



(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 202024059 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108134207

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/25

美國

62/736,010

2019/07/03

美國

62/870,462

2019/08/28

美國

62/892,884

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：布朗 亞當 BROWN, ADAM ROSS (US)；迪羅西爾 琴尼可拉斯 DESROSIERS,

JEAN-NICOLAS (CA)；段 生權 DUAN, SHENGQUAN (US)；浩金斯 左兒

HAWKINS, JOEL MICHAEL (US)；海沃德 伽利爾 HAYWARD, CHERYL M.

(US)；瑪羅尼 馬可 MALONEY, MARK THOMAS (US)；蒙費特 塞巴斯汀

MONFETTE, SEBASTIEN (CA)；波菲特 哈蒂 PERFECT, HAHDI HAKIMIOUN

(US)；威德利卡 丹尼爾 WIDLICKA, DANIEL WILLIAM (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 60 頁

(54)名稱

吡啶並〔2，3-D〕嘓啶-7（8H）-酮的合成

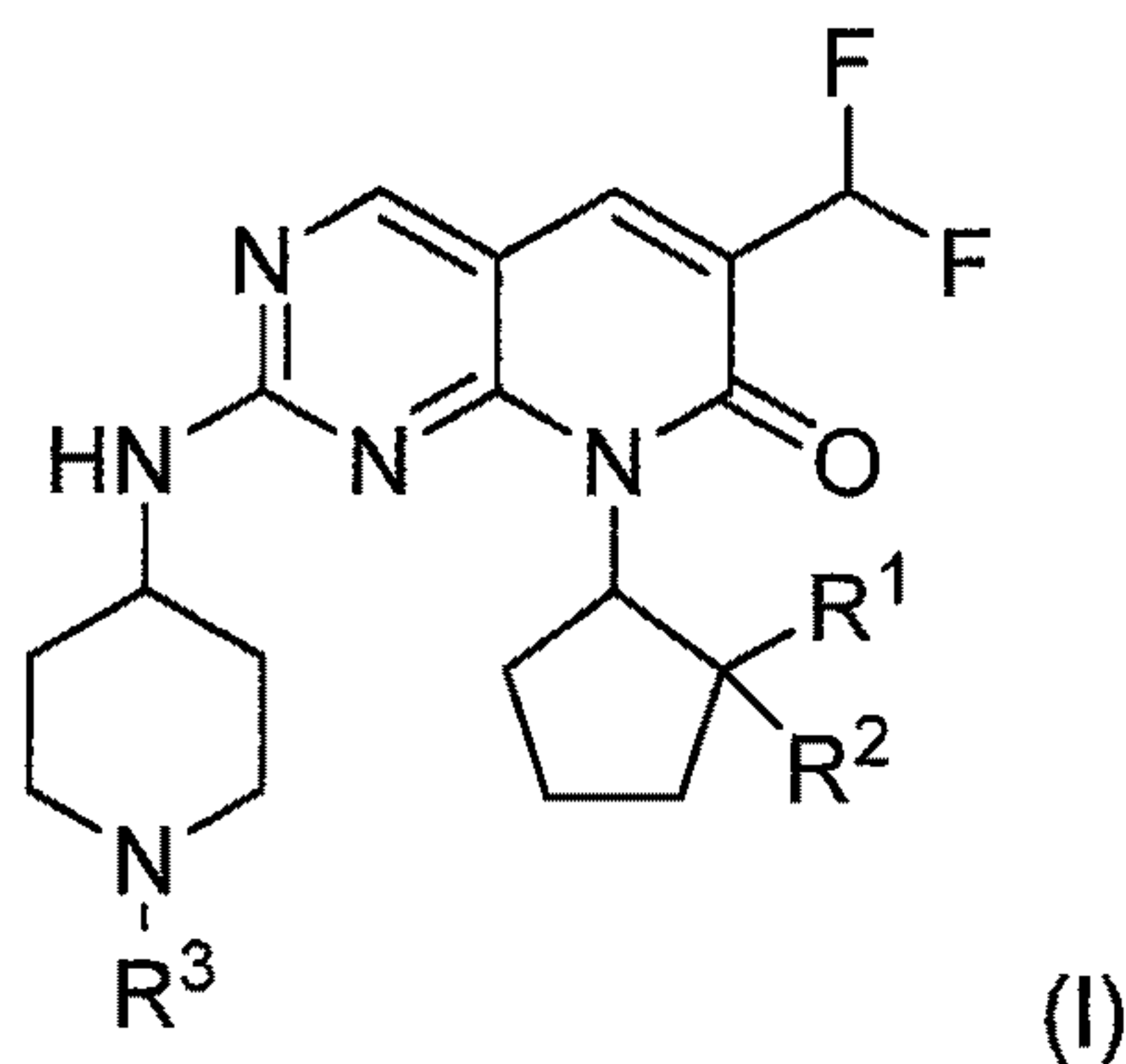
(57)摘要

本發明關於用以製備經取代的吡啶並[2,3-d]嘓啶 -7(8H)-酮、及其鹽和立體異構物的新穎方法，以及有用於此類化合物之製備的中間產物。

This invention relates to novel methods to prepare substituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones, and salts and stereoisomers thereof, as well as intermediates useful for the preparation of such compounds.

特徵化學式：

式 (I)





202024059

【發明摘要】

【中文發明名稱】

吡啶並〔2，3-D〕嘧啶-7（8H）-酮的合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF PYRIDO〔2,3-D〕PYRIMIDIN-7(8H)-ONES

