



(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 201321378 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：101124076

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)**

(30)優先權：2011/07/05 美國 61/504,351

2012/04/20 美國 61/636,296

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：塔諾禮 傑洛德 J TANOURY, GERALD J. (US)；鄭榮春 JUNG, YOUNG CHUN
(KR)；麥格賽克 德瑞克 MAGDZIAK, DEREK (US)；路克 亞當 LOOKER,
ADAM (US)；克林 比利 J KLINE, BILLIE J. (US)；哲希克 法拉芙 (CZ)；歐
莫 畢翠斯 多明尼克 OLMO, BEATRIZ DOMINGUEZ (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：7 共 184 頁

(54)名稱

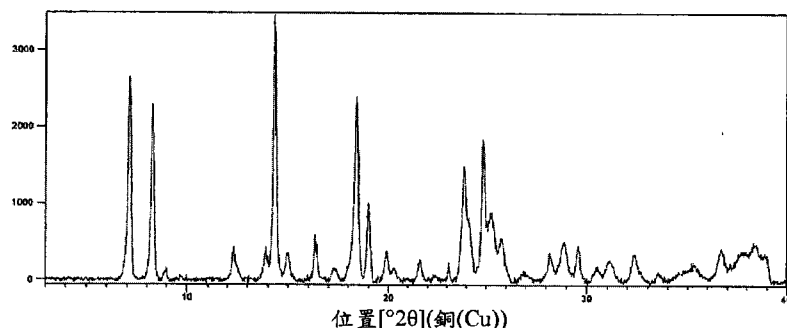
用於製造氮雜吲哚之方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING AZAINDOLES

(57)摘要

本發明係關於用於製備適用作傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)之抑制劑之化合物的方法及中間物。

計數





(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 201321378 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：101124076

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)**

(30)優先權：2011/07/05 美國 61/504,351

2012/04/20 美國 61/636,296

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：塔諾禮 傑洛德 J TANOURY, GERALD J. (US)；鄭榮春 JUNG, YOUNG CHUN
(KR)；麥格賽克 德瑞克 MAGDZIAK, DEREK (US)；路克 亞當 LOOKER,
ADAM (US)；克林 比利 J KLINE, BILLIE J. (US)；哲希克 法拉芙 (CZ)；歐
莫 畢翠斯 多明尼克 OLMO, BEATRIZ DOMINGUEZ (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：7 共 184 頁

(54)名稱

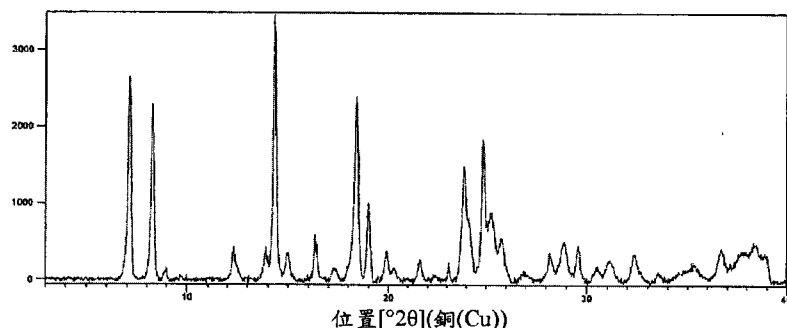
用於製造氮雜吲哚之方法及中間物

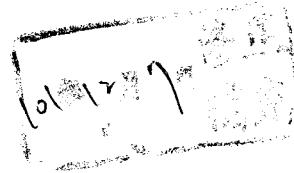
PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING AZAINDOLES

(57)摘要

本發明係關於用於製備適用作傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)之抑制劑之化合物的方法及中間物。

計數





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：101124076

※申請日：101.7.4

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製造氮雜吲哚之方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING
AZAINDOLES

二、中文發明摘要：

本發明係關於用於製備適用作傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)之抑制劑之化合物的方法及中間物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to processes and intermediates for the preparation of compounds useful as inhibitors of Janus kinases (JAK).

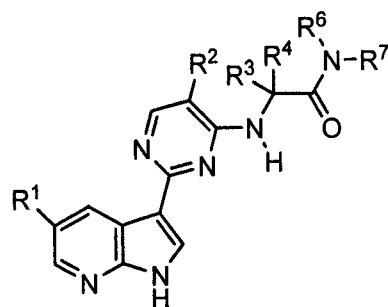
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於製備適用作傑納斯激酶(JAK)之抑制劑之化合物的方法及中間物。

相關申請案之交叉引用

本PCT申請案主張2011年7月5日申請之美國申請案第61/504,351號及2012年4月20日申請之美國申請案第61/636,296號之權益。此等申請案各自以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

傑納斯激酶(JAK)為由JAK1、JAK2、JAK3及TYK2組成之酪胺酸激酶家族。JAK在細胞因子信號傳導中起重要作用。JAK激酶家族之下游受質包括信號轉導子及轉錄活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白。JAK/STAT信號傳導已牽涉於多種異常免疫反應(諸如過敏症、哮喘)、自體免疫疾病(諸如移植排斥反應、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化)之介導以及實體及血液科惡性病(諸如白血病及淋巴瘤)中。JAK2亦已牽涉於骨髓增生病症中，該等病症包括真性紅血球過多症、原發性血小板過多症、慢性特發性骨髓纖維化、伴有骨髓纖維化之骨髓細胞化生、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、慢性嗜伊紅血球性白血病、嗜伊紅白血球增多症候群及系統性肥大細胞病。

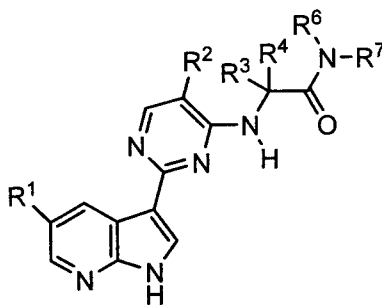
描述為激酶抑制劑、尤其JAK家族激酶之抑制劑之化合

物揭示於 WO 2005/095400 及 WO 2007/084557 中，該等文獻各自之全部內容以引用的方式併入本文中。此等公開案中亦揭示用於製備此等化合物之方法及中間物。然而，仍需要用於製備此等化合物之經濟方法。

【發明內容】

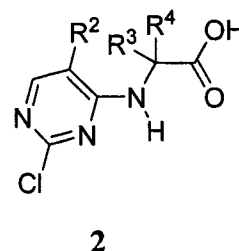
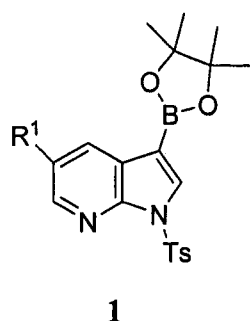
本發明係關於適用於生成 JAK 抑制劑之方法及中間物。

本發明提供一種製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



I

其中 R^1 為 -H、-Cl 或 -F； R^2 為 -H 或 -F； R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基； R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或 R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環； R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且 R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；該方法包含以下步驟：i) 使式 1 化合物與式 2 化合物之鹽酸鹽



在水、有機溶劑、鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式I化合物。

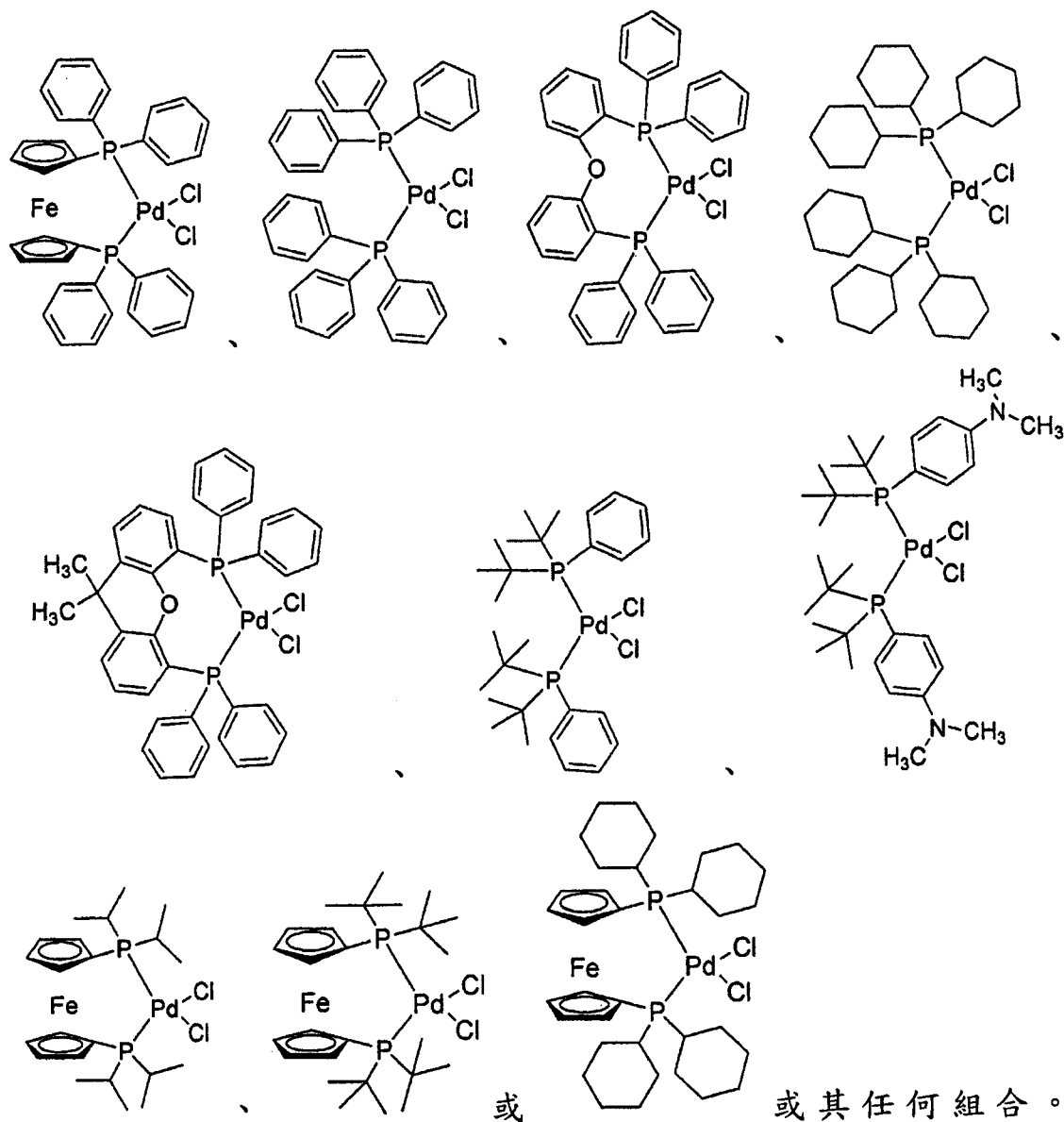
在一些實施例中，步驟i)之有機溶劑為非質子性溶劑。舉例而言，步驟i)之非質子性溶劑為乙腈、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、丙酮、甲基第三丁基醚或其任何組合。

在一些實施例中，步驟i)之有機溶劑為質子性溶劑。舉例而言，步驟i)之質子性溶劑為選自以下之醇：甲醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

在一些實施例中，步驟i)之鹼為無機鹼。舉例而言，步驟i)之無機鹼包含磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。在其他實施例中，步驟i)之無機鹼包含鹼金屬氫氧化物，諸如NaOH、KOH或其任何組合。

在一些實施例中，步驟i)之過渡金屬催化劑為鈀催化劑。舉例而言，步驟i)之鈀催化劑包含乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)或其任何組合。在其他實施例中，鈀催化劑係就地生成，且步驟i)之反應在膦配體(例如三苯基膦)存在下發生。且在其他實施例

中，步驟i)之鈀催化劑包含：



在一些實施例中，步驟i)之反應在約50°C與約110°C之間(例如約60°C與約95°C之間或約70°C與約80°C之間)的溫度下進行。

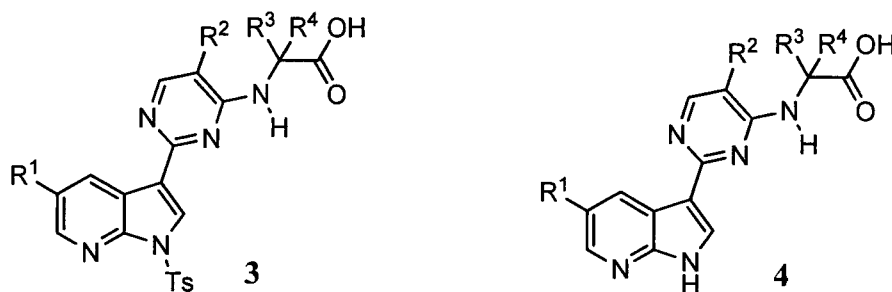
在一些實施例中，步驟i)之反應在攪動下進行。舉例而言，反應在含有可攪動反應混合物之攪拌棒或混合器之容器中進行。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約17小時內發生。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約5小時內完成約86%。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約17小時內完成約99%。

其他實施例進一步包含以下步驟：ii)將式3化合物脫去保護基，生成式4化合物：



及；iii)使式4化合物與 HNR^6R^7 在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式I化合物。

在一些實施例中，步驟ii)包含在鹼存在下將式3化合物脫去保護基。舉例而言，步驟ii)之鹼包含無機鹼。在一些實例中，步驟ii)之無機鹼為鹼金屬氫氧化物，諸如NaOH、KOH或其任何組合。

在一些實施例中， HNR^6R^7 為2,2,2-三氟乙胺。

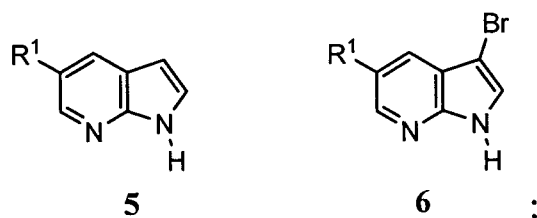
在一些實施例中，步驟iii)之反應在有機鹼存在下進行。在一些實例中，步驟iii)之有機鹼包含三級胺。舉例而言，步驟iii)之三級胺包含*N,N*-二異丙基乙胺、三乙胺或其任何組合。

在一些實施例中，步驟iii)之偶合劑包含丙基膦酸酐。

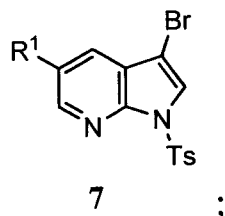
在一些實施例中，步驟iii)之有機溶劑包含鹵化烴、經

烷基取代之四氫呋喃或其任何組合。舉例而言，步驟iii)之有機溶劑包含經烷基取代之四氫呋喃，諸如2-甲基四氫呋喃。在其他實例中，步驟iii)之有機溶劑包含鹵化烴，諸如二氯甲烷或二氯乙烷。

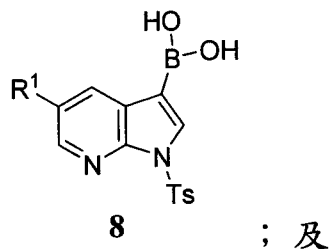
一些實施例進一步包含以下步驟：iva)使式5化合物與溴於有機溶劑中反應，生成式6化合物：



va) 使式6化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式7化合物：



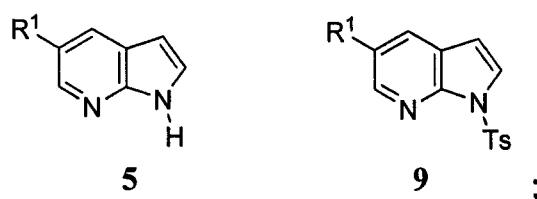
vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



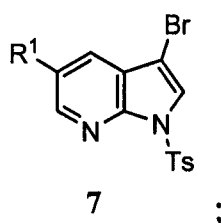
vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇(pinacolate alcohol)於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

一些實施例進一步包含以下步驟：ivb)使式5化合物與

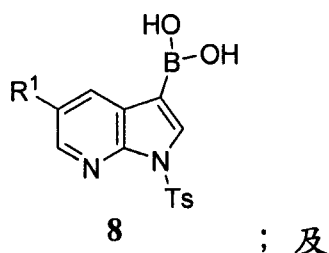
對甲苯磺醯氯反應，生成式9化合物：



vb) 使式9化合物與N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式7化合物：

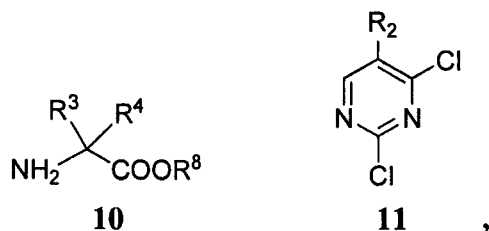


vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：

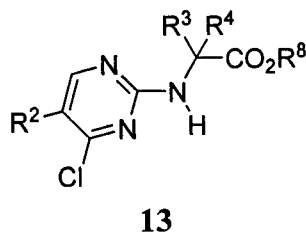
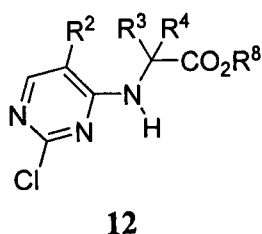


vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

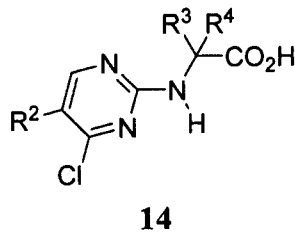
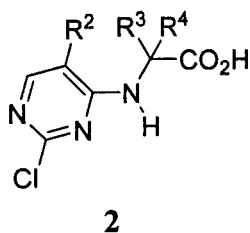
一些實施例進一步包含以下步驟：viii)使其其中R⁸為-C₁₋₄烷基之式10化合物與式11化合物



在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式12化合物及式13化合物之混合物：

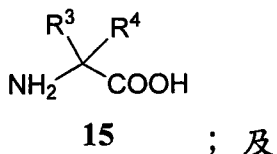
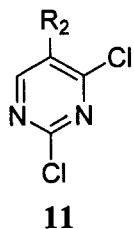


一些實施例進一步包含以下步驟：ixa)在無機酸存在下將式12化合物及式13化合物脫去保護基，生成包含式2化合物及式14化合物之混合物：



xa) 使包含式2化合物及式14化合物之混合物與HCl在有機溶劑存在下反應，生成式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽；及
xia) 使式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽之混合物再結晶，生成式2化合物之鹽酸鹽。

一些替代性實施例進一步包含以下步驟：viii b)使式11化合物與式15化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成式2化合物：



；及

ixb) 使式2化合物與HCl反應，生成式2化合物之鹽酸鹽。

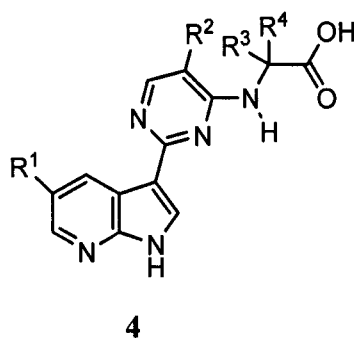
在一些實施例中，步驟viii b)之鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑包含水。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

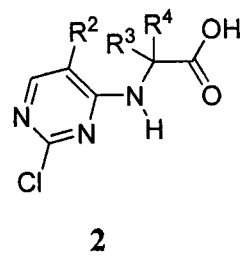
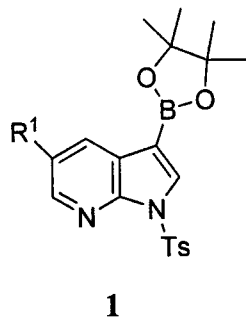
在一些實施例中，步驟viii b)之反應在約70°C至約120°C(例如80°C至約100°C)之溫度下進行。

本發明亦提供一種製備式4化合物之方法：

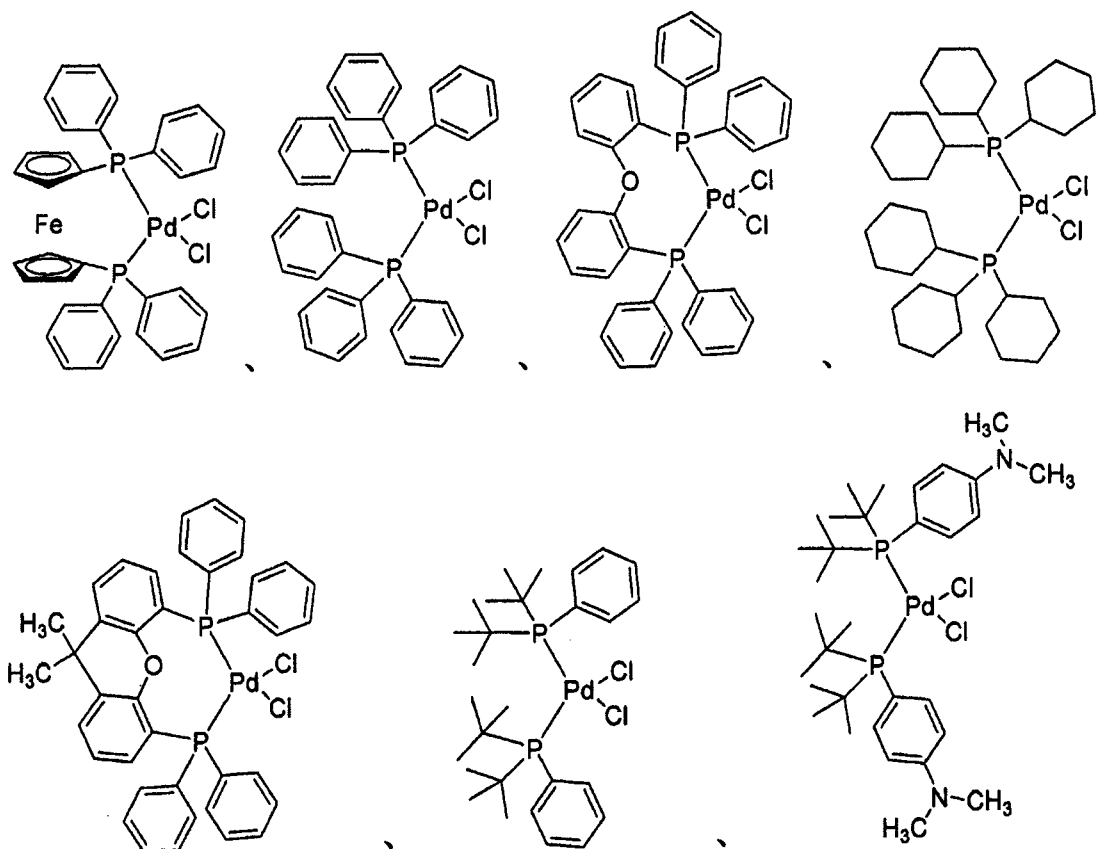


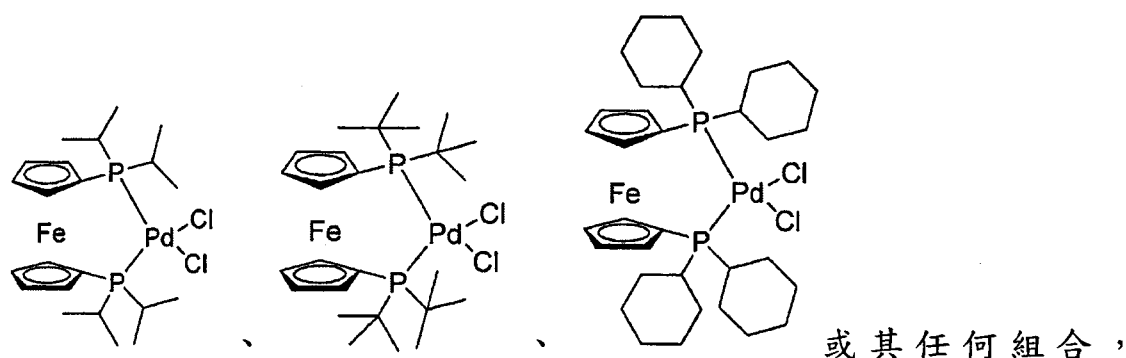
其中R¹為-H、-Cl或-F；R²為-H或-F；R³為視情況經1-5個R⁵取代之-C₁₋₄脂族基；R⁴為視情況經1-3個R⁵取代之-C₁₋₂烷基；或R³及R⁴結合在一起形成視情況經1-5個R⁵取代的3-7員碳環或雜環飽和環；各R⁵獨立地選自：鹵素、-OCH₃、-OH、-NO₂、-NH₂、-SH、-SCH₃、-NHCH₃、-CN或未經取代之-C₁₋₂脂族基，或兩個R⁵基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；該方法包含以下步驟：ia)使式1化合物與式2化

合物之鹽酸鹽

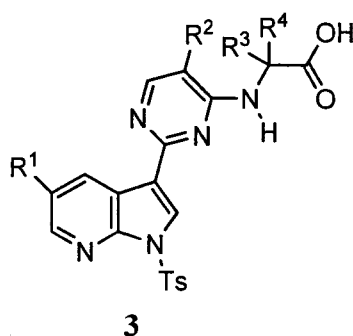


在水、有機溶劑、鹼及選自以下之鈀(Pd)催化劑存在下反應：





生成式3化合物，及



ii) 將式3化合物脫去保護基，生成式4化合物。

在一些實施例中，步驟ia)之有機溶劑為醇。舉例而言，步驟ia)之醇係選自：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

在一些實施例中，步驟ia)之鹼為無機鹼。舉例而言，步驟ia)之無機鹼為鹼金屬氫氧化物，諸如NaOH、KOH或其任何組合。

在一些實施例中，步驟ia)之反應在約50°C與約110°C之間(例如約60°C與約95°C之間或約70°C與約80°C之間)的溫度下進行。

在一些實施例中，步驟ia)在攪動下進行。舉例而言，反應在含有可攪動反應混合物之攪拌棒之容器中進行。

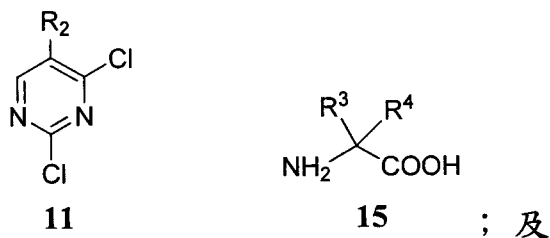
在一些實施例中，步驟ia)之反應在約17小時內發生。

在一些實施例中，步驟ia)之反應在約5小時內完成約86%。

在一些實施例中，步驟ia)之反應在約17小時內完成約99%。

在一些實施例中，步驟ii)之脫去保護基在鹼存在下進行。在一些實例中，步驟ii)之鹼為無機鹼。在其他實例中，步驟ii)之無機鹼為鹼金屬氫氧化物，諸如KOH、NaOH或其任何組合。

一些實施例進一步包含以下步驟：viii b)使式11化合物與式15化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成式2化合物：



ix b) 使式2化合物與HCl反應，生成式2化合物之鹽酸鹽。

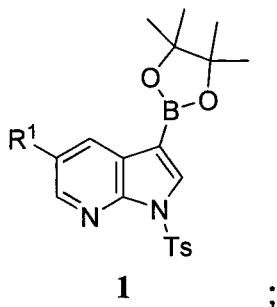
在一些實施例中，步驟viii b)之鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑包含水。

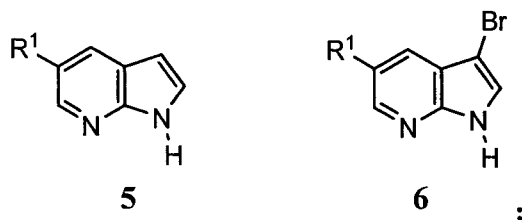
在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

在一些實施例中，步驟 viii b) 之反應在約 70°C 至約 120°C (例如約 80°C 至約 100°C) 之溫度下進行。

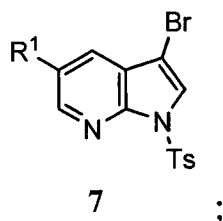
本發明亦提供一種製備式 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



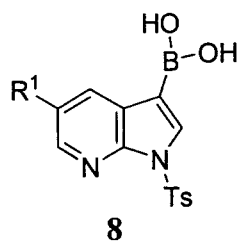
其中 R¹ 為 -H、-Cl 或 -F；該方法包含以下步驟：iva) 使式 5 化合物與溴於有機溶劑中反應，生成式 6 化合物：



va) 使式 6 化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式 7 化合物：



vi) 使式 7 化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鹼存在下反應，生成式 8 化合物：



；及

vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

在一些實施例中，步驟iva)之有機溶劑為非質子性溶劑。舉例而言，步驟iva)之非質子性溶劑為二甲基甲醯胺。

在一些實施例中，步驟iva)之反應在約-5℃至約30℃(例如約0℃至約10℃)之溫度下進行。

在一些實施例中，步驟va)之反應在氫化鈉存在下進行。

在一些實施例中，步驟va)之反應在約0℃至約30℃(例如約5℃至約25℃或約10℃至約20℃)之溫度下進行。

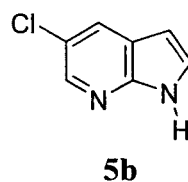
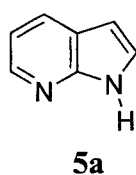
在一些實施例中，步驟vi)之強鋰鹼為正丁基鋰。

在一些實施例中，步驟vi)之反應在約-100℃至約-70℃(例如約-90℃至約-80℃)之溫度下進行。

在一些實施例中，步驟vii)之有機溶劑為鹵化烴。舉例而言，步驟vii)之鹵化烴為二氯甲烷或二氯乙烷。

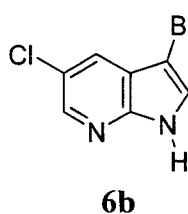
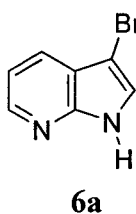
在一些實施例中，步驟vii)中之酯化反應在約0℃至約60℃(例如約10℃至約40℃或約20℃至約30℃)之溫度下進行。

在一些實施例中，式5化合物係選自：

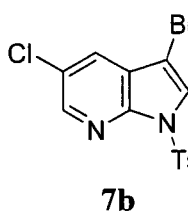
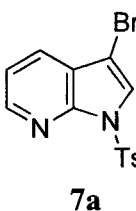


1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**5a**) 或 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**5b**)。

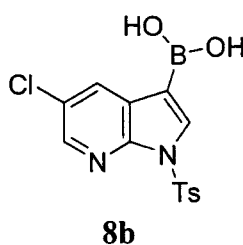
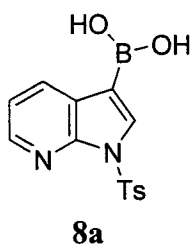
在一些實施例中，式6化合物係選自：



3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6a**) 或 3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6b**)；式7化合物係選自：

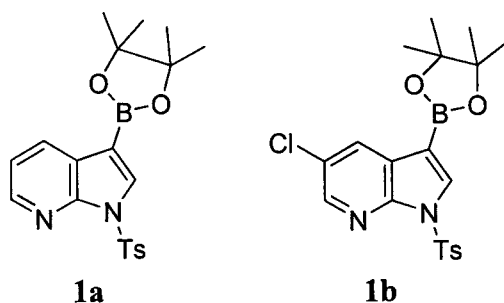


3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**7a**) 或 3-溴-5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**7b**)；式8化合物係選自：



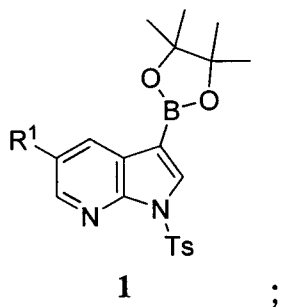
1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸 (**8a**) 或 5-氯-

1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8b)；且式1化合物係選自：

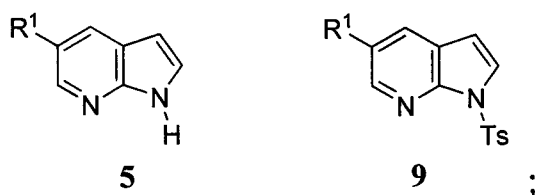


3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)或5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1b)。

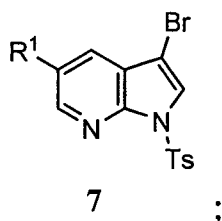
本發明亦提供一種製備式1化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



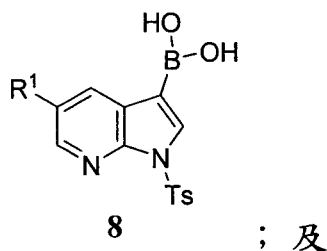
其中R¹為-H、-Cl或-F；該方法包含以下步驟：ivb)使式5化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式9化合物：



vb) 使式9化合物與N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式7化合物：



vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

在一些實施例中，步驟ivb)之反應在氫化鈉存在下進行。

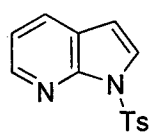
在一些實施例中，步驟vi)之強鋰鹼為正丁基鋰。

在一些實施例中，步驟vi)之反應在約-100°C至約-70°C (例如約-90°C至約-80°C)之溫度下進行。

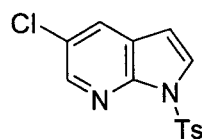
在一些實施例中，步驟vii)之有機溶劑為鹵化烴，諸如本文所述之彼等鹵化烴中之任一者。

在一些實施例中，步驟vii)之酯化反應在約0°C至約60°C (例如約10°C至約40°C或約20°C至約30°C)之溫度下進行。

在一些實施例中，式9化合物係選自：

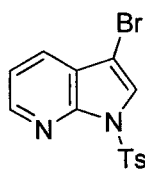


9a

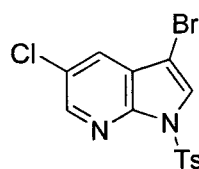


9b

1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9a)或5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9b)；式7化合物係選自：

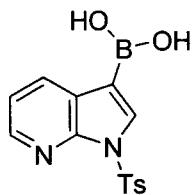


7a

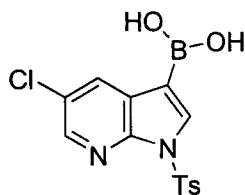


7b

3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)或3-溴-5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7b)；式8化合物係選自：

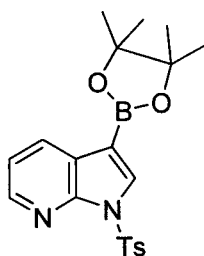


8a

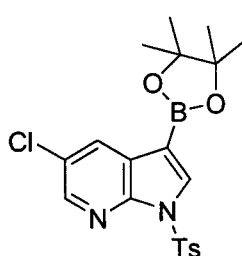


8b

1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)或5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8b)；且式1化合物係選自：



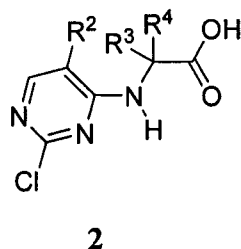
1a



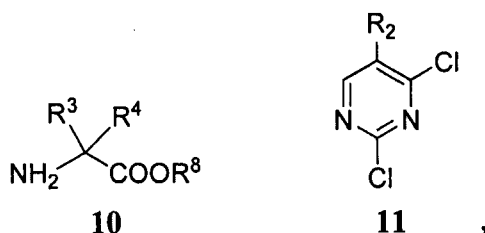
1b

3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)或5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1b)。

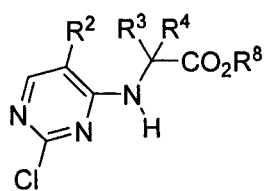
本發明亦提供一種製備式2化合物之方法：



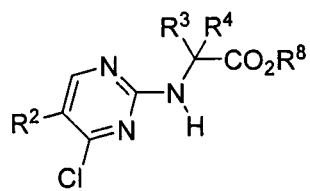
其中 R^2 為 -H 或 -F； R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基； R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或 R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；該方法包含以下步驟：viii) 使其中 R^8 為 $-C_{1-4}$ 烷基之式 10 化合物與式 11 化合物



在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式 12 化合物及式 13 化合物之混合物：

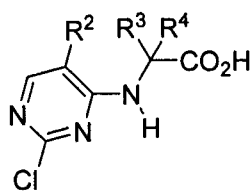


12

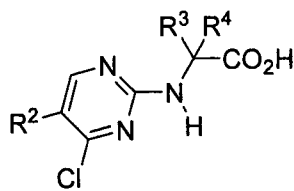


13

一些實施例進一步包含以下步驟：**ixa)**在無機酸存在下將式**12**化合物及式**13**化合物脫去保護基，生成包含式**2**化合物及式**14**化合物之混合物：



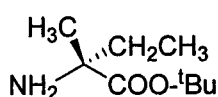
2



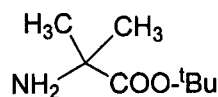
14

xa) 使包含式**2**化合物及式**14**化合物之混合物與HCl在有機溶劑存在下反應，生成式**2**化合物及式**14**化合物之鹽酸鹽；及**xia)**使包含式**2**化合物及式**14**化合物之鹽酸鹽之混合物再結晶，生成式**2**化合物之鹽酸鹽。

在一些實施例中，式**10**化合物係選自：

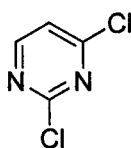


10a

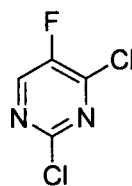


10b

(R)-2-氨基-2-甲基丁酸第三丁酯(**10a**)或2-氨基-2-甲基丙酸第三丁酯(**10b**)；式**11**化合物係選自：

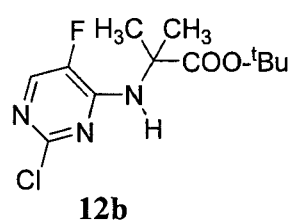
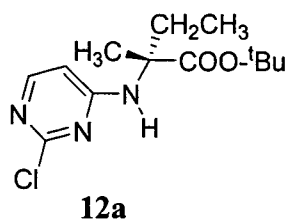


