定酪胺酸主體。會辨識此等磷酸酪胺酸主體之STAT係被添補至受體，且接著本身被JAK依賴性酪胺酸磷醯化作用事件所活化。在活化作用時，STAT係自受體解離，二聚合及移位至核，以結合至特定DNA位置，且改變轉錄(Scott, M. J., C. J. Godshall等人(2002). "Jak, STAT, 細胞活素及敗血病." Clin Diagn Lab Immunol 9(6)： 1153-9)。

JAK族群係在涉及免疫回應之細胞增生與功能之細胞活素依賴性調節上扮演一項角色。JAK/STAT途徑，且特別是JAK族群之全部四種成員，咸認係在氣喘回應、慢性阻塞肺病、枝氣管炎及下呼吸道之其他相關炎性疾病之發病原理上扮演一項角色。再者，經過JAK激酶發出訊息之多重細胞活素，已被連結至上呼吸道之炎性疾病或症狀，譬如

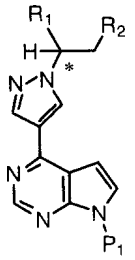
會影響鼻子與竇(例如鼻炎、竇炎)者，無論是否古典上之過敏性反應。JAK/STAT途徑亦已牽涉眼睛之炎性疾病/症狀，而扮演一項角色，包括但不限於虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結合膜炎以及慢性過敏性回應。因此，JAK激酶之抑制可在此等疾病之治療處理上具有一項有利角色。

在JAK激酶階層處阻斷訊息轉導，對於發展人類癌症之治療藥品係保有希望。JAK激酶之抑制亦被設想到在患有皮膚免疫病症(譬如牛皮癬與皮膚過敏作用)之病患中具有治療利益。因此，Janus激酶或相關激酶之抑制劑係被廣泛地尋求，且數件公報係報告有效之化合物種類。例如，某些JAK抑制劑，包括(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈，係被報告於美國專利申請案公報2007/0135461中，其揭示內容係併於本文供參考。

鑒於對治療與抑制激酶(譬如Janus激酶)有關聯病症之化合物之漸增需求，係需要新穎且更有效途徑以達成抑制劑，譬如對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類及其相關之中間物。本文中所述之方法與化合物係有助於滿足此等及其他需要。

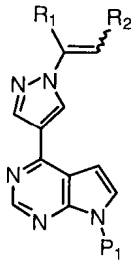
【發明內容】

本發明尤其是提供製備包含式I化合物之組合物之方法：



I

其包括使式II化合物：



II

與氫氣，於氫化觸媒存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

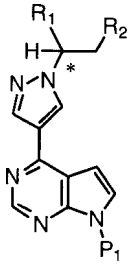
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2、-C(=O)O-R_3及氰基；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

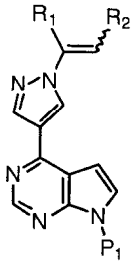
P_1為保護基。

本發明進一步提供製備包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



I

其包括使式II化合物：



II

與氫氣，於具有L1之釕或銠觸媒存在下反應，其中L_1為對掌性膦配位體；

其中：

*表示對掌性碳；

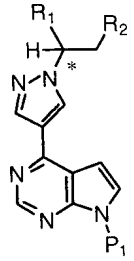
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2、-C(=O)O-R_3及氰基；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

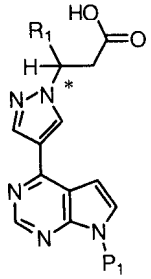
P_1為保護基。

本發明進一步提供使式I化合物轉化成式Ic化合物之方法，其包括使式I化合物：



I

與金屬氫氧化物反應，以形成式Ic化合物：



Ic

其中：

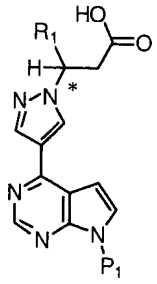
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2為-C(=O)O-R_3；且

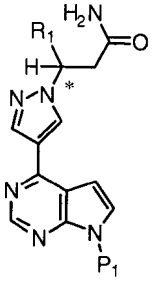
P_1為保護基。

本發明亦提供使式Ic化合物轉化成式Ib化合物之方法，其包括使式Ic化合物：



Ic

與氨或氫氧化銨，於偶合試劑存在下反應，以形成式Ib化合物：



Ib

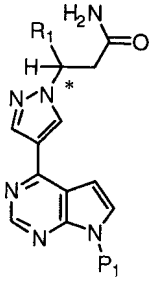
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

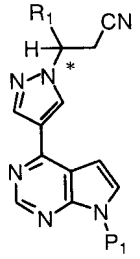
P_1為保護基。

本發明亦提供使式Ib化合物轉化成式Ia化合物之方法，其包括使式Ib化合物：



Ib

在脫水條件下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

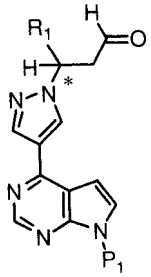
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

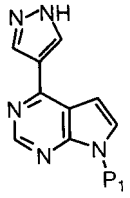
P_1為保護基。

本發明係提供製備包含式Id化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



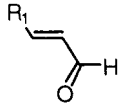
Id

其包括使式IV化合物：



IV

與式V化合物：



V

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

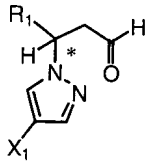
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

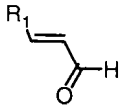
P_1為保護基。

本發明進一步提供製備包含式VI化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



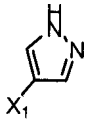
VI

其包括使式V化合物：



V

與式VII化合物：



VII

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

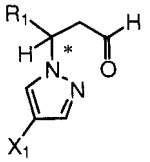
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

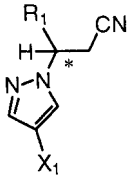
X_1為鹵素。

本發明進一步提供一種使式VI化合物轉化成式III化合物之方法，其包括將式VI化合物：



VI

以氨或氫氧化銨及碘處理，以形成式VIII化合物：



VIII

其中：

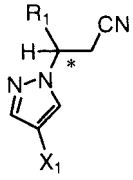
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

P_1為保護基；且

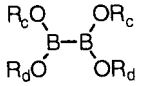
X_1為鹵素。

本發明亦提供一種使式VIII化合物轉化成式IX化合物之方法，其包括使式VIII化合物：



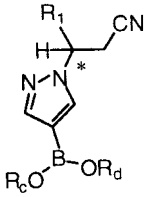
VIII

與式B-1化合物反應：



B-1

以形成式IX化合物：



IX

其中：

*表示對掌性碳；

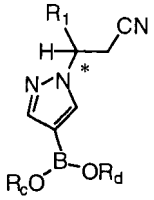
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

X_1為鹵基；且

R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

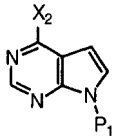
R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

本發明亦提供使式IX化合物轉化成式Ia化合物之方法，其包括使式IX化合物：



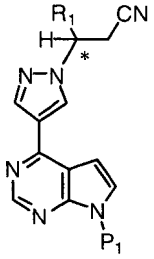
IX

與式X化合物：



X

於鈀觸媒與鹼存在下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

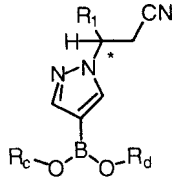
X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

P_1為保護基；且

R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

在一些具體實施例中，本發明係提供包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物：



IX

其中：

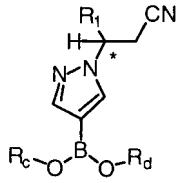
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

本發明進一步提供製備包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



IX

其包括使包含式IX化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

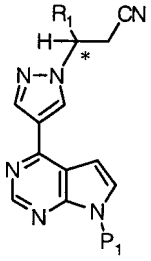
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

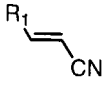
本發明係提供製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：



Ia

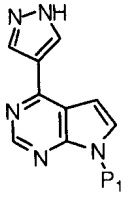
其包括：

a) 將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物，以式D-1化合物：



D-1

於第一種鹼存在下，在足以形成式IV化合物之條件下處理：



IV

與

(b) 使式IV化合物與式D-1化合物，於第二種鹼存在下反應；

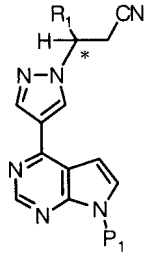
其中：

*為對掌性碳；

P_1為保護基；且

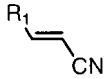
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

本發明進一步提供製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：



Ia

其包括將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物，以式D-1化合物：



D-1

於鹼存在下，在足以形成式Ia化合物之外消旋物之條件下處理；

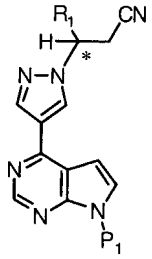
其中：

*為對掌性碳；

P_1為保護基；且

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

本發明進一步提供製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



Ia

其包括使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

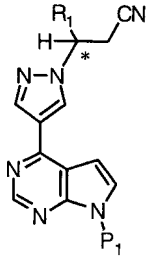
其中：

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

本發明係提供製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



Ia

其包括：

(a) 使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物，與對掌性酸，於溶劑存在下反應，以形成式Ia化合物之鹽；

(b) 分離組合物，其包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之對掌性鹽；及

(c) 將對掌性鹽以鹼處理，以形成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

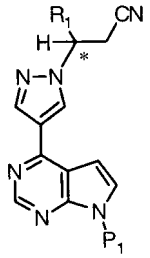
其中：

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

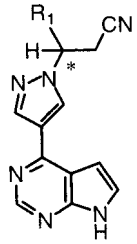
P_1為保護基。

本發明進一步提供使式Ia化合物轉化成式III化合物之方法，其包括使式Ia化合物：



Ia

在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



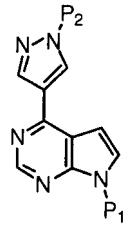
III

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

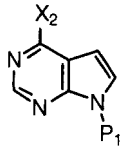
P_1為保護基。

本發明進一步提供一種製備式XII化合物之方法：



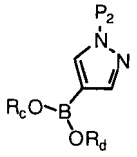
XII

其包括使式X化合物：



X

與式XIII化合物：



XIII

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下反應，以形成式XII化合物。

其中：

*為對掌性碳；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

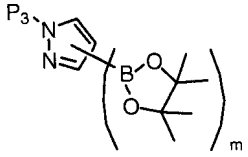
R_c與R_d係各獨立為H或C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個

C_{1-4}烷基取代；且

P_1與P_2係各獨立為保護基。

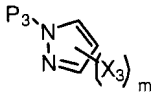
本發明進一步提供製備式XVI化合物之方法：



XVI

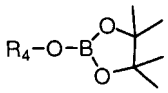
其包括：

(a) 使式XVIII化合物



XVIII

與約1或更多當量之C_{1-6}烷基Grignard試劑或C_{1-6}烷基鋰試劑反應，接著以約1或更多當量之式XVII化合物處理：



XVII

與

(b) 視情況，再保護步驟(a)之產物，而得式XVI化合物；

其中：

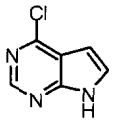
P_3為保護基；

X_3為鹵素；

R_4為C_{1-6}烷基；且

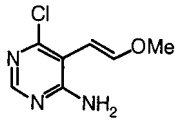
m為選自1與2之整數。

本發明亦提供一種製備式XIa化合物之方法：



XIa

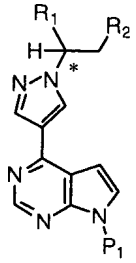
其包括將式F-1化合物：



F-1

以酸，在足以形成式XIa化合物之條件下處理。

本發明進一步提供包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物：



I

其中：

*表示對掌性碳；

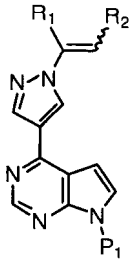
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2、-C(=O)O-R_3、-C(=O)OH及-C(=O)H；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

本發明亦提供式II化合物：



II

其中：

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自$-C(=O)-NH_2$與$-C(=O)O-R_3$；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

詳細說明

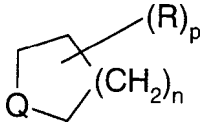
於本專利說明書中之不同位置，本發明化合物之取代基係以組群或範圍揭示。明確意欲涵蓋的是，本發明包含此種組群與範圍之成員之每一個及各個別亞組合。例如，"C_{1-6}烷基"一詞，係明確地意欲個別地揭示甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基及C_6烷基。

進一步明瞭的是，本發明之某些特徵，為清楚起見，其係描述於個別具體實施例之內文中，其亦可與單一具體實施例合併提供。反之，本發明之各種特徵，為簡言起見，其係描述於單一具體實施例之內文中，其亦可個別地或在任何適當亞組合中提供。

"n-員"一詞，其中n為整數，典型上係描述在部份基團中可形成環之原子數，其中可形成環之原子數為n。例如，六氫吡啶基為6-員雜環烷基環之實例，而1,2,3,4-四氫-萘為10-員環烷基之實例。

對於其中變數出現超過一次之本發明化合物而言，各變數可為不同部份基團，獨立選自定義該變數之組群。例如，在一個結構係被描述具有兩個同時存在於相同化合物上之R基團之情況下，該兩個R基團可表示不同部份基團，獨立

選自關於R所定義之組群。在另一項實例中，當視情況選用之多重取代基係以下列形式指稱時：



則應明瞭的是，取代基R可於該環上存在*p*個次數，且R在每一存在處可為不同部份基團。應明瞭的是，各R基團可置換經連接至環原子之任何氫原子，包括$(CH_2)_n$氫原子之一或兩個。再者，於上文實例中，變數Q應被定義包含氫，譬如當Q為CH_2、NH等時，任何浮動取代基，譬如在上文實例中之R，可置換Q變數之氫，以及在該環之任何其他非變數成份中之氫。

對於其中變數出現超過一次之本發明化合物而言，各變數可為不同部份基團，獨立選自定義該變數之組群。例如，在一個結構係被描述具有兩個同時存在於相同化合物上之R基團之情況下，該兩個R基團可表示不同部份基團，獨立選自關於R所定義之組群。

於本文中使用之措辭"視情況經取代"係意謂未經取代或經取代。於本文中使用之"經取代"一詞，係意謂氫原子係被移除，且被取代基置換。於本文中使用之措辭"被酮基取代"係意謂兩個氫原子係自一個碳原子移除，且被藉由對碳原子之雙鍵所結合之氧置換。應明瞭的是，在特定原子上之取代係受限於價鍵。

於本文中使用之"烷基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指飽和烴基，其可為直鏈或分枝狀。在一些具體實施例

中，烷基含有1至12、1至8或1至6個碳原子。烷基部份基團之實例包括但不限於化學基團，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁基、異丁基、第二-丁基；高碳同系物，譬如2-甲基-1-丁基、正-戊基、3-戊基、正-己基、1,2,2-三甲基丙基、正-庚基、正-辛基等。在一些具體實施例中，烷基部份基團為甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、正-己基或2,4,4-三甲基戊基。在一些具體實施例中，烷基部份基團為甲基。

於本文中使用之"烷基羧醯胺"或"烷胺基羰基"術語，係指式-C(O)-NH(烷基)之基團。在一些具體實施例中，各烷基具有1至6個碳。

於本文中使用之"烯基"，單獨或併用其他術語採用，係指具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。在一些具體實施例中，烯基部份基團含有2至10或2至6個碳原子。烯基實例包括但不限於乙烯基、正-丙烯基、異丙烯基、正-丁烯基、第二-丁烯基等。

於本文中使用之"炔基"，單獨或併用其他術語採用，係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。炔基實例包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些具體實施例中，炔基部份基團含有2至10或2至6個碳原子。

於本文中使用之"烷氧基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指式-O-烷基之基團。烷氧基實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正-丙氧基與異丙氧基)、第三-丁氧基等。

在一些具體實施例中，各烷基具有1至6個碳。

於本文中使用之"烷氧羰基"一詞，係指式-C(O)O-烷基之基團。在一些具體實施例中，各烷基具有1至6個碳。

於本文中使用之"三-C_{n-m}烷基矽烷基"一詞，係指式-Si(烷基)$_3$基團，其中各烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，各烷基具有1至6個碳。

於本文中使用之"三-C_{n-m}烷基矽烷基氧基"一詞，係指式-OSi(烷基)$_3$基團，其中各烷基具有n至m個碳原子。在一些具體實施例中，各烷基具有1至6個碳。

於本文中使用之"芳基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指單環狀或多環狀(例如具有2、3或4個稠合環)芳族烴部份基團，譬如但不限於苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基等。在一些具體實施例中，芳基部份基團可進一步經稠合至環烷基環。在一些具體實施例中，芳基具有6至20個碳原子，約6至10個碳原子，或約6至8個碳原子。

於本文中使用之"芳胺基"一詞，係指式-NH(芳基)之基團。

於本文中使用之"羧基"一詞，係指式-C(O)OH基團。

於本文中使用之"環烷基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指非芳族環狀烴部份基團，其可視情況含有一或多個伸烯基或伸炔基作為環結構之一部份。環烷基可包括單-或多環狀(例如具有2、3或4個經稠合或以共價方式連結之環)環系統。環烷基之一或多個可形成環之碳原子可被氧化，以形成羰基鍵結。環烷基實例包括環丙基、環丁基、環

戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、正蒈基、正莰基、正冰基、金剛烷基等。在一些具體實施例中，環烷基為環戊基。

於本文中使用之"鹵烷基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指具有一個鹵原子至2n+1個鹵原子之烷基，該鹵原子可為相同或不同，其中"n"為烷基中之碳原子數。

於本文中使用之"氟化烷基"一詞，單獨或併用其他術語採用，係指具有一個氟基原子至2n+1個氟基原子之烷基，該氟基原子可為相同或不同，其中"n"為烷基中之碳原子數。在一些具體實施例中，氟化烷基為三氟甲基。

於本文中使用之"鹵基"與"鹵素"術語，單獨或併用其他術語採用，係指氟基、氯基、溴基及碘基。

於本文中使用之"雜芳基"、"雜芳基環"或"雜芳基團"術語，單獨或併用其他術語採用，係指單環狀或多環狀(例如具有2、3或4個稠合環)芳族烴部份基團，具有一或多個雜原子環員，選自氮、硫及氧。在一些具體實施例中，雜芳基環或基團具有1, 2, 3或4個選自N、O或S之雜原子。在一些具體實施例中，雜芳基環或基團具有1或2個環。當雜芳基含有超過一個雜原子環員時，該雜原子可為相同或不同。在一些具體實施例中，雜芳基部份基團可進一步經稠合至環烷基或雜環烷基環。雜芳基之實例包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、三哄基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、

吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、二氫吲哚基等。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，為約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜芳基含有3至約14個，4至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約4個，1至約3個或1至2個雜原子。連結雜芳基係於本文中稱為"伸雜芳基"。

於本文中使用之"雜芳基胺基"一詞，係指式-NH(雜芳基)之基團。

於本文中使用之"雜環烷基"，係指非芳族雜環，包括環化之烷基、烯基及炔基，其中一或多個可形成環之碳原子係被雜原子置換，譬如O、N或S原子。雜環烷基包括單環狀與多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)系統以及螺環。舉例之"雜環烷基"包括嗎福啉基、硫代嗎福啉基、六氫吡咔基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧伍圜烯、苯并-1,4-二氧陸圜、六氫吡啶基、四氫吡咯基、異四氫喹唑基、異噻唑啶基、四氫吡唑基、四氫喹唑基、噻唑啶基、四氫咪唑基等。雜環烷基之可形成環之碳原子與雜原子可視情況被酮基或硫基取代。亦被包含在雜環烷基之定義中者為具有一或多個芳族環，而經稠合(意即具有一個共用之鍵結)至非芳族雜環之部份基團，例如雜環之鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基及苯并衍生物。雜環烷基可經過可形成環之碳原子或可形成環之雜原子連

接。含有稠合芳族環之雜環烷基可連接經過任何可形成環之原子，包括稠合芳族環之可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，為約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有3至約14個，4至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約4個，1至約3個，或1至2個雜原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至3個雙或參鍵。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至2個雙或參鍵。連結雜環烷基係於本文中稱為"伸雜環烷基"。

於本文中使用之"酮基"一詞，係指式=O基團。

於本文中使用之"三氟甲烷磺酸酯基團"一詞，係指三氟甲基磺醯氧基。

於本文中使用之"甲苯磺酸酯基團"一詞，係指對-甲苯基磺醯氧基。

本文中所述之製程可根據此項技藝中已知之任何適當方法監測。例如，產物形成可藉由光譜裝置監測，譬如核磁共振光譜學(例如^{1}H或^{13}C)、紅外線光譜學或分光光度測定法(例如UV-可見光)；或藉層析，譬如高性能液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)或其他相關技術。

於本文中使用之"反應"一詞，係按此項技藝中已知之方式使用，且一般係指使化學試劑合在一起，其方式係為使其在分子級次下交互作用，以達成化學或物理轉變。在一些具體實施例中，反應係涉及兩種試劑，其中一或多當量

之第二種試劑係相關於第一種試劑使用。本文中所述方法之反應步驟可進行一段時間，且在適合製備經確認產物之條件下。

於本文中使用之"對掌性層析"或"對掌性層析管柱"或"對掌性管柱"術語，係關於分離經溶於流動相中之對掌異構物或非對映異構物之混合物之層析裝置或方法。當"製備型"一詞係搭配任何前文所提及之術語使用時，其係意謂該裝置或方法係具足夠規模，以單離有關聯數量之所要對掌異構物或非對映異構物。適用於對掌性層析之舉例分離方法，包括HPLC(高性能液相層析法)、SFC(超臨界流體層析法)，兩者均以分批模式及以連續模式，例如SMB(模擬移動床)及相關技術。本發明之方法可利用任何關於分離外消旋化合物之層析方法，以產生光學上純所要之對掌異構物。此種方法包括但不限於傳統單柱分批層析、連續層析或穩定狀態連續注射方法(如在例如美國專利5,630,943與PCT公報案號WO 98/51391中所述者)。連續層析方法包括但不限於多層柱連續層析方法，包括一些逆流層析方法，譬如SMB(如在例如美國專利2,985,589、4,402,832及4,498,991中所述者)，或稱為"Varicol™"方法之非穩定狀態連續層析方法(如在例如美國專利6,136,198；6,375,839；6,413,419；及6,712,973中所述者)。

在對掌異構物之分離上，此等方法係涉及使用對掌固定相。非對掌性固定相可用於分離非對映異構物。"固定相"一詞係關於交互作用劑係被塗覆或固定於其上之適當惰性

載體材料。

於本文中使用之"對掌固定相"一詞，係關於其中交互作用劑為對掌異構上富含解析劑之固定相，例如藉由塗覆，藉由化學上結合，或藉由降低可溶性，經由交聯作用，固定在惰性載體材料上。適當惰性載體材料較佳為巨孔性，例如交聯聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸酯、氧化鋁、矽藻土(矽藻土)、石英、高嶺土、氧化鎂或二氧化鈦。在一些具體實施例中，惰性載體材料包括矽膠。填充材料之平均粒子直徑係依在層析系統中流動之溶劑之體積流率而改變。在一些具體實施例中，其係為1至300微米，2至100微米，5至75微米，或10至30微米。填充材料之平均粒子直徑之適當選擇將有助於調整層析方法中之壓降及填充材料之效率。含有對掌異構上富含解析劑之固定相之實例係為例如以合成或天然生成之對掌性聚合體為基礎之相、巨環狀相、配位體-交換相相及pirkle型相。此種對掌固定相係為已知，且市購可得。在一些具體實施例中，對掌固定相係以至少一種糖衍生物衍化，且特別是經衍化之多醣，其係選自溶膠澱粉、纖維素、脫乙醯殼多糖、木聚糖、可得蘭(curdlan)、葡聚醣及多醣之旋覆花屬種類。在某些具體實施例中，對掌固定相為多醣之溶膠澱粉或纖維素種類之一個成員。此等物質之酯類與胺基甲酸酯類係特別為適當。在其他具體實施例中，對掌固定相係選自纖維素胺基甲酸苯酯衍生物，譬如纖維素參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel化學工業公司(Daicel)以"Chiralcel® OD"或"Chiralpak® IB"取

得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至纖維素主鏈)；纖維素三苯甲酸酯衍生物，譬如纖維素三4-甲基苯甲酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OJ"取得)；纖維素三桂皮酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OK"取得)；溶膠澱粉苯基與苄基胺基甲酸酯衍生物，譬如溶膠澱粉參[(S)-苄基胺基甲酸α-甲酯](可自Daicel以"Chiralpak® AS"取得)；溶膠澱粉參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel以"Chiralpak® AD"或"Chiralpak® IA"取得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至澱粉主鏈)；溶膠澱粉3,4-取代之胺基甲酸苯酯或溶膠澱粉4-取代之胺基甲酸苯酯；及溶膠澱粉三桂皮酸酯。在一些具體實施例中，對掌性相為Pirkle-相族群之一個成員；(S,S) Whelk-O® 1與(R,R) Whelk-O® 1係為較佳(可得自Regis技術公司)。

於本文中使用之"流動相"一詞，係關於溶劑或溶劑混合物，欲被分離之對掌異構物之混合物係被溶解於其中。根據本發明之製備型層析方法中所使用之適當溶劑，係為已知被使用於分析層析中之溶劑。在液相層析法中，通常係使用非極性、極性質子性或非質子性溶劑或其混合物。在超臨界層析中，較佳係使用二氧化碳與極性質子性溶劑之混合物。適當非極性溶劑為例如烴類，例如正-戊烷、正-己烷、己烷、正-庚烷、庚烷、環己烷及甲基環己烷。適當質子性或非質子性溶劑為例如醇類，特別是甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三-丁醇，醚類，例如甲基第三丁基醚，酯類，例如醋酸乙酯，鹵化烴類及乙腈。添加水、酸(例如甲酸、醋酸、三氟醋酸)或鹼(例

如有機鹼，例如三乙胺)，例如在溶劑中低於1% (v/v)可具有有利作用。

在液相層析法中，可使用C_1-C_3醇類，或此等醇類與烴類之混合物，例如正-己烷或正-庚烷。在超臨界層析中，可使用二氧化碳與極性質子性溶劑(例如甲醇)之混合物。最適宜溶劑(組合)可使用此項技藝中已知之方法篩選。當使用另一種固定相時，可發現不同最適宜溶劑(組合)。

本發明化合物亦包括本文所揭示化合物之藥學上可接受鹽。於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"一詞，係指藉由添加藥學上可接受之酸或鹼至本文所揭示化合物中所形成之鹽。於本文中使用之措辭"藥學上可接受"係指一種物質，其係為可接受以供使用於醫藥應用中，自毒物學觀點且不會不利地與活性成份交互作用。藥學上可接受之鹽，包括單-與雙鹽，係包括但不限於衍生自有機與無機酸類者，該酸類譬如但不限於醋酸、乳酸、檸檬酸、桂皮酸、酒石酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯乙醇酸、蘋果酸、草酸、丙酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙醇酸、丙酮酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、柳酸、苯甲酸及同樣已知可接受之酸類。適當鹽之清單可參閱Remington氏醫藥科學，第17版，Mack出版公司(Easton, Pa.), 1985, 第1418頁，與醫藥科學期刊, 66, 2 (1977)，其每一件均以其全文併於本文供參考。

化合物之製備可涉及不同化學基團之保護與去除保護。保護與去除保護之需要，及適當保護基之選擇，可容易地

由熟諳此藝者決定。保護基之化學可參閱例如Greene等人，有機合成之保護基，第4版，Wiley & Sons, 2007，其係以全文併於本文供參考。對保護基之調整，及本文中所述之形成與分裂方法，可在明白各種取代基之後，按需要作調整。

本文中所述方法之反應可在適當溶劑中進行，其可容易地由熟諳有機合成技藝者選擇。適當溶劑可在進行反應之溫度下，為實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物無反應性，例如可涵蓋從溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度範圍之溫度。特定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。依特定反應步驟而定，供特定反應步驟用之適當溶劑可經選擇。在一些具體實施例中，反應可於溶劑不存在下進行，譬如當至少一種試劑為液體或氣體時。

適當溶劑可包括鹵化溶劑，譬如四氯化碳、溴基二氯甲烷、二溴基氯甲烷、溴仿、氯仿、溴基氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、÷,÷,÷-三氟甲苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、1,2-二氯苯、氯苯、氟苯，其混合物等。

適當醚溶劑包括：二甲氧基甲烷、四氫呋喃、1,3-二氧陸圜、1,4-二氧陸圜、呋喃、乙醚、乙二醇二甲基醚、乙二醇二乙基醚、二乙二醇二甲基醚、二乙二醇二乙基醚、三甘醇二甲醚、甲苯醚、第三-丁基甲基醚，其混合物等。

適當質子性溶劑，以下述作為實例而非限制，可包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟基乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙

二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異-丁基醇、第三-丁基醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-, 2-或3-戊醇、新-戊基醇、第三-戊基醇、二乙二醇單甲基醚、二乙二醇單乙基醚、環己醇、苄醇、酚或甘油。

適當非質子性溶劑，以下述作為實例而非限制，可包括四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮(DMI)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)、甲醯胺、N-甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、乙腈、二甲亞碸、丙腈、甲酸乙酯、醋酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、醋酸乙酯、環丁碸、N,N-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷醯胺。

適當烴溶劑包括苯、環己烷、戊烷、己烷、甲苯、環庚烷、甲基環己烷、庚烷、乙苯、間-, 鄰-或對-二甲苯、辛烷、氫茚、壬烷或萘。

超臨界二氧化碳與離子性液體亦可作為溶劑使用。

本文中所述方法之反應可在適當溫度下進行，其可容易地由熟練技師測定。反應溫度係依例如試劑與溶劑(若存在時)之熔點與沸點；反應之熱力學(例如激烈放熱反應可能必須在降溫下進行)；及反應之動力學(例如高活化能障壁可能需要高溫)而定。"高溫"係指高於室溫(約22℃)之溫度。

本文中所述方法之反應可在空氣中或在惰性大氣下進行。典型上，含有與空氣具實質上反應性之試劑或產物之反

應，可使用熟練技師所習知之空氣敏感性合成技術進行。

在一些具體實施例中，化合物之製備可涉及添加酸或鹼，以影響例如所要反應之催化作用，或鹽形式之形成，譬如酸加成鹽。

舉例之酸類可為無機或有機酸類。無機酸類包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及硝酸。有機酸類包括甲酸、醋酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、4-硝基苯甲酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、酒石酸、三氟醋酸、丙炔酸、丁酸、2-丁炔酸、乙烯基醋酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸及癸酸。

舉例之鹼類包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鋰、碳酸鈉及碳酸鉀。一些舉例之強鹼包括但不限於氫氧化物、烷氧化物、金屬胺化物、金屬氫化物、金屬二烷基胺化物及芳基胺類，其中；烷氧化物包括甲基、乙基及第三-丁基氧化物之鋰、鈉及鉀鹽；金屬胺化物包括鈉胺、鉀胺及鋰胺；金屬氫化物包括氫化鈉、氫化鉀及氫化鋰；及金屬二烷基胺化物包括甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第三-丁基、三甲基矽烷基及環己基取代之胺化物之鈉與鉀鹽。

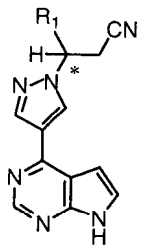
本發明亦包括本文中所述化合物之鹽形式。鹽(或鹽形式)之實例包括但不限於鹼性殘基(譬如胺類)之礦酸或有機酸鹽，酸性殘基(譬如羧酸類)之鹼或有機鹽等。一般而言，鹽形式可經由使自由態鹼或酸與化學計量或與過量可形成所要鹽之無機或有機酸或鹼，在適當溶劑或各種溶劑

組合中反應而製成。適當鹽之清單可參閱Remington氏醫藥科學，第17版，Mack出版公司(Easton, PA.), 1985, 第1418頁，其揭示內容係據此以其全文併於本文供參考。在根據本文中所述方法進行化合物之製備時，可使用常用單離與純化操作，譬如濃縮、過濾、萃取、固相萃取、再結晶作用、層析等，以單離所要之產物。

在一些具體實施例中，本發明化合物及其鹽係實質上經單離。所謂"實質上經單離"係意謂該化合物係至少部份或實質上自其被形成或檢出之環境分離。部份分離可包括例如富含本發明化合物之組合物。實質分離可包括含有至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%重量比之本發明化合物或其鹽之組合物。用於單離化合物及其鹽之方法，係為此項技藝中所例行。

方法與中間物

本發明尤其是提供合成式III腈化合物及其中間物之方法，其可作為JAK抑制劑使用。於一方面，此製程為氫化作用方法。在一些具體實施例中，此製程為不對稱氫化作用方法，其係產生JAK抑制劑或其中間物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物。於另一方面，此製程為不對稱氮-Michael加成方法，其係產生JAK抑制劑或其中間物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物。



III

於進一步方面，本發明係提供一種藉由對掌性分離技術或對掌性鹽解析而使對掌異構物過量之式III化合物富含之方法。在一些具體實施例中，此等方法係涉及中間化合物之對掌性分離(譬如對掌性製備型層析法)或對掌性鹽解析，接著為後續反應，以形成式III化合物。在一些具體實施例中，本發明進一步提供一種方法，其係關於中間化合物之不想要對掌異構物之消旋作用，以產生式III化合物，其可接著藉由前述技術被解析，而得對掌異構物過量之所要對掌異構物。

於又進一步方面，本發明係提供製備可用於產生式III化合物之中間化合物之方法。於另一方面，本發明係提供本文中所述任何中間物之中間化合物。於又另一方面，本發明係提供本文中所述任何中間物之對掌異構上富含組合物，其條件是該中間物具有至少一個對掌中心。

本文中所述之方法包括製備化合物及其中間物與組合物之方法，其中R_1係選自環戊基、甲基及三氟甲基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基或環丙基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基。在一些具體實施例中，R_1為甲基。在一些具體實施例中，R_1為三氟甲基。在任何方法中，此等具體實施例可適用於本文中所述之任何中間物或化合物，按

適當方式。

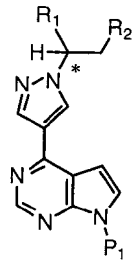
在一些具體實施例中，此方法可用以形成式III化合物，其係為3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈，或其藥學上可接受之鹽。在一些具體實施例中，此方法可用以形成式III化合物，其係為(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈，或其藥學上可接受之鹽。應明瞭本文中所述之方法係包括製備此等化合物之方法，尤其是(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈。

關於製備一些中間物之方法，可參閱2007年6月14日公告之美國專利公報案號US 20070135461 (2006年12月12日提出申請之申請案序號11/637,545)；與2008年6月12日提出申請之美國專利申請案號12/138,082，其每一件均以其全文併於本文供參考。

I. 催化氫化方法(包括不對稱氫化方法)

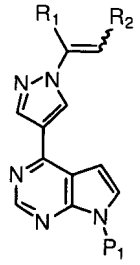
式III化合物可以下述方式形成，式II化合物之催化氫化作用，以形成式I化合物，然後，其可經過官能基轉換及/或去除保護步驟，而被轉化成式III化合物。在一些具體實施例中，此方法係形成式I化合物，為外消旋物，而在更佳具體實施例中，此方法係產生式I化合物之對掌異構物過量之(S)-或(R)-對掌異構物。此方法之一個步驟係涉及如下文所示之式II α,β-不飽和化合物之氫化作用。

因此，於一方面，本發明係提供一種製備包含式I化合物之組合物之方法：



I

其包括使式II化合物：



II

與氫氣，於氫化觸媒存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2、-C(=O)O-R_3及氰基；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，R_1係選自環戊基、甲基及三氟甲基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基或環丙基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基。在一些具體實施例中，R_1為甲基。在一些具體實施例中，R_1為三氟甲基。

在一些具體實施例中，R_2為-C(=O)O-R_3。在一些具體實施例中，R_2為-C(=O)OCH_3。在一些具體實施例中，R_2為氰基。

在一些具體實施例中，R_3係選自C_{1-4}烷基。在一些具體

實施例中，R_3係選自甲基。

關於經連接至R_2之鍵結之彎曲符號係表示該化合物可呈(E)-或(Z)-構形。在一些具體實施例中，當R_2為氰基或-C(=O)-NH_2時，式II化合物為(Z)-異構物，而當R_2為-C(=O)O-R_3時，式II化合物為(E)-異構物。在一些具體實施例中，式II化合物為(Z)-異構物。在一些具體實施例中，式II化合物為(E)-異構物。

在一些具體實施例中，P_1為-$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$。在一些具體實施例中，P_1係選自-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。適當P_1保護基包括但不限於Wuts與Greene, 有機合成上之保護基, 第4版, John Wiley & Sons：New Jersey, 第696-887頁(且特別是第872-887頁) (2007)中所記述關於胺類之保護基，其係以全文併於本文供參考。在一些具體實施例中，關於P^1基團之保護基係為在下文所述之其他處理步驟中對於移除P^2保護基之條件為安定者。在一些具體實施例中，P^1為一種對於室溫酸性條件具抵抗性之基團。在一些具體實施例中，P^1為一種基團，其不會在約1至約5 N鹽酸中，於室溫下，在約10℃至約40℃之溫度下，在約15℃至約40℃之溫度下，或在約15℃至約30℃之溫度下被移除。在一些具體實施例中，P^1為苄氧羰基(Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、2-(三甲基矽烷基)乙氧羰基(Teoc)、2-(4-三氟甲基苯磺醯基)乙氧羰基(Tsc)、第三-丁氧羰基(BOC)、1-金剛烷基氧基羰基(Adoc)、2-金剛烷基羰基(2-Adoc)、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基(Doc)、環己基氧基羰基(Hoc)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧基羰基(TcBOC)、乙烯

基、2-氯乙基、2-苯磺醯基乙基、烯丙基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、第三-丁氧基甲基(Bum)、苄氧基甲基(BOM)或2-四氫哌喃基(THP)。在一些具體實施例中，P_1為三(C_{1-4}烷基)矽烷基(例如三(異丙基)矽烷基)。在一些具體實施例中，P_1為1,1-二乙氧基甲基。在一些具體實施例中，P^1為2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)。在一些具體實施例中，P^1為N-三甲基乙醯基氧基甲基(POM)。

在一些具體實施例中，此方法係產生包含式II化合物之外消旋物之組合物。在外消旋物係為所要之情況下，可利用此項技藝中已知之任何氫化觸媒。在一些具體實施例中，氫化觸媒為碳載鈀。

在進一步具體實施例中，此方法係產生包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物。一般而言，當對掌異構物過量之式I化合物係為所要時，係利用不對稱氫化觸媒。在一些具體實施例中，氫化觸媒為具有L_1之釕或銠觸媒；其中L_1為對掌性配位體。許多適當觸媒係為此項技藝中已知。在一些具體實施例中，係使用對掌性膦配位體。活性觸媒系統(金屬、配位體及添加劑)可於反應期間當場產生，或在反應之前產生。

在一些具體實施例中，觸媒可首先藉由進行催化性不對稱氫化作用實驗，使用相對較高觸媒裝填量而被篩選。一旦選擇觸媒系統，實驗條件，包括觸媒裝填量、氫壓力、反應溶劑或溶劑系統、反應溫度及反應時間，即可進一步

達最佳化，以改良化學轉化率與對掌選擇性。在一些具體實施例中，觸媒裝填量為約0.005至約0.1莫耳%，以式II化合物為基準。

在一些具體實施例中，將知道式I化合物之何種對掌異構物將藉由特定對掌性配位體製成。在一些具體實施例中，於不對稱氫化觸媒中之對掌性配位體可被篩選，以測定式I化合物之何種對掌異構物係藉由該方法製成。然後，可選擇所要之對掌性配位體，以提供所要之式I化合物之對掌異構物。例如，在一些具體實施例中，於反應之前，此方法進一步包括以下步驟：

(i) 使式II化合物與氫氣，於具有L_2之釕或銠觸媒存在下反應；並分析所形成之組合物，以測定無論是(R)-或(S)-對掌異構物係呈過量；其中L_2為對掌性配位體；

(ii) 使式II化合物與氫氣，於具有L_3之釕或銠觸媒存在下反應；並分析所形成之組合物，以測定無論是(R)-或(S)-對掌異構物係呈過量；其中L_3為如同L_2之相同對掌性配位體，具有相反立體化學；及

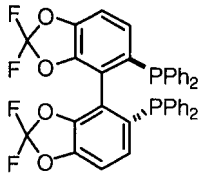
(iii) 選擇L_2或L_3，供作為L_1使用，以對掌異構物過量之組合物之所要立體化學為基礎。

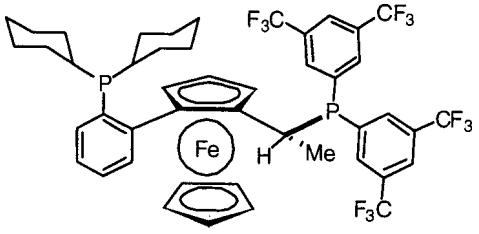
在一些具體實施例中，氫化觸媒係選自[Ru(對甲基異丙基苯)(L_1)Cl]Cl、Rh(COD))(L_1)(BF_4)、Rh(COD)$_2$(L_1)(CF_3SO_3)及Ru(L_1)(CF_3CO_2)$_2$。在一些具體實施例中，氫化觸媒係選自[Ru(L_4)(L_1)Cl]Cl、Rh(L_4)(L_1)(BF_4)、Rh(L_4)$_2$(L_1)(CF_3SO_3)及Ru(L_1)(CF_3CO_2)$_2$。在一些具體實施例中，L_4為異丙苯或COD。

在一些具體實施例中，X'為鹵素。在一些具體實施例中，X'為氯基。在一些具體實施例中，氫化觸媒為$[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$與對掌性膦配位體之混合物。在一些具體實施例中，溶劑為2,2,2-三氟乙醇(TFE)。在一些具體實施例中，氫化觸媒裝填量為約0.005至約0.01莫耳%；且式II化合物對氫化觸媒之比例為約20000/1至約10000/1。在一些具體實施例中，反應濃度為約5至約6毫升TFE/克，氫壓力為約7至約60巴，反應係在約室溫至約75℃之溫度下操作。在一些具體實施例中，係操作反應，直到式II化合物之轉化成式化合物係大約等於或大於99.5%為止。在一些具體實施例中，反應係從約10至約25小時。在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約94%。

在一些具體實施例中：

氫化觸媒為$[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$與選自以下之對掌性膦配位體之混合物：





;

溶劑為2,2,2-三氟乙醇(TFE)；

氫化觸媒裝填量為約0.005至約0.01莫耳%；

式II化合物對氫化觸媒之比例為約20000/1至約10000/1；

氫壓力為約7至約60巴；

反應係在約室溫至約75℃之溫度下操作；

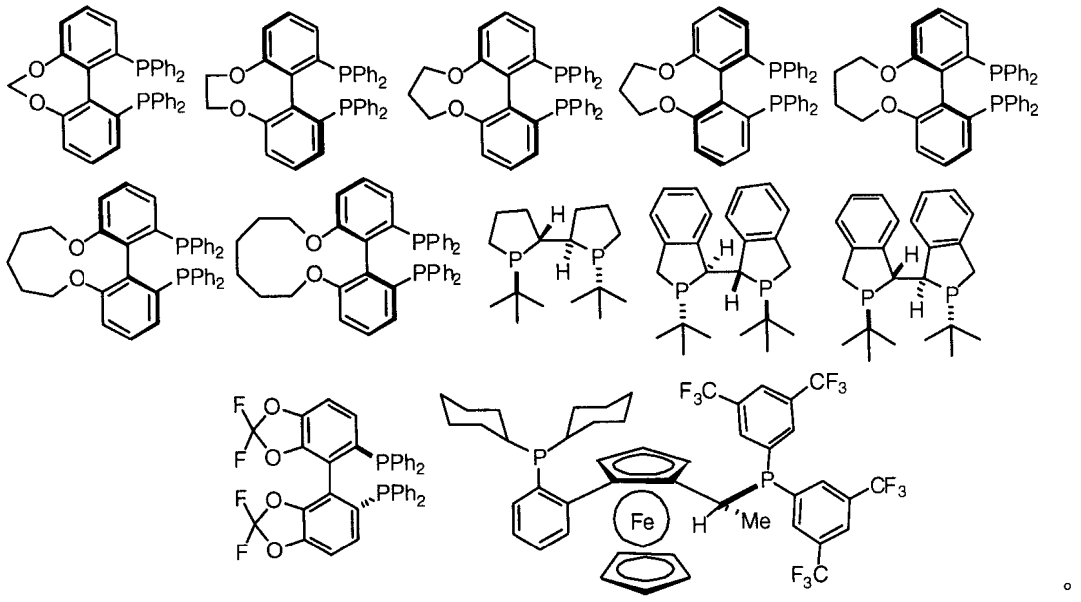
操作反應，直到式II化合物之轉化成式化合物係大約

等於或大於99.5%為止；

反應係從約10至約25小時；且

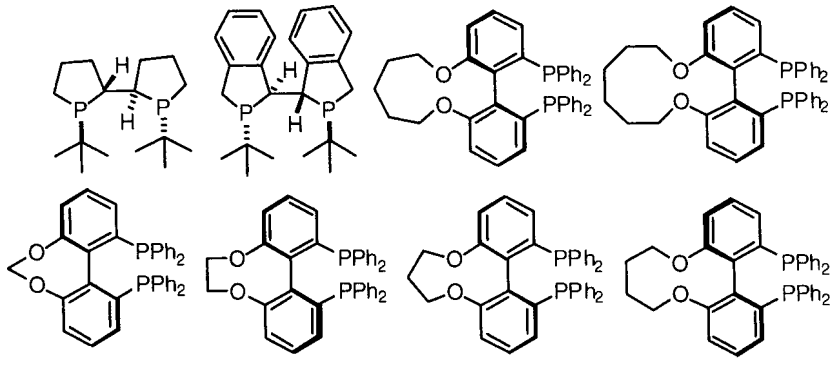
對掌異構物過量係等於或大於約94%。

在一些具體實施例中，對掌性配位體為對掌性膦配位體。在一些具體實施例中，對掌性配位體係選自下列之一：



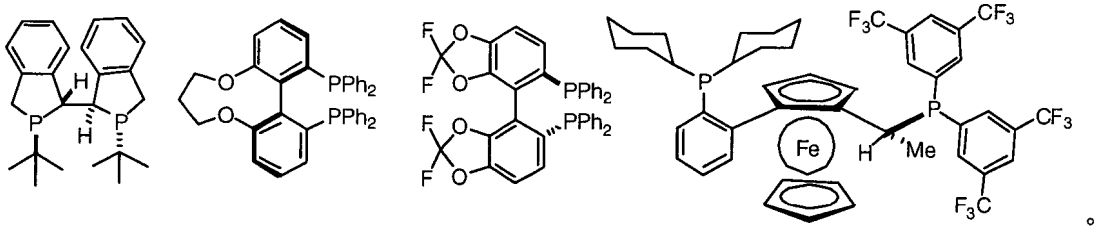
。

在進一步具體實施例中，此組合物包含式I化合物之對掌異構物過量之(S)-對掌異構物。在一些具體實施例中，L_1係選自下列配位體之一：



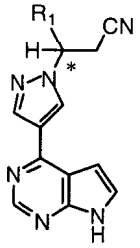
。

在其他具體實施例中，組合物包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物。在一些具體實施例中，L_1係選自下列配位體之一：



在一些具體實施例中，對掌性觸媒係選自Sigma Aldrich, "不對稱催化作用：特定權益配位體與複合物", ChemFiles, 第8卷，第2期，第1-88頁中之氫化觸媒，其係以全文併於本文供參考。在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約10%，約20%，約30%，約40%，約50%，約60%，約70%，約80%，約90%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%，約99.1%，約99.2%，約99.3%，約99.4%，約99.5%，約99.6%，約99.7%，約99.8%，約99.9%或約99.99%。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式Ic化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

式Ic化合物之處理以移除P^1基團可藉由此項技藝中關於

移除胺類之特定保護基所已知之方法達成，譬如在Wuts與Greene, 有機合成上之保護基, 第4版, John Wiley & Sons：New Jersey, 第696-887頁(且特別是第872-887頁) (2007)中者，其係以全文併於本文供參考。例如，在一些具體實施例中，P^1基團係藉由以氟離子(例如以氟化四丁基銨處理)、鹽酸、吡錠對-甲苯磺酸(PPTS)或路易士酸(例如四氟硼酸鋰))處理而被移除。在一些具體實施例中，處理係包括以四氟硼酸鋰處理，接著以氫氧化銨處理(例如，當P^1為2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基時)。在一些具體實施例中，處理係包括以鹼處理(例如，P^1為N-三甲基乙醯基氧基甲基)。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物。在一些具體實施例中，鹼為氫氧化鈉。在一些具體實施例中，處理係包括以氫氧化鈉或氨，在溶劑譬如甲醇或水中處理。

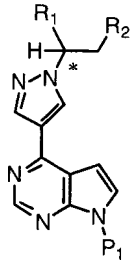
在一些具體實施例中，為使SEM-保護基去除保護，係採用溫和兩階段擬案。將式Ic之SEM-保護受質以四氟硼酸鋰($LiBF_4$)，在乙腈水溶液中，於高溫(譬如80℃)下處理十至二十小時。然後，將所形成之相應羥甲基中間物隨後以氫氧化銨水溶液(NH_4OH)，於室溫下處理，以提供式III化合物。

在一些具體實施例中，關於POM-去除保護，係使用氫氧化鈉水溶液(NaOH)。因此，將經POM-保護之式Ic化合物之懸浮液以1N氫氧化鈉水溶液，在室溫下處理二至三小時。所要之式III產物可在典型酸-鹼處理之後獲得。在一些具體實施例中，去除保護條件包括以四氟硼酸鋰處理，接著以氫氧化銨水溶液處理。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

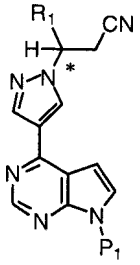
使式I醯胺轉化成式III腈之方法

本發明進一步提供一種使式I醯胺轉化成式I腈化合物之方法。使式I醯胺轉化之方法，係涉及使醯胺脫水，以形成腈。然後，可移除保護基，且所形成之胺可被質子化，以形成藥學上可接受之鹽。因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種方法，其包括使式I化合物：



I

在脫水條件下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

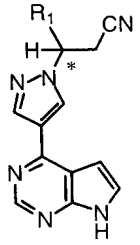
R_2係選自-C(=O)-NH_2；

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，脫水條件包括氯化三氯乙醯，於

三乙胺存在下。在一些具體實施例中，脫水條件包括關於醯胺類之脫水作用之任何脫水劑，包括但不限於氯化醯(例如氯化三氯乙醯)、P_2O_5；$ZnCl_2$(於微波條件下)；三苯膦與N-氯基琥珀醯亞胺；二氯磷酸乙酯/DBU；及$PdCl_2$。在一些具體實施例中，脫水條件為在Kuo, C-W.；Zhu, J.-L.；Wu, J.等人, *Chem. Commun.* **2007**, 301；Manjula, K.；Pasha, M. A. *Syn. Commun.* **2007**, 37, 1545；Takahashi, T.；Sugimoto, O.；Koshio, J.；Tanji, K. *Heterocycles* **2006**, 68, 1973；Maffioli, S. I.；Marzorati, E.；Marazzi, A. *Organic Letters* **2005**, *7*, 5237；或Iranpoor, N.；Firouzabadi, H.；Aghapour, G. *Syn. Commun.* **2002**, *32*, 2535中所述者，其每一件係以其全文併於本文供參考。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式Ic化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

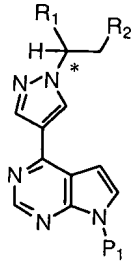
適當P_1基團與去除保護方法包括但不限於前文所述者。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

使式I酯轉化成式III腈之方法

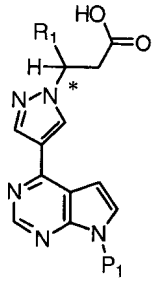
本發明進一步提供一種使式I酯轉化成式I腈化合物之方法。使式I酯轉化之方法，係涉及該酯之皂化作用以形成酸，選擇性氨解，及醯胺之脫水作用。然後，可移除保護基，且所形成之胺可被質子化，以形成藥學上可接受之鹽。

因此，本發明係提供一種方法，其包括使式I化合物：



I

與金屬氫氧化物反應，以形成式Ic化合物：



Ic。

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2為$-C(=O)OR_3$；

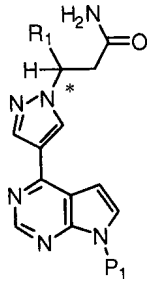
R_3係選自C_{1-4}烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，金屬氫氧化物為鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物。在一些具體實施例中，金屬氫氧化

物為氫氧化鋰。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式Ic化合物與氨或氫氧化銨，於偶合試劑存在下反應，以形成式Ib化合物：



Ib

其中：

*表示對掌性碳；

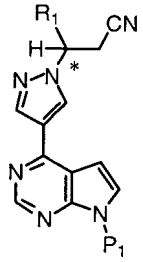
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，偶合劑為N,N-羰基二咪唑。在一些具體實施例中，偶合劑係選自磷酸1,2-苯并異噁唑-3-基二苯酯；$ClCO_2$-i-Bu與Et_3N；碳化二亞胺；$SOCl_2$與Cl-C(O)-C(O)-Cl；氯化甲苯磺醯與DMAP；及$ClCO_2$-i-Bu與三乙胺。在一些具體實施例中，偶合劑係選自以下之中者：Ueda, M.；Oikawa, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 760.（磷酸1,2-苯并異噁唑-3-基二苯酯）；Lai, M.；Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7388.（$ClCO_2$-i-Bu、Et_3N）；Williams, A.；Ibrahim, I. Chem. Rev. **1991**, 81, 589.（碳化二亞胺）；Weiss, M. M.；Harmange, J；Polverino, A. J. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 1668. (SOCl2、Cl-CO-CO-Cl)；Hong, C. Y.；及Kishi. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9693. (TsCl、DMAP)；及Nitta, H.；

Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7969. ($ClCO_2$-i-Bu、Et_3N)。

在其他具體實施例中，此方法進一步包括使式Ib化合物在脫水條件下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

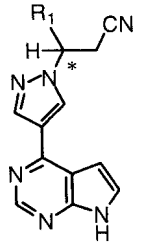
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，脫水條件包括氯化三氯乙醯，於三乙胺存在下。在一些具體實施例中，脫水條件包括關於醯胺類之脫水作用之任何脫水劑，包括但不限於氯化醯(例如氯化三氯乙醯)、P_2O_5；$ZnCl_2$(於微波條件下)；三苯膦與N-氯基琥珀醯亞胺；二氯磷酸乙酯/DBU；及$PdCl_2$。在一些具體實施例中，脫水條件為在Kuo, C-W.; Zhu, J.-L.; Wu, J.等人, *Chem. Commun.* **2007**, 301; Manjula, K.; Pasha, M. A. *Syn. Commun.* **2007**, 37, 1545; Takahashi, T.; Sugimoto, O.; Koshio, J.; Tanji, K. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1973; Maffioli, S. I.; Marzorati, E.; Marazzi, A. *Organic Letters* **2005**, *7*, 5237; 或 Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. *Syn. Commun.* **2002**, *32*, 2535 中所述者，其每一件係以其全文併於本文供參考。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式Ic化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

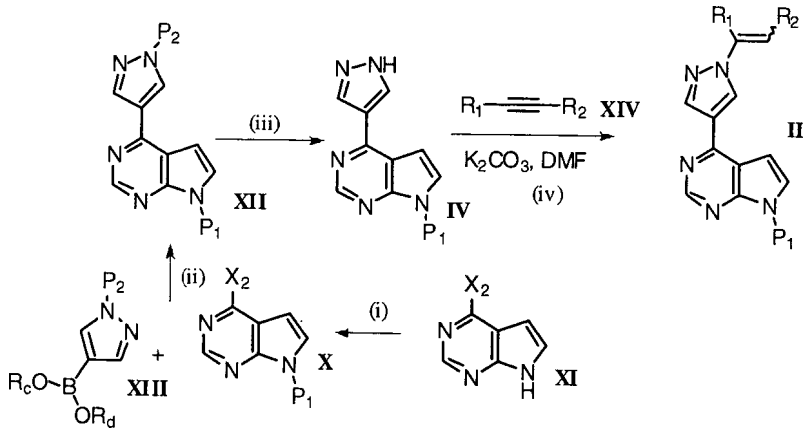
適當P_1基團與去除保護方法包括但不限於前文所述者。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

關於氫化方法之起始物質(式II化合物)

於不對稱氫化方法(前文)中所使用之式II化合物可按圖式1中所示製成，其中P_1與P_2係各獨立為保護基，R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基，且R_2為氰基或烷基酯。關於製備式IV化合物之途徑係描述於下文。

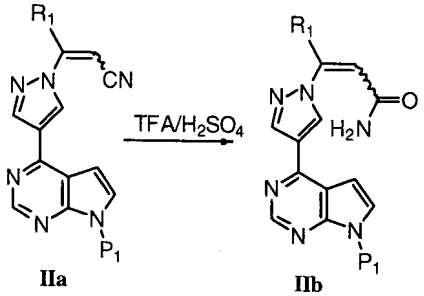
圖式1



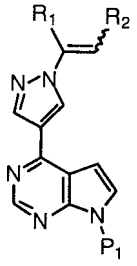
此方法係涉及在經適當取代之式XIV乙炔與經保護之式IV 4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物間之氮-Michael加成反應(式IV與XIV化合物之製備係描述於下文)。此反應可在催化量之固體碳酸鉀之影響下，於DMF中，在室溫下進行，而得其相應之式I化合物。