【中文】

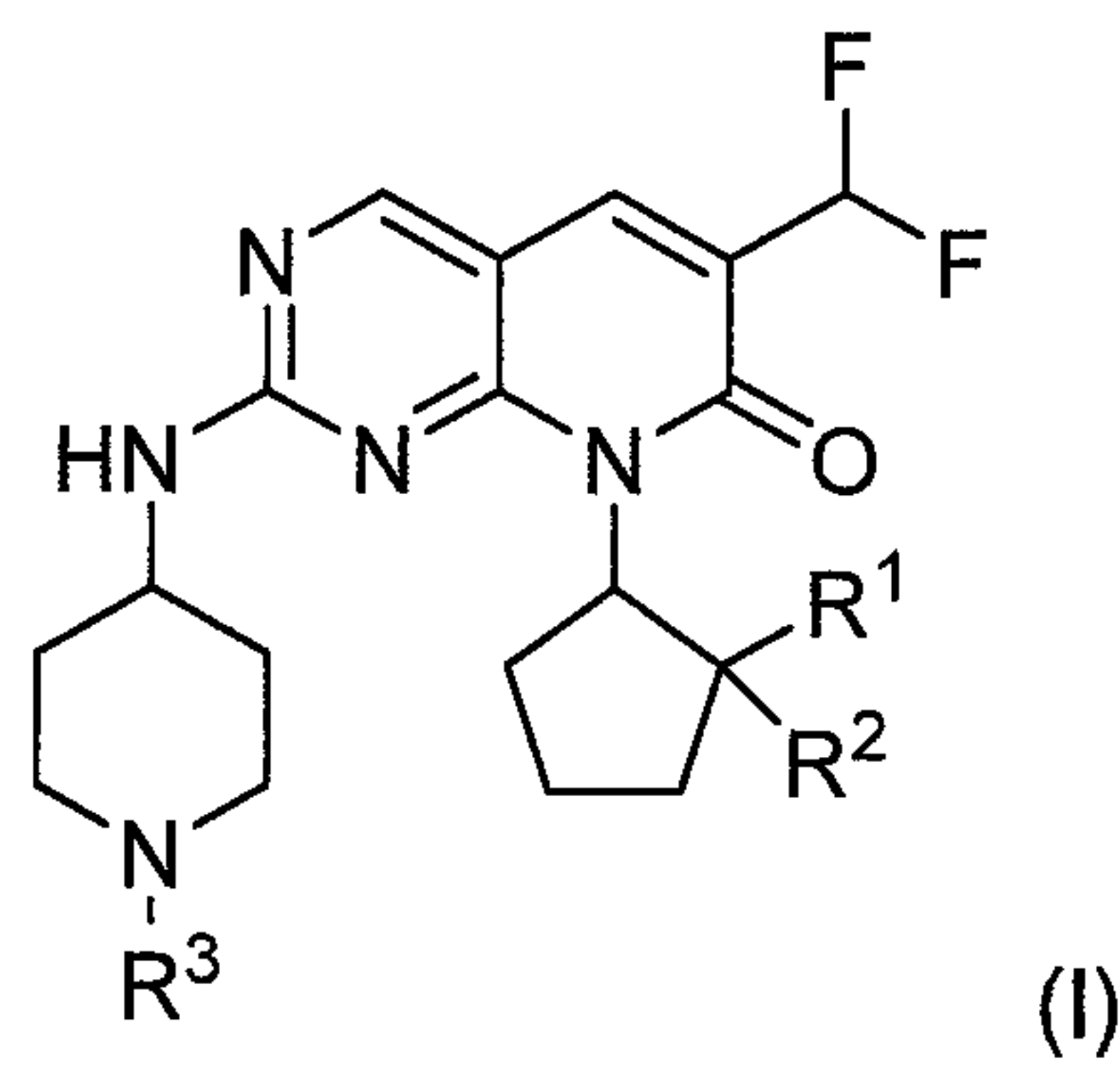
本發明關於用以製備經取代的吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、及其鹽和立體異構物的新穎方法，以及有用於此類化合物之製備的中間產物。

【英文】

This invention relates to novel methods to prepare substituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones, and salts and stereoisomers thereof, as well as intermediates useful for the preparation of such compounds.

【指定代表圖】無
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡啶並〔2，3-D〕嘧啶-7（8H）-酮的合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF PYRIDO〔2,3-D〕PYRIMIDIN-7(8H)-ONES

【技術領域】

【0001】本發明關於用以製備經取代的吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、及其鹽和立體異構物的新穎方法。本發明進一步提供有用於此類化合物之製備的中間產物。

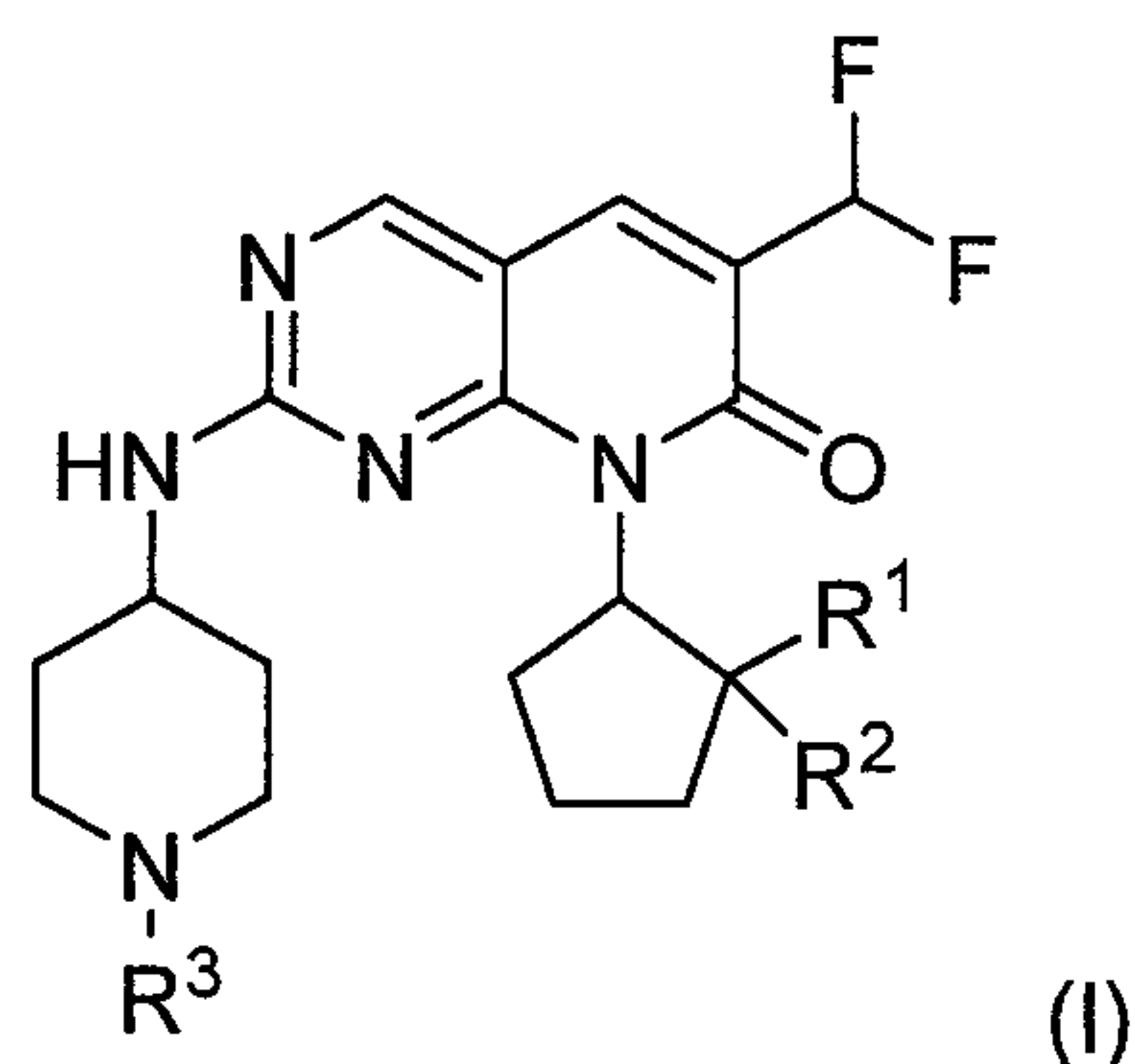
【先前技術】

【0002】周期蛋白依賴型激酶(CDK)是重要的細胞酵素，其在調節真核細胞的分裂和增生中執行必要的作用。CDK抑制劑可有用於治療增生性疾病，包括癌症。

【0003】有用於作為CDK2/4/6抑制劑之經取代的吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮衍生物揭示在U.S.專利號10,233,188和國際公開號WO 2018/033815中，其內容藉由引用彼等的整體併入本文。於上面所引用申請案中描述的合成路徑並非設計用於大規模合成或商業規模放大。因此，高度所欲者為成本效益、可規模化和有生產力的製備此類化合物的替代路徑。