11a

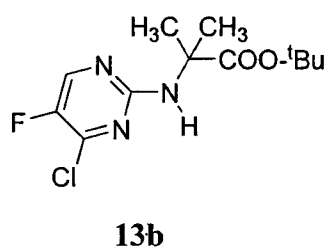
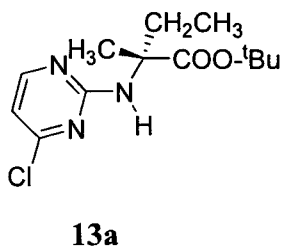


11b

2,4-二氯嘧啶(11a)或2,4-二氯-5-氟嘧啶(11b)；式12化合物係選自：

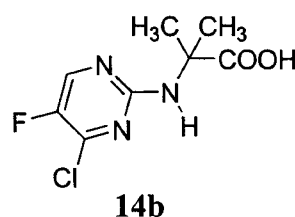
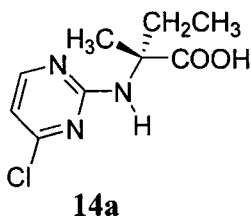


(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(12a)或2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯(12b)；且式13化合物係選自：

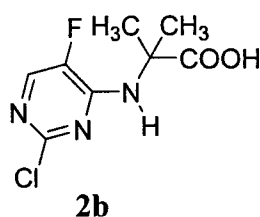
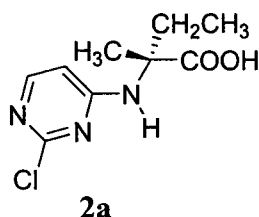


(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(13a)或2-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯(13b)。

在一些實施例中，式14化合物係選自：

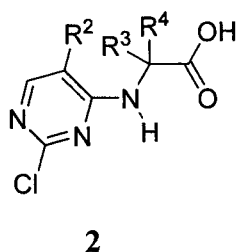


(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸(14a)或2-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丙酸(14b)；且式2化合物係選自：



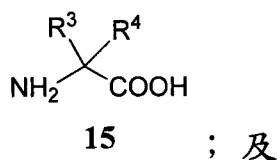
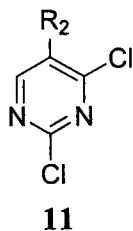
(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丁酸(**2a**)或2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙酸(**2b**)。

本發明亦提供一種製備式2化合物之方法：



其中 R^2 為 -H 或 -F； R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基； R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或 R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

該方法包含以下步驟：viii b) 使式 11 化合物與式 15 化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成式 2 化合物：



ix b) 使式 2 化合物與 HCl 反應，生成式 2 化合物之鹽酸鹽。

在一些實施例中，式15化合物之酸鹽為式15化合物之鹽酸鹽。

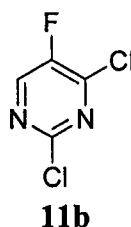
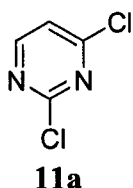
在一些實施例中，步驟viii b)之鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑包含水。

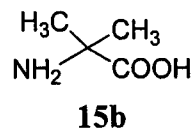
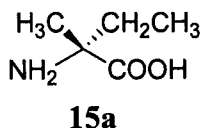
在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之反應在約70°C至約120°C(例如約80°C至約100°C)之溫度下進行。

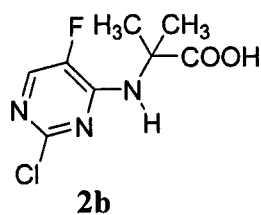
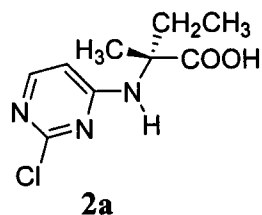
在一些實施例中，式11化合物係選自：



2,4-二氯嘓啶(11a)或2,4-二氯-5-氟嘓啶(11b)；式15化合物係選自：

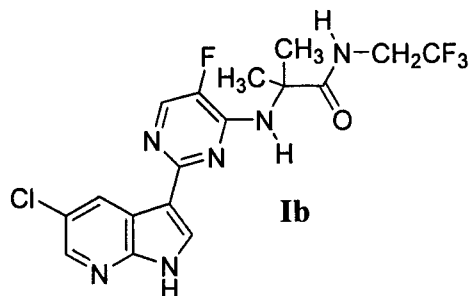
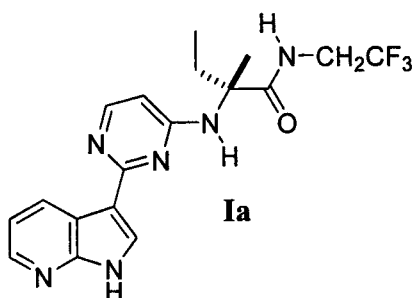


D-異纈胺酸(15a)或2-胺基-2-甲基丙酸(15b)；且式2化合物係選自：



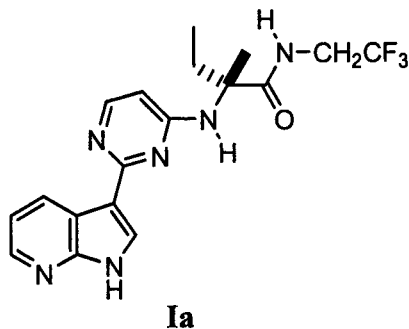
(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**2a**) 或 2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸 (**2b**)。

在一些實施例中，式 I 化合物為：

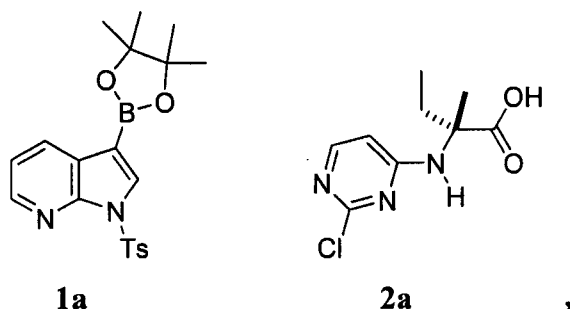


(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (**Ia**) 或 2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺 (**Ib**)。

本發明亦提供一種製備式 **Ia** 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之方法：

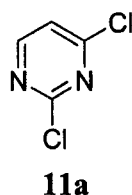


該方法包含以下步驟：i)使3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1a**)與(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(**2a**)之鹽酸鹽

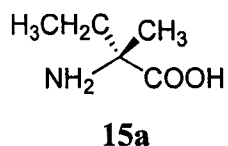


在水、有機溶劑、無機鹼及鈀催化劑存在下反應，生成式**1a**之(R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)丁酸。

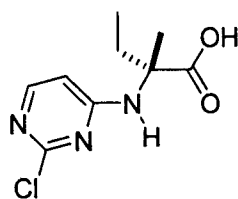
一些實施例進一步包含以下步驟：使



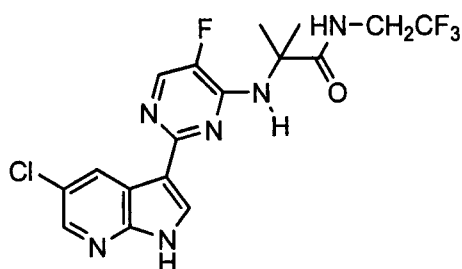
2,4-二氯嘓啶(**11a**)與



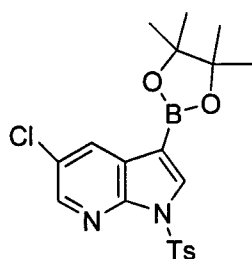
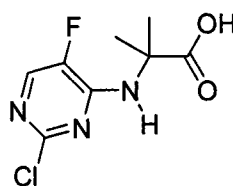
D-異纈胺酸(**15a**)反應，生成(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(**2a**)之鹽酸鹽

**2a**

本發明亦提供一種製備式 **Ib** 之 2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之方法：

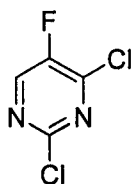
**Ib**

該方法包含以下步驟：i)使5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**1b**) 與 2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸 (**2b**) 之鹽酸鹽

**1b****2b**

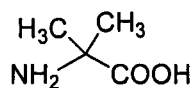
在水、有機溶劑、無機鹼及鈀催化劑存在下反應，生成式 **Ib** 之 2-(2-(5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸。

一些實施例進一步包含以下步驟：使



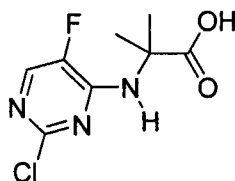
11b

2,4-二氯-5-氟嘧啶(**11b**)與



15b

2-氨基-2-甲基丙酸(**15b**)反應，生成2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基
氨基)-2-甲基丙酸(**2b**)之鹽酸鹽



2b

本發明亦提供適用作本發明之方法中之中間物的化合物。

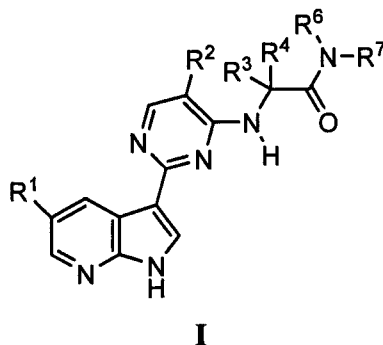
本發明亦提供命名為形式E之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丁酸(**4a**)之固體形式。在一些實施例中，固體形式E特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之2θ值的一或多個峰：7.1 ± 0.2、8.2 ± 0.2、23.9 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

本發明亦提供命名為形式B之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)之固體形式。在一些實施例中，固體形式B特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之 2θ 值的一或多個峰： 9.2 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 及 32.0 ± 0.2 。在其他實施例中，固體形式B特徵進一步為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之 2θ 值的一或多個峰： 21.4 ± 0.2 、 30.1 ± 0.2 、 29.9 ± 0.2 及 26.1 ± 0.2 。

本發明亦提供命名為形式A之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia)之固體形式。在一些實施例中，固體形式A特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之 2θ 值的一或多個峰： 23.7 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 及 15.4 ± 0.2 。在其他實施例中，固體形式A特徵進一步為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之 2θ 值的一或多個峰： 28.9 ± 0.2 及 21.5 ± 0.2 。

【實施方式】

本發明提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；

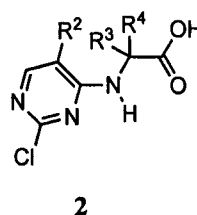
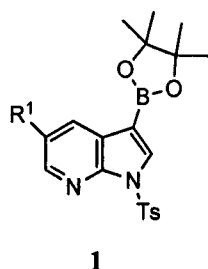
各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

該方法包含以下步驟：

i) 使式 1 化合物與式 2 化合物之鹽酸鹽



在水、有機溶劑、鹼及過渡金屬(例如 Pd)催化劑存在下反應，生成式 I 化合物。

除非另有指示，否則如本文所用之以下定義應適用。

I. 定義

對於本發明，化學元素係根據元素週期表(the Periodic

Table of the Elements), CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來確定。另外, 有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M.B.及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中, 該等文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。

如本文所述, 本發明化合物可視情況經一或多個諸如上文一般說明或如由本發明之特定類別、子類及種類所例示之取代基取代。

如本文所用, 術語「羥基(hydroxyl)」或「羥基(hydroxy)」係指-OH部分。

如本文所用, 術語「脂族基」涵蓋術語烷基、烯基、炔基, 其各自如下文所述視情況經取代。

如本文所用, 「烷基」係指含有1-12個(例如1-8個、1-6個或1-4個)碳原子之飽和脂族烴基。烷基可為直鏈或分支鏈烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正庚基或2-乙基己基。烷基可經一或多個諸如以下之取代基取代(亦即視情況經取代): 鹵基、磷酸基、環脂族基[例如環烷基或環烯基]、雜環脂族基[例如雜環烷基或雜環烯基]、芳基、雜芳基、烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、醯基[例如(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]、硝基、氰基、醯胺基[例如(環烷基烷基)羰基胺基、

芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、芳基胺基羰基或雜芳基胺基羰基]、胺基[例如脂族基胺基、環脂族基胺基或雜環脂族基胺基]、磺醯基[例如脂族基-SO₂-]、亞磺醯基、硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基、羧基、胺甲醯基、環脂族基氧基、雜環脂族基氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳基烷氧基、烷氧羰基、烷基羰氧基或羥基。經取代烷基之一些實例包括(但不限於)羧基烷基(諸如HOOC-烷基、烷氧羰基烷基及烷基羰氧基烷基)、氰基烷基、羥烷基、烷氧基烷基、醯基烷基、芳烷基、(烷氧基芳基)烷基、(磺醯胺基)烷基(諸如(烷基-SO₂-胺基)烷基)、胺基烷基、醯胺基烷基、(環脂族基)烷基或鹵烷基。

如本文所用，「烯基」係指含有2-8個(例如2-12個、2-6個或2-4個)碳原子及至少一個雙鍵之脂族碳基。如同烷基，烯基可為直鏈或分支鏈烯基。烯基之實例包括(但不限於)烯丙基、1-或2-異丙烯基、2-丁烯基及2-己烯基。烯基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：鹵基、磷酸基、環脂族基[例如環烷基或環烯基]、雜環脂族基[例如雜環烷基或雜環烯基]、芳基、雜芳基、烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、醯基[例如(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]、硝基、氰基、醯胺基[例如(環烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環

烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、芳基胺基羰基或雜芳基胺基羰基]、胺基[例如脂族基胺基、環脂族基胺基、雜環脂族基胺基或脂族基磺醯基胺基]、磺醯基[例如烷基-SO₂-、環脂族基-SO₂-或芳基-SO₂-]、亞磺醯基、硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基、羧基、胺甲醯基、環脂族基氧基、雜環脂族基氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、烷氧羰基、烷基羰氧基或羥基。經取代烯基之一些實例包括(但不限於)氰基烯基、烷氧基烯基、醯基烯基、羥烯基、芳烯基、(烷氧基芳基)烯基、(磺醯胺基)烯基(諸如(烷基-SO₂-胺基)烯基)、胺基烯基、醯胺基烯基、(環脂族基)烯基或鹵烯基。

如本文所用，「炔基」係指含有2-8個(例如2-12個、2-6個或2-4個)碳原子且具有至少一個參鍵之脂族碳基。炔基可為直鏈或分支鏈炔基。炔基之實例包括(但不限於)炔丙基及丁炔基。炔基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：芳醯基、雜芳醯基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、硝基、羧基、氰基、鹵基、羥基、磺基、巯基、硫基[例如脂族基硫基或環脂族基硫基]、亞磺醯基[例如脂族基亞磺醯基或環脂族基亞磺醯基]、磺醯基[例如脂族基-SO₂-、脂族基胺基-SO₂-或環脂族基-SO₂-]、醯胺基[例如胺基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、環

烷基羰基胺基、芳基胺基羰基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、雜芳基羰基胺基或雜芳基胺基羰基]、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、烷氧羰基、烷基羰氧基、環脂族基、雜環脂族基、芳基、雜芳基、醯基[例如(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]、胺基[例如脂族基胺基]、硫氧基、側氧基、羧基、胺甲醯基、(環脂族基)氧基、(雜環脂族基)氧基或(雜芳基)烷氧基。

如本文所用，「醯胺基」涵蓋「胺基羰基」及「羰基胺基」。此等術語當單獨或與另一基團結合使用時係指諸如下列之醯胺基：當在末端使用時，為 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 或 $-C(O)-N(R^X)_2$ ；及當在內部使用時，為 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$ ，其中 R^X 及 R^Y 可為脂族基、環脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、雜芳基或雜芳脂族基。醯胺基之實例包括烷基醯胺基(諸如烷基羰基胺基或烷基胺基羰基)、(雜環脂族基)醯胺基、(雜芳烷基)醯胺基、(雜芳基)醯胺基、(雜環烷基)烷基醯胺基、芳基醯胺基、芳烷基醯胺基、(環烷基)烷基醯胺基或環烷基醯胺基。

如本文所用，「胺基」係指 $-NR^X R^Y$ ，其中 R^X 及 R^Y 各自獨立地為氫、脂族基、環脂族基、(環脂族基)脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族基)脂族基、雜芳基、羧基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、芳基羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基。

基、(雜芳基)羰基或(雜芳脂族基)羰基，其各自係於本文中定義且視情況經取代。胺基之實例包括烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基。當術語「胺基」不為末端基(例如烷基羰基胺基)時，其由 $-NR^X-$ 表示，其中 R^X 具有如以上所定義之相同含義。

如本文所用，單獨使用或如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大部分之一部分使用的「芳基」係指單環(例如苯基)；雙環(例如茛基、萘基、四氫萘基、四氫茛基)；及三環(例如蒽基、四氫蒽基或四氫蔥基、蔥基)系統，其中單環系統為芳族環，或雙環或三環系統中之至少一個環為芳族環。雙環及三環基團包括苯并稠合2-3員碳環。舉例而言，苯并稠合基團包括與兩個或兩個以上 C_{4-8} 碳環部分稠合之苯基。芳基視情況經一或多個包括以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜芳脂族基)氧基；芳醯基；雜芳醯基；胺基；側氧基(在苯并稠合雙環或三環芳基之非芳族碳環上)；硝基；羧基；醯胺基；醯基[例如(脂族基)羰基；(環脂族基)羰基；((環脂族基)脂族基)羰基；(芳脂族基)羰基；(雜環脂族基)羰基；((雜環脂族基)脂族基)羰基；或(雜芳脂族基)羰基]；磺醯基[例如脂族基- SO_2 -或胺基- SO_2 -]；亞磺醯基[例如脂族基-S(O)-或環脂族基-S(O)-]；硫基[例如脂族

基-S-]；氰基；鹵基；羥基；巯基；硫氧基；脲；硫脲；胺磺醯基；硫醯胺；或胺甲醯基。或者，芳基可未經取代。

經取代芳基之非限制性實例包括鹵芳基[例如單、二(諸如對,間二鹵芳基)及(三鹵基)芳基]；(羧基)芳基[例如(烷氧羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基及(烷氧羰基)芳基]；(醯胺基)芳基[例如(胺基羰基)芳基、(((烷基胺基)烷基)胺基羰基)芳基、(烷基羰基)胺基芳基、(芳基胺基羰基)芳基及(((雜芳基)胺基)羰基)芳基]；胺基芳基[例如((烷基磺醯基)胺基)芳基或((二烷基)胺基)芳基]；(氰基烷基)芳基；(烷氧基)芳基；(胺磺醯基)芳基[例如(胺基磺醯基)芳基]；(烷基磺醯基)芳基；(氰基)芳基；(羥烷基)芳基；((烷氧基)烷基)芳基；(羥基)芳基、((羧基)烷基)芳基；(((二烷基)胺基)烷基)芳基；(硝基烷基)芳基；(((烷基磺醯基)胺基)烷基)芳基；((雜環脂族基)羰基)芳基；((烷基磺醯基)烷基)芳基；(氰基烷基)芳基；(羥烷基)芳基；(烷基羰基)芳基；烷基芳基；(三鹵烷基)芳基；對胺基-間烷氧羰基芳基；對胺基-間氰基芳基；對鹵基-間胺基芳基；或(間(雜環脂族基)-鄰(烷基))芳基。

如本文所用，諸如「芳烷基」之「芳脂族基」係指經芳基取代之脂族基(例如C₁₋₄烷基)。「脂族基」、「烷基」及「芳基」係於本文中定義。諸如芳烷基之芳脂族基之實例為苄基。

如本文所用，諸如「芳烷基」係指經芳基取代之烷基

(例如 C_{1-4} 烷基)。「烷基」及「芳基」均已於上文定義。芳烷基之實例為苄基。芳烷基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基，包括羧基烷基、羥烷基或諸如三氟甲基之鹵烷基]、環脂族基[例如環烷基或環烯基]、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷基羰氧基、醯胺基[例如胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基或雜芳烷基羰基胺基]、氰基、鹵基、羥基、醯基、巯基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文所用，「雙環系統」包括形成兩個環之6-12(例如8-12或9、10或11)員結構，其中兩個環具有至少一個共同原子(例如2個共同原子)。雙環系統包括雙環脂族基(例如雙環烷基或雙環烯基)、雙環雜脂族基、雙環芳基及雙環雜芳基。

如本文中所用，「環脂族基」涵蓋「環烷基」及「環烯基」，其各自如下文所述視情況經取代。

如本文所用，「環烷基」係指具有3-10個(例如5-10個)碳原子之飽和碳環單或雙環(稠合或橋接)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷

基、降萜基、立方烷基(cubyl)、八氫茛基、十氫萘基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.3.2]癸基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基或((胺基羰基)環烷基)環烷基。

如本文所用，「環烯基」係指具有3-10個(例如4-8個)碳原子且具有一或多個雙鍵之非芳族碳環。環烯基之實例包括環戊烯基、1,4-環己-二-烯基、環庚烯基、環辛烯基、六氫茛基、八氫萘基、環己烯基、雙環[2.2.2]辛烯基或雙環[3.3.1]壬烯基。

環烷基或環烯基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：磷酸基、脂族基[例如烷基、烯基或炔基]、環脂族基、(環脂族基)脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族基)脂族基、芳基、雜芳基、烷氧基、(環脂族基)氧基、(雜環脂族基)氧基、芳氧基、雜芳氧基、(芳脂族基)氧基、(雜芳脂族基)氧基、芳鹽基、雜芳鹽基、胺基、鹽胺基[例如(脂族基)羰基胺基、(環脂族基)羰基胺基、((環脂族基)脂族基)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(芳脂族基)羰基胺基、(雜環脂族基)羰基胺基、((雜環脂族基)脂族基)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基或(雜芳脂族基)羰基胺基]、硝基、羧基[例如HOOC-、烷氧羰基或烷基羰氧基]、鹽基[例如(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基或(雜芳脂族基)羰基]、氰基、鹵基、羥基、巰基、磺鹽基[例如烷基-SO₂-及芳基-SO₂-]、亞磺鹽基[例如烷基-S(O)-]、硫基[例如烷

基-S-]、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文所用，術語「雜環脂族基」涵蓋雜環烷基及雜環烯基，其各自如下文所述視情況經取代。

如本文所用，「雜環烷基」係指3-10員單或雙環(稠合或橋接)(例如5至10員單或雙環)飽和環結構，其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O、S或其組合)。雜環烷基之實例包括哌啶基、哌嗪基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、1,4-二氧戊環基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊環基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、八氫苯并呋喃基、八氫吡啶基、八氫硫代吡啶基、八氫吡嗪基、八氫吡啶基、十氫喹啉基、八氫苯并[b]噻吩基、2-氧雜-雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧雜-三環[3.3.1.0^{3,7}]壬基。單環雜環烷基可與苯基部分稠合形成將被分類為雜芳基之結構，諸如四氫異喹啉。

如本文所用，「雜環烯基」係指具有一或多個雙鍵且其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O或S)之單或雙環(例如5至10員單或雙環)非芳族環結構。單環及雙環雜環脂族基係根據標準化學命名法編號。

雜環烷基或雜環烯基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：磷酸基、脂族基[例如烷基、烯基或炔基]、環脂族基、(環脂族基)脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族基)脂族基、芳基、雜芳基、烷氧基、(環脂族基)氧基、(雜環

脂族基)氧基、芳氧基、雜芳氧基、(芳脂族基)氧基、(雜芳脂族基)氧基、芳醯基、雜芳醯基、胺基、醯胺基[例如(脂族基)羰基胺基、(環脂族基)羰基胺基、((環脂族基)脂族基)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(芳脂族基)羰基胺基、(雜環脂族基)羰基胺基、((雜環脂族基)脂族基)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基或(雜芳脂族基)羰基胺基]、硝基、羧基[例如HOOC-、烷氧羰基或烷基羰氧基]、醯基[例如(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基或(雜芳脂族基)羰基]、硝基、氰基、鹵基、羥基、巰基、磺醯基[例如烷基磺醯基或芳基磺醯基]、亞磺醯基[例如烷基亞磺醯基]、硫基[例如烷基硫基]、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文所用，「雜芳基」係指具有4至15個環原子之單環、雙環或三環系統，其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O、S或其組合)且其中單環系統為芳族環，或雙環或三環系統中之至少一個環為芳族環。雜芳基包括具有2至3個環之苯并稠合環系統。舉例而言，苯并稠合基團包括與一或兩個4至8員雜環脂族部分(例如吡啶基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或異喹啉基)稠合之苯基。雜芳基之一些實例為吡啶基、吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、異喹啉基、苯并噻唑基、二苯并呋喃、噻吩、

啡噻嗪、二氫吲哚、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘧啶基、酞嗪基、喹唑啉基、喹啉基、異喹啉基、4H-喹嗪基、苯并-1,2,5-噻二唑基或1,8-啉啉基。

單環雜芳基包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-哌喃基、4-H-哌喃基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基或1,3,5-三嗪基。單環雜芳基係根據標準化學命名法編號。

雙環雜芳基包括(但不限於)吲哚基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、異喹啉基、嘧啶基、酞嗪基、喹唑啉基、喹啉基、1,8-啉啉基或蝶啶基。雙環雜芳基係根據標準化學命名法編號。

雜芳基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜芳脂族基)氧基；芳醯基；雜芳醯基；胺基；側氧基(在雙環或三環雜芳基之非芳族碳環或雜環上)；羧基；醯胺基；醯基[例如脂族基羧

基；(環脂族基)羰基；((環脂族基)脂族基)羰基；(芳脂族基)羰基；(雜環脂族基)羰基；((雜環脂族基)脂族基)羰基；或(雜芳脂族基)羰基]；磺醯基[例如脂族基磺醯基或胺基磺醯基]；亞磺醯基[例如脂族基亞磺醯基]；硫基[例如脂族基硫基]；硝基；氰基；鹵基；羥基；巰基；硫氧基；脲；硫脲；胺磺醯基；硫醯胺；或胺甲醯基。或者，雜芳基可未經取代。

經取代雜芳基之非限制性實例包括(鹵基)雜芳基[例如單-及二-(鹵基)雜芳基]；(羰基)雜芳基[例如(烷氧羰基)雜芳基]；氰基雜芳基；胺基雜芳基[例如((烷基磺醯基)胺基)雜芳基及((二烷基)胺基)雜芳基]；(醯胺基)雜芳基[例如胺基羰基雜芳基、((烷基羰基)胺基)雜芳基、((((烷基)胺基)烷基)胺基羰基)雜芳基、(((雜芳基)胺基)羰基)雜芳基、((雜環脂族基)羰基)雜芳基及((烷基羰基)胺基)雜芳基]；(氰基烷基)雜芳基；(烷氧基)雜芳基；(胺磺醯基)雜芳基[例如(胺基磺醯基)雜芳基]；(磺醯基)雜芳基[例如(烷基磺醯基)雜芳基]；(羥烷基)雜芳基；(烷氧基烷基)雜芳基；(羥基)雜芳基；((羰基)烷基)雜芳基；(((二烷基)胺基)烷基)雜芳基；(雜環脂族基)雜芳基；(環脂族基)雜芳基；(硝基烷基)雜芳基；(((烷基磺醯基)胺基)烷基)雜芳基；((烷基磺醯基)烷基)雜芳基；(氰基烷基)雜芳基；(醯基)雜芳基[例如(烷基羰基)雜芳基]；(烷基)雜芳基；或(鹵烷基)雜芳基[例如三鹵烷基雜芳基]。

如本文所用之「雜芳脂族基」(諸如雜芳烷基)係指經雜

芳基取代之脂族基(例如 C₁₋₄烷基)。「脂族基」、「烷基」及「雜芳基」已於上文定義。

如本文所用，「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基(例如 C₁₋₄烷基)。「烷基」及「雜芳基」均已於上文定義。雜芳烷基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：烷基(包括羧基烷基、羥烷基及諸如三氟甲基之鹵烷基)、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷基、雜芳烷基、芳酯基、雜芳酯基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷基羧基、胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、氰基、鹵基、羥基、酯基、醚基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺酯基、硫酯胺、側氧基或胺甲酯基。

如本文所用，「環部分」及「環狀基團」係指單、雙及三環系統，包括環脂族基、雜環脂族基、芳基或雜芳基，其各自先前已定義。

如本文所用，「橋接雙環系統」係指雙環雜環脂族環系統或雙環環脂族環系統，其中該等環經橋接。橋接雙環系統之實例包括(但不限於)金剛烷基、降萜烷基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.3.2]癸基、2-氧雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.2]辛

基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧雜-三環[3.3.1.0^{3,7}]壬基。橋接雙環系統可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：烷基(包括羧基烷基、羥烷基及諸如三氟甲基之鹵烷基)、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷基羰氧基、胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、氰基、鹵基、羥基、醯基、醯基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文所用，「醯基」係指甲醯基或 $R^X-C(O)-$ (諸如烷基- $C(O)-$ ，亦稱為「烷基羰基」)，其中 R^X 及「烷基」先前已定義。乙醯基及特戊醯基為醯基之實例。

如本文所用，「芳醯基」或「雜芳醯基」係指芳基- $C(O)-$ 或雜芳基- $C(O)-$ 。芳醯基或雜芳醯基之芳基及雜芳基部分如先前所定義視情況經取代。

如本文所用，「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中「烷基」先前已定義。

如本文所用，「胺甲醯基」係指具有結構 $-O-CO-NR^X R^Y$ 或 $-NR^X-CO-O-R^Z$ 之基團，其中 R^X 及 R^Y 已於上文定義且 R^Z 可為脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、雜芳基或雜

芳脂族基。

如本文所用，「羧基」當用作末端基時係指 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^X$ 、 $-\text{OC(O)H}$ 、 $-\text{OC(O)R}^X$ ；或當用作內部基團時係指 $-\text{OC(O)-}$ 或 $-\text{C(O)O-}$ 。

如本文所用，「鹵脂族基」基係指經1-3個鹵素取代之脂族基。舉例而言，術語鹵烷基包括基團 $-\text{CF}_3$ 。

如本文所用，「巰基」係指 $-\text{SH}$ 。

如本文所用，「磺基」當在末端使用時係指 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_3\text{R}^X$ ；或當在內部使用時係指 $-\text{S(O)}_3-$ 。

如本文所用，「硫醯胺」基團當在末端使用時係指結構 $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-\text{NR}^Y\text{R}^Z$ 且當在內部使用時係指 $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-\text{NR}^Y-$ ，其中 R^X 、 R^Y 及 R^Z 已於上文定義。

如本文所用，「胺磺醯基」係指結構 $-\text{O}-\text{S(O)}_2-\text{NR}^Y\text{R}^Z$ ，其中 R^Y 及 R^Z 已於上文定義。

如本文所用，「磺醯胺」基團當在末端使用時係指結構 $-\text{S(O)}_2-\text{NR}^X\text{R}^Y$ 或 $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-\text{R}^Z$ ；或當在內部使用時係指 $-\text{S(O)}_2-\text{NR}^X-$ 或 $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-$ ，其中 R^X 、 R^Y 及 R^Z 於上文定義。

如本文所用，「硫基」當在末端使用時係指 $-\text{S}-\text{R}^X$ 且當在內部使用時係指 $-\text{S}-$ ，其中 R^X 已於上文定義。硫基之實例包括脂族基 $-\text{S}-$ 、環脂族基 $-\text{S}-$ 、芳基 $-\text{S}-$ 或其類似基團。

如本文所用，「亞磺醯基」當在末端使用時係指 $-\text{S(O)}-\text{R}^X$ 且當在內部使用時係指 $-\text{S(O)}-$ ，其中 R^X 已於上文定義。例示性亞磺醯基包括脂族基 $-\text{S(O)}-$ 、芳基 $-\text{S(O)}-$ 、(環脂族

(脂族基))-S(O)-、環烷基-S(O)-、雜環脂族基-S(O)-、雜芳基-S(O)-或其類似基團。

如本文所用，「磺醯基」當在末端使用時係指-S(O)₂-R^X且當在內部使用時係指-S(O)₂-，其中R^X已於上文定義。例示性磺醯基包括脂族基-S(O)₂-、芳基-S(O)₂-、(環脂族(脂族基))-S(O)₂-、環脂族基-S(O)₂-、雜環脂族基-S(O)₂-、雜芳基-S(O)₂-、(環脂族基(醯胺基(脂族基)))-S(O)₂-或其類似基團。

如本文所用，「硫氧基」當在末端使用時係指-O-S(O)-R^X或-S(O)-O-R^X；且當在內部使用時係指-O-S(O)-或-S(O)-O-，其中R^X已於上文定義。

如本文所用，「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

如本文所用，單獨或與另一基團結合使用之「烷氧羰基」(由術語羧基所涵蓋)係指諸如烷基-O-C(O)-之基團。

如本文所用，「烷氧基烷基」係指諸如烷基-O-烷基-之烷基，其中烷基已於上文定義。

如本文所用，「羰基」係指-C(O)-。

如本文所用，「側氧基」係指=O。

如本文所用，術語「磷酸基」係指亞磷酸酯基及磷酸酯基。亞磷酸酯基及磷酸酯基之實例包括-P(O)(R^P)₂，其中R^P為脂族基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、(環脂族基)氧基、(雜環脂族基)氧基芳基、雜芳基、環脂族基或胺基。

如本文所用，「胺基烷基」係指結構(R^X)₂N-烷基-。

如本文所用，「氰基烷基」係指結構(NC)-烷基-。

如本文所用，當在末端使用時，「脲」基團係指結構-NR^X-CO-NR^YR^Z，且「硫脲」基團係指結構-NR^X-CS-NR^YR^Z；且當在內部使用時，「脲」基團係指-NR^X-CO-NR^Y-，「硫脲」基團係指-NR^X-CS-NR^Y-，其中R^X、R^Y及R^Z已於上文定義。

如本文所用，「胍」基團係指結構-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)或-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y，其中R^X及R^Y已於上文定義。

如本文所用，術語「甲脒基」係指結構-C=(NR^X)N(R^XR^Y)，其中R^X及R^Y已於上文定義。

一般而言，術語「鄰位」係指取代基於包括兩個或兩個以上碳原子之基團上的置放，其中該等取代基係連接至相鄰碳原子。

一般而言，術語「偕位」係指取代基於包括兩個或兩個以上碳原子之基團上的置放，其中該等取代基係連接至同一碳原子。

術語「在末端」及「在內部」係指基團於取代基內之位置。當基團存在於不進一步與化學結構之其餘部分鍵結之取代基之末端時，該基團為末端基團。羧基烷基(亦即R^XO(O)C-烷基)為在末端使用之羧基之實例。當基團存在於化學結構之取代基之中間時，該基團為內部基團。烷基羧基(例如烷基-C(O)O-或烷基-OC(O)-)及烷基羧基芳基(例如烷基-C(O)O-芳基-或烷基-O(CO)-芳基-)為在內部使用之羧基之實例。

如本文所用，「脂族鏈」係指分支鏈或直鏈脂族基(例如烷基、烯基或炔基)。直鏈脂族鏈具有結構- $[\text{CH}_2]_v$ -，其中 v 為1-12。分支鏈脂族鏈為經一或多個脂族基取代之直鏈脂族鏈。分支鏈脂族鏈具有結構- $[\text{CQQ}]_v$ -，其中 Q 獨立地為氫或脂族基；然而在至少一種情況下 Q 應為脂族基。術語脂族鏈包括烷基鏈、烯基鏈及炔基鏈，其中烷基、烯基及炔基於上文定義。

一般而言，術語「經取代」，無論前面是否有術語「視情況」均係指既定結構中之氫原子經指定取代基之基團置換。在上文之定義及下文之化合物及其實例之描述中描述特定取代基。除非另有指示，否則視情況經取代之基團在該基團之各可取代位置處均可具有取代基，且當任何既定結構之一個以上位置可經一個以上選自指定群之取代基取代時，每一位置處的取代基可為相同或不同。諸如雜環烷基之環取代基可與諸如環烷基之另一環鍵結以形成螺-雙環系統，例如兩個環共用一個共同原子。如一般熟習此項技術者應認識到，本發明預見之取代基組合為引起形成穩定或化學上可行的化合物之彼等組合。

如本文所用，短語「穩定或化學上可行」係指當經受允許製造、偵測且較佳為回收、純化及用於本文中所揭示之一或多個目的之條件時不實質上改變的化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行的化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件下在 40°C 或低於 40°C 之溫度下保持至少一週時不實質上改變的化合物。

如本文所用，「有效量」定義為賦予受治療患者以治療效應所需之量，且典型地基於患者之年齡、表面積、體重及病況確定。用於動物及人類之劑量(以每平方公尺體表之毫克數計)之相互關係由 Freireich 等人，Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)描述。可由患者之身高及體重大致確定體表面積。參見例如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。如本文所用，「患者」係指哺乳動物，包括人類。

化學結構及命名法係得自 ChemDraw, 11.0.1 版，Cambridge, MA。

應注意，使用描述詞「第一」、「第二」、「第三」或其類似描述詞用來區分各別要素(例如溶劑、反應步驟、方法、試劑或其類似物)且可能指或可能不指所述要素之相對次序或相對時序。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫藥判斷之範疇內適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似反應之彼等鹽。

醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯

二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中使用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦計畫本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級銨化。可藉由該四級銨化獲得水或油溶性或分散性產物。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似物之鹽類。其他醫藥學上可接受之鹽適當時包括無毒銨、四級銨及胺陽離子使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成的鹽類。

如本文所述，「保護基」係指藉由官能基之化學修飾而

引入分子中以便在後續化學反應中獲得化學選擇性的部分基團或官能基。標準保護基提供於 Wuts 及 Greene：「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」第4版，Wuts, P.G.M.及 Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York: 2006中，該文獻以引用的方式併入本文中。

氮保護基之實例包括醯基、芳醯基或胺甲醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氯乙醯基、三氯乙醯基、苯二甲醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、 α -氯丁醯基、苄醯基、4-氯苄醯基、4-溴苄醯基、4-硝基苄醯基及對掌性助劑，諸如受保護或未受保護之D, L或D, L-胺基酸，諸如丙胺酸、白胺酸、苯丙胺酸及其類似物；磺醯基，諸如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及其類似基團；胺基甲酸酯基，諸如苄氧羰基、對氯苄氧羰基、對甲氧基苄氧羰基、對硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、對溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、苄基-9-甲氧羰基、環戊氧羰基、金剛烷氧羰基、環己氧羰基、苯硫基羰基及其類似基團；芳烷基，諸如苄基、三苯甲基、苄氧甲基及其類似基團；及矽烷