式II化合物，其中R_1為-C(=O)NH_2，可如圖式2中所示形成，其方式是以酸處理式IIa化合物，以形成式IIb化合物。

圖式2

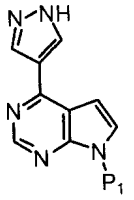


因此，本發明係提供一種製備式II化合物之方法：



II

其包括使式IV化合物：



IV

與式XIV化合物：



XIV

於鹼存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)O-R_3與氰基；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

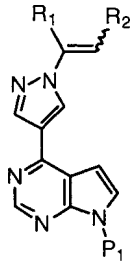
適當P_1保護基包括但不限於前文所列示者。

在一些具體實施例中，氮-Michael加成係於有機溶劑中，在室溫下，於催化量之鹼存在下進行。鹼可為關於氮-Michael反應之適當溶劑或鹼。在一些具體實施例中，溶劑為乙腈或二甲基甲醯胺(DMF)。在一些具體實施例中，鹼為鹵化四烷基銨、氫氧化四烷基銨、胍、脒、氫氧化物、烷氧化物、矽酸鹽、鹼金屬磷酸鹽、氧化物、三級胺、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬重碳酸鹽、鹼金屬氫磷酸鹽、膦或羧酸之鹼金屬鹽。在一些具體實施例中，鹼為四甲基胍、1,8-二氮雙環并(5.4.0)

十一-7-烯、1,5-二氮雙環并(4.3.0)壬-5-烯、1,4-二氮雙環并(2.2.2)辛烷、氫氧化第三-丁基銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、磷酸三鉀、矽酸鈉、氧化鈣、三乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、磷酸氫鉀、三苯膦、三乙膦、醋酸鉀或丙烯酸鉀。在一些具體實施例中，鹼為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或碳酸鉀。在一些具體實施例中，鹼為DBU。在一些具體實施例中，鹼係以催化量存在。在一些具體實施例中，鹼之量為約0.1至約5當量，或約0.5至約3當量，或約0.1至約0.5當量。在一些具體實施例中，反應係在約1至約3小時內完成。

在一些具體實施例中，R_1係選自環戊基、甲基及三氟甲基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基或環丙基。在一些具體實施例中，R_1為環戊基。在一些具體實施例中，R_1為甲基。在一些具體實施例中，R_1為三氟甲基。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為碳酸鉀。

在一些具體實施例中，本發明係提供式II化合物：



II

其中：

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

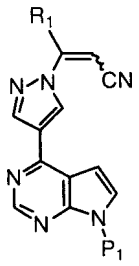
R_2係選自-C(=O)-NH_2與-C(=O)O-R_3；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

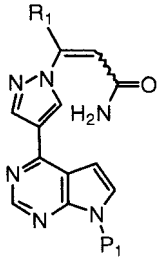
在一些具體實施例中，P_1為$-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。在一些具體實施例中，R_1為環戊基。

式IIb化合物，其中R_1為$-C(=O)NH_2$，可以下述方式形成，將式IIa化合物：



IIa

以酸處理，以形成IIb之化合物之外消旋形式：



IIb

其中：

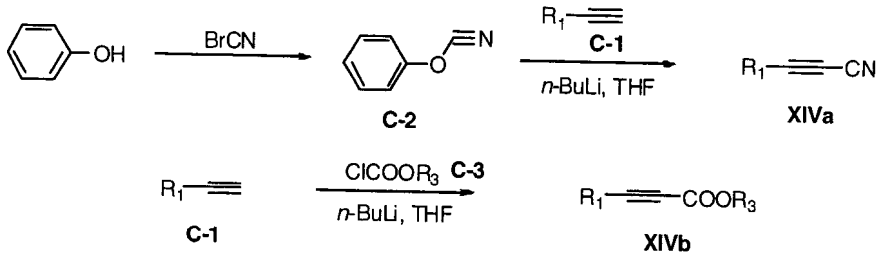
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，酸為三氟醋酸、硫酸或其組合。在一些具體實施例中，處理包括以三氟醋酸(TFA)與硫酸(H_2SO_4)在室溫下處理。在一些具體實施例中，TFA對H_2SO_4之比例為約10:1體積比。在一些具體實施例中，反應係在約一小時內完成。

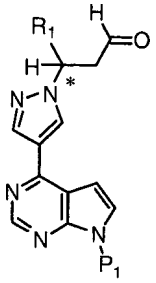
於圖式1中所述方法中所使用之式XIV化合物可藉由譬如下文圖式3中所示之方法形成。因此，式XIVa化合物(其中式XIV之R_2為氰基)係以下述方式製成，將式C-1化合物之鋰鹽，以氰氧基苯(C-2)，其係當場產生自酚與溴化氰，在有機溶劑中，譬如無水THF，於約-78℃至約室溫下處理，而得其相應之式XIVa 3-取代之丁腈。同樣地，以式C-3氯甲酸酯處理之式C-1化合物之鋰鹽，係提供式XIVb 3-取代之丙炔酸酯化合物(其中式XIV之R_2為$-C(=O)OR_3$)。

圖式3



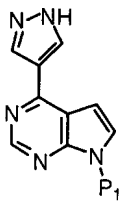
II. 關於製備式Id或VI醛中間物之不對稱氮-Michael加成方法

於另一方面，本發明尤其是提供式Id化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物：



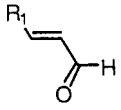
Id

其包括使式IV化合物：



IV

與式V化合物：



V

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

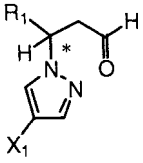
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

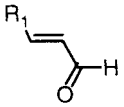
P_1為保護基。

於進一步方面，本發明係提供一種製備式VI化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之方法：



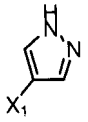
VI

其包括使式V化合物：



V

與式VII化合物：



VII

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

X_1為鹵素。

雖然不希望被任何特定理論所束縛，但應明瞭N-雜環族化合物之此等對掌性胺催化氮-Michael共軛加成至α,β-不飽和醛類之機制係涉及下文途徑。首先，式V之α,β-不飽和醛係與製自對掌性胺與有機酸組合之質子化觸媒反應，且形成亞銨離子，伴隨著水之喪失。由於觸媒之對掌性，故可形成具有*E*與*Z*組態之兩種不同亞銨離子。預期其相應之*E*組態係為所存在之主要中間物，其中*Si*面係被該觸媒中之對掌性基團屏蔽，留下*Re*面可用於關於N-雜環族化合物之途徑。其次，經取代吡唑之加成至亞銨離子，獲得烯胺中間物，其帶有正電荷在質子化之吡唑環上。然後，此質子係從吡唑環中之氮原子被轉移至烯胺碳原子，以形成亞銨中間物。第三，亞銨離子之水解作用會導致觸媒之再生與產物。以瞭解反應機制為基礎，關於此有機催化之氮-Michael反應之反應條件係經定義。

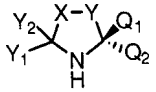
在一些具體實施例中，式V化合物係以過量(例如約1.5至約5當量)存在。在一些具體實施例中，對掌性胺係以約0.02至約0.15當量或約0.05至約0.10當量存在。

在任一種不對稱氮-Michael加成方法之一些具體實施例中，有機酸為對-甲苯磺酸、苯甲酸或4-硝基苯甲酸。在一些具體實施例中，有機酸為苯甲酸。在一些具體實施例中，有機酸係以約0.05至約0.10當量存在。

在一些具體實施例中，反應係在選自氯仿($CHCl_3$)或甲苯之有機溶劑中進行。在一些具體實施例中，反應係在約室

溫或約0至約5℃之溫度下。在一些具體實施例中，反應係在約10至約24小時內完成。在一些具體實施例中，反應轉化係達到超過95%，其中經單離之產率至約80至約90%。對掌性HPLC方法已被發展出，以測定各氮-Michael加成物或其衍生物之對掌性純度。

在任一種不對稱氮-Michael加成方法之一些具體實施例中，對掌性胺為式A-1化合物之(R)-或(S)-對掌異構物：



A-1

其中：

X為CY_3Y_4，且Y為CY_5Y_6；或

X為S或NY_7，且Y為CY_5Y_6；或

X為CY_3Y_4，且Y為S；

Q_1與Q_2係各獨立選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、羧基、C_{1-6}烷基羧醯胺、C_{1-6}烷氧羰基及苯基；其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基羧醯胺、C_{1-6}烷氧羰基及苯基係各視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自羥基、羧基、三-C_{1-6}烷基矽烷基、三-C_{1-6}烷基矽烷基氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳胺基、C_{1-9}雜芳基及C_{1-9}雜芳基胺基；其中C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳胺基、C_{1-9}雜芳基及C_{1-9}雜芳基胺基係各視情況被1, 2, 3或4個獨立選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基之基團取代；且

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6係各獨立選自H、羥基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧羰基及苯基；或

Y_1與Y_2一起形成酮基；或

Y_3與Y_4一起形成酮基；或

Y_5與Y_6一起形成酮基；或

Y_1與Y_2和彼等所連接之碳一起形成5-或6-員環烷基環；或

Q_1與Y_5和彼等所連接之碳原子一起形成5-或6-員環烷基環。

在式A-1化合物之一些具體實施例中：

X為CY_3Y_4，且Y為CY_5Y_6；或

X為S或NY_7，且Y為CY_5Y_6；或

X為CY_3Y_4，且Y為S；

Q_1為H或甲基；

Q_2係選自H、甲基、異丙基、丁基、羧基、C_{1-5}烷胺基羰基、甲氧羰基及苯基；其中甲基與C_{1-5}烷胺基羰基係各視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自羥基、羧基、三-C_{1-6}烷基矽烷基、三-C_{1-4}烷基矽烷基氧基、苯基、苯基胺基及吲哚-3-基；其中苯基與吲哚-3-基係各視情況被1或2個獨立選自甲基與三氟甲基之基團取代；

Y_1為H、羥基、羧基、甲基及甲氧羰基；

Y_2為H或甲基；

Y_3, Y_4, Y_5及Y_6係各獨立選自H、羥基、甲基及苯基；

Y_7為H或甲基；或

Y_1與Y_2一起形成酮基；或

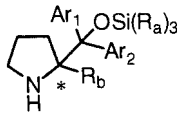
Y_3與Y_4一起形成酮基；或

Y_5與Y_6一起形成酮基；或

Y_1與Y_2和彼等所連接之碳一起形成6-員環烷基環；或

Q_1與Y_5和彼等所連接之碳原子一起形成6-員環烷基環。

在任一種不對稱氮-Michael加成方法之一些具體實施例中，對掌性胺為式A-2化合物之(R)-或(S)-對掌異構物：



A-2

其中

*為具有(R)-或(S)-組態之對掌性碳；

Ar_1與Ar_2係各獨立為C_{6-10}芳基，其係視情況被1, 2, 3或4個獨立選自C_{1-6}烷基與C_{1-6}鹵烷基之基團取代；

各R_a係獨立選自C_{1-6}烷基；且

R_b係選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

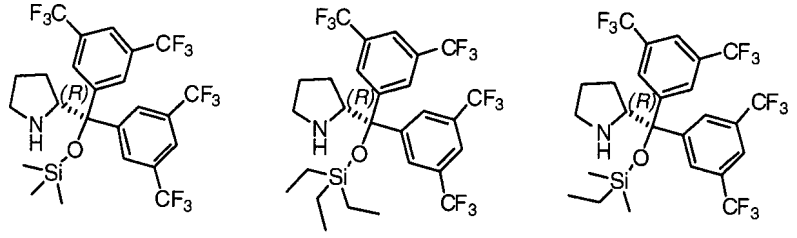
在一些具體實施例中，Ar_1與Ar_2係各獨立為苯基，其係視情況被1, 2, 3或4個獨立選自甲基與三氟甲基之基團取代；各R_a係獨立選自甲基、乙基或第三-丁基；且R_b為H。

在任一種不對稱氮-Michael加成方法之一些具體實施例中，對掌性胺為選自以下之化合物之(R)-或(S)-對掌異構物，脯胺酸、脯胺醯胺、脯胺醯基-L-白胺酸、脯胺醯基-L-丙胺酸、脯胺醯基甘胺酸、脯胺醯基-L-苯丙胺酸、二苯基四氫吡咯、二苄基四氫吡咯、N-(1-甲基乙基)-四氫吡咯羧醯胺、2-(苯胺基甲基)四氫吡咯、2-[雙(3,5-二甲基苯基)甲基]四氫吡咯、二苯基(四氫吡咯-2-基)甲醇、脯胺醇、4-噻唑啶羧酸、反式-3-羥脯胺酸、反式-4-羥脯胺酸、4-苄基-1-甲基-四氫咪唑-2-羧酸、1-甲基-4-苯基-四氫咪唑-2-羧酸、4,5-八氫-苯并咪

唑-2-羧酸、4,5-二苯基-四氫咪唑-2-羧酸、N1-甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺、1,2-二苯基乙烷二胺、1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基甲基)-四氫咪唑-2-羧酸、4-苄基-1-甲基-四氫咪唑-2-羧酸、1,2-環己烷二胺、2-苯基-噻唑啶-4-羧酸、第三-白胺酸甲酯、5-苄基-2,2,3-三甲基-二氫咪唑-4-酮、脯胺酸甲酯、4,5-二苯基四氫咪唑、2-環己基-4,5-二苯基四氫咪唑、2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙-[3,5-二甲基苯基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{二苯基-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙[萘-2-基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{第三-丁基二甲基矽烷基氧基-二苯基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-三乙基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯及2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-乙基-二甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯；其中(R)-或(S)-組態係在鄰近該化合物中之NH基團之碳上。

在一些前述具體實施例中，對掌性胺為(R)-對掌異構物。

在任一種不對稱氮-Michael加成方法之一些具體實施例中，對掌性胺係選自下列化合物之一：

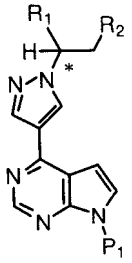


。

在一些具體實施例中，對掌異構物過量係從約85%至約95%。在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約10%，約20%，約30%，約40%，約50%，約60%，約70%，約80%，約90%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%，

約 99.1%，約 99.2%，約 99.3%，約 99.4%，約 99.5%，約 99.6%，約 99.7%，約 99.8%，約 99.9% 或約 99.99%。

在一些具體實施例中，本發明係提供一種包含式 I 化合物之對掌異構物過量之 (R)- 或 (S)-對掌異構物之組合物：



I

其中：

*表示對掌性碳；

R_1 係選自 C_{3-7} 環烷基、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 氟烷基；

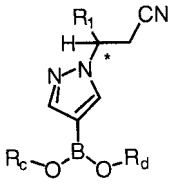
R_2 係選自 $-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)O-R_3$、$-C(=O)OH$ 及 $-C(=O)H$；

R_3 係選自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 氟烷基；且

P_1 為保護基。

在一些具體實施例中，P_1 為 $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。在一些具體實施例中，R_1 為環戊基。

在其他具體實施例中，本發明係提供一種包含式 IX 化合物之對掌異構物過量之 (R)- 或 (S)-對掌異構物之組合物：



IX

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

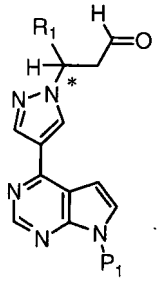
R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

在一些具體實施例中，R_1為環戊基。

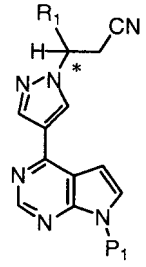
關於使式I或VI醛中間物轉化成腈化合物之方法

於另一方面，本發明係提供一種自式Id化合物製備腈化合物之方法。因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種方法，其包括將式Id化合物：



Id

以氨或氫氧化銨及碘處理，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

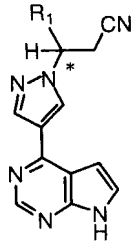
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，該處理係經由式I對掌性醛，以過量之銨水溶液(NH_4OH)與化學計量之碘(I_2)，在有機溶劑中，譬如四氫呋喃(THF)，於室溫下處理而達成。在一些具體實施例中，反應係在約1至約2小時內，於室溫下完成。對掌性醛類之對掌性係在此種反應條件下保持原狀。對掌性腈類之對掌性可藉由對掌性HPLC分析確認。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式Ic化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

其中：

*表示對掌性碳；

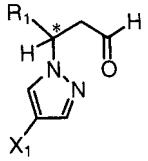
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

適當P_1基團包括但不限於前文所述者。

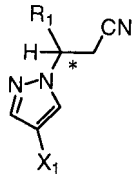
在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

於進一步方面，本發明係提供一種自式VI化合物製備腈化合物之方法。因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種方法，其包括將式VI化合物：



VI

以氨或氫氧化銨及碘處理，以形成式VIII化合物：



VIII

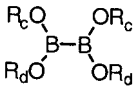
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

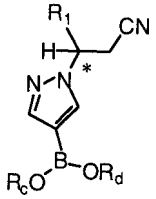
X_1為鹵素。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式VIII化合物與式B-1化合物反應：



B-1

以形成式IX化合物：



IX

其中：

*表示對掌性碳；

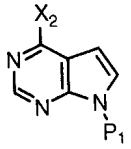
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

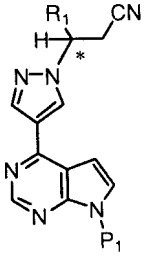
在一些具體實施例中，式B-1化合物為4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']雙[1,3,2-二氧硼伍圓基]。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式IX化合物與式X化合物：



X

於鈀觸媒與鹼存在下反應，以形成式Ic化合物：



Ia

其中

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

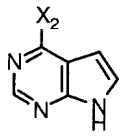
R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；且

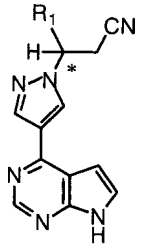
P_1為保護基。

在進一步具體實施例中，此方法進一步包括使式IX化合物與式XI化合物：



XI

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下反應，以形成式III化合物：



III

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；且

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基。

在一些具體實施例中，X_2為溴基、碘基或氯基。在一些具體實施例中，X_2為氯基。

Suzuki偶合反應可使用多種鈀(0)與鈀(II)觸媒引發，且在此項技藝中已知之條件下進行(參閱，例如Miyaura與Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483，其係據此以其全文併於本文)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為$Pd(PPh_3)_4$與$Pd(dppf)_2Cl_2$。

在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三苯膦)鈀(0)或肆(三

(鄰-甲苯基)膦)鈀(0)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三苯膦)鈀(0)。

在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約 1×10^{-4} 至約0.1當量。在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約0.0010至約0.0015當量。在一些具體實施例中，式X或XI化合物對式IX化合物之化學計量比為約1:1.05至約1:1.35。

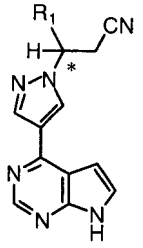
在一些具體實施例中，溶劑包括水與有機溶劑。在一些具體實施例中，有機溶劑為1,4-二氧陸圜、1-丁醇、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、2-丙醇、甲苯或乙醇或其組合。在一些具體實施例中，有機溶劑包括DME。在一些具體實施例中，有機溶劑包括DMF。

在一些具體實施例中，鹼為無機鹼。在一些具體實施例中，鹼為有機鹼。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為碳酸鉀(K_2CO_3)。在一些具體實施例中，係使用二至五當量之鹼(例如K_2CO_3)。

在一些具體實施例中，Suzuki偶合反應係在約80至約100℃之溫度下進行。在一些具體實施例中，反應係進行二至十二小時。在一些具體實施例中，式XII化合物可視情況單離自Suzuki偶合反應混合物之水溶液處理，或直接地使用。適當P_2保護基包括但不限於Wuts與Greene, 有機合成之保護基, 第4版, John Wiley & Sons: New Jersey, 第696-887頁(且特別是第872-887頁) (2007)中所記述關於胺類之保護基，其係以全文併於本文供參考。

在其他具體實施例中，此方法進一步包括使式Ia化合物

在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

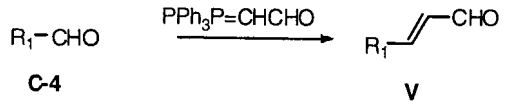
適當P_1基團與去除保護方法包括但不限於前文所述者。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

關於氮-Michael加成方法之起始物質

式IV化合物可藉由類似下文所述之方法形成。式V 3-取代之丙烯醯基醛類可依次如圖式4中所示製備。因此，式C-4醛在典型Wittig條件下之處理(例如與(三苯基亞正膦基)乙醛之反應)，係提供其相應之式V化合物。

圖式4

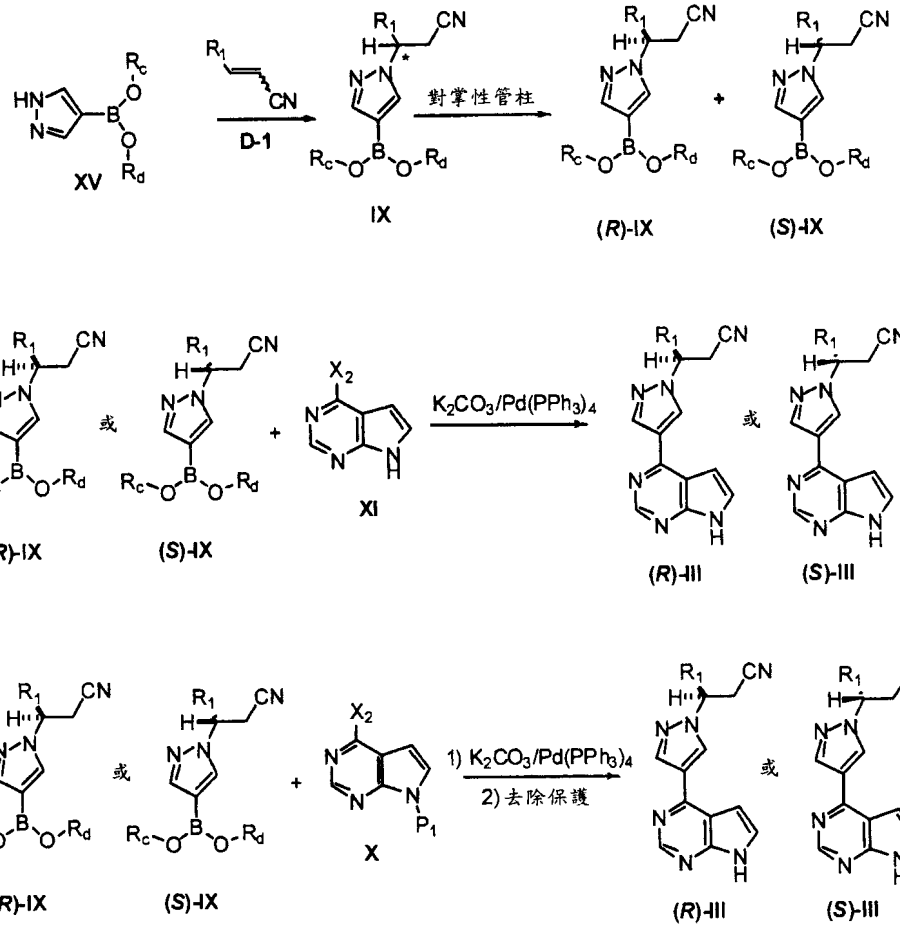


III. 吡唑中間物之合成與外消旋解析

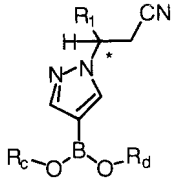
式III對掌性化合物可以下述方式製成，經保護之式IX吡唑硼酸鹽衍生物之外消旋物之對掌性管柱分離(譬如藉由對掌性製備型層析法)，接著為IX之對掌性中間物與未經保護之式XI吡咯并[2,3-d]嘧啶之Suzuki偶合反應(圖式5)。或者，

式(S)-IX或(R)-IX之對掌性中間物可於Suzuki偶合條件下，與經保護之式X吡咯并[2,3-d]嘧啶反應，接著為去除保護，以移除P_1保護基，而得式III對掌性化合物(圖式5)。外消旋經取代之式IX吡唑硼酸鹽衍生物可經由式XV吡唑二羥基硼烷衍生物與式D-1之Michael受體間之Michael加成反應而製成(圖式5)。

圖式5



因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備組合物之方法，該組合物包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物：



IX

該方法包括使包含式IX化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。在一些具體實施例中，層析係以分批或連續模式，使用對掌固定相與流動相，於恒定組成或梯度液模式中進行。

在一些具體實施例中，對掌性層析單元為裝有以對掌固定相填充之對掌性管柱之製備型高性能液相層析法(HPLC)系統。在一些具體實施例中，對掌性管柱係以包含經固定於矽膠上之溶膠澱粉參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralpak® IA"取得)。在一些具體實施例中，對掌性管柱係以包含經塗覆於矽膠上之纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralcel® Chiralcel OD"取得)。在一些具體實施例中，層析單元為一種連續層析程序，譬如模擬移動床(SMB)層析或Varicol程序，使用裝有一組八個管柱之單元，各以對掌固定相填充。在一些具體實施例中，該單元係裝有3至12個管柱或5至10個管柱或5至8個管柱，各以對掌固定相填充，於

一些情況中，為相同對掌固定相。在一些具體實施例中，管柱係以由經固定於矽膠上之溶膠澱粉參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)所製成之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralpak® IA取得)。在一些具體實施例中，管柱係以製自經塗覆於矽膠上之纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralcel® OD"取得)。在一些具體實施例中，對掌固定相為纖維素改質之對掌固定相(CSP, Chiral技術)。在一些具體實施例中，對掌固定相為以4-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)四氫菲塗覆之矽膠為基礎之固定相(可自Regis技術以"(S,S) Whelk-O® 1"取得)。在一些具體實施例中，流動相包含乙醇與己烷。在一些具體實施例中，流動相包含約1:9比例之乙醇對己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，乙醇係以約10%至約100%體積比，或約10%至約25%體積比，或約15%乙醇之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含約15%乙醇與約85%己烷體積比。在一些具體實施例中，流動相包含乙醇與己烷，其中乙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含異丙醇與己烷，其中異丙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，異丙醇係以約10%至約25%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含甲基-第三-丁基醚與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。

在一些具體實施例中，甲基-第三-丁基醚係以約10%至約100%體積比之量存在，較佳為約50%至約100%體積比，而最佳為約90%至約100%體積比。在一些具體實施例中，流動相包含醋酸乙酯與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，醋酸乙酯係以約10%至約100%體積比，約50%至約100%體積比，或約75%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含四氫呋喃與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，四氫呋喃係以約10%至約100%體積比，約10%至約50%體積比，或約25%體積比之量存在。在一些具體實施例中，層析單元係被保持在室溫下。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約1毫升至每分鐘約20毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約1毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約18毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，溶離劑係藉由紫外光(UV)光譜學監測。在一些具體實施例中，溶離劑係藉由紫外線光譜學，在約220毫微米下監測。收集含有對掌異構上富含組合物之溶離劑部份可藉由UV光譜學，藉由偵測所要對掌異構物之溶離而測得。組合物之%ee（對掌異構物過量）之測定可接著藉由分析對掌性HPLC而測得。

在一些具體實施例中，所採用之層析方法為分批製備型層析法、超臨界流體層析法(SFC)、環噴射方法、連續多層

柱層析方法、模擬移動床法、Varicol™方法或PowerFeed方法。

在一些具體實施例中，對掌固定相包含交互作用劑，其係為對掌異構上富含之解析劑，其係藉由例如化學上結合，或藉由降低可溶性，經由交聯作用，而被固定至惰性載體材料。適當惰性載體材料可為巨孔性，例如交聯聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸酯、氧化鋁、矽藻石(矽藻土)、石英、高嶺土、氧化鎂、二氧化鈦或矽膠。在一些具體實施例中，惰性載體材料為矽膠。

在一些具體實施例中，對掌固定相為多醣之溶膠澱粉或纖維素種類之一個成員，其係選自纖維素胺基甲酸苯酯衍生物，譬如纖維素參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel化學工業公司(Daicel)以"Chiralcel® OD"或"Chiralpak® IB"取得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至纖維素主鏈)；纖維素三苯甲酸酯衍生物，譬如纖維素三4-甲基苯甲酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OJ"取得)；纖維素三桂皮酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OK"取得)；溶膠澱粉苯基與苄基胺基甲酸酯衍生物，譬如溶膠澱粉參[(S)-α-甲基苄基胺基甲酸酯](可自Daicel以"Chiralpak® AS"取得)；溶膠澱粉參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel以"Chiralpak® AD"或"Chiralpak® IA"取得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至溶膠澱粉主鏈)；溶膠澱粉3,4-取代之胺基甲酸苯酯或溶膠澱粉4-取代之胺基甲酸苯酯；及溶膠澱粉三桂皮酸酯。在一些具體實施例中，對掌固定相包括Chiralpak® IA或Chiralpak AD。在一些具體實施例中，對掌固定相包括Chiralcel® OD。在一些具體實施例中，對

掌固定相為Pirkle-相族群之一個成員，譬如苯基甘胺酸之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"苯基甘胺酸"取得；白胺酸之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"白胺酸"取得)；丙酸N-3,5-二硝基苯甲醯基-3-胺基-3-苯基-2-(1,1-二甲基乙基)-酯(可自Regis技術公司以"β-GEM 1"取得)；N-3,5-二硝基苯甲醯基-胺基-2,2-二甲基-4-戊烯基膦酸二甲酯(可自Regis技術公司以"α-BURKE 2"取得)；3-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)-4-苯基-β-內醯胺(可自Regis技術公司以"PIRKLE 1-J"取得)；二苯基乙二胺之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"ULMO"取得)；4-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)四氫菲(可自Regis技術公司以"(S,S) Whelk-O® 1"與"(R,R) Whelk-O® 1"或"(S,S) Whelk-O® 2"與"(R,R) Whelk-O® 2"取得)；1,2-二胺基環己烷之3,5-二硝基-苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"DACH-DNB取得)。在一些具體實施例中，對掌固定相包括"(S,S) Whelk-O® 1"或"(R,R) Whelk-O® 1。

在一些具體實施例中，對掌固定相之粒子直徑係通常為1至300微米、2至100微米、5至75微米或10至30微米。

在一些具體實施例中，流動相為非極性、極性質子性或非質子性溶劑或其混合物。在一些具體實施例中，流動相為二氧化碳與極性質子性溶劑之混合物。適當非極性溶劑包括例如烴類，例如正-戊烷、正-己烷、己烷、正-庚烷、庚烷、環己烷及甲基環己烷。適當質子性或非質子性溶劑包括例如醇類，特別是甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三-丁醇，醚類，例如甲基第三丁

基醚，酯類，例如醋酸乙酯，鹵化烴類及乙腈。在一些具體實施例中，非極性溶劑為正-庚烷。在一些具體實施例中，質子性或非質子性溶劑為乙醇、2-丙醇或甲基-第三-丁基醚。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與乙醇之混合物。在一些具體實施例中，乙醇係以約10%至約100%，約10%至約25%，或約15%之量存在於流動相中。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與2-丙醇之混合物。在一些具體實施例中，2-丙醇係以約10%至約100%，約10%至約25%，或約20%之量存在於流動相中。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與甲基-第三-丁基醚之混合物。在一些具體實施例中，甲基-第三-丁基醚係以約10%至約100%，約75%至約100%，或約90%至約100%之量存在於流動相中。

在一些具體實施例中，層析係在約0℃至50℃，約10℃至30℃，或約25℃之溫度範圍下進行。

在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係在大於約90%，大於約98%，或大於約99.0%之對掌異構純度下回收。在一些具體實施例中，係回收所要之對掌異構物，具有大於約70%，大於約90%，或大於約95%之產率。

在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係在每天每千克固定相大於約0.1公斤、0.4公斤或0.8公斤純對掌異構物之速率通過量下製成。

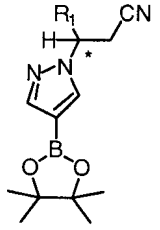
在一些具體實施例中，已分離之對掌異構物係於減壓下蒸發之後被回收，為經濃縮之油類。

在一些具體實施例中，於對掌性層析方法中所使用之流

動相係被回收再用。

在一些具體實施例中，不想要之對掌異構物係被外消旋化，且再使用作為關於對掌性分離之外消旋進料。

在一些具體實施例中，式IX化合物具有下式：

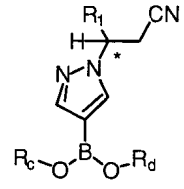


。

在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約10%，約20%，約30%，約40%，約50%，約60%，約70%，約80%，約90%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%，約99.1%，約99.2%，約99.3%，約99.4%，約99.5%，約99.6%，約99.7%，約99.8%，約99.9%或約99.99%。

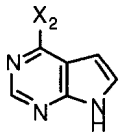
在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係以至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%產率回收，且較佳為大於90%或95%產率。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式IX化合物：



IX

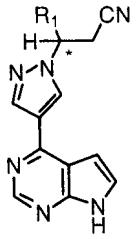
與式XI化合物：



XI

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下，在一些條件下反應，且歷經

一段足以形成包含式III化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之時間：



III

其中：

*表示對掌性碳；

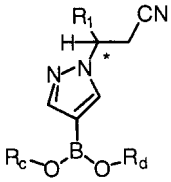
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；且

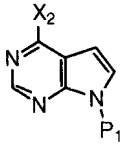
X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式IX化合物：



IX

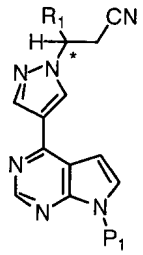
與式X化合物：



X

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下，在一些條件下反應，且歷經

足以形成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之時間：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，X_2為溴基、碘基或氯基。在一些具體實施例中，X_2為氯基。

Suzuki偶合反應可使用多種鈀(0)與鈀(II)觸媒引發，且在此項技藝中已知之條件下進行(參閱，例如Miyaura與Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483，其係據此以其全文併於本文)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為$Pd(PPh_3)_4$與$Pd(dppf)_2Cl_2$。

在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三苯膦)鈀(0)或肆(三(鄰-甲苯基)膦)鈀(0)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三

苯膦)鈀(0)。

在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約 1×10^{-4} 至約 0.1 當量。在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約 0.0010 至約 0.0015 當量。在一些具體實施例中，式 X 或 XI 化合物對式 IX 化合物之化學計量比為約 1:1.05 至約 1:1.35。

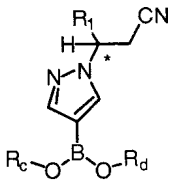
在一些具體實施例中，溶劑包括水與有機溶劑。在一些具體實施例中，有機溶劑為 1,4-二氧陸圜、1-丁醇、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、2-丙醇、甲苯或乙醇或其組合。在一些具體實施例中，有機溶劑包括 DME。在一些具體實施例中，有機溶劑包括 DMF。

在一些具體實施例中，鹼為無機鹼。在一些具體實施例中，鹼為有機鹼。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為碳酸鉀(K_2CO_3)。在一些具體實施例中，係使用二至五當量之鹼(例如 K_2CO_3)。

在一些具體實施例中，Suzuki 偶合反應係在約 80 至約 100 ℃之溫度下進行。在一些具體實施例中，反應係進行二至十二小時。在一些具體實施例中，式 Ia 或 III 化合物可視情況單離自 Suzuki 偶合反應混合物之水溶液處理，或直接地使用。

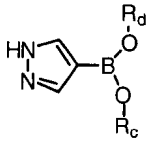
適當 P_1 基團與去除保護條件係提供於前文。

在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備式 IX 化合物之外消旋物之方法



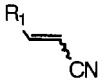
IX

其包括使式XV化合物：



XV

與式D-1化合物：



D-1

於鹼存在下反應，以產生式IX化合物；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

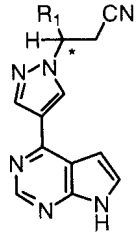
R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

在一些具體實施例中，氮-Michael加成係於有機溶劑中，在室溫下，於催化量之鹼存在下進行。鹼可為關於氮-Michael反應之適當溶劑或鹼。在一些具體實施例中，溶劑為乙腈或二甲基甲醯胺(DMF)。在一些具體實施例中，鹼為鹵化四烷基銨、氫氧化四烷基銨、胍、脒、氫氧化物、烷氧化物、矽酸鹽、鹼金屬磷酸鹽、氧化物、三級胺、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬重碳酸鹽、鹼金屬氫磷酸鹽、膦或羧酸之鹼金屬鹽。在一些具體實施例中，Michael加成觸媒為四甲基胍、1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯、1,5-二氮雙環并(4.3.0)壬-5-烯、1,4-

二氮雙環并(2.2.2)辛烷、第三-丁基氫氧化銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、磷酸三鉀、矽酸鈉、氧化鈣、三乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、磷酸氫鉀、三苯膦、三乙膦、醋酸鉀或丙烯酸鉀。在一些具體實施例中，鹼為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或碳酸鉀。在一些具體實施例中，鹼為DBU。在一些具體實施例中，鹼係以催化量存在。在一些具體實施例中，鹼之量為約0.1至約5當量或約0.5至約3當量。在一些具體實施例中，反應係在約10至約24小時內完成。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括將式Ia化合物，在足以提供包含式III化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之去除保護條件下處理：



III

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

適當P_1基團與去除保護方法包括但不限於前文所述者。

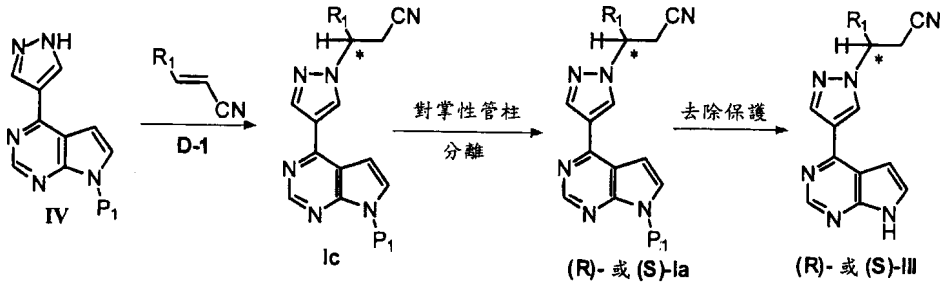
在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

IV. 式Ia之外消旋物之對掌性富含及式Ia之不想要對

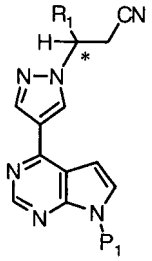
掌異構物之消旋作用

式Ia之外消旋物可藉由下文圖式6中之Michael加成方法形成。因此，可使式IV化合物與式D-1丙烯腈反應，以形成式Ia外消旋物。然後，式Ia之外消旋物可藉對掌性管柱層析分離，而得包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物。接著，可移除保護基，以產生式III化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物。

圖式6



因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



Ia

其包括使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

在一些具體實施例中，對掌性層析單元為裝有以對掌固定相填充之對掌性管柱之製備型高性能液相層析法(HPLC)系統。在一些具體實施例中，對掌性管柱為Chiralpak® IA。在一些具體實施例中，對掌性管柱為ChiralCel® OD-H。在一些具體實施例中，層析單元為裝有一組八個管柱之模擬移動床(SMB)層析單元，各以對掌固定相填充。在一些具體實施例中，對掌固定相為纖維素改質之對掌固定相(CSP, Chiral技術)。在一些具體實施例中，流動相包含乙醇與己烷。在一些具體實施例中，流動相包含約1:9比例之乙醇對己烷體積比。在一些具體實施例中，流動相包含約15%乙醇與約85%己烷體積比。在一些具體實施例中，流動相包含乙醇與己烷，其中乙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含異丙醇與己烷，其中異丙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。在一些具體實施例中，層析單元係被保持在室溫下。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約1毫升至每分鐘約20毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約1毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，流動相係在每分鐘約18毫升之流率下通過。在一些具體實施例中，溶離劑係藉由紫外光(UV)光譜學監測。在一些具體實施例中，溶離劑係藉由紫外線光譜學，在約220毫微米下監測。收集含有對掌異構上富含組合物之溶離劑部份可藉由UV光譜學，藉由偵

測所要對掌異構物之溶離而測得。組合物之%ee(對掌異構物過量)之測定可接著藉由分析對掌性HPLC而測得。

在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約10%，約20%，約30%，約40%，約50%，約60%，約70%，約80%，約90%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%，約99.1%，約99.2%，約99.3%，約99.4%，約99.5%，約99.6%，約99.7%，約99.8%，約99.9%或約99.99%。

在一些具體實施例中，對掌性層析係使用裝有以對掌固定相填充之層析柱之製備型高性能液相層析法(HPLC)系統進行。在一些具體實施例中，管柱係以由經固定於矽膠上之溶膠澱粉參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)所製成之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralpak® IA"取得)。在一些具體實施例中，管柱係以由經塗覆於矽膠上之纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)所製成之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralcel® OD"取得)。在一些具體實施例中，層析方法為連續層析方法，譬如模擬移動床(SMB)層析或Varicol方法，使用裝有一組3至12個管柱之單元，較佳為5至10個，最佳為5至8個，各管柱填充相同對掌固定相。在一些具體實施例中，管柱係以由經固定於矽膠上之溶膠澱粉參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)所製成之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralpak® IA"取得)。在一些具體實施例中，管柱係以由經塗覆於矽膠上之纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)所製成之對掌固定相填充(可自Daicel以"Chiralcel® OD"取得)。在一些具體實施例中，對掌固定相為以4-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)

四氫菲塗覆之矽膠為基礎之固定相(可自Regis技術以"(S,S) Whelk-O® 1"取得)。在一些具體實施例中，流動相包含乙醇與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，乙醇係以約10%至約100%體積比，約10%至約25%體積比，或約15%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含異丙醇與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，異丙醇係以約10%至約25%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含甲基-第三-丁基醚與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，甲基-第三-丁基醚係以約10%至約100%體積比，約50%至約100%體積比，或約90%至約100%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含醋酸乙酯與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，醋酸乙酯係以約10%至約100%體積比，約50%至約100%體積比，或約75%體積比之量存在。在一些具體實施例中，流動相包含四氫呋喃與己烷。在一些具體實施例中，己烷係被庚烷、正-庚烷、環己烷或甲基環己烷置換。在一些具體實施例中，四氫呋喃係以約10%至約100%體積比，約10%至約50%體積比，或約25%體積比之量存在。在一些具體實施例中，層析單元係在約5℃至約50℃之溫度下，在約10℃至約30℃下，或在約25℃下，或於環境溫度下操作。

在一些具體實施例中，所採用之層析方法為分批製備型層析法、超臨界流體層析法(SFC)、環噴射方法、連續多層柱層析方法、模擬移動床法、Varicol™方法或PowerFeed方法。

在一些具體實施例中，對掌固定相包含交互作用劑，其係為對掌異構上富含之解析劑，其係藉由例如化學上結合，或藉由降低可溶性，經由交聯作用，而被固定至惰性載體材料。適當惰性載體材料可為巨孔性，例如交聯聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸酯、氧化鋁、矽藻石(矽藻土)、石英、高嶺土、氧化鎂、二氧化鈦或矽膠。在一些具體實施例中，惰性載體材料為矽膠。

在一些具體實施例中，對掌固定相為多醣之溶膠澱粉或纖維素種類之一個成員，其係選自纖維素胺基甲酸苯酯衍生物，譬如纖維素參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel化學工業公司(Daicel)以"Chiralcel® OD"或"Chiralpak® IB"取得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至纖維素主鏈)；纖維素三苯甲酸酯衍生物，譬如纖維素三4-甲基苯甲酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OJ"取得)；纖維素三桂皮酸酯(可自Daicel以"Chiralcel® OK"取得)；溶膠澱粉苯基與苄基胺基甲酸酯衍生物，譬如溶膠澱粉參[(S)-α-甲基苄基胺基甲酸酯](可自Daicel以"Chiralpak® AS"取得)；溶膠澱粉參(3,5-二甲基苯基)胺基甲酸酯(可自Daicel以"Chiralpak® AD"或"Chiralpak® IA"取得，其中胺基甲酸酯衍生物係被結合至澱粉主鏈)；溶膠澱粉3,4-取代之胺基甲酸苯酯或溶膠澱粉4-取代之胺基甲酸苯酯；及溶膠澱粉三桂皮酸酯。在一些具體實施例中，對掌固定

相包括Chiralpak® IA或Chiralpak AD。在一些具體實施例中，對掌固定相包括Chiralcel® OD。在一些具體實施例中，對掌固定相為Pirkle-相族群之一個成員，譬如苯基甘胺酸之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"苯基甘胺酸"取得；白胺酸之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"白胺酸"取得)；丙酸N-3,5-二硝基苯甲醯基-3-胺基-3-苯基-2-(1,1-二甲基乙基)-酯(可自Regis技術公司以"β-GEM 1"取得)；N-3,5-二硝基苯甲醯基-胺基-2,2-二甲基-4-戊烯基膦酸二甲酯(可自Regis技術公司以"α-BURKE 2"取得)；3-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)-4-苯基-β-內醯胺(可自Regis技術公司以"PIRKLE 1-J"取得)；二苯基乙二胺之3,5-二硝基苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"ULMO"取得)；4-(3,5-二硝基苯甲醯胺基)四氫菲(可自Regis技術公司以"(S,S) Whelk-O® 1"與"(R,R) Whelk-O® 1"或"(S,S) Whelk-O® 2"與"(R,R) Whelk-O® 2"取得)；1,2-二胺基環己烷之3,5-二硝基-苯甲醯基衍生物(可自Regis技術公司以"DACH-DNB取得)。在一些具體實施例中，對掌固定相包括"(S,S) Whelk-O® 1"或"(R,R) Whelk-O® 1。

在一些具體實施例中，對掌固定相之粒子直徑係通常為1至300微米，2至100微米，5至75微米，或10至30微米。

在一些具體實施例中，流動相為非極性、極性質子性或非質子性溶劑或其混合物。在一些具體實施例中，流動相為二氧化碳與極性質子性溶劑之混合物。適當非極性溶劑包括例如烴類，例如正-戊烷、正-己烷、己烷、正-庚烷、庚烷、環己烷及甲基環己烷。適當質子性或非質子性溶劑

包括例如醇類，特別是甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三-丁醇，醚類，例如甲基第三丁基醚，酯類，例如醋酸乙酯，鹵化烴類及乙腈。在一些具體實施例中，非極性溶劑為正-庚烷。在一些具體實施例中，質子性或非質子性溶劑為乙醇、2-丙醇或甲基-第三-丁基醚。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與乙醇之混合物。在一些具體實施例中，乙醇係以約10%至約100%，約10%至約25%，或約15%之量存在於流動相中。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與2-丙醇之混合物。在一些具體實施例中，2-丙醇係以約10%至約100%，約10%至約25%，或約20%之量存在於流動相中。在一些具體實施例中，流動相為庚烷與甲基-第三-丁基醚之混合物。在一些具體實施例中，甲基-第三-丁基醚係以約10%至約100%，約75%至約100%，或約90%至約100%之量存在於流動相中。

在一些具體實施例中，層析係在約0℃至50℃，約10℃至30℃，或約25℃之溫度範圍下進行。

在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係在大於約90%，大於約98%，或大於約99.0%之對掌異構純度下回收。在一些具體實施例中，係回收所要之對掌異構物，具有大於約70%，大於約90%，或大於約95%之產率。

在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係在每天每千克固定相大於約0.1公斤、0.4公斤或0.8公斤純對掌異構物之速率通過量下製成。

在一些具體實施例中，已分離之對掌異構物係於減壓下

蒸發之後，以濃縮油回收。

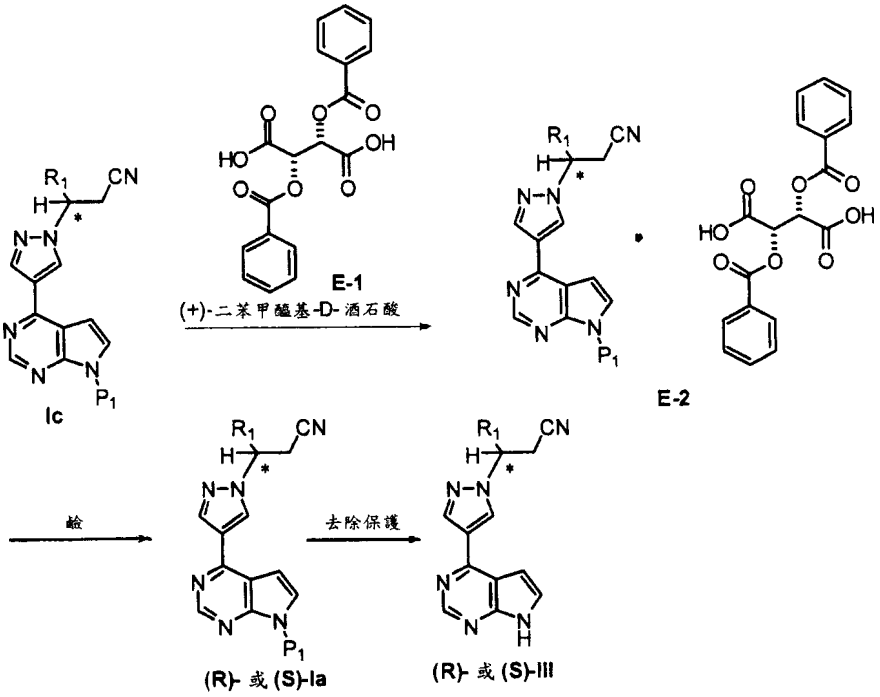
在一些具體實施例中，於對掌性層析方法中所使用之流動相係被回收再用。

在一些具體實施例中，不想要之對掌異構物係被外消旋化，且再使用作為關於對掌性分離之外消旋進料。

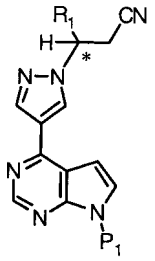
在一些具體實施例中，所要之對掌異構物係以至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%產率回收，或較佳為大於90%或95%產率。

或者，可使式Ia之外消旋物與對掌性酸(E-1)反應，譬如(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸，以形成對掌性鹽(E-2)(圖式7)。在結晶化作用、過濾及以鹼處理之後，係製成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物。然後，可移除保護基，以產生式III化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物。

圖式7



因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



Ia

其包括：

(a) 使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物，與對掌性酸，於溶劑存在下反應，以形成式Ia化合物之鹽；

(b) 分離組合物，其包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之對掌性鹽；及

(c) 將對掌性鹽以鹼處理，以形成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

可使用任何可用於對掌性解析之對掌性酸。在一些具體實施例中，對掌性酸係選自苯乙醇酸、2-氯基苯乙醇酸、樟腦磺酸、酒石酸、乳酸、蘋果酸、3-溴樟腦-8-磺酸、3-溴樟腦-10-磺酸、10-樟腦磺酸、二苯甲醯基酒石酸、二-對-甲苯甲醯基酒石酸、2-胺基-7,7-二甲基雙環[2,2,1]庚-1-甲二磺酸及2-丙烯醯胺-7,7-二甲基雙環并[2,2,1]庚-1-甲二磺酸之光

學活性形式。在一些具體實施例中，對掌性酸為(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸。

在一些具體實施例中，溶劑包括乙腈、四氫呋喃、丙酮或其組合。在一些具體實施例中，溶劑為約90:15:15比例體積比之乙腈、四氫呋喃及丙酮(15.0毫升，0.204莫耳)。

在一些具體實施例中，對掌異構物過量係等於或大於約10%，約20%，約30%，約40%，約50%，約60%，約70%，約80%，約90%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%，約99.1%，約99.2%，約99.3%，約99.4%，約99.5%，約99.6%，約99.7%，約99.8%，約99.9%或約99.99%。

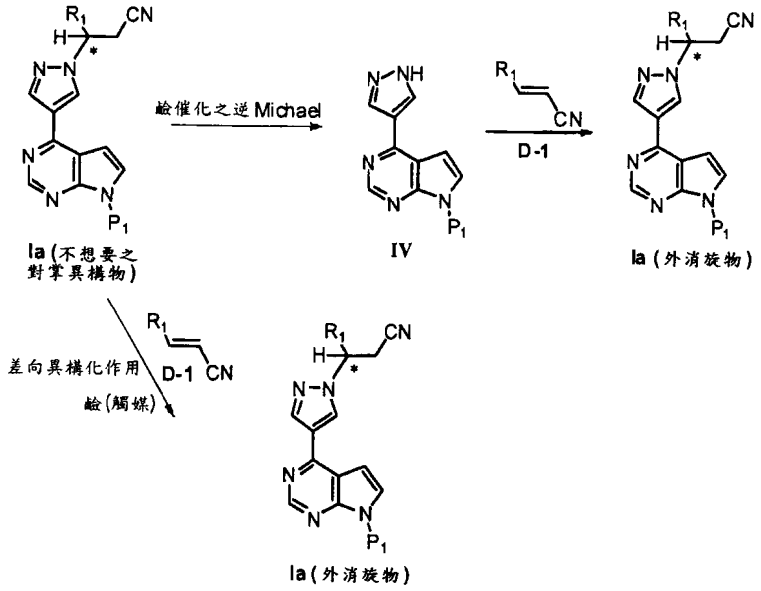
在一些具體實施例中，分離係涉及冷卻溶劑，以使對掌性鹽沉澱。在一些具體實施例中，分離係涉及添加第二種溶劑，以使對掌性鹽沉澱。在一些具體實施例中，分離包括過濾溶劑，以回收對掌性鹽。在一些具體實施例中，溶劑包括乙腈、四氫呋喃、丙酮或其組合。在一些具體實施例中，反應係在約室溫至約60℃之溫度下進行。

適用於製備對掌性鹽之自由態鹼之任何鹼可被使用於此方法中。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物。在一些具體實施例中，鹼為氫氧化鈉。在一些具體實施例中，處理包括添加鹼之水溶液至對掌性鹽之溶液中，接著自該水溶液分離該溶液。在一些具體實施例中，此方法進一步包括移除溶劑。

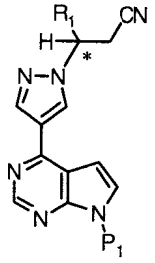
除了關於前文所述對掌性富含之方法以外，式Ia化合物

之不想要對掌異構物可藉由鹼催化之逆Michael加成而被轉化成外消旋物質，以形成式IV化合物，接著為與式D-1丙烯腈之反應，以產生式Ia之外消旋Michael加成物，如圖式8中所示。或者，式Ia之不想要對掌異構物可於式D-1之Michael接受劑存在下進行差向立體異構化，而得式Ia之外消旋物，如圖式8中所示。然後，可藉由前文所述之對掌性管柱分離與對掌性鹽方法使外消旋物解析，而得所要之對掌異構物。

圖式8



因此，本發明係提供一種製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：

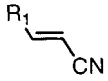


Ia

其包括：

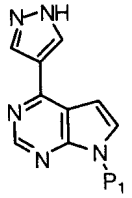
a) 將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對

掌異構物之組合物，以式D-1化合物



D-1

於第一種鹼存在下，在足以形成式IV化合物之條件下處理：



IV

與

(b) 使式IV化合物與式D-1化合物，於第二種鹼存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

P_1為保護基；且

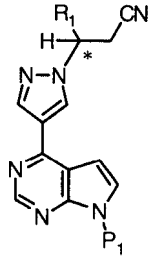
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

在一些具體實施例中，第一種鹼為鹼金屬或鹼土金屬鹼。在一些具體實施例中，第一種鹼為鹼金屬或鹼土金屬鹼烷氧化物、氫氧化物或碳酸鹽。在一些具體實施例中，第一種鹼為鹼金屬或鹼土碳酸鹽。在一些具體實施例中，第一種鹼為鹼土碳酸鹽。在一些具體實施例中，第一種鹼為碳酸銫。在一些具體實施例中，第一種鹼為鹼金屬第三-丁氧化物。在一些具體實施例中，第一種鹼為第三-丁醇鉀。

在一些具體實施例中，第二個步驟係於有機溶劑中，在室溫下，於催化量之第二種鹼存在下進行。第二種鹼可為

關於氮-Michael反應之適當溶劑或第二種鹼。在一些具體實施例中，溶劑為乙腈或二甲基甲醯胺(DMF)。在一些具體實施例中，第二種鹼為鹵化四烷基銨、氫氧化四烷基銨、胍、脒、氫氧化物、烷氧化物、矽酸鹽、鹼金屬磷酸鹽、氧化物、三級胺、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬重碳酸鹽、鹼金屬氫磷酸鹽、膦或羧酸之鹼金屬鹽。在一些具體實施例中，鹼為四甲基胍、1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯、1,5-二氮雙環并(4.3.0)壬-5-烯、1,4-二氮雙環并(2.2.2)辛烷、第三-丁基氫氧化銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、磷酸三鉀、矽酸鈉、氧化鈣、三乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、磷酸氫鉀、三苯膦、三乙膦、醋酸鉀或丙烯酸鉀。在一些具體實施例中，第二種鹼為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或碳酸鉀。在一些具體實施例中，第二種鹼為DBU。在一些具體實施例中，鹼係以催化量存在。在一些具體實施例中，第二種鹼之量為約0.1至約5當量，或約0.5至約3當量，或約0.1至約0.5當量。在一些具體實施例中，反應係在約1至約3小時內完成。

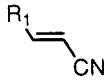
或者，本發明進一步提供一種製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：



Ia

其包括將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對

掌異構物之組合物，以式D-1化合物：



D-1

於鹼存在下，在足以形成式Ia化合物之外消旋物之條件下處理；

其中：

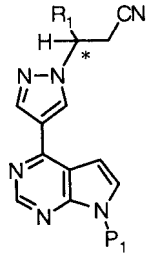
*表示對掌性碳；

P_1為保護基；且

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

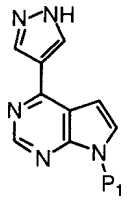
在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬或鹼土金屬鹼。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬或鹼土金屬鹼烷氧化物、氫氧化物或碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬或鹼土碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為鹼土碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為碳酸銫。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬第三-丁氧化物。在一些具體實施例中，鹼為第三-丁醇鉀。