【發明內容】

【0004】本發明提供改善的方法，以製備式(I)之經取代的吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮化合物、或其醫藥上可接受的鹽或立體異構物，



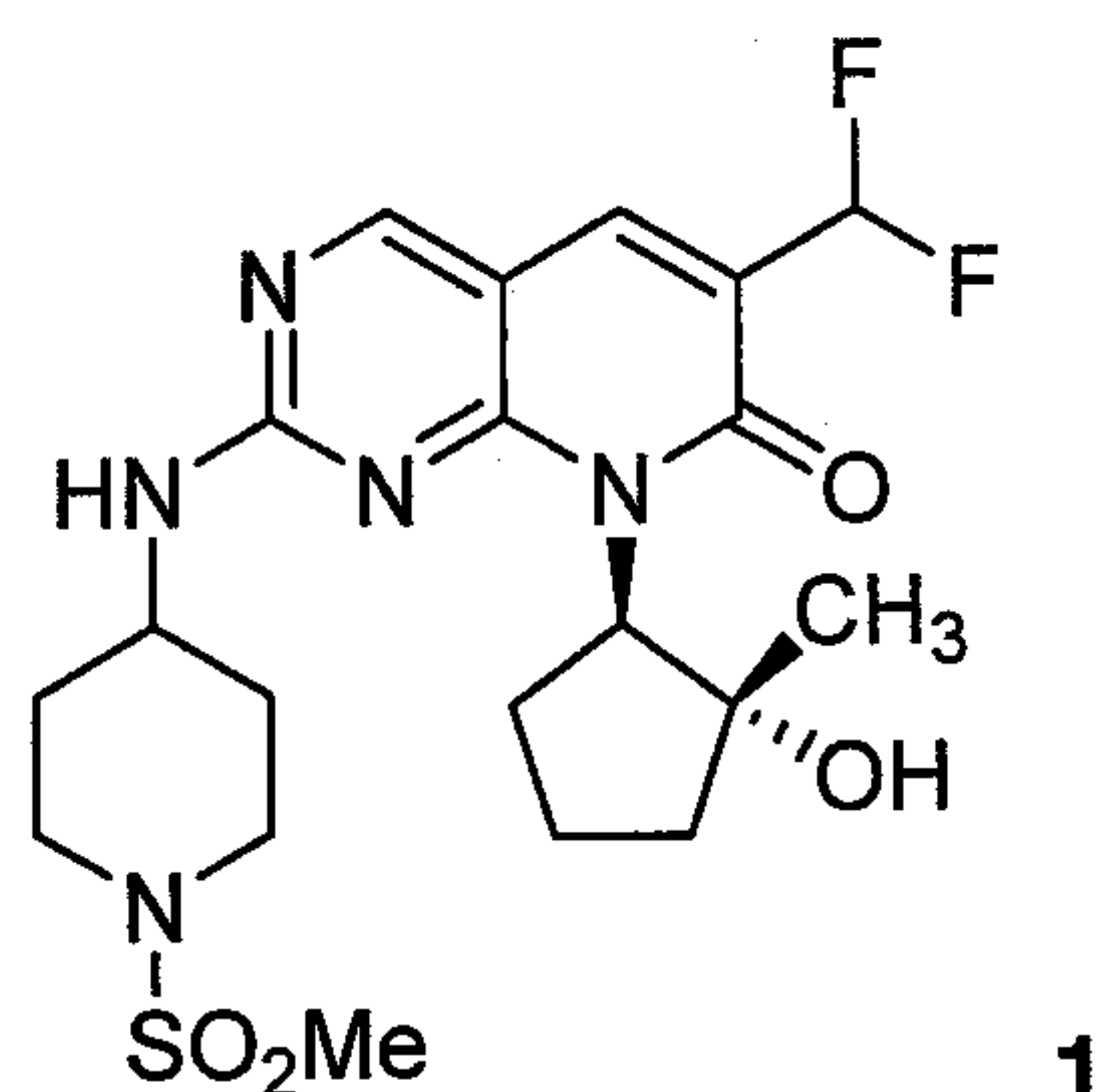
其中 R^1 和 R^2 獨立地為 H、OH、 OR^4 或 C_1-C_4 烷基，限制條件為 R^1 和 R^2 中至少一者不為 H；