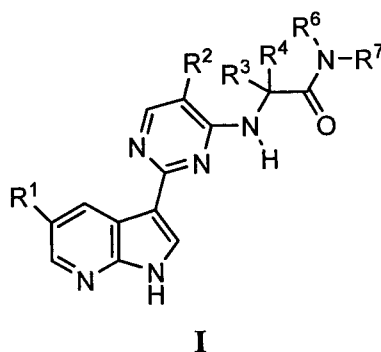
基，諸如三甲基矽烷基及其類似基團。較佳之N保護基為苯磺醯氯、對甲苯磺醯基及其類似基團，包括(但不限於)甲苯磺醯基。

除非另作說明，否則本文所述之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如，對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；例如各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物在本發明之範疇內。除非另作說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另作說明，否則本文所述之結構亦意欲包括僅在一或多個同位素富集原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳置換外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。該等化合物適用作例如生物分析中之分析工具、探針或用作具有改良之治療概況之JAK抑制劑。

如本文所用，術語「溶劑」亦包括溶劑之混合物。

II. 合成方法

本發明提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1 至 5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1 至 3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1 至 5 個 R^5 取代的 3 至 7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

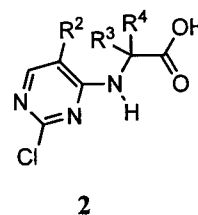
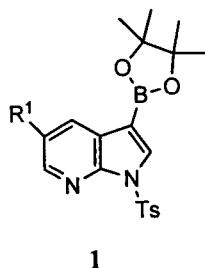
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

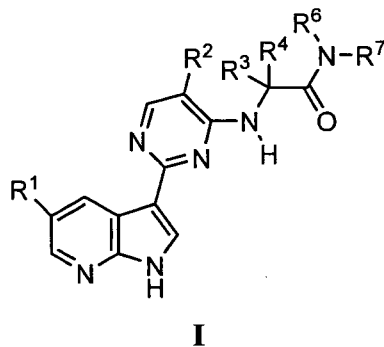
該方法包含以下步驟：

i) 使式 1 化合物與式 2 化合物或式 2 化合物之鹽酸鹽



在水、有機溶劑、鹼及過渡金屬(例如Pd)催化劑存在下反應，生成式I化合物。

本發明提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1 至 5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1 至 3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1 至 5 個 R^5 取代的 3 至 7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

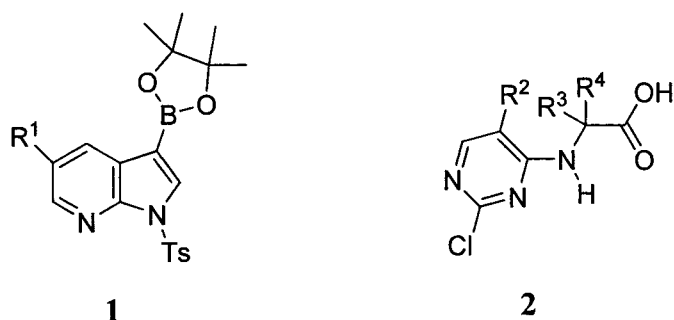
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

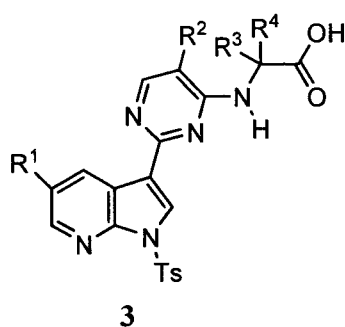
R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

該方法包含以下步驟：

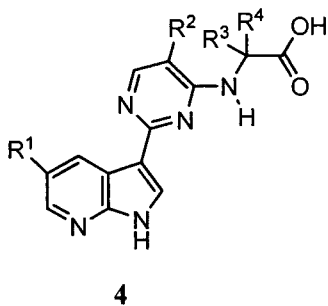
i) 使式 1 化合物與式 2 化合物之鹽酸鹽



在水、有機溶劑、鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式3化合物

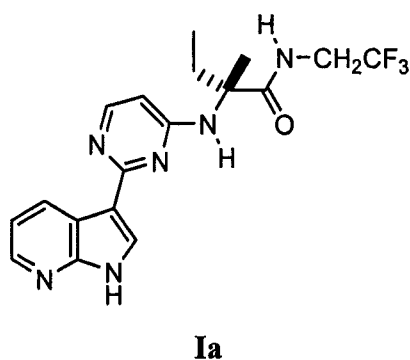


ii) 將式3化合物脫去保護基，生成式4化合物



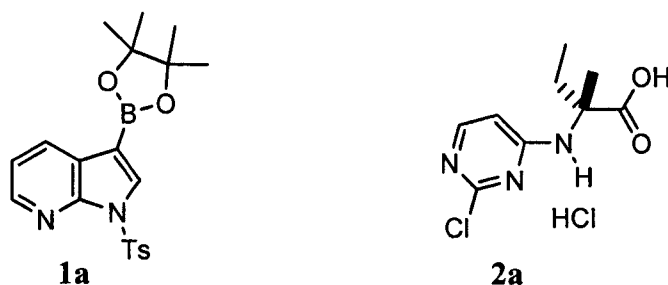
iii) 使式4化合物與 HNR^6R^7 在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式I化合物。

本發明提供一種製備式 Ia 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺之方法：



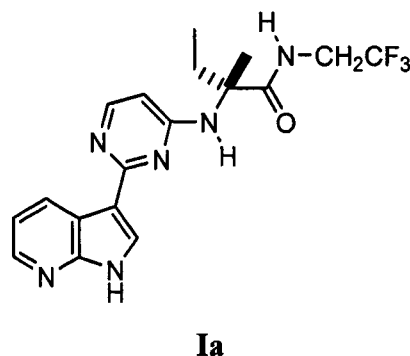
該方法包含以下步驟：

i) 使 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**1a**) 與 (R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (**2a**)



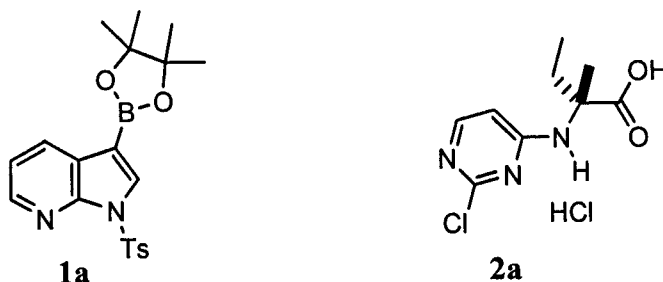
在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式 **1a** 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺。

本發明亦提供一種製備式 **1a** 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺之方法：

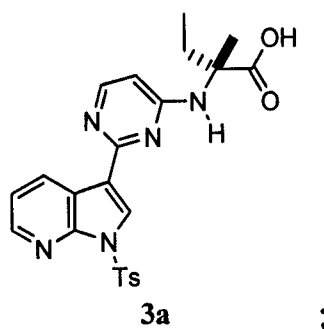


該方法包含以下步驟：

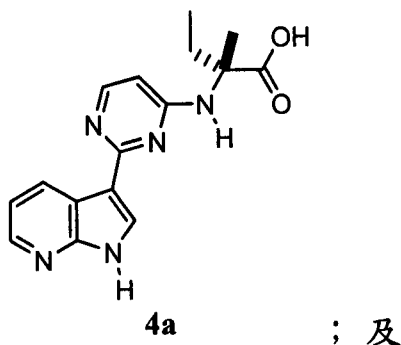
i) 使 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**1a**) 與 (R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**2a**) 之鹽酸 (HCl) 鹽



在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬 (例如 Pd) 催化劑存在下反應，生成式 **3a** 之 (R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)丁酸



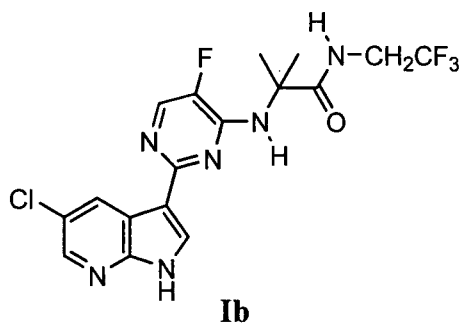
ii) 在鹼性條件下將式 **3a** 化合物脫去保護基，生成式 **4a** 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸



；及

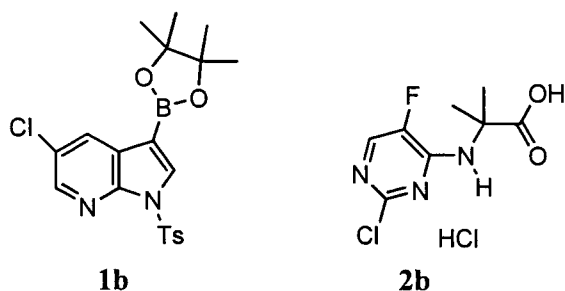
iii) 使式**4a**化合物與2,2,2-三氟乙胺($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式**1a**化合物。

本發明提供一種製備式**1b**之2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺之方法：



該方法包含以下步驟：

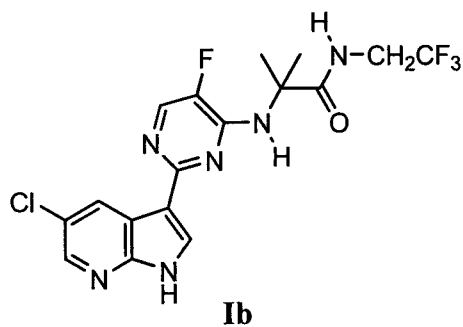
i) 使5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1b**)與2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽(**2b**)



在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式**1b**之2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺。

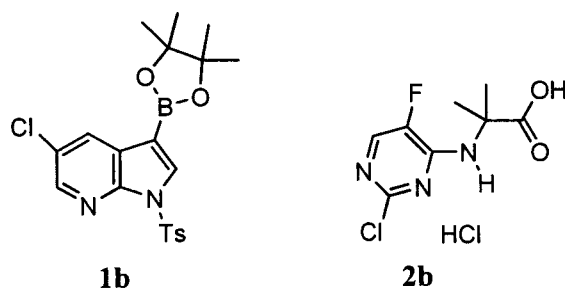
本發明亦提供一種製備式**1b**之2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三

氟乙基)丙醯胺之方法：

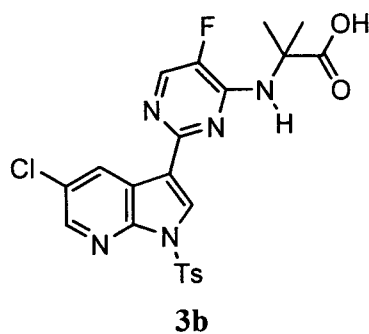


該方法包含以下步驟：

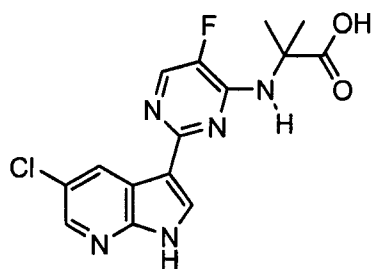
i) 使 5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**1b**) 與 2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽 (**2b**)



在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應或偶合，生成式 **3b** 之 2-(2-(5-氯-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸



ii) 在鹼性條件下將式**3b**化合物脫去保護基，生成式**4b**之2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙酸



4b

；及

iii) 使式**4b**化合物與2,2,2-三氟乙胺($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式**Ib**化合物。

A. 步驟i)

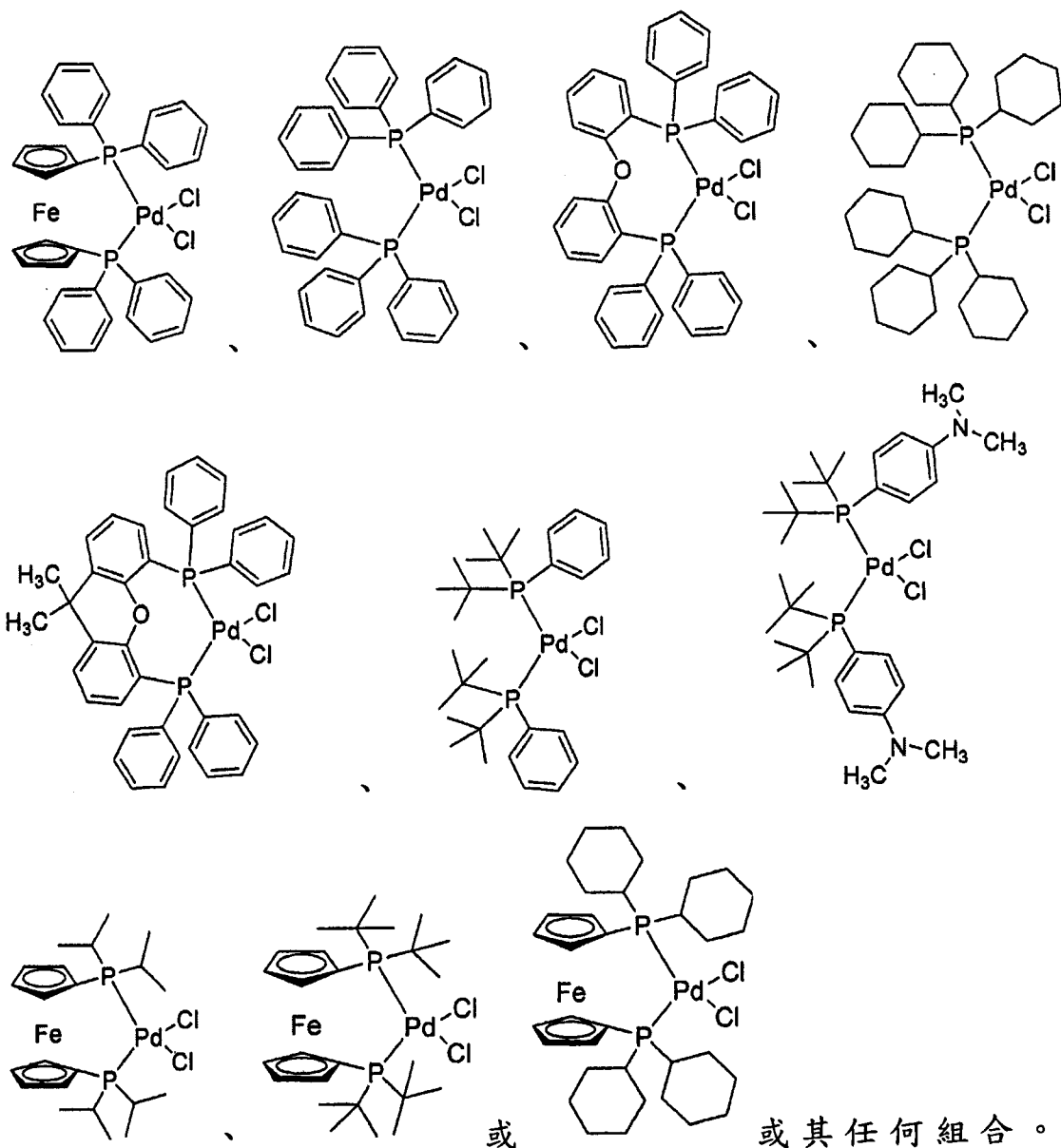
在一些實施例中，上文步驟i)之有機溶劑為非質子性溶劑。舉例而言，步驟i)之非質子性溶劑包含乙腈、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、丙酮、甲基第三丁基醚或其任何組合。在其他實例中，非質子性溶劑為乙腈。

在一些實施例中，步驟i)之有機溶劑為質子性溶劑。舉例而言，質子性溶劑包含乙醇、甲醇、異丙醇或其任何組合。在其他實例中，質子性溶劑包含乙醇、異丙醇或其任何組合。舉例而言，質子性溶劑包含異丙醇。

在一些實施例中，步驟i)之鹼為無機鹼。無機鹼之實例包括磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉或磷酸氫二鈉。在一些實施例中，無機鹼為磷酸三

鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鈉或磷酸氫二鈉。在其他實施例中，無機鹼為磷酸三鉀。無機鹼之其他實例包括鹼金屬氫氧化物，諸如 NaOH、KOH 或其任何組合。

在一些實施例中，步驟i)中之過渡金屬催化劑為鈰催化劑。鈰催化劑之實例包括乙酸鈰(II)、肆(三苯基膦)鈰(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈰(0)或其任何組合。在一些實施例中，基於鈰之催化劑為乙酸鈰(II)。鈰催化劑之其他實例包括：



在一些實施例中，鈀催化劑係就地形成。

在一些實施例中，步驟i)之水、有機溶劑及無機鹼組合以構成兩相混合物。在其他實施例中，在其中鈀催化劑就地形成之步驟i)中，此混合物另外包含膦配體。膦配體之實例包括三芳基膦配體或三烷基膦配體。在一些實施例中，膦配體為三芳基膦配體。舉例而言，三芳基膦配體為三苯基膦。

在一些實施例中，步驟i)進一步包含在反應已進行超過1小時(例如約2小時或超過2小時或約5小時)之時間之後，添加催化劑(例如如上所述之鈀催化劑)及式1化合物。

在一些實施例中，步驟i)進一步包括在反應為完成86%之後添加催化劑(例如如上所述之鈀催化劑)及式1化合物。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約50°C與約110°C之間的溫度下進行。舉例而言，步驟i)之反應在約60°C與約95°C之間的溫度下進行。在其他實施例中，步驟i)之反應在約70°C與約80°C之間的溫度下進行。

在一些實施例中，步驟i)在攪動下進行。舉例而言，反應在含有可攪動反應混合物之攪拌棒之容器中進行。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約17小時內完成。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約5小時之時間內完成約86%。

在其他實施例中，步驟i)之反應在約17小時之時間內完成約99%。

B. 步驟 ii)

在一些實施例中，步驟 ii) 包含在鹼存在下將式 3 化合物脫去保護基。在一些實例中，鹼包含無機鹼，諸如鹼金屬氫氧化物。鹼金屬氫氧化物之實例包括 NaOH、KOH 或其任何組合。在其他實施例中，步驟 ii) 包含在 KOH 存在下將式 3 化合物脫去保護基。

在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼之濃度為約 2 N 至約 6 N。在其他實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼之濃度為約 4 N。舉例而言，在一些實施例中，氫氧化鉀之濃度為約 3 N 至約 5 N。在其他實施例中，氫氧化鉀之濃度為約 4 N。

在一些實施例中，步驟 ii) 中之脫去保護基反應在約 60°C 與約 110°C 之間的溫度下進行。舉例而言，步驟 ii) 中之脫去保護基反應在約 65°C 與約 95°C 之間的溫度下進行。在其他實例中，步驟 ii) 中之脫去保護基反應在約 70°C 與約 80°C 之間的溫度下進行。

C. 步驟 iii)

在一些實施例中，步驟 iii) 之偶合劑為丙基膦酸酐。

在一些實施例中，步驟 iii) 之有機溶劑包含鹵化烴、經烷基取代之四氫呋喃或其任何組合。舉例而言，有機溶劑包含經烷基取代之四氫呋喃，包含 2-甲基四氫呋喃 (2-MeTHF)。

在一些實施例中，步驟 iii) 之有機溶劑為鹵化烴。鹵化烴之實例包括二氯甲烷或二氯乙烷。在一些實施例中，鹵化烴為二氯甲烷。

在一些實施例中，步驟iii)之反應在鹼存在下進行。在一些實施例中，鹼為有機鹼。在一些實施例中，上文步驟iii)之有機鹼為三級胺。舉例而言，步驟iii)中之有機鹼為*N,N*-二異丙基乙胺、三甲胺或其任何組合。

在一些實施例中，步驟iii)之反應在約40°C或低於40°C之溫度下進行。舉例而言，步驟iii)之反應在約35°C之溫度下進行。在其他實施例中，步驟iii)之反應在約25°C之溫度下進行。

在一些實施例中，步驟iii)中之 HNR^6R^7 為 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在其他實施例中，步驟iii)中之 HNR^6R^7 為 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在其他實施例中，步驟iii)中之 HNR^6R^7 為 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在其他實施例中，步驟iii)中之 HNR^6R^7 為 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

在一些實施例中，該方法進一步包含純化式4化合物之額外步驟。舉例而言，在步驟ii)之後且在步驟iii)之前，步驟iiia)包含使式4化合物結晶。在一些實施例中，重複步驟iiia)。

在一些實施例中，步驟iiia)中之結晶在鹼性條件下進行。在其他實施例中，步驟iiia)中之結晶在酸性條件下進行。在其他實施例中，結晶在鹼性條件下進行，接著在酸性條件下進行後續結晶，或反之亦然。

在一些實施例中，該方法進一步在步驟ii)之後且在步驟iii)之前包含額外步驟：

iiia) 添加有機溶劑、使用濃HCl調節混合物之pH值至

<1.0；及

iiid) 將固體乾燥。

在一些實施例中，該方法進一步在步驟ii)之後且在步驟iii)之前包含額外步驟：

iiia) 添加有機溶劑、使用濃HCl調節混合物之pH值至<1.0；

iiib) 添加炭且過濾；

iiic) 重複步驟iiib)兩次；及

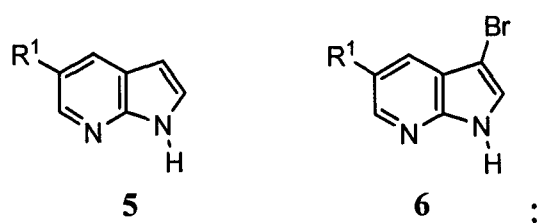
iiid) 將固體乾燥。

在一些實施例中，步驟iiia)中之有機溶劑為乙酸異丙酯。

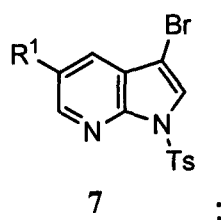
D. 額外步驟

一些實施例進一步包含以下步驟：

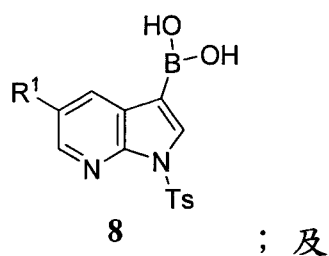
iva) 使式5化合物與溴於有機溶劑中反應，生成式6化合物：



va) 使式6化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式7化合物：



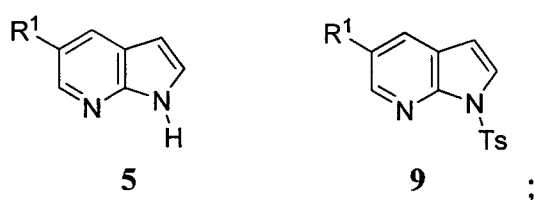
vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



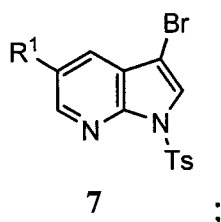
vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

一些替代性實施例進一步包含以下步驟：

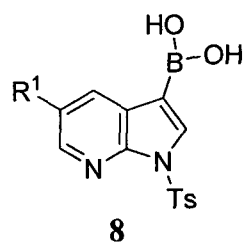
ivb) 使式5化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式9化合物：



vb) 使式9化合物與N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式7化合物：



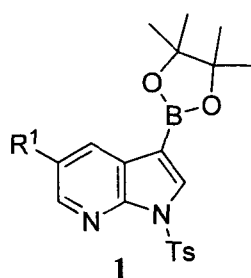
vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



；及

vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

本發明亦提供一種製備式1化合物之方法：

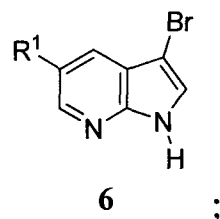
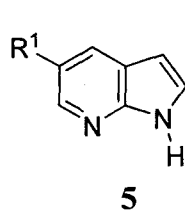


其中

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

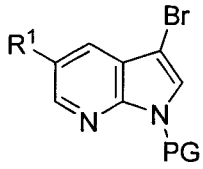
該方法包含以下步驟：

iva) 使式5化合物與溴 (Br_2) 於有機溶劑中反應，生成式6化合物：

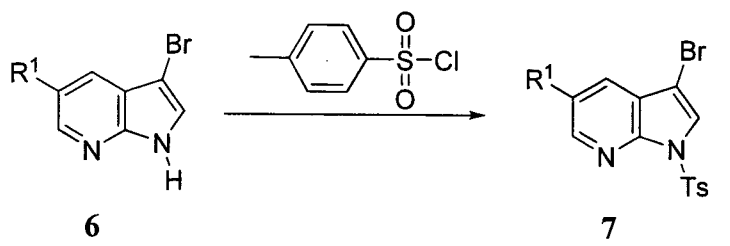


；

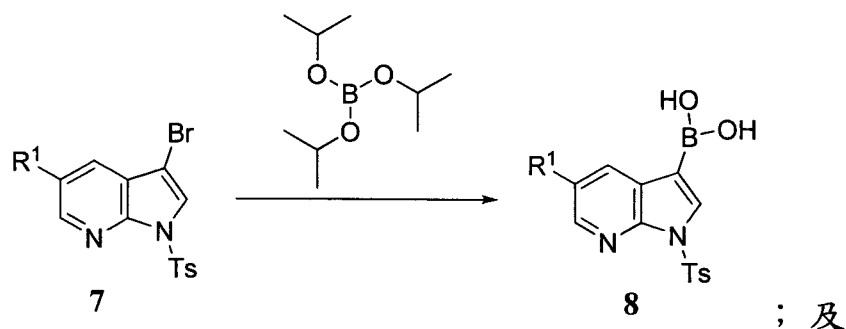
va) 使式6化合物於有機溶劑中與N保護基(例如對甲苯磺酰氯)反應，生成式7化合物，其中PG為保護基(例如

Ts) :  7 ; 特定言之，使式6化合物於有機溶劑中與

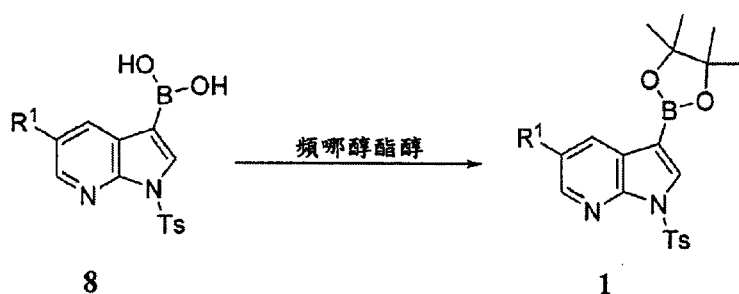
對甲苯磺醯氯反應，生成式7化合物：



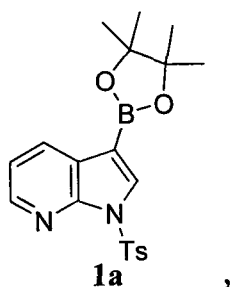
vi) 使式7化合物於有機溶劑中與硼酸三異丙酯在強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



iv) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物：

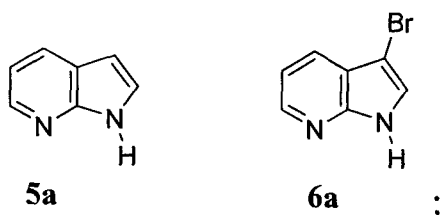


本發明提供一種製備式1a化合物之方法：

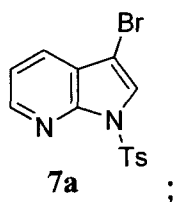


該方法包含以下步驟：

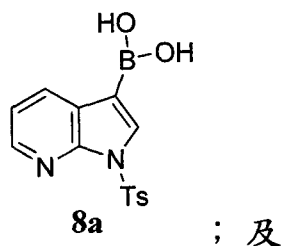
iva) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**5a**) 與溴 (Br_2) 於有機溶劑中反應，生成 3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6a**)



va) 使 3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6a**) 於有機溶劑中與對甲苯磺醯氯反應，生成 3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**7a**)

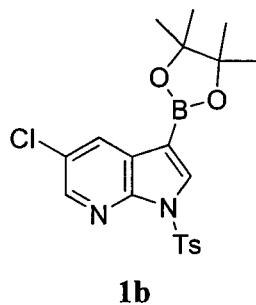


vi) 使 3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**7a**) 於有機溶劑中與硼酸三異丙酯在強鹼存在下反應，生成 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸 (**8a**)



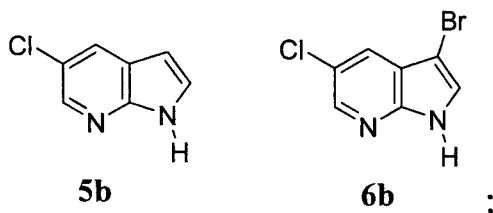
vii) 使 1-甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -3-基 酮 酸 (8a) 與 頻 哪 醇 酯 醇 於 有 機 溶 劑 中 酯 化， 生 成 3-(4,4,5,5-四 甲 基 -1,3,2-二 氧 雜 硼 啉 -2-基) -1-甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (1a)。

本發明提供一種製備式 1b 化合物之方法：

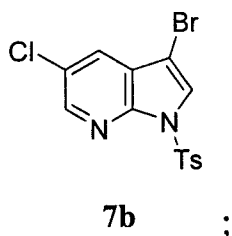


該方法包含以下步驟：

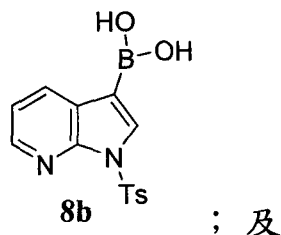
iva) 使 5-氯 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (5b) 與 溴 (Br_2) 於 有 機 溶 劑 中 反 應， 生 成 5-氯 -3-溴 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (6b)



va) 使 5-氯 -3-溴 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (6b) 於 有 機 溶 劑 中 與 對 甲 苯 磺 醯 氯 反 應， 生 成 5-氯 -3-溴 -1-甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (7b)



vi) 使 5-氯-3-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (7b) 於有機溶劑中與硼酸三異丙酯在強鹼存在下反應，生成 5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸 (8b)



vii) 使 1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸 (8b) 與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成 5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1b)。

在一些實施例中，步驟iva)中之有機溶劑為非質子性溶劑。舉例而言，非質子性溶劑為二甲基甲醯胺。

在一些實施例中，步驟iva)中之反應在約-5℃至約30℃之溫度下進行。在其他實施例中，反應在約0℃至約10℃之溫度下進行。

在一些實施例中，上文步驟va)中之有機溶劑為非質子性溶劑。在其他實施例中，非質子性溶劑為四氫呋喃。

在一些實施例中，步驟va)在氫化鈉存在下進行。

在一些實施例中，步驟va)中之反應在約0℃至約30℃之溫度下進行。在一些實施例中，反應在約5℃至約25℃之溫度下進行。在其他實施例中，反應在約10℃至約20℃之溫度下進行。

在一些實施例中，步驟vi)中之強鋰鹼為正丁基鋰。

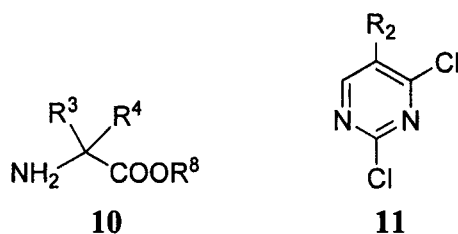
在一些實施例中，步驟vi)中之反應在約 -100°C 至約 -70°C 之溫度下進行。在其他實施例中，反應在約 -90°C 至約 -80°C 之溫度下進行。

在一些實施例中，上文步驟vii)中之有機溶劑為鹵化烴。鹵化烴之實例包括二氯甲烷或二氯乙烷。在一些實施例中，鹵化烴為二氯甲烷。

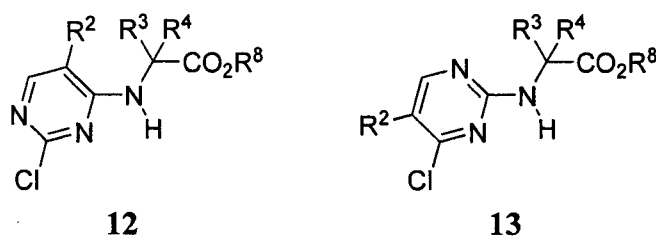
在一些實施例中，步驟vii)中之酯化反應在約 0°C 至約 60°C 之溫度下進行。在其他實施例中，步驟vii)中之酯化反應在約 10°C 至約 40°C 之溫度下進行。在其他實施例中，步驟vii)中之酯化反應在約 20°C 至約 30°C 之溫度下進行。

一些實施例進一步包含以下步驟：

viii) 使其中 R^8 為 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(例如第三丁基)之式10化合物與式11化合物

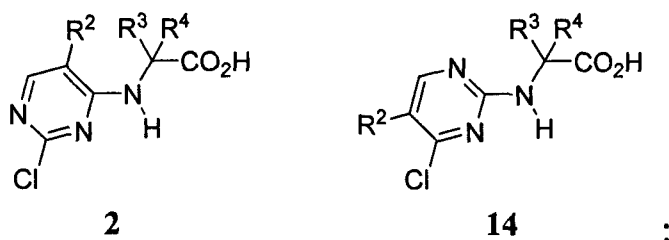


在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式12化合物及式13化合物之混合物：



一些實施例進一步包含以下步驟：

ixa) 在無機酸存在下將式12化合物及式13化合物脫去保護基，生成包含式2化合物及式14化合物之混合物：

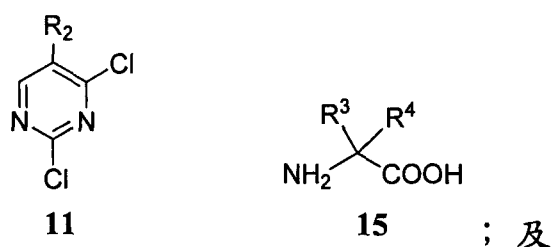


xa) 使包含式2化合物及式14化合物之混合物與HCl在有機溶劑存在下反應，生成式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽；及

xia) 使式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽之混合物再結晶，生成式2化合物之鹽酸鹽。

一些替代性實施例進一步包含以下步驟：

viiib) 使式11化合物與式15化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成式2化合物：



ixb) 使式2化合物與酸(例如HCl)反應，生成式2化合物之酸鹽(例如鹽酸鹽)。

在一些實施例中，步驟 viiib) 之鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸

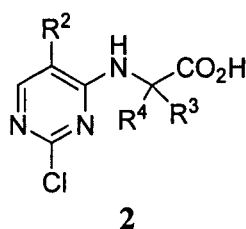
三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑包含水。

在一些實施例中，步驟viii b)之溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

在一些實施例中，步驟viii b)之反應在約70°C至約120°C之溫度下進行。在一些實施例中，步驟viii b)之反應在約80°C至約100°C之溫度下進行。

本發明亦提供一種製備式2化合物之鹽酸鹽之方法：



其中

R²為-H或-F；

R³為視情況經1至5個R⁵取代之-C₁₋₄脂族基；

R⁴為-C₁₋₂烷基；或

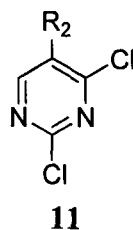
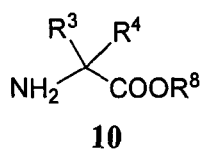
R³及R⁴結合在一起形成視情況經1至5個R⁵取代的3至7員碳環或雜環飽和環；

各R⁵獨立地選自：鹵素、-OCH₃、-OH、-NO₂、-NH₂、-SH、-SCH₃、-NHCH₃、-CN或未經取代之-C₁₋₂脂族基，或兩個R⁵基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

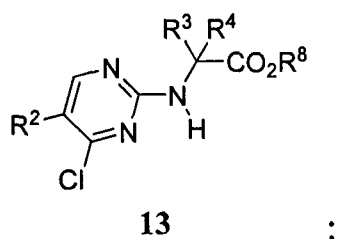
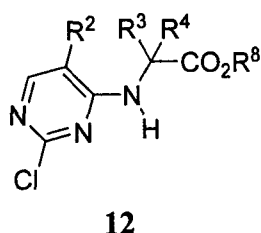
該方法包含：

viii a) 使其其中R⁸為-C₁₋₄烷基(例如第三丁基)之式10化合

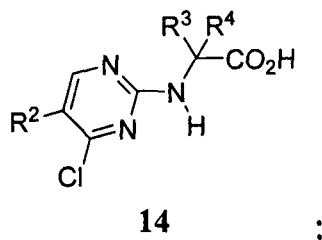
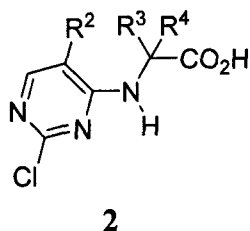
物與式11化合物



在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式12化合物及式13化合物之混合物：



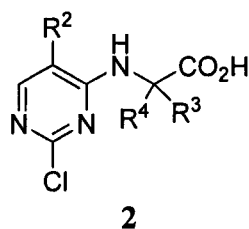
ixa) 在無機酸存在下將式12化合物及式13化合物脫去保護基，生成包含式2化合物及式14化合物之混合物：



xa) 使包含式2化合物及式14化合物之混合物與HCl在有機溶劑存在下反應，生成式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽；及

xia) 使式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽之混合物再結晶，生成式2化合物之鹽酸鹽。

本發明亦提供一種製備式2化合物之鹽酸鹽之方法：



其中

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1 至 5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為 $-C_{1-2}$ 烷基；或