式Ia化合物之外消旋物：



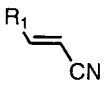
Ia

可藉由一種方法製成，其包括將式IV化合物：



IV

以式D-1化合物：



D-1

在足以形成式Ia化合物之外消旋物之條件下處理；

其中：

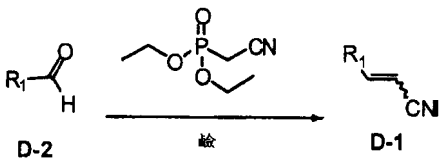
*表示對掌性碳；

P_1為保護基；且

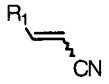
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

式D-1 3-取代之丙烯醯基腈類係按圖式9中所示製成。式D-2醛，譬如環戊烷羧甲醛或環丙烷羧甲醛，以具有式$-CH_2CN$偶極體(譬如氰基甲基膦酸二乙酯)之Wittig型試劑之烯化作用，係在有機溶劑中，譬如THF，於鹼之影響下，譬如第三-丁醇鉀，在約0至約5℃下進行。在一些具體實施例中，所形成之式D-1 3-取代之丙烯醯基腈類可藉真空蒸餾純化。

圖式9



因此，在一些具體實施例中，式D-1化合物：



D-1

係藉由一種方法製成，其包括使式D-2化合物：



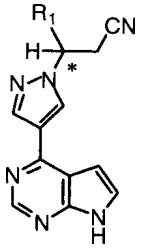
D-2

與具有式-CH_2CN偶極體之Wittig型試劑，於鹼存在下反應；其中R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

於本文中使用之"Wittig型試劑"一詞，係指如此項技藝中所述之Wittig反應、Wadsworth-Emmons反應及Horner-Wittig反應中所使用之試劑(參閱，例如Carey與Sundberg, 高等有機化學，部份B：反應與合成，第4版，Kluwer Academic/Plenum出版社：New York, 第111-119頁(2001)；與March, 高等有機化學：反應、機制及結構，第3版，John Wiley & Sons：New York, 第845-855頁(1985)，其每一件係以其全文併於本文供參考)。含有氰基甲基或氰基甲基偶極體基團之舉例Wittig型試劑，包括但不限於通式$(R'O)_2P(=O)$-L-R^1、$R''_3P(+)$-L(-)-R^1、$R''_3P(+)$-L-R^1X；$R''_2P(=O)$-L-R^1及$(R'N)_2P(=O)$-L-R^1之化合物，其中R'為C_{1-6}烷氧基或視情況經取代之苯基；R"為視情況經取代之苯基；L為-CH_2-或-CH-；且R^1為氰基；及X為陰離子(例如鹵基陰離子，譬如氯根)。在一些具體實施例中，Wittig型試劑為氰甲基磷酸二乙酯。在一些具體實施例中，為式D-2化合物與Wittig型試劑，於鹼存在下之反應。在一些具體實施例中，鹼為強鹼。在一些具體實施例中，鹼為第三-丁醇鉀、第三-丁醇鈉、氫化鈉、乙醇鈉、氫氧化鈉、碳酸鉀或

碳酸鈉。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬烷氧化物。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬第三-丁氧化物。在一些具體實施例中，鹼為第三-丁醇鉀。在一些具體實施例中，式D-2醛以Wittig型試劑之烯化作用係在有機溶劑中，譬如THF，於鹼之影響下，譬如第三-丁醇鉀，在約0至約5℃之溫度下進行。在一些具體實施例中，關於式D-2化合物，鹼係以約1至約1.2當量，或約1.05至約1.1當量存在。在一些具體實施例中，關於式D-2化合物，Wittig型試劑係以約1至約1.2當量或約1.05至約1.1當量存在。在一些具體實施例中，Wittig型試劑為氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻。

在其他具體實施例中，此方法進一步包括使式Ia化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III 。

適當P_1基團與去除保護方法包括但不限於前文所述者。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成式III化合物之磷酸鹽。

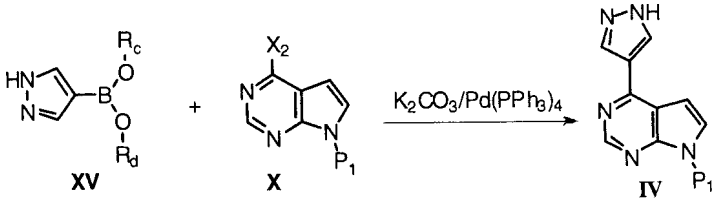
V. 達成中間化合物之途徑

i) 達成式IV中間化合物之較高產率途徑

式IV化合物在關於前文所述式III化合物之不同合成途徑中，為重要中間物。此等化合物通常係藉由Suzuki偶合方法形成。經保護之式X 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物與未經保護

之式XV吡唑硼酸酯衍生物，使用鈀觸媒之Suzuki偶合，會造成較低產率(圖式10)。不希望被任何特定理論所束縛，咸認較低產率係由於Suzuki偶合反應中之未經保護胺官能基之干擾所造成。

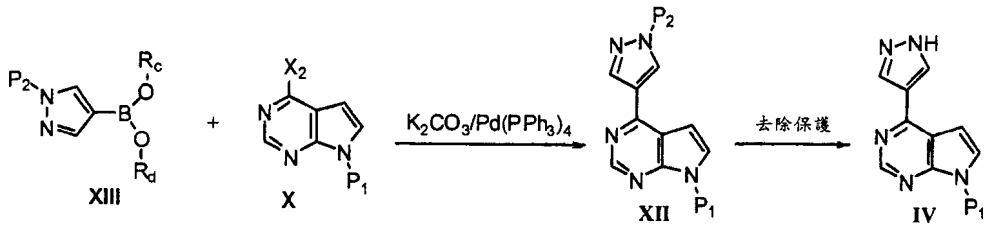
圖式10



因此，一種製備式IV化合物之新穎方法係涉及利用經保護之式XIII吡唑硼酸酯衍生物而展開(圖式11)。因此，可產生式XIII化合物，然後，與經保護之式X 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物反應，以形成式XII化合物，接著去除保護，而得式IV化合物。在一些具體實施例中，式XIII化合物可經由吡唑硼酸品吶可酯之當場保護而形成。例如，當P_2為1-(乙氧基)乙基時，吡唑-4-基硼酸品吶可酯可當場與乙烯基醚反應，以產生經保護之式XIII化合物。然後，在經保護之式XIII吡唑硼酸品吶可酯與式X化合物間之Suzuki偶合反應係平穩地在典型Suzuki反應條件下進行，於式XII之相應偶合中間物之酸性處理之後，以較高產率產生式IV化合物。

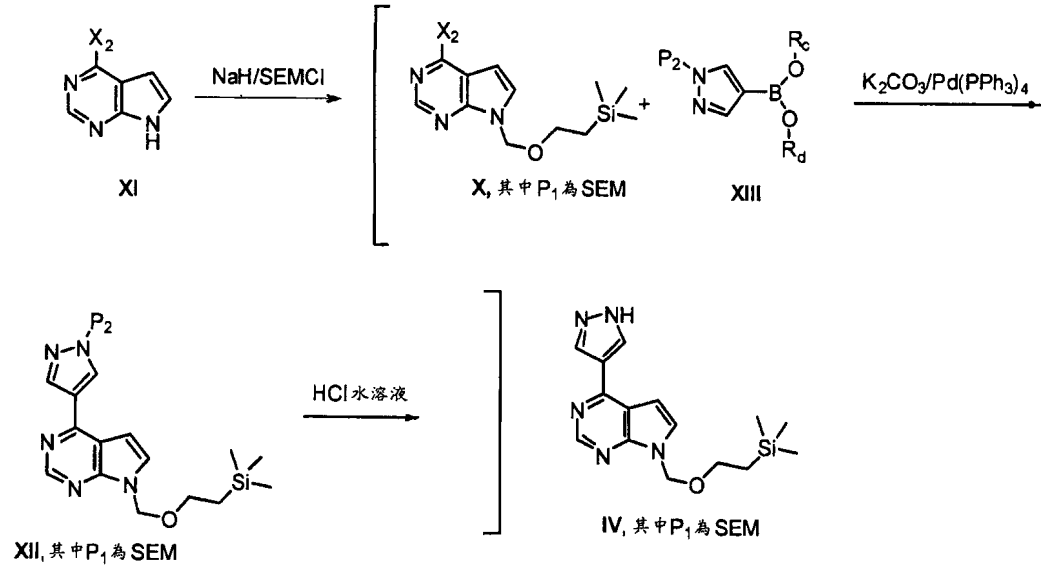
在其他具體實施例中，式XIII化合物為經單離且充分特徵鑒定之化合物。例如，利用經單離、充分特徵鑒定之式XIII化合物，其中P_2為1-(乙氧基)乙基，且硼酸酯部份基團為品吶可基團，係獲得式XII產物，及接著為式IV化合物，呈較佳產率與純度。

圖式11

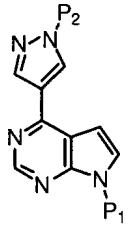


在其他具體實施例中，式X化合物可當場產生自式XI化合物，隨後與式XIII化合物反應。其係排除在大規模生產期間必須單離及純化式X化合物之必要性。例如，當P_1為SEM時，可使式XI化合物與氫化鈉及SEM氯化物反應，以當場產生式X化合物(圖式12)。

圖式12

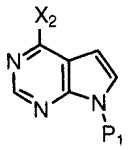


因此，本發明係提供一種製備式XII化合物之方法：



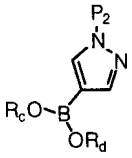
XII

其包括使式X化合物：



X

與式XIII化合物：



XIII

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下反應，以形成式XII化合物；

其中：

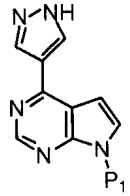
X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

P_1與P_2係各獨立為保護基；

R_c與R_d係各獨立為H或C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括一種關於製備式IV化合物之方法：



IV

其包括使式XII化合物在去除保護條件下反應，以產生式IV化合物；

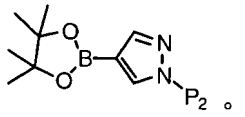
其中：

P_1與P_2係各獨立為保護基；且

R_c與R_d係各獨立為H或C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

在一些具體實施例中，式XIII化合物為：



在一些具體實施例中，X_2為氯基、溴基或碘基。在一些具體實施例中，X_2為氯基。

Suzuki偶合反應可使用多種鈀(0)與鈀(II)觸媒引發，且在此項技藝中已知之條件下進行(參閱，例如Miyaura與Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483，其係據此以其全文併於本文)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為$Pd(PPh_3)_4$與$Pd(dppf)_2Cl_2$。

在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三苯膦)鈀(0)或肆(三(鄰-甲苯基)膦)鈀(0)。在一些具體實施例中，鈀觸媒為肆(三苯膦)鈀(0)。

在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約1×10^{-4}至約0.1當量。在一些具體實施例中，鈀觸媒裝填量為約0.0010至約0.0015當量。在一些具體實施例中，式X化合物對式XIII化合物之化學計量比為約1:1.05至約1:1.35。

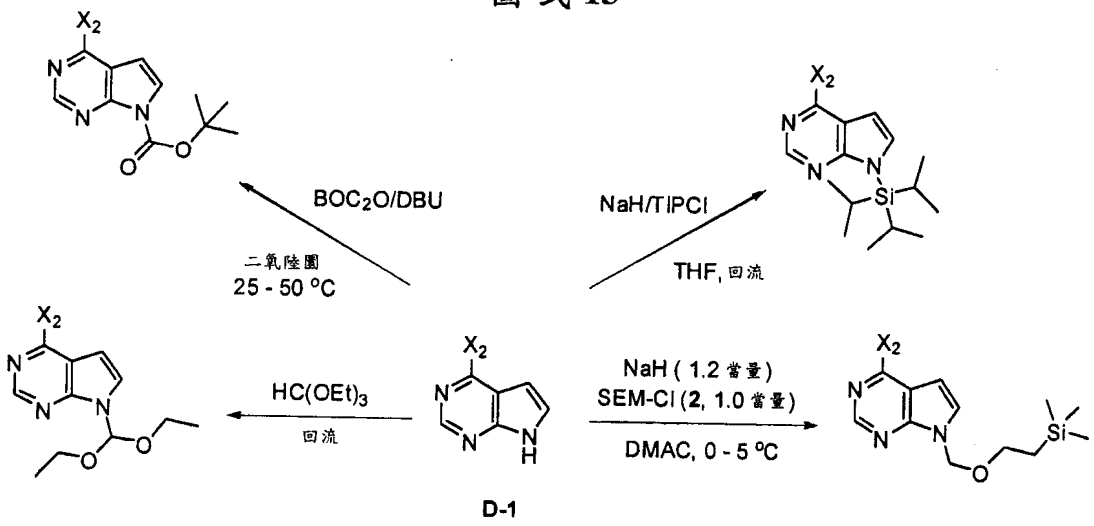
在一些具體實施例中，溶劑包括水與有機溶劑。在一些具體實施例中，有機溶劑為1,4-二氧陸圜、1-丁醇、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、2-丙醇、甲苯或乙醇或其組合。在一些具體實施例中，有機溶劑包括DME。在一些具體實施例中，有機溶劑包括DMF。在一些具體實施例中，鹼為無機鹼。

在一些具體實施例中，鹼為有機鹼。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬碳酸鹽。在一些具體實施例中，鹼為碳酸鉀(K_2CO_3)。在一些具體實施例中，係使用二至五當量之鹼(例如K_2CO_3)。

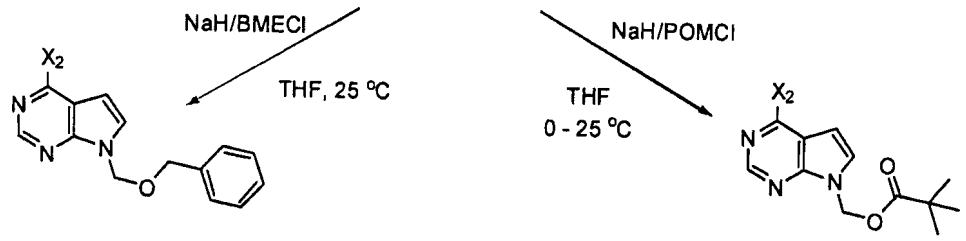
在一些具體實施例中，Suzuki偶合反應係在約80至約100℃之溫度下進行。在一些具體實施例中，反應係進行二至十二小時。在一些具體實施例中，式XII化合物可視情況單離自Suzuki偶合反應混合物之水溶液處理，或直接地使用。

在一些具體實施例中，X之化合物係選自圖式13中者，且可自如所示之式XI化合物開始形成。在一些具體實施例中，X_2為氯基。在一些具體實施例中，式X化合物係被單離或當場產生，作為起始物質，以供隨後Suzuki反應用，具有或未具有進一步純化。在一些具體實施例中，P_1保護基為前文所列示者之一。

圖式13



D-1



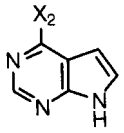
適當P_2保護基包括但不限於Wuts與Greene, 有機合成之保護基, 第4版, John Wiley & Sons: New Jersey, 第696-887頁(且特別是第872-887頁) (2007)中所記述關於胺類之保護基，其係以全文併於本文供參考。在一些具體實施例中，P_2為保護基，其可在不會置換P_1保護基之條件下被選擇性地移除。在一些具體實施例中，P_2為保護基，其可在酸性條件下，於室溫下，在約15℃至約40℃之溫度下，或在約15℃至約30℃之溫度下被移除。在一些具體實施例中，P_2為在室溫酸性條件下被去除保護之基團。在一些具體實施例中，P_2為1-(乙氧基)乙基、三(C_{1-6}烷基)矽烷基(例如第三-丁基二甲基矽烷基或三異丙基矽烷基)、對-甲氧基苄基(PMB)、三苯甲基(Tr)、二苯甲基、羥甲基、甲氧基甲基(MOM)、二乙氧基甲基或第三-丁基二甲基矽烷基甲基。在一些具體實施例中

，P_2為1-(乙氧基)乙基。

式XII化合物之處理以移除P_2基團可藉此項技藝中關於移除胺類之特定保護基所已知之方法達成，譬如在Wuts與Greene, 有機合成之保護基, 第4版, John Wiley & Sons：New Jersey, 第696-887頁(且特別是第872-887頁) (2007)中者，其係以全文併於本文供參考。在一些具體實施例中，處理係包括將式XII化合物，在酸性條件(例如鹽酸或三氟醋酸)下，於室溫下，在約15℃至約40℃之溫度下，或在約15℃至約30℃之溫度下處理。在一些具體實施例中，處理係包括將式XII化合物，以約1N至約5N鹽酸之水溶液，在約10℃至約30℃之溫度下處理。

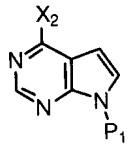
適當P_1基團包括但不限於前文所述者。

式X化合物可經由保護式XI化合物而形成。因此，在一些具體實施例中，關於製備式X化合物之方法係包括處理式XI化合物：



XI

以添加保護基，以形成式X化合物



X

其中：

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯

基或溴基；且

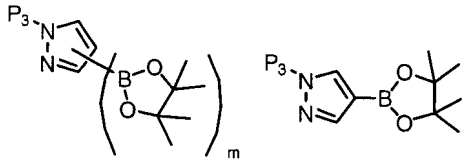
P_1為保護基。

在一些具體實施例中，式XI化合物可在以親電子劑，譬如三甲基醋酸氯基甲酯(POM-Cl)或氯化三甲基矽烷基乙氧基甲烷(SEM-Cl)處理之前，以鹼，較佳以氫化鈉(NaH)，在有機溶劑中，譬如THF、1,4-二氧陸圜、1,2-二甲氧基乙烷(DME)或N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)，於低溫下，較佳係於約0至約5℃之溫度下去質子化，以添加保護基P_1。經保護之化合物X係被單離或當場產生，作為起始物質，以供隨後Suzuki反應用，具有或未具有進一步純化。

在本文中所述之其他方法中，當適當時，可使用製自本文中所述方法之中間物。

ii. 式C-9硼酸品吶可酯之製備

本發明進一步提供製備式XVI吡唑硼酸品吶可酯之方法，其可被使用於本文所述之方法中。式XVI化合物之特定子集為式XIIIa 4-取代之吡唑硼酸酯衍生物，其可用以取代上文式XIII化合物。



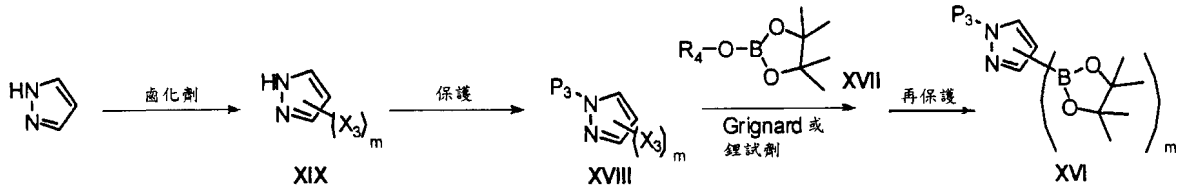
XVI

XIIIa

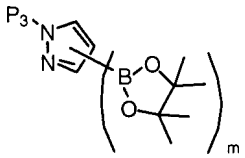
XVI化合物可藉由圖式14中所示之方法製成。首先，使吡唑與鹵化劑反應，而得式XIX單鹵基或二鹵基吡唑(其中X_3為碘基或溴基，且m為1或2)。接著，保護式XIX化合物，而得經保護之式XVIII單鹵基或二鹵基吡唑。然後，可將式

XVIII化合物以烷基Grignard或烷基鋰試劑處理，接著以式XVII 2-烷氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜試劑處理，以形成所要之式XVI硼酸品吶可酯。在一些具體實施例中，P_3保護基為對Grignard之水溶液處理或鋰反應為安定者(例如，其中P_3為1-(乙氧基)乙基)。在其他情況中，P_3為對Grignard之水溶液處理或烷基鋰反應為不安定之保護基。於此情況中，將需要另一個保護步驟，以添加保護基P_3。在一些具體實施例中，P_3係選自前文關於P_2所列示之基團，以易於操作。

圖式14



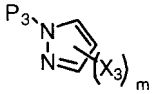
因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備式XVI化合物之方法：



XVI

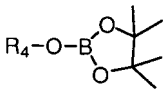
其包括：

(a) 使式XVIII化合物



XVIII

與約1或更多當量之C_{1-6}烷基Grignard試劑或C_{1-6}烷基鋰試劑反應，接著以約1或更多當量之式XVII化合物處理：



XVII

與

(b) 視情況，再保護步驟(a)之產物，而得式XVI化合物；其中：

P_3為保護基；

X_3為鹵素；

R_4為C_{1-6}烷基；且

m為選自1與2之整數。

在一些具體實施例中，式XVIII化合物與Grignard或鋰試劑之比例為約1:1至約1:2.0，約1:1至約1:1.8，或約1:1至約1.2。典型上，此反應係在非質子性有機溶劑中進行。在一些具體實施例中，溶劑為四氫呋喃。在一些具體實施例中，式XVIII化合物對式XVII化合物之比例為約1:1至約1:5，約1:1至約1:3，或約1:1.5至約1:2.5。

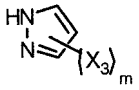
在一些具體實施例中，Grignard試劑係被使用於步驟(a)中，且溫度為-30℃至約室溫，約-30至約0℃，或約-25至約-5℃。在一些具體實施例中，鋰試劑係被使用於步驟(a)中，且溫度為約-80℃至約-60℃，或約-78℃。

在一些具體實施例中，Grignard試劑為異丙基溴化鎂或其加成物。

在一些具體實施例中，R_4為C_{1-4}烷基。在一些具體實施例中，R_4為C_{1-3}烷基。在一些具體實施例中，R_4為甲基或異丙基。在一些具體實施例中，X_3為碘基或溴基。在一些

具體實施例中，m為2。在一些具體實施例中，m為1。

式XVIII化合物在一些情況中可為已知(參閱，例如Abe等人，*Heterocycles*, **2005**, *66*, 229-240；Korolev等人，*Tet. Lett.* **2005**, *46*, 5751-5754；Vasilevsky, *Heterocycles*, **2003**, *60(4)*, 879-886；及WO 2008/082198，其每一件均以其全文併於本文供參考)。在其他具體實施例中，此程序進一步包括一種製備式XVIII化合物之方法，其包括保護式XIX化合物：



XIX

其中：

P_3為保護基；

X_3為鹵素；且

m為選自1與2之整數。

式XIX經二取代與單取代化合物在一些情況中可為已知(參閱，例如WO 2007/043677；Vasilevsky, *Heterocycles*, **2003**, *60(4)*, 879-886；WO 2008/013925；及Huttel等人，*Ann.* **1959**, *625*, 55，其每一件均以其全文併於本文供參考)。在一些具體實施例中，此程序進一步包括一種製備式XIX化合物之方法，其包括使1H-吡唑與鹵化劑反應；

其中：

X_3為鹵素；且

m為選自1與2之整數。

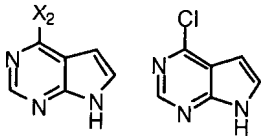
在一些具體實施例中，X_3為碘基或溴基。在一些具體實施例中，鹵化劑係選自N-溴基琥珀醯亞胺(NBS)或N-碘基琥

珀醯亞胺，其中X_3為溴基或碘基。

在本文中所述之其他方法中，當適當時，可使用製自本文中所述方法之中間物。

iii. 4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之製備

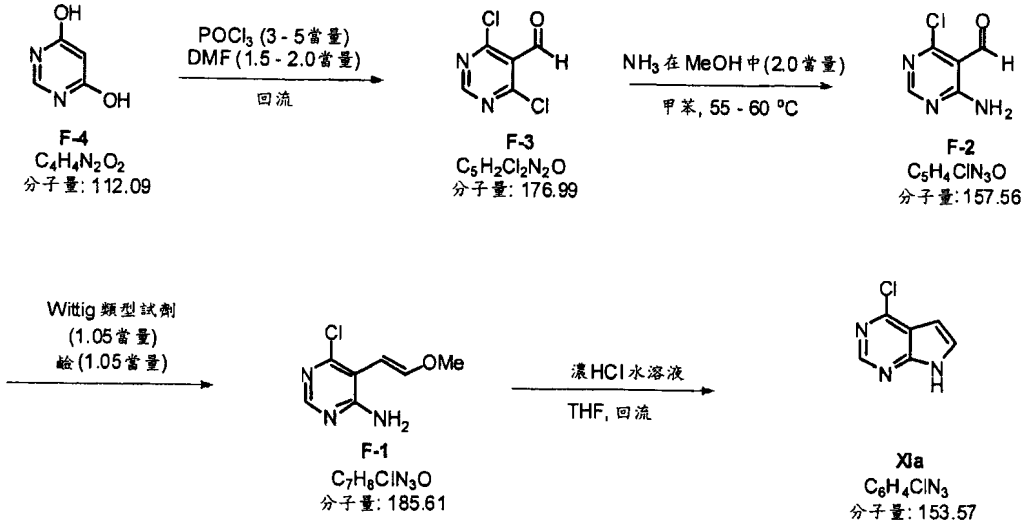
式XI化合物在本文所述之一些合成方法中為有用中間物。於一些具體實施例中，本發明係提供一種製備4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(XIa)之方法，其係為式XI化合物，其中X_2為氯基(圖式15)。



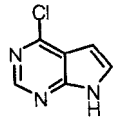
XI　　XIa

4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(XIa)係經由以酸處理式F-1化合物合成而得。式F-1化合物可藉由以具有式CH_2OCH_3偶極體之Wittig試劑處理式F-2化合物合成而得。式F-2化合物可自市購可得之4,6-二羥基嘧啶(化合物F-4)開始形成，藉由Vilsmeier甲醯基化-氯化作用，以形成式F-3化合物，接著為選擇性氨解，以形成式F-2化合物。

圖式15

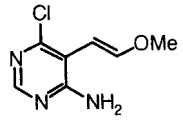


因此，在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備式XIa化合物之方法：



XIa

其包括將式F-1化合物：

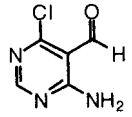


F-1

以酸，在足以形成式D-1化合物之條件下處理。

在一些具體實施例中，酸為強酸。在一些具體實施例中，酸為濃鹽酸水溶液(約18 M)。在一些具體實施例中，此條件包括進行在溶劑中，於回流溫度下之反應。在一些具體實施例中，反應係在約5至約15小時內完成。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括一種製備式F-1化合物之方法，其包括使式F-2化合物：



F-2

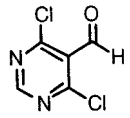
與約1或更多當量之具有式-CH_2OCH_3偶極體之Wittig型試劑，於鹼存在下反應。

於本文中使用之"Wittig型試劑"一詞，係指如此項技藝中所述之Wittig反應、Wadsworth-Emmons反應及Horner-Wittig反應中所使用之試劑(參閱，例如Carey與Sundberg, 高等有機化學，部份B：反應與合成，第4版，Kluwer Academic/Plenum出版

社：New York, 第111-119頁(2001)；與March, 高等有機化學：反應、機制及結構，第3版，John Wiley & Sons：New York, 第845-855頁(1985)，其每一件係以其全文併於本文供參考)。含有氰基甲基或氰基甲基偶極體基團之舉例Wittig型試劑，包括但不限於通式$(R'O)_2P(=O)$-L-R^1、$R''_3P(+)$-L(-)-R^1、$R''_3P(+)$-L-R^1X；$R''_2P(=O)$-L-R^1及$(R'N)_2P(=O)$-L-R^1之化合物，其中R'為C_{1-6}烷氧基或視情況經取代之苯基；R"為視情況經取代之苯基；L為$-CH_2-$或-CH-；且R^1為甲氧基；及X為陰離子(例如鹵基陰離子，譬如氯根)。在一些具體實施例中，Wittig型試劑為甲氧基甲基磷酸二乙酯。在一些具體實施例中，為式F-1化合物與Wittig型試劑，於鹼存在下之反應。在一些具體實施例中，鹼為強鹼。在一些具體實施例中，鹼為第三-丁醇鉀、第三-丁醇鈉、氫化鈉、乙醇鈉、氫氧化鈉、碳酸鉀或碳酸鈉。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬烷氧化物。在一些具體實施例中，鹼為鹼金屬第三-丁氧化物。在一些具體實施例中，鹼為第三-丁醇鉀。在一些具體實施例中，式F-1醛以Wittig型試劑之烯化作用係在有機溶劑中，譬如THF，於鹼之影響下，譬如第三-丁醇鉀，在約0至約5℃之溫度下進行。在一些具體實施例中，關於式F-1化合物，鹼係以約1至約1.2當量或約1.05至約1.1當量存在。在一些具體實施例中，關於式F-1化合物，Wittig型試劑係以約1至約1.2當量或約1.05至約1.1當量存在。在一些具體實施例中，Wittig型試劑為氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括一種製備式F-2

化合物之方法，其包括使式F-3化合物：

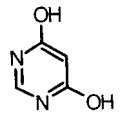


F-3

與約2或更多當量之氨，在溶劑中反應。

在一些具體實施例中，溶劑為甲醇。在一些具體實施例中，關於式F-2化合物，氨係以約二當量存在。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括一種製備式F-3化合物之方法，其包括使式F-4化合物：



F-4

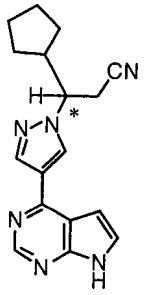
與氯化劑反應。

在一些具體實施例中，氯化劑為氯化磷醯。在一些具體實施例中，關於式F-3化合物，氯化劑係以大約或大於約2當量，大約或大於約3當量，或大約或大於約4當量，或約3至約5當量存在。

在本文中所述之其他方法中，當適當時，可使用製自本文中所述方法之中間物。

特殊具體實施例

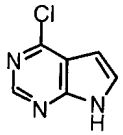
在一些具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之等於或大於90%對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

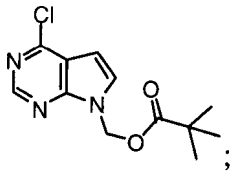
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



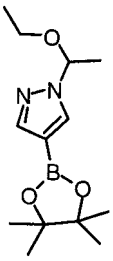
XI'

以氫化鈉與氯化N-三甲基乙醯基氧基甲烷處理，以形成式X'化合物：



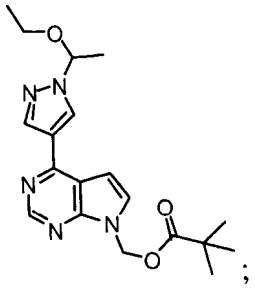
X'

(b) 將式X'化合物以式XIII'化合物：



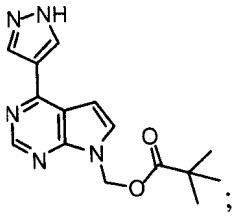
XIII'

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII'化合物：



XII'

(c) 使式XII'化合物在去除保護條件下反應，而得式IV'化合物：



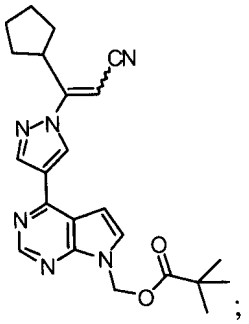
IV'

(d) 使式IV"化合物與式XIV'化合物：



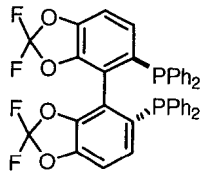
XIV'

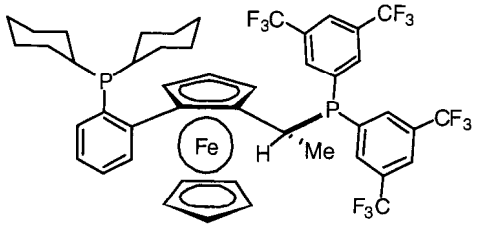
於1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯存在下反應，而得式II'化合物：



II'

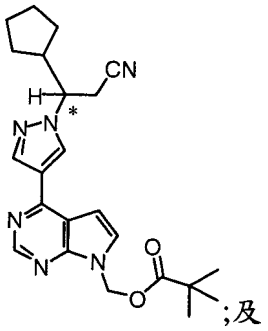
(e) 使式II'化合物與氫氣，於$[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$與選自以下之對掌性膦配位體存在下反應：





，

以形成式I'化合物：



;及

I'

(f) 使式I'化合物在去除保護條件下反應，以形成式III'化合物；

其中*表示對掌性碳。

在步驟(e)之一些具體實施例中：

溶劑為2,2,2-三氟乙醇(TFE)；

氫化觸媒裝填量為約0.005至約0.01莫耳%；

式II化合物對氫化觸媒之比例為約20000/1至約10000/1；

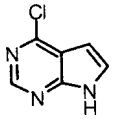
氫壓力為約7至約60巴；

反應係在約室溫至約75℃之溫度下操作；

操作反應，直到式II化合物之轉化成式化合物係大約等於或大於99.5%為止；且

反應係從約10至約25小時。

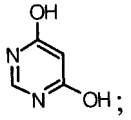
在一些具體實施例中，此方法進一步包括製備式XI'化合物：



XI'

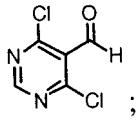
其包括：

(i) 使F-4之化合物：



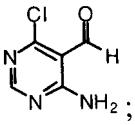
F-4

與約三至約五當量之$POCl_3$，於約一至約二當量之二甲基甲醯胺存在下反應，以形成式F-3化合物：



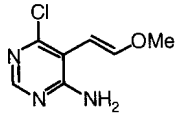
F-3

(ii) 使F-3化合物與約二當量之氨，在甲醇中反應，以形成式F-2化合物：



F-2

(iii) 使式F-2化合物與約1至約1.5當量之式$[Ph_3P^+(CH_2OCH_3)]Cl^-$之Wittig型試劑，其中Ph為苯基，於約1至約1.5當量之第三-丁醇鉀存在下反應，以形成式F-1化合物：



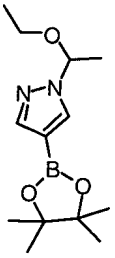
;及

F-1

(iv) 將式F-1化合物，以濃鹽酸水溶液，在四氫呋喃中，

於回流下處理，以形成式XI'化合物。

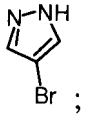
在一些具體實施例中，此方法進一步包括製備式XIII'化合物：



XIII'

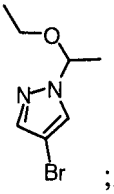
其包括：

(i) 使1H-吡唑與N-溴基琥珀醯亞胺反應，以形成式XIX'化合物；



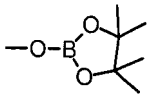
XIX'

(ii) 保護式XIX化合物，以形成式XVIII'化合物：



XVIII'

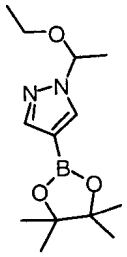
(iii) 使式XVIII'化合物與約一或多當量之異丙基氯化鎂反應，接著以約一或多當量之式XVII'化合物處理：



XVII'

以形成式XIII'化合物。

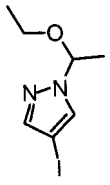
在一些具體實施例中，此方法進一步包括製備式XIII'化合物：



XIII'

其包括：

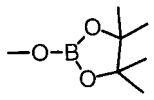
(i) 保護4-碘基-1H-吡唑，以形成式XVIII"化合物：



;與

XVIII"

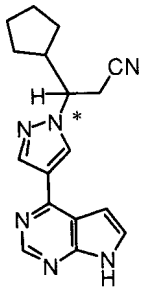
(ii) 使式XVIII"化合物與約一或多當量之異丙基氯化鎂，在四氫呋喃中反應，接著以約一或多當量之式XVII'化合物處理：



XVII'

以形成式XIII'化合物。

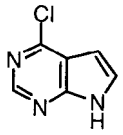
在進一步具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

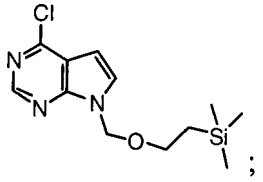
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



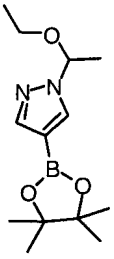
XI'

以氫化鈉與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基處理，以形成式X"化合物：



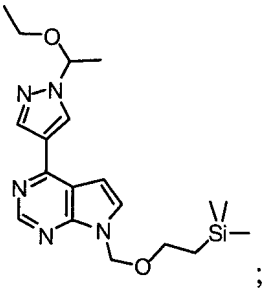
X"

(b) 將式X"化合物以式XIII'化合物：



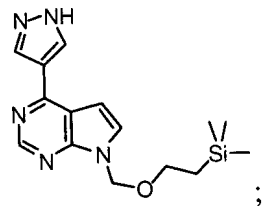
XIII'

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII"化合物：



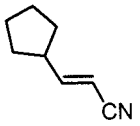
XII"

(c) 使式XII"化合物在去除保護條件下反應，以形成式IV"化合物：



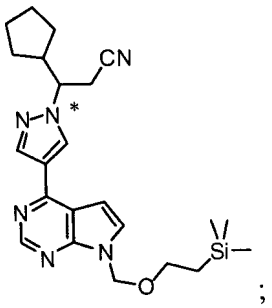
IV”

(d) 使式IV"化合物與式D-1'化合物：



D-1’

在足以形成包含式I"化合物之外消旋物之組合物之條件下反應：



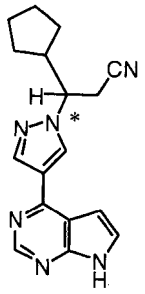
I”

(e) 使包含式I"化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(f) 使式I"化合物與四氟硼酸鋰，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

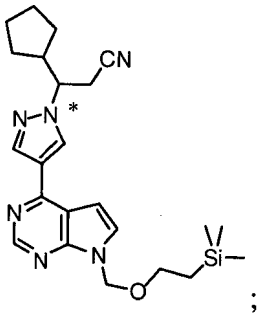
在其他具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

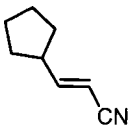
其包括：

(a) 將包含式I"化合物之對掌異構物過量之(S)-對掌異構物之組合物：



I'

以式D-1'化合物：



D-1'

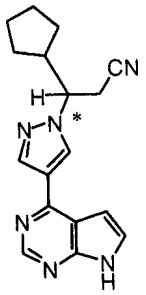
於碳酸銫存在下，在乙腈中，在足以形成式I"化合物之外消旋物之條件下處理；

(b) 使包含式I"化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(c) 使式I"化合物與四氟硼酸鋰，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

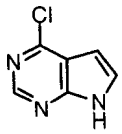
在其他具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

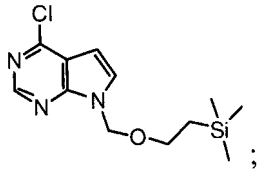
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



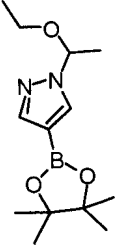
XI'

以氫化鈉與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基處理，以形成式X"化合物：



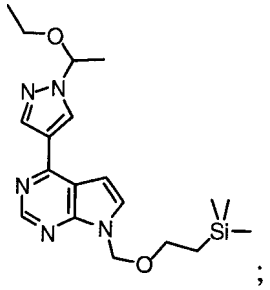
X"

(b) 將該式X"化合物以式XIII'化合物：



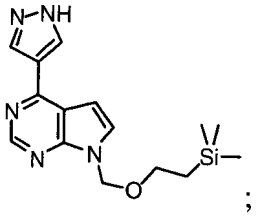
XIII'

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII"化合物：



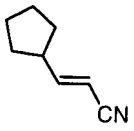
XII"

(c) 使該式XII"化合物在去除保護條件下反應，以形成式IV"化合物：



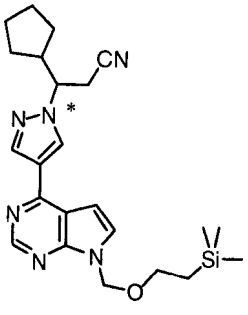
IV"

(d) 使該式IV"化合物與式D-1'化合物：



D-1'

在足以形成包含式I"化合物之外消旋物之組合物之條件下反應：



I"

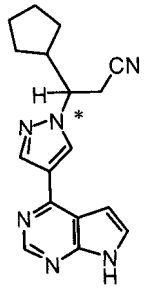
(e) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過

對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含對掌異構物過量之該式I"化合物之(R)-對掌異構物之組合物；及

(f) 使該式I"化合物與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含對掌異構物過量之該式III'化合物之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

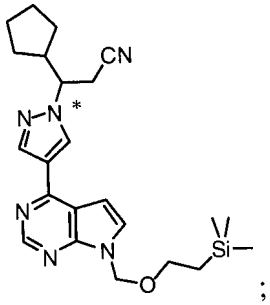
在其他具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

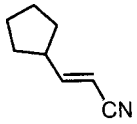
其包括：

(a) 將包含式I"化合物之對掌異構物過量之(S)-對掌異構物之組合物：



I"

以式D-1'化合物：



D-1'

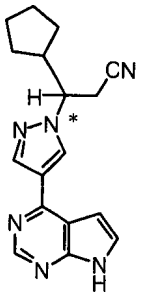
於碳酸銫存在下，在乙腈中，在足以形成式I"化合物之外消旋物之條件下處理；

(b) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含對掌異構物過量之該式I"化合物之(R)-對掌異構物之組合物；及

(c) 使該式I"化合物與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含對掌異構物過量之該式III'化合物之(R)-對掌異構物之組合物；

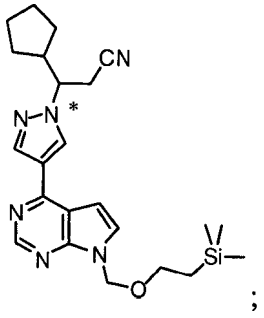
其中*為對掌性碳。

在其他具體實施例中，本發明係提供一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

其包括：使該式I"化合物：



I"

與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以

形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；其中*為對掌性碳。

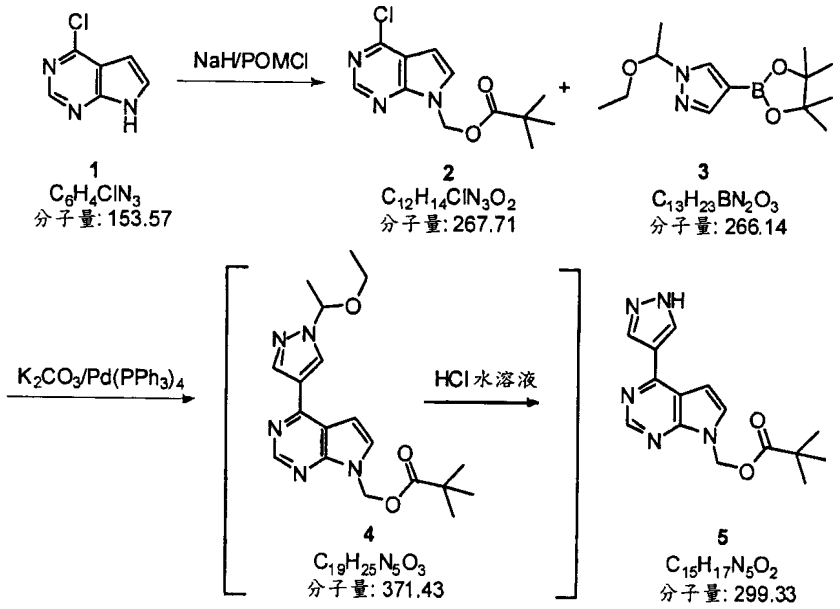
在其他具體實施例中，本發明係提供一種製備(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽之方法，其包括使(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈，與磷酸，於2-丙醇與二氯甲烷存在下反應。

在其他具體實施例中，本發明係提供一種純化(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽之方法，其包括使(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽，自包含甲醇、2-丙醇及正-庚烷之溶劑混合物再結晶。在一些具體實施例中，將2-丙醇與正-庚烷添加至(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽在甲醇中之混合物內。

本發明係更詳細地藉由特殊實例描述。提出下述實例係為達說明目的，並非意欲以任何方式限制本發明。熟諳此藝者將容易地明瞭多種不重要參數，其可經改變或修正，以產生基本上相同結果。

【實施方式】

實例



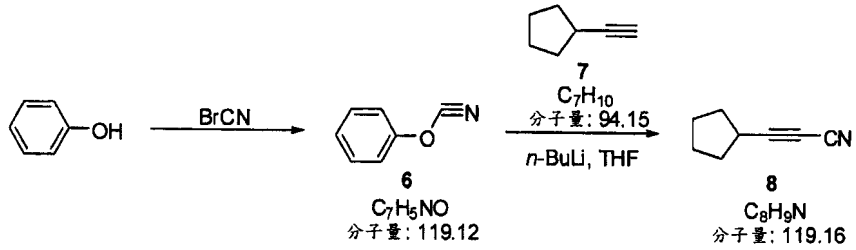
三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(5). 於裝有攪拌棒、隔片、熱電偶、500毫升添液漏斗及氮氣入口管之經烘箱乾燥之3升4頸圓底燒瓶中，裝填氫化鈉(NaH，60重量%，在礦油中，32.82克，0.82莫耳，1.20當量)與無水1,2-二甲氧基乙烷(DME，500毫升，4.8莫耳)，並使所形成之混合物冷卻至0-3℃。於經烘箱乾燥之1升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，105.0克，0.684莫耳)與1,2-二甲氧基乙烷(DME，750毫升，7.2莫耳)，接著，於5-12℃下，將所形成之漿液經由大口徑套管分次加入氫化鈉在DME中之懸浮液內，歷經30分鐘。所形成之反應混合物為不均勻的。在添加之後，移除冷浴，且使混合物逐漸溫熱至室溫，及將其在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至0-5℃。將三甲基醋酸氯基甲酯(三甲基乙醯基氧基氯化甲烷，POM-Cl，112毫升，0.752莫耳，1.1當量)逐滴添加至反應混合物中，歷經30分鐘，並在0-5℃下攪拌。三甲基醋酸氯基甲酯之添加係為溫和放熱，且使反應溫度進行至高達14℃。

於添加三甲基醋酸氯基甲酯後，移除冷卻浴，並使反應混合物回復至室溫，及在室溫下攪拌90分鐘。當反應被視為已完成時，如藉TLC與LCMS確認，以水(100毫升)小心地使反應淬滅。且將此含有粗製POM-保護之氯基脫氮嘌呤(**2**)之經淬滅反應混合物直接使用於後續Suzuki偶合反應，無需進一步處理與純化。

在室溫下，於按上述製成之含有粗製經POM-保護氯基脫氮嘌呤(**2**)之經淬滅反應混合物中，添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**3**，200克，0.75莫耳，1.10當量)與碳酸鉀(K_2CO_3，189克，1.37莫耳，2.0當量)。所形成之混合物係經由使氮氣流通過溶液，歷經15分鐘而脫氣，然後以肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$，7.9克，0.68毫莫耳，0.01當量)處理，並將所形成之反應混合物於回流(約82℃)下加熱10小時。當反應被視為已完成時，如藉TLC (1:1己烷/醋酸乙酯)與LCMS確認，使反應混合物冷卻降至室溫，且以醋酸乙酯(2升)與水(1升)稀釋。分離兩液層，並以醋酸乙酯(EtOAc，500毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(2 x 1升)與鹽水(1升)洗滌，接著在減壓下濃縮，而得粗製三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**4**)，為淡黃色油，將其直接使用於後續去除保護反應，無需進一步純化。

於粗製三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}甲酯(**4**)在THF中之溶液(1升，12.3莫耳)內，在室溫下，添加4N HCl水溶液(500毫升)。接著，將

所形成之反應混合物於室溫下攪拌5小時。當反應被視為已完成時，如藉TLC與LCMS確認，使反應混合物冷卻至0-5℃，然後，以1M氫氧化鈉水溶液(NaOH)(2升)調整pH值至9-10。使混合物在減壓下濃縮，以移除大部份THF，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌2小時。藉過濾收集固體，以水(3 x 500毫升)洗滌，及在真空中乾燥，而得粗製三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**5**，157.5克，理論上204.43克，77%產率，歷經三個步驟)，為白色至灰白色固體，發現其為足夠純(>98面積%，藉HPLC)，以進行後續反應，無需進一步純化。關於**5**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.42 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.21 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 177.74, 152.31, 152.09, 151.91, 139.52, 130.39, 120.51, 113.93, 101.91, 67.26, 38.98, 27.26；$C_{15}H_{17}N_5O_2$ (MW, 299.33), LCMS (EI) m/e 300 (M^++H)。

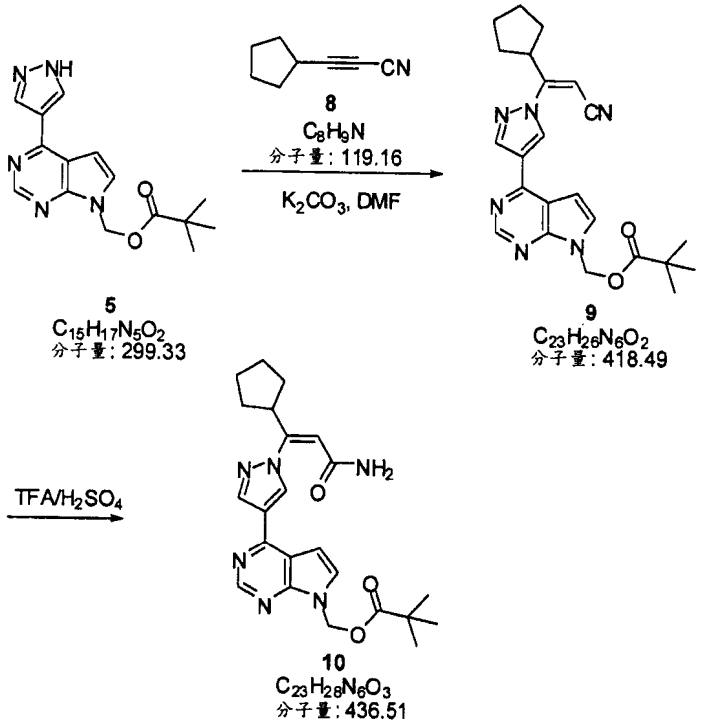


氰氧基苯(6). 於裝有架空攪拌器、隔片、熱電偶及氮氣入口管之經烘箱乾燥之500毫升3頸圓底燒瓶中，在室溫下，添加酚(20.0克，0.210莫耳)、乙醚(Et_2O，290毫升)及溴化氰(BrCN，23.0克，0.210莫耳，1.0當量)。使所形成之溶液冷卻至0-3℃，然後，經由注射器逐滴添加三乙胺(TEA，61.9毫升，0.442莫耳，2.1當量)，歷經25分鐘。三乙胺之添加

至反應混合物中係為溫和放熱，並使反應溫度進行至高達15℃。在添加三乙胺後，於5-15℃下，反應混合物變成白色漿液，將其在0℃下激烈攪拌2小時。當反應被視為已完成時，如藉TLC與LCMS確認，將反應混合物以戊烷(150毫升，1.30莫耳)稀釋。濾出已沉澱之三乙胺鹽酸鹽，且將此鹽以乙醚與戊烷(1對1體積比，200毫升)洗滌。接著於減壓下濃縮濾液，以移除大部份溶劑，及將含有粗製氰氧基苯(**6**)之殘留物直接使用於後續反應，無需進一步純化，假定為理論產率。

3-環戊基丁腈(8). 於裝有攪拌棒、氮氣入口管、125毫升添液漏斗及熱電偶之經烘箱乾燥之500毫升3頸圓底燒瓶中，在室溫下，添加環戊基乙炔(**7**，15.0克，0.143莫耳)與無水四氫呋喃(THF，170毫升，2.10莫耳)。接著，使所形成之溶液冷卻至-78℃，然後，逐滴添加2.5M正-丁基鋰在己烷中之溶液(63.1毫升，0.158莫耳，1.1當量)，歷經25分鐘。將所形成之鋰環戊基乙炔溶液於-78℃下攪拌15分鐘，接著，於-78℃下，經由套管逐滴添加粗製氰氧基苯(**6**，25.0克，0.210莫耳，1.5當量)在無水四氫呋喃(THF，30.0毫升，0.400莫耳)中之溶液。將所形成之反應混合物於-78℃下再攪拌10分鐘，然後移除冷卻之批料，並使反應混合物逐漸溫熱至室溫，且於室溫下攪拌1-2小時。當反應被視為已完成時，以6N氫氧化鈉水溶液(NaOH，200毫升)與20%鹽水溶液(200毫升)使反應混合物淬滅。將水溶液以醋酸乙酯(EtOAc，200毫升)處理，接著分離兩液層。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥

($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，0至5%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得3-環戊基丁腈(**8**，14.3克，理論上17.0克，84%產率，歷經兩個步驟)，為黃色至橘色油。關於**8**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.97 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.56 (m, 2H)。

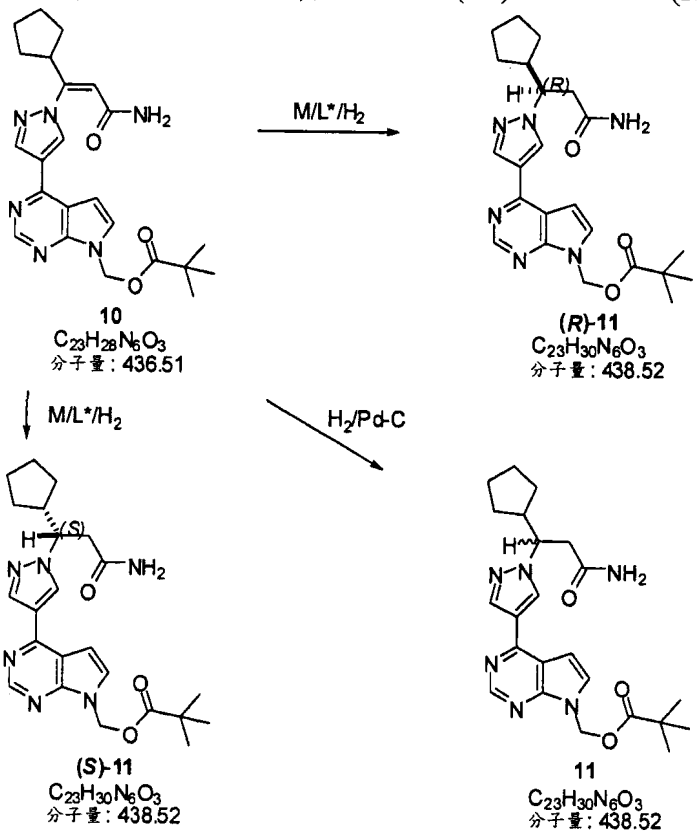


三甲基醋酸4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(9). 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之500毫升圓底燒瓶中，裝填3-環戊基丁腈(**8**，8.50克，0.0713莫耳，1.52當量)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF，84毫升，1.08莫耳)與三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**5**，14.0克，0.0468莫耳)及固體碳酸鉀(K_2CO_3，0.329克，0.00238莫耳，0.05當量)。接著，將所形成之反應混合物於室溫下攪拌60分鐘。當TLC與HPLC顯示反應被視為已完成時，以20%鹽水溶液(75毫升)使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯(EtOAc，3 x 75毫升)萃取所形成之溶

液。將合併之有機萃液以20%鹽水溶液(75毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0至20%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得三甲基醋酸4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**9**，16.4克，理論上19.6克，83.7%產率)，為白色固體。關於**9**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.24 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.59 (br m, 6H), 1.06 (s, 9H)；$C_{23}H_{26}N_6O_2$ (MW, 418.49), LCMS (EI) m/e 419 (M^++H)。

三甲基醋酸(Z)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(10). 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之200毫升圓底燒瓶中，裝填三甲基醋酸4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**9**，8.00克，0.0191莫耳)、三氟醋酸(TFA，40.6毫升，0.528莫耳)及濃硫酸(H_2SO_4，3.77毫升，0.0707莫耳)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌60分鐘。當TLC與HPLC顯示反應被視為已完成時，以水(30.1毫升，1.67莫耳)使反應混合物淬滅。將經淬滅之反應混合物於室溫下攪拌30分鐘，然後冷卻至0-5℃。接著，將冷溶液以3N氫氧化鈉水溶液(NaOH，223毫升)處理，以調整pH至8，然後以醋酸乙酯(EtOAc，200毫升)處理。分離兩液層，接著，以醋酸乙酯(EtOAc，2 x 50毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液以飽和NaCl水溶液(100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥

($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮，將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0至100%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，以提供三甲基醋酸(Z)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**10**，6.79克，理論上8.34克，81.4%產率)，為淡黃色固體。關於**10**：^{1}H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.51 (寬廣 s, 1H), 7.09 (寬廣 s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.22 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 6H), 1.06 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_3$ (MW, 436.51), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)。



三甲基醋酸(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(11). 在室溫下，於裝有攪拌棒之25毫升圓底燒瓶中，裝填三甲基醋酸(Z)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**10**，1.15克，2.63毫莫耳)、四氫呋喃(THF，20.0