R^3 為 SO_2R^5 或胺基保護基；

R^4 為羥基保護基；和

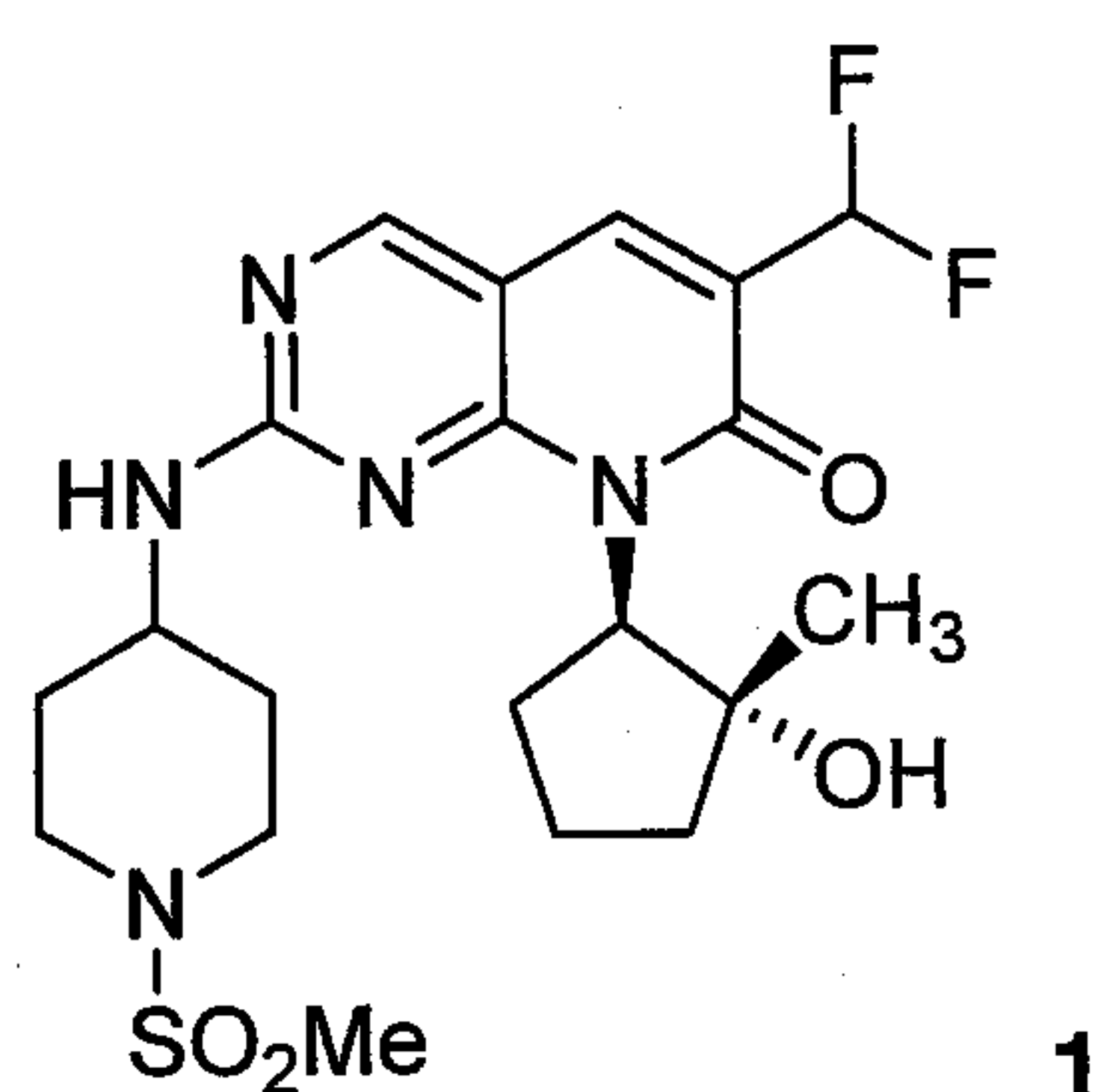
R^5 為 C_1-C_4 烷基。

【0005】本發明進一步提供方法，以製備具有式 1 結構之 6-(二氟甲基)-8-[(1*R*,2*R*)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-[[1-(甲基磺醯基)-哌啶-4-基]胺基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (PF-06873600):

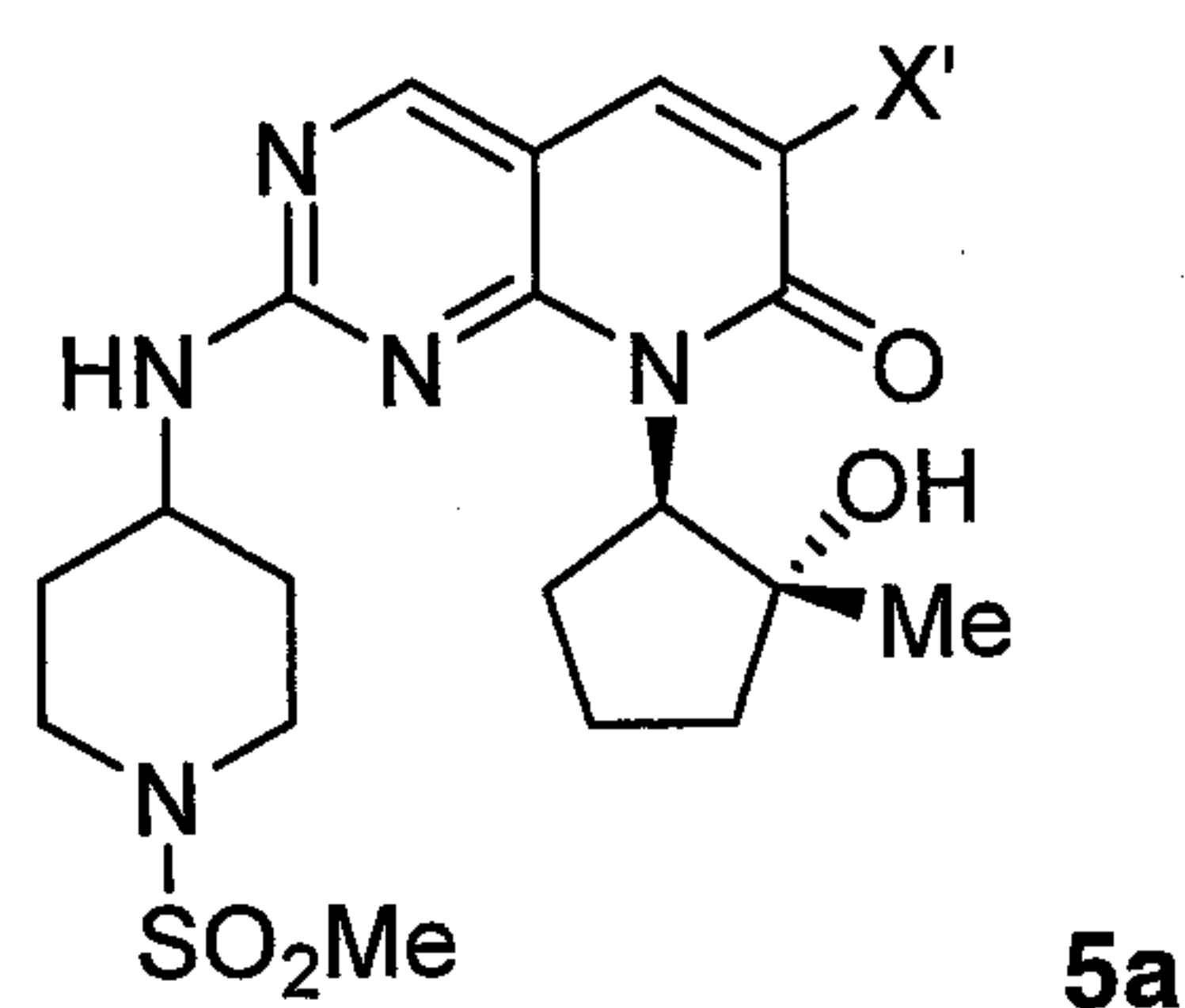


【0006】式1化合物為在U.S.專利號10,233,188的實施例10中揭示的CDK2/4/6抑制劑。

【0007】於一種面向中，本發明提供一種製備式1化合物之方法，



其包含使式5a化合物與二氟甲基化劑和銅試劑反應，而提供式1化合物，



其中X'為Cl、Br、I、OTf或OTs。

【0008】於一些實施態樣中，X'為Cl、Br或I。於一些實施態樣中，X'為Br或I。於一些此類實施態樣中，X'為Br。於其他此類實施態樣中，X'為I。於其他實施態樣中，X'為Cl。於其他實施態樣中，X'為OTf或OTs。於一些此類實施態樣中，X'為OTf。於其他此類實施態樣中，

X' 為 OTs。

【0009】合適的銅試劑包括銅(I)或銅(II)試劑和錯合物。

【0010】於一些實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基銅錯合物或二氟甲基鋅錯合物。於一些此類實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基銅錯合物。於其他此類實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基鋅錯合物。於一些此類實施態樣中，二氟甲基銅或鋅錯合物係分開地製備。於其他此類實施態樣中，二氟甲基銅或鋅錯合物原位製備。

【0011】本發明進一步提供有用於製備式1化合物、或其鹽的中間產物。

【實施方式】

發明詳述

【0012】藉由參照以下對本發明較佳實施態樣的詳細描述和本文包括的實施例，可以更容易地理解本發明。應當理解，本文所使用的術語僅是出於描述特定實施態樣的目的，而不是限制性的。另外應理解，除非本文特地定義，否則本文所用術語應賦予其在相關領域中已知的傳統含義。

【0013】如本文所用，單數形式"一(a)"、"一(an)"、和"該(the)"包括複數提及物，除非有另行指明。例如，"一(a)"取代基包括一個或多個取代基。

【0014】本文描述的本發明可以在不存在本文未具體

公開的任何一或多要素下適當地實施。因此，例如，在本文的各情況下，術語"包含(comprising)"、"基本上由...所組成(consisting essentially of)"、和"由...所組成(consisting of)"中任一者可用其他兩個術語中的任一者置換。