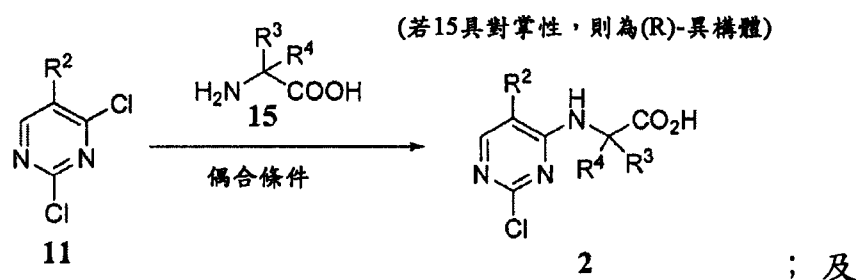
R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1 至 5 個 R^5 取代的 3 至 7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

該方法包含：

viii b) 使式 11 化合物與式 15 化合物在偶合條件下反應，生成式 2 化合物：



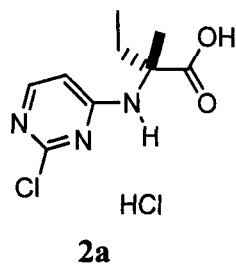
ix b) 使式 2 化合物與 HCl 反應，生成式 2 化合物之鹽酸鹽。

在一些實施例中，式 11 化合物與式 15 化合物在鹼及有機溶劑存在下反應。

在其他實施例中，鹼包含鹼土金屬之碳酸鹽或鹼土金屬之氫氧化物。舉例而言，鹼包含碳酸鉀。

在其他實施例中，溶劑包含醇(例如甲醇、乙醇、丙醇或其任何組合)。

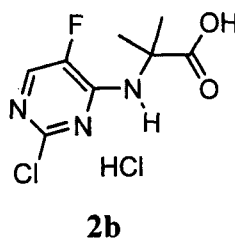
在一些實施例中，式2化合物之鹽酸鹽為式2a化合物：



式11化合物為2,4-二氯嘓啶(11a)，且

式15化合物為D-異纈胺酸(15a)。

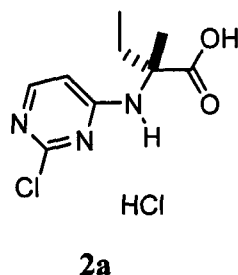
在一些實施例中，式2化合物之鹽酸鹽為式2b化合物：



式11化合物為2,4-二氯-5-氟嘓啶(11b)，且

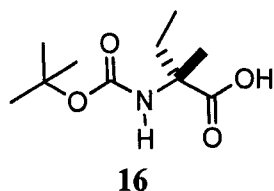
式15化合物為2-胺基-2-甲基丙酸(15b)。

本發明提供一種製備式2a化合物之方法：

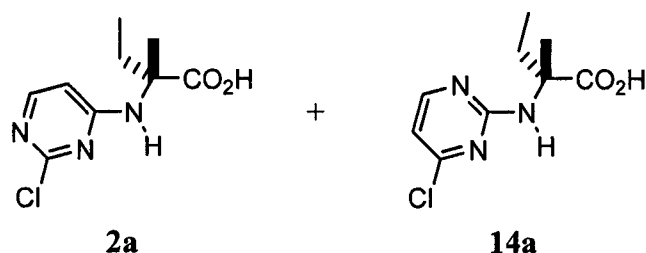


該方法包含以下步驟：

xii) 使式(16)化合物

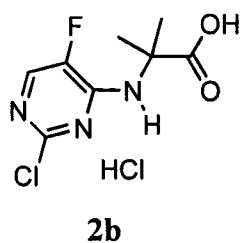


與2,4-二氯嘓啶(11a)在無機酸及有機溶劑存在下反應，生成包含式(2a)化合物及式(14a)化合物之混合物；及



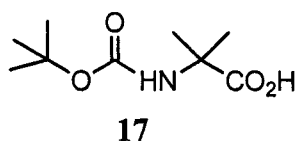
xiii) 使包含式(2a)化合物及式(14a)化合物之混合物自有機溶劑中再結晶，生成式(2a)化合物。

本發明提供一種製備式2b化合物之方法：

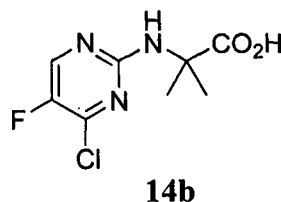
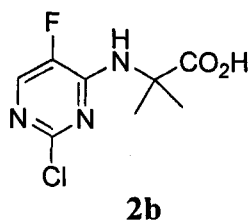


該方法包含以下步驟：

xii) 使式(17)化合物



與 5-氟-2,4-二氯嘓啶(11b)在無機酸及有機溶劑存在下反應，生成式(2b)化合物及式(14b)化合物；及



xiii) 使包含式(2b)化合物及式(14b)化合物之混合物自有機溶劑中再結晶，生成式(2b)化合物。

在一些實施例中，上文步驟xii)中之有機溶劑為二噁烷。

在一些實施例中，步驟xii)中之無機酸為鹽酸(HCl)。

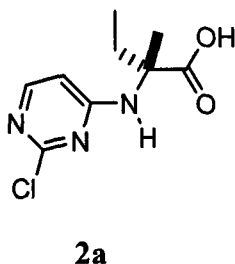
在一些實施例中，步驟xii)中之反應進行持續約6至約24小時之間。

在一些實施例中，步驟xiii)中之有機溶劑為乙酸乙酯與乙酸異丙酯之混合物。

在一些實施例中，式2、式2a及式2b化合物亦可為另一鹽形式而非鹽酸鹽，包括(但不限於)氫溴酸鹽或硫酸鹽。

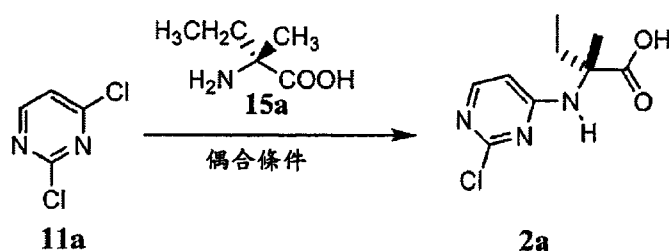
在其他實施例中，式2、式2a及式2b化合物亦可為游離羧酸形式而非鹽形式。

本發明提供一種製備式2a化合物之方法：



該方法包含：

使2,4-二氯嘓啶(11a)與D-異纈胺酸(15a)在偶合條件下反應，生成式(2a)化合物。

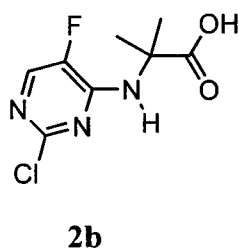


在一些實施例中，式11a化合物與式15a化合物在鹼及有機溶劑存在下反應。

在其他實施例中，鹼包含鹼土金屬之碳酸鹽或鹼土金屬之氫氧化物。舉例而言，鹼包含碳酸鉀。

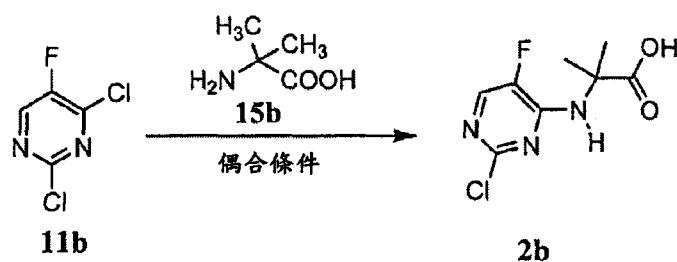
在其他實施例中，溶劑包含醇(例如甲醇、乙醇、丙醇或其任何組合)。

本發明提供一種製備式2b化合物之方法：



該方法包含：

使2,4-二氯-5-氟嘓啶(11b)與2-胺基-2-甲基丙酸(15b)在偶合條件下反應，生成式(2b)化合物。

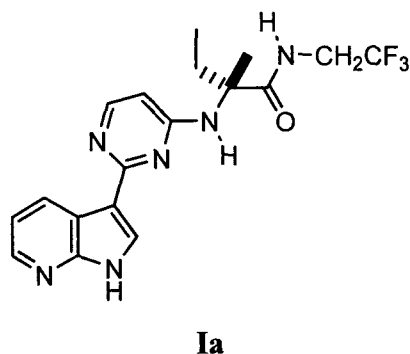


在一些實施例中，式11b化合物與式15b化合物在鹼及有機溶劑存在下反應。

在其他實施例中，鹼包含鹼土金屬之碳酸鹽或鹼土金屬之氫氧化物。舉例而言，鹼包含碳酸鉀。

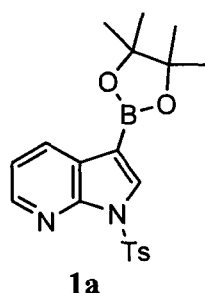
在其他實施例中，溶劑包含醇(例如甲醇、乙醇、丙醇或其任何組合)。

在以上方法之一些實施例中，式I化合物為：



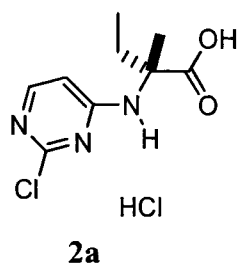
(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia)；

式1化合物為：



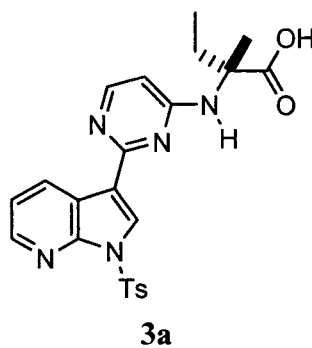
3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲 苯磺醯
基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)；

式2化合物之鹽酸鹽為：



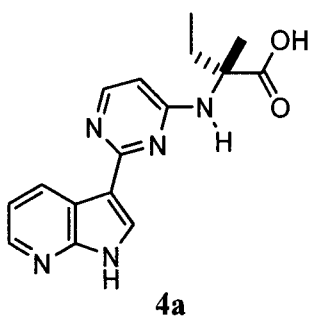
(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽(2a)；

式3化合物為：



(R)-2-甲基-2-(2-(1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-
3-基)嘧啶-4-基胺基)丁酸(3a)；

式4化合物為：

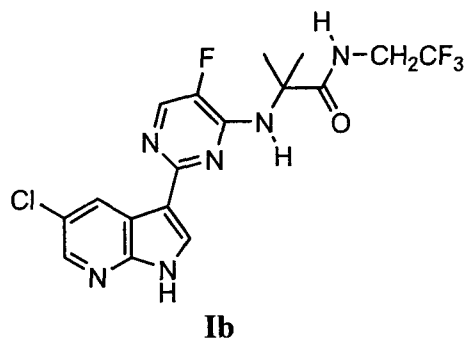


(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-

甲基丁酸(4a)；且 HNR^6R^7 為2,2,2-三氟乙胺($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)。

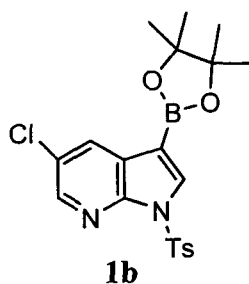
在一些實施例中，式11化合物為2,4-二氯嘓啶(11a)且式15化合物為D-異纈胺酸(15a)。

在以上方法之其他實施例中，式I為：



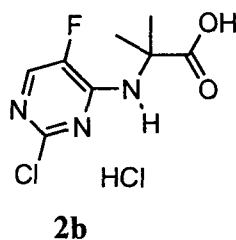
2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺(**Ib**)；

式1化合物為：



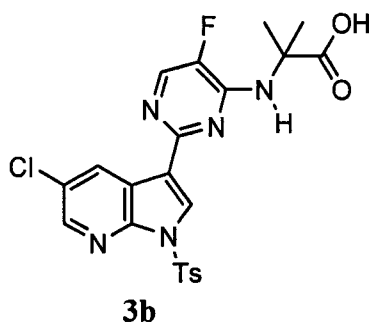
5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲基磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1b**)；

式2化合物之鹽酸鹽為：



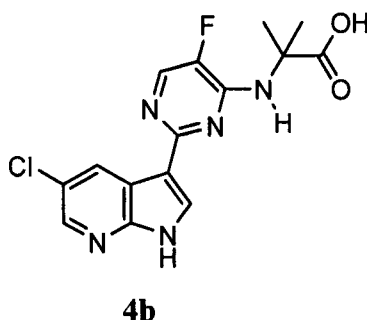
2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽(2b)；

式3化合物為：



2-(2-(5-氯-1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸(3b)；

式4化合物為：

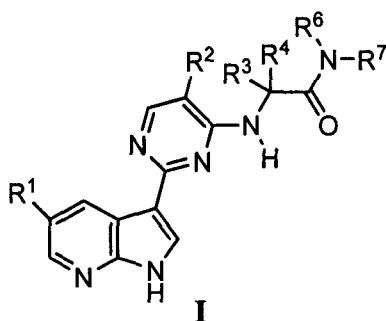


2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸(4b)；且 HNR^6R^7 為 2,2,2-三氟乙胺 ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)。

在一些實施例中，式11化合物為2,4-二氯-5-氟嘧啶(11b)且式15化合物為2-胺基-2-甲基丙酸(15b)。

在一些實施例中，本發明提供一種製造式I、Ia或Ib化合物之醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法進一步包含製造式I、Ia或Ib化合物之鹽之步驟。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法：



其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1 至 5 個 R^5 取代的 3 至 7 員碳環或雜環飽和環；

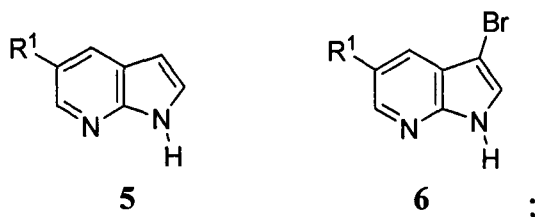
各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

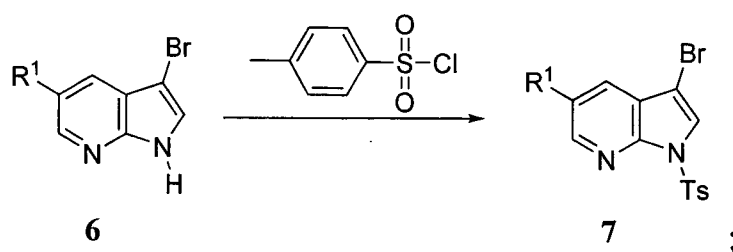
R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

該方法包含以下步驟：

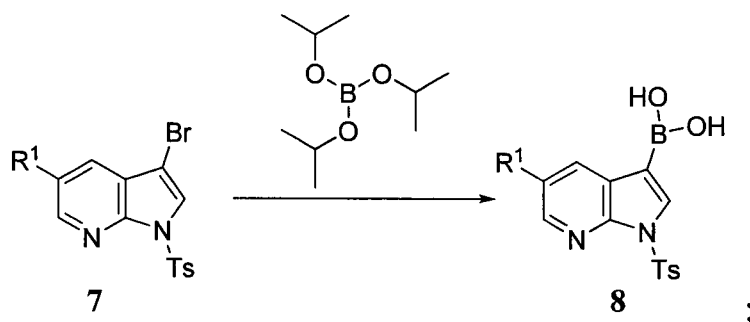
iva) 使式 5 化合物與溴 (Br_2) 在有機溶劑中反應，生成式 6 化合物：



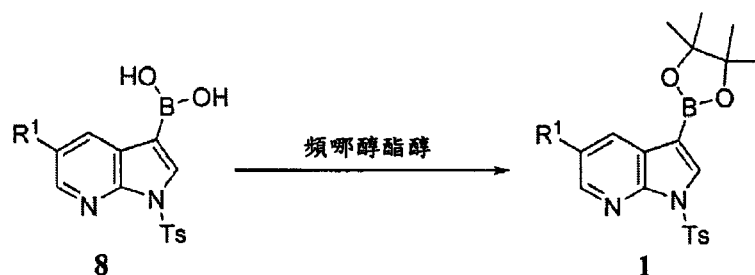
va) 使式6化合物於有機溶劑中與對甲苯磺酰氯反應，生成式7化合物：



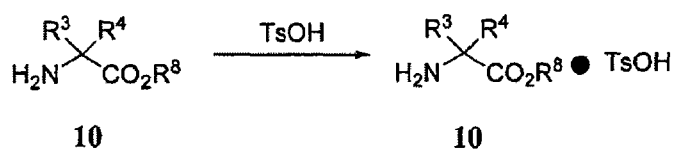
vi) 使式7化合物於有機溶劑中與硼酸三異丙酯在強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇在有機溶劑中酯化，生成式1化合物：

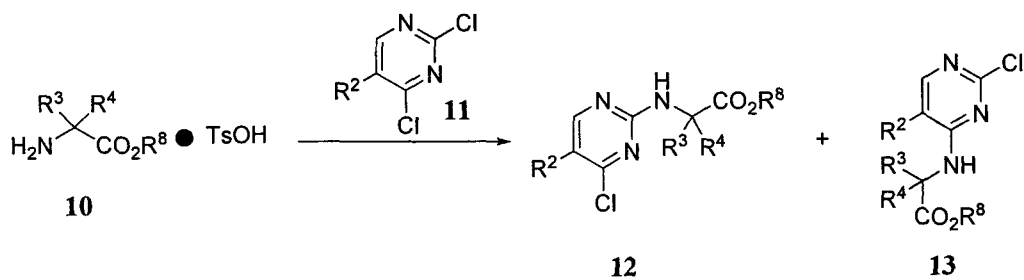


viiic) 使其中R⁸為C₁₋₄烷基之式10化合物與無機鹼反應，生成式10化合物之鹽：

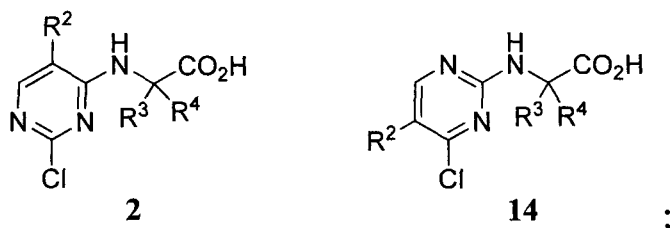


(若10具對掌性，則為(R)-異構體)；

ixc) 使式10化合物之鹽與式11化合物在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成式12及13化合物之混合物：

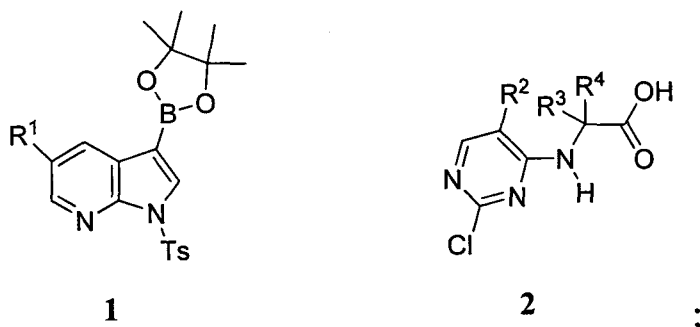


ixa) 於有機溶劑中用無機酸將式12化合物及式13化合物脫去保護基，生成包含化合物2及14之混合物：

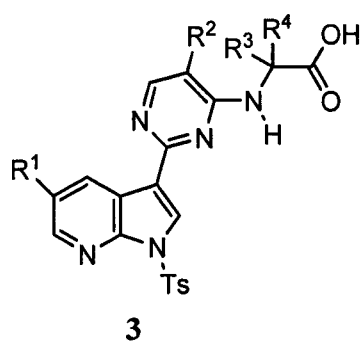


xia) 使包含式2及14化合物之混合物自有機溶劑中再結晶，生成式2化合物；

i) 使式1化合物與式2化合物之鹽酸鹽

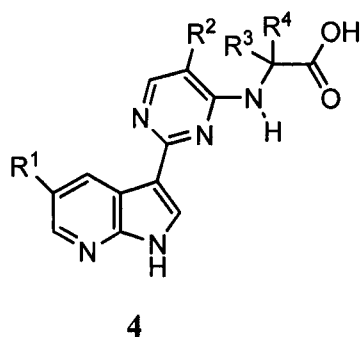


在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，
生成式3化合物



;

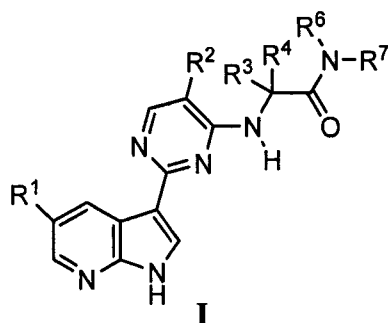
ii) 在鹼性條件下將式3化合物脫去保護基，生成式4化合物



; 及

iii) 使式4化合物與HNR⁶R⁷在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式I化合物。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法：



,

其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1 至 5 個 R^5 取代的 3 至 7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

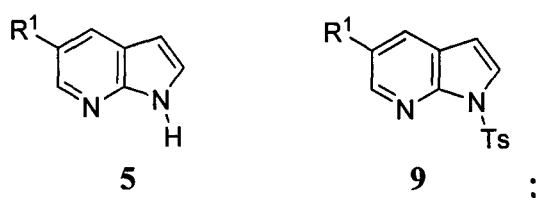
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

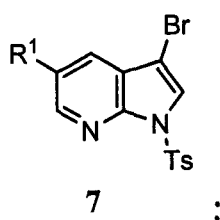
R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

該方法包含以下步驟：

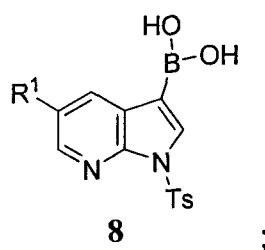
ivb) 使式 5 化合物與對甲苯磺醯氯在有機溶劑存在下反應，生成式 9 化合物：



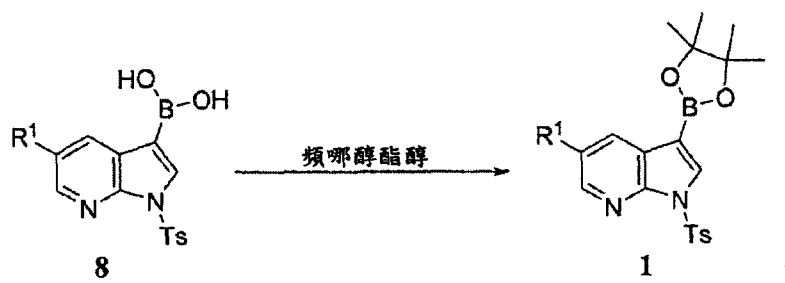
vb) 使式 9 化合物與 N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式 7 化合物：



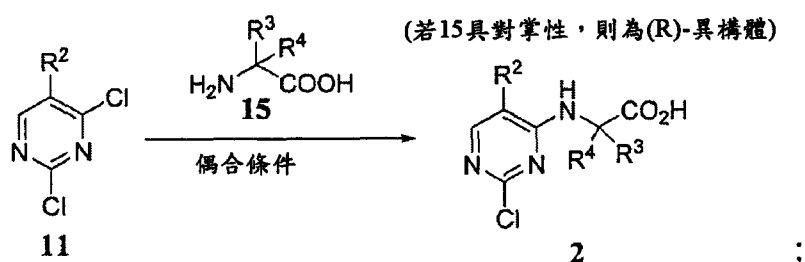
vi) 使式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物：



viii b) 使式11化合物與式15化合物在偶合條件下反應，生成式2化合物：



ixb) 使式2化合物與HCl反應，生成式2化合物之鹽酸鹽；

i) 使式1化合物與式2化合物之鹽酸鹽

3

4 ; 及

在一些實施例中，步驟 i) 中之有機溶劑為非質子性溶劑。

在其他實施例中，步驟 i) 之非質子性溶劑為乙腈、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、丙酮或甲基第三丁基醚。

在一些實施例中，步驟 i) 中之有機溶劑為質子性溶劑。

在其他實施例中，步驟 i) 之質子性溶劑為乙醇、甲醇或異丙醇。

在一些實施例中，步驟 i) 中之鹼為無機鹼。

在其他實施例中，步驟 i) 之無機鹼為磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉或磷酸氫二鈉。

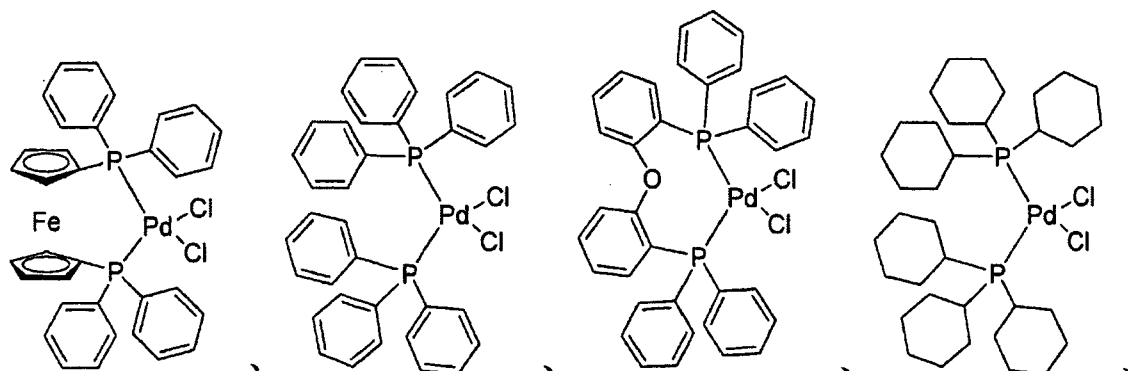
在其他實施例中，步驟 i) 之無機鹼為鹼金屬氫氧化物，諸如 NaOH、KOH 或其任何組合。

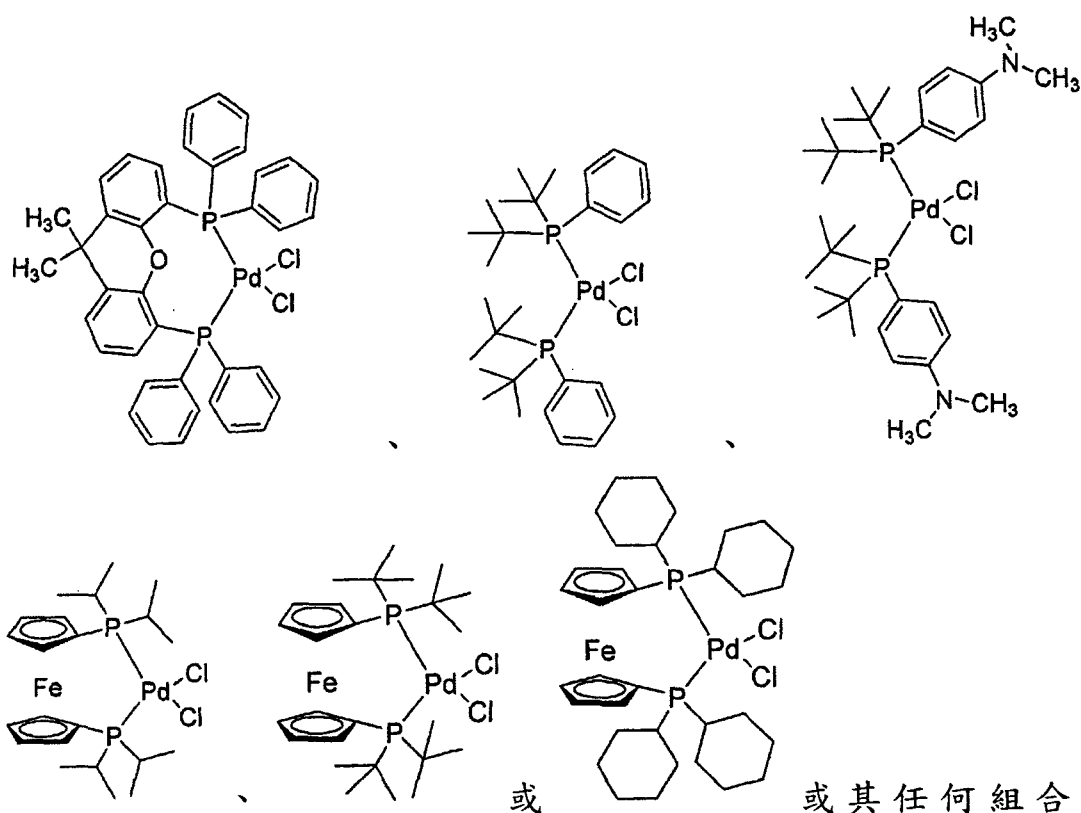
在一些實施例中，步驟 i) 中之過渡金屬催化劑為基於鈀之催化劑。

在其他實施例中，基於鈀之催化劑為乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)。

在其他實施例中，基於鈀之催化劑為乙酸鈀(II)。

在一些實施例中，鈀催化劑係選自：





在一些實施例中，步驟i)之反應在膦配體存在下進行。

在其他實施例中，膦配體為三芳基膦配體或三烷基膦配體。

在其他實施例中，三芳基膦配體為三苯基膦。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約 $^{\circ}\text{C}$ 至約 110°C 之間的溫度下進行。

在其他實施例中，步驟i)之反應在約 60°C 至約 95°C 之間的溫度下進行。

在其他實施例中，步驟i)之反應在約 70°C 至約 80°C 之間的溫度下進行。

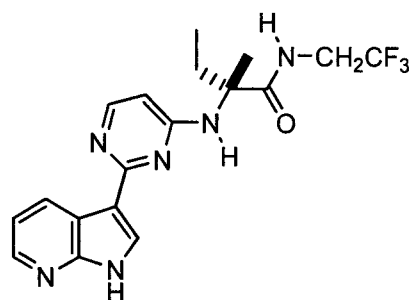
在一些實施例中，步驟i)在攪動下進行。舉例而言，反應在含有可攪動反應混合物之攪拌棒之容器中進行。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約17小時內發生。

在一些實施例中，反應在約5小時內完成約86%。

在其他實施例中，反應在約17小時內完成約99%。

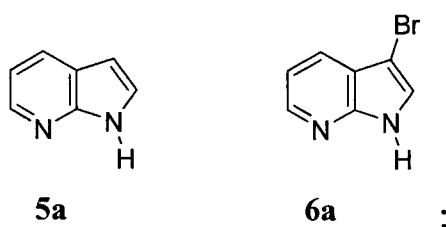
本發明提供一種製備式 **Ia** 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺之方法：



Ia ;

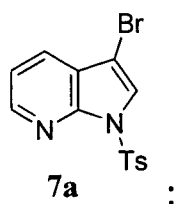
該方法包含以下步驟：

iva) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**5a**) 與 溴 (Br_2) 在有機溶劑存在下反應，生成 3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6a**)



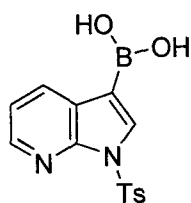
5a **6a** ;

va) 使 3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**6a**) 於有機溶劑中與對甲苯磺醯氯反應，生成 3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**7a**)



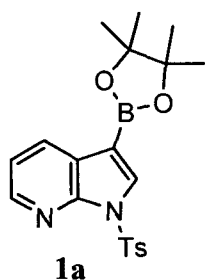
7a ;

vi) 使 3-溴-1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (7a) 與 硼酸三異丙酯在強鋰鹼存在下於有機溶劑中反應，生成 1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶-3-基 硼酸 (8a)



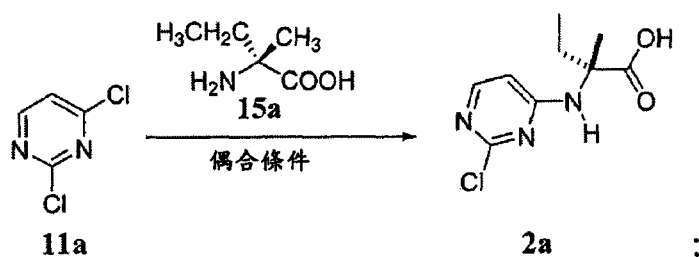
8a ;

vii) 使 1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶-3-基 硼酸 (8a) 與 頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成 3-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二氧雜硼 唛-2-基)-1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (1a) :



1a ;

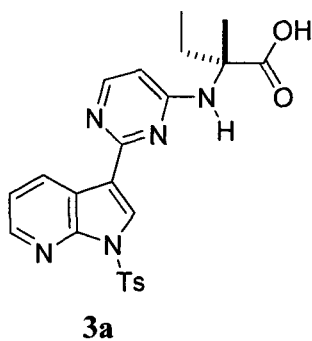
viii) 使 2,4-二氯嘓啶 (11a) 與 D-異 纈 胺 酸 (15a) 之 鹽 酸 鹽 在偶合條件下反應，生成式 2a 化合物



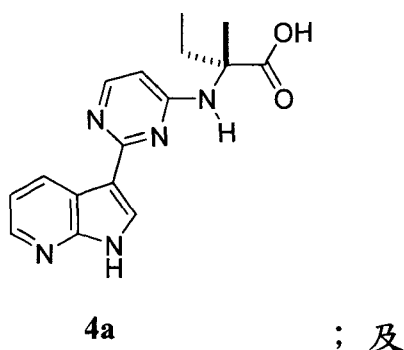
ix) 使式 2a 化合物與 HCl 反應，生成式 2a 化合物之鹽酸

鹽；

i) 使式**1a**化合物與式**2a**化合物在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式**3a**化合物

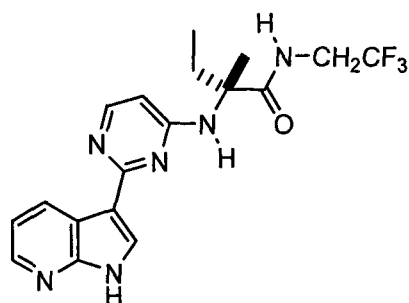


ii) 在鹼性條件下將式**3a**化合物脫去保護基，生成式**4a**化合物



iii) 使式**4a**化合物與2,2,2-三氟乙胺在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式**Ia**化合物。

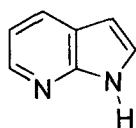
本發明提供一種製備式**Ia**之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁鹽胺之方法：



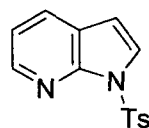
Ia :

該方法包含以下步驟：

ivb)使1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5a**)與對甲苯磺醯氯在有機溶劑存在下反應，生成1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**9a**)

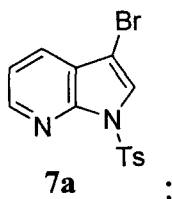


5a



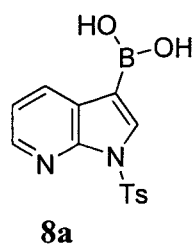
9a ;

vb) 使 1-甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 (9a) 於 有 機 溶 劑 中 與 N-溴 代 丁 二 醯 亞 胺 反 應 ， 生 成 3-溴 -1-甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 (7a)

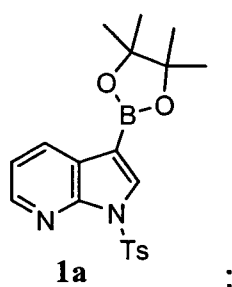


7a :

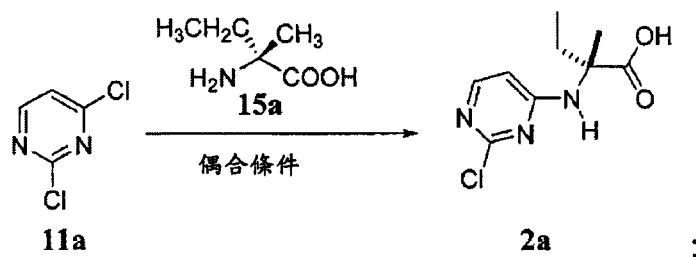
vi) 使3-溴-1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)與硼酸三異丙酯在強鋰鹼存在下於有機溶劑中反應，生成1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸(8a)



vii) 使 1-甲 苯 磺 酰 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -3-基 酮 酸 (**8a**) 與 頻 哪 醇 酯 醇 於 有 機 溶 劑 中 酯 化， 生 成 3-(4,4,5,5-四 甲 基 -1,3,2-二 氧 雜 硼 啉 -2-基) -1-甲 苯 磺 酰 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 (**1a**)：

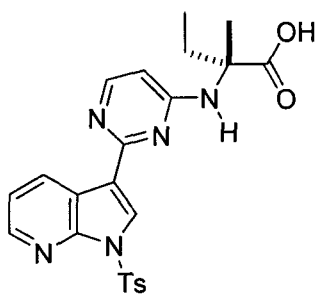


viii) 使 2,4-二 氯 嘓 啶 (**11a**) 與 D-異 纈 胺 酸 (**15a**) 之 鹽 酸 鹽 在 偶 合 條 件 下 反 應， 生 成 式 **2a** 化 合 物



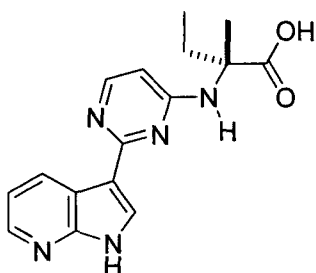
ix) 使 式 **2a** 化 合 物 與 HCl 反 應， 生 成 式 **2a** 化 合 物 之 鹽 酸 鹽；

i) 使 式 **1a** 化 合 物 與 式 **2a** 化 合 物 在 水、有 機 溶 劑、無 機 鹼 及 過 渡 金 屬 催 化 劑 存 在 下 反 應， 生 成 式 **3a** 化 合 物

**3a**

;

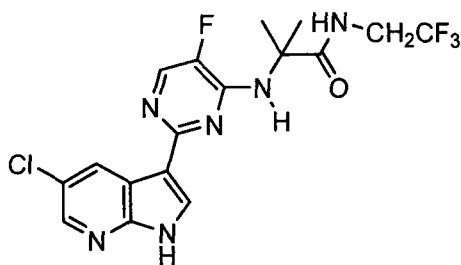
ii) 在鹼性條件下將式 **3a** 化合物脫去保護基，生成式 **4a** 化合物

**4a**

; 及

iii) 使式 **4a** 化合物與 2,2,2-三氟乙胺在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式 **Ia** 化合物。