毫升，246毫莫耳)及10%鈀/碳(50%潮濕，130毫克)。使所形成之反應混合物脫氣三次，每次以氫氣回填，然後，氫化反應係於經由氫氣瓶釋出之穩定氫氣流下進行。反應係在17小時後確認，且發現已完成。接著，使反應混合物經過矽藻土床過濾，以移除觸媒，並將矽藻土床以小體積之四氫呋喃(THF)沖洗。使合併之濾液在減壓下濃縮，而得粗製三甲基醋酸(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**11**，1.15克，理論上1.153克，99%產率)，為黃色至褐色油，其係於靜置時，在真空中，於室溫下固化。發現此粗產物(**11**)為足夠純(> 98% HPLC)，以進行下述反應，無需進一步純化。關於**11**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.32 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.75 (bs, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.56 (td, 1H, J = 4.0, 9.8 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 4.0, 15.3 Hz), 2.32 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.56-1.19 (m, 7H), 1.06 (s, 9H)；LCMS (EI) m/e 439 (M^++H)；$C_{23}H_{30}N_6O_3$ (MW, 438.52), LCMS (EI) m/e 439 (M^++H)。

三甲基醋酸(R)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-11)與三甲基醋酸(S)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((S)-11)

關於不對稱氫化作用之一般篩檢程序，使用受質三甲基醋酸(Z)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**10**)，而得光學上富含之

產物三甲基醋酸(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**11**或(S)-**11**)：在氮氣下，於具有小玻瓶(20毫升)之300毫升體積熱壓鍋中，裝填受質(**10**)、觸媒(金屬、配位體及觸媒先質)及不含氧溶劑(4-6毫升)。於此熱壓鍋中，裝填氫氣至所要之壓力，並於室溫下攪拌，或以油浴加熱。在釋出氫氣後，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由使用醋酸乙酯與甲醇(v/v = 9/1)之混合物，經過矽膠墊溶離而純化，獲得產物三甲基醋酸(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**11**或(S)-**11**)，供化學轉化(HPLC與對掌性HPLC)、LC/MS與NMR光譜學及對掌異構物過量(% ee，藉對掌性HPLC)測定。

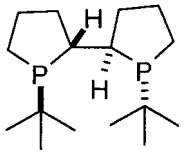
產物之對掌異構物過量(% ee)之測定係藉對掌性HPLC分析進行。使用Chiralpak® IA管柱。流動相為己烷與乙醇(v/v = 90/10)之混合物。流率為1毫升/分鐘，且UV偵測波長係被設定在254毫微米下。受質(**10**)、不想要之對掌異構物((S)-**11**，第1個吸收峰)及所要之對掌異構物((R)-**11**，第2個吸收峰)係個別在滯留時間46分鐘、36分鐘及38分鐘下充分解析。

關於(R)-**11**或(S)-**11**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.32 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.75 (bs, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.56 (td, 1H, J = 4.0, 9.8 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 4.0, 15.3 Hz), 2.32 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.56-1.19 (m, 7H), 1.06 (s, 9H)；LCMS (EI) m/e 439 (M^++H)；$C_{23}H_{30}N_6O_3$ (MW, 438.52), LCMS (EI) m/e 439 (M^++H)。

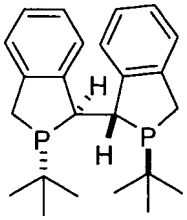
下表係摘述關於此不對稱氫化作用之分析與反應條件。

金屬/配位體/觸媒先質	溶劑	溫度(℃)	H_2壓力(巴)	時間(h)	轉化(HPLC面積%)	% ee	主要對掌異構物(R)-或(S)-**11**
Rh(COD)(*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	CF_3CH_2OH	23	40	20	99	66	(S)-**11**(第1個吸收峰)
Rh(COD)(*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	CH_2Cl_2	23	40	20	91	92	(S)-**11**(第1個吸收峰)
Rh(COD)(*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	CF_3CH_2OH與CH_2Cl_2	23	10	20	99	91	(S)-**11**(第1個吸收峰)
Rh(COD)(+)-DuanPhos)(BF_4)	MeOH	23	40	20	94	66	(S)-**11**(第1個吸收峰)
Rh(COD)(+)-DuanPhos)(BF_4)	CF_3CH_2OH	23	40	20	99	61	(S)-**11**(第1個吸收峰)
Ru(*R*-C3-TunePhos)(CF_3CO_2)$_2$	MeOH	50	50	2	84	87	(R)-**11**(第2個吸收峰)
Ru(*R*-C3-TunePhos)(CF_3CO_2)$_2$	CF_3CH_2OH &MeOH	50	50	2	99	88	(R)-**11**(第2個吸收峰)
Ru(COD)(SL-A153-1)(CF_3CO_2)$_2$	MeOH	30	50	21	100	98	(R)-**11**(第2個吸收峰)
Rh(COD)$_2$(SL-W008-1)(CF_3SO_3)	MeOH	30	50	21	100	94	(R)-**11**(第2個吸收峰)

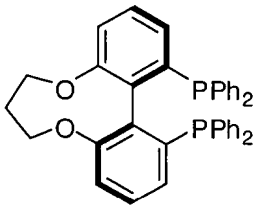
此項研究中所使用之對掌性膦配位體之結構係列示於下文。



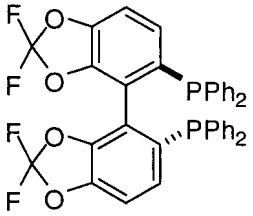
(*SSRR*)-TangPhos



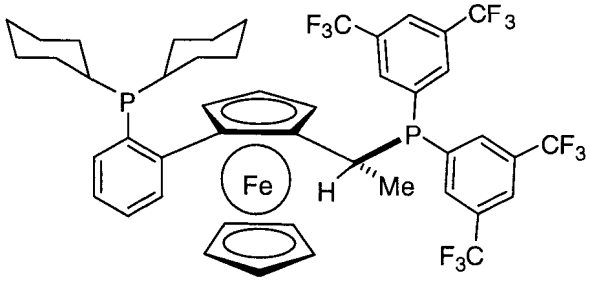
(+)-DuanPhos



(*R*)-C3-TunePhos



SL-A-153-1



SL-W008-1

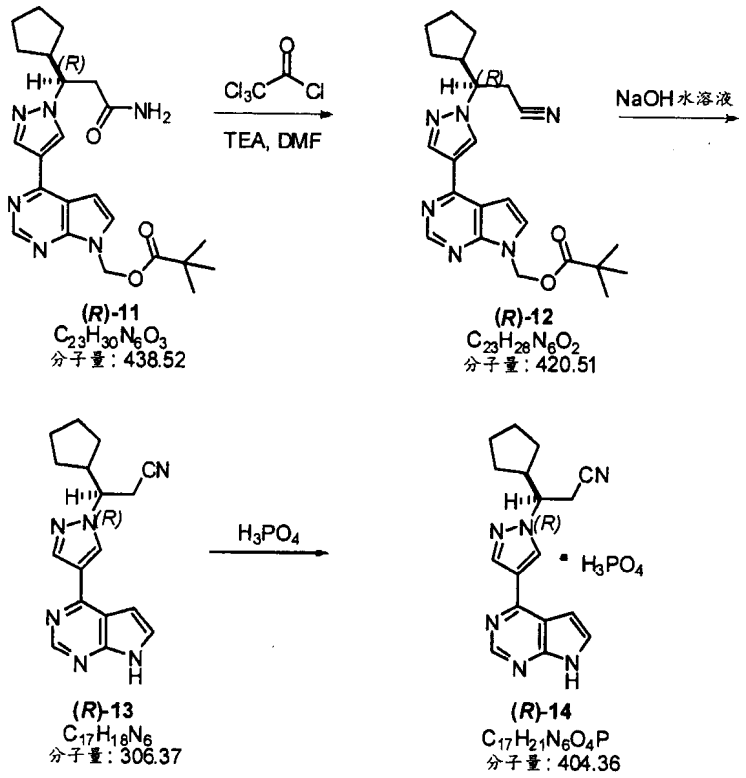
代表性製備型不對稱氫化作用程序與藉由結晶化作用之產物對掌性純度升級係描述於下文。

*三甲基醋酸(S)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((S)-**11**).* 於氮氣下，將三甲基醋酸(4-{1-[(1Z)-3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**10**，215毫克)在二氯甲烷(CH_2Cl_2，12.5毫升)與三氟乙醇(CF_3CH_2OH，0.25毫升)之混合物中之溶液，於壓力玻璃管中，以觸媒Rh(COD)(*SSRR*-TangPhos)BF_4(8.8毫克)處理，然後，將反應混合物以氫氣加壓至40巴壓力。將反應混合物在50℃下於此氫壓力下攪拌20小時。當HPLC分析顯示受質已完全消耗時，使反應混合物冷卻降至室溫。反應混合物之對掌異構物過量係藉對掌性HPLC分析而測定為88% ee (94%第一個吸收峰(S)-**11**；6%第二個吸收峰(R)-**11**)。使反應混合物經過薄矽膠墊過濾，並將墊片以二氯甲烷(5毫升)洗滌。接著，使濾液於減壓下

濃縮至乾涸。於所形成之泡沫狀固體(180毫克)中，裝填庚烷(5毫升)與醋酸乙酯(EtOAc，5毫升)之混合物。白色固體係於20℃下攪拌時沉澱析出。將漿液於20℃下攪拌16小時。藉過濾收集固體，且關於已收集固體(52毫克)之對掌性HPLC分析顯示有利於第一個吸收峰之66.0%對掌異構物過量(83.0%第一個吸收峰(S)-**11**；17.0%第二個吸收峰(R)-**11**)。然後，使所獲得之濾液蒸發至乾涸。所形成之油狀物(108毫克)係藉由對掌性HPLC分析，及顯示有利於第一個吸收峰之99.6%對掌異構物過量(99.83%第一個吸收峰(S)-**11**；0.17%第二個吸收峰(R)-**11**)。此結果原則上顯示不對稱氫化作用產物之光學純度可經由較少對掌異構物之選擇性移除，藉由固體之沉澱作用，使用如上述之適當溶劑系統譬如醋酸乙酯/庚烷而被顯著地加強。

*三甲基醋酸(R)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**11**).* 於氮氣下，將三甲基醋酸(4-{1-[(1Z)-3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**10**，500毫克)在甲醇(MeOH，8.0毫升)中之溶液，於壓力玻璃管中，以觸媒Ru(COD)(SL-A153-1)$(CF_3CO_2)_2$(6.6毫克)處理，然後，將反應混合物以氫氣加壓至50巴壓力。將反應混合物在30℃下於此氫壓力下攪拌21小時。當HPLC分析顯示受質已完全消耗時，使反應混合物冷卻降至室溫。反應混合物之對掌異構物過量係藉對掌性HPLC分析而測定為98% ee (99%第二個吸收峰(R)-**11**；1%第一個吸收峰(S)-**11**)。接著，使反應混合物經

過薄矽膠墊過濾，並將墊片以甲醇(5毫升)洗滌。然後，使濾液於減壓下濃縮至乾涸。所形成之泡沫狀固體(470毫克)係藉由對掌性HPLC分析法分析，且結果顯示有利於第二個吸收峰之98.0%對掌異構物過量(99.0%第二個吸收峰(R)-**11**；1.0%第一個吸收峰(S)-**11**)。



(*R*)-**11**
$C_{23}H_{30}N_6O_3$
分子量：438.52

(*R*)-**12**
$C_{23}H_{28}N_6O_2$
分子量：420.51

(*R*)-**13**
$C_{17}H_{18}N_6$
分子量：306.37

(*R*)-**14**
$C_{17}H_{21}N_6O_4P$
分子量：404.36

三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-12). 方法A. 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之50毫升圓底燒瓶中，裝填三甲基醋酸(R)-(4-(1-(3-胺基-1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**11**，413毫克，0.942毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF，10毫升，129毫莫耳)及三乙胺(TEA，0.525毫升，3.77毫莫耳，4.0當量)。然後，使所形成之混合物於冰浴中冷卻至0-5℃，接著，在室溫下，經由注射器逐滴添加氯化三氯乙醯(0.315毫升，2.82毫莫耳，

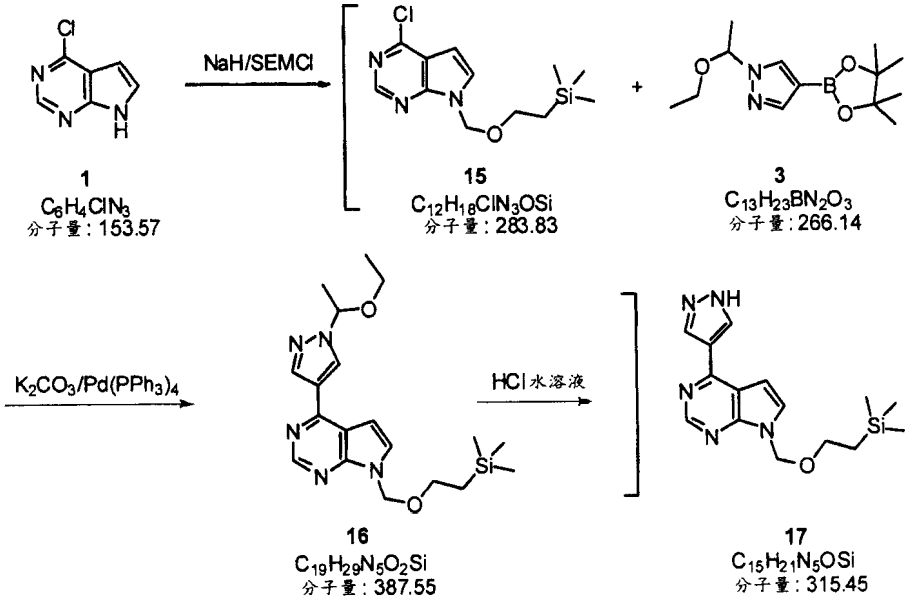
3.0當量)。將所形成之反應混合物在0-5℃下攪拌90分鐘。當TLC與HPLC顯示反應被視為已完成時，將反應混合物以醋酸乙酯(EtOAc，25毫升)與20%鹽水溶液(20毫升)處理。分離兩液層，並以醋酸乙酯(EtOAc，2 x 25毫升)萃取水層。將合併之有機萃液以20%鹽水溶液(35毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留褐色油狀粗產物藉急驟式層析純化(SiO_2，0至50%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**12**，278毫克，理論上396.1毫克，70.2%產率)，為輕油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於(R)-**12**：非對掌性純度(99.1面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.6面積%，藉對掌性HPLC；99.2% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-13，自由態鹼). 方法A. 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之25毫升圓底燒瓶中，裝填三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**12**，278毫克，0.661毫莫耳)與甲醇(MeOH，2.50毫升，37.0毫莫耳)。接著，在室溫下，將所形成之均相反應

溶液以0.10M氫氧化鈉水溶液(NaOH，1.5毫升，0.15毫莫耳，2.3當量)處理。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌22小時。當反應被視為已完成時，將反應混合物以20%鹽水溶液(10毫升)與醋酸乙酯(EtOAc，25毫升)稀釋。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(EtOAc，25毫升)萃取。使合併之有機離份以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0至100%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**13**，自由態鹼，188毫克，理論上202.5毫克，92.8%產率)，為無色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於(R)-**13**(自由態鹼)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 0.42 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 2.34, 3.51 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.40, 3.44 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.5, 4.63 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.77, 17.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 4.32, 17.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65至1.13 (m, 7H)；$C_{17}H_{18}N_6$ (MW, 306.37) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-14，磷酸鹽). 於(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**13**，自由態鹼，572克，1.87莫耳)在異丙醇(IPA，8升)中之溶液內，在60-65℃下，添加磷酸(186.2克，1.9莫耳，1.10當量)在異丙醇(1.6升)中之溶液，未發現放熱，同時添加磷酸溶液，且幾乎立即形成沉澱物。接著，將所形成之混合物在76℃下加熱1.5小時，然後逐漸冷卻至環境溫度，並於室溫下攪拌過夜。過濾混合物，且

將固體以庚烷與異丙醇(1/1，v/v，3升)之混合物洗滌，接著轉移返回原先燒瓶，並在庚烷(8升)中攪拌一小時。藉過濾收集固體，以庚烷(1升)洗滌，及在對流烘箱中，於真空中，在40℃下乾燥至恒重，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-**14**, 磷酸鹽，634.2克，理論上755克，84%產率)，為白色至灰白色結晶性固體。關於(R)-**14**(磷酸鹽)：熔點197.6℃；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 12.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 1.9, 3.5 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.52 (td, 1H, J = 3.9, 9.7 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 9.8, 17.2 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 4.0, 17.0 Hz), 2.41,(m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ ppm 152.1, 150.8, 149.8, 139.2, 131.0, 126.8, 120.4, 118.1, 112.8, 99.8, 62.5, 44.3, 29.1, 29.0, 24.9, 24.3, 22.5；$C_{17}H_{18}N_6$(MW, 306.37，關於自由態鹼) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H，基峰), 329.1 (M^++Na)。



4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并

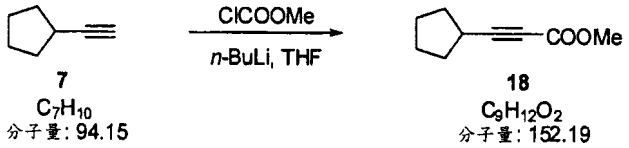
[2,3-d]嘧啶(17). 於氫化鈉(NaH，60重量%油分佈，4.05克，101.3毫莫耳，1.54當量)在1,2-二甲氧基乙烷(DME，20.0毫升，192.4毫莫耳)中之懸浮液內，在0-5℃(冰浴)下，慢慢添加1,2-二甲氧基乙烷(DME，80.0毫升，769.6毫莫耳)中之4-氯基吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，10.08克，65.6毫莫耳)，以致使溫度保持低於5℃(-7℃至5℃)。在引進受質(**1**)之溶液後，立即釋出大量氣體。將所形成之反應混合物在0-5℃下攪拌30分鐘，然後，慢慢添加三甲基矽烷基乙氧基氯化甲烷(SEM-Cl，12.56克，75.3毫莫耳，1.15當量)，同時，使反應溫度保持低於5℃。於添加後，將反應物在0℃下攪拌1小時，接著溫熱至室溫，歷經23小時。當HPLC與TLC顯示反應被視為已完成時，在室溫下，以水(46毫升)使反應混合物淬滅，並使含有所要產物(**15**)之經淬滅反應混合物直接進行至下一Suzuki偶合反應，無需進一步處理與純化。

在室溫下，於按上述得自先前反應之含有粗製4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**15**，18.63克，65.64毫莫耳)之經淬滅反應混合物中，添加1,2-二甲氧基乙烷(DME，38毫升)、粉末碳酸鉀(K_2CO_3，23.56克，170.5毫莫耳，2.6當量)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**3**，18.60克，69.89毫莫耳，1.06當量)。使所形成之混合物脫氣四次，每次以氮氣回填，然後在室溫下，以肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$，244.2毫克，0.21毫莫耳，0.003當量)處理。使所形成之反應混合物脫氣四次，每次以氮氣回填，接著溫熱至80℃，歷經4-8小時。當TLC

與HPLC顯示反應被視為已完成時，使反應混合物逐漸冷卻至室溫，並經過短矽藻土床(10克)過濾。將矽藻土床以醋酸乙酯(EtOAc，20毫升)洗滌。分離兩層濾液，且以醋酸乙酯(EtOAc，2 x 30毫升)萃取水層。將合併之有機萃液以飽和NaCl水溶液(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮。然後，將含有粗製所要之Suzuki偶合產物(**16**)之殘留物使用THF (22毫升)，轉移至500毫升圓底燒瓶，以供後續去除保護反應，無需進一步純化。

於室溫下，將粗製Suzuki偶合產物(**16**)在THF中之溶液(22毫升)，以水(108毫升)與10% HCl水溶液(藉由將19.6毫升濃HCl與64毫升H_2O混合而製成)處理。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌4-6小時。當TLC與HPLC顯示去除保護反應被視為已完成時，將30%氫氧化鈉(NaOH)水溶液(經由使10.4克NaOH溶於21.0毫升H_2O中製成)慢慢添加至反應混合物中，同時保持溫度低於25℃。在10分鐘後，固體逐漸溶解，且再沉澱。將混合物於室溫下攪拌1-2小時，然後藉過濾收集固體，並以H_2O (50毫升)洗滌。將濕濾餅轉移至250毫升三頸燒瓶，且在室溫下以乙腈(MeCN，112毫升)處理。將混合物加熱至回流，歷經2小時，接著逐漸冷卻至室溫，並於室溫下攪拌1小時。藉過濾收集固體，以MeCN (36毫升)洗滌，及在真空烘箱中於40-45℃下乾燥，而得4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**17**，15.3克，理論上20.7克，73.9%產率，歷經三個步驟)，為白色結晶性固體(99.4面積%，藉HPLC)。關於**17**：^{1}H NMR

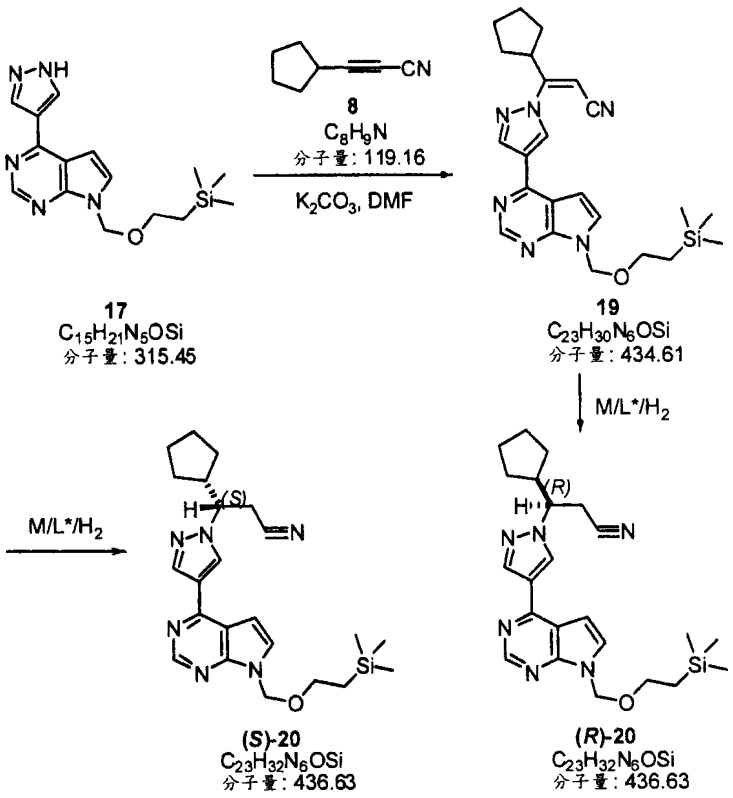
(DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.41 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.13 (s, 9H)；$C_{15}H_{21}N_5OSi$ (MW, 315.45), LCMS (EI) m/e 316 (M^++H)。



7
C_7H_{10}
分子量: 94.15

18
$C_9H_{12}O_2$
分子量: 152.19

3-環戊基丙炔酸甲酯(18). 於環戊基乙炔(**7**，17.49毫升，150.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(THF，200毫升，2466毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在-78℃下，添加2.50M在己烷中之正-丁基鋰(66.0毫升，165毫莫耳，1.1當量)。將所形成之乳白色懸浮液於-78℃下攪拌30分鐘。接著添加氯甲酸甲酯(17.6毫升，225毫莫耳，1.5當量)。反應混合物變成透明溶液。然後移除冷卻浴，並使反應混合物溫熱至室溫，且於室溫下攪拌1小時。反應混合物再一次變成懸浮液。當TLC (5% EtOAc/己烷，KMnO4染色)顯示反應被視為已完成時，以飽和NH_4Cl水溶液(150毫升)使反應混合物淬滅，並以乙醚(Et_2O，2 x 200毫升)萃取。將合併之有機層以飽和NaCl水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物在真空(99-101℃/16毫巴)下蒸餾，而得3-環戊基丙炔酸甲酯(**18**，21.856克，理論上22.83克，96%產率)，為無色油。關於**18**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 3.74 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.57 (m, 2H)。



(Z)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯腈(19). 於4-(1H-吡唑-4-基)-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**17**，7.260克，23.01毫莫耳)與3-環戊基丙-2-炔腈(**8**，6.140克，34.52毫莫耳，1.5當量)在N,N-二甲基甲醯胺(DMF，40.0毫升，516毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加固體碳酸鉀(K_2CO_3，318毫克，2.30毫莫耳，0.1當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌30分鐘。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以水(80毫升)使反應混合物淬滅，以EtOAc (2 x 150毫升)萃取。將合併之有機層以水(80毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0-30% EtOAc/己烷梯度溶離)，而得(Z)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯腈

(**19**，8.256克，理論上10.0克，82.6%產率)，為無色漿液。關於**19**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 9.15 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.75 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.60 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.16 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 0.98 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.00 (s, 9H)；$C_{23}H_{30}N_6OSi$ (MW, 434.61), LCMS (EI) m/e 435.2 (M^++H)。

(R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-20)與(S)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-20)

關於不對稱氫化作用之一般篩檢程序，使用受質(Z)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯腈(**19**)，而得光學上富含之產物3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**20**或(S)-**20**)：在氮氣下，於具有小玻瓶(20毫升)之300毫升體積熱壓鍋中，裝填受質(**19**)、觸媒(金屬、配位體及觸媒先質)及不含氧溶劑(4-6毫升)。於此熱壓鍋中，裝填氫氣至所要之壓力，並於室溫下攪拌，或以油浴加熱。在釋出氫氣後，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由使用醋酸乙酯與甲醇(v/v = 9/1)之混合物，經過矽膠墊溶離而純化，獲得產物3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**20**或(S)-**20**)，供化學轉化(HPLC與對掌性HPLC)、LC/MS與NMR光譜學及對掌異構物過量(%

ee，藉對掌性HPLC)測定。

產物之對掌異構物過量(% ee)之測定係藉對掌性HPLC分析進行。展開對掌性HPLC方法，使用ChiralcelChiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。兩種對掌異構物(R)-**20**或(S)-**20**係以大於3.0之解析，利用製自10%乙醇與90%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**20**)與(R)-對掌異構物((R)-**20**)之滯留時間係個別為10.3分鐘(第一個吸收峰)與13.1分鐘(第二個吸收峰)。

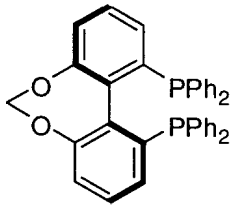
關於(R)-**20**或(S)-**20**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)；$C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)與459 (M^++Na)。

下表係摘述關於此不對稱氫化作用之分析與反應條件。

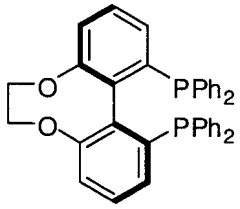
金屬/配位體/觸媒先質	溶劑	溫度(℃)	H_2壓力(巴)	時間(h)	轉化(HPLC面積%)	% ee	主要對掌異構物(R)-或(S)-**20**
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl	MeOH	50	60	69	12	72.7	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl	EtOAc	75	60	19	93	38.9	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl	THF	75	60	19	94	29.9	(S)-**20**(第1個吸收峰)

[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	19	99	34.1	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C1-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	97	32.7	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C2-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	97	26.0	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C4-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	99	17.4	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C5-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	98	7.4	(S)-**20**(第1個吸收峰)
[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C6-TunePhos)Cl]Cl	CH_2Cl_2	75	60	21	91	3.4	(S)-**20**(第1個吸收峰)

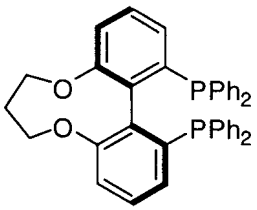
此項研究中所使用之對掌性膦配位體之結構係列示於下文。



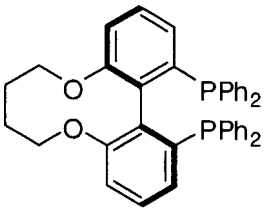
(*S*)-C1-TunePhos



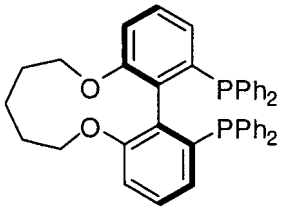
(*S*)-C2-TunePhos



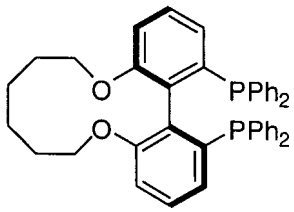
(*S*)-C3-TunePhos



(*S*)-C4-TunePhos



(*S*)-C5-TunePhos

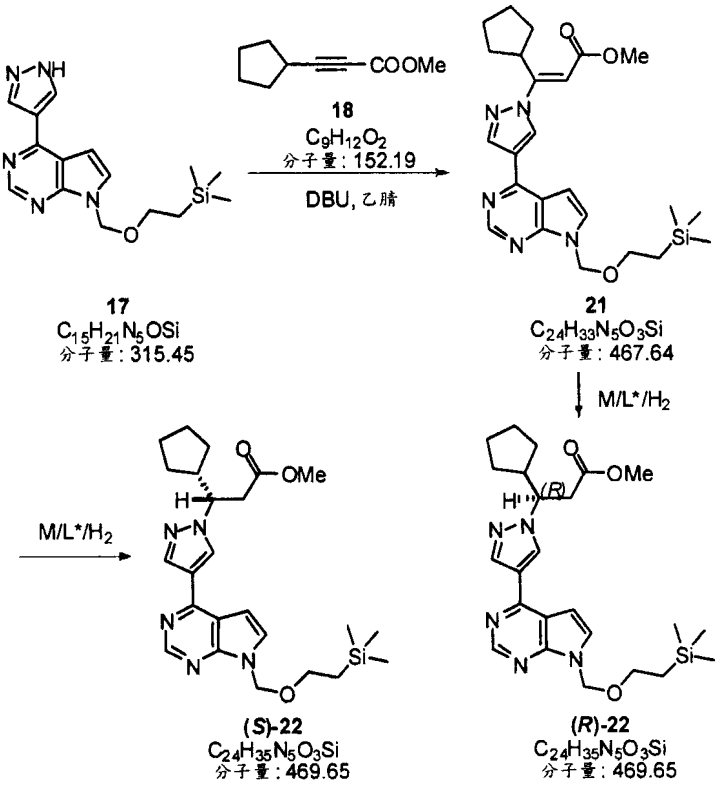


(*S*)-C6-TunePhos

代表性製備型不對稱氫化作用程序係描述於下文中。

*(S)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-**20**).* 於氮氣下，將(Z)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯腈(**19**，116毫克)在二氯甲烷(CH_2Cl_2，4.0毫升)中之溶液，於壓力玻璃管中，以觸媒[Ru(對-甲基異丙基苯)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl (8.5毫克)處理，然後，將反應混合物以氫氣加壓至60巴壓力。將反應混合物在75℃下於此氫壓力下攪拌19小時。當HPLC分析顯示受質已完全消耗時，使反應混合物冷卻降至室溫。反應混合物之對掌異構物過量係藉對掌性HPLC分析而測定為34.1% ee (67.05%第一個吸收峰，(S)-**20**；32.95%第二個吸收峰，(R)-**20**)。接著，使反應混合物經過薄矽膠墊過濾，並將墊片以二氯甲烷(CH_2Cl_2，5毫升)洗滌。然後，使濾液於減壓下濃縮至乾涸。所形成之泡沫狀固體(107毫克)係藉由對掌性HPLC分析法分析，且結果顯示有利於第一個吸收峰之34.1%對掌異構物過量(67.05%第一個吸收峰，(S)-**20**；32.95%第二個吸收峰，(R)-**20**)。



(E)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸甲酯(21). 於4-(1H-吡唑-4-基)-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**17**，12.08克，38.31毫莫耳)與3-環戊基丙-2-炔酸甲酯(**18**，8.970克，45.97毫莫耳，1.2當量)在乙腈(76毫升，1400毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，在室溫下，添加1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，2.92毫升，19.2毫莫耳，0.5當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌2小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以水(50毫升)與1N HCl水溶液(20毫升)使反應混合物淬滅。在以1N HCl水溶液處理後，將經淬滅之反應混合物調整至pH 4。接著，以EtOAc (2 x 100毫升)萃取混合物，並將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash純化(SiO_2，0-50% EtOAc/己烷梯度溶離)，而得(E)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸甲酯(**21**，6.838克，理論上17.92克，38%產率)，為無色極黏稠油。關於**19**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.01 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 0.98 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.00 (s, 9H)；$C_{24}H_{33}N_5O_3Si$ (MW, 467.64), LCMS (EI) m/e 468.2 (M^++H)。

(R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((R)-22)與(S)-3-環

戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((S)-22)

關於不對稱氫化作用之一般篩檢程序，使用受質(E)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸甲酯(**21**)，而得光學上富含之產物3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((R)-**22**或(S)-**22**)：在氮氣下，於具有小玻瓶(20毫升)之300毫升體積熱壓鍋中，裝填受質(**21**)、觸媒(金屬、配位體及觸媒先質)及不含氧溶劑(4-6毫升)。於此熱壓鍋中，裝填氫氣至所要之壓力，並於室溫下攪拌，或以油浴加熱。在釋出氫氣後，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由使用醋酸乙酯與甲醇(v/v = 9/1)之混合物，經過矽膠墊溶離而純化，而得產物3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((R)-**22**或(S)-**22**)，供化學轉化(HPLC與對掌性HPLC)、LC/MS與NMR光譜學及對掌異構物過量(% ee，藉對掌性HPLC)測定。

產物之對掌異構物過量(% ee)之測定係藉對掌性HPLC分析進行。展開對掌性HPLC方法，使用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。兩種對掌異構物(R)-**22**或(S)-**22**係以大於3.0之解析，利用製自15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為254毫微米。關於(S)-對掌異構物

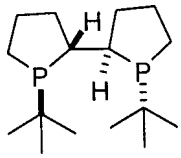
((S)-**22**) 與 (R)-對掌異構物 ((R)-**22**) 之滯留時間係個別為 5.3 分鐘（第一個吸收峰）與 8.2 分鐘（第二個吸收峰）。

關於 (R)-**22** 或 (S)-**22**：$C_{24}H_{35}N_5O_3Si$ (MW, 469.65), LCMS (EI) m/e 470 (M^++H) 與 492 (M^++Na)。

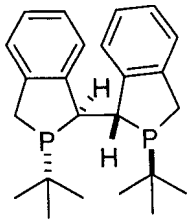
下表係摘述關於此不對稱氫化作用之分析與反應條件。

金屬/配位體/觸媒先質	溶劑	溫度 (℃)	H_2 壓力 (巴)	時間 (h)	轉化 (HPLC 面積%)	% ee	主要對掌異構物 (R)-或(S)-**22**
Rh(COD) (*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	CH_2Cl_2	50	60	17	99	93.1	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	MeOH	15	60	67	99	92.7	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	EtOAc	15	60	67	99	89.7	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (*SSRR*-TangPhos)(BF_4)	THF	15	60	67	99	90.1	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (+)-DuanPhos)(BF_4)	CH_2Cl_2	15	60	67	99	95.9	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (+)-DuanPhos)(BF_4)	MeOH	15	60	67	99	92.3	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (+)-DuanPhos)(BF_4)	EtOAc	15	20	19	99	97.9	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (+)-DuanPhos)(BF_4)	THF	15	20	19	99	97.0	(S)-**22** (第1個吸收峰)
Rh(COD) (-)-DuanPhos)(BF_4)	EtOAc	35	20	21	25	95.1	(R)-**22** (第2個吸收峰)
Rh(COD) (-)-DuanPhos)(BF_4)	THF	35	50	22	73	94.7	(R)-**22** (第2個吸收峰)

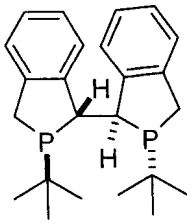
此項研究中所使用之對掌性膦配位體之結構係列示於下文。



(*SSRR*)-TangPhos



(+)-DuanPhos

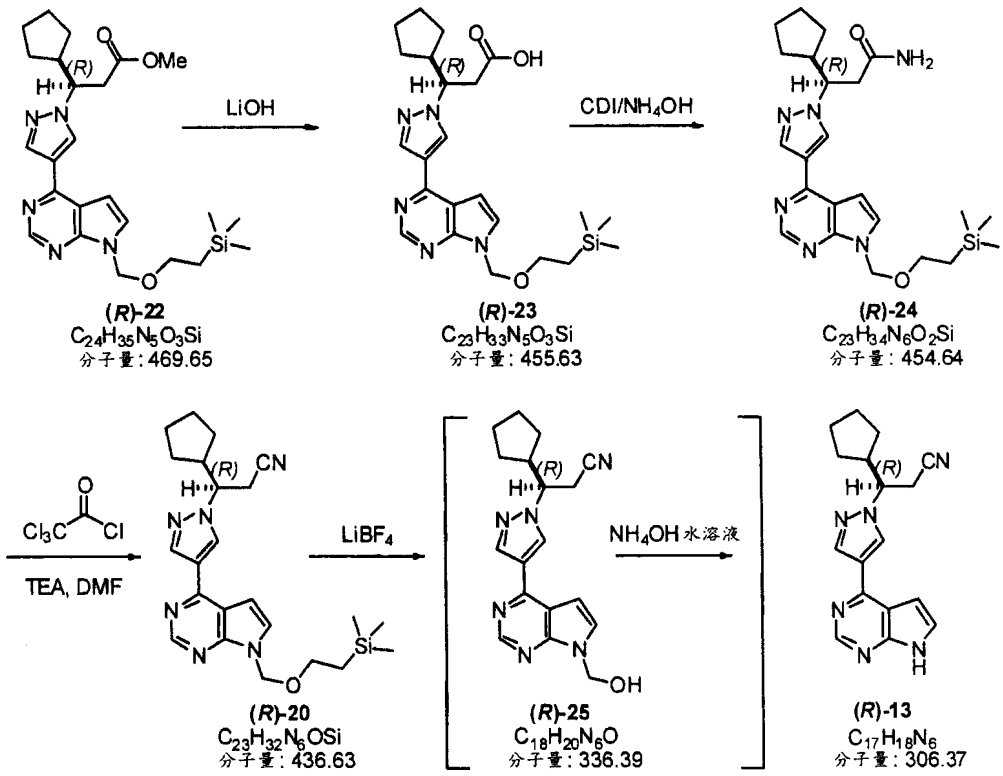


(-)-DuanPhos

代表性製備型不對稱氫化作用程序係描述於下文。

(S)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((S)-22). 於氮氣下，將(E)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸甲酯(**21**，109毫克)在醋酸乙酯(EtOAc，5.0毫升)中之溶液，於壓力玻璃管中，以觸媒[Rh(COD)(+)-DuanPhos](BF_4)(5.5毫克)處理，然後，將反應混合物以氫氣加壓至20巴壓力。將反應混合物在室溫下於此氫壓力下攪拌19小時。當HPLC分析顯示受質已完全消耗時，使反應混合物冷卻降至室溫。反應混合物之對掌異構物過量係藉對掌性HPLC分析而測定為97.9% ee (98.95%第一個吸收峰(S)-**22**；1.05%第二個吸收峰(R)-**22**)。接著，使反應混合物經過薄矽膠墊過濾，並將墊片以醋酸乙酯(EtOAc，5毫升)洗滌。然後，使濾液於減壓下濃縮至乾涸。所形成之泡沫狀固體(98毫克)係藉由對掌性HPLC分析法分析，且結果顯示有利於第一個吸收峰之97.9%對掌異構物過量(98.95%第一個吸收峰(S)-**22**；1.05%第二個吸收峰(R)-**22**)。

(R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((R)-22). 於氮氣下，將(E)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸甲酯(**21**，815毫克)在四氫呋喃(THF，8.0毫升)中之溶液，於壓力玻璃管中，以觸媒[Rh(COD)(-)-DuanPhos](BF_4)(4.6毫克)處理，然後，將反應混合物以氫氣加壓至50巴壓力。將反應混合物在35℃下於此氫壓力下攪拌22小時。當HPLC分析顯示受質已幾乎完全消耗時，使反應混合物冷卻降至室溫。反應混合物之對掌異構物過量係藉對掌性HPLC分析而測定為94.7% ee (97.35%第二個吸收峰(R)-**22**；2.65%第一個吸收峰(S)-**22**)。接著，使反應混合物經過薄矽膠墊過濾，並將墊片以四氫呋喃(THF，5毫升)洗滌。然後，使濾液於減壓下濃縮至乾涸。所形成之泡沫狀固體(778毫克)係藉由對掌性HPLC分析法分析，且結果顯示有利於第二個吸收峰之94.7%對掌異構物過量(97.35%第二個吸收峰(R)-**22**；2.65%第一個吸收峰(S)-**22**)。



(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸((R)-23). 於(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯((R)-**22**，2.47克，5.26毫莫耳)在THF(30毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加氫氧化鋰單水合物(LiOH-H_2O，265毫克，6.31毫莫耳，1.2當量)在水(15毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。當LCMS顯示反應已完成時，接著，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH 5，然後，將其以EtOAc(2 x 25毫升)萃取。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮，而得(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸((R)-**23**，2.40克，理論上2.40克，100%產率)，為無色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於(R)-**23**：

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.74 (s, 2H), 4.65 (dt, 1H, J = 3.1, 10.3 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 16.5, 10.3 Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 16.2, 3.1 Hz), 2.59 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.77-1.24 (m, 7H), 0.97 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.00 (s, 9H)；$C_{23}H_{33}N_5O_3Si$ (MW, 455.63), LCMS (EI) m/e 456.1 (M^++H)。

(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯胺((R)-24). 於(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸((R)-**23**，20毫克，0.044毫莫耳)在DMF (1毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加N,N-羰基二咪唑(CDI，21毫克，0.13毫莫耳，3.0當量)。接著，將反應混合物於室溫下攪拌，並使用TLC以追蹤關於醯基咪唑形成之反應(酸之消耗成較高Rf光點，使用30% EtOAc/己烷)。當TLC顯示醯基咪唑轉變已完成時，然後，使氨氣起泡通過經攪拌之溶液，歷經30分鐘，而得醯胺(藉LCMS追蹤)。過量氨氣係經由使氮激烈起泡經過溶液而蒸發。將DMF中之粗產物(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯胺((R)-**24**)直接使用於下述反應，以使醯胺((R)-**24**)轉化成其相應之腈((R)-**20**)。

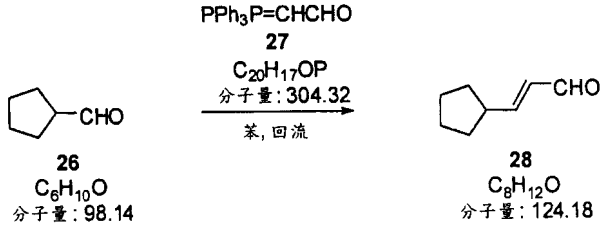
(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-20). 方法A. 於(3R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙醯胺((R)-**24**，20毫克，0.044毫莫耳)在DMF (1毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加二氯甲烷(1毫升)與三乙胺(0.12毫升，0.88毫莫耳，20.0當量)，接著為氯化三氯乙醯(0.052毫升，0.462毫莫耳，10.5當量)。將所形成之反應混合物在0℃下攪拌1小時。當LCMS顯示反應已完成時，以飽和碳酸氫鈉溶液($NaHCO_3$，5毫升)使反應混合物淬滅，然後以EtOAc (2 x 10毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉矽膠層析純化，使用0-75% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**20**，10毫克，理論上19毫克，53%產率)。關於(R)-**20**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)；$C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)與459 (M^++Na)。

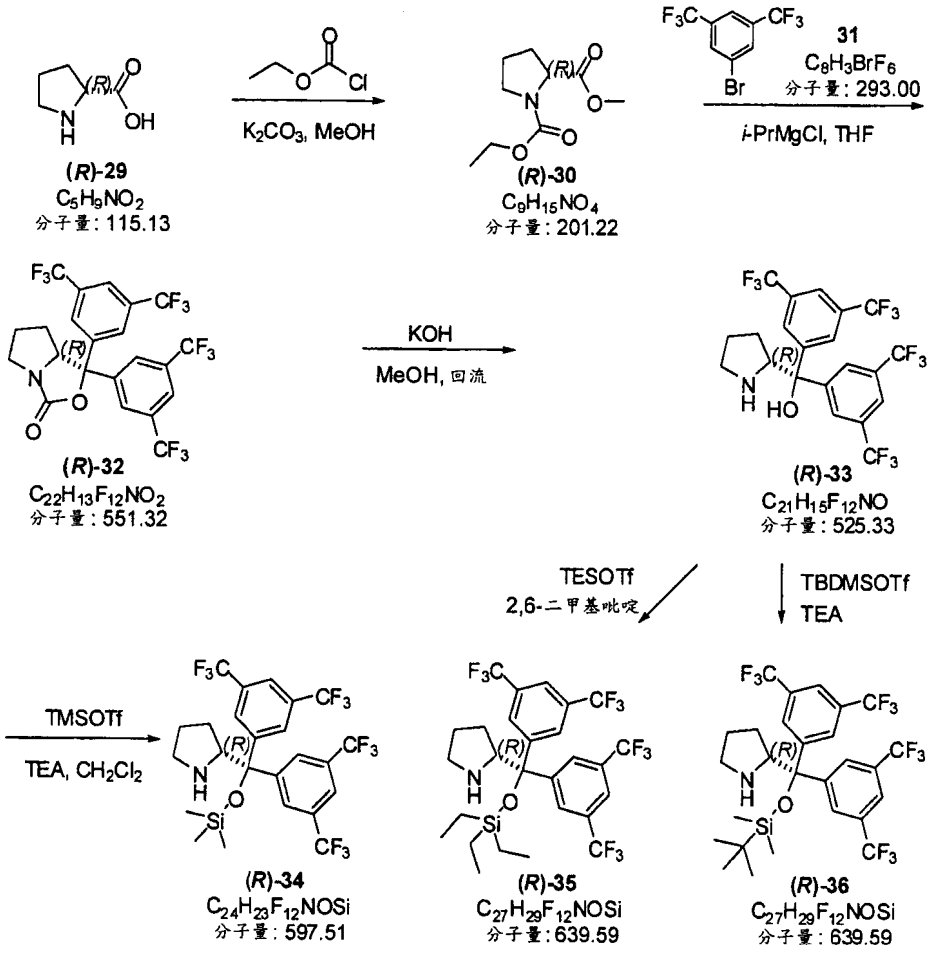
(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-13, 自由態鹼). 方法B. 在室溫下，於(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**20**，463克，1.06莫耳，98.6% ee)在乙腈(4.5升)中之溶液內，添加水(400毫升)，接著立即為四氟硼酸鋰($LiBF_4$，987.9克，10.5莫耳，10.0當量)。於添加水時，發現

反應溫度從環境溫度降至12℃，在四氟硼酸鋰($LiBF_4$)添加期間，然後增加至33℃。將所形成之反應混合物加熱至回流(約80℃)過夜。於醋酸乙酯/水中使液份淬滅，且藉LCMS與TLC (95:5醋酸乙酯/甲醇，v/v)確認。當LCMS與TLC分析顯示羥基甲基中間物((R)-**25**)與所製成之完全去除保護之物質((R)-**13**, 自由態鹼)兩者，但無起始物質((R)-**20**)留下時，使反應混合物逐漸冷卻至< 5℃，接著，逐漸添加20%氫氧化銨水溶液(NH_4OH，450毫升)，以調整反應混合物之pH值至9(以pH條確認)，移除冷浴，且使反應混合物逐漸溫熱至室溫，及在室溫下攪拌過夜。於醋酸乙酯/水中使液份淬滅，並藉由LCMS與TLC (95:5醋酸乙酯/甲醇，v/v)確認，以確認完全去除保護。當LCMS與TLC顯示反應被視為已完成時，過濾反應混合物，且將固體以乙腈(1升)洗滌。然後，使合併之濾液於減壓下濃縮，並使殘留物於醋酸乙酯(EtOAc，6升)與半飽和鹽水(3升)之間作分液處理。分離兩液層，且以醋酸乙酯(2升)萃取水層。將合併之有機層以半飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$，3升)與鹽水(3升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮，獲得粗產物，為橘色油。接著，將粗製物質藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，40至100%醋酸乙酯/庚烷梯度溶離)，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**13**, 自由態鹼，273克，理論上324.9克，84%產率)，為白色泡沫物。此物質係藉^{19}F NMR確認，以確保無四氟硼酸鋰($LiBF_4$)留下，且藉對掌性HPLC (Chiralcel® OD，90:10己烷/乙醇)，以確認對掌異構純

度，及使用而無需進一步純化，以製備其相應之磷酸鹽。關於(R)-**13**(自由態鹼)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 0.42 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 2.34, 3.51 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.40, 3.44 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.5, 4.63 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.77, 17.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 4.32, 17.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65 至 1.13 (m, 7H)；$C_{17}H_{18}N_6$(MW, 306.37) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。



(2E)-3-環戊基丙烯醛(28). 在室溫下，於三苯基亞正膦基)乙醛(**27**，62.75克，200.0毫莫耳，1.0當量)在無水苯(400毫升，4476毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，添加環戊烷羧甲醛(**26**，21.36毫升，200.0毫莫耳)。接著，將所形成之反應混合物在80℃下加熱16小時。當TLC與HPLC顯示反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮。然後，將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)直接純化，使用0-10% EtOAc/己烷梯度溶離，而得(2E)-3-環戊基丙烯醛(**28**，14.4克，理論上24.84克，58%產率)，為黃色油。關於**28**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 15.6, 7.8 Hz), 6.08 (dd, 1H, J = 15.6, 8.0 Hz), 2.72 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.44 (m, 2H)；$C_8H_{12}O$ (MW, 124.18) LCMS (EI) m/e 125 (M^++H)。



(2R)-四氫吡咯-1,2-二羧酸1-乙基2-甲酯((R)-30). 在室溫下，於D-脯胺酸((R)-**29**，13.955克，120.0毫莫耳)與碳酸鉀(K_2CO_3，33.17克，240.0毫莫耳，2.0當量)在無水甲醇(MeOH，240毫升，5925毫莫耳)中，於0℃下之經攪拌懸浮液內，添加氯甲酸乙酯(28.4毫升，288毫莫耳，2.4當量)。接著，將所形成之反應混合物於室溫下攪拌18小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，於減壓下移除溶劑。然後，將所形成之殘留物以水(80毫升)與飽和$NaHCO_3$水溶液(80毫升)處理，接著以EtOAc (2 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮，獲得純(2R)-四氫吡咯-1,2-二羧酸1-乙基2-甲酯((R)-**30**，18.792克，理論上24.14克，77.8%產率)，為無色揮發油。關於(R)-**30**：

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 4.35 (dd, 0.5H, J = 8.7, 3.5 Hz), 4.28 (dd, 0.5H, J = 8.7, 3.7 Hz), 4.13 (m, 2H), 3.72 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.59-3.41 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.25 (t, 1.5H, J = 7.1 Hz), 1.18 (t, 1.5H, J = 7.1 Hz)；$C_9H_{15}NO_4$ (MW, 201.22), LCMS (EI) m/e 201.9 (M^++H)。

(7aR)-1,1-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-3(1H)-酮((R)-32). 於3,5-雙(三氟甲基)溴苯(**31**，15.2毫升，60.0毫莫耳，3.0當量)在無水THF(50毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，逐滴添加2.0M異丙基氯化鎂(iPrMgCl)在四氫呋喃(THF，31.5毫升)中之溶液。將所形成之混合物在0℃下攪拌1小時，然後於0℃下，以(2R)-四氫吡咯-1,2-二羧酸1-乙基2-甲酯((R)-**30**，4.024克，20.0毫莫耳)在無水THF(14毫升)中之溶液逐滴處理。於添加後，移除冰浴，並將反應混合物加熱至65℃，且於65℃下攪拌5小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以飽和NH_4Cl水溶液(120毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮，而得粗製(7aR)-1,1-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-3(1H)-酮((R)-**32**，11.03克，100%)，為黏稠油，將其直接使用於後續反應，無需進一步純化。關於粗製(R)-**32**：$C_{22}H_{13}F_{12}NO_2$ (MW, 551.32), LCMS (EI) m/e 552 (M^++H)。

(2R)-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)(四氫吡咯-2-基)甲醇((R)-33). 在室溫下，於粗製(7aR)-1,1-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-3(1H)-酮((R)-**32**，11.03克，20.0毫莫耳)在甲醇

(MeOH，80毫升，1975毫莫耳)中之經攪拌溶液內，添加固體氫氧化鉀(KOH，3.366克，60.0毫莫耳，3.0當量)。將所形成之暗色反應混合物加熱至65℃，並於65℃下攪拌22小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，然後在減壓下蒸發溶劑。接著，將殘留物以水(100毫升)處理，且以EtOAc (2 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。然後，將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-30% EtOAc/己烷梯度溶離，而得(2R)-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)(四氫吡咯-2-基)甲醇((R)-**33**，8.30克，理論上10.51克，79%產率，歷經2個步驟)，為黃色黏稠糊劑。關於(R)-**33**：^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ ppm 8.24 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 4.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 2.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.55 (m, 1H)；$C_{21}H_{15}F_{12}NO$ (MW, 525.33), LCMS (EI) m/e 526.0 (M^++H)。

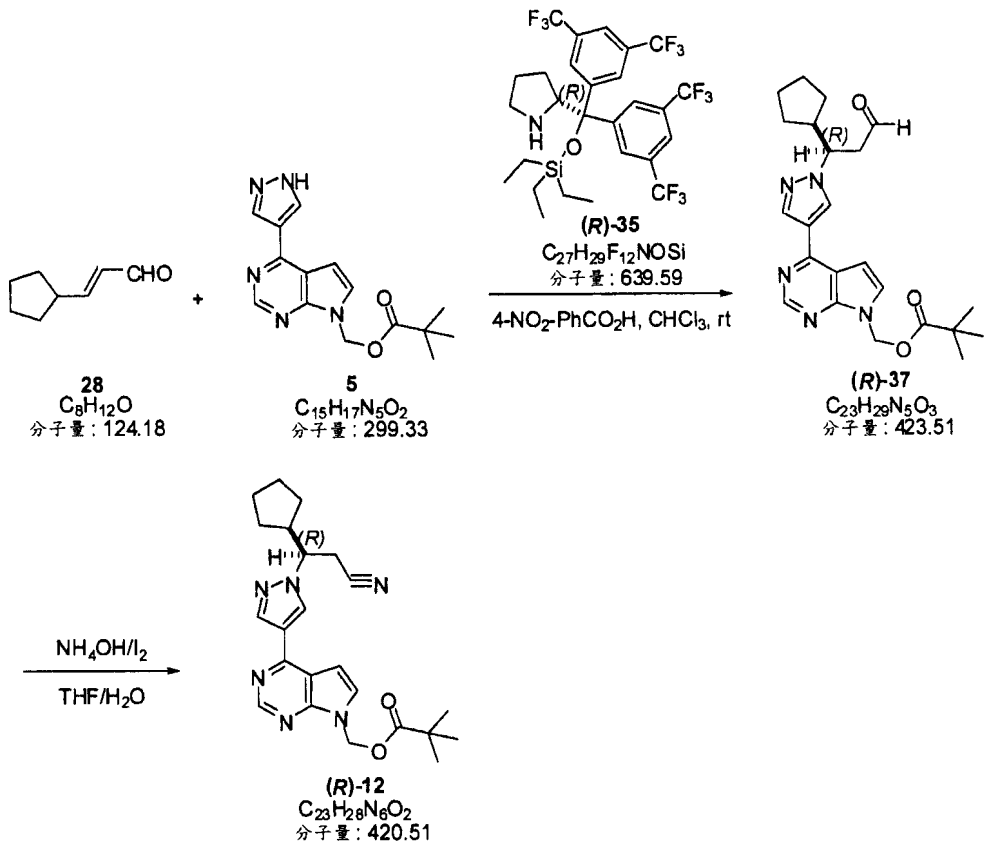
(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)-苯基][(三甲基矽烷基)氧基]-甲基四氫吡咯((R)-34). 於(2R)-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)(四氫吡咯-2-基)甲醇((R)-**33**，8.30克，14.2毫莫耳)與三乙胺(TEA，5.98毫升，42.6毫莫耳，3.0當量)在無水二氯甲烷(CH_2Cl_2，56.0毫升，874毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加三氟甲烷磺酸三甲基矽烷基酯(TMSOTf，3.89毫升，21.3毫莫耳，1.5當量)。將所形成之反應混合物在0℃下攪拌1小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以水(80毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 100毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下

濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-10% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][(三甲基矽烷基)氧基]甲基四氫吡咯((R)-**34**，6.869克，理論上8.48克，81%產率)，為極黏稠黃色漿液。關於(R)-**34**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 8.08 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 4.32 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)；$C_{24}H_{23}F_{12}NOSi$ (MW, 597.51), LCMS (EI) m/e 598.0 (M^++H)。

(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][(三乙基矽烷基)氧基]-甲基四氫吡咯((R)-35). 於(2R)-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)(四氫吡咯-2-基)甲醇((R)-**33**，3.832克，7.294毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(4.27毫升，36.5毫莫耳，5.0當量)在無水二氯甲烷(CH_2Cl_2，15.0毫升，234毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加三氟甲烷磺酸三乙基矽烷酯(TESOTf，5.0毫升，21.9毫莫耳，3.0當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌21小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以飽和$NaHCO_3$水溶液(70毫升)使反應混合物淬滅，以EtOAc (2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-10% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][(三乙基矽烷基)氧基]甲基四氫吡咯((R)-**35**，4.575克，理論上4.665克，98%產率)，為極黏稠無色漿液。關於(R)-**35**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.06 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.53

(m, 2H), 0.85 (t, 9H, J = 7.8 Hz), 0.34 (q, 6H, J = 7.8 Hz)；$C_{27}H_{29}F_{12}NOSi$ (MW, 639.59), LCMS (EI) m/e 640.0 (M^++H)。