【0015】如本文所用，術語"醇鹽鹼(alkoxide base)"是指 $M^+ OR^-$ ，其中 M^+ 為選自由鋰、鈉、鉀和銨所組成群組的陽離子，而 R^- 為 C_1-C_5 烷基，如本文所定義者。醇鹽鹼的實例包括甲醇鋰、乙醇鋰、異丙醇鋰、三級丁醇鋰、甲醇鈉、乙醇鈉、異丙醇鈉、三級丁醇鈉、三級戊醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀、異丙醇鉀、三級丁醇鉀、三級戊醇鉀等。

【0016】如本文所用，術語"烷基"是指具有1-6個碳原子之飽和一價的直鏈或支鏈烴(C_1-C_6 烷基)，其有時具有1-5個碳原子(C_1-C_5 烷基)，較佳1-4個碳原子(C_1-C_4 烷基)。烷基的代表性實例是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0017】如本文所用，術語"胺基保護基"是指可選擇性地引入和除去的基團，其在合成程序期間保護胺基抵抗非所欲副反應。胺基保護基的代表性實例包括胺基甲酸酯(例如，苄氧羰基(Cbz)、三級丁氧羰基(Boc)或苝基甲氧羰基(Fmoc))、醯胺(例如，乙醯胺、三氟乙醯胺或甲醯胺)、磺醯胺(例如，甲苯磺醯胺)和苄系基(benzylic group)(例如，苄基、對甲氧基苄基(PMB)或3,4-二甲氧基苄基

(DMPM))。此類胺基保護基可有用於置換本文所述的化合物和方法中的 R^3 。於一些實施態樣中，胺基保護基選自由胺基甲酸酯、醯胺、磺醯胺和視需要地經一或多個甲氧基取代基取代的苄系基所組成之群組。於一些此類實施態樣中，胺基甲酸酯為 CBz、Boc 或 Fmoc；醯胺為乙醯胺、三氟乙醯胺或甲醯胺；磺醯胺為甲苯磺醯胺；而苄系基為苄基、PMB 或 DMPM。

【0018】本文描述的一些方法包括銅試劑。合適的銅試劑包括銅(I)或銅(II)試劑和錯合物。合適的銅試劑的例子包括氯化銅(I)(CuCl)、碘化銅(I)(CuI)、三氟甲烷磺酸銅(I)(CuOTf)、三氟甲烷磺酸銅(II)(Cu(OTf)₂)、四氟硼酸四(乙腈)銅(I)(Cu(BF₄)(MeCN)₄)或六氟磷酸四(乙腈)銅(I)(Cu(PF₆)(MeCN)₄)。

【0019】如本文所用，術語"鹵基"是指 Cl、Br 或 I。

【0020】本文所用，術語"羥基"是指 -OH。

【0021】如本文所用，術語"羥基保護基"是指可選擇性地引入和除去的基團，其在合成程序期間保護羥基抵抗非所欲副反應。羥基保護基的代表性實例包括醚(例如苄基醚、三苄基醚或三烷基矽基醚)、酯(例如乙醯基酯或苯甲醯基酯)和縮醛(例如四氫吡喃基醚)。此類羥基保護基可有用於置換本文所述的化合物和方法中的 R^4 。於一些實施態樣中，羥基保護基選自由醚、酯和縮醛所組成之群組。於一些此類實施態樣中，醚是苄基醚、三苄基醚或三烷基矽基醚(例如 TMS、TES、TBDMS)；酯是乙醯基酯或苯甲

鹽基酯；而縮醛為四氫吡喃基醚。

【0022】如本文所用，術語“OTf”是指三氟甲烷磺酸酯或三氟甲磺酸酯(即， $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$)部分。

【0023】如本文所用，術語“OTs”是指p-甲苯磺酸酯或對甲苯磺酸酯(即， $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$)部分。

【0024】如本文所用，術語“保護基”是指可選擇性地引入和除去的基團，其在合成程序期間保護官能基抵抗非所欲副反應。各種官能基的合適保護基的實例和相關反應條件提供在Wuts, Peter G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (5th ed.). New York: Wiley, 2007中。

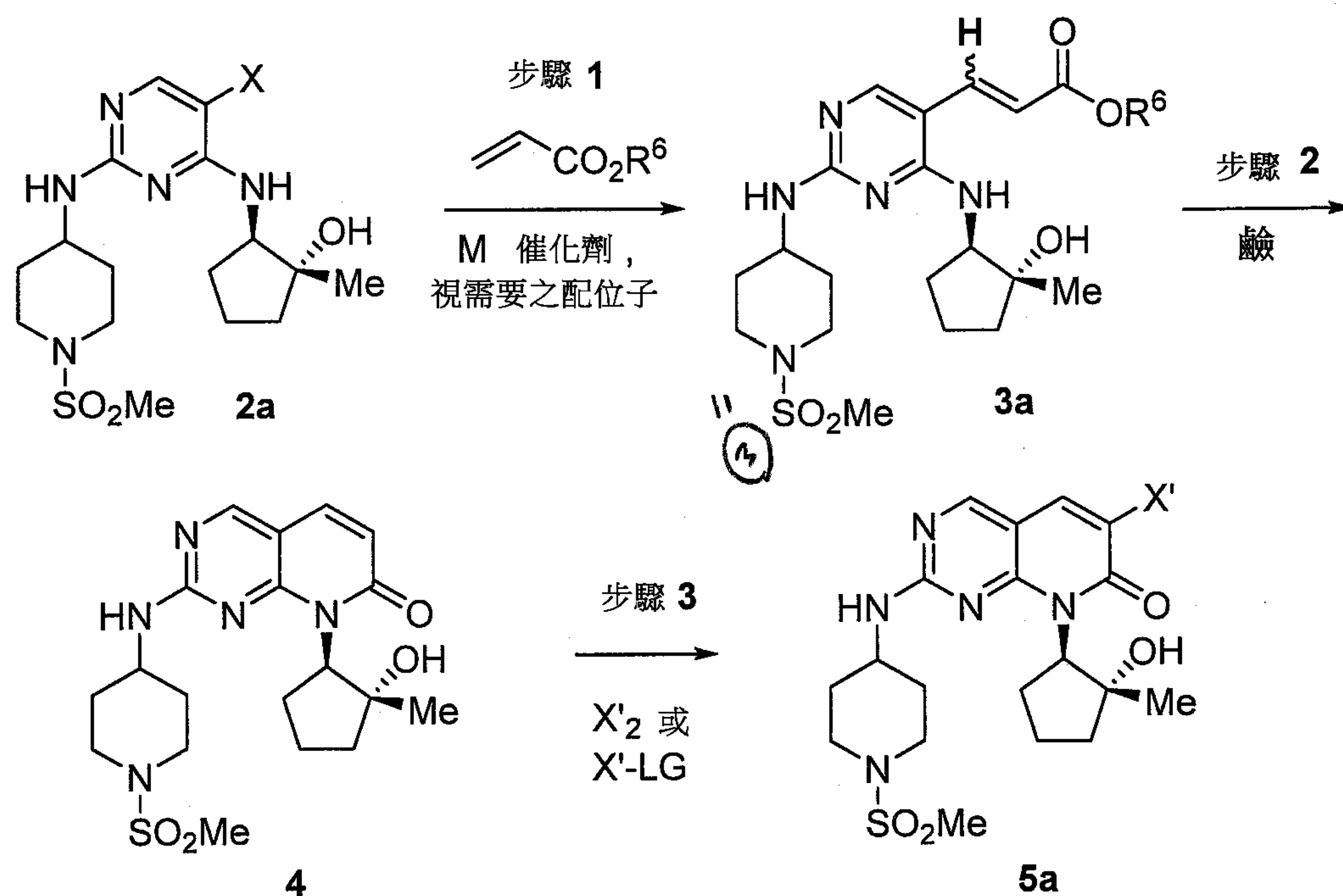
【0025】如本文所述，一些反應視需要地在質子源的存在下進行。取決於化學反應的本性，此類試劑可採催化、低於化學計量或化學計量的量存在，並且可以加速反應速率或增加轉化程度。通常可以在沒有質子源的存在下進行此類反應，特別是以小規模。