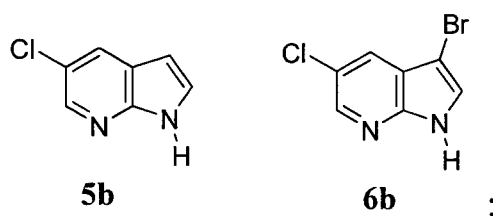
本發明提供一種製備式 **Ib** 之 (2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺) 之方法：

**Ib**

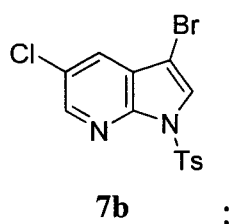
;

該方法包含以下步驟：

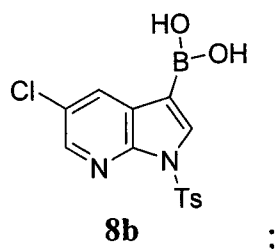
iva) 使 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5b**)與溴(Br_2)於有機溶劑中反應，生成 5-氯-3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**6b**)



va) 使 5-氯-3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**6b**)於有機溶劑中與對甲苯磺醯氯反應，生成 5-氯-3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**7b**)

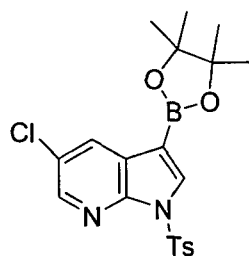


vi) 使 5-氯-3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**7b**)與硼酸三異丙酯在強鹼存在下於有機溶劑中反應，生成 5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(**8b**)



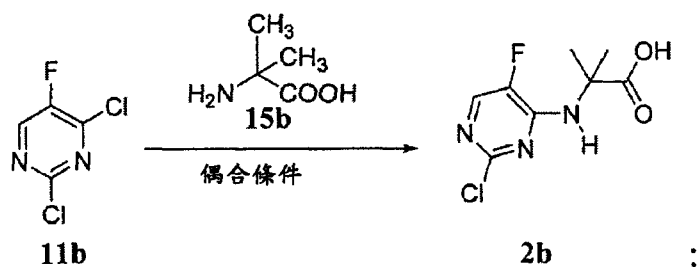
vii) 使 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(**8b**)與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成 5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶(**1b**)：



1b ;

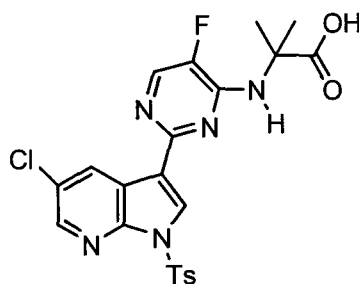
viii**b**) 使2,4-二氯-5-氟嘧啶(**11b**)與2-氨基-2-甲基丙酸(**15b**)在偶合條件下反應，生成(**2b**)



2b ;

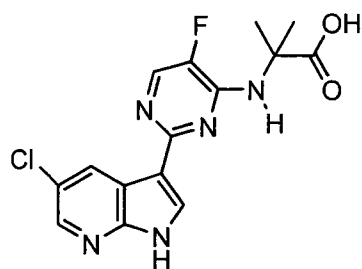
ix**b**) 使式**2b**化合物與HCl反應，生成式**2b**化合物之鹽酸鹽；

i) 使式(**2b**)化合物與式(**1b**)化合物在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式**3b**化合物



3b ;

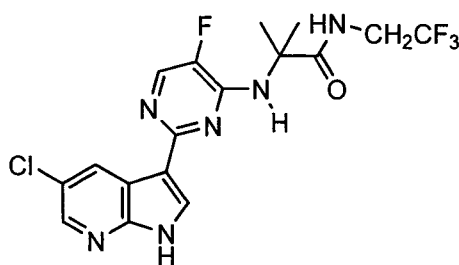
ii) 在鹼性條件下將式**3b**化合物脫去保護基，生成式**4b**化合物

**4b**

； 及

iii) 使式**4b**化合物與 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式**Ib**化合物。

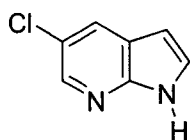
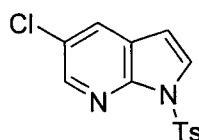
本發明提供一種製備式**Ib**之(2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺之方法：

**Ib**

；

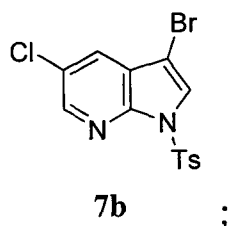
該方法包含以下步驟：

ivb) 使5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5b**)與對甲苯磺醯氯於有機溶劑中反應，生成5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**9b**)

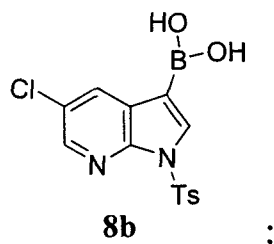
**5b****9b**

；

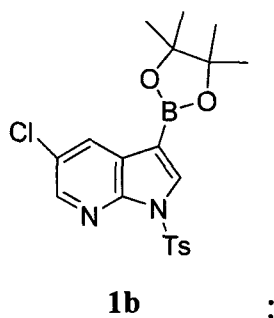
vb) 使 5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9b)於有機溶劑中與 N-溴代丁二醯亞胺反應，生成 5-氯-3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7b)



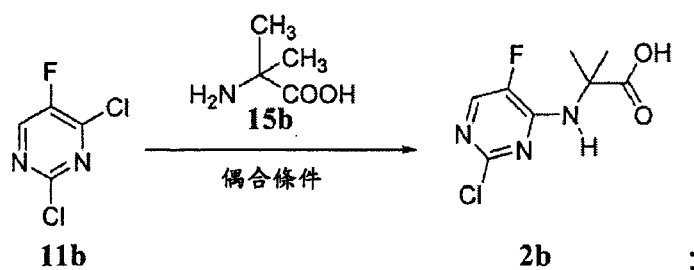
vi) 使 5-氯-3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7b)與硼酸三異丙酯在強鋰鹼存在下於有機溶劑中反應，生成 5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8b)



vii) 使 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8b)與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成 5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1b)：

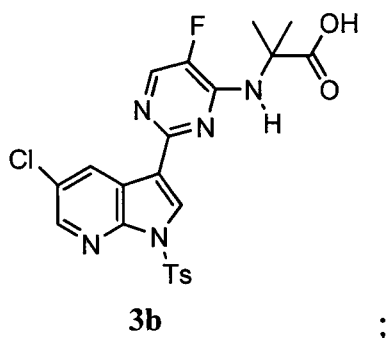


viii b) 使 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (11b) 與 2-氨基-2-甲基丙酸 (15b) 在偶合條件下反應，生成 (2b)

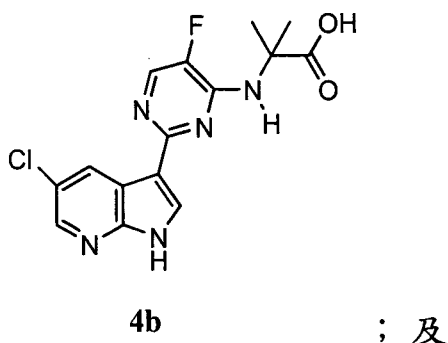


ix b) 使式 2b 化合物與 HCl 反應，生成式 2b 化合物之鹽酸鹽；

i) 使式 (2b) 化合物與式 (1b) 化合物在水、有機溶劑、無機鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式 3b 化合物

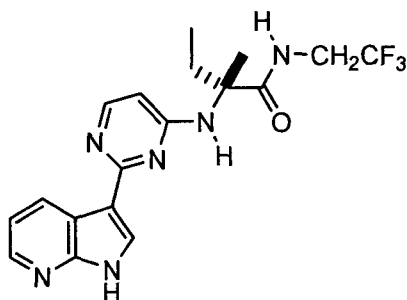


ii) 在鹼性條件下將式 3b 化合物脫去保護基，生成式 4b 化合物



iii) 使式**4b**化合物與 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成式**Ib**化合物。

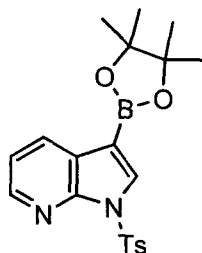
在以上方法之一些實施例中，式**I**化合物為：



Ia

(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(**Ia**)；

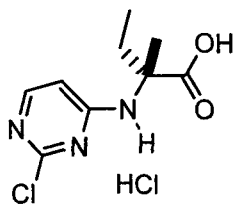
式**1**為：



1a

3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1a**)；

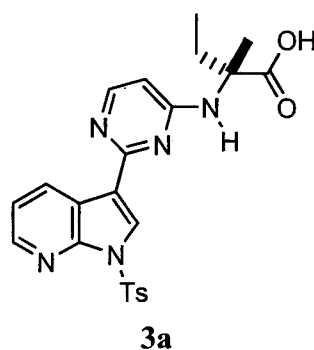
式**2**之鹽酸鹽為：



2a

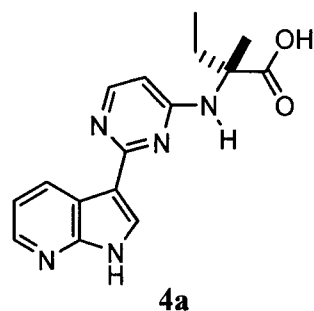
(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (**2a**) ;

式 3 為 :



(R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)丁酸 (**3a**) ;

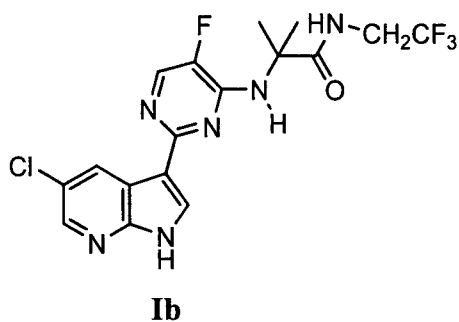
式 4 為 :



(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**4a**) ; 且

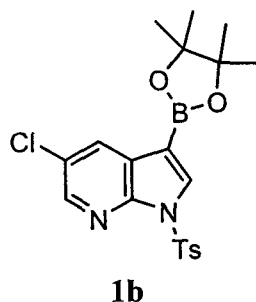
HNR^6R^7 為 2,2,2-三氟乙胺 ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$) 。

在以上方法之其他實施例中，式 I 化合物為：



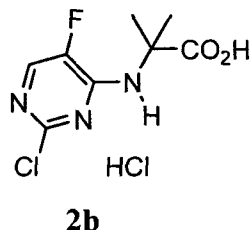
2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺 (**1b**) ;

式 1 為 :



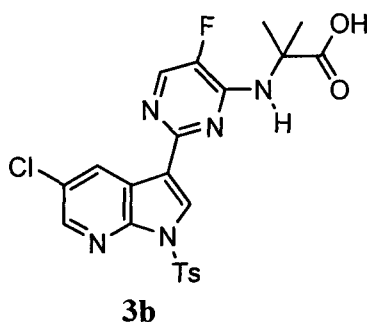
5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (**1b**) ;

式 2 之鹽酸鹽為 :



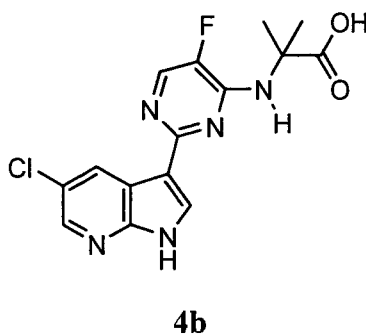
2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸鹽酸鹽 (**2b**) ;

式 3 為 :



2-(2-(5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸 (**3b**) ;

式 4 為：



2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟咪啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸(4b)；且

HNR^6R^7 為 2,2,2-三氟乙胺 ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)。

在一些實施例中，步驟 i) 中之有機溶劑為非質子性溶劑。

在其他實施例中，非質子性溶劑為乙腈、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、丙酮或甲基第三丁基醚。

在其他實施例中，非質子性溶劑為乙腈。

在一些實施例中，步驟 i) 中之有機溶劑為質子性溶劑。

在其他實施例中，質子性溶劑為乙醇、甲醇或異丙醇。

在其他實施例中，質子性溶劑為乙醇或異丙醇。

在一些實施例中，步驟 i) 中之鹼為無機鹼。

在其他實施例中，無機鹼為磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉或磷酸氫二鈉。

在其他實施例中，無機鹼為磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鈉或磷酸氫二鈉。

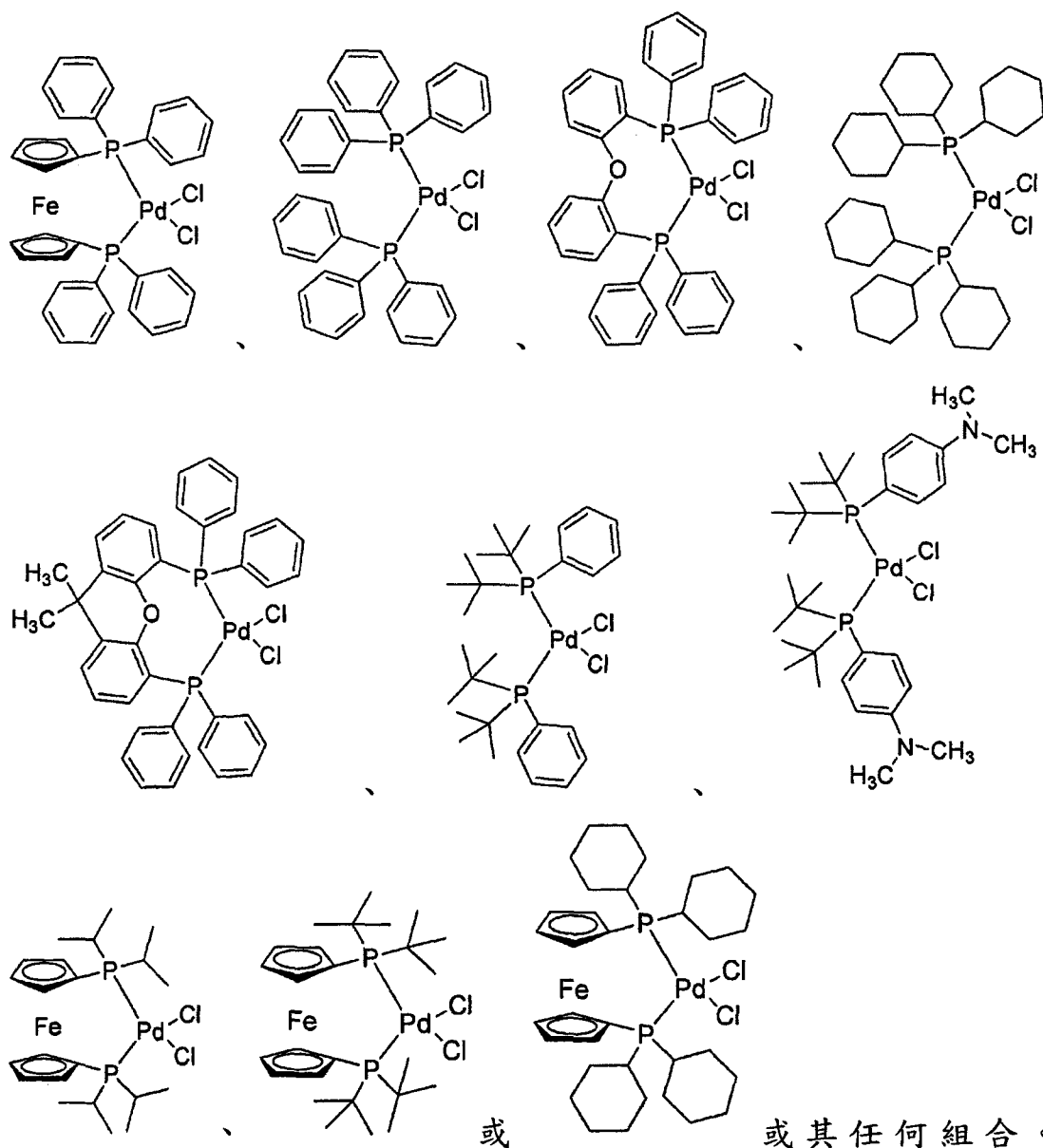
在其他實施例中，無機鹼為磷酸三鉀。

在一些實施例中，步驟i)中之過渡金屬催化劑為基於鈀之催化劑。

在其他實施例中，基於鈹之催化劑為乙酸鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)或參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)。

在其他實施例中，基於鈀之催化劑為乙酸鈀(II)。

在一些實施例中，鈀催化劑係選自：



在一些實施例中，步驟i)之反應在膦配體存在下進行。

在其他實施例中，膦配體為三芳基膦配體或三烷基膦配體。

在其他實施例中，膦配體三芳基膦配體為三苯基膦。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約50°C至約110°C之間進行。

在其他實施例中，步驟i)之反應在約60°C至約95°C之間進行。

在其他實施例中，步驟i)之反應在約70°C至約80°C之間進行。

在一些實施例中，步驟i)在攪動下執行。

在一些實施例中，步驟i)之反應在約17小時內發生。

在一些實施例中，反應在約5小時內完成約86%。

在其他實施例中，反應在約17小時內完成約99%。

在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼存在於步驟iii)中。

在其他實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼係選自氫氧化鈉或氫氧化鉀。

在其他實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼為氫氧化鉀。

在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼為約2 N至約4 N。

在其他實施例中，鹼金屬氫氧化物鹼為約4 N。

在一些實施例中，氫氧化鉀之濃度為約2 N至約4 N。

在其他實施例中，氫氧化鉀之濃度為約4 N。

在一些實施例中，步驟iii)中之脫去保護基反應在約

60°C至約110°C之間進行。在其他實施例中，脫去保護基反應在約65°C至約95°C之間進行。

在其他實施例中，脫去保護基反應在約70°C至約80°C之間進行。

在其他實施例中，步驟iii)之偶合劑為丙基膦酸酐。

在一些實施例中，步驟iii)之有機溶劑為鹵化烴或經烷基取代之THF(例如2-MeTHF)。

在其他實施例中，鹵化烴為二氯甲烷或二氯乙烷。

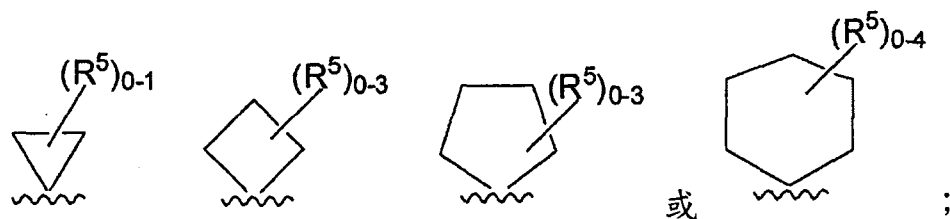
在一些實施例中，步驟i)包括在反應已進行約5小時之後添加催化劑及式1化合物之額外步驟。

在一些實施例中，步驟i)包括在偶合反應完成約86%之後添加催化劑及式1化合物之額外步驟。

在一些實施例中，式2、式2a及式2b化合物亦可為另一鹽形式而非鹽酸鹽，包括(但不限於)氫溴酸鹽或硫酸鹽。

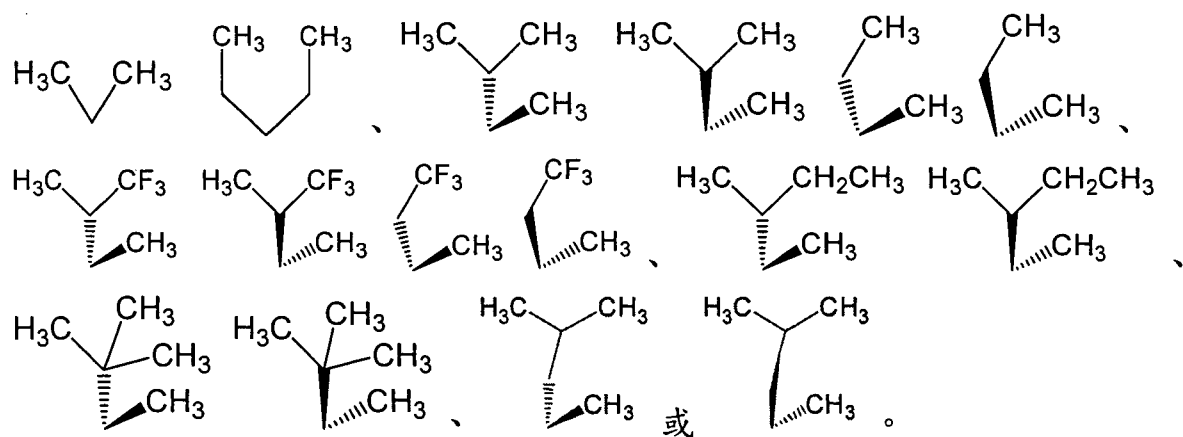
在其他實施例中，式2、式2a及式2b化合物亦可為游離羧酸形式而非鹽形式。

在其他實施例中，在任何式I、2、3或4化合物中， R^3 及 R^4 結合在一起形成選自以下之環：

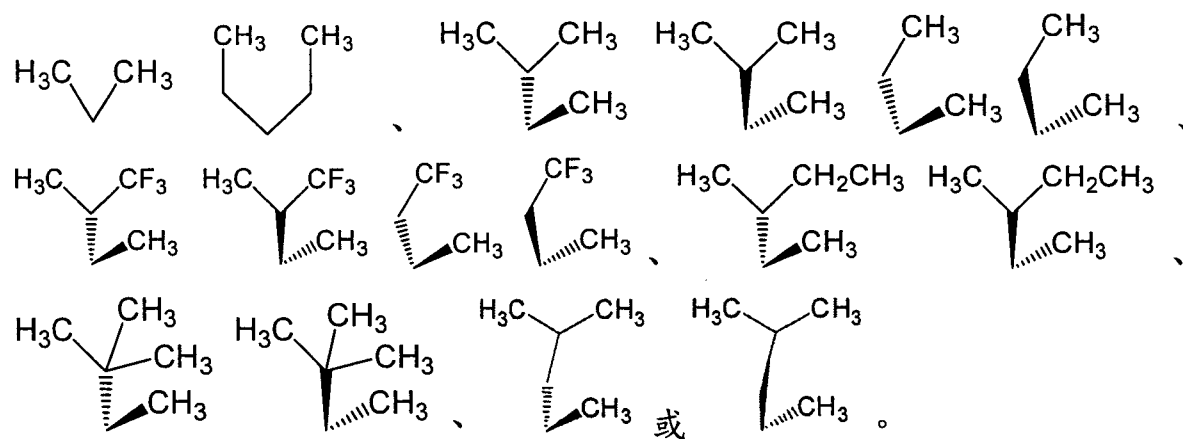


其中該環中之一或多個碳原子視情況且獨立地經N、O或S置換。

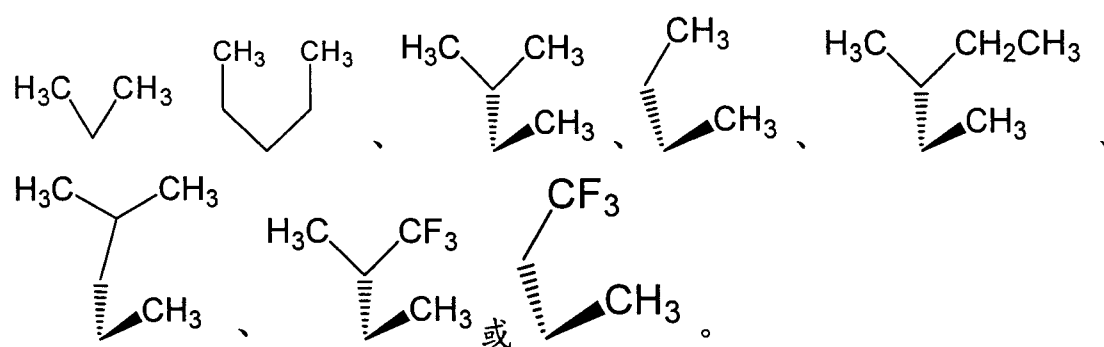
在另一實施例中，在任何式 I、2、3 或 4 化合物中， R^3 及 R^4 為：



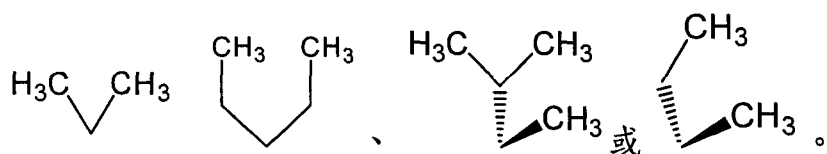
在另一實施例中， R^3 及 R^4 為：



在另一實施例中， R^3 及 R^4 為：



在另一實施例中， R^3 及 R^4 為：



III. 方法及中間物

以下定義描述本文所用之術語及縮寫：

Ac	乙醯基
Bu	丁基
Et	乙基
Ph	苯基
Me	甲基
THF	四氫呋喃
DCM	二氯甲烷
CH_2Cl_2	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯
CH_3CN	乙腈
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁基醚
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
HOAc	乙酸
TFA	三氟乙酸

Et ₃ N	三 乙 胺
DIPEA	二 異 丙 基 乙 胺
DIEA	二 異 丙 基 乙 胺
K ₂ CO ₃	碳 酸 二 鉀
Na ₂ CO ₃	碳 酸 二 鈉
NaOH	氫 氧 化 鈉
K ₃ PO ₄	磷 酸 三 鉀
HPLC	高 效 液 相 層 析
Hr 或 h	小 時
atm	大 氣 壓
rt 或 RT	室 溫
HCl	鹽 酸
HBr	氫 溴 酸
H ₂ O	水
NaOAc	乙 酸 鈉
H ₂ SO ₄	硫 酸
N ₂	氮 氣
H ₂	氫 氣
Br ₂	溴
n-BuLi	正 丁 基 鋰
Pd(OAc) ₂	乙 酸 鈹 (II)
PPh ₃	三 苯 基 膦
rpm	轉 / 分 鐘
Equiv.	當 量

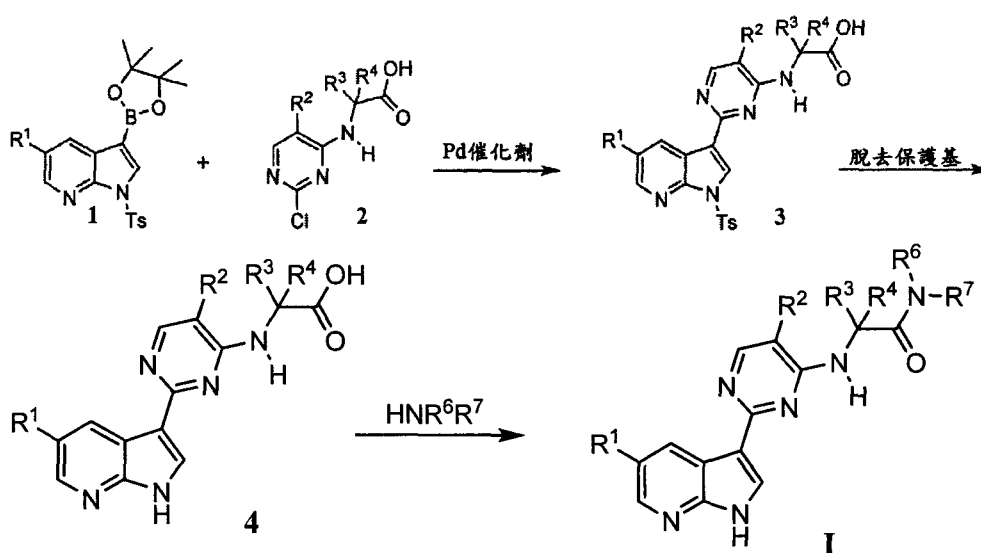
Ts 甲苯磺醯基

IPA 異丙醇

如本文所用，其他縮寫、符號及慣例與當代科學文獻中所用者一致。參見例如 Janet S. Dodd 編，*The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*，第 2 版，Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

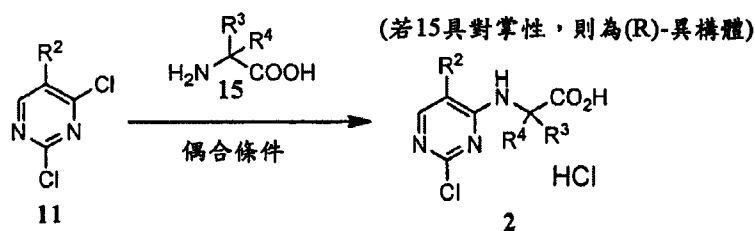
在一個實施例中，本發明提供用於如在流程 I 中所概述製備式 I 化合物之方法及中間物。

流程 I：



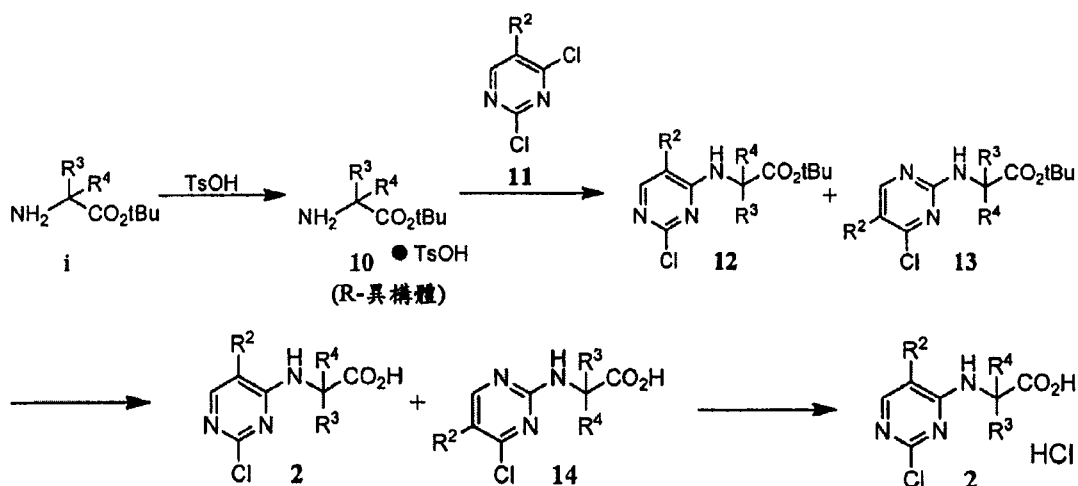
在流程 I 中，式 1 化合物與式 2 化合物經由鈀催化之交叉偶合反應而偶合，生成式 3 化合物。式 3 化合物經脫去保護基(例如經由用鹼處理)生成式 4 化合物。式 4 化合物隨後與具有式 HNR⁶R⁷ 之胺在偶合試劑存在下偶合，生成式 I 化合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶ 及 R⁷ 於本文定義。

流程 Ia :



在流程 Ia 中，式 11 化合物與式 15 化合物在偶合條件下反應，生成式 2 化合物之鹽酸鹽。在流程 Ia 中，基團 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文所定義。

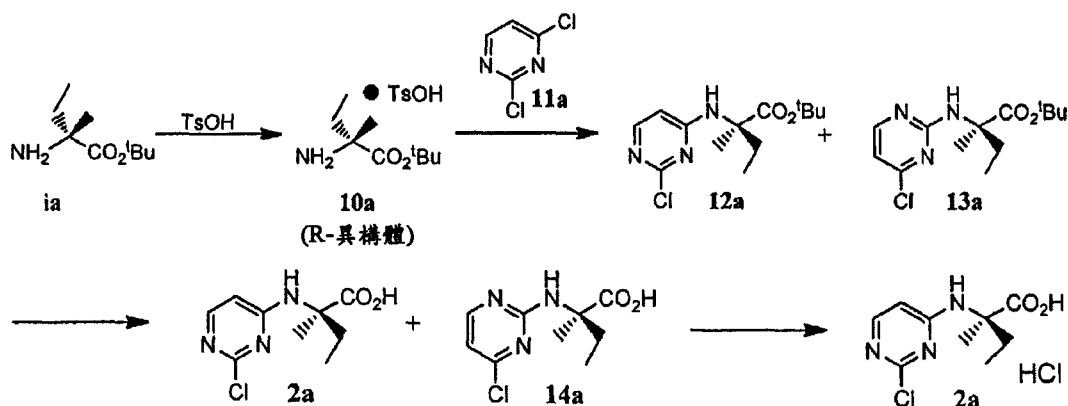
流程 Ib :



在流程 Ib 中，藉由將式 i 化合物於有機溶劑(例如乙酸乙酯)中與無機鹼(例如鹼金屬鹼，諸如但不限於 NaOH)之溶液混合，製備式 10 化合物之甲苯磺酸鹽。藉由使式 10 化合物與有機鹼(例如二異丙基乙胺(DIEA))在適合溫度(例如約 80°C 與約 110°C 之間)下於有機溶劑(例如異丙醇)中反應持續適合時期(例如持續約 30 與約 80 小時之間)來製備式 12 化合物及式 13 化合物之混合物。藉由添加無機酸(例如 HCl)至式 12 化合物及式 13 化合物之混合物中，調節溶液之 pH 值

至適合值(例如3)，隨後添加於有機溶劑(例如乙酸乙酯)中之其他無機酸(例如HCl)來製備式2化合物及式14化合物之鹽酸鹽。藉由使式2化合物及式14化合物之混合物自有機溶劑(例如乙酸乙酯及異丙醇之混合物)中再結晶來純化式2化合物。在流程Ib中，基團 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文所定義。

流程 Ic：

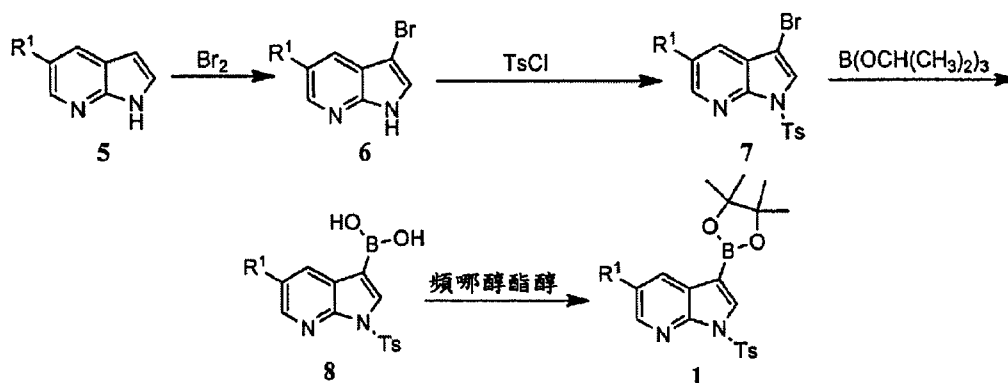


在流程Ic中，藉由將式1a化合物(Nagase & Company, Ltd.，根據US2007/161624中概述之方法製造)於有機溶劑(例如乙酸乙酯)中與無機鹼(例如鹼金屬鹼，諸如NaOH)之溶液混合來製備式10a化合物。藉由使式10a化合物與式11a化合物在適合溫度(例如約95°C)下在有機鹼(例如二異丙基乙胺(DIEA))存在下於有機溶劑(例如異丙醇)中反應持續適合時期(例如持續約40小時)來製備(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(12a)及(R)-2-(4-氯嘓啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(13a)之混合物。藉由添加無機酸(例如HCl)至(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(12a)及(R)-2-(4-氯嘓啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁

酯(13a)之混合物中，調節溶液之pH值至適合值(例如pH 3)，隨後添加於適合有機溶劑(例如乙酸乙酯)中之其他無機酸(例如HCl)來製備(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a)及(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸(14a)。藉由使(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a)及(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基胺基)-2-甲基丁酸(14a)之混合物自有機溶劑(例如乙酸乙酯及異丙醇之混合物)中再結晶來純化(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a)。

在另一實施例中，本發明提供如下文在流程II中所概述製備式1化合物之方法及中間物。

流程II：



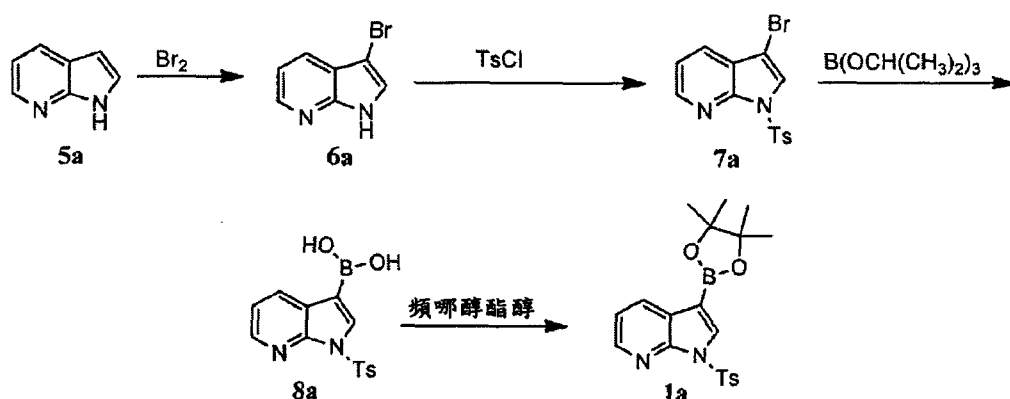
在流程II中，藉由在適合溫度(例如約 0°C 至約 10°C)下添加式5化合物於溶劑(例如DMF)中之混合物至 Br_2 於溶劑(例如DMF)中之混合物中來製備式6化合物。藉由將式6化合物於非質子性溶劑(例如THF)中與NaH混合同時冷卻至適合溫度(例如約 10°C 至約 20°C)，隨後添加4-甲基苯磺醯氯(TsCl)同時維持溫度在例如約 10°C 至約 20°C 下來製備式7化合物。隨後按照流程II藉由將硼酸三異丙酯、式7化合物及