(2R)-2-(雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][第三-丁基(二甲基)矽烷基]-氧基甲基)-四氫吡咯((R)-36). 於(2R)-雙(3,5-雙(三氟甲基)苯基)(四氫吡咯-2-基)甲醇((R)-**33**，1.051克，2.0毫莫耳)與三乙胺(TEA，1.68毫升，12.0毫莫耳，6.0當量)在無水二氯甲烷(5.0毫升，78毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加三氟甲烷磺酸第三-丁基二甲基矽烷酯(TBDMSOTf，1.41毫升，6.0毫莫耳，3.0當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌20小時，然後在100℃下加熱10-20小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以水(30毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-10% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(2R)-2-(雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基)四氫吡咯((R)-**36**，1.167克，理論上1.279克，91.2%產率)，為極黏稠無色漿液。關於(R)-**36**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.09 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), -0.21 (s, 3H), -0.45 (s, 3H)；$C_{27}H_{29}F_{12}NOSi$ (MW, 639.59), LCMS (EI) m/e 640.4 (M^++H)。



三甲基醋酸(1R)-(4-(1-(1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-37). 將(2E)-3-環戊基丙烯醛(**28**，345毫克，2.50毫莫耳，5.0當量)、(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][(三乙基矽烷基)氧基]甲基四氫吡咯((R)-**35**，16毫克，0.025毫莫耳，0.05當量)及4-硝基苯甲酸(4.3毫克，0.025毫莫耳，0.05當量)在無水氯仿($CHCl_3$，2.0毫升，25毫莫耳)中之溶液，於室溫下攪拌10分鐘，然後添加三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**5**，0.150克，0.50毫莫耳)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌23小時。在LCMS顯示反應被視為已完成後，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash直接純化，使用0-80% EtOAc/己烷梯度溶離，而得三甲基醋酸(1R)-(4-(1-(1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**37**，169

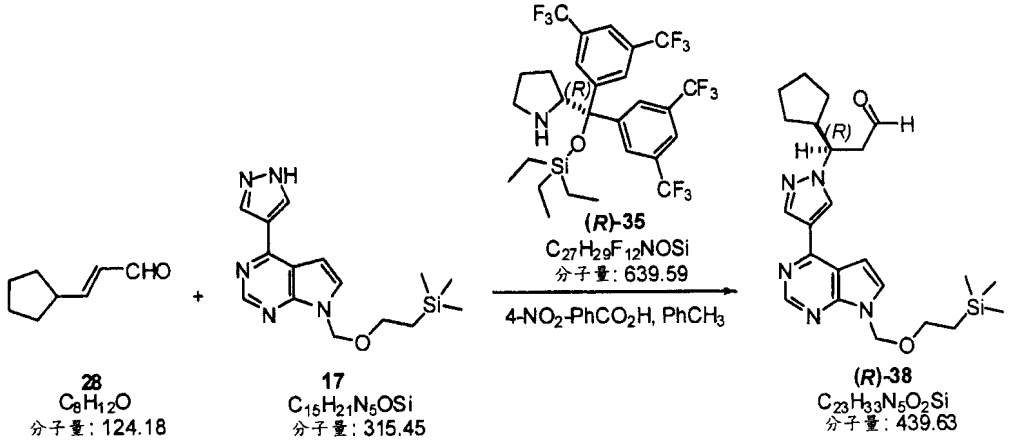
毫克，理論上211.8毫克，80%產率），為淡黃色泡沫物。關於(R)-**37**：$C_{23}H_{29}N_5O_3$(MW, 423.51), LCMS (EI) m/e 424 (M^++H)。

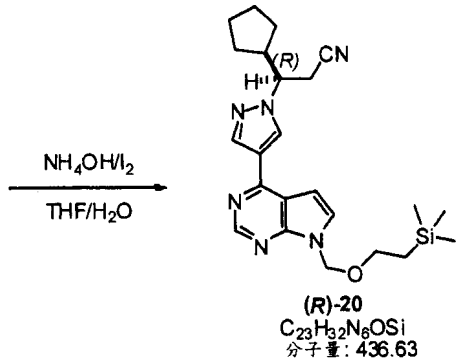
三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-12). 方法B. 於三甲基醋酸(1R)-(4-(1-(1-環戊基-3-酮基丙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**37**，169毫克，0.399毫莫耳)在四氫呋喃(THF，1.2毫升，15毫莫耳)中之溶液內，在室溫下，添加氫氧化銨(NH_4OH)在水中之14.3M溶液(1.2毫升)，接著為碘(I_2，112毫克，0.439毫莫耳，1.1當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌25分鐘。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以10% $Na_2S_2O_3$水溶液(10毫升)使反應混合物淬滅，然後以EtOAc (2 x 15毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-60% EtOAc/己烷梯度溶離，而得三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**12**，145.6毫克，理論上167.8毫克，86.8%產率)，為無色泡沫物。

展開對掌性HPLC方法，以供(R)-**12**與(S)-**12**之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，利用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。購自Chiral技術公司，兩種對掌異構物((R)-**12**與(S)-**12**)係以大於3.5之解析，利用製自10%乙醇與90%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。滯留時間係個別為14.1分鐘，

對於(S)-**12**（第一個吸收峰），與18.7分鐘，對於(R)-**12**（第二個吸收峰）。

關於(R)-**12**：非對掌性純度(99.3面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(94.9面積%，藉對掌性HPLC；89.8% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。





(3R)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙醛((R)-38). 將(2E)-3-環戊基丙烯醛(**28**，327毫克，2.50毫莫耳，5.0當量)、(2R)-2-雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][(三乙基矽烷基)氧基]甲基四氫吡咯

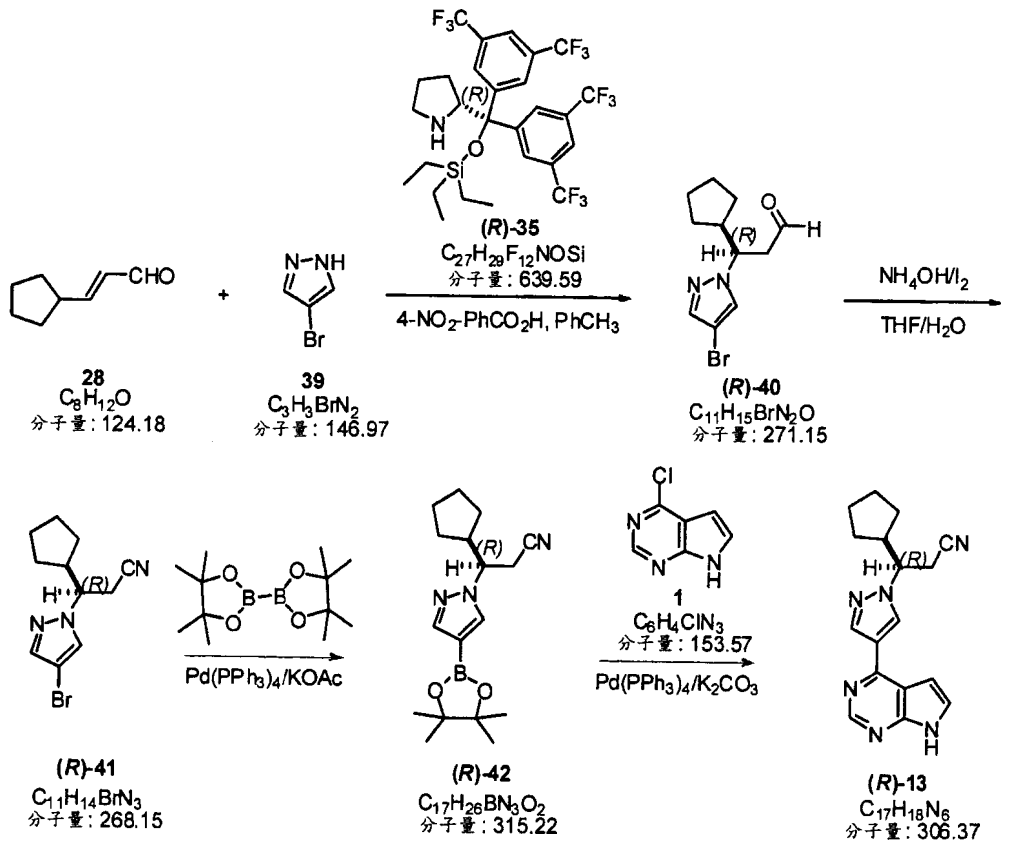
((R)-**35**，32 毫克，0.050 毫莫耳，0.10 當量）及 4-硝基苯甲酸 (8.5 毫克，0.050 毫莫耳，0.10 當量）在無水甲苯 (5.0 毫升，47 毫莫耳）中之溶液，於室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加 4-(1H-吡唑 -4-基)-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基 -7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 (**17**，158 毫克，0.50 毫莫耳）。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌 24 小時。當 LCMS 顯示反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由 Combiflash (SiO_2) 直接純化，使用 0-70% EtOAc/ 己烷梯度溶離，獲得 (3R)-3-環戊基 -3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基 -7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-1H-吡唑 -1-基]丙醛 ((R)-**38**，184.1 毫克，理論上 219.8 毫克，83.8% 產率），為淡黃色黏稠油。關於 (R)-**38**：$C_{23}H_{33}N_5O_2Si$ (MW, 439.63), LCMS (EI) m/e 440 (M^++H)。

(3R)-環戊基 -3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基]吡唑 -1-基 }丙腈 ((R)-20). 方法 B. 於 (3R)-3-環戊基 -3-[4-(7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基 -7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-1H-吡唑 -1-基]丙醛 ((R)-**38**，184 毫克，0.418 毫莫耳）在四氫呋喃 (THF，1.2 毫升，15 毫莫耳）中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加 14.3M 氫氧化銨 (NH_4OH) 在水中之溶液 (1.2 毫升），接著為碘 (I_2，117 毫克，0.460 毫莫耳，1.1 當量）。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。當 LCMS 顯示反應已完成時，以 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (10 毫升）使反應混合物淬滅，然後以 EtOAc (2 x 15 毫升）萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。接著，將殘留物藉由 Combiflash (SiO_2) 純化，使用 0-50%

EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**20**，148.9毫克，理論上182.5毫克，81.6%產率)，為無色黏稠油。

產物((R)-**20**)之對掌異構物過量(% ee)之測定係藉對掌性HPLC分析進行。展開對掌性HPLC方法，使用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。兩種對掌異構物(R)-**20**或(S)-**20**係以大於3.0之解析，利用製自10%乙醇與90%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**20**)與(R)-對掌異構物((R)-**20**)之滯留時間係個別為10.3分鐘(第一個吸收峰)與13.1分鐘(第二個吸收峰)。

關於(R)-**20**：非對掌性純度(99.0面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(94.4面積%，藉對掌性HPLC；88.8% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)；$C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)與459 (M^++Na)。



(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙醛((R)-40). 將(2E)-3-環戊基丙烯醛(**28**，654毫克，5.0毫莫耳，5.0當量)、(2R)-2-(雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基][第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基)四氫吡咯((R)-**35**，64毫克，0.10毫莫耳，0.10當量)及4-硝基苯甲酸(17毫克，0.10毫莫耳，0.10當量)在無水甲苯(4.0毫升，38毫莫耳)中之溶液，於室溫下攪拌10分鐘，接著冷卻至0℃，然後添加4-溴基-1H-吡唑(**39**，148毫克，1.0毫莫耳)。將所形成之反應混合物在0℃下攪拌22小時。當LCMS顯示反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)直接純化，使用0-30% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙醛((R)-**40**，230.5毫克，理論上271.2毫克，85%產率)，為淡黃色黏稠油。關於(R)-**40**：$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (MW, 271.15), LCMS (EI) m/e 271/273

(M^++H)。

(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈((R)-41). 於(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙醛((R)-**40**，230.5毫克，0.85毫莫耳)在四氫呋喃(THF，2.4毫升，29毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加14.3M氫氧化銨(NH_4OH)在水中之溶液(2.4毫升)，接著為碘(I_2，237毫克，0.935毫莫耳，1.1當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌30分鐘。當LCMS顯示反應已完成時，以10% $Na_2S_2O_3$水溶液(15毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 15毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，使用0-30% EtOAc/己烷梯度溶離，獲得(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈((R)-**41**，180.7毫克，理論上227.9毫克，79.3%產率)，為無色黏稠油。

產物((R)-**41**)之對掌異構物過量(% ee)之測定係藉對掌性HPLC分析進行。展開對掌性HPLC方法，使用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。兩種對掌異構物(R)-**41**或(S)-**41**係以大於3.0之解析，利用製自15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**41**)與(R)-對掌異構物((R)-**41**)之滯留時間係個別為12.8分鐘(第一個吸收峰)與16.7分鐘(第二個吸收峰)。

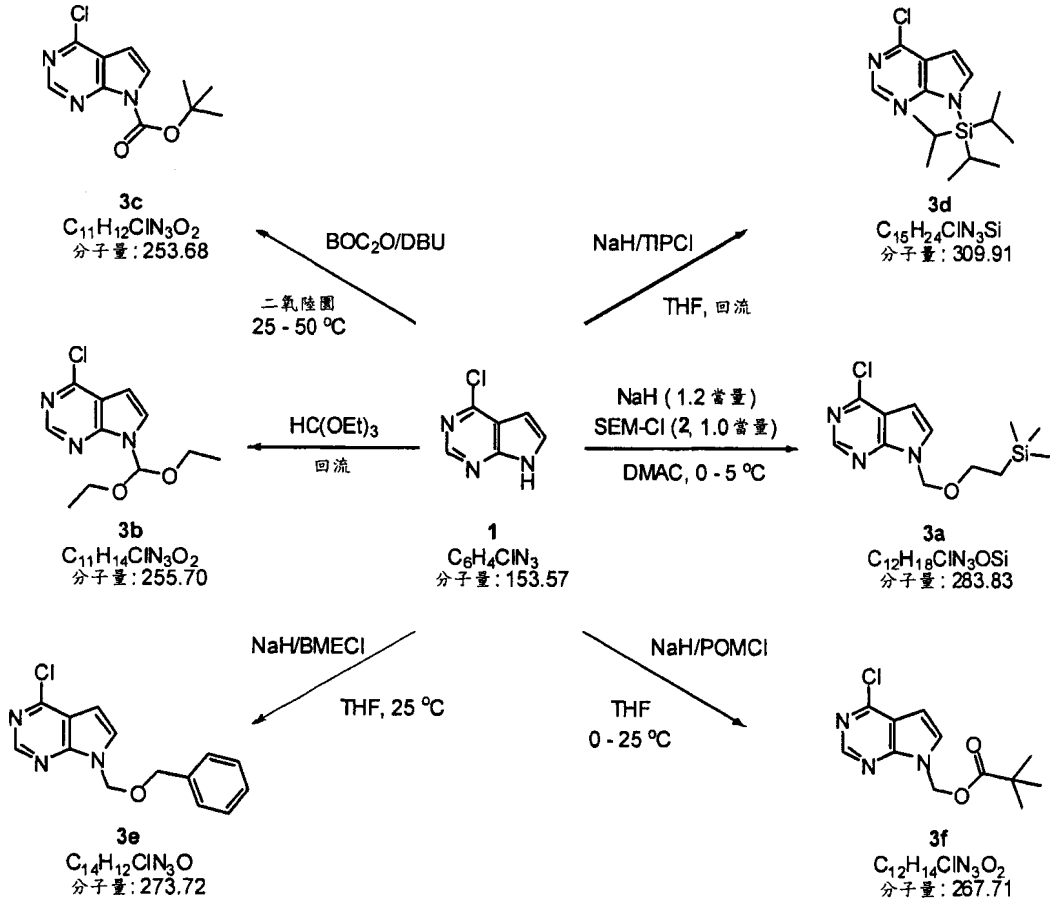
關於(R)-**41**：非對掌性純度(99.0面積%，藉HPLC，在220

毫微米下偵測)；對掌性純度(91.7面積%，藉對掌性HPLC；83.4% ee)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7.52 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, J = 17.0, 8.6 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 17.0, 3.9 Hz), 2.47 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 5H), 1.23 (m, 1H), 1.13 (m, 1H)；$C_{11}H_{14}BrN_3$ (MW, 268.15), LCMS (EI) m/e 268/270 (M^++H)。

(3R)-3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((R)-42). 將(3R)-3-(4-溴基-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈((R)-**41**，363毫克，1.35毫莫耳)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']雙[1,3,2]二氧硼伍圜基] (366毫克，1.43毫莫耳，1.06當量)、肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$，47毫克，0.041毫莫耳，0.03當量)及醋酸鉀(KOAc，402毫克，4.06毫莫耳，3.0當量)在無水1,4-二氧陸圜(4.0毫升，51毫莫耳)中之經脫氣混合物，於120℃下經由微波加熱1小時。當LCMS顯示反應已完成時，將含有粗製所要產物(3R)-3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((R)-**42**)之反應混合物直接使用於後續Suzuki反應，無需近一步處理。關於粗製(R)-**42**：$C_{17}H_{26}BN_3O_2$ (MW, 315.22), LCMS (EI) m/e 316 (M^++H)。

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-13, 自由態鹼). 方法C. 在室溫下，於粗製(3R)-3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((R)-**42**，427毫克，1.35毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(4.0毫升，51毫莫耳)、按上述產生之反應混合物中之經攪拌溶液內，添加水(2.0毫升，110毫莫耳)中之4-氯基吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，0.160克，1.04毫莫耳，0.77當量)、肆(三苯膦)鈀(0) (($Pd(PPh_3)_4$，

36毫克，0.031毫莫耳，0.03當量)及碳酸鉀溶液(K_2CO_3，432毫克，3.13毫莫耳，3.0當量)。使所形成之反應混合物脫氣三次，且每次以氮再充填，然後在100℃下加熱21小時。當LCMS顯示反應已完成時，以飽和$NaHCO_3$水溶液(10毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉由Combiflash (SiO_2)純化，以0-100% EtOAc/己烷梯度溶離，接著以0-5% MeOH/EtOAc溶離，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**13**，自由態鹼，204.3毫克，理論上318.6毫克，64%產率，歷經2個步驟)，為無色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於(R)-**13**(自由態鹼)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 0.42 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 2.34, 3.51 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.40, 3.44 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.5, 4.63 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.77, 17.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 4.32, 17.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65至1.13 (m, 7H)；$C_{17}H_{18}N_6$(MW, 306.37) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。



4-氯基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3a). 於裝有氮氣入口管、添液漏斗、熱井及機械攪拌器之燒瓶中，添加4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，600克，3.91莫耳)與二甲基乙醯亞胺(9.6升)。使混合物在冰/鹽水浴中冷卻至-5℃，並以固體分次添加氫化鈉(NaH，60重量%，174克，4.35莫耳，1.1當量)。在15分鐘期間，混合物變成暗色溶液，且在溫度不超過5℃之速率下，經由添液漏斗慢慢添加三甲基矽烷基乙氧基氯化甲烷(**2**，763毫升，4.31莫耳，1.1當量)。將反應物攪拌30分鐘，藉TLC與HPLC測定為完成，並慢慢添加水(1升)，以使反應淬滅。接著，將混合物以水(12升)與MTBE(8升)稀釋。分離液層，且以MTBE(8升)再萃取水溶液。將合併之有機層以水(2 x 4升)與鹽水(4升)

洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥($NaSO_4$)，及在減壓下移除溶劑。使殘留物溶於庚烷(2升)中，過濾，並裝填至矽膠(3.5公斤)管柱上，以庚烷(~6升)、95%庚烷/醋酸乙酯(~12升)、90%庚烷/醋酸乙酯(10升)及最後80%庚烷/醋酸乙酯(10升)溶離。合併純溶離份，且在減壓下濃縮，獲得4-氯基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，987克，理論上1109.8克，88.9%產率)，為淡黃色油，其係在靜置時，於室溫下部份固化成油性固體。關於**3a**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.24 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 151.3, 150.8, 150.7, 131.5, 116.9, 99.3, 72.9, 65.8, 17.1, -1.48；$C_{12}H_{18}ClN_3OSi$ (MW 283.83), LCMS (EI) m/e 284/286 (M^++H)。

4-氯基-7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3b). 於裝有攪拌棒、冷凝器及氮氣入口管之1升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，31.0克，0.202莫耳)與原甲酸三乙酯(330毫升，2.00莫耳，10.0當量)。使反應混合物溫熱至回流，以產生透明溶液。在63小時後，反應係藉HPLC確認。當反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠急驟式管柱層析純化，以20%至25%醋酸乙酯/己烷(v/v)梯度液(TLC條件：30%醋酸乙酯/己烷)溶離，而得4-氯基-7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3b**，48.56克，理論上51.65克，94%產率)，為淡黃色油。關於**3b**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 3.8

Hz), 6.75 (s, 1H), 6.72 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 3.68 (dd, 2H, J = 9.4, 7.2 Hz), 3.54 (dd, 2H, J = 9.4, 7.2 Hz), 1.11 (t, 6H, J = 7.2 Hz)；$C_{11}H_{14}ClN_3O_2$ (MW, 255.70), LCMS (EI) m/e 182/184 (M^++H，關於其相應**1**之7-甲醯基化產物)與154/156 (M^++H，關於**1**)。

4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸第三-丁酯(3c). 於裝有攪拌棒與氮氣入口管之250毫升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，5.00克，0.0326莫耳)、1,4-二氧陸圜(40毫升，0.500莫耳)、1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，24.3毫升，0.163莫耳，5.0當量)及4-(N,N-二甲基)胺基吡啶(DMAP，0.80克，0.0065莫耳，0.2當量)。在室溫下，於此溶液中，以一份添加二碳酸二-第三-丁酯(BOC_2O，21.2克，0.0976莫耳，3.0當量)。所形成之反應溶液於顏色上變成黃色/橘色，伴隨著二氧化碳之釋出。反應係藉TLC (80%己烷/醋酸乙酯)監測，且在室溫下攪拌約24小時後完成。接著，將反應混合物以20%鹽水溶液(40毫升)與醋酸乙酯(40毫升)稀釋。分離兩液層，並以醋酸乙酯(40毫升)萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而產生粗製所要之產物(**3c**)，為紅色至橘色油。急驟式管柱層析純化(SiO_2，0至15%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，獲得純4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸第三-丁酯(**3c**，6.28克，理論上8.27克，75.9%產率)，為灰白色固體。關於**3c**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 1.60 (s, 9H)；$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$ (MW, 253.68), LCMS (EI) m/e 276/278 (M^++Na)。

4-氯基-7-(三異丙基矽烷基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3d). 於裝有攪拌棒、冷凝器、隔片、氮氣入口管及熱電偶之250毫升經烘箱乾燥之三頸圓底燒瓶中，裝填氫化鈉(NaH，60重量%，1.56克，0.0391莫耳，1.2當量)與無水四氫呋喃(THF，26毫升，0.320莫耳)。使混合物冷卻至0-5℃。於經烘箱乾燥之100毫升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，5.00克，0.0326莫耳)與無水四氫呋喃(42毫升，0.520莫耳)，接著，將所形成之漿液經由大口徑套管分次加入THF中之氫化鈉(NaH)懸浮液內，歷經15分鐘。反應溫度係於添加受質後，上升至6.8℃。將反應混合物在0-5℃下攪拌40分鐘，然後，經由注射器裝填不含溶劑之氯化三異丙基矽烷(6.6克，7.24毫升，0.0342莫耳，1.05當量)，歷經5分鐘。移除冷卻浴，並使反應混合物溫熱至回流，歷經4小時。反應係藉TLC(80%己烷/醋酸乙酯)監測。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，且以醋酸乙酯(100毫升)與20%鹽水溶液(50毫升)稀釋。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(100毫升)萃取。將合併之有機離份以1M碳酸氫鈉($NaHCO_3$)水溶液(100毫升)與20%鹽水溶液(100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，10%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得4-氯基-7-(三異丙基矽烷基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3d**，10.0克，理論上10.10克，99%)，為琥珀色油。關於**3d**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 1.86 (m, 3H), 1.02 (d, 18H, J = 7.5 Hz)；

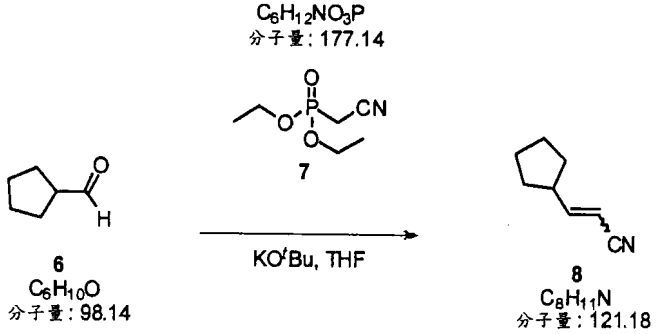
$C_{15}H_{24}ClN_3Si$ (MW, 309.91), LCMS (EI) m/e 310/312 (M^++H)。

7-[(苄氧基)甲基]-4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3e). 於裝有攪拌棒、熱電偶、隔片及氮氣入口管之經烘箱乾燥之250毫升三頸圓底燒瓶中，裝填氫化鈉(NaH，60重量%，1.56克，0.0391莫耳，1.2當量)與無水四氫呋喃(THF，25.0毫升，0.308莫耳)，並使所形成之混合物冷卻至0-5℃。於100毫升經烘箱乾燥之圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，5.00克，0.0326莫耳)與無水四氫呋喃(50毫升，0.616莫耳)，且將所形成之漿液經由大口徑套管分次加入THF中之氫化鈉(NaH)懸浮液內，歷經20分鐘。於添加完成後，移除冷卻浴，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使其溫熱至16.5℃後，漿液於顏色上變成綠色。使混合物冷卻至0-5℃，然後，經由注射器裝填不含溶劑之苄基氯甲基醚(5.28毫升，0.0342莫耳，1.05當量)，歷經13分鐘。移除冷浴，且使反應混合物逐漸溫熱至室溫，並於室溫下攪拌20小時。當反應被視為已完成時，以20%鹽水溶液(50毫升)使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯(100毫升)稀釋。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(50毫升)萃取。使合併之有機離份以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。接著，將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，10%至15%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得7-[(苄氧基)甲基]-4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3e**，6.31克，理論上8.92克，70.7%)，為綠色油。關於**3e**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.26 (m, 5H), 6.71 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.75 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)；$C_{14}H_{12}ClN_3O$ (MW,

273.72), LCMS (EI) m/e 274/276 (M^++H)。

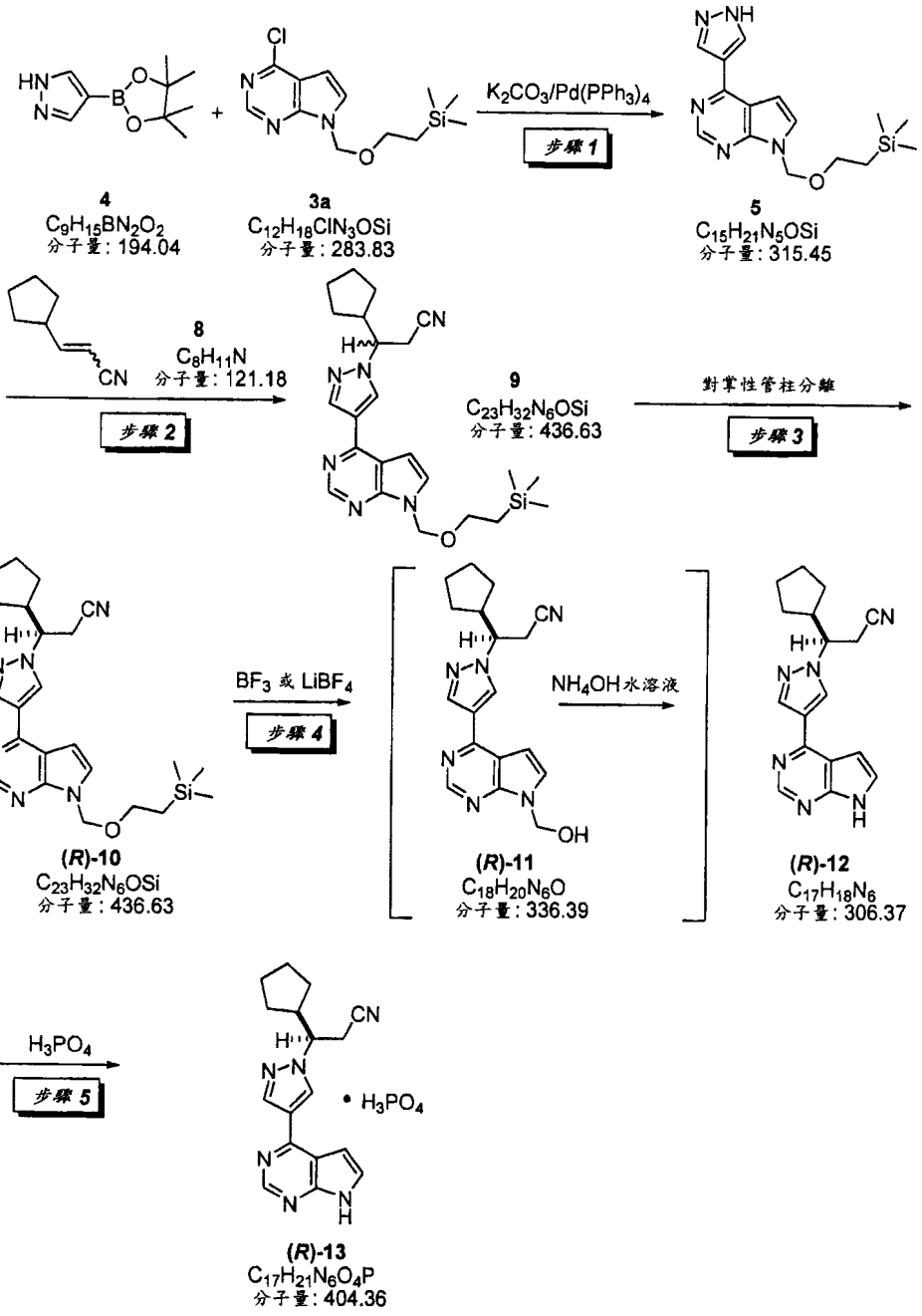
三甲基醋酸(4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(3f). 於裝有架空攪拌器、隔片、熱電偶、500毫升添液漏斗及氮氣入口管之經烘箱乾燥之2升4頸圓底燒瓶中，裝填氫化鈉(NaH，60重量%，29.7克，0.742莫耳，1.34當量)與無水四氫呋喃(THF，400毫升，5.0莫耳)，並使所形成之混合物冷卻至0-3℃。於經烘箱乾燥之1升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，85.0克，0.553莫耳)與四氫呋喃(600毫升，7.0莫耳)，造成漿液。接著，於0-5℃下，將此所形成之漿液經由大口徑套管分次加入氫化鈉在THF中之懸浮液內，歷經27分鐘。所形成之溶液為不均勻的，且於顏色上為綠色。在添加之後，移除冷浴，並使混合物逐漸溫熱至室溫，及將其在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至0-5℃。將三甲基醋酸氯基甲酯(三甲基乙醯基氧基氯化甲烷，POM-Cl，103毫升，0.692莫耳，1.25當量)經由注射器分次添加至反應混合物中，歷經25分鐘，並在0-5℃下攪拌。三甲基醋酸氯基甲酯(POM-Cl)之添加係為溫和放熱，且使反應溫度進行至高達14℃。於添加三甲基醋酸氯基甲酯(POM-Cl)後，移除冷卻浴，並使反應混合物回復至室溫，且於室溫下攪拌過夜。約16小時後，當反應被視為已完成時，以20%鹽水溶液(250毫升)與醋酸乙酯(250毫升)使反應淬滅，產生漿液。添加另外量之水(250毫升)，直到混合物變成均勻溶液為止。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(250毫升)萃取。使合併之有機離份以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在減

壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，10%至15%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得所要之產物，為黃色結晶性固體(155克)。將合併之固體以己烷(750毫升)處理，且使所形成之漿液溫熱至55℃，以產生均勻溶液。接著，使所形成之溶液逐漸冷卻至室溫，並於室溫下攪拌過夜，然後冷卻至0-5℃，歷經2小時。藉過濾收集固體，以預冷卻之己烷(2 x 30毫升)洗滌，在真空中乾燥，而得三甲基醋酸4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**3f**，134.9克，理論上148.0克，91%產率)，為白色固體。關於**3f**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 176.9, 151.2, 151.1, 151.0, 131.6, 117.1, 99.9, 66.9, 38.3, 26.5；$C_{12}H_{14}ClN_3O_2$ (MW, 267.71), LCMS (EI) m/e 268/270 (M^++H)。



3-環戊基丙烯腈(8). 將氰基甲基膦酸二乙酯(**7**，742.5克，4.2莫耳，1.1當量)在無水THF(5.75升)中之溶液，於氮氣下，在冰水-甲醇浴上攪拌，並添加1M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(4升，4.0莫耳，1.05當量)，其速率係致使溫度保持低於0℃。於THF中之1M第三-丁醇鉀之添加完成後，在冷浴上持續攪拌1小時，且添加環戊烷羧甲醛(**6**，374克，3.81莫耳)在無水THF (290毫升)中之溶液，其速率係致使保持溫度低

於0℃。移除冷浴，並使反應混合物逐漸溫熱至室溫，且於室溫下攪拌過夜。當反應被視為已完成時，使反應混合物於甲基第三-丁基醚(MTBE，14升)、水(10升)及鹽水(6升)之間作分液處理。分離兩液層，並將合併之有機相以鹽水(6升)洗滌。以MTBE(10升)萃取水相，且以鹽水(6升)洗滌。使合併之有機萃液在減壓下濃縮，及使殘留物蒸餾(65-78℃/6托)，而得3-環戊基丙烯腈(**8**，437.8克，理論上461.7克，94.8%產率)，為無色油，發現其為*E*-與*Z*-異構物之混合物。關於**8**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 關於*Z*-異構物) δ ppm 6.58 (t, 1H, J = 10.6 Hz), 5.55 (dd, 1H, J = 10.8, 0.59 Hz), 2.85 (m, 1H), 1.90-1.46 (m, 6H), 1.34 (m, 2H)與(關於*E*-異構物) δ ppm 6.83 (q, 1H, J = 8.3 Hz), 5.66 (dd, 1H, J = 16.5, 1.4 Hz), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.46 (m, 6H), 1.34 (m, 2H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz, 關於*Z*-異構物) δ ppm 159.8, 116.6, 97.7, 42.3, 32.3, 25.1與(關於*E*-異構物) δ ppm 160.4, 118.1, 97.9, 43.2, 31.5, 24.8；$C_8H_{11}N$ (MW, 121.18), GCMS (EI) m/e 120 (M^+-H)。



4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5). 方法A. 於裝有回流冷凝管、氮氣入口管、機械攪拌器及熱井之燒瓶中，添加4-氯基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，817克，2.88莫耳)與二氧陸圜(8升)。於此溶液中，添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**4**，728克，3.75莫耳，1.30當量)，接著為碳酸鉀(K_2CO_3，1196克，8.67莫耳，3.0當量)在水(4升)

中之溶液。溶液係經由使氮氣流通過溶液，歷經15分鐘而脫氣，然後以肆(三苯膦)鈀(0)(167克，0.145莫耳，0.05當量)處理，並將所形成之反應混合物於回流(約90℃)下加熱2小時。當藉TLC(1:1庚烷/醋酸乙酯)與LCMS，反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯(24升)與水(4升)稀釋。分離兩液層，且以醋酸乙酯(4升)萃取水層。將合併之有機層以水(2 x 2升)、鹽水(2升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮。使殘留物懸浮於甲苯(4升)中，並於減壓下移除溶劑。最後，將殘留物以甲基第三-丁基醚(MTBE，3升)研製，且藉過濾收集固體，及以MTBE(1升)洗滌，而得4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，581.4克，理論上908.5克，64%產率)，為白色結晶性固體。關於**5**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.41 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.13 (s, 9H)；$C_{15}H_{21}N_5OSi$ (MW, 315.45), LCMS (EI) m/e 316 (M^++H)。

外消旋3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(9，外消旋SEM-保護之化合物). 方法A. 於室溫下，將3-環戊基丙烯腈(**8**，273.5克，2.257莫耳，1.20當量)與DBU(28毫升，0.187莫耳，0.10當量)添加至4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，591.8克，1.876莫耳)在乙腈(4.7升)中之懸浮液內。將所形成之反應混合物加熱至50-60℃，歷經17小

時(透明溶液係中途經過加熱而發展)，接著至70-80℃，歷經8小時。當LCMS分析顯示反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫。然後，使已冷卻之溶液於減壓下濃縮，而得粗產物(**9**)，為濃稠琥珀色油。使粗產物溶於二氯甲烷(DCM)中，並吸附至矽膠上，接著，乾裝填至以33% EtOAc/庚烷填充之矽膠管柱(3公斤)上。使管柱以33% EtOAc/庚烷(21升)、50% EtOAc/庚烷(28升)、60% EtOAc/庚烷(12升)及75% EtOAc/庚烷(8升)溶離。合併含有所要產物(**9**)之溶離份，及在減壓下濃縮，以產生黃色油，將其以EtOAc轉移至3升燒瓶。於減壓下移除溶劑，並藉由與庚烷共蒸發移除殘留EtOAc。使殘留物在高真空下進一步乾燥過夜，而得外消旋3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(**9**, 外消旋SEM-保護之化合物，800克，理論上819.1克，97.7%產率)，為極端黏稠黃色油。關於**9**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)； $C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)與459 (M^++Na)。

(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-10)與(3S)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((S)-10) 於150巴之填充壓力下，將藉由Daicel在3.0

升異丙醇(IPA)中製成之1.5公斤20微米Chiralcel® OD對掌固定相(CSP)之漿液填充至PROCHROM動態軸向壓縮管柱LC110-1(11公分內徑x 25公分長度；管柱空隙體積：約1.5升)中。接著，將經填充之管柱安裝於Novasep Hipersep HPLC單元上。將管柱與Hipersep單元以甲醇(17升)，接著以製自異丙醇與己烷之混合物(2:8體積比，17升)之流動相沖洗。然後，進料溶液係藉由使3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(**9**，外消旋SEM-保護之化合物，2795克，6.4莫耳)於流動相中溶解至濃度為80克/升而製成。接著，將進料溶液相繼注入製備型對掌性管柱中，以供分離。各注射在體積上為120毫升。使對掌性管柱以流動相，在570毫升/分鐘之流率下，於室溫下溶離。管柱溶離係藉由在330毫微米波長下之UV監測。在此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離。滯留時間係個別為16.4分鐘(吸收峰1，不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**10**)與21.0分鐘(吸收峰2，所要之(R)-對掌異構物，(R)-**10**)。關於各注射之循環時間為11分鐘，且關於此分離方法，進行總計317次注射。自各注射個別地收集關於吸收峰1(不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**10**)與吸收峰2(所要之(R)-對掌異構物，(R)-**10**)之溶離份。使已收集之溶離份個別在1平方呎與2平方呎ROTOTHERM蒸發器中，於40℃下，在減壓(40-120巴)下連續濃縮。使得自各蒸發器之殘留物在高真空下進一步乾燥至恒重，獲得(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**10**，1307克，

理論上1397.5克，93.5%)，得自吸收峰2，為淡黃色油，與(3S)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((S)-**10**，1418克，理論上1397.5克，101.5%)，得自吸收峰1，為黃色油。

展開對掌性HPLC方法，以供經SEM-保護化合物之兩種對掌異構物((R)-**10**與(S)-**10**)之對掌性純度評估，使用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，填充以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆之矽膠(Chiralcel® OD)。經SEM-保護化合物之兩種對掌異構物係以大於3.0之解析，利用製自10%乙醇與90%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**10**)與(R)-對掌異構物((R)-**10**)之滯留時間係個別為10.3分鐘與13.1分鐘。

藉由製備型對掌性HPLC所分離各對掌異構物之品質，包括化學純度(HPLC面積%與重量%)、對掌性純度(對掌性HPLC面積%)及殘留溶劑(IPA與己烷)，係經分析，且其結構係藉NMR與LC/MS確認。關於(R)-**10**：非對掌性純度(99.0面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測；100.1重量%，藉HPLC重量百分比檢測)；對掌性純度(99.7面積%，藉對掌性HPLC；99.4% ee)；殘留溶劑(3.7重量%，對於IPA；0.01重量%，對於己烷)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H,

J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)； $C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H) 與 459 (M^++Na)。關於(S)-**10**：非對掌性純度(99.3 面積%，藉 HPLC，在 220 毫微米下偵測；99.9 重量%，藉 HPLC 重量百分比檢測)；對掌性純度(99.7 面積%，藉對掌性 HPLC；99.4% ee)；殘留溶劑(4.0 重量%，對於 IPA；0.01 重量%，對於己烷)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)； $C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H) 與 459 (M^++Na)。

(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-10)與(3S)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((S)-10)

外消旋混合物係在裝有 8 個管柱之 SMB 單元上進行。分離係在不同規模下，使用下文實例中所提出之不同條件進行。各對掌異構物之純度係藉對掌性 HPLC 方法監測，使用關於分離所使用之相同流動相與相同固定相，以允許純度之迅速測定。於各情況中，兩種對掌異構物係藉蒸發，在真空下以濃縮之溶液回收，無論是使用迴轉式蒸發器或落膜蒸發器。在實例 1 至 3 中，所要之對掌異構物係以萃剩液回收。於實例 4 中，所要之對掌異構物係以萃液回收。在 SMB 單元已操作至少 10 至 15 次循環後，所報告之對掌性純度與產率

為經度量之數據，以確保穩定狀態操作。測試不同操作條件，以確保高純度與高產率。在實例1至3中，使用相同固定相與流動相之分離係在具有不同管柱直徑之不同SMB單元上測試。於實例4中，SMB係在兩種不同操作壓力下操作。在實例4中，柱構型係從古典<2>/<2>/<2>/<2>改變成<2>/<2>/<3>/<1>，以增加萃剩液之純度，及藉由增加SMB區帶III之長度增加通過量。

實例1：50克規模

管柱： Chiralcel® OD

流動相 異丙醇與正-庚烷20/80 (v/v)

管柱長度 10公分

管柱內徑 10毫米

管柱數目 8

進料濃度 80克/升

溫度： 25℃。

參數	實例1
柱構型	<2>/<2>/<2>/<2>
再循環之流率(毫升/分鐘)	18
萃取流率(毫升/分鐘)	7.76
進料流率(毫升/分鐘)	0.25
萃剩液流率(毫升/分鐘)	1.4
溶離劑流率(毫升/分鐘)	8.91
切換時間(分鐘)	1.52
所要之對掌異構物純度	99.15%
所要之對掌異構物產率	94.8%
生產率(公斤對掌異構物/d/公斤CSP)	0.41

實例2：25公斤規模

管柱：　Chiralcel® OD

流動相　異丙醇與正-庚烷20/80 (v/v)

管柱長度　9.5公分

管柱內徑　49毫米

管柱數目　8

進料濃度　80克/升

溫度：　25℃。

參數	實例2
柱構型	<2>/<2>/<2>/<2>
操作壓力(巴)	25-28
再循環之流率(毫升/分鐘)	498.9
萃取流率(毫升/分鐘)	176.4
進料流率(毫升/分鐘)	6.58
萃剩液流率(毫升/分鐘)	57.8
溶離劑流率(毫升/分鐘)	227.6
切換時間(分鐘)	1.11
所要之對掌異構物純度	99.3%
所要之對掌異構物產率	85%
生產率(公斤對掌異構物/d/公斤CSP)	0.43

實例3：100公斤規模

管柱：　Chiralcel® OD

流動相　異丙醇與正-庚烷20/80 (v/v)

管柱長度　9.0公分

管柱內徑　200毫米

管柱數目　8

進料濃度　53.7 克 / 升

溫度：　25℃。

參數	實例 3
柱構型	<2>/<2>/<2>/<2>
操作壓力(巴)	35
再循環之流率(升/小時)	355.0
萃取流率(升/小時)	124.1
進料流率(升/小時)	7.0
萃剩液流率(升/小時)	114.0
溶離劑流率(升/小時)	231.1
切換時間(分鐘)	1.80
所要之對掌異構物純度	99.8%
所要之對掌異構物產率	92%
生產率(公斤對掌異構物/d/公斤 CSP)	0.31

實例 4：100 克規模

管柱：　(S,S) Whelk-O® 1

流動相　甲基-第三-丁基醚

管柱長度　10.0 公分

管柱內徑　10 毫米

管柱數目　8

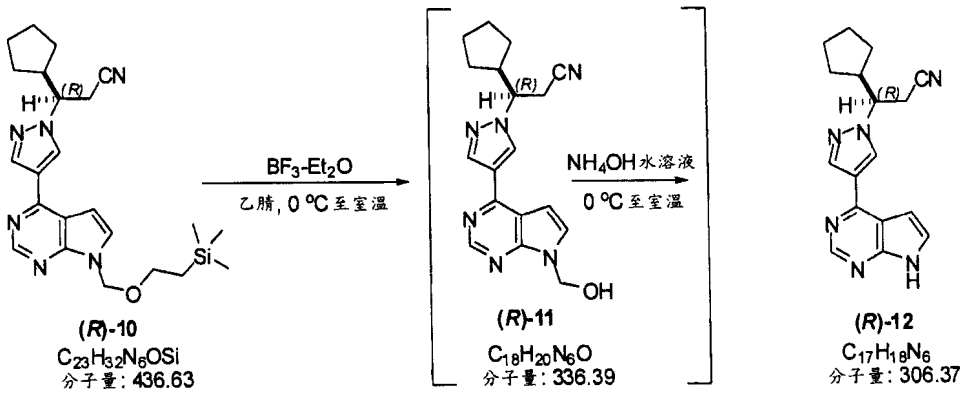
進料濃度　90 克 / 升

參數	實例 4a	實例 4b
柱構型	<2>/<2>/<2>/<2>	<2>/<2>/<3>/<1>
操作壓力(巴)	27	12
溫度	23	22

再循環之流率(毫升/分鐘)	22.0	9.0
萃取流率(毫升/分鐘)	9.6	2.8
進料流率(毫升/分鐘)	0.5	0.3
萃剩液流率(毫升/分鐘)	5.9	3.0
溶離劑流率(毫升/分鐘)	15	5.5
切換時間(分鐘)	0.70	1.48
所要之對掌異構物純度	99.6%	99.8%
所要之對掌異構物產率	90%	98%
生產率 (公斤對掌異構物/d/公斤CSP)	0.92	0.55

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-12, 自由態鹼). 方法A. 在室溫下，於(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**10**，463克，1.06莫耳，98.6% ee)在乙腈(4.5升)中之溶液內，添加水(400毫升)，接著立即為四氟硼酸鋰($LiBF_4$，987.9克，10.5莫耳，10.0當量)。在添加水時，發現反應溫度從環境溫度降至12℃，在添加四氟硼酸鋰($LiBF_4$)期間，然後增加至33℃。將所形成之反應混合物加熱至回流(約80℃)，歷經過夜。於醋酸乙酯/水中使液份淬滅，且藉LCMS與TLC (95:5醋酸乙酯/甲醇，v/v)確認。當LCMS與TLC分析顯示羥基甲基中間物((R)-**11**)與所製成之完全去除保護之物質((R)-**12**, 自由態鹼)兩者，但無起始物質((R)-**10**)留下時，使反應混合物逐漸冷卻至< 5℃，接著，逐漸添加20%氫氧化銨水溶液(NH_4OH，450毫升)，以調整反應混合物之pH值至9(以pH條確認)。移除冷浴，並使反應混合物逐漸溫

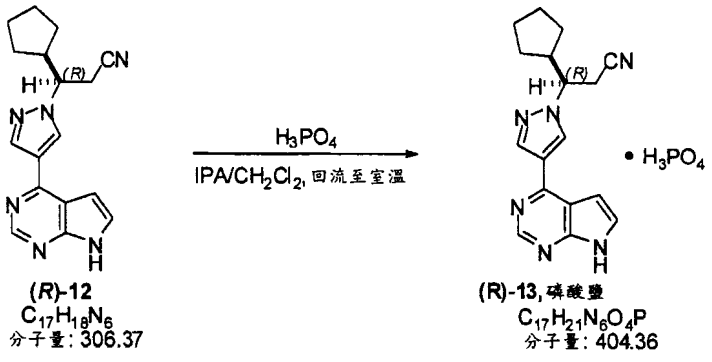
熱至室溫，且於室溫下攪拌過夜。於醋酸乙酯/水中使液份淬滅，並藉LCMS與TLC (95:5醋酸乙酯/甲醇，v/v)確認，以確認完全去除保護。當LCMS與TLC顯示反應被視為已完成時，過濾反應混合物，且將固體以乙腈(1升)洗滌。然後，使合併之濾液於減壓下濃縮，並使殘留物於醋酸乙酯(6升)與半飽和鹽水(3升)之間作分液處理。分離兩液層，且以醋酸乙酯(2升)萃取水層。將合併之有機層以半飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$，3升)與鹽水(3升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮，獲得粗產物，為橘色油。接著，將粗製物質藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，40至100%醋酸乙酯/庚烷梯度溶離)，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**12**，自由態鹼，273克，理論上324.9克，84%產率)，為白色泡沫物。此物質為藉^{19}F NMR確認，以確保無四氟硼酸鋰($LiBF_4$)留下，及藉對掌性HPLC (Chiralcel® OD-H，90:10己烷/乙醇)確認對掌異構純度(98.7% ee)，並使用而無需進一步純化，以製備其相應之磷酸鹽。關於(R)-**12**(自由態鹼)：^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 0.42 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 2.34, 3.51 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.40, 3.44 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.5, 4.63 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.77, 17.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 4.32, 17.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65至1.13 (m, 7H)；$C_{17}H_{18}N_6$ (MW, 306.37) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。



(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈(R)-10. 使(R)-3-環戊基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**10**，75.0克，0.172莫耳，98.8% ee)在乙腈(600毫升)中之溶液冷卻至0-5℃。於已冷卻之溶液中，添加三氟化硼乙醚化物(54.4毫升，0.429莫耳)，歷經10分鐘，同時保持內部反應溫度低於5℃。在添加之後，移除冷浴，並使反應混合物溫熱至室溫。當HPLC分析顯示(R)-**10**之含量係低於1%時，去除保護反應之最初階段係被視為完成。然後，使反應物冷卻至0-5℃，接著緩慢添加水(155毫升)。在水添加之後，移除冷浴，且使所形成之反應混合物溫熱至13-17℃，及再攪拌2-3小時。使所形成之反應混合物再一次冷卻至0-5℃。於已冷卻之反應混合物中，慢慢添加氨在水中之溶液[藉由將28%氨水溶液(104.5毫升)與水(210.5毫升)混合而製成]，同時保持內部反應溫度在低於5℃下。在添加氨水溶液後，移除冷浴，並使反應物溫熱至室溫。當羥基甲基中間物之含量係藉HPLC分析為低於1%時，水解作用係被視為完成。

將所形成之反應混合物以醋酸乙酯(315毫升)稀釋，並以20%鹽水(315毫升)洗滌。將含水離份以醋酸乙酯(315毫升)

逆萃取。合併有機離份，及在真空下濃縮至體積為380毫升，伴隨著40℃之浴溫，將已濃縮之殘留物以醋酸乙酯(600毫升)稀釋，且以1M $NaHCO_3$(2 x 345毫升)與20%鹽水(345毫升)洗滌。合併含水洗液，並以醋酸乙酯(345毫升)逆萃取。合併有機離份，且研磨過濾至乾淨2升圓底燒瓶中，將有機離份以溫水(50℃，2 x 450毫升)洗滌，接著以活性炭，在65℃下處理，並攪拌1.5小時。使漿液經過矽藻土床過濾。使濾液在真空下濃縮，伴隨著40℃之浴溫。將所形成之漿液置於高真空下，以提供(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈[(R)-**12**，54.2克，103%產率]，為淡黃色泡沫物。此物質係藉^{19}F NMR確認，以確保產物並未被任何氟化不純物污染。經單離自由態鹼之化學純度為96.3%。自由態鹼之對掌性純度為98.8%，藉對掌性HPLC (chiralcel OD，90:10己烷/乙醇)。使用自由態鹼，無需進一步純化，以製備磷酸鹽。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.11 (bs, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 0.43 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (q, 1H, J = 2.3 Hz), 6.98 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.2, 4.1 Hz), 3.22 (dq, 2H, J = 9.8, 4.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65-1.13 (m, 7H). $C_{17}H_{16}N_6$ (MW, 306.37), LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。



(*R*)-12
$C_{17}H_{18}N_6$
分子量: 306.37

(R)-13, 磷酸鹽
$C_{17}H_{21}N_6O_4P$
分子量: 404.36

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-13, 磷酸鹽). 方法A. 於(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**12**, 自由態鹼，572克，1.87莫耳)在異丙醇(IPA，8升)中之溶液內，在60-65℃下，添加磷酸(186.2克，1.9莫耳，1.10當量)在異丙醇(1.6升)中之溶液。未發現放熱，同時添加磷酸溶液，且幾乎立即形成沉澱物。接著，將所形成之混合物在76℃下加熱1.5小時，然後逐漸冷卻至環境溫度，並於室溫下攪拌過夜。過濾混合物，且將固體以庚烷與異丙醇(1/1，v/v，3升)之混合物洗滌，接著轉移返回原先燒瓶，並在庚烷(8升)中攪拌一小時。藉過濾收集固體，以庚烷(1升)洗滌，並在對流烘箱中，於真空中，在40℃下乾燥至恒重，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-**13, 磷酸鹽**，634.2克，理論上755克，84%產率)，為白色至灰白色結晶性固體。關於(R)-**13, 磷酸鹽**：熔點197.6℃；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 12.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 1.9, 3.5 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.52 (td, 1H, J = 3.9, 9.7 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 9.8, 17.2 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 4.0, 17.0 Hz), 2.41, (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.18 (m, 1H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ ppm 152.1, 150.8, 149.8, 139.2, 131.0, 126.8, 120.4, 118.1, 112.8, 99.8, 62.5, 44.3, 29.1, 29.0, 24.9, 24.3, 22.5；$C_{17}H_{18}N_6$(MW, 306.37，關於自由態鹼) LCMS (EI) m/e 307 (M^++H，基峰), 329.1 (M^++Na)。

方法B. 於(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-

基)-3-環戊基丙腈((R)-**12**，54.2克，177莫耳)在二氯甲烷(782毫升)與2-丙醇(104毫升)中之溶液內，在回流下，添加磷酸(19.9克，0.173莫耳，1.15當量)在2-丙醇(34.0毫升)中之溶液，歷經47分鐘期間。在酸添加之後，將所形成之混合物加熱至回流，歷經另外1小時。使混合物逐漸冷卻至環境溫度，並攪拌3小時。藉過濾收集固體，且以二氯甲烷(390毫升)，接著以正-庚烷(390毫升)洗滌。使固體在真空下，於室溫下，然後在真空下，於62℃下部份乾燥，而得(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈磷酸鹽(60.1克，84%產率)，為白色至灰白色結晶性固體。藉對掌性HPLC (chiralcel OD，90:10己烷/乙醇)分析，獲得對掌純度，為99.2% ee。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.11 (bs, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 0.59 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.59 (q, 1H, J = 2.3 Hz), 6.98 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.6, 4.4 Hz), 3.22 (dq, 2H, J = 9.6, 4.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65-1.13 (m, 7H). $C_{17}H_{21}N_6O_4P$ (MW, 404.36), LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)與m/e 329 (M^++Na)。



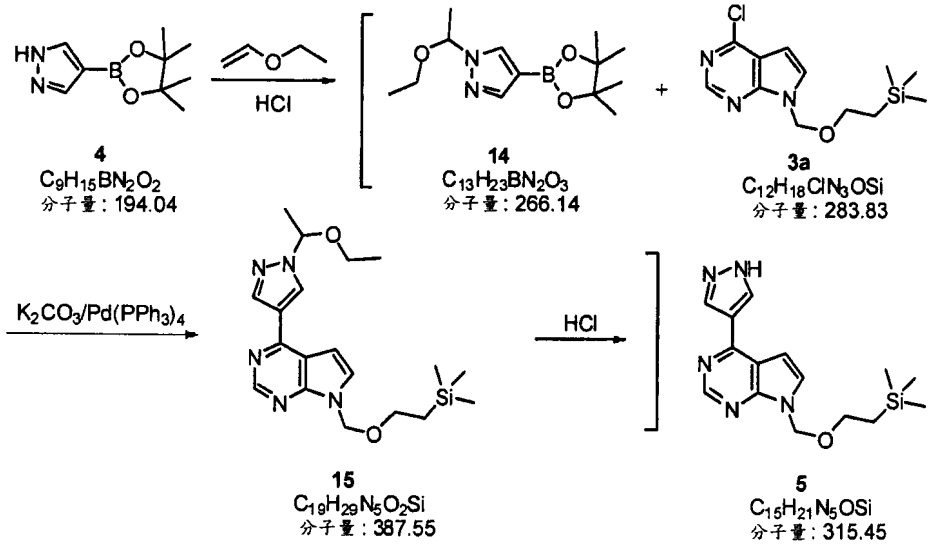
(R)-13, 磷酸鹽
$C_{17}H_{21}N_6O_4P$
分子量: 404.36