【0026】於一些實施態樣中，質子源包含羧酸、磺酸、亞磺酸、醇、硫醇或一級胺。於一些實施態樣中，質子源包含羧酸或磺酸，例如對甲苯磺酸或草酸。於其他實施態樣中，質子源包含亞磺酸、醇、硫醇或一級胺，例如對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇(pinacol)。當用作催化劑時，質子源的量可以範圍在約0.01至約0.30莫耳當量(即，約1%至約30%)，並且經常在約0.05至約0.15莫耳當量(即，約5%至約15%)。於一些實施態樣中，質子源以約0.25、約0.2、約0.15、約0.10、或小於約0.10莫耳當量的

量存在。在其他反應中，質子源可採低於化學計量或化學計量的量存在，例如約0.50至約1.0莫耳當量或更大，並且通常為約0.70至約1.0莫耳當量或更大。

【0027】於一種面向中，本發明提供如方案A中所例示說明的一種通用三步驟方法，用於製備式5a的中間產物化合物。

方案 A



【0028】根據方案A的步驟1，藉由在金屬(“M”)催化劑(諸如鈀、銅、鎳、鈷或鐵催化劑)的存在下，使式2a中間產物(其中X為Cl、Br、I、OTf或OTs，藉由U.S.專利號10,233,188的實施例7/實施例8中所述中間產物1b與合適的5-取代的-2,6-二氯嘧啶的反應製備)與丙烯酸烷酯或丙烯酸苄酯(即，R⁶為C₁-C₄烷基或苄基)反應，而製備式3a化合物。較佳地，催化劑是鈀(Pd)催化劑。於一些實施態樣

中，催化劑是Pd(II)催化劑。於一種較佳實施態樣中，催化劑是乙酸鈀(II)(即， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)。於其他實施態樣中，催化劑為Pd(0)催化劑。相對於中間產物2a，金屬催化劑通常以約0.01至約0.10莫耳當量的量存在。視需要地，偶合反應包括配位子，諸如膦配位子。當使用時，膦配位子通常以約0.01至約0.10莫耳當量的量存在。

【0029】式3a中間產物化合物主要含有反式幾何異構物(*E*-烯烴)，但是可以含有變化量的順式幾何異構物(*Z*-烯烴)。式3a化合物可經純化(例如，色譜法或結晶)，或者在水性後處理後的粗製混合物可不經進一步純化即直接用於隨後的環化(步驟2)中。於一些實施態樣中，式3a化合物被分離成*E*-烯烴。但是，在環化之前不是必須分離*E*-和*Z*-烯烴系混合物。

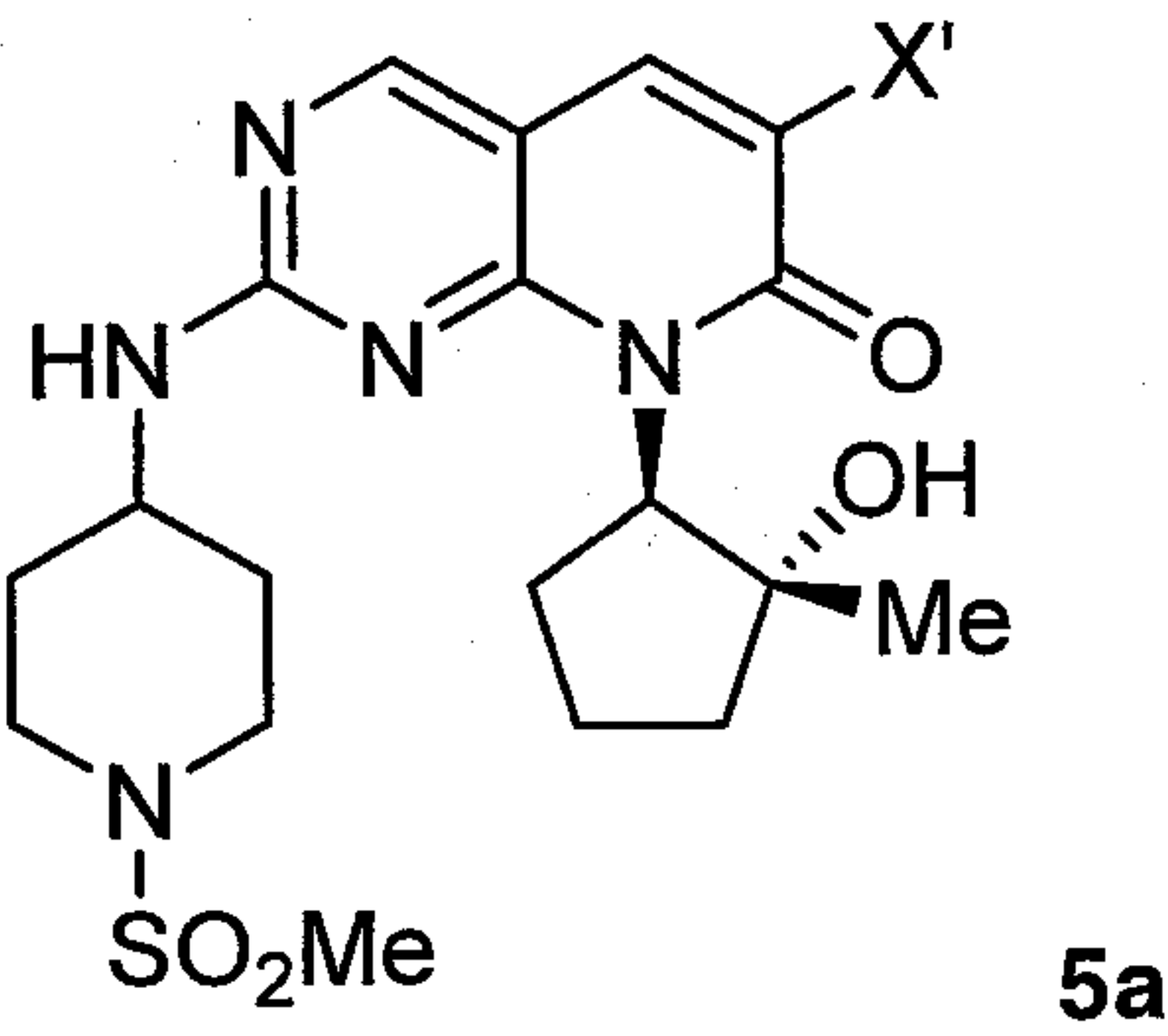
【0030】根據方案A的步驟2，式4化合物藉由在鹼性條件下之化合物3a的環化製備。式4化合物先前在U.S.專利號10,233,188的實施例2中描述。用於步驟2的較佳鹼是醇鹽鹼，較佳地甲醇鹽、乙醇鹽、或三級丁醇鹽。相對於中間產物3a，醇鹽鹼通常以約1.0至約5.0莫耳當量的量存在。式4化合物可經純化(例如，藉由結晶)，或者可經分離並在不經進一步純化下用於隨後的鹵化反應(步驟3)中。