強鋰鹼(例如正丁基鋰($n\text{-BuLi}$))在適合溫度(例如約 -90 至約 -80°C)下於有機溶劑(例如THF)中混合來製備式8化合物。藉由在適合溫度(例如約 20 至約 30°C)下添加頻哪醇酯醇至於有機溶劑(例如二氯甲烷)中之式8化合物中來製備式1化合物。在流程II中，基團 R^1 如本文所定義。

在流程II之一個實施例中，式1化合物可在市面上購得。

在另一實施例中，本發明提供如下在流程IIa中所述製備式1a化合物之方法及中間物。

流程IIa：

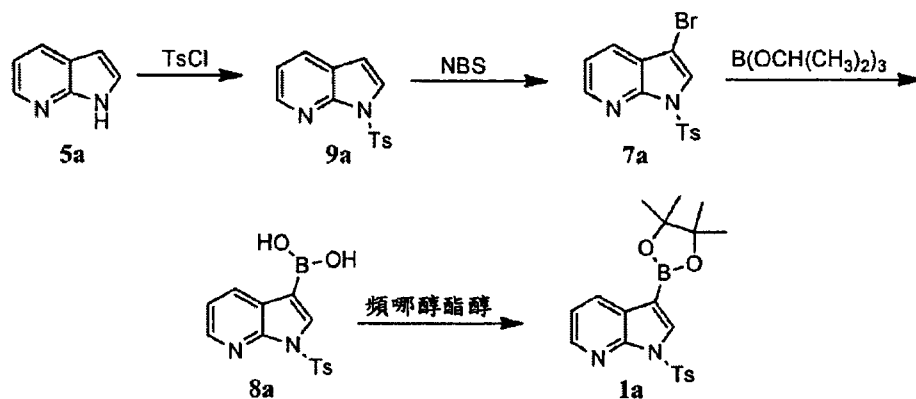


在流程IIa中，藉由在適合溫度(例如約 0°C 至約 10°C)下添加市售1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5a)於溶劑(例如DMF)中之混合物至 Br_2 於溶劑(例如DMF)中之混合物中來製備3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6a)。藉由將3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6a)於非質子性溶劑(例如THF)中與 NaH 混合同時冷卻至適合溫度(例如約 10°C 至約 20°C)，隨後添加4-甲基苯磺醯氯同時維持溫度在適合溫度(例如約 10°C 至約 20°C)下來製備3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)。隨後

根據流程 IIa，藉由將硼酸三異丙酯、3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)及正丁基鋰(n-BuLi)在適合溫度(例如約-90至約-80℃)下於有機溶劑(例如 THF)中混合來製備1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)。藉由在適合溫度(例如約20℃至約30℃)下添加頻哪醇酯醇至於有機溶劑(例如二氯甲烷)中之1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)來製備3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)。

在一個實施例中，化合物1a可在市面上購得。

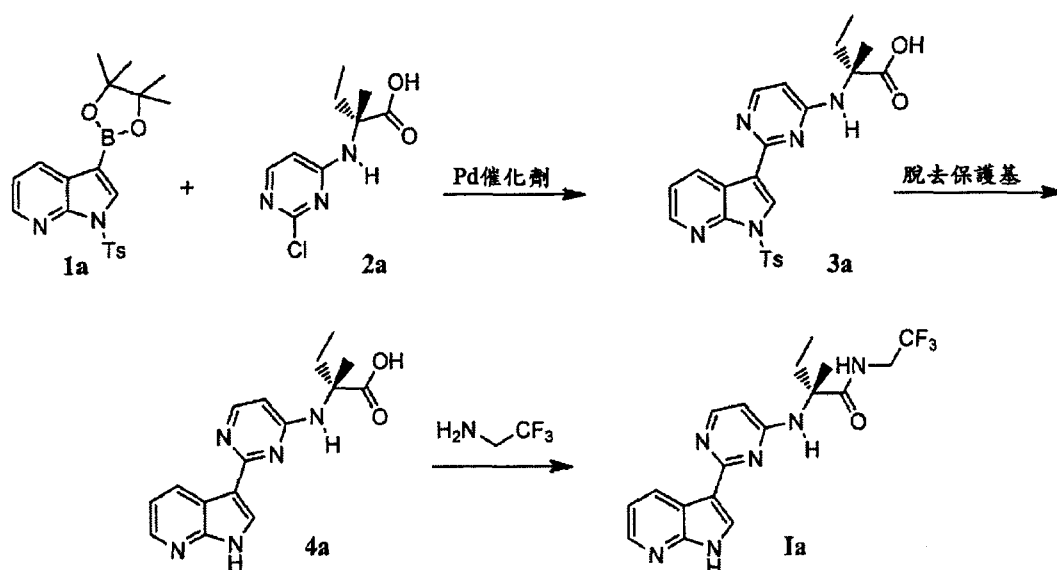
流程 IIb：



在流程 IIb 中，藉由市售 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5a)與 TsCl 在 NaH 存在下反應來製備 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9a)。藉由以 N-溴代丁二醯亞胺(NBS)使 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9a)溴化來製備 3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)。隨後根據流程 IIb，藉由將硼酸三異丙酯、3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)及正丁基鋰(n-BuLi)在適合溫度(例如約-90℃至

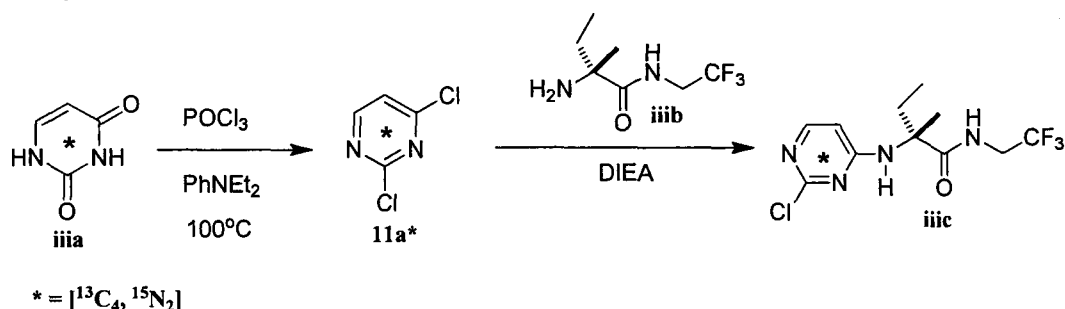
約 -80°C)下於有機溶劑(例如THF)中混合來製備1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)。藉由在適合溫度(例如約 20°C 至約 30°C)下添加頻哪醇酯醇至於有機溶劑(例如二氯甲烷)中之1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)中來製備3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)。

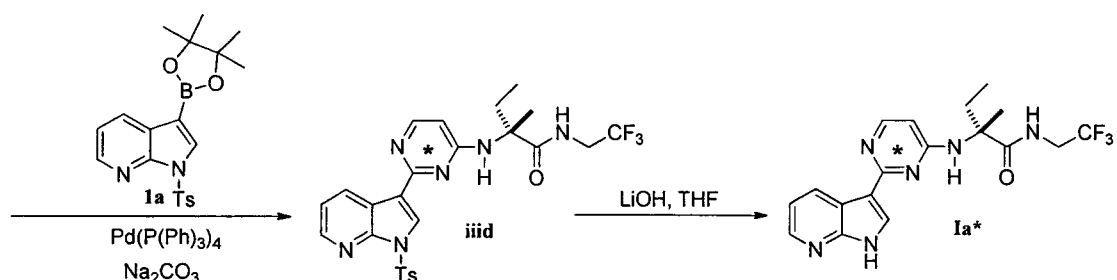
流程 IIc :



在流程 IIc 中，化合物 1a 與化合物 2a 經由鈀催化之交叉偶合反應而偶合，生成化合物 3a。化合物 3a 經脫去保護基(例如經由用鹼處理)生成化合物 4a。化合物 4a 隨後與 2,2,2-三氟乙胺在偶合試劑存在下偶合，生成化合物 Ia。

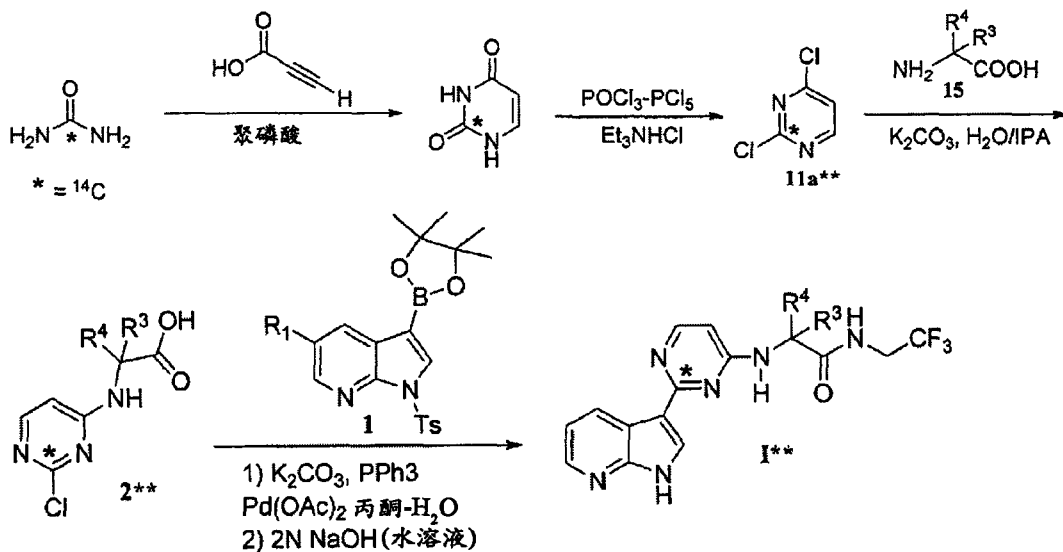
流程 III





流程III適用於製備 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之式I化合物。 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(iiia)($[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之經標記之尿嘧啶)與 POCl_3 在鹼、 PhNEt_2 存在下在加熱下反應，生成 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之2,4-二氯嘧啶(11a*)。 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之2,4-二氯嘧啶(11a*)與2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺(iiib)在鹼性條件下偶合，生成 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之(R)-2-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(iiic)。另外， $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之(R)-2-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(iiic)與3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)經由過渡金屬(亦即 $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$)催化之交叉偶合反應而偶合，生成 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之(R)-2-甲基-2-((2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(iiid)，且 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之(R)-2-甲基-2-((2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(iiid)經脫去保護基，生成 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 富集之(R)-2-((2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia*)。

流程 IV：



在流程IV中， $[^{14}\text{C}]$ 富集之脲與丙炔酸反應，生成 $[^{14}\text{C}]$ 富集之尿嘧啶，其與 POCl_3 及 PCl_5 反應，生成 $[^{14}\text{C}]$ 富集之2,4-二氯嘧啶(11a**)。 $[^{14}\text{C}]$ 富集之2,4-二氯嘧啶與式15化合物偶合，生成 $[^{14}\text{C}]$ 富集之式2**化合物。另外， $[^{14}\text{C}]$ 富集之式2**化合物與式1化合物反應，生成式I**化合物。

以上流程適用於生成適用於生成式I化合物之新穎中間物。

本發明亦提供命名為形式E之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)之固體形式。在一些實施例中，固體形式E特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之 2θ 值的一或多個峰： 7.1 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及 24.8 ± 0.2 。

參看圖1，在一個實施例中，固體形式E特徵為具有以下峰之XRPD圖：

2 θ	相對強度(%)
7.07	> 30%
8.24	> 30%
14.29	> 30%
23.83	> 30%
24.82	> 30%

在另一實施例中，固體形式E特徵為具有以下峰之XRPD圖：

2 θ	相對強度(%)
7.07	> 10%
8.24	> 10%
12.26	> 10%
13.87	> 10%
14.29	> 10%
14.96	> 10%
16.33	> 10%
18.38	> 10%
18.96	> 10%
19.93	> 10%
23.83	> 10%
24.82	> 10%
25.33	> 10%
25.79	> 10%
28.17	> 10%
28.88	> 10%
29.62	> 10%
32.32	> 10%
36.68	> 10%
38.41	> 10%

本發明亦提供命名為形式B之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)之固體形式。在一些實施例中，固體形式B特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之2 θ 值的一或多個峰：9.2 $\pm$ 0.2、18.1 $\pm$ 0.2、19.1 $\pm$ 0.2及32.0 $\pm$ 0.2。在其他實施例中，固體形式B特徵進一步為X射線粉末繞射圖中對應於

以下以度為單位量測之 2θ 值之一或多個峰： 21.4 ± 0.2 、 30.1 ± 0.2 、 29.9 ± 0.2 及 26.1 ± 0.2 。

參看圖2，在一個實施例中，固體形式B特徵為具有以下峰之XRPD圖：

2 θ	相對強度(%)
6.40	> 30%
9.12	> 30%
18.07	> 30%
19.09	> 30%
21.42	> 30%

在另一實施例中，固體形式B特徵為具有以下峰之XRPD圖：

2 θ	相對強度(%)
6.40	> 10%
9.19	> 10%
18.07	> 10%
18.81	> 10%
19.09	> 10%
21.43	> 10%
24.88	> 10%
25.32	> 10%
25.75	> 10%
26.06	> 10%
28.15	> 10%
29.87	> 10%
30.06	> 10%
31.92	> 10%
32.02	> 10%

在另一實施例中，固體形式B具有圖3中呈現之固態 ^1H NMR光譜。

參看圖4，在另一實施例中，固體形式B特徵為約 73°C 之脫水溫度。在其他實例中，固體形式B特徵為約 40°C 之起

始溫度。另外在一些實例中，固體形式B特徵為約725 J/g之脫水熱。在另一實施例中，固體形式B特徵為約137°C之脫水溫度。在其他實例中，固體形式B特徵為約166°C之起始溫度。另外在一些實例中，固體形式B特徵為42.0 J/g之脫水熱。

參看圖5，在另一實施例中，固體形式B自周圍溫度至99.4°C發生25.6%失重。另外在一些實施例中，固體形式B自99.4°C至157.7°C發生2.6%失重。

本發明亦提供命名為形式A之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia)之固體形式。在一些實施例中，固體形式A特徵為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之2 θ 值的一或多個峰：23.7 $\pm$ 0.2、11.3 $\pm$ 0.2、19.3 $\pm$ 0.2及15.4 $\pm$ 0.2。在其他實施例中，固體形式A特徵進一步為X射線粉末繞射圖中對應於以下以度為單位量測之2 θ 值的一或多個峰：28.9 $\pm$ 0.2及21.5 $\pm$ 0.2。

參看圖6，在一個實施例中，固體形式A特徵為具有以下峰之XRPD圖：

2 θ	相對強度(%)
11.35	> 30%
15.39	> 30%
19.26	> 30%
21.47	> 30%
23.69	> 30%
28.88	> 30%

在另一實施例中，固體形式A特徵為具有以下峰之XRPD

圖：

2θ	相對強度(%)
11.3492	> 10%
11.78	> 10%
13.95	> 10%
15.39	> 10%
19.26	> 10%
21.47	> 10%
23.69	> 10%
24.53	> 10%
28.88	> 10%
29.86	> 10%
34.83	> 10%

參看圖7，在另一實施例中，固體形式A特徵為約262°C之熔點。在其他實例中，固體形式A特徵為約260.8°C之起始溫度。另外在一些實例中，固體形式A特徵為約140.5 J/g之熔化熱。

闡述以下製備實例以便更充分理解本發明。此等實例僅出於說明之目的且不應視為以任何方式限制本發明之範疇。

所用分析方法：

(A) 於C18管柱上HPLC。移動相為乙腈/水/TFA(60:40:0.1)。流速為1.0 mL/min。在230 nm之波長下偵測。運作時間為25-26分鐘。

(B) 於C18管柱上HPLC。移動相為乙腈/水/TFA(90:10:0.1)。流速為1.0 mL/min。在230 nm之波長下偵測。

(C) 於Waters XBridge Phenyl管柱，4.6 mm × 150 mm，3.5 μm上HPLC。移動相A為水/1 M甲酸銨，pH 4.0(99:1)。移動相B為乙腈/水/1 M甲酸銨，pH 4.0(90:9:1)。在15分鐘內

梯度5%至90% B。總運作時間22分鐘。流速1.5 mL/min。
在UV 245 nm下偵測。T=25°C。

(D) 於Waters XBridge Phenyl管柱，4.6 mm×150 mm，
3.5 μ m上HPLC。移動相A為水/1 M甲酸銨，pH 4.0(99:1)。移
動相B為乙腈/水/1 M甲酸銨，pH 4.0(90:9:1)。在15分鐘內
梯度15%至90% B。總運作時間22分鐘。流速1.5 mL/min。
在UV 220 nm下偵測。T=35°C。

(E) XRPD分析：用Bruker D8 Discover或Bruker D8
Advance繞射儀獲得XRPD圖。

Bruker D8 Advance系統：在室溫下以反射模式使用配備
有密封管Cu源及Vantec PSD偵測器(Bruker AXS, Madison,
WI)之Bruker D8 Advance繞射儀來記錄XRPD圖。X射線產
生器在40 kV之電壓及40 mA之電流下操作。粉末樣品置於
矽或PMM固持器中。以 θ - θ 掃描模式在4°-45° 2 θ 範圍內記
錄數據，其中步長為0.014°且每一步之停留時間為1 s。使
用0.2 mm之固定發散狹縫。

Bruker D8 Discover系統：在室溫下以反射模式使用配
備有密封管源及Hi-Star面積偵測器(Bruker AXS, Madison,
WI)之Bruker D8 Discover繞射儀來獲得XRPD圖。X射線產
生器在40 kV之電壓及35 mA之電流下操作。粉末樣品置於
鋁固持器中。以各120 s之曝露時間記錄兩個框。隨後在
4°-40° 2 θ 範圍內(步長為0.02°)進行數據積分且併入連續圖
中。

(F) 熱解重量分析(TGA)：在TA Instruments Q5000 V3.8

熱解重量分析儀上進行TGA。約1-4 mg之固體樣品置於鉑樣品盤中且於90 mL/min氮流中以10°C/min加熱至300°C。使用TA Instruments Universal Analysis 2000軟體V4.4A分析所有溫譜圖。

實例 1：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲基磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)

實例 1a：3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6a)

將市售7-氮雜吲哚(5a)(6.9 kg, 58.4 mol)添加至含有52.6 kg DMF之200 L襯玻璃反應器中。逐滴添加Br₂於DMF中(9.7 kg Br₂於14.7 kg DMF中)之溶液以維持混合物溫度為約0-10°C。在添加完成之後，維持溫度於約0-10°C下。30分鐘之後用等分試樣藉由HPLC(方法A)來量測反應之完全度。當7-氮雜吲哚少於3%時(約2小時及40分鐘之後)，反應視為完全的。3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6a)之典型滯留時間為3.228分鐘。

用NaHSO₃之10%水溶液(17.5 kg)淬滅反應同時維持溫度低於15°C。添加低於25°C之NaHCO₃之飽和水溶液(61.6 kg)以調節pH值至約7至8。在中和之後，將混合物轉移至50 L真空過濾器中且過濾。用水(18 kg)隨後用石油醚(12 kg)洗滌所得濾餅。在盤式乾燥器中在約50-60°C下乾燥濾餅直至藉由KF(卡爾費雪(Karl Fisher)反應)偵測之水含量小於0.8%。獲得黃色固體(10.3 kg，如藉由HPLC(方法A)所量測99.1%純度，89.6%產率之3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6a))。

實例 1b：3-溴-1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (7a)

將 3-溴-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (6a) (10.7 kg, 54.3 mol) 添加至於 200 L 襯玻璃反應器中之 94.3 kg THF 中。藉由攪拌使固體完全溶解。在混合物冷卻至約 10-15°C 之後，每 3 至 5 分鐘逐份 (每份約 200-250 g) 添加 NaH (3.4 kg, 85 mol) 同時排出由反應釋放之任何 H₂ 氣體。在添加 NaH 之後，攪拌混合物一個小時同時維持溫度為約 10-20°C。在約 10-20°C 下以 0.5 公斤/10 分鐘之速率添加 4-甲 基 苯 磺 醯 氯 (12.4 kg, 65.0 mol)。在添加完成之後，維持溫度於約 10-20°C 下。30 分鐘之後用等分試樣藉由 HPLC (方法 A) 來量測反應之完全度。當 3-溴-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (6a) 之峰面積小於 1% 時 (約 1.5 小時之後)，反應視為完全的。3-溴-1-甲 苯 磺 醯 基-1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (7a) 之典型滯留時間為 20.2 分鐘。

用水 (10.7 kg) 淬滅反應同時維持溫度低於 20°C。添加二氯甲烷 (41.3 kg) 至混合物中。隨後添加 3% HCl (42.8 kg) 至混合物中同時維持溫度低於 25°C。在添加之後，使各相分離 0.5 小時。用二氯甲烷萃取水相兩次。在每次萃取期間，攪拌混合物 15 分鐘，隨後靜置 15 分鐘。合併所有有機相。以 3% HCl (33.4 kg) 及水 (40 kg) 洗滌經合併有機相。在每次洗滌期間，攪拌混合物 15 分鐘，隨後靜置 30 分鐘。

將混合物轉移至 50 L 真空過濾器中且經由矽膠 (3 kg) 過濾。用二氯甲烷 (35 kg) 洗滌濾餅兩次。合併濾液及洗滌液。在壓力小於 -0.085 MPa 之真空下低於 40°C 下濃縮有機

相直至剩餘10 L混合物。添加石油醚(9 kg)至殘餘物中。攪拌混合物直至其均質。將漿液轉移至50 L真空過濾器中且過濾。用石油醚(9 kg)洗滌濾餅。獲得淺棕色固體(17 kg, 如藉由HPLC分析(方法A)所量測99.7%純度, 94%產率之3-溴-1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a))。

實例 1c：1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸 (8a)

將 THF(28.5 kg)及 3-溴-1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)(4 kg)添加至 72 L 燒瓶中。攪拌混合物直至固體完全溶解。添加 硼酸三異丙酯(3.2 kg)且冷卻混合物至低於 -80°C。以約 0.6-0.9 公斤/小時之速率逐滴添加 n-BuLi(4.65 kg), 維持溫度為約 -80°C 至 -90°C。在添加之後, 維持溫度於 -80°C 至 -90°C 下。30 分鐘之後用等分試樣藉由 HPLC(方法 A)來量測反應之完全度。當 3-溴-1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)之峰面積小於 4% 時, 反應視為完全的。1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸(8a)之典型滯留時間為 4.6 分鐘。添加額外 硼酸三異丙酯及 n-BuLi 以降低 3-溴-1-甲 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)之峰面積。

緩慢添加水(2 kg)至混合物中以淬滅反應。混合物溫度返回至約 15-25°C。將混合物轉移至 50 L 反應器中, 在壓力小於 -0.08 MPa 之真空下低於 40°C 下濃縮直至無 THF 蒸餾出。將殘餘物溶解於水(25 kg)及 10% NaOH 水溶液(26 kg)中。攪拌混合物直至固體完全溶解。將混合物轉移至真空

過濾器中且過濾。在約20-30℃下用MTBE(每次21 kg)萃取濾液兩次。在每次萃取期間，攪拌混合物15分鐘且靜置15分鐘。添加HCl(28 L)至水相中以調節pH值至3與4之間同時維持溫度為約10-20℃。在約10-15℃下攪拌混合物1小時。將混合物轉移至離心機中且過濾。過濾之後用水(5 kg)及石油醚(5 kg)洗滌所得濾餅。在35-45℃下乾燥濾餅直至LOD(乾燥失重)小於3%。獲得灰白色固體(2.5 kg且如藉由HPLC分析(方法A)所量測98.8%純度，69.4%產率之1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸(8a))。

實例1d：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)

將二氯甲烷(165.6 kg)及頻哪醇酯醇(3.54 kg)添加至200 L襯玻璃反應器中。攪拌混合物直至固體完全溶解。隨後，逐份添加(每5分鐘2 kg)1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸(8a)(8.65 kg)同時維持溫度為約20-30℃。在添加之後，維持溫度於約20-30℃下同時攪拌。每60分鐘用等分試樣藉由HPLC(方法B)來量測反應之完全度。當1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基酮酸(8a)之峰面積小於1%時，反應視為完全的。3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)之典型滯留時間為6.4分鐘。

經由矽膠(3 kg)過濾混合物。用二氯甲烷(每次沖洗15 kg)沖洗濾餅兩次。將濾液與洗滌液合併，隨後在壓力小於-0.08 MPa之真空下低於30℃下濃縮直至無餾份蒸餾出。

繼續藉由真空移除溶劑2小時。添加異丙醇(17.2 kg)至殘餘物中。在約80-85°C下加熱混合物至回流。使混合物回流30分鐘直至固體完全溶解。將混合物冷卻至低於35°C，隨後冷卻至約0-10°C。使混合物在0-10°C下結晶2小時，隨後過濾。在過濾之後，在約35-45°C下乾燥所得濾餅直至藉由KF(卡爾費雪反應)偵測之水含量小於0.5%且LOD(乾燥失重)小於0.5%。獲得灰白色固體(8.8 kg且如藉由HPLC分析(方法B)所量測99.7%純度之3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a))。

實例 2a： (R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)丁酸(3a)

將磷酸三鉀(K_3PO_4)(7.20 kg, 3當量)與三體積之水(9.0 kg)混合。攪動混合物至少20分鐘，冷卻至 $\leq 30^\circ C$ 之溫度且添加至乙腈(16.8 g, 7體積)中，置於120 L反應器中。攪動所得混合物。添加3.0 kg(11.3 mol, 1.0當量)(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽(2a)至反應器中之反應混合物中，同時維持溫度 $\leq 30^\circ C$ 。攪動混合物至少20分鐘。隨後添加5.16 kg(13.0 mol, 1.15當量)3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)至反應器中。攪動反應混合物且以 N_2 噴氣脫氣至少30分鐘。加熱混合物至 $65 \pm 5^\circ C$ 。

在另一容器中，將0.075 kg(0.03當量)乙酸鈹(II)與4.80 kg(2體積)經脫氣之乙腈(CH_3CN)混合。攪動此混合物直至

均質。添加 0.267 kg (1.02 mol, 0.09 當量) 三苯基膦 (PPh_3) 且在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動所得混合物至少 30 分鐘。隨後添加乙酸鈹 (II)/ PPh_3 / CH_3CN 混合物至以上反應器中同時維持氮氣吹掃。在氮氣吹掃下加熱反應器內含物至 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 持續至少 17 小時。在 5 小時之後，如藉由對 1.0 mL 等分試樣之 HPLC 分析 (方法 C) 所量測，轉化顯示完成約 86%。式 2a 化合物之典型滯留時間為 6.2 分鐘且式 3a 化合物之典型滯留時間為 10.6 分鐘。隨後添加其他催化劑及式 1a 化合物 (900 g, 2.26 mol, 0.2 當量) 至反應混合物中且攪拌混合物。再經 12 小時之後，如藉由對 1.0 mL 等分試樣之 HPLC 分析 (方法 C) 所量測，反應顯示完成 99.7%。以上所添加之其他催化劑係藉由將 37.5 g 乙酸鈹 (II) 溶解於 1 體積乙腈 (其經脫氣 20 分鐘) 中，隨後添加 133.5 g 三苯基膦來製備。

實例 2b： (R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基) 丁酸 (3a)

向 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (2a) (限制試劑) 及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (1.15 當量) 中添加 2-丙醇 (0.6 體積) 且開始用氮氣脫氣。添加 6 N NaOH 水溶液 (3.2 當量) 且繼續脫氣。以於 2-丙醇 (0.06 體積) 中之漿液之形式饋入 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (0.0014 當量)。繼續脫氣至少 30 分鐘，隨後將混合物溫至 $70-75^\circ\text{C}$ 之間的溫度，生成式 (3a) 化合物。當 HPLC 分析顯示 $< 1.0\%$ 之 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (2a) 剩餘時，反應視為完全的。

實例 3a：(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丁酸(4a)

以控制溫度升高之速率將預先用 6.0 kg KOH 於 27.0 kg 水中製備之 4 N KOH 水溶液添加至以上反應器中，且加熱反應物至 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 持續至少 5 小時同時攪動混合物。自反應混合物中移出約 1.0 mL 等分試樣且藉由 HPLC(方法 C)分析，顯示 98.6% 式 4a 化合物及 1.4% 式 3a 化合物。式 3a 化合物之典型滯留時間為 10.6 分鐘且式 4a 化合物之典型滯留時間為 5.5 分鐘。

添加 15.0 kg(5 體積)水至反應器中。冷卻反應混合物至 $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 。添加乙酸異丙酯(7.8 g, 3 體積)，且攪動反應混合物至少 5 分鐘。在 18 吋之 Nutsche 過濾器中經由 4 cm 矽藻土墊過濾反應混合物。用 9.0 kg 水沖洗反應器，隨後用水沖洗矽藻土墊。分離水相及有機相。添加 0.9 kg Darco G-60 活性碳(30% w/w)至 120 公升之反應器中之水相中。在 $25 \pm 10^\circ\text{C}$ 下用濃 HCl 溶液調節混合物之 pH 值至小於 1.0 且靜置至少 4 小時。若必要，則用 6 N NaOH 再調節 pH 值。隨後經由配備有濾布之 Nutshce 過濾器過濾混合物，且用 6.0 kg(2 體積) 1 N HCl 沖洗固體。維持濾餅於正氮壓下至少 30 分鐘。攪動 HCl 濾液且將其加熱至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。添加 0.9 kg Darco G-60 活性碳至 HCl 濾液中且攪拌混合物至少 4 小時。隨後經由配備有濾布之 Nutshce 過濾器過濾混合物，且用 6.0 kg(2 體積) 1 N HCl 洗滌固體。維持第二濾餅於正氮壓下至少 30 分鐘。

再次攪拌HCl濾液且加熱，添加炭且用Nutschce過濾器重複過濾步驟獲得第三濾餅及最終濾液，在Nutsche過濾器與接受燒瓶之間配備有0.45 μm 連續式過濾器。用6.0 kg 1 N HCl洗滌固體。維持第三濾餅於正氮壓下至少30分鐘。

使用6 N NaOH調節最終濾液之pH值至4.5與5.0之間，同時維持溫度於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 之間。若必要，則使用1 N HCl再調節pH值。隨後冷卻最終濾液至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 且攪動至少2小時。用配備有濾布之Nutschce過濾器過濾混合物。用6.0 kg(2體積)水沖洗固體。維持最終濾餅於正氮壓下至少30分鐘。

在乾燥烘箱中在 $\leq 60^\circ\text{C}$ 下在真空下在氮氣吹掃下乾燥濕固體(亦即濾餅)5天，獲得3.561 kg (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)。

實例 3b：(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)

向實例2b中之反應混合物中饋入KOH(8.8當量)於水(7.3體積)中之溶液，且在 $70-75^\circ\text{C}$ 之溫度下攪動批料直至HPLC分析顯示中間物至(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)之轉化率達到 $> 99\%$ 。冷卻批料至 $20-25^\circ\text{C}$ ，隨後饋入活性碳(以式(2a)化合物計30重量%)且在 $20-25^\circ\text{C}$ 下攪動批料12-24小時。過濾漿液，用水(2 $\times$ 1體積)沖洗固體。冷卻批料至 $15-20^\circ\text{C}$ ，隨後用濃HCl調節批料之pH值至 < 5 。經由6 M NaOH將pH值微調節回5.5-6(目標pH 6)。調節批料溫度至 $20-25^\circ\text{C}$ ，隨後用式(2a)化合

物(0.4重量%乾燥晶種)種晶。攪拌漿液持續不長於2小時。經8小時饋入水(12體積)，隨後攪拌漿液不長於4小時。過濾批料且相繼用水(2×2 體積)及正庚烷(2體積)沖洗濾餅。在80°C下乾燥固體，獲得(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)。

實例 4a：製備(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁鹽胺(Ia)

添加二異丙基乙胺(DIEA)(3.61 kg, 28.1 mol, 2.5當量)至於7體積(32.6 kg)二氯甲烷(CH_2Cl_2 或DCM)中之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(4a)(3.5 kg, 11.24 mol, 1.0當量)中，同時保持溫度在 $\leq 30^\circ\text{C}$ 下。添加水(0.103 kg)以使反應系統之總水含量為 $5.5 \pm 0.5\%$ ，且在 $\leq 30^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物至少30分鐘。冷卻反應混合物至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 。添加丙基膦酸酐溶液(17.9 kg, 28.1 mol, 2.5當量)至混合物中，同時維持溫度低於 20°C 。攪動混合物至少一小時，保持溫度在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，隨後添加2,2,2-三氟乙胺(1.68 kg, 16.86 mol, 1.5當量)，同時維持溫度低於 20°C 。將反應混合物升溫至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 且攪動5小時同時保持該溫度。移出1.0 mL等分試樣且測定反應完成100%。添加水(17.5 kg, 5體積)至反應混合物中，且攪動所得混合物至少30分鐘，同時維持溫度低於 30°C 。

在溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下用旋轉蒸發器在真空下濃縮混合物。添加乙酸異丙酯(1.55 kg, 0.5體積)至經濃縮之水溶液中，且在 $\leq 35^\circ\text{C}$ 下使用6 N NaOH溶液調節溶液之pH值至7.5-8.0。

冷卻混合物至 $10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 且攪拌至少一個小時。若必要，則添加 6 N HCl 以再調節混合物之 pH 值至 7.5-8.0。過濾所得漿液且用水 (10.5 kg, 3 體積) 洗滌。維持濾餅於正氮壓下至少 30 分鐘。藉由攪動將濕濾餅溶解於甲醇 (44.7 kg, 12 體積) 中，且在 $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下用 PL-BnSH MP-Resin(BNSHMP) 聚合樹脂 (0.235 kg 5 重量% 樹脂) 處理溶液。在 $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪動至少 12 小時之後，過濾混合物。用甲醇 (2.77 kg, 1 體積) 洗滌固體。在溫度 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 下於旋轉蒸發器中在真空下濃縮濾液。濾液並不濃縮至乾燥。使經濃縮之濾液在室溫下擱置約 2.5 天。隨後攪拌混合物直至均質且將其加熱至 40°C ，隨後緩慢添加預熱之水 (56.1 kg, 在 45°C 下)，同時維持溫度為 $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在旋轉混合物 1 小時之後，進一步濃縮剩餘甲醇，但不濃縮至乾燥。冷卻所得混合物至至少 $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 且攪動至少 2 小時。過濾產物，且用水 (10.5 kg, 3 體積) 洗滌固體。維持濾餅於正氮壓下至少 30 分鐘。經分離之產物在 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ 之溫度下在氮氣吹掃下於乾燥烘箱中在真空下乾燥至恆重，獲得 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基) 丁鹽胺 (Ia) (4.182 kg, 白色粉末, 0.18% 水含量, 使用 HPLC (方法 D) 98.6% AUC)。 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (4a) 之典型滯留時間為 4.4 分鐘，且 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基) 丁鹽胺 (Ia) 之典型滯留時間為 6.2 分鐘。

實例 4b：製備 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (Ia)

向 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**4a**) (限制試劑) 中饋入 2-甲基 THF (7.5 體積)，隨後饋入 $T_3P^{\text{®}}$ (2.0 當量，於 2-MeTHF 中之 50% 溶液)。加熱混合物至 60-65°C 且維持此溫度不少於 (NLT) 3 小時且使固體完全溶解。冷卻至 20-25°C，隨後饋入 2,2,2-三氟乙胺 (2.0 當量)。在 20-25°C 下繼續攪動不少於 6 小時，且直至 HPLC 分析顯示 < 1.0% 之 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**4a**)。緩慢饋入 Na_2CO_3 溶液 (15 體積，1.165 M)，同時維持批料溫度 < 30°C。攪拌混合物 30 分鐘，隨後分離各相。用水 (4 體積) 洗滌有機相。此時已觀測到乳液且可經由添加 $NaCl$ 溶液來處理。饋入甲醇 (7 體積)，隨後蒸餾至 4 體積。重複 3 次。在結晶之前，調節總體積至約 11 體積。加熱混合物至 50-55°C，隨後經 30 分鐘添加水 (2.45 體積，最終溶劑組成為含 22% 水之甲醇)。批料用 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (**Ia**) (以式 (**4a**) 化合物計，1 重量% 晶種) 種晶。在 50-55°C 下攪拌 4 小時，隨後經 24 小時添加水直至混合物為含約 58 重量% 水之甲醇。冷卻至 20-25°C，攪拌 1 小時，隨後過濾。用水 (2 體積) 洗滌濾餅。在 60-65°C 下乾燥固體，獲得 (R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (**Ia**)。

實例 5：製備 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (2a)

向 K_2CO_3 (2 當量) 於水 (3 體積) 中之溶液中添加 D-異纈胺酸·HCl (1.0 當量)。攪拌所得溶液 20 分鐘，隨後連續地添加 2,4-二氯嘧啶 (1.1 當量) 及 IPA (7 體積) 至反應混合物中。加熱所得混合物至回流 (約 $82^\circ C$)。在藉由 HPLC 分析檢查反應完成情況 (不大於 3.0% (AUC) 之 2,4-二氯嘧啶，約 5-6 小時) 之後，濃縮溶液至 4 體積。添加水 (4 體積) 及 IPAC (4 體積) 且攪拌混合物且使用 6 N HCl 水溶液酸化至 pH 值 = 1.2-1.4。在攪拌不少於 20 分鐘之後，分離各層。添加 IPAC (6 體積) 至水層中且用 50% NaOH 水溶液調節混合物之 pH 值至 3.0-3.5。在攪拌不少於 20 分鐘之後，分離各層。用 IPAC (3 體積) 萃取水層。乾燥 (Na_2SO_4) 經合併之 IPAC 層且過濾。添加 IPA (1 體積) 至濾液中。逐滴添加 5-6 N HCl/IPA (0.85 當量)。混合物用 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (0.01 重量當量) 種晶，在劇烈攪拌下使產物結晶。在攪拌不少於 4 小時之後，藉由過濾收集產物，洗滌 (4:1 IPAC/IPA, 2×1.2 體積)，且在 $50^\circ C$ 下在抽 N_2 下在真空烘箱中乾燥至恆重，獲得呈灰白色固體狀之 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸鹽酸鹽 (2a)。