(R)-13, 磷酸鹽
$C_{17}H_{21}N_6O_4P$
分子量: 404.36

(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈磷酸鹽. 於裝有攪拌棒、蒸餾頭、添液漏斗及加熱罩之1升圓底燒瓶中，裝填甲醇(520毫升)與(R)-3-(4-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈磷酸鹽((**R**)-**13**, 磷酸鹽，40.0克，98.92毫莫耳)。將漿液加熱至55℃，以產生稍微粉紅色溶液。使溶液冷卻至50℃，並過濾至裝有架空攪拌器、蒸餾頭、添液漏斗及加熱罩之2升燒瓶中。將1升圓底燒瓶與過濾漏斗以另外之甲醇(104.0毫升)沖洗。在大氣壓下，將濾液溶液加熱至回流，以使甲醇(281毫升)蒸餾，歷經1小時。經由添液漏斗慢慢裝填異丙醇(IPA) (320毫升)，歷經80分鐘，同時保持內部溫度大約在65℃下。在IPA添加期間，發現磷酸鹽之沉澱作用。於IPA之添加完成後，在相同溫度下，慢慢添加正-庚烷(175毫升)。於大氣壓下持續蒸餾。在大約如蒸餾速率之相同速率下，添加另外之正-庚烷(825毫升)，同時保持內部溫度在約65℃下。當餾出物之體積達到742毫升(排除得自先前蒸餾之281毫升甲醇之體積)時，完成蒸餾。蒸餾係花費大約1小時。在蒸餾期間，蒸氣溫度係在54-64℃之範圍內，且於完成蒸餾時，內部溫度為67℃。使混合物慢慢冷卻至室溫，並再攪拌3小時。藉過濾收集固體。將濕濾餅以16.7% (v/v)在正-庚烷中之異丙醇(384.0毫升)，接著以正-庚烷(280.0毫升)洗滌，及在真空下於55℃下乾燥，提供36.1克所要之產物，為白色固體，90%產率。化學純度係藉HPLC分析為99.79%。對掌性純度係藉對掌性HPLC分析為99.8%。^{1}H NMR (499.7 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)：12.21 (s, 1H), 10.71 (s, 3H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 9.75, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 17.3, 9.75 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.0, 4.0 Hz, 1H),

2.43-2.35 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 3H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H)；^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)：152.8, 151.2, 150.3, 140.0, 131.8, 127.7, 120.8, 118.8, 113.5, 100.7, 63.3, 45.0, 29.8, 25.6, 25.0, 23.2；LCMS m/z：對 $C_{17}H_{18}N_6(M+H)^+$ 之計算值：=307.2. 實測值 $(M+H)^+$：307.0。



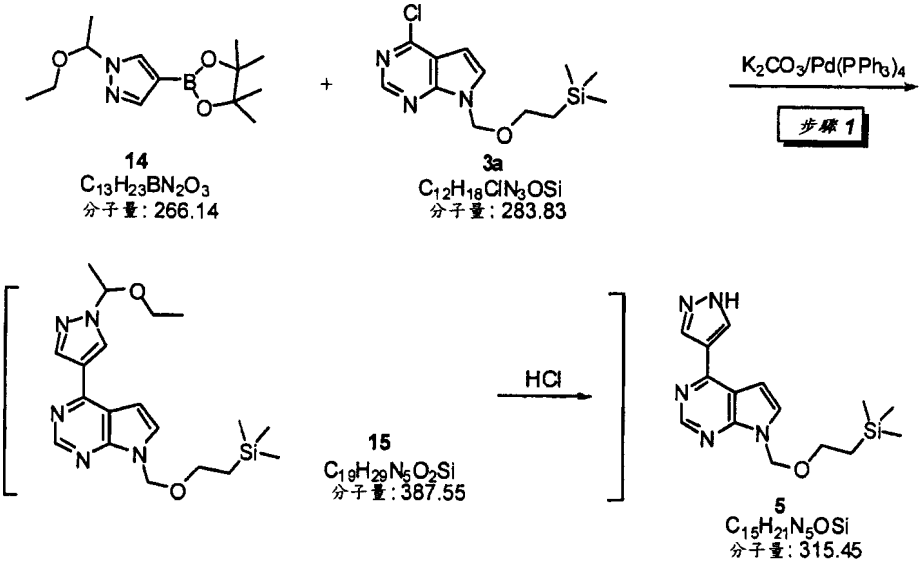
4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5). 方法B. 在室溫下，於裝有架空攪拌器、冷凝器、熱井及氮氣入口管之反應器中，裝填4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**4**，600克，3.09莫耳)、甲苯(4.2升)及乙基乙烯基醚(334.5克，4.64莫耳，0.44升，1.50當量)，然後，逐滴添加2M HCl在乙醚中之溶液(39毫升，0.078莫耳，0.025當量)。將所形成之反應混合物加熱至35-40℃，歷經4-8小時。當HPLC分析顯示反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至15-25℃，接著以$NaHCO_3$水溶液處理至pH > 8。分離兩液層，並使有機層在減壓下濃縮，而得粗製1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**14**)，將其直接使用於後續Suzuki偶合反應，無需進一步純

化。

在室溫下，於裝有架空攪拌器、冷凝器、熱井及氮氣入口管之反應器中，裝填水(H_2O，1.5升)、碳酸鉀(K_2CO_3，1047克，7.58莫耳，2.45當量)、4-氯基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，755克，2.66莫耳)、按上述製成之粗製1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**14**，822克，以100%轉化率為基準，3.09莫耳，1.16當量)及1-丙醇(6升)。使所形成之反應混合物脫氣三次，每次以氮回填，然後在室溫下，以肆(三苯膦)鈀(0) (9.2克，0.008莫耳，0.0026當量)處理。將所形成之反應混合物加熱至溫和回流(約90℃)，歷經1-4小時。當藉HPLC，反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮，以移除溶劑。接著，使殘留物冷卻至室溫，以醋酸乙酯(9升)與水(4升)稀釋。分離兩液層，並以醋酸乙酯(2 x 2.5升)萃取水層。將合併之有機層以水(2 x 2升)洗滌，及在減壓下濃縮，而得粗製4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**15**)，將其直接使用於後續經酸促進之去除保護反應，無需進一步純化。

在室溫下，於裝有架空攪拌器、冷凝器、熱井及氮氣入口管之反應器中，裝填粗製4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**15**，1030.9克，以100%轉化率為基準，2.66莫耳)、四氫呋喃(THF，0.9升)、水(H_2O，4.4升)及10% HCl水溶液(2.7升，10.64莫耳，3.44當量)。將所形成之反應混合物於室溫下攪

拌2-5小時。當藉HPLC分析，反應被視為已完成時，在室溫下，將反應混合物以30%氫氧化鈉(NaOH)水溶液(940毫升，11.70莫耳，3.78當量)處理。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌1-2小時。藉過濾收集固體，以水(2 x 0.75升)洗滌，及在真空烘箱中於45-55℃下乾燥至恒重，而得粗製4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，826.8克，理論上839.1克，98.5%產率)，為灰白色固體(94.2面積%純，藉HPLC)。接著，使此粗製物質於乙腈中再結晶，而得純化合物**5**(738.4克，理論上839.1克，88%產率)，為白色結晶(99.5面積%，藉HPLC)，發現其在每個可比較方面係與製自方法A之物質相同。



14
$C_{13}H_{23}BN_2O_3$
分子量: 266.14

3a
$C_{12}H_{18}ClN_3OSi$
分子量: 283.83

15
$C_{19}H_{29}N_5O_2Si$
分子量: 387.55

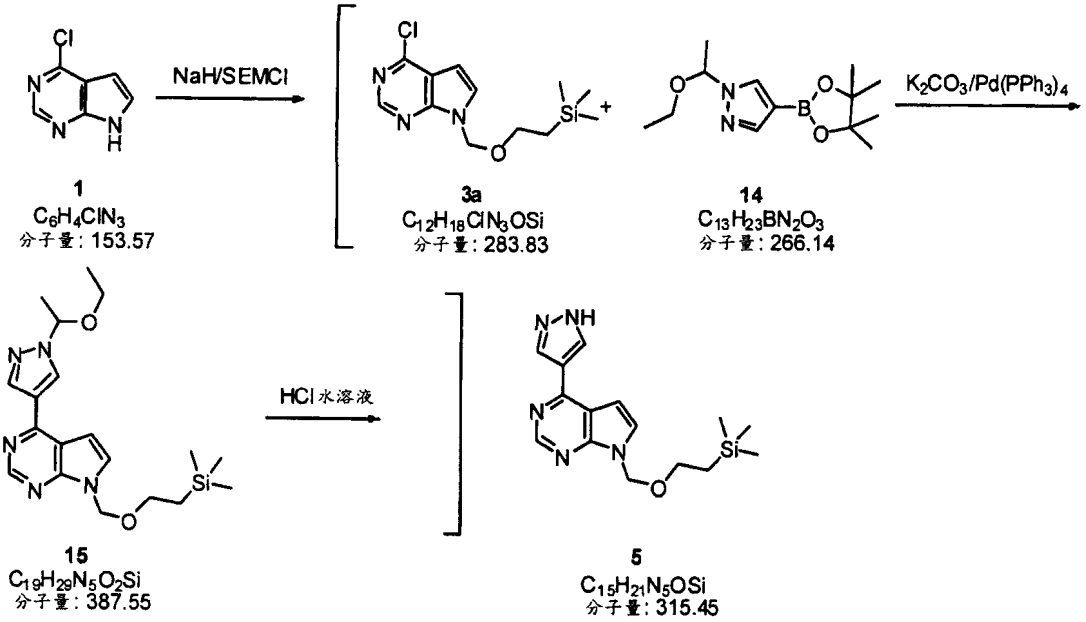
5
$C_{15}H_{21}N_5OSi$
分子量: 315.45

4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5). 方法C. 在室溫下，於裝有架空攪拌器、冷凝器、熱井及氮氣入口管之反應器中，裝填水(H_2O，9.0升)、碳酸鉀(K_2CO_3，4461克，32.28莫耳，2.42當量)、4-氯基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，3597克，12.67莫耳)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍

圜-2-基)-1H-吡唑(**14**，3550克，13.34莫耳，1.05當量)及1-丁醇(27升)。使所形成之反應混合物脫氣三次，每次以氮回填，然後在室溫下，以肆(三苯膦)鈀(0) (46克，0.040莫耳，0.003當量)處理。將所形成之反應混合物加熱至溫和回流(約90℃)，歷經1-4小時。當藉HPLC，反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，接著經過矽藻土床過濾。將矽藻土床以醋酸乙酯(2 x 2升)洗滌，然後合併濾液與洗滌之溶液。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(12升)萃取。使合併之有機層在減壓下濃縮，以移除溶劑，且將粗製4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**15**)與四氫呋喃(THF，4.2升)直接裝回反應器，以供後續經酸促進之去除保護反應，無需進一步純化。

於室溫下，在反應器中，於按前文所述製成之粗製4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**15**)在四氫呋喃(THF，4.2升)中之懸浮液內，裝填水(H_2O，20.8升)與10% HCl水溶液(16.2，45.89莫耳，3.44當量)。將所形成之反應混合物在16-30℃下攪拌2-5小時。當藉HPLC分析，反應被視為已完成時，在室溫下，將反應混合物以30%氫氧化鈉(NaOH)水溶液(4升，50.42莫耳，3.78當量)處理。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌1-2小時。藉過濾收集固體，並以水(2 x 5升)洗滌，將濕濾餅與乙腈(21.6升)裝回反應器，且將所形成之懸浮液加熱至溫和回流，歷經1-2小時。接著，使透明溶液逐漸冷卻至室溫，

並攪拌，且固體係自溶液沉澱析出，及冷卻。將混合物於室溫下再攪拌1-2小時。藉過濾收集固體，以乙腈(2 x 3.5升)洗滌，並在烘箱中，於減壓下，在45-55℃下乾燥至恒重，而得4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，3281.7克，理論上3996.8克，82.1%產率)，為白色結晶性固體(99.5面積%，藉HPLC)，發現其在每個可比較方面係與製自方法A與B之物質相同。

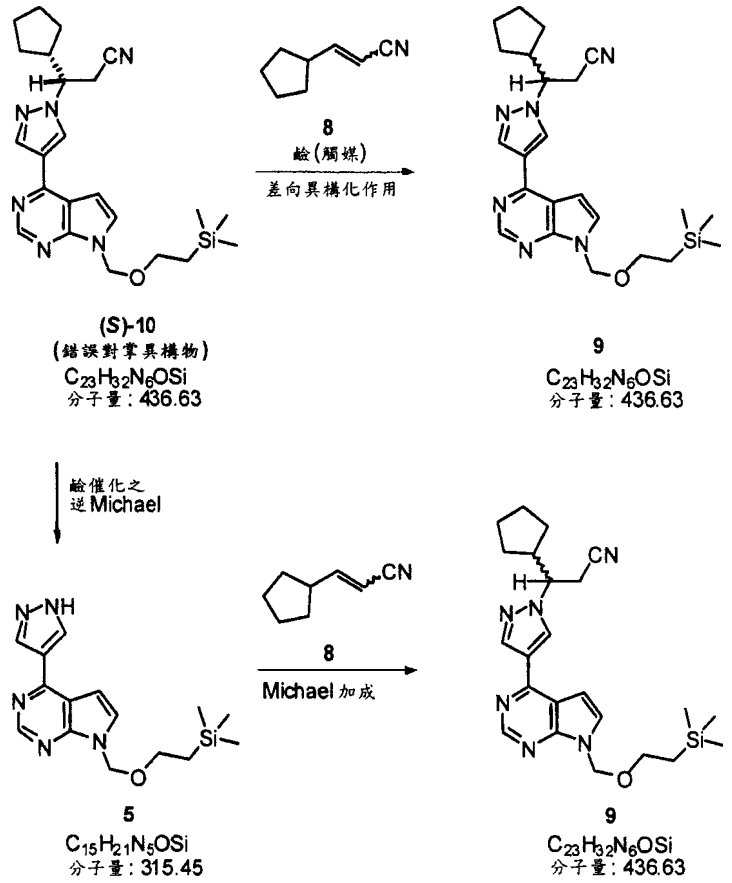


4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5). 方法D. 於氫化鈉(NaH，60重量%油分佈，4.05克，101.3毫莫耳，1.54當量)在1,2-二甲氧基乙烷(DME，20.0毫升，192.4毫莫耳)中之懸浮液內，在0-5℃(冰浴)下，慢慢添加1,2-二甲氧基乙烷(DME，80.0毫升，769.6毫莫耳)中之4-氯基吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，10.08克，65.6毫莫耳)，以致使溫度低於5℃(-7℃至5℃)。立即釋出大量氣體。將所形成之反應混合物在0-5℃下攪拌30分鐘，然後，慢慢添加三甲基矽烷基乙氧基氯化甲烷(**2**，12.56克，75.3毫莫耳，1.15當量)，

同時使反應溫度保持在< 5℃下。於添加後，將反應物在0℃下攪拌1小時，接著溫熱至室溫，歷經23小時。當HPLC與TLC顯示反應被視為已完成時，在室溫下，以水(46毫升)使反應混合物淬滅，並使含有所要之產物(**3a**)之經淬滅反應混合物直接進行至下一Suzuki偶合反應，無需進一步處理與純化。

在室溫下，於按上述得自先前反應之含有粗製4-氯基-7-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，18.63克，65.64毫莫耳)之經淬滅反應混合物中，添加1,2-二甲氧基乙烷(DME，38毫升)、粉末碳酸鉀(K_2CO_3，23.56克，170.5毫莫耳，2.6當量)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**14**，18.60克，69.89毫莫耳，1.06當量)。使所形成之混合物脫氣四次，每次以氮氣回填，然後在室溫下，以肆(三苯膦)鈀(0) (244.2毫克，0.21毫莫耳，0.003當量)處理。使所形成之反應混合物脫氣四次，每次以氮氣回填，接著溫熱至80℃，歷經4-8小時。當TLC與HPLC顯示反應被視為已完成時，使反應混合物逐漸冷卻至室溫，並經過短矽藻土床(10克)過濾。將矽藻土床以醋酸乙酯(EtOAc，20毫升)洗滌。分離兩層濾液，且將水層以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取。將合併之有機萃液以飽和NaCl水溶液(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮。接著，將含有粗製所要Suzuki偶合產物(**15**)之殘留物使用THF (22毫升)轉移至500毫升圓底燒瓶，以供後續去除保護反應，無需進一步純化。

於室溫下，將粗製Suzuki偶合產物(**15**)在THF(22毫升)中之溶液，以水(108毫升)與10% HCl水溶液(藉由將19.6毫升濃HCl與64毫升H_2O混合而製成)處理。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌4-6小時。當TLC與HPLC顯示去除保護反應被視為已完成時，將30%氫氧化鈉(NaOH)水溶液(藉由使10.4克NaOH溶於21.0毫升H_2O中而製成)慢慢添加至反應混合物中，同時保持溫度低於25℃。固體係逐漸溶解，並於10分鐘後再沉澱。將混合物於室溫下攪拌1-2小時，然後藉過濾收集固體，且以H_2O (50毫升)洗滌。將濕濾餅轉移至250毫升三頸燒瓶，並在室溫下以乙腈(MeCN，112毫升)處理。將混合物加熱至回流，歷經2小時，接著逐漸冷卻至室溫，且於室溫下攪拌1小時。藉過濾收集固體，以MeCN (36毫升)洗滌，及在真空烘箱中於40-45℃下乾燥，而得4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，15.3克，理論上20.7克，73.9%產率)，為白色結晶性固體(99.4面積%，藉HPLC)，發現其在每個可比較方面係與製自方法A、B及C之物質相同。

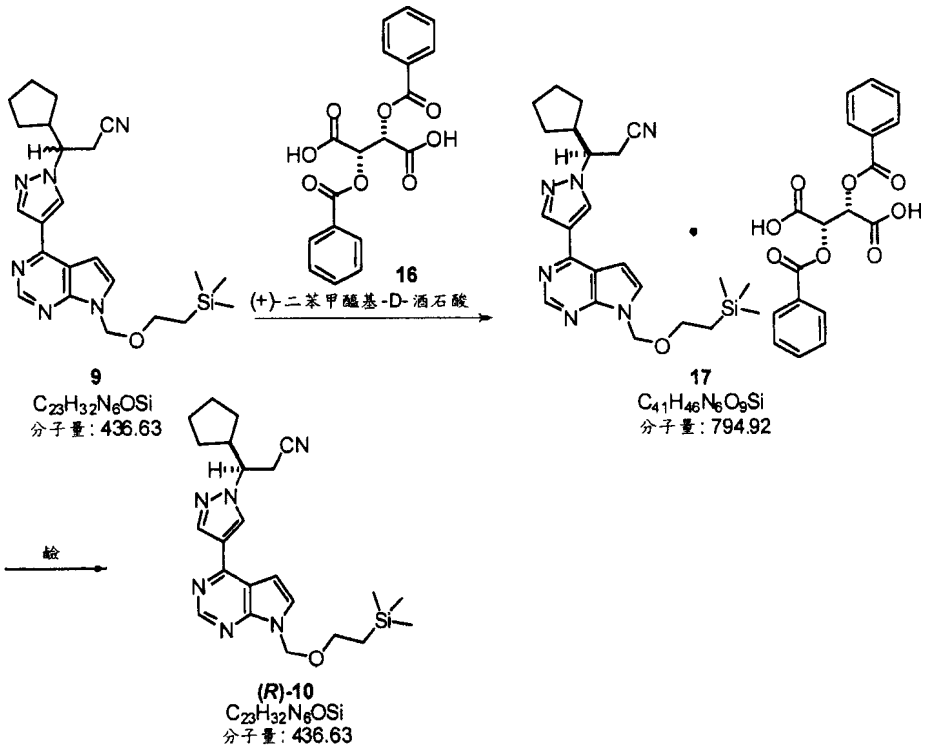


外消旋**3**-環戊基-**3**-{**4**-[**7**-(**2**-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-**7H**-吡咯并[**2,3-d**]嘧啶-**4**-基]吡唑-**1**-基}丙腈(**9**, 外消旋**SEM**-保護之化合物). 方法B. 在室溫下，於裝有攪拌棒、熱電偶、冷凝器及氮氣入口管之四頸250毫升圓底燒瓶中，裝填(3S)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((S)-**10**，13.9克，31.5毫莫耳)、乙腈(84毫升)及3-環戊基丙烯腈(**8**, *E*與*Z*異構物之混合物，3.82克，31.5毫莫耳，1.0當量)。然後，在室溫下，將所形成之混合物以碳酸銫(Cs_2CO_3，2.57克，7.88毫莫耳，0.25當量)處理。使反應混合物溫熱至65℃，並於12小時後，藉對掌性HPLC確認，以測定化合物(R)-**10**對化合物(S)-**10**之對掌異構比例。當化合物(R)-**10**對化合物(S)-**10**之比例達到一對一時，接著，使反應混合物逐漸冷卻至室溫，且於室溫下攪拌24至48小

時。反應混合物係藉HPLC監測，以測定4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**)之含量。當化合物**5**之含量係藉HPLC面積%發現為≦2%時，反應係被視為已完成，然後，使反應混合物經過矽藻土墊過濾，以移除存在於反應溶液中之不溶性固體。接著，於減壓下濃縮濾液，以移除約40毫升溶劑。將已濃縮之溶液以醋酸乙酯(40毫升)稀釋，並以1N HCl水溶液(40毫升)洗滌。分離兩液層，且以醋酸乙酯(20毫升)逆萃取含水酸洗滌之溶液。將合併之有機離份以1M碳酸氫鈉水溶液($NaHCO_3$) (45毫升)與20% (w/w)鹽水溶液(40毫升)洗滌。使有機離份以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮，而得粗製外消旋3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(**9**, 外消旋SEM-保護之化合物，理論上13.6克，13.9克，97.8%)，為琥珀色油，發現其係與藉由方法A製成之物質相同。發現此粗產物為足夠純(> 96面積%，藉HPLC)，並直接使用於後續對掌性分離，無需進一步純化。

4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5). 方法E. 在室溫下，於裝有架空攪拌器、熱電偶、2升添液漏斗及氮氣入口管之22升四頸燒瓶中，裝填(3S)-3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((S)-**10**，491克，1.11莫耳)與乙腈(4.5升)。使混合物冷卻至0-10℃，然後，經由添液漏斗以第三-丁醇鉀在THF中之1M溶液(KO^tBu，2.0升，2.0莫耳，

1.8當量)逐滴處理，歷經1.5小時。在添加鹼之後，使反應混合物回復至室溫，並於室溫下攪拌12-24小時。當LC/MS顯示反應被視為已完成時，將反應混合物以醋酸乙酯(EtOAc，6升)與50% (w/w)氯化銨水溶液(NH_4Cl，4升)稀釋。分離兩液層，且以醋酸乙酯(2升)逆萃取含水離份。將合併之有機離份以水(2升)與鹽水(3升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮，而得粗製4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，354克，理論上350.1克，101.1%產率)，為琥珀色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。隨後，使此粗製物質在乙腈中再結晶，而得純化合物**5** (308克，理論上350.1克，88%產率)，為白色結晶(99.5面積%，藉HPLC)，發現其在每個可比較方面係與製自方法A、B、C及D之物質相同。

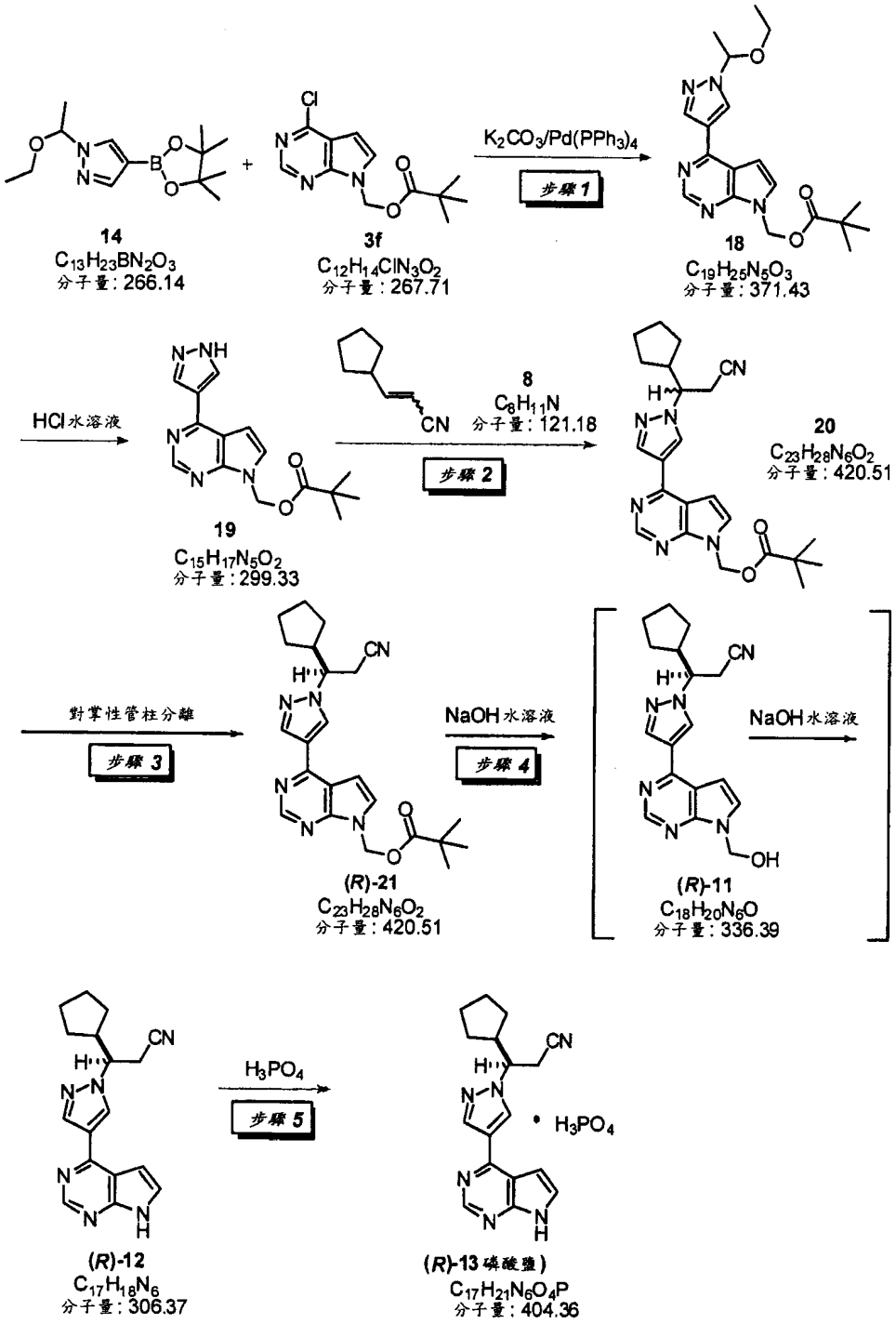


(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(3R)-環戊基-3-[4-(7-{[2-(三

甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(1:1；**17**). 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之250毫升圓底燒瓶中，裝填外消旋3-環戊基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(**9**，6.92克，0.0158莫耳)、乙腈(89.0毫升，1.70莫耳)、四氫呋喃(15毫升，0.185莫耳)及丙酮(15.0毫升，0.204莫耳)。使所形成之溶液溫熱至50℃，然後以一份(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸(**16**，8.52克，0.0238莫耳，1.5當量)處理。接著，將所形成之均勻溶液於50℃下攪拌10分鐘，然後，逐漸冷卻至室溫，並於室溫下攪拌21小時。接著藉過濾收集固體，以小體積之己烷沖洗，及在減壓下乾燥，而得(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(3R)-環戊基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(1:1；**17**，6.85克，理論上12.6克，54%產率)，為白色結晶。經單離鹽之對掌異構純度係藉對掌性HPLC分析，且發現74:26偏向所要之R-對掌異構物。關於**17**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (dd, 4H, J = 1.1, 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.76 (tt, 2H, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.73 (dd, 4H, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.90 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.55 (td, 1H, J = 4.2, 9.6 Hz), 3.54 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 10.1, 17.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 4.2, 16.9 Hz), 2.43 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.70-1.14 (m, 7H), 0.85 (t, 2H, J = 7.8 Hz), -0.083 (s, 9H)。

(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-10). 方法B. 在室溫下，

於250毫升圓底燒瓶中，裝填對掌異構上加強之(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(3R)-環戊基-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(1:1，**17**，6.85克，0.00862莫耳)、醋酸乙酯(EtOAc，70毫升，0.717莫耳)及水(20毫升，1.11莫耳)，並使所形成之溶液冷卻至12℃，然後以3N氫氧化鈉水溶液(NaOH，10.7毫升，0.0321莫耳，3.72當量)處理，以調整pH至8-9。分離兩液層，且以醋酸乙酯(30毫升)萃取水層。將合併之有機離份以20%鹽水溶液(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得對掌異構上加強之(3R)-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈((R)-**10**，3.31克，理論上3.76克，88%)，為無色油，其係藉對掌性HPLC分析，且發現74:26偏向所要之R-對掌異構物。關於(R)-**10**：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.7 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J = 4.5, 10.2 Hz), 3.62 (dd, 2H, J = 8.0, 16.0 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.7, 17.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 4.0, 17.0 Hz), 2.59 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80-1.25 (m, 7H), 0.92 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.03 (s, 9H)；$C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)。



三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}甲酯(18). 在室溫下，於裝有攪拌棒、冷凝器及3向閥之250毫升圓底燒瓶中，裝填三甲基醋酸4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}甲酯(**3f**，30克，0.112莫耳)、1,4-二氧陸圜(300毫升，4.0莫耳)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**14**，35.8克，0.134莫耳，

1.2當量)、水(150毫升，8.3莫耳)及碳酸鉀(K_2CO_3，61.9克，0.448莫耳，4.0當量)。使所形成之混合物脫氣四次，每次以氮回填，然後裝填肆(三苯膦)鈀(0) (5.0克，0.00433莫耳，0.039當量)。接著，使反應混合物脫氣四次，每次以氮回填，然後溫熱至85℃。將反應混合物在85℃下攪拌2-5小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，然後以20%鹽水溶液(250毫升)與醋酸乙酯(250毫升)稀釋。分離兩液層，並將水層以醋酸乙酯(250毫升)萃取。將合併之有機離份以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，25%至40%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**18**)，為橘色油，將其直接使用於後續反應，假定理論產率。關於**18**：$C_{19}H_{25}N_5O_3$ (MW, 371.43), LCMS (EI) m/e 372 (M^++H)。

三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(19). 方法A. 在室溫下，於裝有攪拌棒與氮氣入口管之1升圓底燒瓶中，裝填按上述製成之三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**18**，理論量41.6克，0.112莫耳)與四氫呋喃(THF，610毫升，7.5莫耳)，並在室溫下，將所形成之混合物以2.0N鹽酸水溶液(140毫升，0.28莫耳，2.5當量)處理。接著，將所形成之反應混合物於室溫下攪拌過夜。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至0-5℃，然後以3M氫氧化鈉水溶液(NaOH) (95毫升)調整pH值至9-10。接著，以醋酸乙酯(2 x 300毫升)萃

取混合物，且將合併之有機萃液以20%鹽水溶液(250毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮，而得粗產物，為灰白色至淡黃色固體。將粗產物以甲基第三-丁基醚(MTBE，200毫升)處理，並使漿液溫熱至回流，歷經30分鐘，然後冷卻至室溫。藉過濾收集固體，且以MTBE (2 x 40毫升)洗滌，在減壓下乾燥，而得三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**19**，30.5克，理論上33.52克，91%，歷經兩個步驟)，為白色至灰白色固體。關於**19**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 13.40 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.21 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)；$C_{15}H_{17}N_5O_2$ (MW, 299.33), LCMS (EI) m/e 300 (M^++H)。

外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(20). 方法A. 於室溫下，將3-環戊基丙烯腈(**8**，14.6克，0.12莫耳，1.20當量)與DBU (18.2毫升，0.12莫耳，1.2當量)添加至三甲基醋酸4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**19**，30.0克，0.1莫耳)在乙腈(45毫升)中之懸浮液內。將所形成之反應混合物加熱至50-60℃，歷經17小時(透明溶液係中途經過加熱而發展)，接著至室溫，歷經8小時。當LCMS分析顯示反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮，並使殘留物溶於2升醋酸乙酯中。將所形成之溶液以水(3 x 200毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮，而得粗產物(**20**)，為濃稠油。然後，將粗產物藉急驟式層析純化(SiO_2，

0-50% EtOAc/己烷梯度溶離），而得外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**20**，13.0克，理論上42.14克，30.8%產率），為白色固體。關於**20**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$(MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。

方法B. 在室溫下，於三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**19**，158毫克，0.50毫莫耳)與3-環戊基丙烯腈(**8**，122毫克，1.0毫莫耳，2.0當量)在二甲亞碸(DMSO，1.0毫升，14毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，添加粉末碳酸鉀(K_2CO_3，10.4毫克，0.075毫莫耳，0.15當量)。接著，將反應混合物於室溫下攪拌5小時。反應混合物係在2小時內變成透明溶液。當LCMS顯示反應被視為已完成時，以水(H_2O，5毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(EtOAc，3 x 15毫升)萃取。將合併之有機萃液以飽和NaCl水溶液(10毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮。接著，將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0-50% EtOAc/己烷梯度溶離)，而得外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**20**，172.6毫克，理論上210毫克，82%產率)，為白色固體。關於**20**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.24 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.12

(dd, 1H, J = 17.0, 8.7 Hz), 2.95 (dd, 1H, J = 17.0, 3.9 Hz), 2.58 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。

三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-21). 將外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**20**，5.2克，12.36毫莫耳)在乙醇與己烷之混合物(1:9體積比)中之溶液注入製備型HPLC系統中，其裝有對掌性管柱(30 x 250毫米)，以矽膠為基礎之填料填充，以纖維素胺基甲酸參(3,5-二甲基苯基)酯(可自Daicel化學工業公司(Daicel)，以"Chiralcel® OD-H" (5微米)取得)塗覆。使對掌性管柱以藉由乙醇(EtOH)與己烷呈1對9體積比之混合物製成之流動相，在32毫升/分鐘之流率下，在室溫下溶離。管柱溶離係藉由在波長220毫微米下之UV監測。在此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離，且滯留時間係個別為16.4分鐘(吸收峰1，不想要之(S)-對掌異構物(S)-**21**)與21.0分鐘(吸收峰2，所要之(R)-對掌異構物(R)-**21**)。各注射為1.4毫升進料溶液，在50毫克/毫升之濃度下，且各操作週期為14分鐘，利用堆疊注射。關於此分離方法，採取總計75次注射。自各注射個別地收集關於吸收峰1(不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**21**)與吸收峰2(所要之(R)-對掌異構物，(R)-**21**)之溶離份，並使各吸收峰所收集之溶離份在減壓下濃縮。使得自各蒸發器之殘留物在高真空下進一步乾燥至恒重，而得三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-

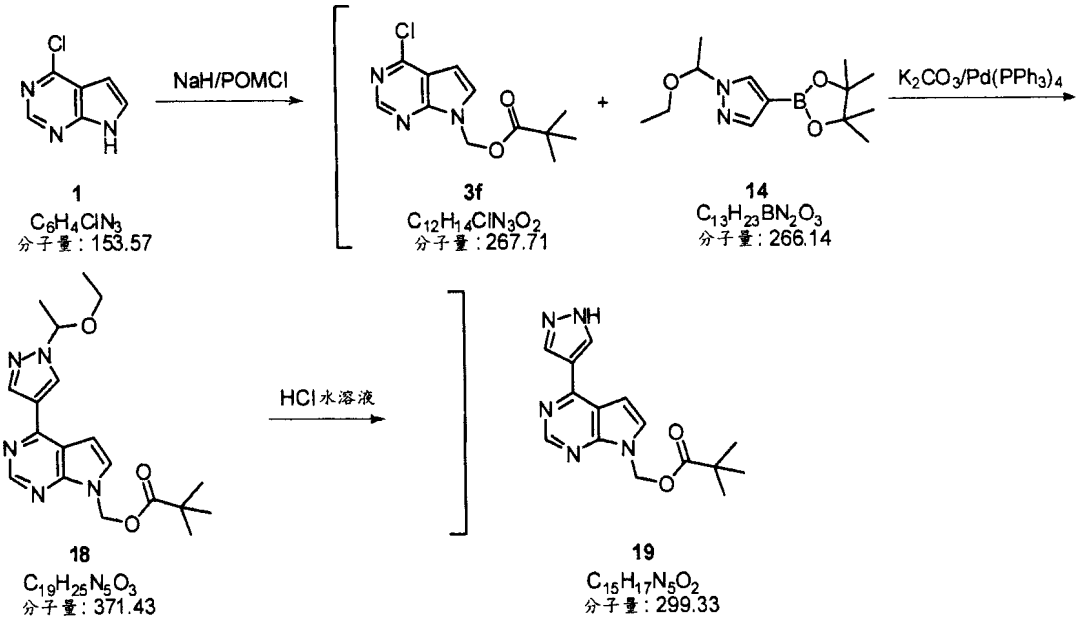
7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**21**，2.36克，理論上2.6克，90.8%產率)，得自吸收峰2，為灰白色固體，與三甲基醋酸(S)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((S)-**21**，2.4克，理論上2.6克，92.3%產率)，得自吸收峰1，為灰白色固體。

展開對掌性HPLC方法，以供POM-(R)-**21**與(S)-**21**之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，利用購自Chiral技術公司之Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 50毫米，5微米)。兩種對掌異構物((R)-**21**與(S)-**21**)係以大於3.5之解析，利用製自10%乙醇與90%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。滯留時間係個別為14.1分鐘，對於(S)-**21**，與18.7分鐘，對於(R)-**21**。

藉由製備型對掌性HPLC所分離之各對掌異構物之品質，包括化學純度(HPLC面積%)與對掌性純度(對掌性HPLC面積%)，係經分析，且其結構係藉NMR與LC/MS確認。關於(R)-**21**：非對掌性純度(99.2面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.6面積%，藉對掌性HPLC；99.2% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。關於(S)-**21**：非對掌性純度(99.3面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.8面積%，藉對掌性HPLC；99.6% ee)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。

(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-12, 自由態鹼). 方法B. 於三甲基醋酸(4-{1-[(1R)-2-氰基-1-環戊基乙基]-1H-吡唑-4-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**21**，376毫克，0.894毫莫耳)在甲醇(4.0毫升，99毫莫耳)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加氫氧化鈉在水中之1.0M溶液(NaOH，179微升，0.179毫莫耳，2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜(15小時)。當LCMS顯示反應已完成時，以水(10毫升)與飽和NaCl水溶液(20毫升)使反應混合物淬滅，並以EtOAc (2 x 10毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**12**, **自由態鹼**，274毫克，理論上274毫克，100%產率)，為淡黃色泡沫物，發現其係與製自方法A之物質相同。



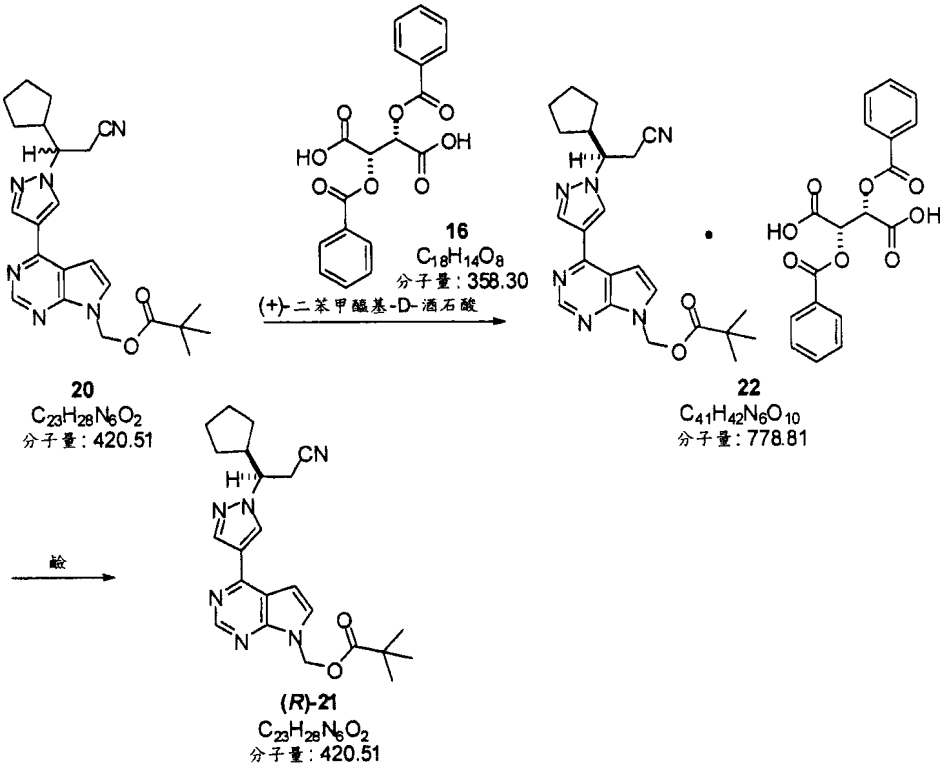
三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(19). 方法B. 於裝有攪拌棒、隔片、熱電偶、500毫升添液漏斗及氮氣入口管之經烘箱乾燥之3升4頸圓底燒瓶中，裝填氫化鈉(NaH，60重量%，在礦油中，32.82克，0.82莫耳，1.20當量)與無水1,2-二甲氧基乙烷(DME，500毫升，4.8莫耳)，並使所形成之混合物冷卻至0-3℃。於經烘箱乾燥之1升圓底燒瓶中，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，105.0克，0.684莫耳)與1,2-二甲氧基乙烷(DME，750毫升，7.2莫耳)，接著，於5-12℃下，將所形成之漿液經由大口徑套管分次加入氫化鈉在DME中之懸浮液內，歷經30分鐘。所形成之反應混合物為不均勻的。在添加之後，移除冷浴，且使混合物逐漸溫熱至室溫，並將其在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至0-5℃。將三甲基醋酸氯基甲酯(三甲基乙醯基氧基氯化甲烷，POM-Cl，112毫升，0.752莫耳，1.1當量)逐滴添加至反應混合物中，歷經30分鐘，且在0-5℃下攪拌。三甲基醋酸氯基甲酯之添加係為溫和放熱，並使反應溫度進行至高達

14℃。於添加三甲基醋酸氯基甲酯後，移除冷卻浴，及使反應混合物回復至室溫，並於室溫下攪拌90分鐘。在藉HPLC確認後，當反應被視為已完成時，以水(100毫升)小心地使反應淬滅，且將此含有粗製POM-保護之氯基脫氮嘌呤(**3f**)之經淬滅反應混合物使用於後續Suzuki偶合反應，無需進一步處理與純化。

在室溫下，於按上述製成之含有粗製POM-保護之氯基脫氮嘌呤(**3f**)之經淬滅反應混合物中，添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**14**，200克，0.75莫耳，1.10當量)與碳酸鉀(K_2CO_3，189克，1.37莫耳，2.0當量)。所形成之混合物係經由使氮氣流通過溶液而脫氣，歷經15分鐘，然後以肆(三苯膦)-鈀(0) (7.9克，0.68毫莫耳，0.01當量)處理，並將所形成之反應混合物於回流(約82℃)下加熱10小時。當藉TLC (1:1己烷/醋酸乙酯)與LCMS，反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯(2升)與水(1升)稀釋。分離兩液層，且將水層以醋酸乙酯(500毫升)萃取。將合併之有機層以水(2 x 1升)與鹽水(1升)洗滌，接著在減壓下濃縮，而得粗製三甲基醋酸{4-[1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**18**)，為淡黃色油，將其直接使用於後續去除保護反應，無需進一步純化。

於室溫下，將粗製**18**在THF中之溶液(1升，12.3莫耳)以4N HCl水溶液(500毫升)處理。接著，將所形成之反應混合物於室溫下攪拌5小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至0-5℃，然後，以1M氫氧化鈉水溶液(NaOH) (2升)

調整pH值至9-10。使混合物在減壓下濃縮，以移除大部份THF，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌2小時。藉過濾收集固體，以水(3 x 500毫升)洗滌，及在減壓下乾燥，而得三甲基醋酸[4-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲酯(**19**，157.5克，理論上204.43克，77%產率，歷經三個步驟)，為白色至灰白色固體，發現其為足夠純(> 98面積%，藉HPLC)，以進行後續反應，無需進一步純化。關於**19**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.42 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.21 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 177.74, 152.31, 152.09, 151.91, 139.52, 130.39, 120.51, 113.93, 101.91, 67.26, 38.98, 27.26；$C_{15}H_{17}N_5O_2$ (MW, 299.33), LCMS (EI) m/e 300 (M^++H)。

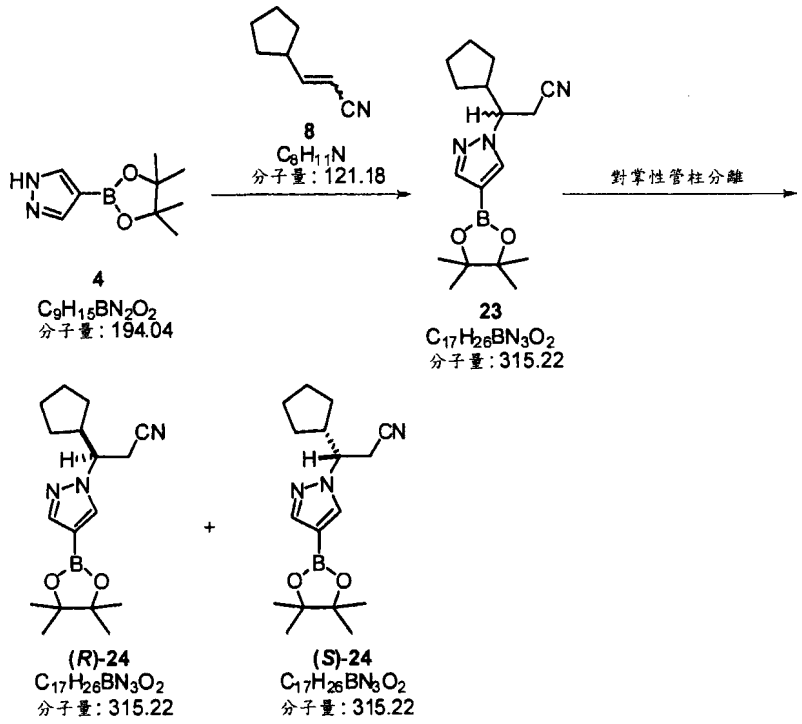


三甲基醋酸(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲

酯(1:1；22). 使外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**20**，200毫克，0.47毫莫耳)在乙腈、四氫呋喃及丙酮之混合物(4毫升，6:1:1)中之溶液於室溫下溫熱至50℃，接著以一份(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸(**16**，84毫克，0.235毫莫耳，0.5當量)處理。然後，將所形成之均勻溶液在50℃下攪拌10分鐘，接著逐漸冷卻至室溫，並於室溫下攪拌23小時。然後，藉過濾收集固體，以小份體積之己烷沖洗，及在減壓下乾燥，而得三甲基醋酸(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**1:1；22**，145毫克，理論上183毫克，79.2%產率)，為白色結晶。經單離鹽之對掌異構純度係藉由對掌性HPLC分析，且發現其比例為87:13，偏向所要之R-對掌異構物。關於**22**：$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。

三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-21). 方法B. 使對掌異構上加強之三甲基醋酸(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)琥珀酸-(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**1:1；22**，120毫克，0.154毫莫耳)在醋酸乙酯(10毫升)與水(5.0毫升)中之溶液於室溫下冷卻至12℃，然後以2N碳酸鉀水溶液(K_2CO_3，0.39毫升，0.77毫莫耳，5.0當量)處理，以調整pH至8-9。分離兩液層，並以醋酸乙酯(30毫升)萃取水層。將合併之有機離份以20%鹽水溶液(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得

對掌異構上加強之三甲基醋酸(R)-(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯((R)-**21**，55.7毫克，理論上64.8毫克，86%產率)，為白色固體，將其藉由對掌性HPLC分析，且發現其比例為87:13，偏向所要之R-對掌異構物。關於((R)-**21**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.23 (s, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J = 9.9, 9.6, 4.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 17.4, 9.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 17.2, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.87-1.13 (m, 8H), 1.07 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421.4 (M^++H)。



外消旋3-環戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(23). 於裝有攪拌棒、冷凝器及氮氣入口管之500毫升圓底燒瓶中，在室溫下，裝填3-環戊基丙烯腈(**8**，*E*與*Z*異構物之混合物，8.46克，0.067莫耳，1.3當量)、乙腈(242毫升，4.64莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-

基)-1H-吡唑(**4**，10.0克，0.0515莫耳)及1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，16.2毫升，0.108莫耳，2.1當量)。然後，使所形成之溶液溫熱至回流，並將反應混合物於回流下攪拌18小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，接著在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析直接純化(SiO_2，0%至30%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(**23**，13.1克，理論上16.2克，81%)，為灰白色固體。將此外消旋混合物直接使用於後續對掌性管柱分離，無需進一步純化。關於**23**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.07 (d, 1H, J = 0.53 Hz), 7.65 (s, 1H), 4.42 (td, 1H, J = 19.2, 4.5 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 9.39, 17.2 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 4.58, 17.2 Hz), 2.31 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62-1.32 (m, 4H), 1.29-1.01 (m, 15H)；$C_{17}H_{26}BN_3O_2$ (MW, 315.22) LCMS (EI) m/e 316 [M^++H]。

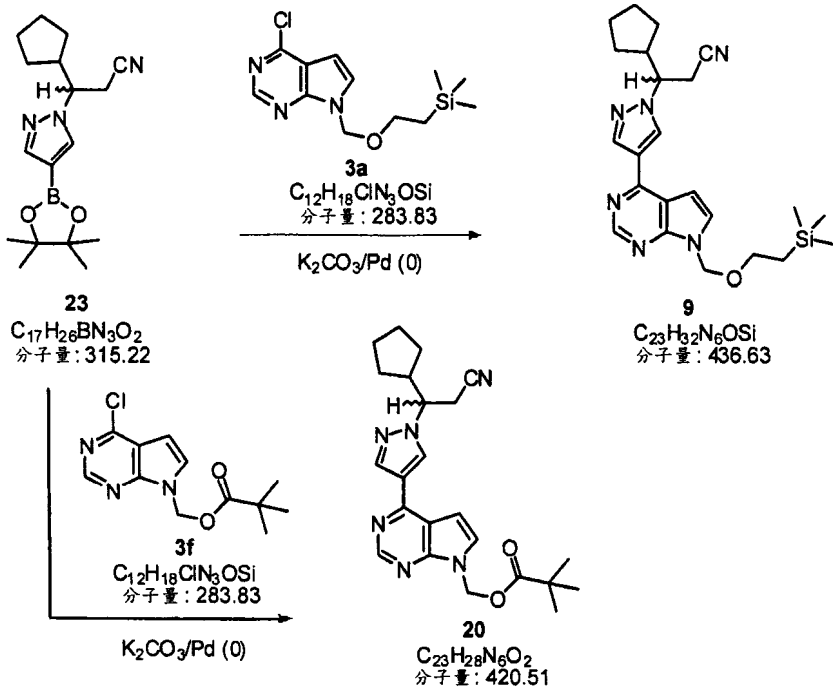
(R)-3-環戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-24)與(S)-3-環戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-24). 將外消旋3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(**23**，13.1克，41.56毫莫耳)在乙醇與己烷之混合物(8:2體積比)中之溶液注入製備型HPLC系統中，其裝有對掌性管柱(20 x 250毫米)，以溶膠澱粉胺基甲酸三(3,5-二甲基苯基)酯填充，固定於得自Chiral技術公司之矽膠(Chiralpak® IA)上。將對掌性管柱以藉由乙醇(EtOH)與己烷呈1對9體積比之混合物製成之流動相，於18毫升/分鐘之流率，在室溫下溶離。

管柱溶離係藉由在波長220毫微米下之UV監測。於此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離，且滯留時間係個別為7.0分鐘(吸收峰1，不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**24**)與8.3分鐘(吸收峰2，所要之(R)-對掌異構物，(R)-**24**)。各注射為0.8毫升進料溶液，在100毫克/毫升之濃度下，且各操作週期為14分鐘，利用堆疊注射。關於此分離方法採取總計164次注射。關於吸收峰1(不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**24**)與吸收峰2(所要之(R)-對掌異構物，(R)-**24**)之溶離份係個別地自各注射收集，並使各吸收峰所收集之溶離份在減壓下濃縮。使得自各蒸發器之殘留物於高真空下進一步乾燥至恒重，而得(R)-3-環戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**24**，6.19克，理論上6.55克，94.5%產率)，得自吸收峰2，為灰白色固體，與(S)-3-環戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-**24**，6.08克，理論上6.55克，92.8%產率)，得自吸收峰1，為灰白色固體。

展開對掌性HPLC方法，以供化合物**24**((R)-**24**與(S)-**24**)之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，利用購自Chiral技術公司之Chiralpak® IA管柱(4.6 x 50毫米，5微米)。兩種對掌異構物((R)-**24**與(S)-**24**)係以大於3.0之解析，利用製自15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。滯留時間係個別為6.4分鐘，對於(S)-**24**，與7.6分鐘，對於(R)-**24**。

藉由製備型對掌性HPLC所分離之各對掌異構物之品質，

包括化學純度(HPLC面積%)與對掌性純度(對掌性HPLC面積%)，係經分析，且其結構係藉由NMR與LC/MS確認。關於(R)-**24**：非對掌性純度(98.8面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.8面積%，藉對掌性HPLC；99.6% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.07 (d, 1H, J = 0.53 Hz), 7.65 (s, 1H), 4.42 (td, 1H, J = 19.2, 4.5 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 9.39, 17.2 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 4.58, 17.2 Hz), 2.31 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62-1.32 (m, 4H), 1.29-1.01 (m, 15H)；$C_{17}H_{26}BN_3O_2$ (MW, 315.22) LCMS (EI) m/e 316 (M^++H). 關於(S)-**24**：非對掌性純度(98.6面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.6面積%，藉對掌性HPLC；99.2% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.07 (d, 1H, J = 0.53 Hz), 7.65 (s, 1H), 4.42 (td, 1H, J = 19.2, 4.5 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 9.39, 17.2 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 4.58, 17.2 Hz), 2.31 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62-1.32 (m, 4H), 1.29-1.01 (m, 15H)；$C_{17}H_{26}BN_3O_2$ (MW, 315.22) LCMS (EI) m/e 316 [M^++H]。

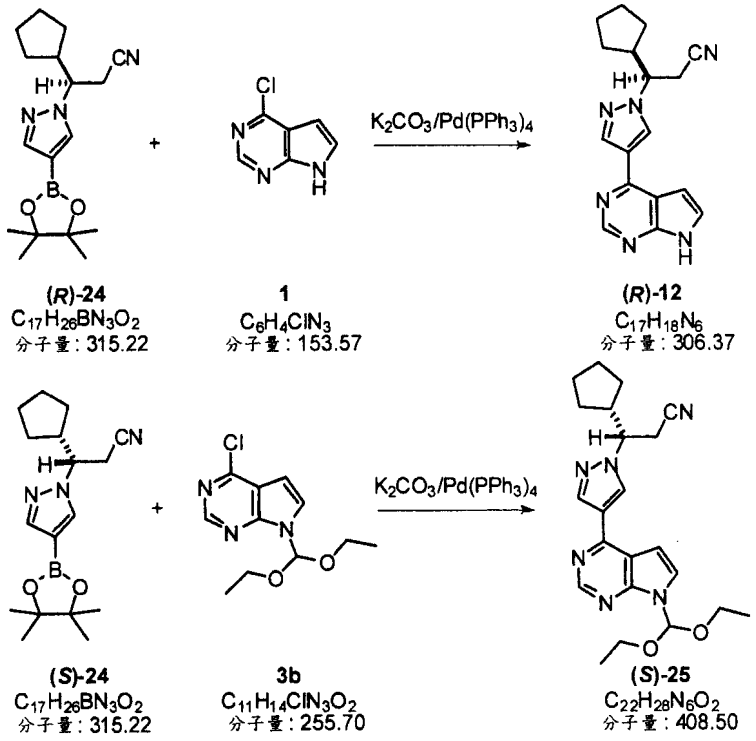


外消旋3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(9，外消旋SEM-保護之化合物). 方法C. 於裝有攪拌棒、冷凝器、熱電偶及3向閥之25毫升圓底燒瓶中，在室溫下，裝填3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(**23**，0.697克，2.21毫莫耳，1.3當量)、4-氯基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3a**，0.506克，1.69毫莫耳)、1,4-二氧陸圜(4.44毫升)、水(4.44毫升)及碳酸氫鈉($NaHCO_3$，0.666克，7.93毫莫耳，4.7當量)。使所形成之混合物脫氣四次，每次以氮回填，然後添加肆(三苯膦)鈀(0) (91.6毫克，0.079毫莫耳，0.047當量)。使所形成之反應混合物脫氣四次，每次以氮回填。接著，使反應物溫熱至90℃，歷經2-6小時。當TLC與HPLC顯示偶合反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，接著以水(5毫升)與醋酸乙酯(10毫升)稀釋。分離兩液層，並以醋酸乙酯(10毫升)逆萃取水層。將合併之有機離份以水(10毫升)與飽和NaCl水溶液(10毫升)洗滌，以硫酸鎂($MgSO_4$)脫水乾燥，及在減壓下濃縮，獲得粗產物(**9**)，為琥珀色油。使粗產物藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，0%至40%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得外消旋3-環戊基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(**9**，外消旋SEM-保護之化合物，617毫克，理論上737.9毫克，83.6%產率)，為黃色油。關於**9**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.53 (td, 1H, J

= 19.4, 4.0 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.23 (dq, 2H, J = 9.3, 4.3 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66-1.13 (m, 7H), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.124 (s, 9H)；$C_{23}H_{32}N_6OSi$ (MW, 436.63), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H) 與 m/e 459 (M^++Na)。