【0031】根據方案A的步驟3，式5a化合物藉由在親電子條件下式4化合物的鹵化製備，而提供5a，其中X'為Cl、Br或I。當X'為碘時，較佳的碘化試劑為碘或N-碘琥

珀醯亞胺(NIS)。當X'是溴時，較佳的溴化試劑是溴或N-溴琥珀醯亞胺(NBS)。當X'是氯時，較佳的氯化試劑是N-氯琥珀醯亞胺(NCS)。其他合適的鹵化試劑是本技術領域中具有通常知識者已知的，包括例如1,3-二碘-5,5'-二甲基乙內醯脲(DIH)、N-碘鄰苯二甲醯亞胺、N-溴鄰苯二甲醯亞胺、和N-氯鄰苯二甲醯亞胺。當鹵化試劑為NIS、NBS或NCS時，離去基團“LG”是琥珀醯亞胺部分。類似地，DIH和N-鹵鄰苯二甲醯亞胺的離去基團分別為5,5'-二甲基乙內醯脲和鄰苯二甲醯亞胺。相對於中間產物4，鹵化試劑可以以化學計量的量或過量存在，例如約1.0至約2.0莫耳當量，且有時約1.5莫耳當量。

【0032】步驟3中的鹵化反應通常含有催化量的質子源。於一些實施態樣中，質子源包含羧酸或磺酸。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯磺酸或草酸。於一些實施態樣中，相對於中間產物4，質子源以約0.01至約0.30莫耳當量，及較佳地約0.05至約0.15莫耳當量的量存在。於一些實施態樣中，相對於中間產物4，質子源以約0.10莫耳當量存在。