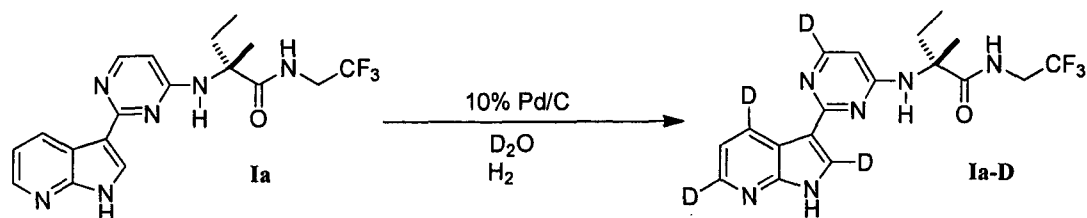
實例 6：製備 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (4a)

將 (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (2a) (10.00 g, 37.58 mmol) 及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-

1- 甲 苯 磺 醯 基 -1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 (1a)(17.21 g, 43.22 mmol)饋入 250 mL 反應器中且用氮氣吹掃。在氮氣脫氣及攪拌下，相繼將 52.00 mL IPA 及 6 M NaOH(20.05 mL)饋入反應器中。在使攪拌混合物脫氣 15 分鐘之後，將 4-二第三丁基磷烷基-N,N-二甲基-苯胺二氯化鈹(II)(37.25 mg, 0.05261 mmol)以與 2.00 mL IPA 之漿液之形式饋入反應器中。使所得混合物進一步再脫氣 20 分鐘。在正氮壓下，加熱反應混合物至 74°C 直至 HPLC 樣品證實反應完全。一旦反應完全，即將 6 M NaOH(6.263 mL)以水(74.00 mL)溶液形式饋入反應器中，且維持反應物於 74°C 下直至 HPLC 顯示產物之完全脫甲苯磺醯化。

冷卻反應混合物至 25°C 且使用 11 M HCl(3.146 mL)將其調節至 pH 值為 0.4-0.6。將活性炭(0.3 g, 30 重量%)饋入反應器中，且攪拌所得混合物 > 12 小時。過濾反應混合物以移除炭，且在將濾液送回至清潔反應器中之後，添加水(50 mL)至濾液中。使用 6 M NaOH(6.263 mL)調節反應混合物之 pH 值至 5.5-6.0。在攪拌下加熱反應混合物至 64°C。在形成溶液之後，在攪拌下維持反應混合物於 64°C 下持續 60 分鐘之時間。以 20 攝氏度/小時之速率冷卻反應器直至達到 25°C 之溫度。在 25°C 下連續攪拌反應混合物至少 4 小時。隨後過濾批料且相繼用水(10 mL)及庚烷(20 mL)洗滌。在 60°C 下在真空下在乾燥下收集固體。

實例 7：製備氙化之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁鹽胺(Ia-D)



向(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia)(85 mg, 0.2166 mmol)於D₂O(20 ml)中之混合物中添加10% Pd/C(15 mg)。所得混合物在160℃浴中在回流下經由氣球氫化20小時。在20小時之後，冷卻混合物且將其濃縮至1/3體積。添加另外20 ml D₂O至混合物中且在H₂氣球下回流。使混合物冷卻，過濾，用MeOH及ETOAc洗滌，且濃縮至乾燥，生成灰白色固體。CMS顯示D併入但可能不在烷基側鏈中。NMR顯示D₂部分添加在5個芳族位點處。

將此灰白色固體溶解於D₂O(20 ml)中，添加新鮮10% Pd/C(15 mg)且將其置於氫化裝置上。抽空反應物且用H₂經10分鐘加壓達到40 psi 3次。釋放壓力且當燒瓶再封閉時用H₂吹掃燒瓶。隨後將此密封之燒瓶置於爆炸屏蔽後之160℃浴中且在160℃下加熱16小時。

冷卻反應混合物，且用ETOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由急驟層析法，用以下移動相來純化產物：0 MDC至10% MeOH/MDC。

¹H-NMR顯示芳環上之大部分¹H原子經氘原子置換。

實例8：製備 [¹³C, ¹⁵N] 富集之(R)-2-((2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)

丁 醯 胺 (Ia*)

將 205 mg (1.73 mmol) [^{13}C , ^{15}N] 富集之尿嘧啶與 5 ml POCl_3 及 2 滴 PhNEt_2 混合，且加熱至 100°C 持續約 12 小時。蒸發溶劑，添加乙酸乙酯，且攪拌所得混合物 2 小時，轉移，且蒸發溶劑，生成 [^{13}C , ^{15}N] 富集之 2,4-二氯嘧啶 (11a*) (260 mg 白色固體)。

將 [^{13}C , ^{15}N] 富集之 2,4-二氯嘧啶 (260 mg) 與 2-胺基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺 (267 mg, 0.8 當量) 及 DIEA (1.47 mL) 於 2 mL 異丙醇中混合。加熱混合物至 100°C 持續約 11 小時，蒸發溶劑且添加乙酸乙酯至反應混合物中。用 1 N HCl 及鹽水進一步洗滌反應混合物，且在 Na_2SO_4 上乾燥，生成 58 mg [^{13}C , ^{15}N] 富集之 (R)-2-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (iiic)。ES $^+$ =317.1，ES $^-$ =315.2。

將 [^{13}C , ^{15}N] 富集之 (R)-2-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (iiic) (58 mg) 與 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1a) (80 mg)、2 N Na_2CO_3 (275 μL)、DME (2 mL) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg) 混合。在 90°C 下攪拌反應混合物約 12 小時。蒸發溶劑，且添加乙酸乙酯至反應混合物中。隨後經 SiO_2 過濾反應混合物且用乙酸乙酯溶離，生成 126 mg 粗產物 [^{13}C , ^{15}N] 富集之 (R)-2-甲基-2-((2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺 (iiid)。ES $^+$ =553.2，ES $^-$ =551.5。

用含於 2 mL THF 中之 LiOH(800 μ L, 1 N) 處理 120 mg [^{13}C , ^{15}N] 富集之 (R)-2-甲基-2-((2-(1-甲苄磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(iiid)。加熱反應混合物至 80°C 持續約 10 小時，且蒸發溶劑。用乙酸乙酯萃取反應混合物，經 SiO_2 過濾，且用乙酸乙酯溶離，生成 19.3 mg [^{13}C , ^{15}N] 富集之 (R)-2-((2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia*)。ES⁺=399.1，ES⁻=397.6。

實例 9：製備 [^{14}C] 富集之 (R)-2-((2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia)**

逐滴添加丙炔酸(0.393 g, 5.63 mmol)至 [^{14}C] 富集之尿素(200 mCi, 55 mCi/mmol, 218.57 mg, 3.52 mmol)於聚磷酸(4.3 g)中之懸浮液中，且在 85°C 下加熱此懸浮液 8 小時。其在冰水浴中在 0°C 下用水稀釋，隨後用 NH_4OH (水溶液，28-30%)中和。溶解殘餘物且用 NH_4OH (水溶液，28-30%，43 mL)及甲醇(43 mL)使其懸浮。藉由過濾移出所得固體，且蒸發濾液。矽膠管柱層析(MeOH(10):DCM(90)至 MeOH(20):DCM(80))提供粗製化合物(85%放射化學純度，142.2 mCi. $142.2 \times 0.85 = 120.9$ mCi)。

在 0°C 下向三乙胺(10 g, 98.8 mmol)於乙酸乙酯(100 mL)中之溶液中添加 1 N HCl 醚合物(119 mL, 119 mmol)。在氫氣下在 0°C 至水浴溫度下攪拌所得懸浮液 3 小時。過濾白色懸浮液且用乙酸乙酯(80 mL)洗滌所得固體。在真空下

乾燥固體隔夜。

在油浴中在130-140°C下緩慢加熱 $[^{14}\text{C}]$ 富集之尿嘧啶(粗產物142 mCi, 2.73 mmol)及 Et_3NHCl (75 mg, 0.546 mmol)於 POCl_3 (0.75 mL, 8.19 mmol)中之混合物2小時。冷卻所得反應混合物至50-60°C, 隨後添加 PCl_5 (1.14 g, 5.46 mmol)及 POCl_3 (0.6 mL, 6.56 mmol), 隨後在50-60°C下再攪拌1小時。在45°C下藉由旋轉蒸發器移除 POCl_3 。矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷(1:9)至乙酸乙酯:己烷(3:7))提供0.261 g(90 mCi) $[^{14}\text{C}]$ -2,4-DCP, 藉由即時成像儀所量測具有99.9%之放射化學純度。

向 K_2CO_3 (526.2 mg, 3.80 mmol)於水(1.6 mL, 6體積)中之溶液中添加異纈胺酸鹽酸鹽(292.4 mg, 1.90 mmol)。攪拌所得溶液10分鐘。在室溫下逐滴添加 $[^{14}\text{C}]$ 富集之2,4-二氯嘧啶(11a**)(0.261 g, 90 mCi)於異丙醇(5.2 mL, 20體積)中之溶液, 且在85-90°C下加熱所得混合物18小時。隨後濃縮混合物至4體積, 隨後添加1 N NaOH (6 mL)及乙酸異丙酯(6 mL)。分離水相且用1 N NaOH (6 mL $\times$ 2)萃取有機相。使用6 N HCl (水溶液)酸化經合併之水層至pH值=3.0-3.5。用乙酸異丙酯(15 mL $\times$ 3)萃取所得溶液。濃縮收集之有機層至3-4體積, 隨後在0°C下逐滴添加1 N HCl 醚合物(1.73 mL, 1.73 mmol)且攪拌15分鐘。傾出有機溶劑且用乙酸異丙酯(5 mL $\times$ 2)洗滌固體。在真空下乾燥固體且獲得360 mg (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a**)(藉由即時成像儀所量測具有70%之放射化學純度), 提供(R)-2-

(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a**)。

向K₂CO₃(0.557 g, 4.02 mmol)及(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a**)於水(2.19 mL)中之溶液中添加丙酮(4.38 mL)，且攪拌所得混合物5分鐘。添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.641 g, 1.61 mmol)、PPh₃(31.6 mg, 0.12 mmol)，隨後再添加丙酮(4.38 mL)。用氮氣吹掃反應容器，隨後一次性添加Pd(OAc)₂(9.8 mg, 0.04 mmol)。將氮氣饋入容器中且蓋子用密封反應器緊密地封閉。在75-80°C油浴中攪拌所得反應混合物隔夜。在油浴中藉由氮氣流動移除一半量之溶劑，隨後添加2 N NaOH(5.5 mL)。緊密地封閉蓋子，且在80°C下攪拌混合物3小時。移除溶劑，隨後添加1 N NaOH(3 mL)以使反應混合物中之固體溶解。添加6 N HCl直至獲得4.5-5.0之pH值。在Sep-pak®vac 20 cc(5 g)-C18濾筒上過濾所得反應混合物，且用乙腈(50):水(50)洗滌。在純化之後，獲得0.884 g(58.8 mCi) [¹⁴C]富集之(R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)丁酸(3a**)，如藉由即時成像儀所量測具有85%之放射化學純度。

向[¹⁴C]富集之(R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)丁酸(3a**)(784 mg, 1.0 mmol, 52.13 mCi)於二氯甲烷(16 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.697 mL, 4.0 mmol)。冷卻所得溶液至0°C，隨後添加T3P(50重量%於乙酸乙酯中，0.656 mL，

1.1 mmol)。在5分鐘之後，逐滴添加三氟乙胺(0.381 mL，5.0 mmol)。在水浴溫度下攪拌所得混合物隔夜。添加水(7 mL)、6 N NaOH(8 mL)，且攪拌反應物5分鐘。分離有機層，且用二氯甲烷(30 mL×3)萃取水層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH(50):DCM(50)至MeOH(10):DCM(90))純化。將其溶解於甲醇(3 mL)中且添加PL-BnSH MP-Resin(44 mg)。在室溫下攪動所得混合物24小時。過濾，且用甲醇(1 mL)沖洗固體，且蒸發溶劑直至乾燥。將白色固體(約140 mg)溶解於1 N HCl(3 mL)中，且在室溫下使用6 N NaOH調節pH 7.5-8.0。在5℃下攪拌所得懸浮液2小時且用水(0.4 mL×3)沖洗所得白色固體。在真空下乾燥，提供140 mg(19.5 mCi) [¹⁴C]-富集之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(Ia**)。

其他實施例

本發明中所提及之所有公開案及專利均以引用的方式併入本文中，其引用的程度就如同各個別公開案或專利申請案係特定且個別地指定以引用的方式併入一般。若以引用的方式併入之專利或公開案任一者中之術語之含義與本發明中所用之術語之含義衝突，則意欲以本發明中之術語之含義為準。此外，前述論述僅揭示並描述本發明之例示性實施例。熟習此項技術者將容易自該論述及自隨附圖式及申請專利範圍認識到，在不悖離以下申請專利範圍中所定義之本發明之精神及範疇的情況下可在其中進行各種改

變、修改及變化。

【圖式簡單說明】

圖 1 為化合物(4a)之形式 E 之 XRPD 圖。

圖 2 為化合物(4a)之形式 B 之 XRPD 圖。

圖 3 為化合物(4a)之形式 B 之固態 ^1H NMR 光譜。

圖 4 為化合物(4a)之形式 B 之 DSC 溫譜圖。

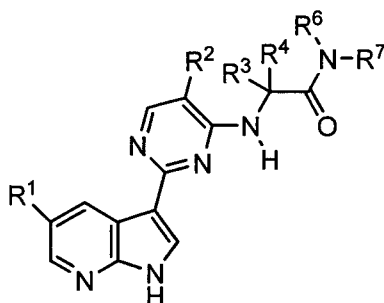
圖 5 為化合物(4a)之形式 B 之熱解重量跡線。

圖 6 為化合物(Ia)之形式 A 之 XRPD 圖。

圖 7 為化合物(Ia)之形式 A 之 DSC 溫譜圖。

七、申請專利範圍：

1. 一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



I

其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

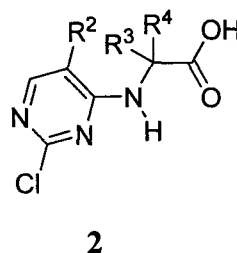
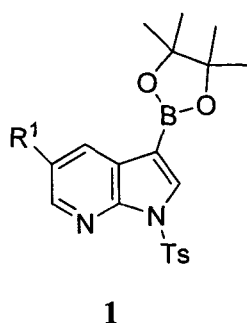
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

R^6 為 -H 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；且

R^7 為 $-CH_2CR_3$ 或 $-(CH_2)_2CR_3$ ，其中各 R 獨立地為 -H 或 -F；

該方法包含以下步驟：

i) 使式 1 化合物與式 2 化合物之鹽酸鹽

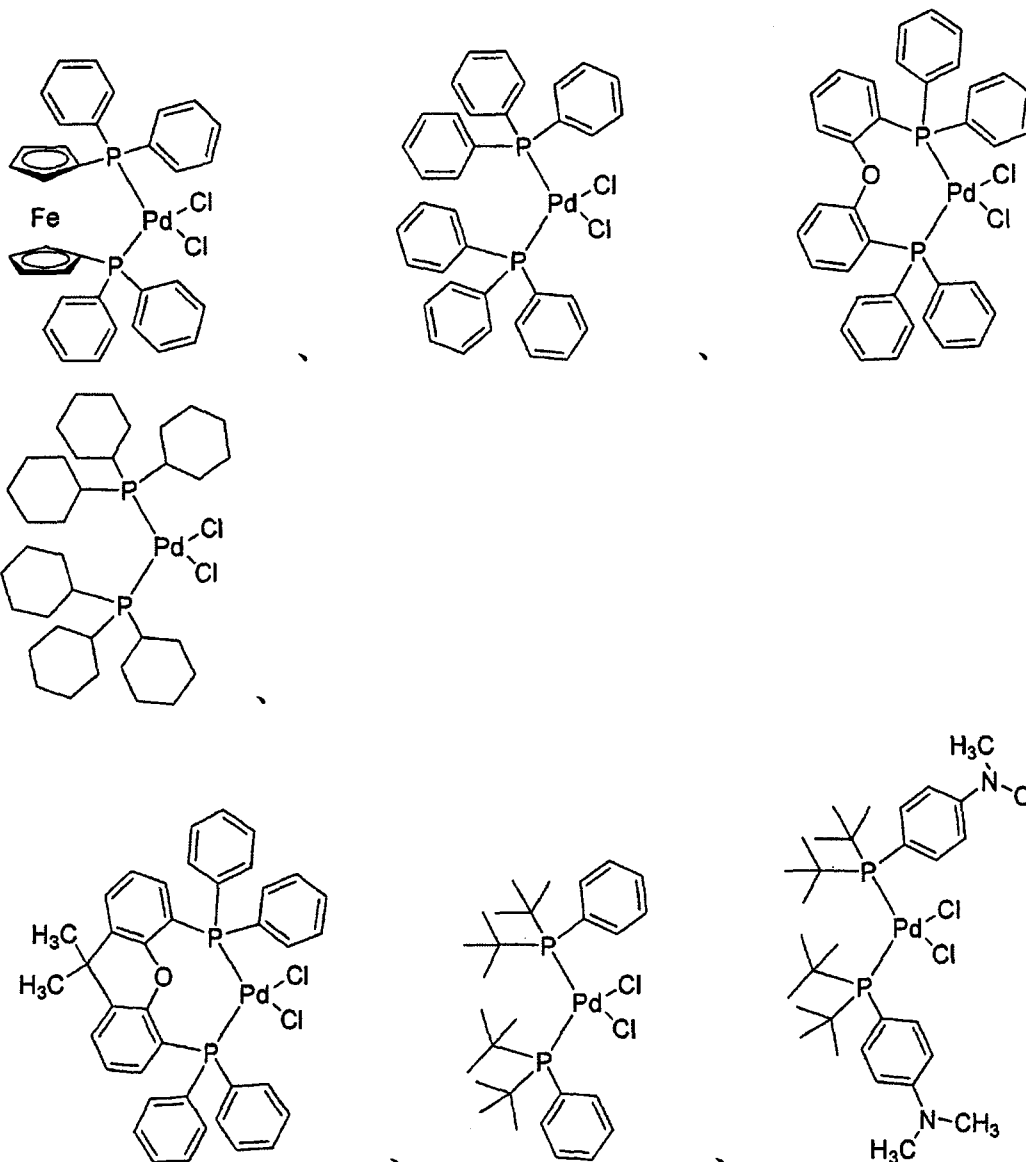


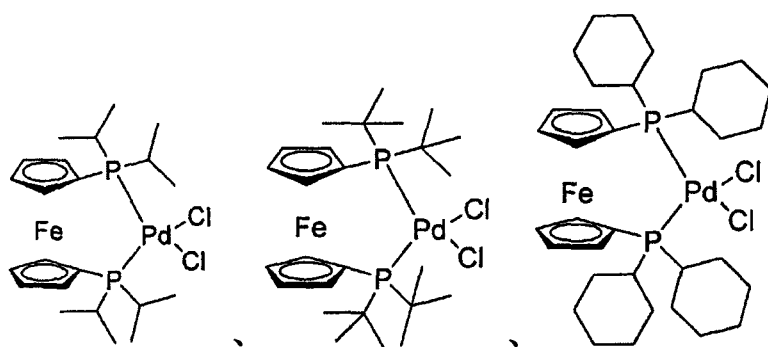
在水、有機溶劑、鹼及過渡金屬催化劑存在下反應，生成式I化合物。

2. 如請求項1之方法，其中步驟i)之該有機溶劑為非質子性溶劑。
3. 如請求項2之方法，其中該非質子性溶劑為乙腈、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、丙酮、甲基第三丁基醚或其任何組合。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中步驟i)之該有機溶劑為質子性溶劑。
5. 如請求項4之方法，其中該質子性溶劑為選自以下之醇：甲醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟i)之該鹼為無機鹼。
7. 如請求項6之方法，其中該無機鹼包含：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。
8. 如請求項7之方法，其中該無機鹼包含鹼金屬氫氧化物。
9. 如請求項8之方法，其中該鹼金屬氫氧化物包含NaOH、

KOH或其任何組合。

10. 如請求項1至9中任一項之方法，其中步驟i)之該過渡金屬催化劑為鈀催化劑。
11. 如請求項10之方法，其中步驟i)之該鈀催化劑包含乙酸鈀(II)、肆(三苯基磷)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)或其任何組合。
12. 如請求項10之方法，其中步驟i)之該鈀催化劑包含：

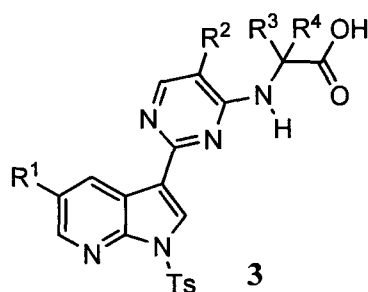




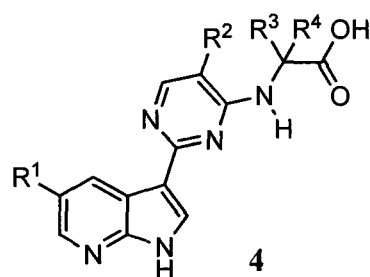
或其任何組合。

13. 如請求項1至12中任一項之方法，其中步驟i)之該反應係在約50°C與約110°C之間的溫度下進行。
14. 如請求項13之方法，其中步驟i)之該反應係在約60°C與約95°C之間的溫度下進行。
15. 如請求項14之方法，其中步驟i)之該反應係在約70°C與約80°C之間的溫度下進行。
16. 如請求項1至15中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

ii) 將式3化合物脫去保護基，生成式4化合物：



3



4

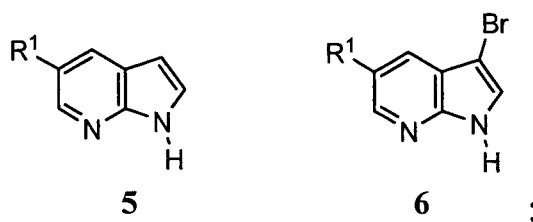
；及

iii) 使該式4化合物與 HNR^6R^7 在偶合劑及有機溶劑存在下反應，生成該式I化合物。

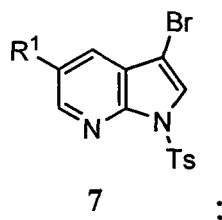
17. 如請求項16之方法，其中步驟ii)包含在鹼存在下將該式3化合物脫去保護基。
18. 如請求項17之方法，其中該鹼包含無機鹼。

19. 如請求項18之方法，其中該無機鹼為鹼金屬氫氧化物。
20. 如請求項19之方法，其中該鹼金屬氫氧化物為NaOH、KOH或其任何組合。
21. 如請求項16至20中任一項之方法，其中步驟iii)之該反應係在有機鹼存在下發生。
22. 如請求項21之方法，其中步驟iii)之該有機鹼包含三級胺。
23. 如請求項22之方法，其中該三級胺包含*N,N*-二異丙基乙胺、三乙胺或其任何組合。
24. 如請求項16至23中任一項之方法，其中步驟iii)之該偶合劑包含丙基膦酸酐。
25. 如請求項16至24中任一項之方法，其中步驟iii)之該有機溶劑包含鹵化烴、經烷基取代之四氫呋喃或其任何組合。
26. 如請求項25之方法，其中該有機溶劑包含經烷基取代之四氫呋喃，包含2-甲基四氫呋喃。
27. 如請求項1至26中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

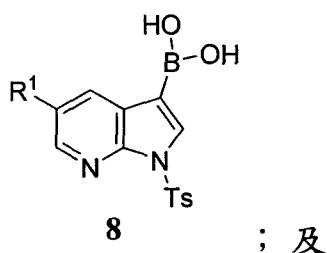
iva) 使式5化合物與溴於有機溶劑中反應，生成式6化合物：



va) 使該式6化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式7化合物：



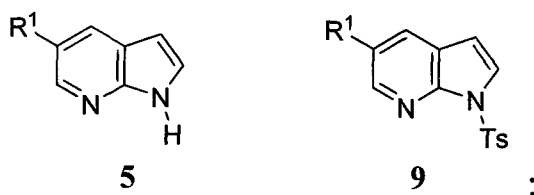
vi) 使該式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



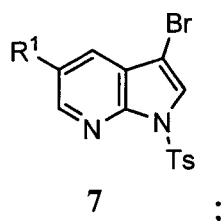
vii) 使式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

28. 如請求項1至26中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

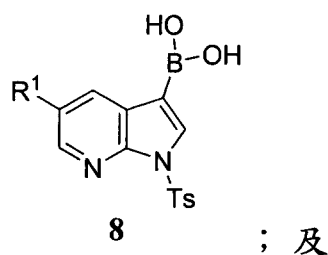
ivb) 使式5化合物與對甲苯磺醯氯反應，生成式9化合物：



vb) 使該式9化合物與N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式7化合物：



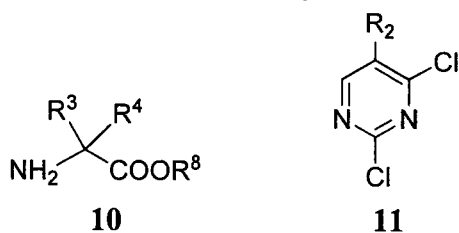
vi) 使該式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鹼存在下反應，生成式8化合物：



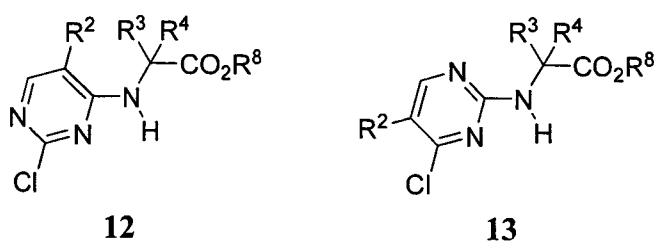
vii) 使該式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

29. 如請求項1至28中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

viii) 使其中R⁸為-C₁₋₄烷基之式10化合物與式11化合物

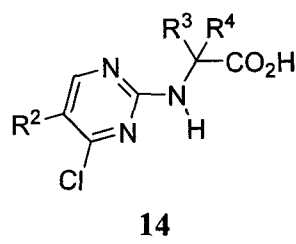
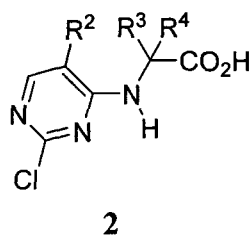


在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式12化合物及式13化合物之混合物：



30. 如請求項29之方法，其進一步包含以下步驟：

ixa) 在無機酸存在下將該式12化合物及該式13化合物脫去保護基，生成包含該式2化合物及式14化合物之混合物：



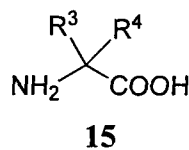
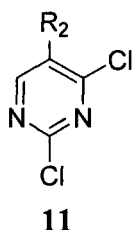
；及

xa) 使包含該式2化合物及該式14化合物之該混合物與HCl在有機溶劑存在下反應，生成該式2化合物及該式14化合物之鹽酸鹽；及

xia) 使該式2化合物及該式14化合物之鹽酸鹽之混合物再結晶，生成該式2化合物之鹽酸鹽。

31. 如請求項1至28中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

viiib) 使式11化合物與式15化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成該式2化合物



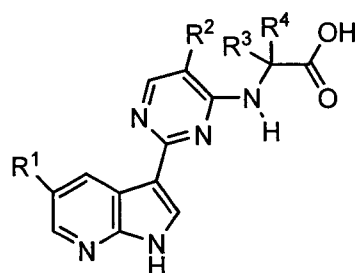
；及

ixb) 使該式2化合物與HCl反應，生成該式2化合物之鹽酸鹽。

32. 如請求項31之方法，其中步驟viiib)之該鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二

鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。

33. 如請求項31或32中任一項之方法，其中步驟viii b)之該溶劑包含水。
34. 如請求項33之方法，其中步驟viii b)之該溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。
35. 如請求項31至34中任一項之方法，其中步驟viii b)之該反應係在約70°C至約120°C之溫度下進行。
36. 如請求項35之方法，其中步驟viii b)之該反應係在約80°C至約100°C之溫度下進行。
37. 一種製備式4化合物之方法：



4

其中：

R^1 為 -H、-Cl 或 -F；

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

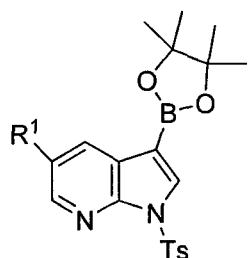
R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

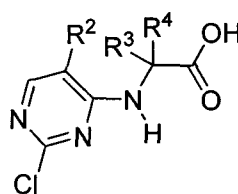
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

該方法包含以下步驟：

ia) 使式1化合物與式2化合物之鹽酸鹽

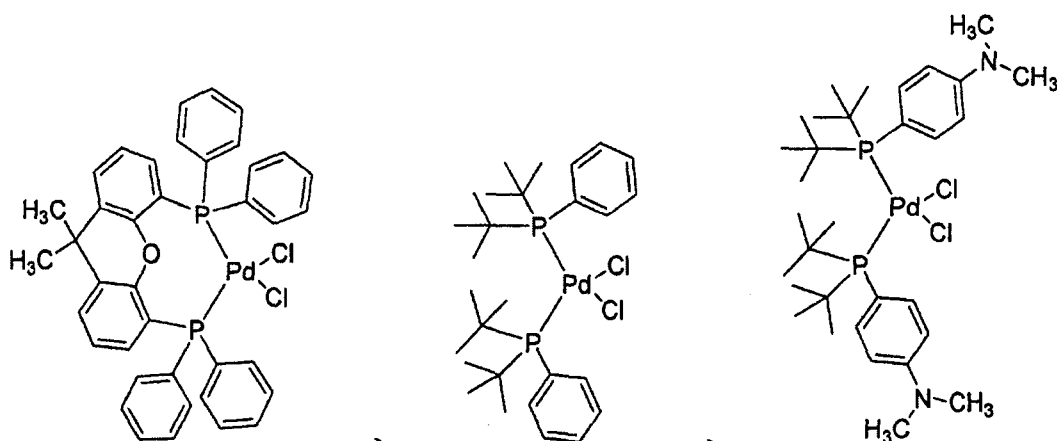
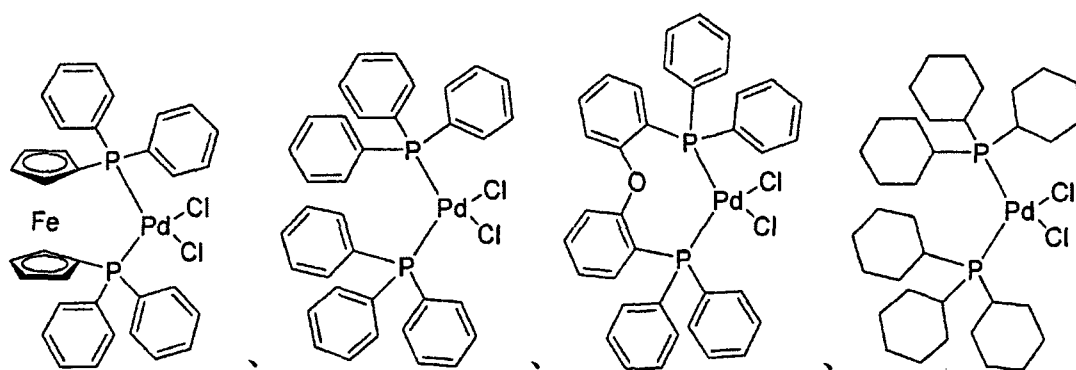


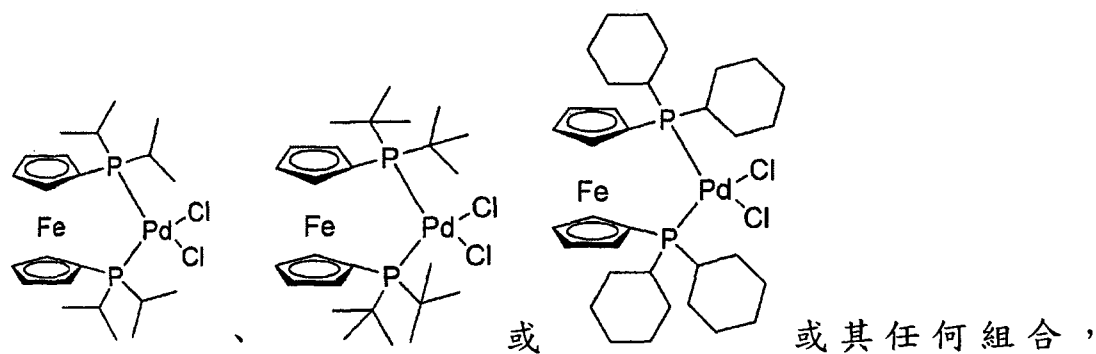
1



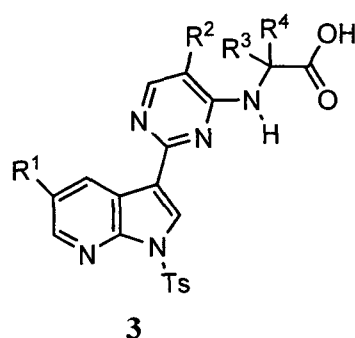
2

在水、有機溶劑、鹼及選自以下之鈀催化劑存在下反應：





生成式3化合物，及



ii) 將該式3化合物脫去保護基，生成該式4化合物。

38. 如請求項37之方法，其中步驟ia)之該有機溶劑為醇。

39. 如請求項38之方法，其中該醇係選自甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

40. 如請求項37至39中任一項之方法，其中步驟ia)之該鹼為無機鹼。

41. 如請求項40之方法，其中該無機鹼為鹼金屬氫氧化物。

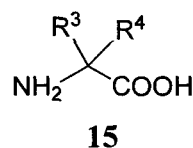
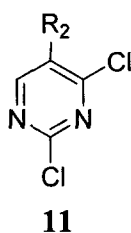
42. 如請求項41之方法，其中該鹼金屬氫氧化物為NaOH、KOH或其任何組合。

43. 如請求項37至42中任一項之方法，其中步驟ia)之該反應係在約50°C與約110°C之間的溫度下進行。

44. 如請求項43之方法，其中步驟ia)之該反應係在約60°C與約95°C之間的溫度下進行。

45. 如請求項44之方法，其中步驟ia)之該反應係在約70°C與約80°C之間的溫度下進行。
46. 如請求項37至45中任一項之方法，其中步驟ii)之該脫去保護基係在鹼存在下進行。
47. 如請求項46之方法，其中該鹼為無機鹼。
48. 如請求項47之方法，其中該無機鹼為鹼金屬氫氧化物。
49. 如請求項48之方法，其中該鹼金屬氫氧化物為KOH、NaOH或其任何組合。
50. 如請求項37至49中任一項之方法，其進一步包含以下步驟：

viiib) 使式11化合物與式15化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成該式2化合物：



；及

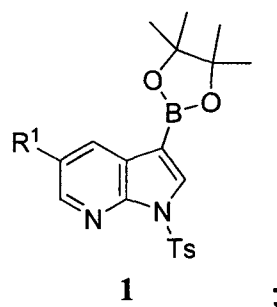
- ixb) 使該式2化合物與HCl反應，生成該式2化合物之鹽酸鹽。
51. 如請求項50之方法，其中步驟viiib)之該鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。
52. 如請求項50或51中任一項之方法，其中步驟viiib)之該溶劑包含水。
53. 如請求項52之方法，其中步驟viiib)之該溶劑進一步包含

選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。

54. 如請求項50至53中任一項之方法，其中步驟viii**b**)之該反應係在約70°C至約120°C之溫度下進行。

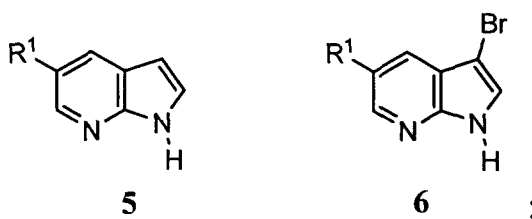
55. 如請求項54之方法，其中步驟viii**b**)之該反應係在約80°C至約100°C之溫度下進行。

56. 一種製備式1化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：

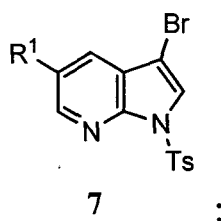


其中R¹為-H、-Cl或-F；該方法包含以下步驟：

iva) 使式5化合物與溴於有機溶劑中反應，生成式6化合物：

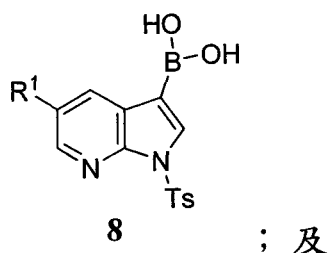


va) 使該式6化合物與對甲苯磺酰氯反應，生成式7化合物：



vi) 使該式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰

鹼存在下反應，生成式8化合物：

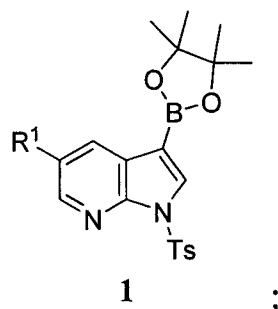


vii) 使該式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

57. 如請求項56之方法，其中步驟iva)中之該有機溶劑為非質子性溶劑。
58. 如請求項57之方法，其中該非質子性溶劑為二甲基甲醯胺。
59. 如請求項56至58中任一項之方法，其中步驟iva)中之該反應係在約-5℃至約30℃之溫度下進行。
60. 如請求項59之方法，其中步驟iva)中之該反應係在約0℃至約10℃之溫度下進行。
61. 如請求項56至60中任一項之方法，其中步驟va)之該反應係在氫化鈉存在下進行。
62. 如請求項56至61中任一項之方法，其中步驟va)之該反應係在約0℃至約30℃之溫度下進行。
63. 如請求項62之方法，其中步驟va)之該反應係在約5℃至約25℃之溫度下進行。
64. 如請求項63之方法，其中步驟va)之該反應係在約10℃至約20℃之溫度下進行。
65. 如請求項56至64中任一項之方法，其中步驟vi)之該強鋰