外消旋三甲基醋酸(4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(20). 方法B. 於裝有攪拌棒、冷凝器及連接至氮與真空之3向閥之50毫升圓底燒瓶中，在室溫下，裝填三甲基醋酸(4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(**3f**，700毫克，2.61毫莫耳)、3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(**23**，935毫克，2.97毫莫耳，1.13當量)、1,2-二甲氧基乙烷(DME，10毫升，96毫莫耳)、水(5毫升，0.28莫耳)及碳酸鉀(K_2CO_3，1.82克，7.84毫莫耳，3.0當量)。使所形成之反應混合物脫氣三次，每次以氮回填，然後裝填肆(三苯膦)鈀(0) (30毫克，0.026毫莫耳，0.010當量)。使所形成之反應混合物脫氣四次，每次以氮回填，接著溫熱至82℃。將反應混合物在82℃下攪拌6小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，然後以醋酸乙酯(45毫升)與水(10毫升)稀釋。將所形成之混合物攪拌，直到大部份固體已溶解為止。分離兩液層，並以醋酸乙酯(1 x 25毫升)萃取水層。將合併之有機離份以鹽水溶液(2 x 25毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0-50%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得外消旋三甲基醋酸4-(1-(2-氰基-1-環戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯

(**20**，0.97克，理論上1.1克，88.6%產率)，為無色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於**20**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.22 (s, 2H), 4.23 (ddd, 1H, J = 10.0, 8.6, 4.0 Hz), 3.10 (dd, 1H, J = 17.0, 8.6 Hz), 2.92 (dd, 1H, J = 17.0, 4.0 Hz), 2.56 (m, 1H), 2.00-1.25 (m, 8H), 1.12 (s, 9H)；$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (MW, 420.51), LCMS (EI) m/e 421 (M^++H)。

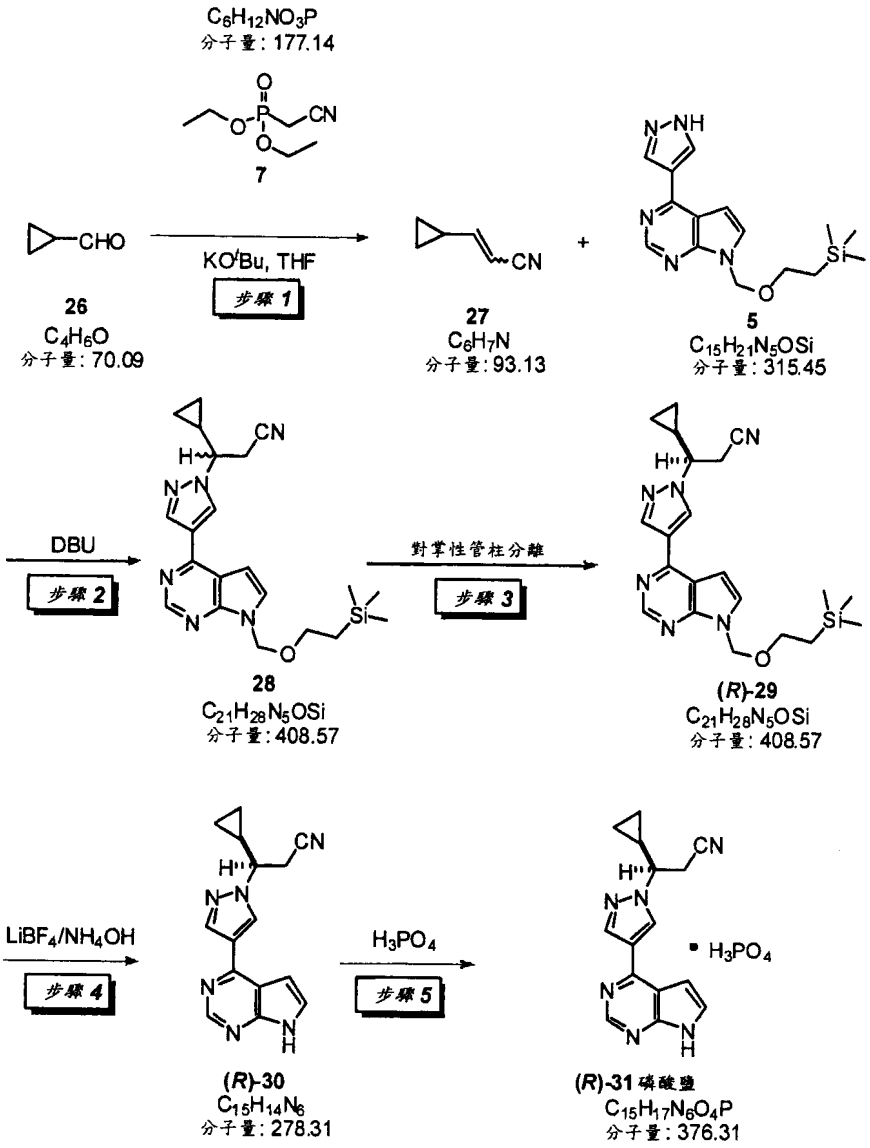


(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-12, 自由態鹼). 方法C. 於裝有攪拌棒、冷凝器及連接至氮與真空之三向閥之25毫升圓底燒瓶中，在室溫下，裝填4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，154毫克，1.00毫莫耳)、(3R)-3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((R)-**24**，445毫克，1.41毫莫耳，1.41當量)、1,4-二氧陸圜(2.78毫升，35.6毫莫耳)、水(1.39毫升，77.2毫莫耳)及碳酸鉀(K_2CO_3，693毫克，5.02毫莫耳，5.0當量)。使所形

成之混合物脫氣三次，每次以氮回填，然後裝填肆(三苯膦)鈀(0) (207毫克，0.180毫莫耳，0.18當量)。使所形成之反應混合物脫氣四次，每次以氮回填，接著溫熱至95℃。將反應混合物在95℃下攪拌17小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，然後以醋酸乙酯(20毫升)與20%鹽水溶液(11毫升)稀釋。將混合物在室溫下激烈攪拌，直到大部份固體已溶解為止。分離兩液層，並以醋酸乙酯(20毫升)萃取水層。將合併之有機萃液以飽和鹽水(10毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。接著，將殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0-100%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((R)-**12**，197毫克，理論上306.4毫克，64.3%產率)，為無色油，其係於靜置時在室溫下固化。關於(R)-**12**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 0.42 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 2.34, 3.51 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.40, 3.44 Hz), 4.53 (td, 1H, J = 19.5, 4.63 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 9.77, 17.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 4.32, 17.3 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65至1.13 (m, 7H)；$C_{17}H_{18}N_6$ (MW, 306.37) LCMS (EI) m/e 307 [M^++H]。

(S)-3-環戊基-3-(4-(7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-25). 於裝有攪拌棒、冷凝器及連接至氮與真空之3向閥之100毫升圓底燒瓶中，在室溫下，裝填4-氯基-7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3b**，3.30克，0.0129莫耳)、(3S)-3-環戊基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍

圜-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈((S)-**24**，5.12克，0.0146莫耳，1.13當量)、1,4-二氧陸圜(33.4毫升，0.428莫耳)、水(16.7毫升，0.929莫耳)及碳酸鉀(K_2CO_3，8.03克，0.0581莫耳，4.5當量)。使所形成之反應混合物脫氣三次，每次以氮回填，然後裝填肆(三苯膦)鈀(0)(1.49克，0.00129莫耳，0.10當量)。使混合物脫氣四次，每次以氮回填，接著溫熱至95℃。將反應混合物在95℃下攪拌21小時。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，然後以醋酸乙酯(45毫升)與水(20毫升)稀釋。將所形成之混合物攪拌，直到大部份固體已溶解為止。分離兩液層，並以醋酸乙酯(50毫升)萃取水層。將合併之有機離份以20%鹽水溶液(50毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(SiO_2，0%至50%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，獲得(3S)-3-環戊基-3-{4-[7-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}丙腈((S)-**25**，4.11克，理論上5.27克，78%產率)，為無色油，其係於靜置時在室溫下固化。關於(S)-**25**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.76 (s, 1H), 4.53 (td, 1H, J = 19.4, 4.3 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, J = 9.6, 17.3 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 4.3, 17.2 Hz), 2.41 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63-1.09 (m, 13H)；$C_{22}H_{28}N_6O_2$ (MW, 408.50), LCMS (EI) m/e 409 (M^++H)。



3-環丙基丙烯腈(27). 將氰基甲基膦酸二乙酯(**7**，779.5克，4.4莫耳，1.1當量)在無水四氫呋喃(THF，5.75升)中之溶液，於氮氣下，在冰水-甲醇浴中攪拌，然後添加1M第三-丁醇鉀在THF中之溶液(KO^tBu，4.2升，4.2莫耳，1.05當量)，其速率係致使溫度保持低於0℃。在第三-丁醇鉀溶液之添加完成後，於0-5℃下持續攪拌1小時，並添加環戊烷羧甲醛(**26**，280克，4.0莫耳)在無水THF (290毫升)中之溶液，其速率係致使保持溫度低於0℃。移除冷浴，且使反應混合物逐漸溫熱至室溫，及在室溫下攪拌過夜。當反應被視為已完成時，使反應混合物於MTBE (14升)、水(10升)及鹽水(6升)之

間作分液處理。以鹽水(6升)洗滌有機相。將水相以甲基第三-丁基醚(MTBE，10升)萃取，並以鹽水(6升)洗滌。使合併之有機萃液在減壓下濃縮，且使殘留物蒸餾，而得3-環丙基丙烯腈(**27**，342.7克，理論上372.5克，92%產率)，為無色油，發現其為*E*-與Z-異構物之混合物。關於**27**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 關於E-異構物) δ ppm 6.33 (dd, 1H, J = 16.3, 10.3 Hz), 5.69 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 1.66 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.69 (m, 2H)，與(關於Z-異構物) δ ppm 6.05 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 1.82 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.69 (m, 2H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz, 關於*E*-異構物) δ ppm 160.9, 118.4, 95.4, 15.4, 8.64，與(關於Z-異構物) δ ppm 160.0, 117.3, 95.2, 14.8, 8.4；C_6H_7N (MW, 93.13), GCMS (EI) m/e 92 (M^+-H)。

外消旋3-環丙基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡唑-1-基}丙腈(28，外消旋SEM-保護之化合物). 於4-(1H-吡唑-4-基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，1.115公斤，3.54莫耳，1.0當量)在乙腈(11升)中之懸浮液內，添加3-環丙基丙烯腈(**27**，428.7克，4.60莫耳，1.3當量)與1,8-重氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，55毫升，0.37莫耳，0.105當量)。將所形成之反應混合物加熱至溫和回流，歷經大約18小時。當HPLC與TLC顯示反應被視為已完成時，使作為透明溶液之反應混合物冷卻至室溫，接著在減壓下濃縮，獲得粗製Michael加成產物(**28**)，為深紅色油。然後，將粗產物以二氯甲烷稀釋，區分成三份，並吸附至矽膠(3 x 2公斤)上。將已被吸附至矽膠

上之粗產物於三個2公斤矽膠管柱上，藉管柱層析純化(以87.5:12.5庚烷/EtOAc填充，並以87.5:12.5至25:75庚烷/EtOAc溶離)。合併含有所要純產物(**28**)之溶離份，及在減壓下濃縮，轉移，以獲得外消旋3-環丙基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-吡唑-1-基}-丙腈(**28, 外消旋SEM-保護之化合物**，1.310公斤，理論上1.446公斤，90.6%產率)，為琥珀色漿液，將其使用於對掌性管柱分離，無需進一步純化。關於**28**：$C_{21}H_{28}N_5OSi$ (MW, 408.57), LCMS (EI) m/e 409 (M^++H)。

(3R)-3-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-29)與(3S)-3-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-29). 將藉由Daicel在3.0升異丙醇(IPA)中製成之1.5公斤20微米Chiralcel® OD對掌固定相(CSP)之漿液，於150巴之填充壓力下，填充至PROCHROM動態軸向壓縮管柱LC110-1 (11公分內徑x 25公分長度；管柱空隙體積：大約1.5升)中。然後，將經填充之管柱安裝於Novasep Hipersep HPLC單元上。將管柱與HPLC系統以甲醇(17升)，並以藉由異丙醇與己烷之混合物(2:8體積比，17升)製成之流動相沖洗。接著，進料溶液係藉由使3-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(**28**, 外消旋SEM-保護之化合物，2500克，6.119莫耳)於流動相中溶解至濃度為80克/升而製成。然後，將進料溶液(每次注射120毫升)相繼注入製備型HPLC對掌性

管柱中，以供分離。使對掌性管柱以流動相，於570毫升/分鐘之流率下，在室溫下溶離。管柱溶離係藉由在波長330毫微米下之UV監測。於此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離。關於各注射之循環時間為11分鐘，且關於此分離方法，進行總計261次注射。關於吸收峰1(不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**29**)與吸收峰2(所要之(R)-對掌異構物，(R)-**29**)之溶離份係個別地自各注射收集，並使各吸收峰所收集之溶離份於40℃及減壓(40-120巴)下連續濃縮。使得自各蒸發器之殘留物在高真空下進一步乾燥至恒重，而得(3R)-3-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**29**，1150克，理論上1250克，92%)，得自吸收峰2，為淡黃色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化，與(3S)-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-**29**，1200克，理論上1250克，**96**%)，得自吸收峰1，為黃色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。

展開對掌性HPLC方法，以供經SEM-保護化合物((R)-**29**與(S)-**29**)之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，使用購自Chiral技術公司之Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)。經SEM-保護化合物之兩種對掌異構物係以大於4.0之解析，利用15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**29**)與(R)-對掌異構物((R)-**29**)之滯留時間係個別為9.4分鐘與12.4分鐘。

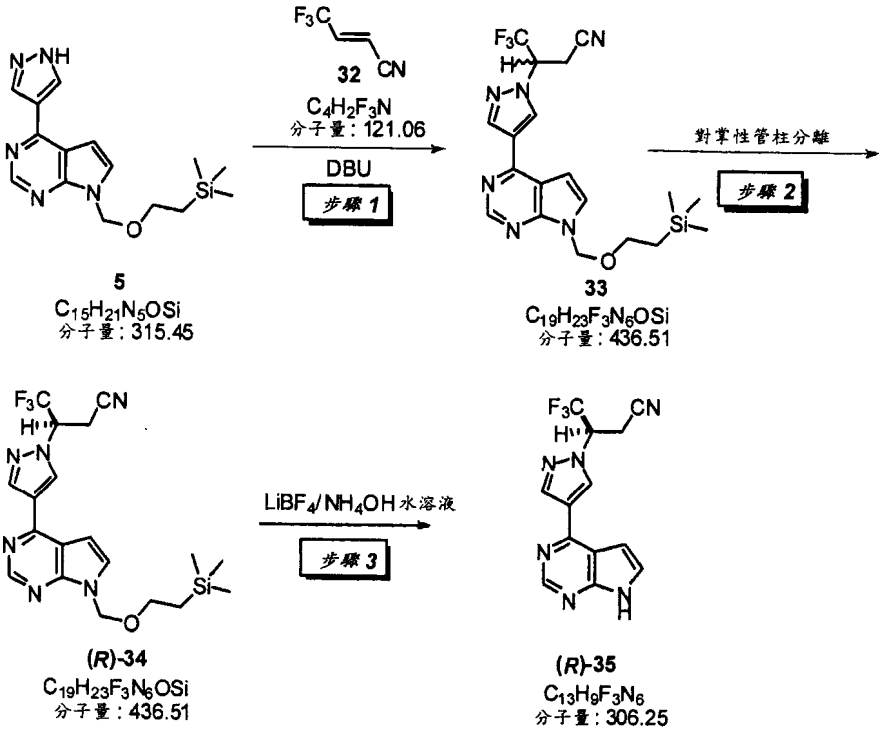
藉由製備型對掌性HPLC所分離之各對掌異構物之品質，包括化學純度(HPLC面積%)與對掌性純度(對掌性HPLC面積%)，係經分析，且其結構係藉由NMR與LC/MS確認。關於(R)-**29**：非對掌性純度(99.1面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.4面積%，藉對掌性HPLC；98.8% ee)；$C_{21}H_{28}N_5OSi$ (MW, 408.57), LCMS (EI) m/e 409 (M^++H)。關於(S)-**29**：非對掌性純度(98.5面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.2面積%，藉對掌性HPLC；98.4% ee)；$C_{21}H_{28}N_5OSi$ (MW, 408.57), LCMS (EI) m/e 409 (M^++H)。

(3R)-3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-30). 將(3R)-3-環丙基-3-{4-[7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-吡唑-1-基}-丙腈((R)-**29**，102克，0.25莫耳，1.0當量)在MeCN(900毫升)與H_2O(75毫升)中之溶液，以固體四氟硼酸鋰($LiBF_4$，186.0克，2.0莫耳，8.0當量)分次處理(在添加時，反應溫度從15增加至38°)。然後，將所形成之反應混合物於溫和回流(淡懸浮液形成)下加熱20小時。當LCMS顯示SEM基團之分裂完成時，使反應混合物冷卻至室溫，隨後至12°，然後藉由添加NH_4OH水溶液(20%，80毫升)調整至pH 9-10。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌，直到LCMS顯示無N-羥甲基中間物(M^++H= 309)留下為止，典型上係在24-36小時內。於此段期間內，反應混合物之pH值下降至7-8，添加另外之NH_4OH水溶液(20%)，以將混合物再調整至pH 9-10。將混合物以乙腈(300毫升)稀釋，過濾，以乙腈(500毫升)洗滌固體。使混濁濾液在減壓下濃縮，以移

除大部份MeCN，獲得濃稠油，其含有一部份固體。將混合物以H_2O (500毫升)慢慢稀釋，並將混濁溶液加入晶種。接著，使溶液於減壓及室溫下濃縮，直到濃稠懸浮液已形成為止。將此懸浮液以H_2O (1升)再稀釋，且將所形成之懸浮液在室溫下攪拌2小時。藉過濾收集固體，以H_2O (2 x 500毫升)洗滌，並於漏斗上抽氣乾燥1.5小時。^{19}F NMR顯示少量無機氟化物存在，且TLC (5% MeOH/EtOAc)顯示少量基線物質存在。因此，將粗製固體於H_2O (1升)中再配成漿液，伴隨著機械攪拌1小時，然後藉過濾收集，及以H_2O (500毫升)洗滌。使濕濾餅於漏斗上抽氣乾燥1.5小時，然後在真空烘箱中，於45-50℃下乾燥16小時，獲得(3R)-3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**30**，60.8克，理論上69.6克，87.4%產率)，為灰白色固體。關於(R)-**30**：$C_{15}H_{14}N_6$ (MW, 278.31), LCMS (EI) m/e 279 (M^++H)。

(3R)-3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-31, 磷酸鹽). 將(3R)-3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈((R)-**30**，60.0克，0.2158莫耳，1.0當量)在異丙醇(IPA，900毫升)中之懸浮液加熱至77℃，獲得透明淡黃色溶液。於77-79℃下，在穩定氣流中，自添液漏斗添加結晶性H_3PO_4 (23.3克，0.2374莫耳，1.1當量)在IPA (200毫升)中之溶液，以IPA (25毫升)沖洗添液漏斗。發展出立即混濁度，接著為白色懸浮液之形成。在已添加約一半量之H_3PO_4溶液後，此懸浮液變得極端地濃稠。添加另一數量之IPA (100毫升)，以幫助攪拌。當添加完成時，將此懸

浮液在75℃下加熱1小時，且此懸浮液變得更可移動，但保持極濃稠。使此懸浮液冷卻至室溫，歷經1小時，並藉過濾收集固體，且以50% IPA/庚烷(750毫升)洗滌，及乾燥。將固體以庚烷(1.2升)研製，並攪拌過夜，然後藉過濾收集，且以庚烷(300毫升)洗滌，及在真空烘箱中，於40-50℃下乾燥至恒重，而得(3R)-3-環丙基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽((R)-**31, 磷酸鹽**，76.7克，理論上81.2克，94.5%產率)，為微細白色結晶性固體。關於(R)-**31**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.2 (bs, 1H), 9.62 (bs, 3H, H_3PO_4), 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (q, 1H, J = 2.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.04 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H, J = 16.8, 8.0 Hz), 3.28 (dd, 1H, J = 16.8, 5.1 Hz), 1.43 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.49 (m, 3H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 152.2, 150.9, 149.9, 139.3, 130.4, 127.0, 120.8, 118.1, 112.9, 100.0, 62.6, 23.3, 15.7, 4.3, 3.8；$C_{15}H_{14}N_6$ (MW, 278.31), LCMS (EI) m/e 279.1 (M^++H)。



外消旋4,4,4-三氟-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(33, 外消旋SEM-保護之化合物). 於裝有機械攪拌器、氮氣入口管及熱井之燒瓶中，添加化合物4-(1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，1424克，4.52莫耳)與乙腈(14升)。於所形成之懸浮液中，添加4,4,4-三氟巴豆腈(**32**，601.6克，4.97莫耳，1.1當量)，接著為1,8-重氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，67毫升，0.452莫耳，0.1當量)。在添加DBU時，注意稍微放熱(5℃)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，此時TLC與LCMS顯示反應被視為已完成。然後，於減壓下濃縮反應混合物，以移除大部份溶劑，並使殘留物藉由兩個矽膠管柱(各3公斤)純化，以供層析純化。使管柱以2:1庚烷/醋酸乙酯(30升)，接著以1:1庚烷/醋酸乙酯(30升)溶離。合併含有純所要產物(**33**)之溶離份，及在減壓下濃縮，而得外消旋4,4,4-三氟-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(**33**, 外消旋SEM-保護之化合物，1802克，理論上1973克，91.3%產率)，為濃稠油，將其直接使用於後續對掌性管柱分離，無需進一步純化。關於**33**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 17.5, 10.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 17.0, 4.9 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.145 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 151.7, 151.3, 149.5, 140.8, 132.9, 130.4, 123.2 (J_{CF}= 282 Hz), 121.9, 116.2, 113.5,

100.2, 72.3, 65.7, 57.8 (J_{CF}= 32.4 Hz), 17.1, -1.46；$C_{19}H_{23}F_3N_6OSi$ (MW, 436.51), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)。

(R)-4,4,4-三氟-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((R)-34)與(S)-4,4,4-三氟-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((S)-34). 將藉由Daicel在3.0升異丙醇(IPA)中製成之1.5公斤20微米Chiralcel® OD對掌固定相(CSP)之漿液，在150巴之填充壓力下，填充至PROCHROM動態軸向壓縮管柱LC110-1(11公分內徑x 25公分長度；管柱空隙體積：大約1.5升)中。然後，將經填充之管柱安裝於Novasep Hipersep HPLC單元上。將管柱與HPLC系統以甲醇(17升)，並以藉由異丙醇與己烷之混合物(2:8體積比，17升)製成之流動相沖洗。接著，進料溶液係藉由使4,4,4-三氟-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(**33**, 外消旋SEM-保護之化合物，3100克，7.1莫耳)在流動相中溶解至濃度為120克/升而製成。然後，將進料溶液(每次注射120毫升)相繼注入製備型HPLC對掌性管柱中，以供分離。使對掌性管柱以流動相，於570毫升/分鐘之流率下，在室溫下溶離。管柱溶離係藉由在波長330毫微米下之UV監測。於此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離。關於各注射之循環時間為11分鐘，且關於此分離方法，進行總計210次注射。關於吸收峰1(不想要之(S)-對掌異構物，(S)-**34**)與吸收峰2(所要之(R)-對掌異構物，(R)-**34**)之溶離份係個別地自各注射收集，並使各吸收峰所

收集之溶離份於40℃及減壓(40-120巴)下連續濃縮。使得自各蒸發器之殘留物在高真空下進一步乾燥至恒重，而得(3R)-3-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((R)-**34**，1457克，理論上1550克，94%)，得自吸收峰2，為淡黃色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化，與(3S)-環丙基-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈((S)-**34**，1488克，理論上1550克，96%)，得自吸收峰1，為黃色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。

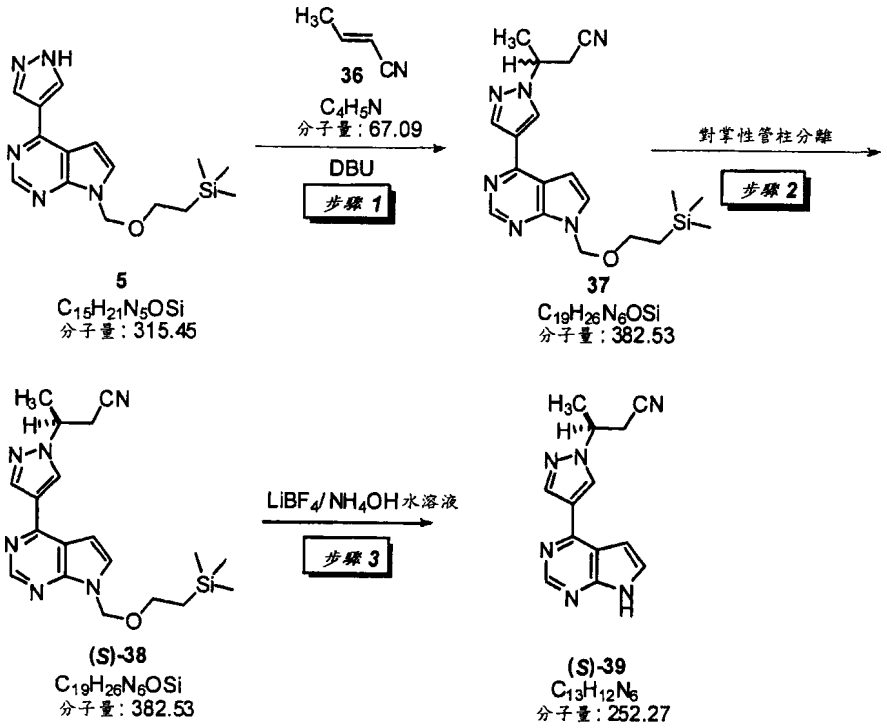
展開對掌性HPLC方法，以供SEM-(R)-**34**與(S)-**34**之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，使用購自Chiral技術公司之Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)。經SEM-保護化合物之兩種對掌異構物係以大於9.0之解析，利用15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用1毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。關於(S)-對掌異構物((S)-**34**)與(R)-對掌異構物((R)-**34**)之滯留時間係個別為11.2分鐘與22.2分鐘。

藉由製備型對掌性HPLC所分離之各對掌異構物之品質，包括化學純度(HPLC面積%)與對掌性純度(對掌性HPLC面積%)，係經分析，且其結構係藉由NMR與LC/MS確認。關於(R)-**34**：非對掌性純度(99.2面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.4面積%，藉對掌性HPLC；98.8% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.63

(s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 17.5, 10.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 17.0, 4.9 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.145 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 151.7, 151.3, 149.5, 140.8, 132.9, 130.4, 123.2 (J_{CF}= 282 Hz), 121.9, 116.2, 113.5, 100.2, 72.3, 65.7, 57.8 (J_{CF}= 32.4 Hz), 17.1, -1.46；$C_{19}H_{23}F_3N_6OSi$ (MW, 436.51), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)。關於(S)-**34**：非對掌性純度(99.1面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.2面積%，藉對掌性HPLC；98.4% ee)；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 17.5, 10.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 17.0, 4.9 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.145 (s, 9H)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ ppm 151.7, 151.3, 149.5, 140.8, 132.9, 130.4, 123.2 (J_{CF}= 282 Hz), 121.9, 116.2, 113.5, 100.2, 72.3, 65.7, 57.8 (J_{CF}= 32.4 Hz), 17.1, -1.46；$C_{19}H_{23}F_3N_6OSi$ (MW, 436.51), LCMS (EI) m/e 437 (M^++H)。

4,4,4-三氟-3(R)-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-吡唑-1-基]-丁腈((R)-35). 於裝有熱井、回流冷凝管、機械攪拌器及氮氣入口管之燒瓶中，添加4,4,4-三氟-3(R)-{4-[7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-吡唑-1-基}-丁腈((R)-**34**，312克，0.716莫耳)、乙腈(4.5升)及水(376毫升)。然後，將所形成之混合物以固體四氟硼酸鋰($LiBF_4$，697克，7.16莫耳，10.0當量)在室溫下分次處理。將混合物於回流下加熱13小時。當TLC顯示無起始物質殘留，且兩種產物(完全去除保護及羥甲基類似物)產生時，使反應混合物冷

卻至室溫，接著在冰/水浴中冷卻至0℃，然後於0-5℃下以氫氧化銨水溶液(NH_4OH，20%，245毫升)逐滴處理，以致使pH至9與9.5之間，如藉5-10範圍pH條測定。移除冰浴，並將濃稠懸浮液在室溫下攪拌過夜。當HPLC顯示反應已完成時，將反應混合物以水(1升)、鹽水(500毫升)及醋酸乙酯(7升)處理。分離兩液層，並以醋酸乙酯(2 x 2升)萃取水層。在減壓下濃縮合併之有機層，且使殘留物再溶於醋酸乙酯(4升)中，及以鹽水(2 x 2升)洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於減壓下移除溶劑，而得濃稠漿液。將庚烷添加至濃稠漿液中，且持續溶劑移除，直到移除大部份醋酸乙酯為止。藉過濾收集固體，及在真空中乾燥，而得粗產物((R)-**35**，206克，理論上219.3克，94%產率，98%純，藉HPLC)，為白色粉末。使粗產物自乙醇(700毫升)再結晶，而得純4,4,4-三氟-3(R)-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-吡唑-1-基]-丁腈((R)-**35**，188.6克，理論上219.3克，86%產率，>99.5%純，藉HPLC)，為微細白色結晶性固體。關於(R)-**35**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 12.2 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.04 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H, J = 17.1, 10.1 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 17.1, 5.0 Hz)；^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ ppm 152.3, 151.0, 149.0, 140.7, 132.7, 127.2, 123.1 (J_{CF}= 284 Hz), 122.2, 116.2, 113.1, 99.5, 57.7 (J_{CF}= 33.0 Hz), 17.3；$C_{13}H_9F_3N_6$ (MW, 306.25), LCMS (EI) m/e 307 (M^++H)。



3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈(37). 於裝有攪拌棒、冷凝器、熱電偶及氮氣入口管之250毫升三頸圓底燒瓶中，在室溫下，裝填4-(1H-吡唑-4-基)-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**5**，10.3克，0.033莫耳)、2-丁烯腈(**36**，3.0毫升，0.037毫莫耳，1.12當量)及乙腈(100毫升，2.0莫耳)。將所形成之混合物以1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU，2.0毫升，0.013莫耳，0.4當量)處理，隨後溫熱至55℃。將反應混合物於55℃下攪拌15-20小時。當LC/MS顯示反應被視為已完成時，使反應混合物在減壓下濃縮，而產生橘色油。然後，使粗產物藉急驟式管柱層析純化(SiO_2，40-80%醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，而得3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈(**37**，12.3克，理論上12.62克，97.5%產率)，為無色油，其係於靜置時，在室溫下，於真空中固化。關於**37**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400

MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 5.67 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.53 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 16.8, 6.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 16.8, 6.3 Hz), 1.79 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.91 (t, 2H, J = 8.3 Hz), -0.068 (s, 9H)；$C_{19}H_{26}N_6OSi$ (MW, 382.53), LCMS (EI) m/e 383 (M^++H)。

(S)-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((S)-38)與(R)-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((R)-38). 將外消旋3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈(**37**，38.3克，0.1毫莫耳)在乙醇與己烷之混合物(15:85體積比)中之溶液注入製備型HPLC系統中，其裝有對掌性管柱(30 x 250毫米)，以矽膠填充，以纖維素三(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯)塗覆(可自Chiral技術公司以Chiralcel® OD-H，5微米取得)。使管柱以藉由乙醇(EtOH)與己烷呈15至85體積比之混合物製成之流動相，於32毫升/分鐘之流率下，在室溫下溶離。管柱溶離係藉由UV偵測，在220毫微米之波長下監測，於此等條件下，達成兩種對掌異構物之基線分離，且滯留時間係個別為15.1分鐘(吸收峰1，不想要(R)-對掌異構物，(R)-**38**)與19.6分鐘(吸收峰2，所要之(S)-對掌異構物，(S)-**38**)。各注射為0.5毫升進料溶液，在200毫克/毫升之濃度下，且關於各注射之循環時間為14分鐘，利用堆疊注射。關於此分離方法，進行總計384次注射。關於吸收峰1(不想要之(R)-對掌異構物，(S)-**38**)與吸收峰2(所要之(S)-對掌異構物，(S)-**38**)之

溶離份係個別地自各注射收集，並使各吸收峰所收集之溶離份在減壓下濃縮。使得自各蒸發器之殘留物於高真空下進一步乾燥至恒重，而得((S)-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((S)-**38**，17.43克，理論上19.15克，91%產率)，得自吸收峰2，為灰白色固體，與(R)-3-(4-(7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈((R)-**38**，17.8克，理論上19.15克，93%產率)，得自吸收峰1，為灰白色固體。

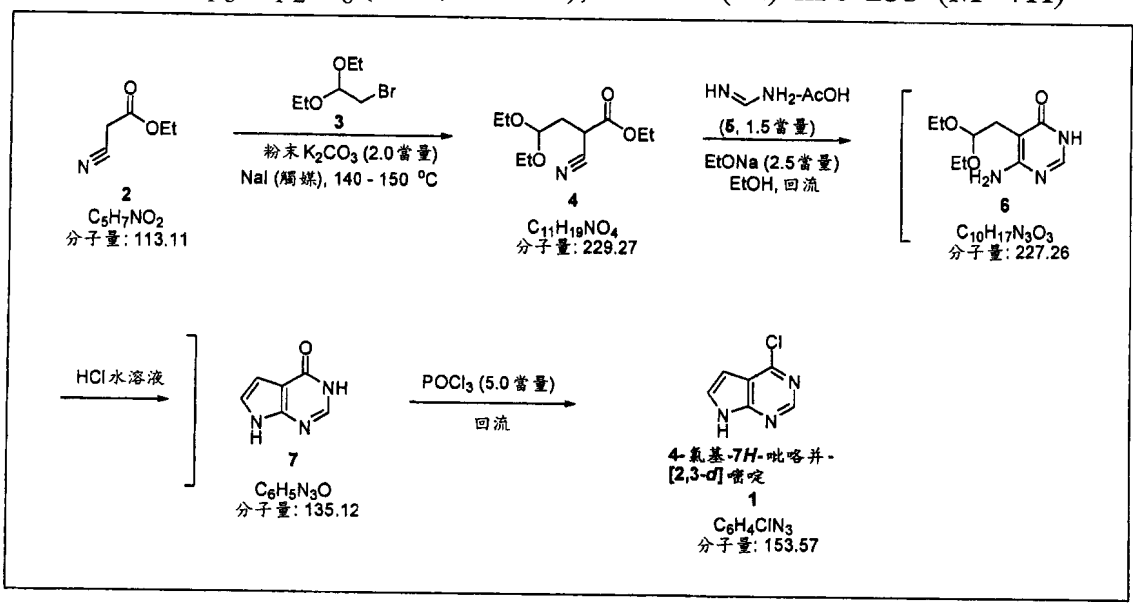
展開對掌性HPLC方法，以供SEM-(R)-**38**與(S)-**38**之兩種對掌異構物之對掌性純度評估，利用Chiralcel® OD-H管柱(4.6 x 250毫米，5微米)，購自Chiral技術公司，以矽膠填充，以纖維素參(胺基甲酸3,5-二甲基苯酯) (Chiralcel® OD)塗覆。兩種對掌異構物((R)-**38**與(S)-**38**)係以大於3.0之解析，利用製自15%乙醇與85%己烷之流動相，在室溫下，使用0.8毫升/分鐘之流率分離。UV偵測波長為220毫微米。滯留時間係個別為17.8分鐘，對於(R)-**38**，與21.5分鐘，對於(S)-**38**。

藉由製備型對掌性HPLC所分離之各對掌異構物之品質，包括化學純度(HPLC面積%)與對掌性純度(對掌性HPLC面積%)，係經分析，且其結構係藉由NMR與LC/MS確認。關於(S)-**38**：非對掌性純度(99.3面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.5面積%，藉對掌性HPLC；99.0% ee)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 5.67 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.53 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 16.8, 6.2 Hz), 2.98 (dd,

1H, J = 16.8, 6.3 Hz), 1.79 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.91 (t, 2H, J = 8.3 Hz), -0.068 (s, 9H)；$C_{19}H_{26}N_6OSi$ (MW, 382.53), LCMS (EI) m/e 383 (M^++H)。關於(R)-**38**：非對掌性純度(99.1面積%，藉HPLC，在220毫微米下偵測)；對掌性純度(99.4面積%，藉對掌性HPLC；98.8% ee)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 5.67 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.53 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 16.8, 6.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 16.8, 6.3 Hz), 1.79 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.91 (t, 2H, J = 8.3 Hz), -0.068 (s, 9H)；$C_{19}H_{26}N_6OSi$ (MW, 382.53), LCMS (EI) m/e 383 (M^++H)。

(3S)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈((S)-39). 於裝有架空攪拌器、冷凝器、熱電偶及氮氣入口管之5升四頸圓底燒瓶中，裝填(3S)-3-[4-(7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈((S)-**38**，82.3克，0.215莫耳)、乙腈(1510毫升)、水(135毫升)及固體四氟硼酸鋰($LiBF_4$，206克，2.15莫耳，10.0當量)。使所形成之反應混合物溫熱至回流，並在回流下攪拌24-36小時。當HPLC與TLC顯示反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫。將含水氫氧化銨(NH_4OH)溶液(20% v/v)添加至反應混合物中，以調整pH至9-10。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌15-24小時。當HPLC與TLC顯示去除保護反應被視為已完成時，使反應混合物經過矽藻土墊過濾，以移除不溶性物質。以醋酸乙酯(500毫升)洗滌矽藻土墊。將濾液以醋酸乙酯(1升)再稀釋，然後以20%氯化鈉(NaCl)、水

溶液(1升)洗滌。將含水離份以醋酸乙酯(2 x 500毫升)逆萃取。然後，使合併之有機離份於減壓下濃縮，以移除溶劑，以產生濃稠白色漿液。以水(2升)處理此漿液，並將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時。藉過濾收集固體，且將濕濾餅以甲基第三-丁基醚(MTBE，500毫升)與庚烷(500毫升)洗滌，接著在50℃下，於真空烘箱中乾燥至恒重。然後，使已乾燥之粗產物(45克)在乙醇(500毫升)與庚烷(350毫升)中再結晶，而得(3S)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈((S)-**39**，42.8克，理論上54.2克，79%產率)，為白色固體。關於(S)-**39**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.1 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 4.98 (m, 1H), 3.19 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 1.57 (d, 3H, J = 6.6 Hz)；$C_{13}H_{12}N_6$(MW, 252.27), LCMS (EI) m/e 253 (M^++H)。



2-氰基-4,4-二乙氧基-丁酸乙酯(4). 將溴基乙醛二乙基縮醛(**3**，541克，2.75莫耳)添加至粉末狀碳酸鉀(379.6克，2.75莫耳，1.0當量)與碘化鈉(33克，0.22莫耳，0.08當量)在氰基

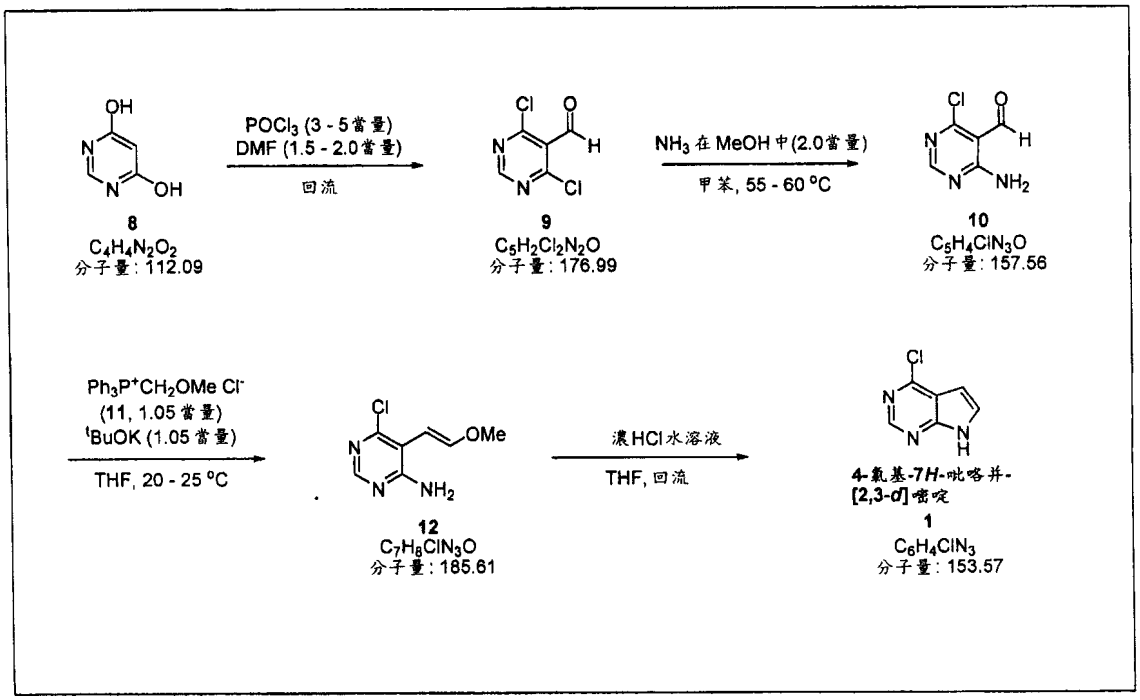
醋酸乙酯(**2**，1.55公斤，13.75莫耳，5.0當量)中之懸浮液內。在醛添加至反應混合物中之時，所形成之溶液轉變成黃色。將反應混合物慢慢加熱至140-150℃，在Dean Stark集氣瓶中收集揮發性物質。拋棄此物質。於140℃下開始發現相當激烈氣體釋出。藉由G.C.監測反應，且在90分鐘時發現接近完成。再持續加熱45分鐘，此時發現氣體釋出已停止。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並於4升水與2升甲基第三-丁基醚(MTBE)之間作分液處理。分離液層，且以另外2升之MTBE萃取水層。將水層藉由G.C.確認產物，接著拋棄。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉由分餾純化(91-105℃，於0.53-0.65毫米/Hg下)，而得2-氰基-4,4-二乙氧基-丁酸乙酯(**4**，359.4克，理論上630.5克，57%)，為油狀物。關於**4**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 4.60 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.15 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.11 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.10 (dt, 6H, J = 7.1, 6.9 Hz)。

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(7). 將甲脒醋酸鹽(**5**，1.04公斤，10莫耳，1.25當量)添加至7.52升(21重量%)在乙醇(EtOH，62.5當量)中之乙醇鈉(EtONa)內，並將所形成之溶液攪拌60分鐘。然後添加2-氰基-4,4-二乙氧基-丁酸乙酯(**4**，1.8公斤，8.0莫耳)，且使所形成之反應混合物回流七小時。使溶液冷卻後，關閉攪拌器，並使固體沉降。移除上層清液乙醇溶液，留下反應燒瓶底部中之固體。蒸發乙醇，且將殘留物與在600毫升/莫耳比例下之水及冰一起加回留在反應燒瓶中之固體內。於15℃下，將6N HCl水溶液添加至在500毫升/莫耳

比例下之所形成溶液中。然後，將所形成之溶液於45℃下加熱45分鐘。使溶液再一次冷卻至15℃，並藉由添加氫氧化銨水溶液調整pH值至8.0。藉過濾收集已沉澱之固體，以水(2 x 225毫升/莫耳)洗滌，及抽乾。將固體以1:1醋酸乙酯/庚烷(500毫升/莫耳)，接著以庚烷(2 x 250毫升/莫耳)再洗滌，及在真空中乾燥，而得7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(**7**，738.6克，理論上1081克，68.3%)，為黃色至褐色至黃色結晶性物質。關於**7**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 11.88 (bs, 1H), 11.80 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 3.2, 2.3 Hz), 6.42 (dd, 1H, J = 3.5, 2.3 Hz)；$C_6H_5N_3O$ (MW, 135.12), LCMS (EI) m/e 136 (M^++H)與(M^++Na) m/e 158。

4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1). 將4-羥基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**7**，306克，2.25莫耳)分次添加至氯化磷醯(1050毫升，1727克，11.26莫耳，5.0當量)中，歷經20分鐘。於室溫下持續攪拌15分鐘，然後，將此懸浮液慢慢加熱至回流，並經過20%氫氧化鈉溶液洗除釋出之氫氯酸。在所有物質溶解後，持續回流30分鐘。使反應混合物冷卻至60℃，且將其傾倒在冰(5公斤)上，並攪拌。持續攪拌20分鐘，並慢慢分次添加碳酸鉀，以調整pH至7.5。按需要添加冰，以保持溫度低於20℃。藉過濾收集沉澱物，以水充分洗滌，及在真空烘箱(30℃)中乾燥。使粗製物質溶於醋酸乙酯中，並在50℃下攪拌1.5小時。將此溶液以炭處理，於50℃下再攪拌20分鐘，及經過矽藻土熱過濾。使所形成之溶液濃縮至900毫升，且在冰浴中冷卻，並攪拌。藉過濾收集沉澱物，以小

份體積之冷醋酸乙酯洗滌，及在真空烘箱(40℃)中乾燥，而得4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，227克，理論上334.8克，67.8%)，為黃色至褐色結晶性固體。母液之進一步濃縮係產生另外收取之所要產物(5-10%)，為較低純度之黃色至褐色結晶。關於**1**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.5 Hz)；$C_6H_4ClN_3$ (MW, 153.57), LCMS (EI) m/e 154/156 (M^++H)。



4,6-二氯嘧啶-5-羧甲醛(9). 於裝有機械攪拌器、添液漏斗、冷凝器、熱電偶及N_2掃除進入NaOH洗氣水溶液中之5升4頸燒瓶內，使氯化磷醯(1升，10.572莫耳，4.82當量)在冰/鹽浴中冷卻。在0±2℃下，逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(DMF，320毫升，4.138莫耳，1.85當量)。於添加~100毫升DMF(~0.5小時)後，發生結晶化作用，並使反應溫度從0增加至10℃。停止添加，且使混合物再冷卻至~2℃。在< 8℃下，添加其餘DMF，歷經2.5小時。此懸浮液變得極濃稠，造成

攪拌困難。當DMF之添加完成時，將混合物於3-5℃下攪拌0.5小時。以固體分次添加4,6-二羥基嘧啶(**8**，250克，2.232莫耳)。在添加約三分之一4,6-二羥基嘧啶後，反應混合物變得較可移動，且發生緩慢放熱現象，其中反應溫度漸增至~12℃，歷經0.5小時。分次添加其餘4,6-二羥基嘧啶，歷經0.25小時，伴隨著反應溫度從12增加至27℃。使反應溫度保持於25-27℃下，伴隨著間歇性冷卻，在此段時間內，黃色懸浮液變得較稀，然後再一次變得較濃稠。在大約1小時內，於放熱現象消退後，將反應混合物慢慢加熱。在大約55℃下，反應混合物變得極端濃稠，及發生第二次溫和放熱現象。移除加熱罩，同時反應溫度持續增加至大約63℃，並在此溫度下保持數分鐘，然後滴加。重新開始混合物之加熱，直到達成溫和回流(約100℃)為止。於大約95℃下，開始HCl之穩定及相當迅速地釋出，且反應混合物逐漸變稀及變暗。約0.5小時後，透明褐色溶液展色，其中回流溫度慢慢增加至115℃，歷經1.25小時。於回流下總計2.5小時後，使反應混合物冷卻至室溫，並攪拌過夜。在減壓(浴溫45-50℃)下移除過量$POCl_3$(儘可能的多)。於20升分離漏斗中，將濃稠殘留褐色油極慢地傾倒至冷H_2O(5升)中，按需要添加冰，以保持含水混合物接近室溫。以EtOAc (2 x 3升，1 x 2升)萃取含水混合物。將合併之EtOAc萃液以H_2O(2 x 2.5升)、飽和$NaHCO_3$水溶液(1升)、鹽水(1升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓(於35℃下之浴溫)下濃縮，而得粗製4,6-二氯嘧啶-5-羧甲醛(**9**，270克，理論上395克，68.4%)，為

黃橘色固體。使20克部份之此粗製物質藉矽藻土蒸餾(在90-100℃下之烘箱溫度，225毫托)而純化，獲得15.3克純4,6-二氯嘧啶-5-羧甲醛(**9**)，為白色固體，其係在室溫下靜置時轉變成黃色(於靜置時，粗製**9**係進行緩慢水解作用，伴隨著HCl之形成。在使用於下一步驟之前，使粗製**9**溶於EtOAc與甲苯之混合物中，並過濾，以移除不溶性物質。將濾液以H_2O、飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，及隔天使用所形成之黃色固體)。關於**9**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 10.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。

4-胺基-6-氯基嘧啶-5-羧甲醛(10). 將7M NH_3在MeOH中之溶液(265毫升，1.8602莫耳，2.0當量)添加至4,6-二氯嘧啶-5-羧甲醛(**9**，163.7克，0.9301莫耳)在甲苯(3升)中之溶液內，歷經1.25小時。反應溫度從20慢慢增加至26℃，且黃色懸浮液形成。施加溫和冷卻，以保持反應溫度於≦26℃下。將此懸浮液在室溫下攪拌3.5小時，然後藉過濾收集固體。以EtOAc (1升)洗滌固體。使濾液於減壓下濃縮，並將固體以甲苯/庚烷(2:1 v/v，600毫升)研製，過濾，及乾燥，獲得71.1克4-胺基-6-氯基嘧啶-5-羧甲醛(**10**)，為黃色固體。自反應混合物過濾之最初固體係含有另外之**10**。將產物自已過濾之固體萃取，其方式是在EtOAc (1.25升)中攪拌1.5小時，過濾，然後於THF (750毫升)中攪拌1小時，及過濾。使EtOAc與THF濾液兩者在減壓下濃縮，並將所形成之固體以甲苯/庚烷(2:1 v/v，450毫升)研製，過濾，及乾燥，而得另外之44.1克4-胺基-6-氯基嘧啶-5-羧甲醛(**10**)，為黃色固體。4-胺基-6-氯

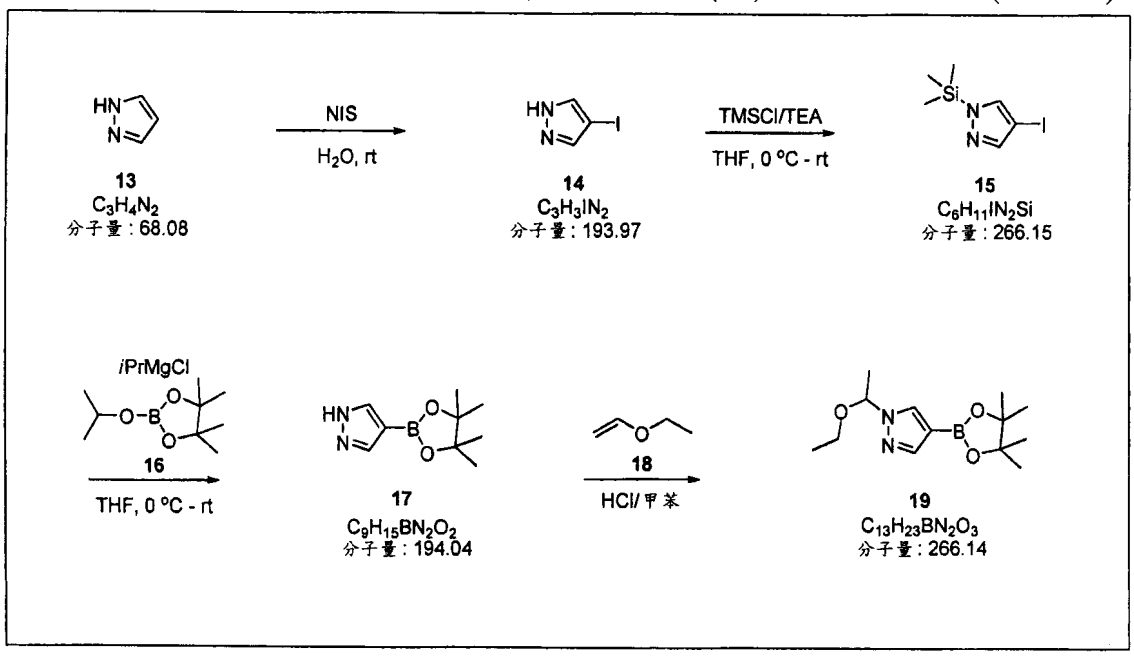
基嘧啶-5-羧甲醛(**10**，115.2克，理論上146.5克)之合併產率為78.6%。關於**10**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H)；$C_5H_4ClN_3O$ (MW, 157.56), LCMS (EI) m/e 158 (M^+ + H)。

6-氯基-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(12). 使(甲氧基甲基)三苯基-氯化鏻(**11**，276.0克，0.807莫耳，1.1當量)在THF (1.5升)中之懸浮液於冰/鹽浴中冷卻至-2℃，並在-2至-3℃下，添加THF中之1M KO^{t}Bu (807毫升，0.807莫耳，1.1當量)，歷經1.5小時。將深紅橘色混合物於-2至-3℃下攪拌1小時。然後，將4-胺基-6-氯基嘧啶-5-羧甲醛(**10**，115.2克，0.7338莫耳，1.0當量)以固體形式分次添加至反應混合物中，使用THF (200毫升)，以沖洗容器與漏斗。在添加期間，反應溫度從-3增加至13℃，且褐色展色。當反應溫度下降至10℃時，移除冷卻浴，並使反應混合物溫熱至室溫，及攪拌42小時。使反應混合物冷卻至-2℃，接著藉由緩慢添加飽和NH_4Cl水溶液(750毫升)使反應淬滅。使混合物於減壓下濃縮，以移除大部份THF。使殘留物在EtOAc (3升)與H_2O (1升)之間作分液處理。將有機相過濾，以移除在界面處之不溶性物質，然後以2N HCl (4 x 250毫升)，接著以3N HCl (2 x 250毫升)萃取。將合併之HCl萃液以EtOAc (500毫升)逆萃取，然後經過矽藻土過濾，以移除不溶性物質。使濾液於冰/鹽水浴中冷卻，以6N NaOH水溶液調整至pH 8，並以EtOAc (3 x 1升)萃取。將合併之EtOAc萃液以鹽水(1升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，與炭(10克)及矽膠(10克)一起攪拌1小時。使混合物經

過矽藻土過濾，以EtOAc (1升)洗滌矽藻土墊。使濾液濃縮，共蒸發殘留之EtOAc與庚烷(500毫升)。使所形成之黃褐色固體在高真空下泵送2小時，獲得粗製6-氯基-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(**12**，72.3克，理論上136.2克，53.1%)。將粗製**12**使用於下述反應，無需進一步純化。使粗製**12**之試樣(2.3克)在矽膠上藉層析純化，以0-35% EtOAc/庚烷溶離，而得1.7克純**12**，為白色固體，其為*E/Z*異構物之1:2混合物。關於**12**：關於*E*-異構物之^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)：δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.92 (d, 1H, J = 13.1), 5.35 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 3.68 (s, 3H)與關於*Z*-異構物：δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.37 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.02 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 3.69 (s, 3H)；$C_7H_8ClN_3O$ (MW, 185.61), LCMS (EI) m/e 186/188 (M^+ + H)。

4-氯基-7H-[吡咯并[2,3-d]嘧啶(1). 將濃HCl (5毫升)添加至粗製6-氯基-5-(2-甲氧基乙烯基)嘧啶-4-基胺(**12**，70.0克，0.3784莫耳)在THF (700毫升)中之溶液內，並將所形成之反應混合物加熱至回流，歷經7.5小時。於溫熱時，形成淡懸浮液，其係逐漸再溶解。當反應被視為已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，且攪拌過夜。添加固體$NaHCO_3$ (15克)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。添加炭(7克)、矽膠(7克)及Na_2SO_4 (20克)，且將混合物加熱至40℃。使混合物冷卻至室溫，並經過矽藻土過濾，以THF (1升)洗滌矽藻土墊。使濾液於減壓下濃縮，且將所形成之固體在減壓下乾燥，獲得粗製4-氯基-7H-[吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，58.1克，理論上58.1克，100%)，為黃褐色固體。在50-55℃下，使此粗產物溶於EtOAc

(1升)中，並以活性炭(3克)處理。將混合物過濾，同時溫熱經過矽藻土，以溫熱之EtOAc (250毫升)洗滌矽藻土墊。使濾液濃縮至大約500毫升，且使此懸浮液靜置過夜。使此懸浮液冷卻至0-5℃，歷經2小時，然後藉過濾收集固體。使固體乾燥，而得純4-氯基-7H-[吡咯并[2,3-d]嘧啶(**1**，54.5克，理論上58.1克，94%)，為黃褐色結晶。關於**1**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 12.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.5 Hz)；LCMS (EI) m/e 154/156 (M^++H)。



4-碘基吡唑(14). 於裝有氮氣入口管、添液漏斗、熱井及機械攪拌器之燒瓶中，裝填吡唑(**13**，450克，6.62莫耳)與四氫呋喃(5升)。使混合物冷卻至10℃，並以固體分次添加N-碘基琥珀醯亞胺(NIS，1490克，6.62莫耳，1.0當量)。將反應混合物(細微懸浮液)在室溫下攪拌1小時(較長之反應時間可能必須，依環境溫度而定)。然後，將混合物過濾，且於減壓下移除THF。使殘留物懸浮於醋酸乙酯(6升)中，及過濾不溶性物質。將暗色濾液以飽和硫代硫酸鈉水溶液