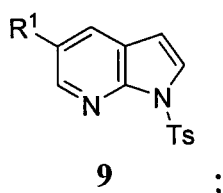
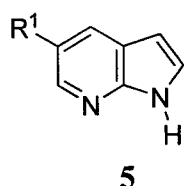
鹼為正丁基鋰。

66. 如請求項56至65中任一項之方法，其中步驟vi)之該反應係在約-100°C至約-70°C之溫度下進行。
67. 如請求項66之方法，其中步驟vi)之該反應係在約-90°C至約-80°C之溫度下進行。
68. 如請求項56至67中任一項之方法，其中步驟vii)之該有機溶劑為鹵化烴。
69. 如請求項68之方法，其中該鹵化烴為二氯甲烷或二氯乙烷。
70. 如請求項56至69中任一項之方法，其中步驟vii)之該酯化反應係在約0°C至約60°C之溫度下進行。
71. 如請求項70之方法，其中步驟vii)之該酯化反應係在約10°C至約40°C之溫度下進行。
72. 如請求項71之方法，其中步驟vii)之該酯化反應係在約20°C至約30°C之溫度下進行。
73. 一種製備式1化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



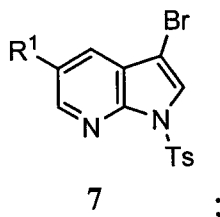
其中R¹為-H、-Cl或-F；該方法包含以下步驟：

ivb) 使式5化合物與對甲苯磺酰氯反應，生成式9化合物：



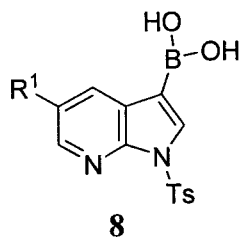
;

vb) 使該式9化合物與N-溴代丁二醯亞胺反應，生成式7化合物：



;

vi) 使該式7化合物與硼酸三異丙酯在有機溶劑及強鋰鹼存在下反應，生成式8化合物：



；及

vii) 使該式8化合物與頻哪醇酯醇於有機溶劑中酯化，生成式1化合物。

74. 如請求項73之方法，其中步驟ivb)之該反應係在氫化鈉存在下進行。

75. 如請求項73或74中任一項之方法，其中步驟vi)之該強鋰鹼為正丁基鋰。

76. 如請求項73至75中任一項之方法，其中步驟vi)之該反應係在約-100℃至約-70℃之溫度下進行。

77. 如請求項76之方法，其中步驟vi)之該反應係在約-90℃

至約 -80°C 之溫度下進行。

78. 如請求項 73 至 77 中任一項之方法，其中步驟 vii) 之該有機溶劑為鹵化烴。

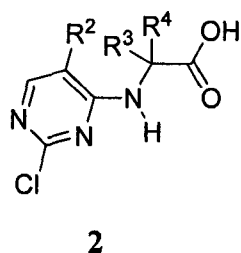
79. 如請求項 78 之方法，其中該鹵化烴為二氯甲烷或二氯乙烷。

80. 如請求項 73 至 79 中任一項之方法，其中步驟 vii) 中之該酯化反應係在約 0°C 至約 60°C 之溫度下進行。

81. 如請求項 80 之方法，其中步驟 vii) 中之該酯化反應係在約 10°C 至約 40°C 之溫度下進行。

82. 如請求項 81 之方法，其中步驟 vii) 中之該酯化反應係在約 20°C 至約 30°C 之溫度下進行。

83. 一種製備式 2 化合物之方法



其中：

R^2 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$ ；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-\text{C}_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基；或

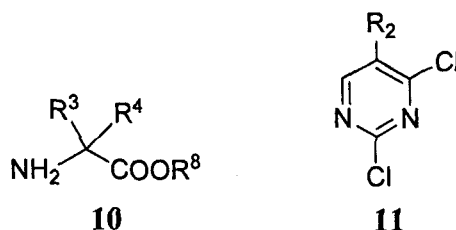
R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或未經取代之 $-\text{C}_{1-2}$ 脂族基，或

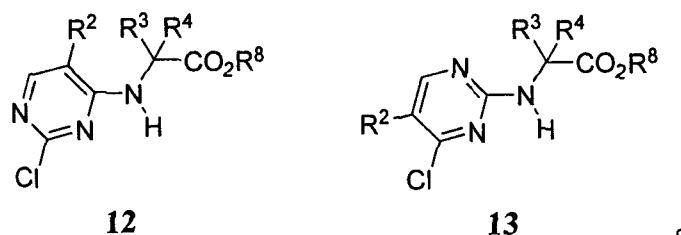
兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

該方法包含以下步驟：

viii a) 使其中 R^8 為 $-C_{1-4}$ 烷基之式 10 化合物與式 11 化合物

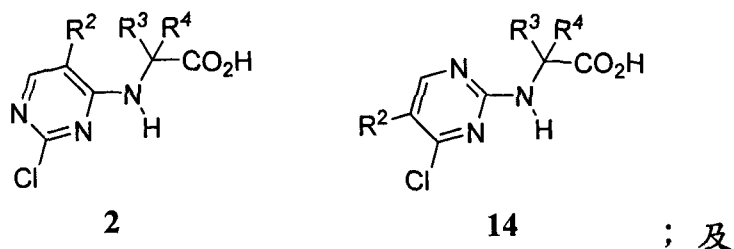


在有機鹼及有機溶劑存在下反應，生成包含式 12 化合物及式 13 化合物之混合物：



84. 如請求項 83 之方法，其進一步包含以下步驟：

ix a) 在無機酸存在下將該式 12 化合物及該式 13 化合物脫去保護基，生成式 2 化合物及式 14 化合物之混合物：

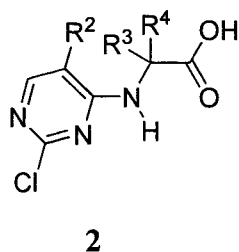


xa) 使該式 2 化合物及該式 14 化合物之該混合物與 HCl 在有機溶劑存在下反應，生成該式 2 化合物及該式 14 化合物之鹽酸鹽；及

xia) 使該式 2 化合物及該式 14 化合物之鹽酸鹽之混合

物再結晶，生成該式2化合物之鹽酸鹽。

85. 一種製備式2化合物之方法：



其中：

R^2 為 -H 或 -F；

R^3 為視情況經 1-5 個 R^5 取代之 $-C_{1-4}$ 脂族基；

R^4 為視情況經 1-3 個 R^5 取代之 $-C_{1-2}$ 烷基；或

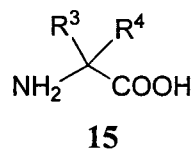
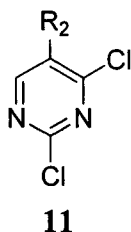
R^3 及 R^4 結合在一起形成視情況經 1-5 個 R^5 取代的 3-7 員碳環或雜環飽和環；

各 R^5 獨立地選自：鹵素、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 或未經取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基，或

兩個 R^5 基團與其所連接之碳一起形成環丙基環；

該方法包含以下步驟：

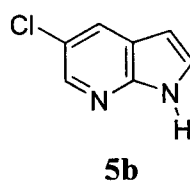
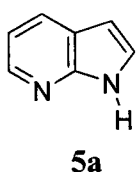
viii b) 使式 11 化合物與式 15 化合物之酸鹽在溶劑及鹼存在下反應，生成該式 2 化合物



；及

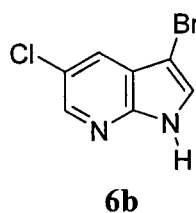
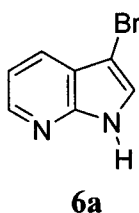
ix b) 使該式 2 化合物與 HCl 反應，生成該式 2 化合物之鹽酸鹽。

86. 如請求項85之方法，其中步驟viii b)之該鹼為選自以下之無機鹼：磷酸三鉀、磷酸氫二鉀、碳酸二鉀、碳酸二鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉或其任何組合。
87. 如請求項85或86中任一項之方法，其中步驟viii b)之該溶劑包含水。
88. 如請求項87之方法，其中步驟viii b)之該溶劑進一步包含選自以下之醇：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇或其任何組合。
89. 如請求項85至88中任一項之方法，其中步驟viii b)之該反應係在約70°C至約120°C之溫度下進行。
90. 如請求項89之方法，其中步驟viii b)之該反應係在約80°C至約100°C之溫度下進行。
91. 如請求項16之方法，其中 HNR^6R^7 為2,2,2-三氟乙胺。
92. 如請求項27或28中任一項之方法，其中該式5化合物係選自：



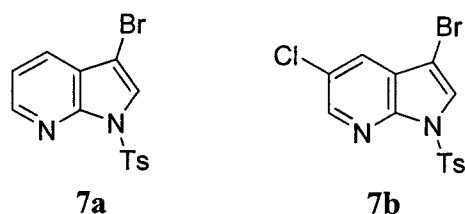
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5a**)或5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**5b**)。

93. 如請求項27之方法，其中該式6化合物係選自：



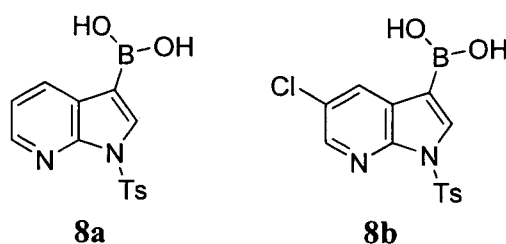
3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**6a**)或3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**6b**)；

該式7化合物係選自：



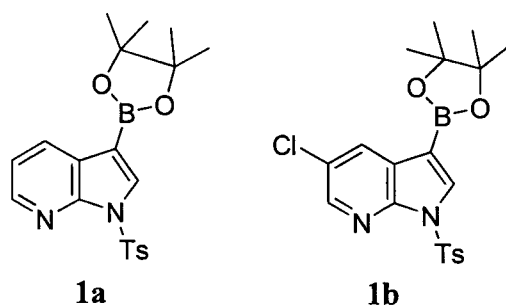
3-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**7a**)或3-溴-5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**7b**)；

該式8化合物係選自：



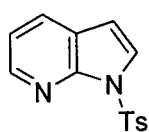
1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(**8a**)或5-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(**8b**)；且

該式1化合物係選自：

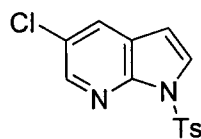


3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1a**)或5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1b**)。

94. 如請求項28之方法，其中該式9化合物係選自：



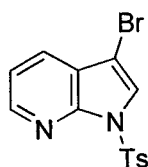
9a



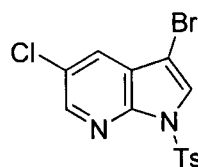
9b

1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9a)或5-氯-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(9b)；

該式7化合物係選自：



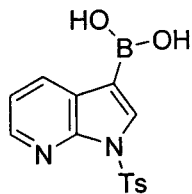
7a



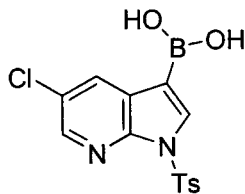
7b

3-溴-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)或3-溴-5-氯-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7b)；

該式8化合物係選自：



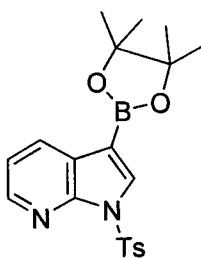
8a



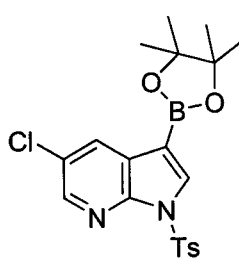
8b

1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8a)或5-氯-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硼酸(8b)；且

該式1化合物係選自：



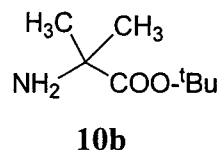
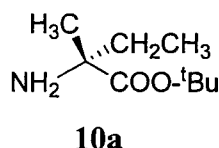
1a



1b

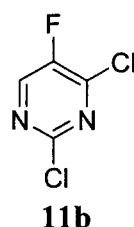
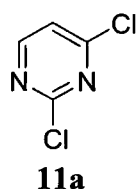
3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)或5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1b)。

95. 如請求項29之方法，其中該式10化合物係選自：



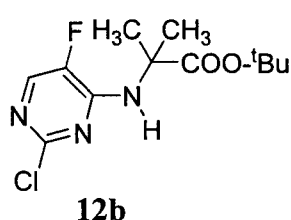
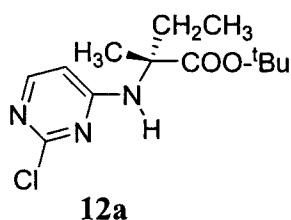
(R)-2-胺基-2-甲基丁酸第三丁酯(10a)或2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯(10b)；

該式11化合物係選自：



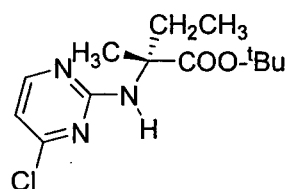
2,4-二氯嘧啶(11a)或2,4-二氯-5-氟嘧啶(11b)；

該式12化合物係選自：

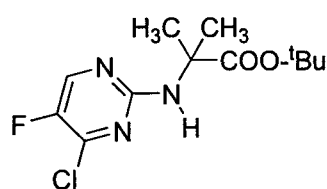


(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸第三丁酯(12a)或2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯(12b)；且

該式13化合物係選自：



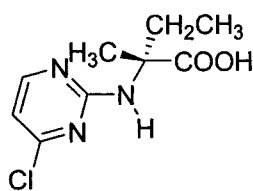
13a



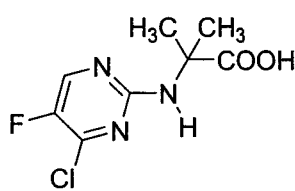
13b

(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基氨基)-2-甲基丁酸第三丁酯(13a)或
2-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-甲基丙酸第三丁酯(13b)。

96. 如請求項30之方法，其中該式14化合物係選自：



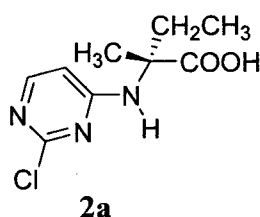
14a



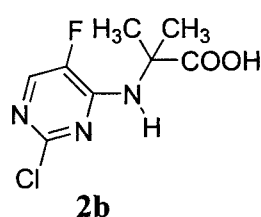
14b

(R)-2-(4-氯嘧啶-2-基氨基)-2-甲基丁酸(14a)或2-(4-氯-5-
氟嘧啶-2-基氨基)-2-甲基丙酸(14b)；且

該式2化合物係選自：



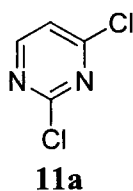
2a



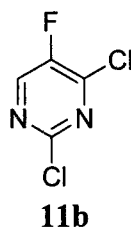
2b

(R)-2-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丁酸(2a)或2-(2-氯-5-
氟嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙酸(2b)。

97. 如請求項31之方法，其中該式11化合物係選自：



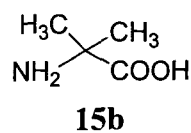
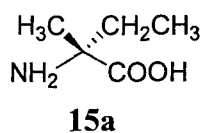
11a



11b

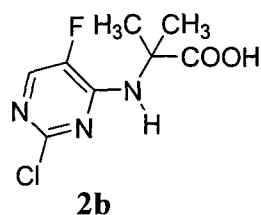
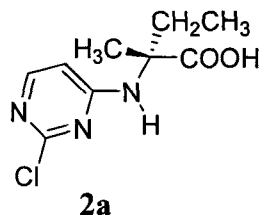
2,4-二氯嘧啶(11a)或2,4-二氯-5-氟嘧啶(11b)；

該式15化合物係選自：



D-異纈氨酸(**15a**)或2-氨基-2-甲基丙酸(**15b**)；且

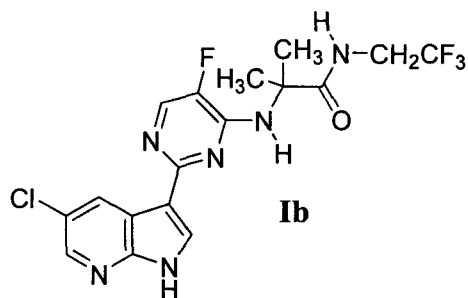
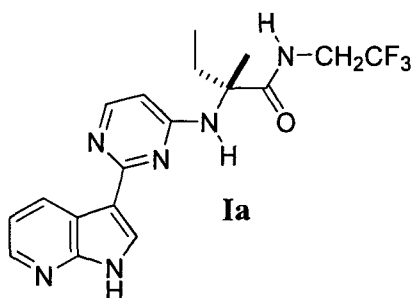
該式2化合物係選自：



(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(**2a**)或2-(2-氯-5-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸(**2b**)。

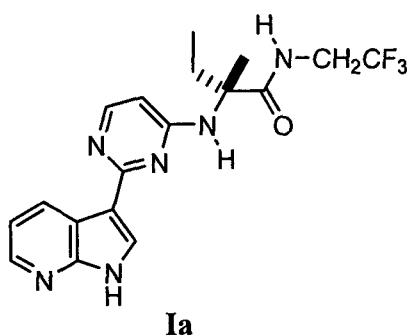
98. 如請求項1至37中任一項之方法，其中：

該式I化合物為：



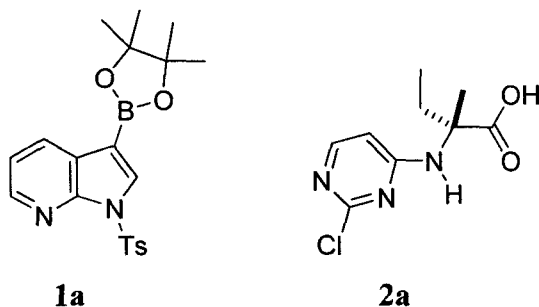
(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺(**Ia**)或2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺(**Ib**)。

99. 一種製備式**Ia**之(R)-2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



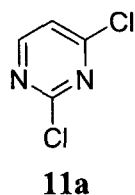
該方法包含以下步驟：

i) 使 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1-甲
 苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1a)與(R)-2-(2-氯嘧啶-
 4-基胺基)-2-甲基丁酸(2a)之鹽酸鹽

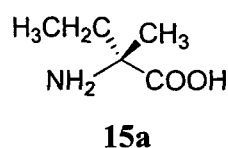


在水、有機溶劑、無機鹼及鈀催化劑存在下反應，生成式 Ia 之 (R)-2-甲基-2-(2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)丁酸。

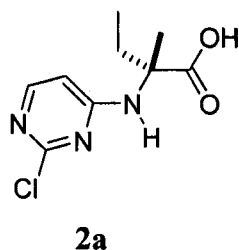
100. 如請求項99之方法，其進一步包含以下步驟：使



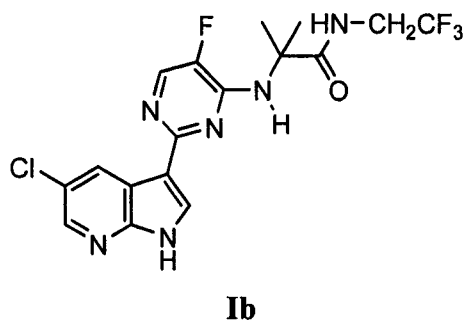
2,4-二氯嘧啶(11a)與



D-異纈氨酸(**15a**)反應，生成(R)-2-(2-氯嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸(**2a**)之鹽酸鹽

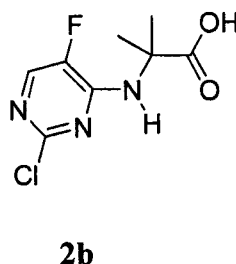
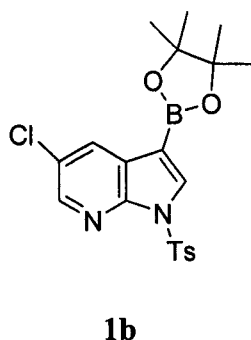


101. 一種製備式**Ib**之2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘓啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



該方法包含以下步驟：

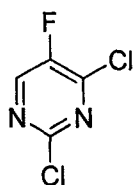
i) 使5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**1b**)與2-(2-氯-5-氟嘓啶-4-基胺基)-2-甲基丙酸(**2b**)之鹽酸鹽



在水、有機溶劑、無機鹼及鈀催化劑存在下反應，生成

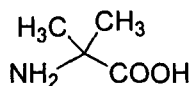
式 **Ib** 之 2-(2-(5-氯-1-甲 苯磺 醯基-1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶-3-基)-5-氟 嘧 啶-4-基 胺 基)-2-甲 基 丙 酸。

102. 如 請 求 項 101 之 方 法，其 進 一 步 包 含 以 下 步 驟：使



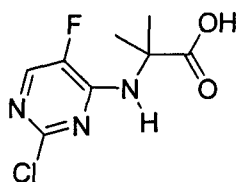
11b

2,4-二 氯 -5-氟 嘧 啶 (**11b**) 與



15b

2-胺 基 -2-甲 基 丙 酸 (**15b**) 反 應，生 成 2-(2-氯-5-氟 嘧 啶-4-基 胺 基)-2-甲 基 丙 酸 (**2b**) 之 鹽 酸 鹽



2b

103. 一 種 (R)-2-(2-(1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶-3-基) 嘧 啶-4-基 胺 基)-2-甲 基 丁 酸 (**4a**) 之 固 體 形 式，其 係 命 名 為 形 式 E。

104. 如 請 求 項 103 之 固 體 形 式 E，其 中 在 X 射 線 粉 末 繞 射 圖 中 一 或 多 個 峰 對 應 於 以 下 以 度 為 單 位 量 測 之 2θ 值：7.1 ± 0.2、8.2 ± 0.2、23.9 ± 0.2 及 24.8 ± 0.2。

105. 一 種 (R)-2-(2-(1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶-3-基) 嘧 啶-4-基 胺 基)-2-甲 基 丁 酸 (**4a**) 之 固 體 形 式，其 係 命 名 為 形 式 B。

106. 如請求項 105 之固體形式 B，其中在 X 射線粉末繞射圖中一或多個峰對應於以下以度為單位量測之 2θ 值： 9.2 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 及 32.0 ± 0.2 。
107. 如請求項 106 之固體形式 B，其中進一步在 X 射線粉末繞射圖中一或多個峰對應於以下以度為單位量測之 2θ 值： 21.4 ± 0.2 、 30.1 ± 0.2 、 29.9 ± 0.2 及 26.1 ± 0.2 。
108. 一種 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基丁酸 (**4a**) 之固體形式，其係命名為形式 B。
109. 一種 (R)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基) 丁醯胺 (**1a**) 之固體形式，其係命名為形式 A。
110. 如請求項 109 之固體形式 A，其中在 X 射線粉末繞射圖中一或多個峰對應於以下以度為單位量測之 2θ 值： 23.7 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 及 15.4 ± 0.2 。
111. 如請求項 110 之固體形式 A，其中進一步在 X 射線粉末繞射圖中一或多個峰對應於以下以度為單位量測之 2θ 值： 28.9 ± 0.2 及 21.5 ± 0.2 。

八、圖式：

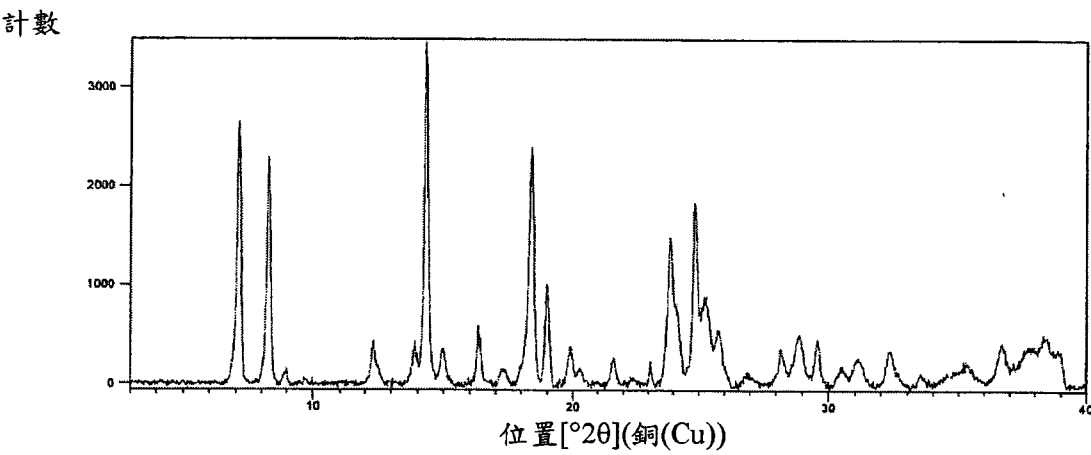


圖1

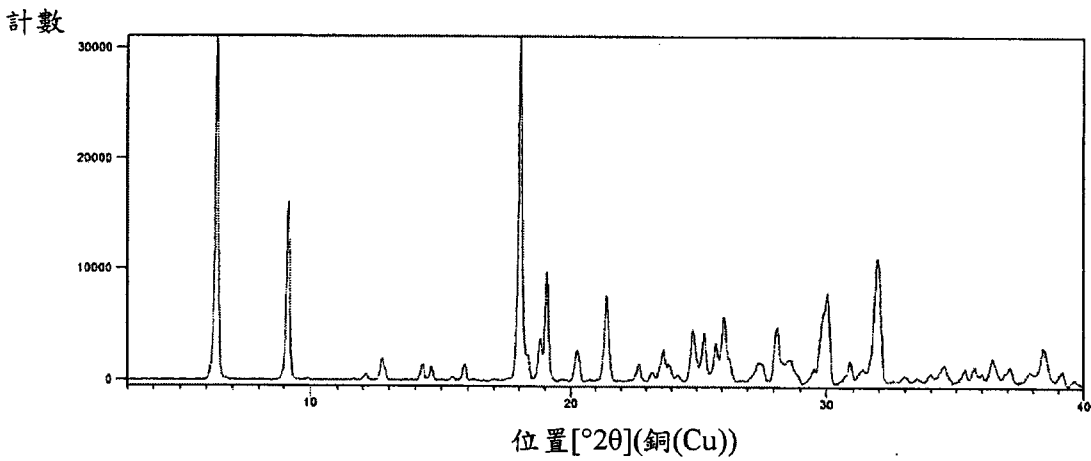


圖2

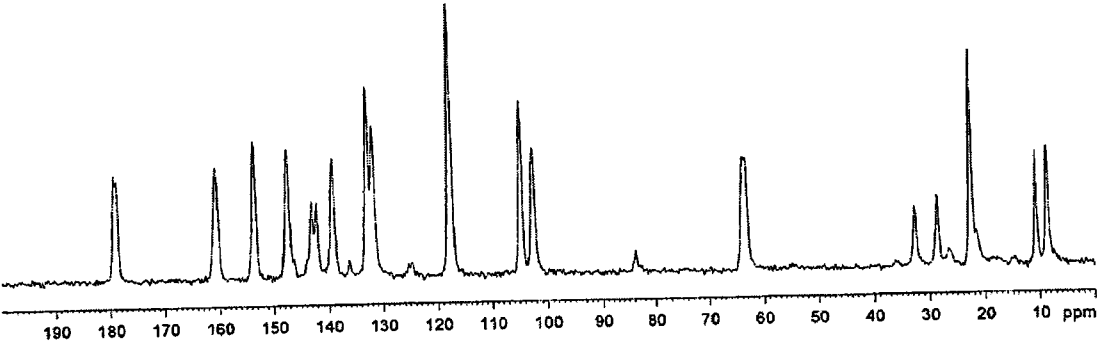


圖3

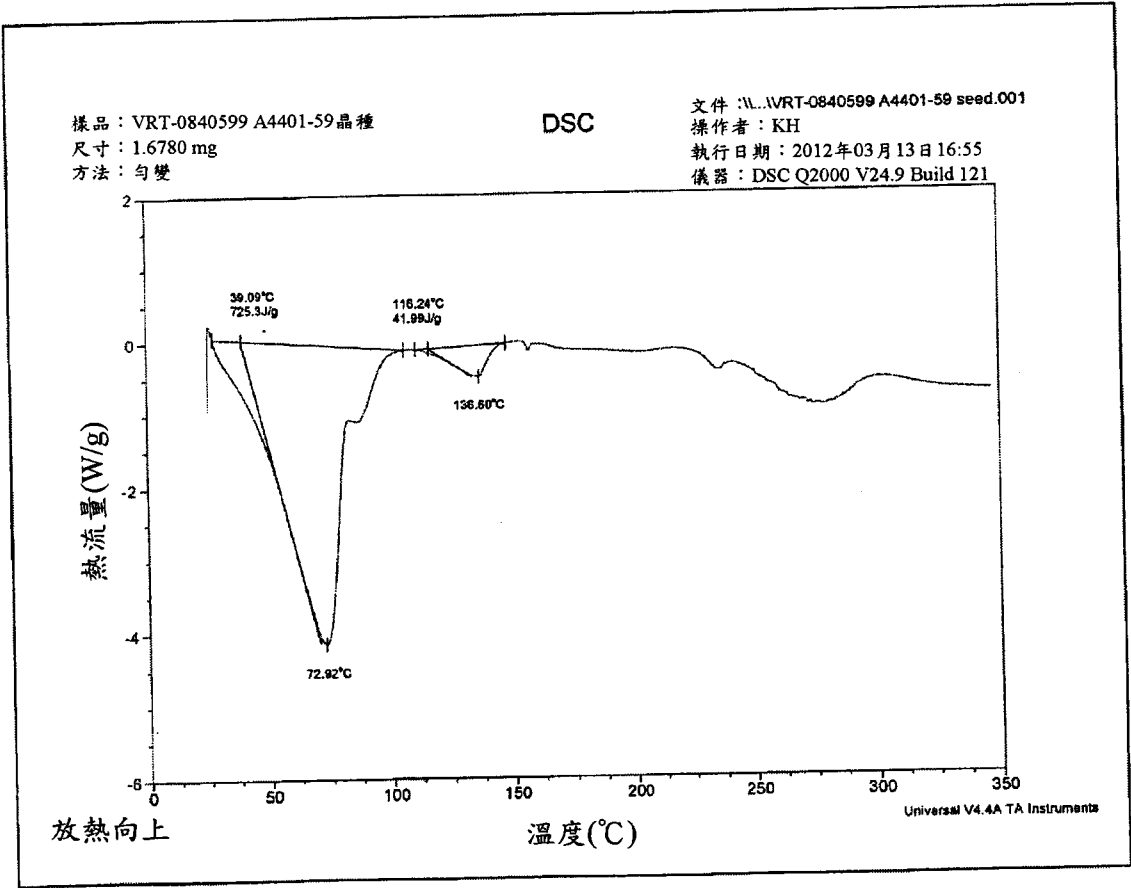


圖4

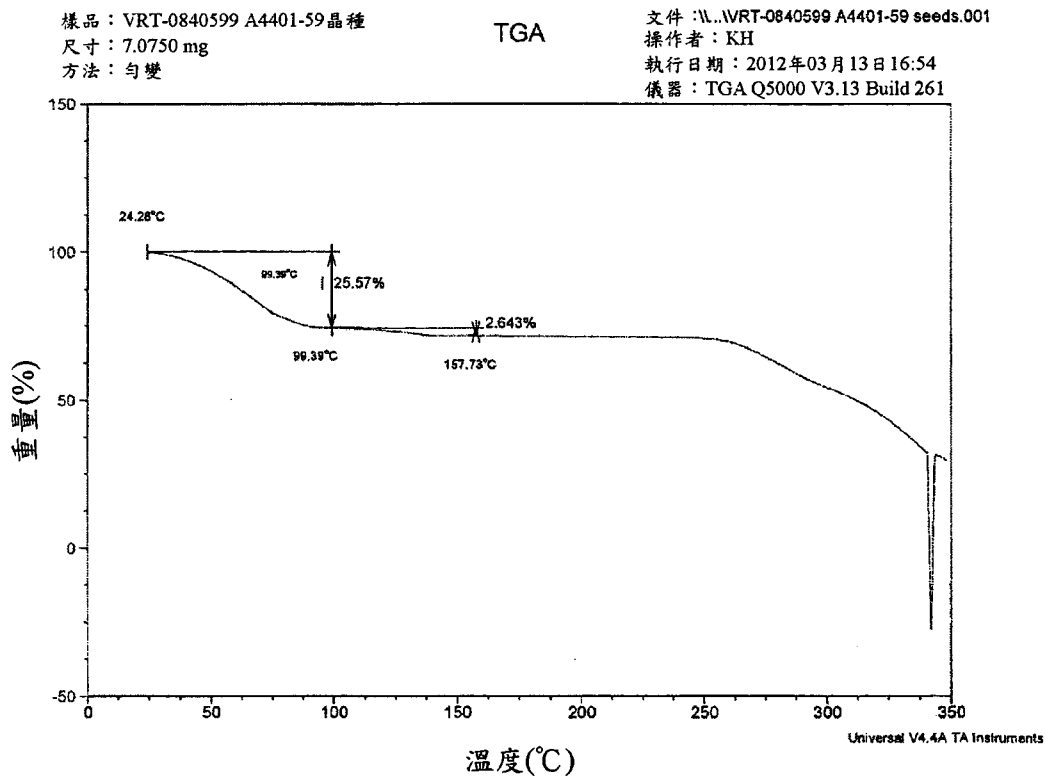


圖5

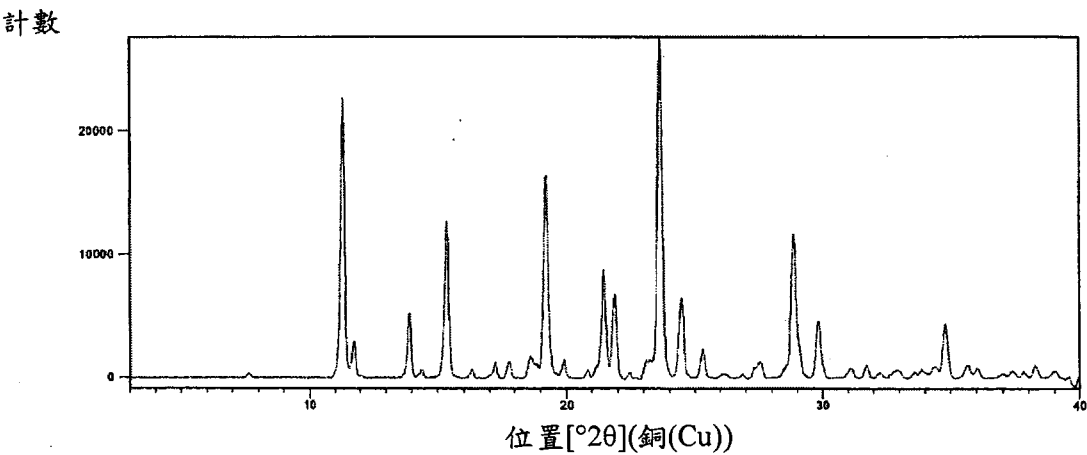


圖6

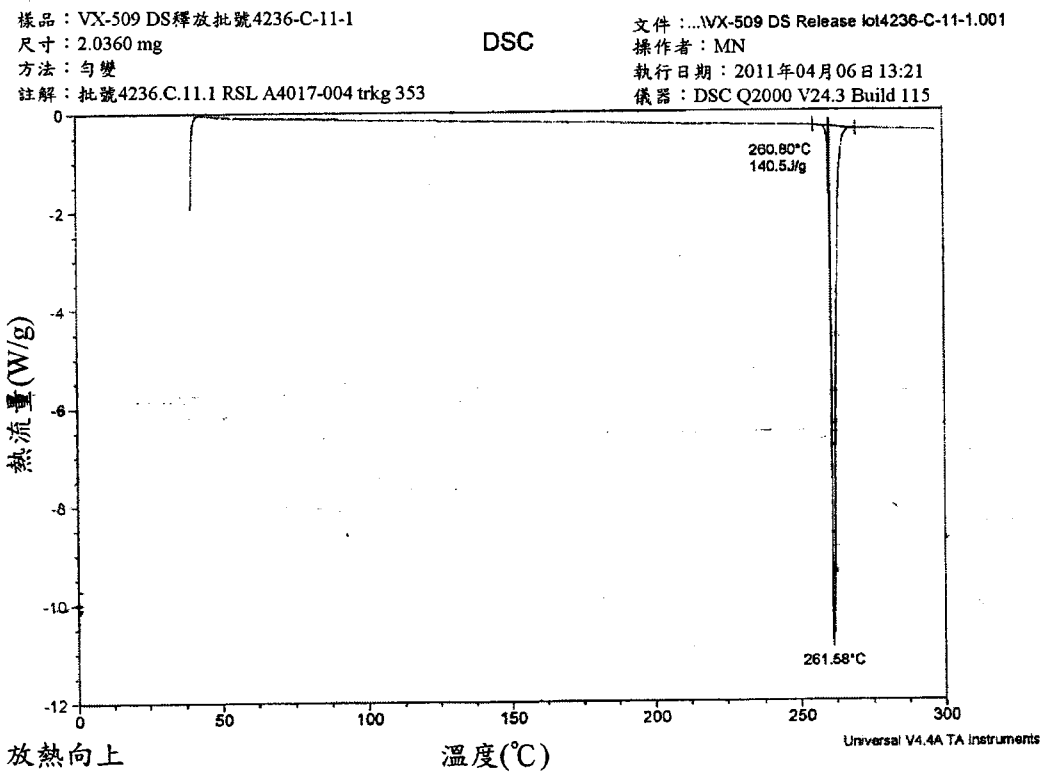


圖7