(2 x 3 升)(有機層調淡至淡黃色)、水(2 x 3 升)及鹽水(2 升)相繼洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，在真空烘箱中，於30℃下乾燥過夜後，獲得4-碘基吡唑(**14**，1138克，理論上1284.1克，88.6%)，為白色至淡黃色固體。關於**14**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.17 (bs, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H)；$C_3H_3IN_2$ (MW, 193.97), LCMS (EI) m/e 195 (M^+ + H)。

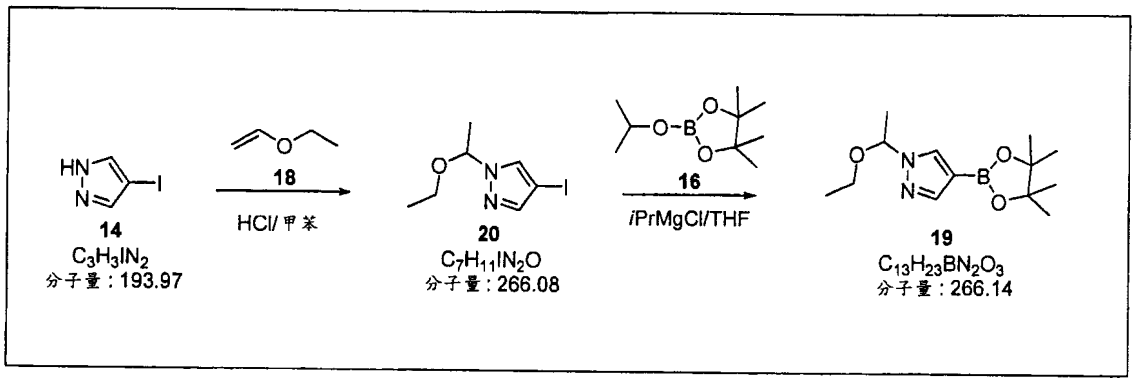
1-三甲基矽烷基-4-碘基吡唑(15). 於裝有回流冷凝管、氮氣入口管、機械攪拌器及熱井之燒瓶中，裝填4-碘基吡唑(**14**，200克，1.03莫耳)與THF (2升)。在此溶液中，添加三乙胺(TEA，158毫升，1.13莫耳，1.1當量)，且使所形成之溶液於冰鹽水浴中冷卻至0℃。在此溶液中，添加氯基三甲基矽烷(TMS-Cl，137毫升，1.08莫耳，1.05當量)，並快速攪拌，使其溫度達到18℃。(反應物變得極濃稠，且難以攪拌，但隨著長時間後，變得容易處理)。當放熱已消退時，移除冷浴，及使反應物溫熱至室溫。反應係藉GC追蹤，且發現在約1小時後，被視為已完成(反應之取樣必須離開空氣完成，並以無水溶劑稀釋，以防止TMS水解作用)。然後，將反應混合物以庚烷(2升)稀釋，接著於氮氣下過濾。在減壓下自濾液移除溶劑，將旋轉蒸發器以氮排氣。將殘留油以庚烷(1升)稀釋，且再濃縮。若固體於添加庚烷時形成，則第二次過濾係為必要。然後，將殘留物在減壓(70-90℃，在約0.5托下)下使用Kugelohr蒸餾，而得1-三甲基矽烷基-4-碘基吡唑(**15**，263克，理論上274.1克，96%)，為無色油。(由於

TMS基團快速水解，故此物質必須一直保持在氮氣下)。接著，吾人已發現1-三甲基矽烷基-4-碘基吡唑可藉由將碘基吡唑(**14**)與2當量之六甲基二矽氮烷一起加熱1小時而製成。

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(17). 於裝有機械攪拌器、氮氣入口管、添液漏斗及熱井之燒瓶中，裝填1-三甲基矽烷基-4-碘基吡唑(**15**，225.1克，0.85莫耳)與THF (2200毫升)。使此混合物在冰/鹽/鹽水浴下冷卻至-6℃，並在溫度不超過0℃之速率下，添加異丙基氯化鎂(2M，在THF中，510毫升，1.02莫耳，1.2當量)。金屬/鹵素交換之程度係藉GC監測，且在約10分鐘後發現已完成。於橘褐色溶液中，首先慢慢添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜(異丙基硼酸品吶可酯，**16**，347毫升，1.7莫耳，2.0當量)，保持溫度低於0℃，在添加約1/2之此化合物後，接著相當迅速地添加，使其溫度達到5℃(反應物變得頗為濃稠，然後慢慢變稀)。接著，將反應物於0℃下攪拌10分鐘，然後溫熱至室溫，歷經1小時，並於室溫下攪拌另外1小時。使反應物冷卻至6℃，且添加飽和氯化銨水溶液(2.2升)，伴隨著溫度增加至25℃。將混合物攪拌5分鐘，接著以甲苯(10升)稀釋。分離液層(大量固體係存在於水層中)，並將有機層以水(6 x 2.2升)、鹽水(2 x 2.2升)相繼洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留甲苯與庚烷共蒸發，而得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**17**，90.3克，理論上164.9克，54.8%)，為白色固體。關於**17**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.08 (bs, 1H), 7.94 (s,

1H), 7.62 (s, 1H), 1.23 (s, 12H)； $C_9H_{15}BN_2O_2$ (MW, 194.04), LCMS (EI) m/e 195 (M^+ + H)。

1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(19). 於裝有機械攪拌器、熱井、添液漏斗、冷凝器及N_2入口管之22升4頸燒瓶中，裝填4-(4,4,5,5-四-甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**17**，1.42公斤，7.32莫耳)、甲苯(9.5升)及乙基乙烯基醚(**18**，790.5克，1050毫升，10.98莫耳，1.50當量)。經由添液漏斗添加二氧陸圜中之4M HCl (50毫升)，歷經10分鐘，並將所形成之反應混合物在35-40℃下加熱7小時，獲得透明均勻溶液。當反應藉GC顯示為完成時，添加固體$NaHCO_3$(130克)，且將混合物攪拌1小時，然後過濾。使濾液於減壓下濃縮。將庚烷(200毫升)添加至殘留物中，以影響結晶化作用。藉過濾收集固體，並在真空烘箱中乾燥，而得1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**19**，1.896公斤，理論上1.948公斤，97.3%)，為白色至灰白色固體。關於**19**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.55 (q, 1H, J = 6.1 Hz), 3.37 (dq, 1H, J = 7.1, 9.6 Hz), 3.12 (dq, 1H, J = 7.0, 9.7 Hz), 1.56 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.24 (s, 12H), 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz)； $C_{13}H_{23}BN_2O_3$ (MW, 266.14), LCMS (EI) m/e 267 (M^+ + H)。

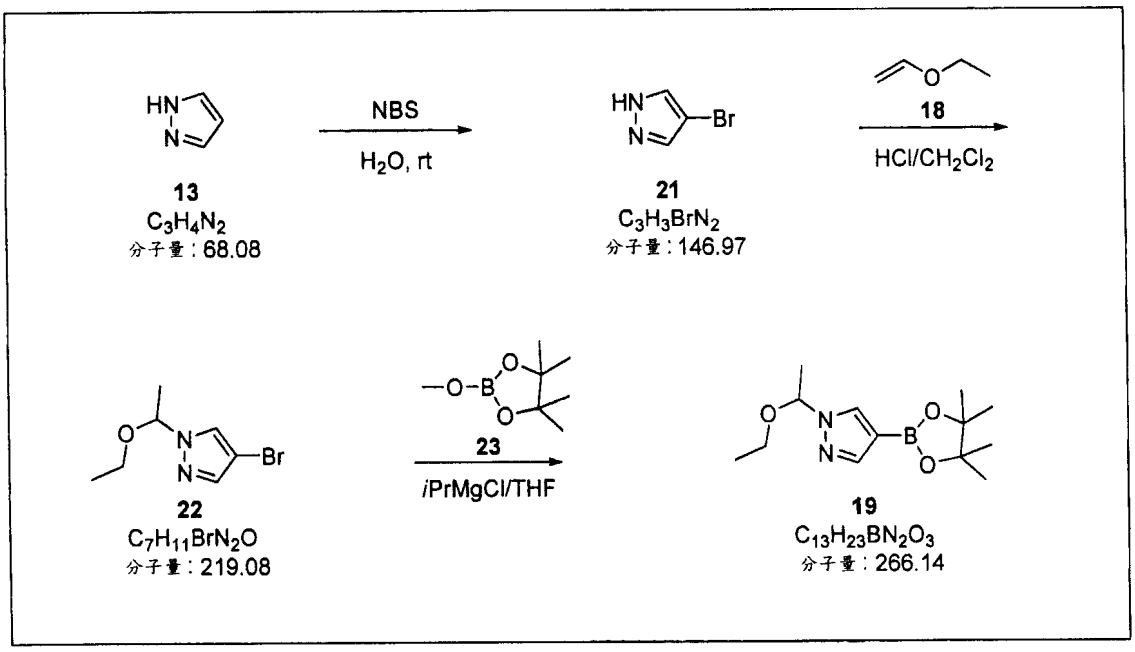


1-(乙氧基乙基)-4-碘基-1H-吡唑(20). 於裝有機械攪拌器、熱井、N_2入口管及冷凝器之22升4頸燒瓶中，裝填4-碘基-1H-吡唑(**14**，1.00公斤，5.16莫耳)與甲苯(10升)，並添加乙基乙烯基醚(**18**，557克，740毫升，7.73莫耳，1.5當量)。於此懸浮液中，添加二氧陸圜中之4M HCl (32毫升，0.128莫耳，0.025當量)，歷經5分鐘，伴隨著稍微較濃稠白色懸浮液之形成。將混合物小心加熱至35-40℃，此時，發生溫和放熱至大約40℃，伴隨著所有固體之迅速溶解，獲得透明淡黃色溶液。將反應混合物在大約40℃下加熱另外0.5小時，直到GC分析顯示反應已完成為止。使溶液冷卻至25-30℃，且添加固體$NaHCO_3$(108克，1.29莫耳，0.25當量)。將此懸浮液於室溫下攪拌1小時，以確保HCl之完全中和。然後，過濾混合物，並使濾液在減壓下濃縮。使殘留液體分餾，而得1-(乙氧基乙基)-4-碘基-1H-吡唑(**20**，1.346公斤，理論上1.373公斤，98%)，為淡黃色液體(沸點89-93°，在大約1托下)。關於**20**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.46 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 3.48-3.23 (m, 2H), 1.60 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.11 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；$C_7H_{11}IN_2O$ (MW, 266.08), LCMS (EI) m/e 267 (M^+ + H)。

2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜(16). 將裝有回流冷凝管、機械攪拌器、N_2入口管及熱井之5升4頸燒瓶以N_2充分沖洗，並裝填硼酸異丙酯(2.673升，11.5莫耳，1.15當量)與品吶可(1.179公斤，10莫耳)。將所形成之混合物於回流(80-85°)下加熱過夜。然後，使混合物冷卻至室溫，轉移至裝有24英吋Vigreux管柱、磁攪拌器及熱井之5升4頸燒瓶。使混合物在大氣壓力下於氮氣下蒸餾。在移除含有主要為2-丙醇與硼酸異丙酯之低沸點餾份(沸點90-180°) (GC分析)後，完全蒸餾係獲得2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜(10，1.628公斤，理論上1.86公斤，87.5%)，為無色液體(沸點180-185℃，具有GC純度> 97.5%)。將此物質儲存於確實/密封瓶中，以使水解作用降至最低。

1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(19). 於裝有機械攪拌器、熱井、添液漏斗及N_2入口管之22升4頸燒瓶中，裝填1-(乙氧基乙基)-4-碘基-1H-吡唑(**20**，700.0克，2.63莫耳)與THF (5.5升)。使所形成之溶液冷卻至介於-12℃ - -15℃。經由添液漏斗添加2M i-PrMgCl在THF中之溶液(1513毫升，3.03莫耳，1.15當量)，歷經30分鐘，同時保持反應溫度於< -5℃下，並將黃褐色懸浮液在< -5℃下攪拌0.75小時。使所形成之反應混合物進一步冷卻至-15℃，且經由添液漏斗迅速添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜(**16**，734克，805毫升，3.95莫耳，1.5當量)，伴隨著反應溫度增加至~-5°。[註：以類似TMS-保護之吡唑之先前加工已顯示2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜之

緩慢添加會造成較低產率]。使幾乎透明之淡褐色溶液展色，接著為呈灰色光淡懸浮液之再形成。然後移除冷卻浴，且使反應混合物溫熱至16℃，歷經0.75小時。將混合物倒入含有經攪拌之飽和NH_4Cl水溶液(4升)之50升分液漏斗中。以甲苯(8升)、庚烷(8升)及H_2O (2升)稀釋混合物。將水相移除，並將有機相以溫熱(30℃)之H_2O (4 x 3升)與飽和鹽水(2 x 3升)洗滌。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，且在減壓下移除溶劑。將殘留甲苯藉由與庚烷(2升)共蒸發而進一步移除。將殘留油使用最少量之庚烷(100毫升)轉移至4升燒杯，並刮搔，以誘發結晶化作用。將固體過濾，以庚烷(200毫升)洗滌，且於真空烘箱中在30-40℃下乾燥過夜。於減壓下濃縮濾液，並使殘留物靜置過夜。將所形成之固體過濾，以庚烷(100毫升)洗滌，及在真空烘箱中於30-40℃下乾燥過夜。將兩份收取之產物合併，而得1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**19**，596克，理論上700克，85.1%)，為白色至灰白色固體。關於**19**：^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.55 (q, 1H, J = 6.1 Hz), 3.37 (dq, 1H, J = 7.1, 9.6 Hz), 3.12 (dq, 1H, J = 7.0, 9.7 Hz), 1.56 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.24 (s, 12H), 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz); $C_{13}H_{23}BN_2O_3$ (MW, 266.14), LCMS (EI) m/e 267 (M^+ + H)。



4-溴基吡唑(21). 使吡唑(**13**，34.0克，0.5莫耳)與NBS (89.0克，0.5莫耳，1.0當量)懸浮於水(625毫升)中。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌過夜。然後，以EtOAc (2 x 100毫升)萃取反應混合物。將合併之EtOAc萃液以$Na_2S_2O_3$水溶液與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，並於減壓下濃縮，而得4-溴基吡唑(**21**，72.0克，理論上73.5克，98%產率)，為白色固體(GC純度：>98%)。

4-溴基-1-(乙氧基乙基)-1H-吡唑(22). 於4-溴基吡唑(**21**，70.0克，0.476莫耳)在CH_2Cl_2(600毫升)中之溶液內，添加3.1M HCl在二氧陸圜中之溶液(4毫升)與乙基乙烯基醚(**18**，41克，0.569莫耳，1.2當量)。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌3小時。以$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅，並分離兩液層。將有機層以水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，且於減壓下濃縮至乾涸，而得4-溴基-1-(乙氧基乙基)-1H-吡唑(**22**，113克，理論上104.3克，97%產率)，為油狀物(GC純度：89%)，將其直接使用於後續反應，無需進一步純化。

1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(19). 在室溫下，於iPrMgCl.LiCl (50毫莫耳，1.8當量)之100毫升溶液中，添加4-溴基-1-(乙氧基乙基)-1H-吡唑(**22**，6.15克，28毫莫耳)。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌12小時，然後冷卻至-20℃。接著，將甲氧基硼酸品吶可酯(**23**，10.6克，67毫莫耳，2.4當量)添加至反應混合物中。將所形成之混合物於0-10℃下攪拌1小時。添加NH_4Cl水溶液，以使反應淬滅。接著，將混合物以石油醚(PE)萃取。將合併之PE萃液以飽和$NaHCO_3$洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使粗產物於PE中結晶，而得1-(乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(**19**，4.2克，理論上7.45克，56.4%產率)，為白色至灰白色固體(GC純度：~99%)。關於**19**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.55 (q, 1H, J = 6.1 Hz), 3.37 (dq, 1H, J = 7.1, 9.6 Hz), 3.12 (dq, 1H, J = 7.0, 9.7 Hz), 1.56 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.24 (s, 12H), 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz)；$C_{13}H_{23}BN_2O_3$ (MW, 266.14), LCMS (EI) m/e 267 (M^+ + H)。

已描述本發明之許多具體實施例。雖然如此，應明瞭的是，各種修正可在未偏離本發明之精神與範圍下施行。因此，其他具體實施例均在下述請求項之範圍內。

201038575

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動　※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：99100946

※ 申請日：99.1.14　　※IPC 分類：~~C07B~~; A61K 31/519 (2006.01)　C07D487/04 (2006.01)

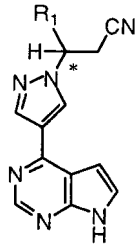
一、發明名稱：（中文/英文）

製造JAK抑制劑之方法及相關中間化合物

PROCESSES FOR PREPARING JAK INHIBITORS AND RELATED INTERMEDIATE COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

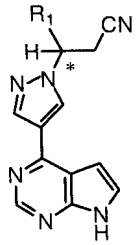
本發明係關於製備式III對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類及相關合成中間化合物之方法。此對掌性取代之吡唑基吡咯并[2,3-d]嘧啶類可作為蛋白質酪胺酸激酶(JAK)之Janus激酶族群之抑制劑用於治療炎性疾病、骨髓增生病症及其他疾病。



III

三、英文發明摘要：

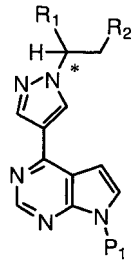
The present invention is related to processes for preparing chiral substituted pyrazolyl pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines of Formula III, and related synthetic intermediate compounds. The chiral substituted pyrazolyl pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines are useful as inhibitors of the Janus Kinase family of protein tyrosine kinases (JAKs) for treatment of inflammatory diseases, myeloproliferative disorders, and other diseases.



III

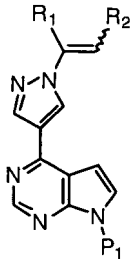
七、申請專利範圍：

1. 一種製備包含式I化合物之組合物之方法：



I

其包括使式II化合物：



II

與氫氣，於氫化觸媒存在下反應；

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)O-R_3$及氰基；

R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

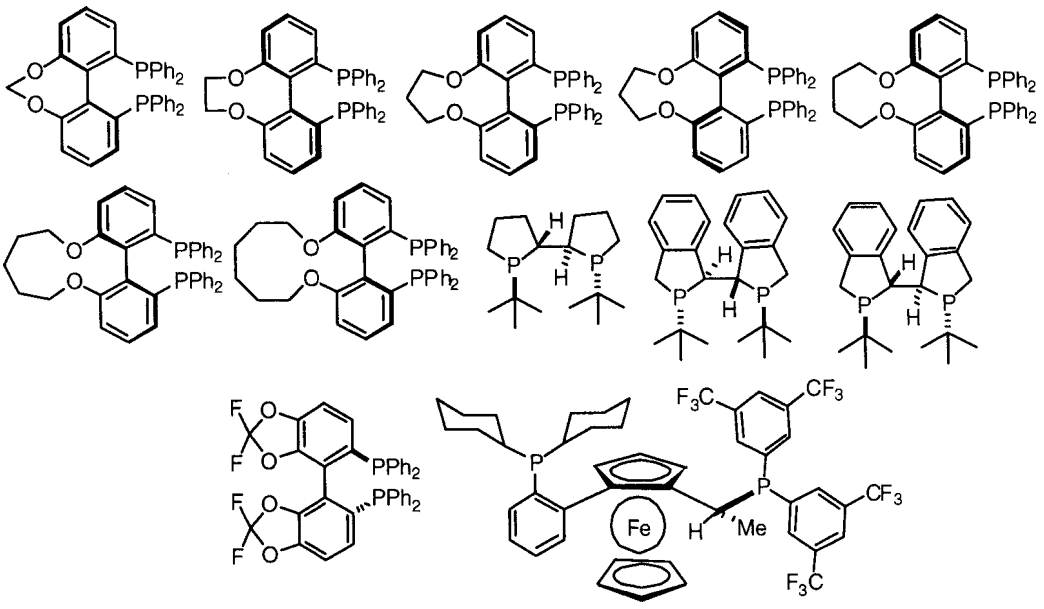
P_1為保護基。

2. 如請求項1之方法，其中該組合物包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物；且該氫化觸媒為具有L_1之釕或銠觸媒；其中L_1為對掌性膦配位體。

3. 如請求項2之方法，其中該對掌異構物過量係等於或大於約90%。

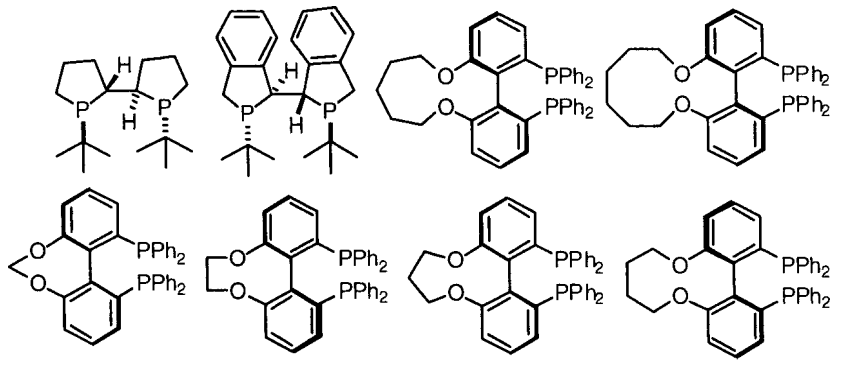
4. 如請求項2之方法，其中該對掌異構物過量係等於或大於約99%。

5. 如請求項2之方法，其中該對掌性膦配位體係選自下列之一：



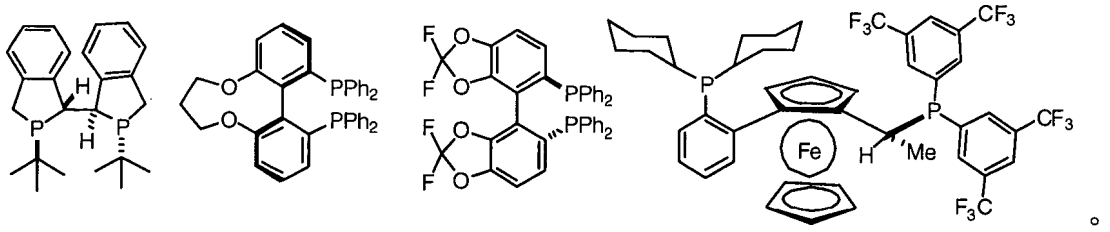
6. 如請求項2之方法，其中該組合物包含式I化合物之對掌異構物過量之(*S*)-對掌異構物。

7. 如請求項6之方法，其中L_1係選自下列配位體之一：

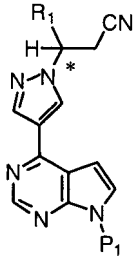


8. 如請求項2之方法，其中該組合物包含式I化合物之對掌異構物過量之(*R*)-對掌異構物。

9. 如請求項8之方法，其中L_1係選自下列配位體之一：



10. 如請求項2至9中任一項之方法，其中該產物為式Ia化合物：



Ia

其中：

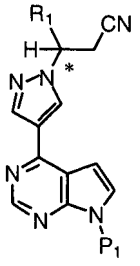
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

11. 如請求項2至9中任一項之方法，其中R_2為-C(=O)-NH_2。

12. 如請求項11之方法，其進一步包括使該式I化合物在脫水條件下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

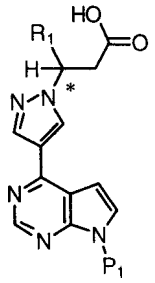
P_1為保護基。

13. 如請求項12之方法，其中該脫水條件包括氯化三氯乙醯，於三乙胺存在下。

14. 如請求項2至9中任一項之方法，其中R_2為$-C(=O)O-R_3$。

15. 如請求項2至9中任一項之方法，其中R_2為$-C(=O)OCH_3$。

16. 如請求項14或15之方法，其進一步包括使該式I化合物與金屬氫氧化物反應，以形成式Ic化合物：



Ic

其中：

*表示對掌性碳；

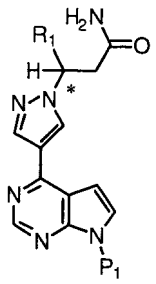
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

17. 如請求項16之方法，其中該金屬氫氧化物為鹼金屬氫氧化物或鹼土氫氧化物。

18. 如請求項16之方法，其中該金屬氫氧化物為氫氧化鋰。

19. 如請求項16至18中任一項之方法，其進一步包括使該式Ic化合物與氨或氫氧化銨，於偶合試劑存在下反應，以形成式Ib化合物：



Ib

其中：

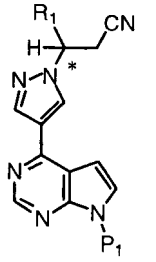
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

20. 如請求項19之方法，其中該偶合劑為N,N-羰基二咪唑。

21. 如請求項19至20中任一項之方法，其進一步包括使該式Ib化合物在脫水條件下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

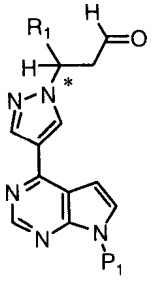
P_1為保護基。

22. 如請求項2至21中任一項之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)-C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

23. 如請求項2至22中任一項之方法，其中R_1為環戊基。

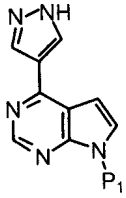
24. 一種製備包含式Id化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對

掌異構物之組合物之方法：



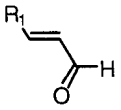
Id

其包括使式IV化合物：



IV

與式V化合物：



V

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

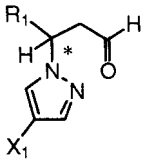
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

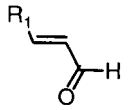
P_1為保護基。

25. 一種製備包含式VI化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



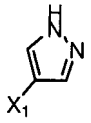
VI

其包括使式V化合物：



V

與式VII化合物：



VII

於對掌性胺與有機酸存在下反應；

其中：

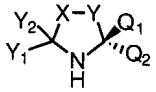
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

X_1為鹵素。

26. 如請求項24或25之方法，其中該有機酸為對-甲苯磺酸。

27. 如請求項24至26中任一項之方法，其中該對掌性胺為式A-1化合物之(R)-或(S)-對掌異構物：



A-1

其中：

X為CY_3Y_4，且Y為CY_5Y_6；或

X為S或NY_7，且Y為CY_5Y_6；或

X為CY_3Y_4，且Y為S；

Q_1與Q_2係各獨立選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、羧基、C_{1-6}烷基羧醯胺、C_{1-6}烷氧羰基及苯基；其中該C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基羧醯胺、C_{1-6}烷氧羰基及苯基係各視

情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自羥基、羧基、三-C_{1-6}烷基矽烷基、三-C_{1-6}烷基矽烷基氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳胺基、C_{1-9}雜芳基及C_{1-9}雜芳基胺基；其中該C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳胺基、C_{1-9}雜芳基及C_{1-9}雜芳基胺基係各視情況被1, 2, 3或4個獨立選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基之基團取代；且

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6係各獨立選自H、羥基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧羰基及苯基；或

Y_1與Y_2一起形成酮基；或

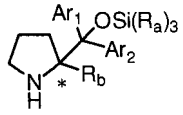
Y_3與Y_4一起形成酮基；或

Y_5與Y_6一起形成酮基；或

Y_1與Y_2和彼等所連接之碳一起形成5-或6-員環烷基環；或

Q_1與Y_5和彼等所連接之碳原子一起形成5-或6-員環烷基環。

28. 如請求項24至26中任一項之方法，其中該對掌性胺為式A-2化合物之(R)-或(S)-對掌異構物：



A-2

其中

*為具有(*R*)-或(*S*)-組態之對掌性碳；

Ar_1與Ar_2係各獨立為C_{6-10}芳基，其係視情況被1, 2, 3或4個獨立選自C_{1-6}烷基與C_{1-6}鹵烷基之基團取代；

各R_a係獨立選自C_{1-6}烷基；且

R_b係選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

29. 如請求項28之方法，其中：

Ar_1與Ar_2係各獨立為苯基，其係視情況被1, 2, 3或4個獨立選自甲基與三氟甲基之基團取代；

各R_a係獨立選自甲基、乙基或第三-丁基；

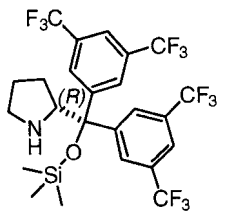
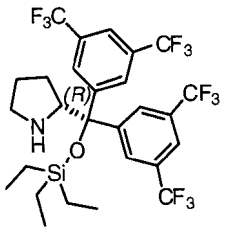
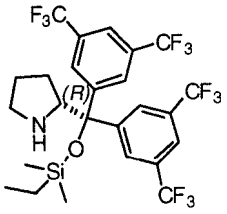
R_b為H。

30. 如請求項24至26中任一項之方法，其中該對掌性胺為選自以下之化合物之(*R*)-或(*S*)-對掌異構物，脯胺酸、脯胺醯胺、脯胺醯基-L-白胺酸、脯胺醯基-L-丙胺酸、脯胺醯基甘胺酸、脯胺醯基-L-苯丙胺酸、二苯基四氫吡咯、二苄基四氫吡咯、N-(1-甲基乙基)-四氫吡咯羧醯胺、2-(苯胺基甲基)四氫吡咯、2-[雙(3,5-二甲基苯基)甲基]四氫吡咯、二苯基(四氫吡咯-2-基)甲醇、脯胺醇、4-噻唑啶羧酸、反式-3-羥脯胺酸、反式-4-羥脯胺酸、4-苄基-1-甲基-四氫咪唑-2-羧酸、1-甲基-4-苯基-四氫咪唑-2-羧酸、4,5-八氫-苯并咪唑-2-羧酸、4,5-二苯基-四氫咪唑-2-羧酸、N1-甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺、1,2-二苯基乙烷二胺、1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基甲基)-四氫咪唑-2-羧酸、4-苄基-1-甲基-四氫咪唑-2-羧酸、1,2-環己烷二胺、2-苯基-噻唑啶-4-羧酸、第三-白胺酸甲酯、5-苄基-2,2,3-三甲基-二氫咪唑-4-酮、脯胺酸甲酯、4,5-二苯基四氫咪唑、2-環己基-4,5-二苯基四氫咪唑、2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙-[3,5-二甲基苯基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{二苯基-三甲基

矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙[萘-2-基]-三甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯、2-{第三-丁基二甲基矽烷基氧基-二苯基-甲基}-四氫吡咯、2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-三乙基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯及2-{雙-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-乙基-二甲基矽烷基氧基-甲基}-四氫吡咯；其中(*R*)-或(*S*)-組態係在鄰近該化合物中之NH基團之碳上。

31. 如請求項27至30中任一項之方法，其中該對掌性胺為(R)-對掌異構物。

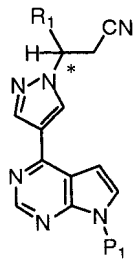
32. 如請求項24至26中任一項之方法，其中該對掌性胺係選自下列化合物之一：




。

33. 如請求項24至32中任一項之方法，其中該對掌異構物過量係等於或大於約90%。

34. 如請求項24至32中任一項之方法，其中該對掌異構物過量係等於或大於約99%。

35. 如請求項24之方法，其進一步包括將該式Id化合物，以氨或氫氧化銨及碘處理，以形成該式Ia化合物：



Ia

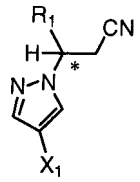
其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

36. 如請求項25之方法，其進一步包括將該式VI化合物，以氨或氫氧化銨及碘處理，以形成該式VIII化合物：



VIII

其中：

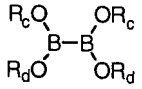
*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

P_1為保護基；且

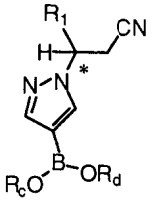
X_1為鹵素。

37. 如請求項36之方法，其進一步包括使該式VIII化合物與式B-1化合物反應：



B-1

以形成式IX化合物：



IX

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

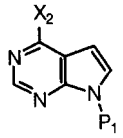
X_1為鹵基；且

R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

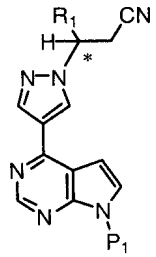
38. 如請求項37之方法，其中該式B-1化合物為4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']雙[1,3,2-二氧硼伍圜基]。

39. 如請求項37或38之方法，其進一步包括使該式IX化合物與式X化合物：



X

於鈀觸媒與鹼存在下反應，以形成式Ia化合物：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

P_1為保護基；且

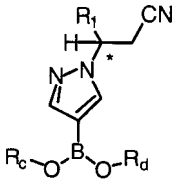
R_c與R_d係各獨立選自H與C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

40. 如請求項24、26至35及24至39中任一項之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

41. 如請求項24至40中任一項之方法，其中R_1為環戊基。

42. 一種包含式IX化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物：



IX

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

43. 如請求項42之組合物，其中R_1為環戊基。

44. 一種製備如請求項42或43之組合物之方法，其包括使包含式IX化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式IX化合物之對掌異構物過量之

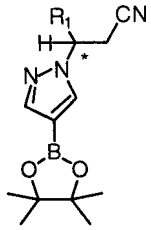
(R)- 或 (S)-對掌異構物之組合物。

45. 如請求項44之方法，其中流動相包含乙醇與己烷，其中該乙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。

46. 如請求項42或45之方法，其中該層析單元為模擬移動床(SMB)層析單元，其裝有一組八個管柱或對掌性管柱單元，其中各管柱係以對掌固定相填充。

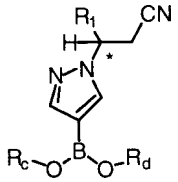
47. 如請求項46之方法，其中該對掌固定相為纖維素改質之對掌固定相。

48. 如請求項44至47中任一項之方法，其中該式IX化合物具有下式：



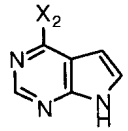
。

49. 如請求項44至48中任一項之方法，其進一步包括使式IX化合物：



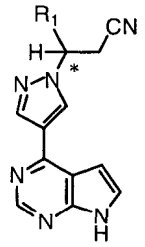
IX

與式XI化合物：



XI

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下反應，以形成包含式III化合物之對掌異構物過量之(R)- 或 (S)-對掌異構物之組合物：



III

其中：

*為對掌性碳；

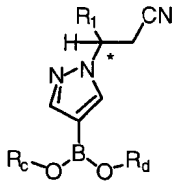
X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

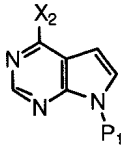
R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代。

50. 如請求項44至48中任一項之方法，其進一步包括使式IX化合物：



IX

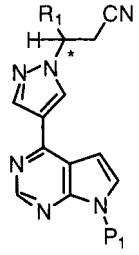
與式X化合物：



X

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下，在一些條件下反應，且歷經一段足以形成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或

(S)-對掌異構物之組合物之時間：



Ia

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

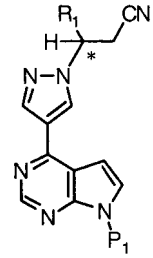
R_c與R_d係各獨立為C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；且

P_1為保護基。

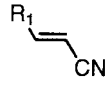
51. 一種製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：



Ia

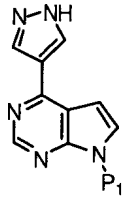
其包括：

a) 將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物，以式D-1化合物：



D-1

於第一種鹼存在下，在足以形成式IV化合物之條件下處理：



IV

與

(b) 使式IV化合物與式D-1化合物，於第二種鹼存在下反應；

其中：

*為對掌性碳；

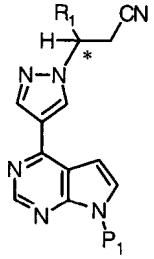
P_1為保護基；且

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

52. 如請求項51之方法，其中該第一種鹼為碳酸銫。

53. 如請求項51或52之方法，其中該第二種鹼為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)。

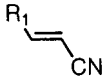
54. 一種製備包含式Ia化合物之外消旋物之組合物之方法：



Ia

其包括將包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對

掌異構物之組合物，以式D-1化合物：



D-1

於鹼存在下，在足以形成該式Ia化合物之該外消旋物之條件下處理；

其中：

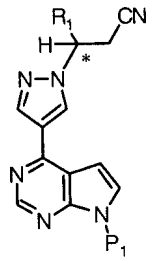
*為對掌性碳；

P_1為保護基；且

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基。

55. 如請求項54之方法，其中該鹼為第三-丁醇鉀。

56. 如請求項51至55中任一項之方法，其進一步包括製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物：



Ia

其包括使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

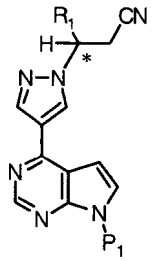
57. 如請求項56之方法，其中流動相包含異丙醇與己烷，其中該異丙醇係以約25%至約10%體積比之量存在。

58. 如請求項56至57中任一項之方法，其中該層析單元為模擬移動床(SMB)層析單元，其裝有一組八個管柱或對掌性管柱單元，其中各管柱係以對掌固定相填充。

59. 如請求項51至58中任一項之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)-C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

60. 如請求項51至60中任一項之方法，其中R_1為環戊基。

61. 一種製備包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物之方法：



Ia

其包括：

(a) 使包含式Ia化合物之外消旋物之組合物，與對掌性酸，於溶劑存在下反應，以形成式Ia化合物之鹽；

(b) 分離組合物，其包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之對掌性鹽；及

(c) 將該對掌性鹽以鹼處理，以形成包含式Ia化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物；

其中：

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

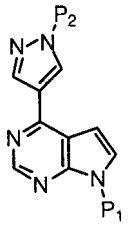
62. 如請求項61之方法，其中該對掌性酸係選自苯乙醇酸、2-氯基苯乙醇酸、樟腦磺酸、酒石酸、乳酸、蘋果酸、3-溴樟腦-8-磺酸、3-溴樟腦-10-磺酸、10-樟腦磺酸、二苯甲醯基酒石酸、二-對-甲苯甲醯基酒石酸、2-胺基-7,7-二甲基雙環[2,2,1]庚-1-甲二磺酸及2-丙烯醯胺-7,7-二甲基雙環并[2,2,1]庚-1-甲二磺酸之光學活性形式。

63. 如請求項61之方法，其中該對掌性酸為(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸。

64. 如請求項61至63中任一項之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)-C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

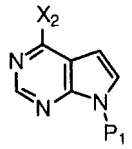
65. 如請求項61至64中任一項之方法，其中R_1為環戊基。

66. 一種製備式XII化合物之方法：



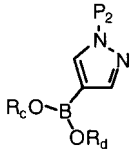
XII

其包括使式X化合物：



X

與式XIII化合物：



XIII

於鈀觸媒、鹼及溶劑存在下反應，以形成式XII化合物；

其中：

*為對掌性碳；

X_2為甲苯磺酸酯基團、三氟甲烷磺酸酯基團、碘基、氯基或溴基；

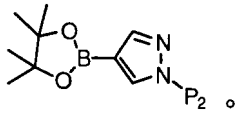
R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

R_c與R_d係各獨立為H或C_{1-6}烷基；或

R_c與R_d和彼等所連接之氧原子及該氧原子所連接之硼原子一起形成5-至6-員雜環，其係視情況被1, 2, 3或4個C_{1-4}烷基取代；且

P_1與P_2係各獨立為保護基。

67. 如請求項66之方法，其中該式XIII化合物具有下式：

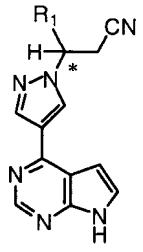


。

68. 如請求項66至67中任一項之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)-C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

69. 如請求項66至68中任一項之方法，其中P_2為1-(乙氧基)乙基。

70. 如請求項10、12、13、21、35、39、50及56至63中任一項之方法，其進一步包括使該式Ia化合物在去除保護條件下反應，以形成式III化合物：



III

*為對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；且

P_1為保護基。

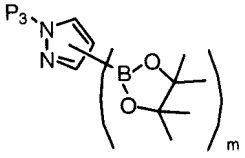
71. 如請求項70之方法，其中P_1為$-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$或$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

72. 如請求項70或71之方法，其中R_1為環戊基。

73. 如請求項70或71之方法，其中該式III化合物為(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈。

74. 如請求項70至73中任一項之方法，其進一步包括使式III化合物與磷酸反應，以形成該式III化合物之磷酸鹽。

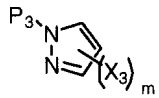
75. 一種製備式XVI化合物之方法：



XVI

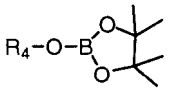
其包括：

(a) 使式XVIII化合物



XVIII

與約1或更多當量之C_{1-6}烷基Grignard試劑或C_{1-6}烷基鋰試劑反應，接著以約1或更多當量之式XVII化合物處理：



XVII

與

(b) 視情況，再保護步驟(a)之產物，而得式XVI化合物；

其中：

P_3為保護基；

X_3為鹵素；

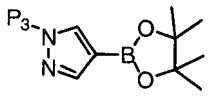
R_4為C_{1-6}烷基；且

m為選自1與2之整數。

76. 如請求項75之方法，其中X_3為碘基或溴基。

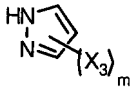
77. 如請求項75或76之方法，其中P_3為1-(乙氧基)乙基。

78. 如請求項75至77中任一項之方法，其中該式XVI化合物具有下式：



。

79. 如請求項75至78中任一項之方法，其進一步包括一種製備式XVIII化合物之方法，其包括保護式XIX化合物：



XIX

其中：

P_3為保護基；

X_3為鹵素；且

m為選自1與2之整數。

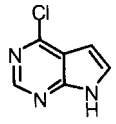
80. 如請求項75至79中任一項之方法，其進一步包括藉由一種方法製備該式XIX化合物，該方法包括使1H-吡唑與鹵化劑反應，其中：

X_3為鹵素；且

m為選自1與2之整數。

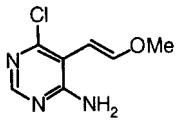
81. 如請求項75至80中任一項之方法，其中該鹵化劑係選自N-溴基琥珀醯亞胺或N-碘基琥珀醯亞胺。

82. 一種製備式XIa化合物之方法：



XIa

其包括將式F-1化合物：

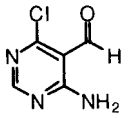


F-1

以酸，在足以形成式XIa化合物之條件下處理。

83. 如請求項82之方法，其中該酸為濃鹽酸水溶液。

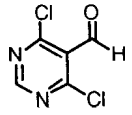
84. 如請求項82至83中任一項之方法，其進一步包括藉由一種方法製備該式F-1化合物，該方法包括使式F-2化合物：



F-2

與約1或更多當量之具有式$-CH_2OCH_3$偶極體之Wittig型試劑，於鹼存在下反應。

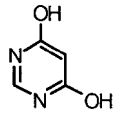
85. 如請求項82至84中任一項之方法，其進一步包括藉由一種方法製備該式F-1化合物，其包括使式F-3化合物：



F-3

與約2或更多當量之氨，在溶劑中反應。

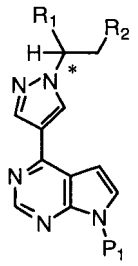
86. 如請求項82至85中任一項之方法，其進一步包括藉由一種方法製備該式F-1化合物，該方法包括使式F-4化合物：



F-4

與氯化劑反應。

87. 一種包含式I化合物之對掌異構物過量之(R)-或(S)-對掌異構物之組合物：



I

其中：

*表示對掌性碳；

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2、-C(=O)O-R_3、-C(=O)OH及-C(=O)H；

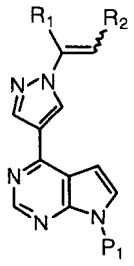
R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

88. 如請求項87之組合物，其中P_1為-$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$或-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

89. 如請求項87或88之組合物，其中R_1為環戊基。

90. 一種式II化合物：



II

其中：

R_1係選自C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}氟烷基；

R_2係選自-C(=O)-NH_2與-C(=O)O-R_3；

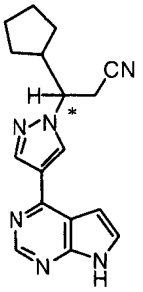
R_3係選自C_{1-4}烷基或C_{1-4}氟烷基；且

P_1為保護基。

91. 如請求項90之化合物，其中P_1為-$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$或-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$。

92. 如請求項90或91之化合物，其中R_1為環戊基。

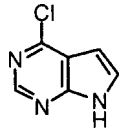
93. 一種製備包含式III'化合物之等於或大於90%對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

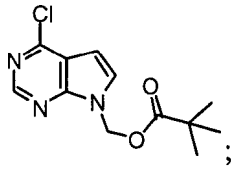
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



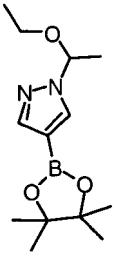
XI'

以氫化鈉與氯化N-三甲基乙醯基氧基甲烷處理，以形成式X'化合物：



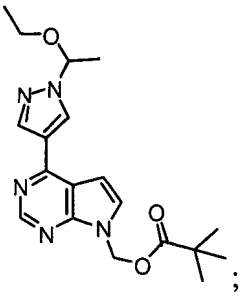
X'

(b) 將該式X'化合物以式XIII'化合物：



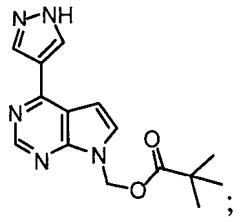
XIII'

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII'化合物：



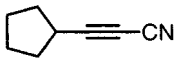
XII'

(c) 使該式XII'化合物在去除保護條件下反應，而得式IV'化合物：



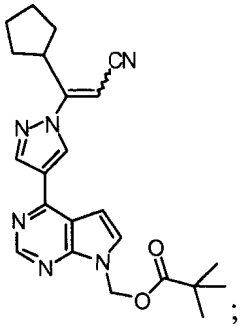
IV'

(d) 使該式IV"化合物與式XIV'化合物：



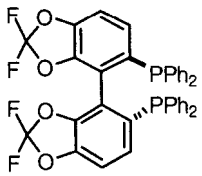
XIV'

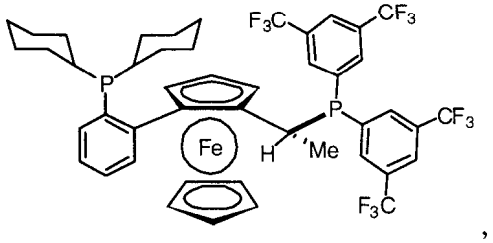
於1,8-二氮-雙環并[5.4.0]十一-7-烯存在下反應，而得式II'化合物：



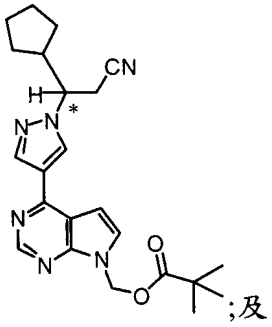
II'

(e) 使該式II'化合物與氫氣，於$[Rh(COD)_2]CF_3SO_3$與選自以下之對掌性膦配位體存在下反應：





以形成式I'化合物：

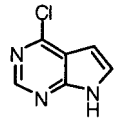


I'

(f) 使該式I'化合物在去除保護條件下反應，以形成該式III'化合物；

其中*表示對掌性碳。

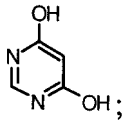
94. 如請求項93之方法，其進一步包括製備該式XI'化合物：



XI'

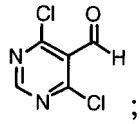
其包括：

(i) 使F-4之化合物：



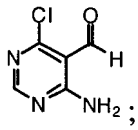
F-4

與約三至約五當量之$POCl_3$，於約一至約二當量之二甲基甲醯胺存在下反應，以形成式F-3化合物：



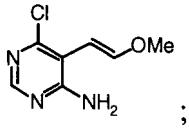
F-3

(ii) 使該F-3之化合物與約二當量之氨，在甲醇中反應，以形成式F-2化合物：



F-2

(iii) 使該式F-2化合物，與約1至約1.5當量之式$[Ph_3P^+(CH_2OCH_3)]Cl^-$之Wittig型試劑，其中Ph為苯基，於約1至約1.5當量之第三-丁醇鉀存在下反應，以形成式F-1化合物：



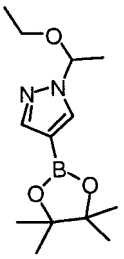
;及

F-1

(iv) 將該式F-1化合物，以濃鹽酸水溶液，在四氫呋喃

中，於回流下處理，以形成式XI'化合物。

95. 如請求項93之方法，其進一步包括製備該式XIII'化合物：



XIII'

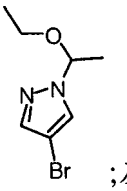
其包括：

(i) 使1H-吡唑與N-溴基琥珀醯亞胺反應，以形成式XIX'化合物；



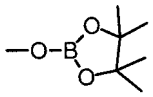
XIX'

(ii) 保護該式XIX化合物，以形成式XVIII'化合物：



XVIII'

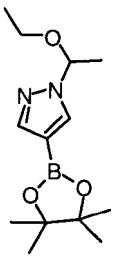
(iii) 使該式XVIII'化合物與約一或多當量之異丙基氯化鎂反應，接著以約一或多當量之式XVII'化合物處理：



XVII'

以形成式XIII'化合物。

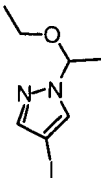
96. 如請求項93之方法，其進一步包括製備該式XIII'化合物：



XIII'

其包括：

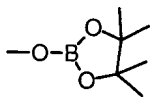
(i) 保護4-碘基-1H-吡唑，以形成式XVIII"化合物：



;與

XVIII"

(ii) 使式XVIII"化合物與約一或多當量之異丙基氯化鎂，在四氫呋喃中反應，接著以約一或多當量之式XVII'化合物處理：



XVII'

以形成式XIII'化合物。

97. 如請求項93之方法，其中，在步驟(e)中：

溶劑為2,2,2-三氟乙醇(TFE)；

氫化觸媒裝填量為約0.005至約0.01莫耳%；

該式II化合物對該氫化觸媒之比例為約20000/1至約10000/1；

氫壓力為約7至約60巴；

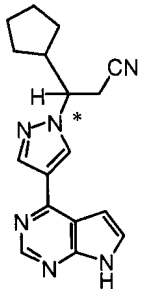
反應係在約室溫至約75℃之溫度下操作；

操作反應，直到該式II化合物之轉化成該式化合物係大

約等於或大於99.5%為止；且

反應係從約10至約25小時。

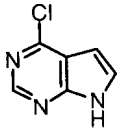
98. 一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

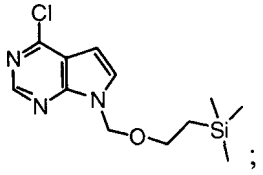
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



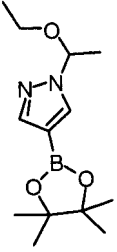
XI'

以氫化鈉與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基處理，以形成式X"化合物：



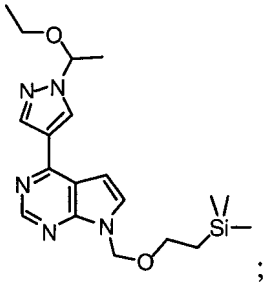
X"

(b) 將該式X"化合物以式XIII'化合物：



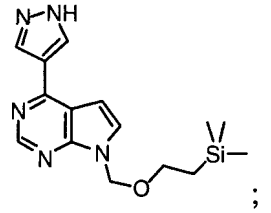
XIII'

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII"化合物：



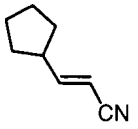
XII"

(c) 使該式XII"化合物在去除保護條件下反應，以形成式IV"化合物：



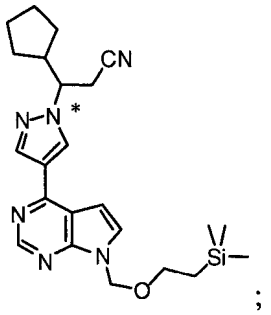
IV"

(d) 使該式IV"化合物與式D-1'化合物：



D-1'

在足以形成包含式I"化合物之外消旋物之組合物之條件下反應：



I"

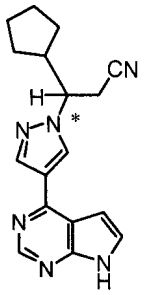
(e) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過

對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含該式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(f) 使該式I"化合物，與四氟硼酸鋰，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

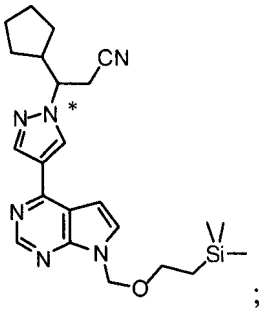
99. 一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

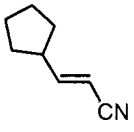
其包括：

(a) 將包含式I"化合物之對掌異構物過量之(S)-對掌異構物之組合物：



I"

以式D-1'化合物：



D-1'

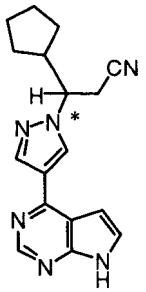
於碳酸銫存在下，在乙腈中，在足以形成式I"化合物之外消旋物之條件下處理；

(b) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含該式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(c) 使該式I"化合物，與四氟硼酸鋰，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

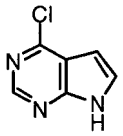
100.一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

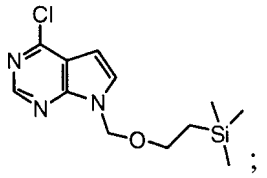
其包括：

(a) 將式XI'化合物：



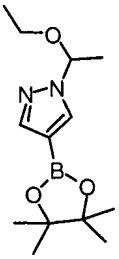
XI'

以氫化鈉與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基處理，以形成式X"化合物：



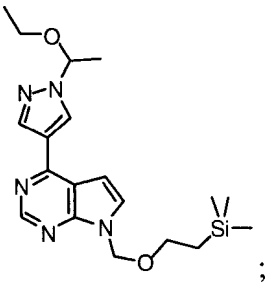
X”

(b) 將該式X"化合物以式XIII'化合物：



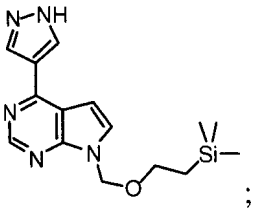
XIII’

於Pd(三苯膦)$_4$、碳酸鉀及溶劑存在下處理，以形成式XII"化合物：



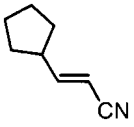
XII”

(c) 使該式XII"化合物在去除保護條件下反應，以形成式IV"化合物：



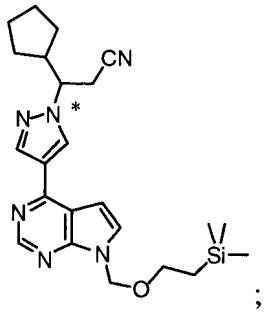
IV”

(d) 使該式IV"化合物與式D-1'化合物：



D-1’

在足以形成包含式I"化合物之外消旋物之組合物之條件下反應：



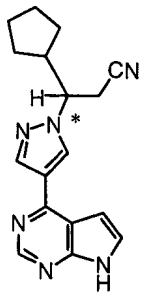
I'

(e) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含該式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(f) 使該式I"化合物，與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

其中*為對掌性碳。

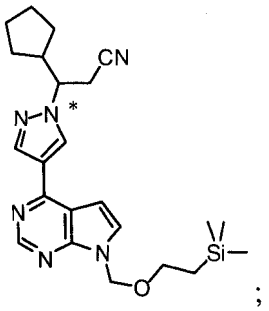
101.一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III'

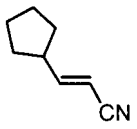
其包括：

(a) 將包含式I"化合物之對掌異構物過量之(S)-對掌異構物之組合物：



I”

以式D-1'化合物：



D-1’

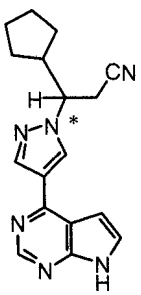
於碳酸銫存在下，在乙腈中，在足以形成式I"化合物之外消旋物之條件下處理；

(b) 使包含該式I"化合物之該外消旋物之該組合物經過對掌性層析單元，使用流動相，且收集包含該式I"化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；及

(c) 使該式I"化合物，與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；

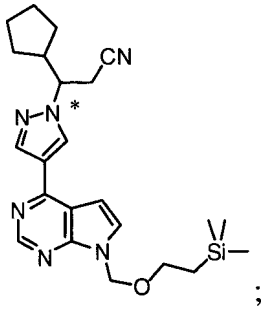
其中*為對掌性碳。

102.一種製備包含式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物之方法：



III’

其包括：使該式I"化合物：



；

I"

與三氟化硼乙醚化物，接著與氫氧化銨水溶液反應，以形成包含該式III'化合物之對掌異構物過量之(R)-對掌異構物之組合物；其中*為對掌性碳。

103.一種製備(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽之方法，其包括使(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈，與磷酸，於2-丙醇與二氯甲烷存在下反應。

104.一種純化(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽之方法，其包括使(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽，自包含甲醇、2-丙醇及正-庚烷之溶劑混合物再結晶。

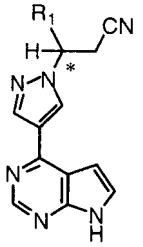
105.如請求項104之方法，其中該2-丙醇與正-庚烷係被添加至(3R)-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈磷酸鹽在甲醇中之混合物內。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



III