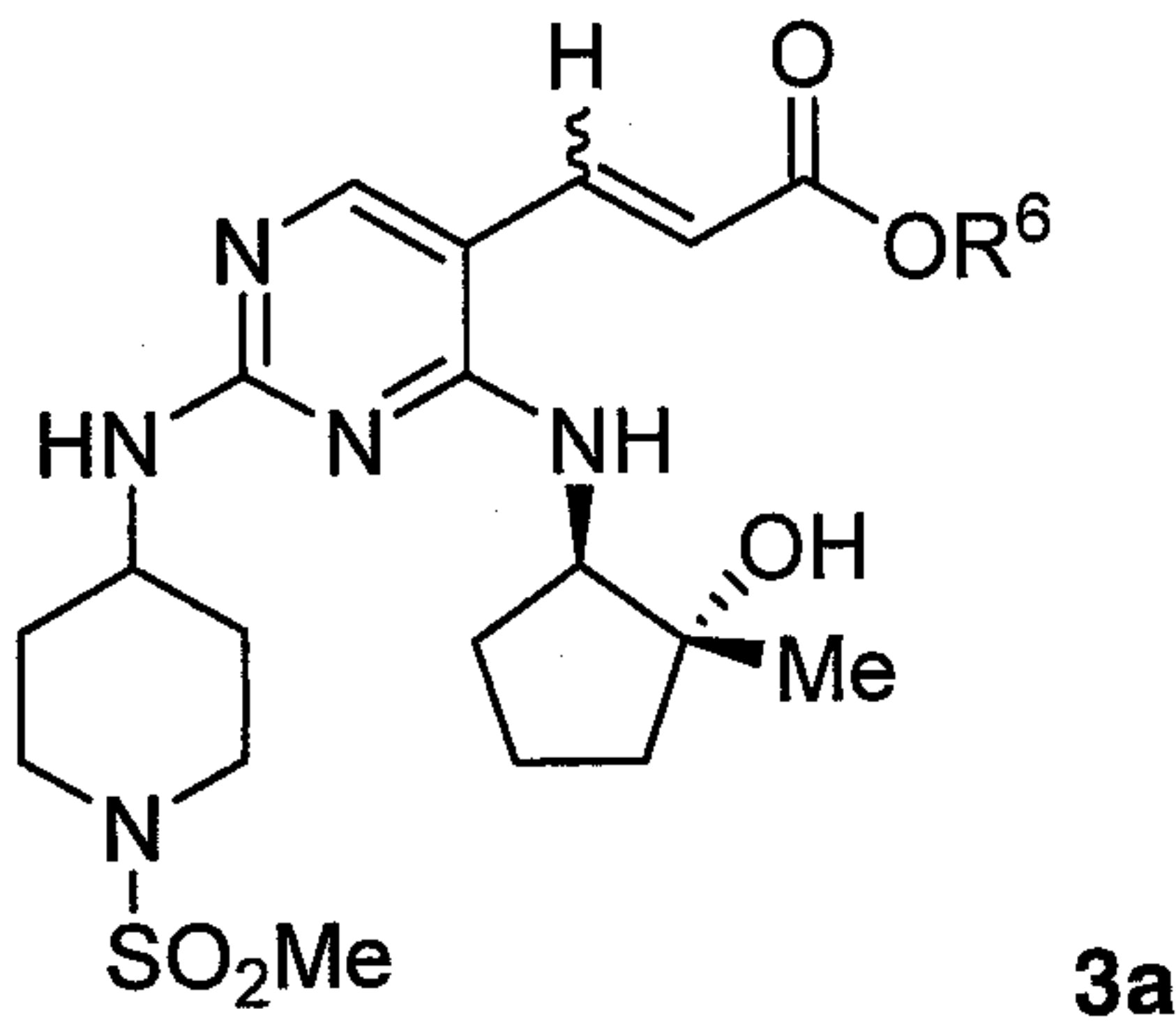
【0033】於一種面向中，本發明提供根據方案A的一種製備式5a化合物之方法，



其中 X' 為 Br 或 I，

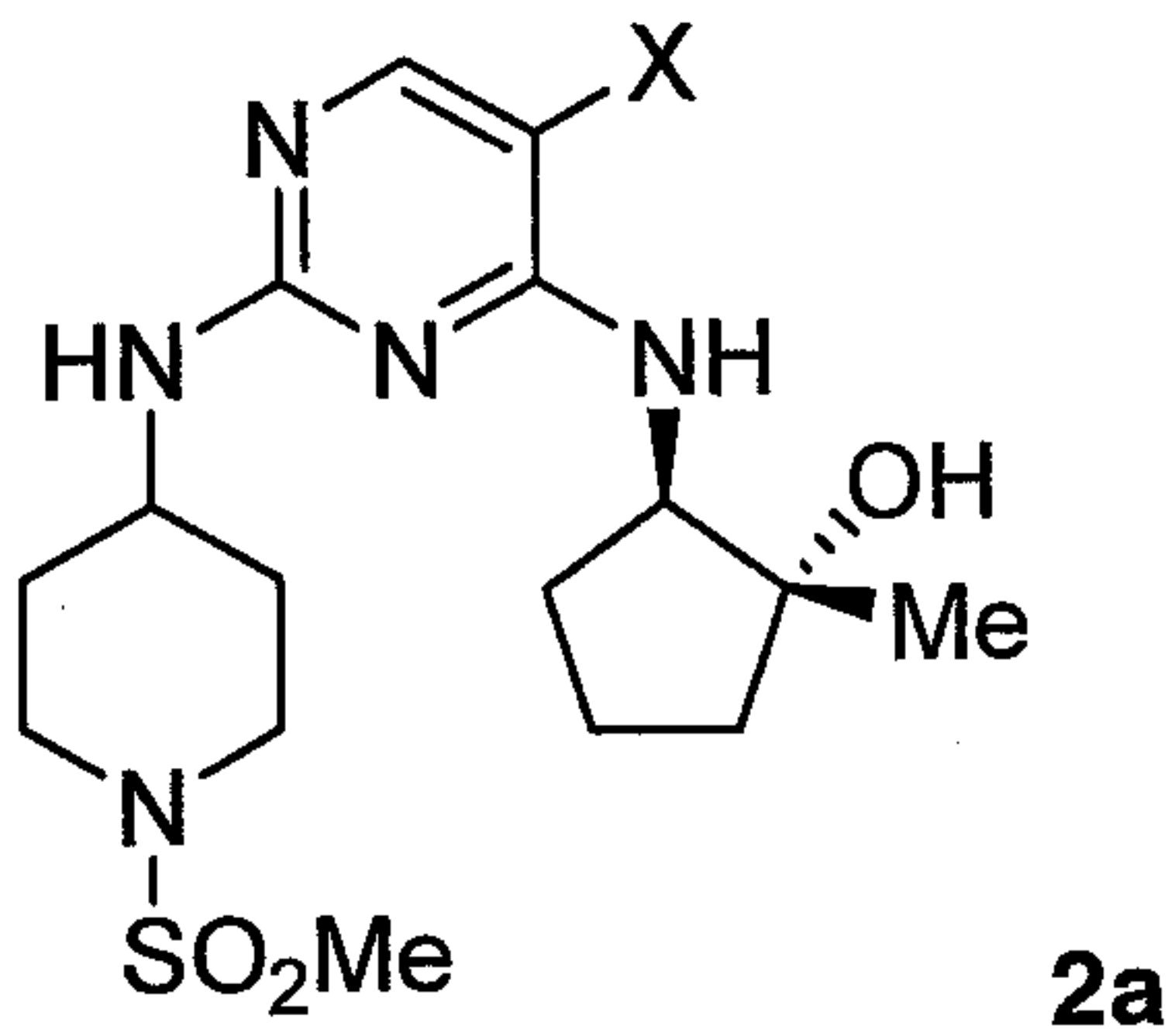
該方法包含下列步驟：

(1)製備 3a 化合物：



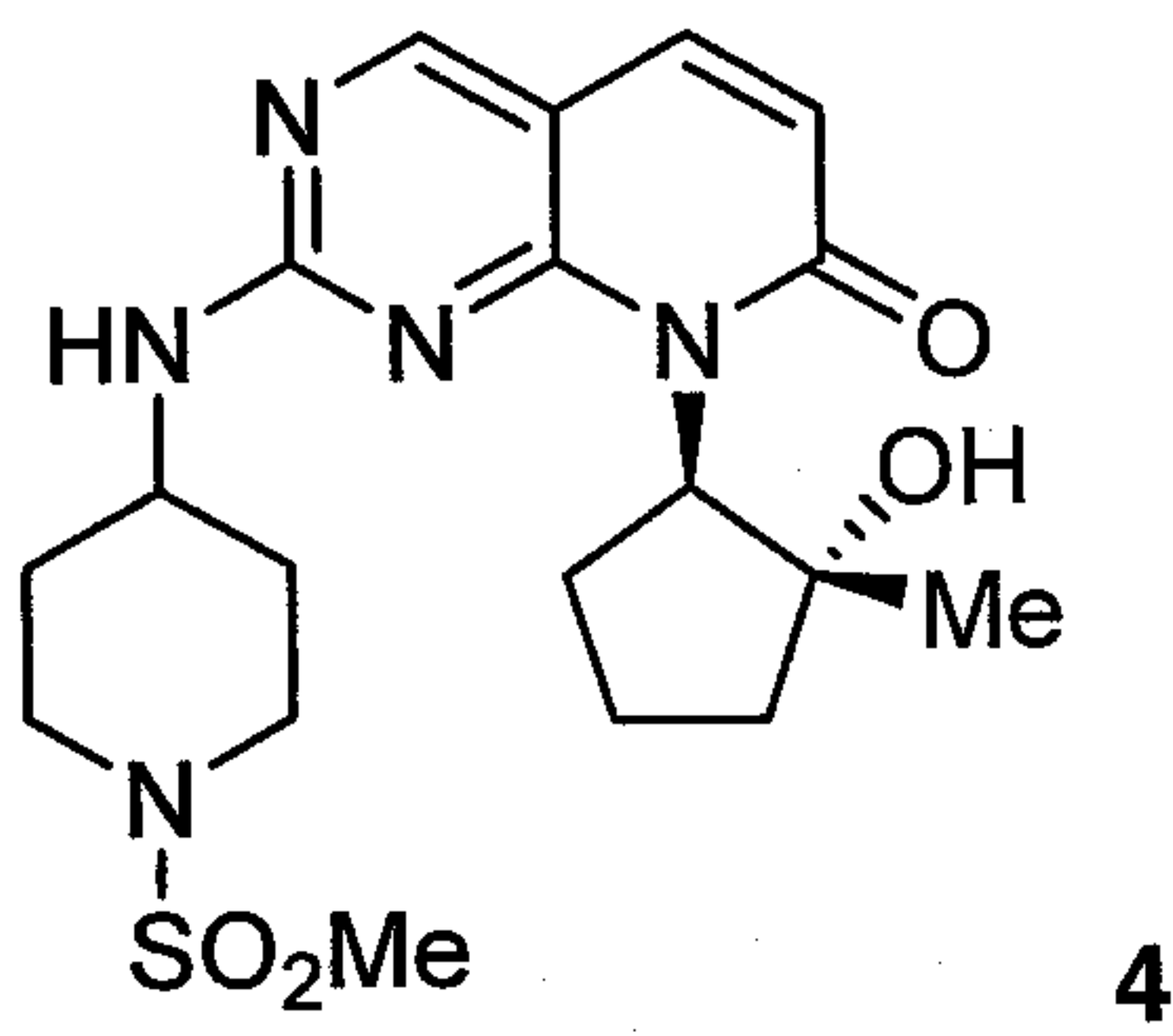
其中 R⁶ 為 C₁-C₄ 烷基或苄基，

其包含在鈀催化劑的存在下以丙烯酸 C₁-C₄ 烷酯或丙烯酸苄酯處理式 2a 化合物，而提供式 3a 化合物，

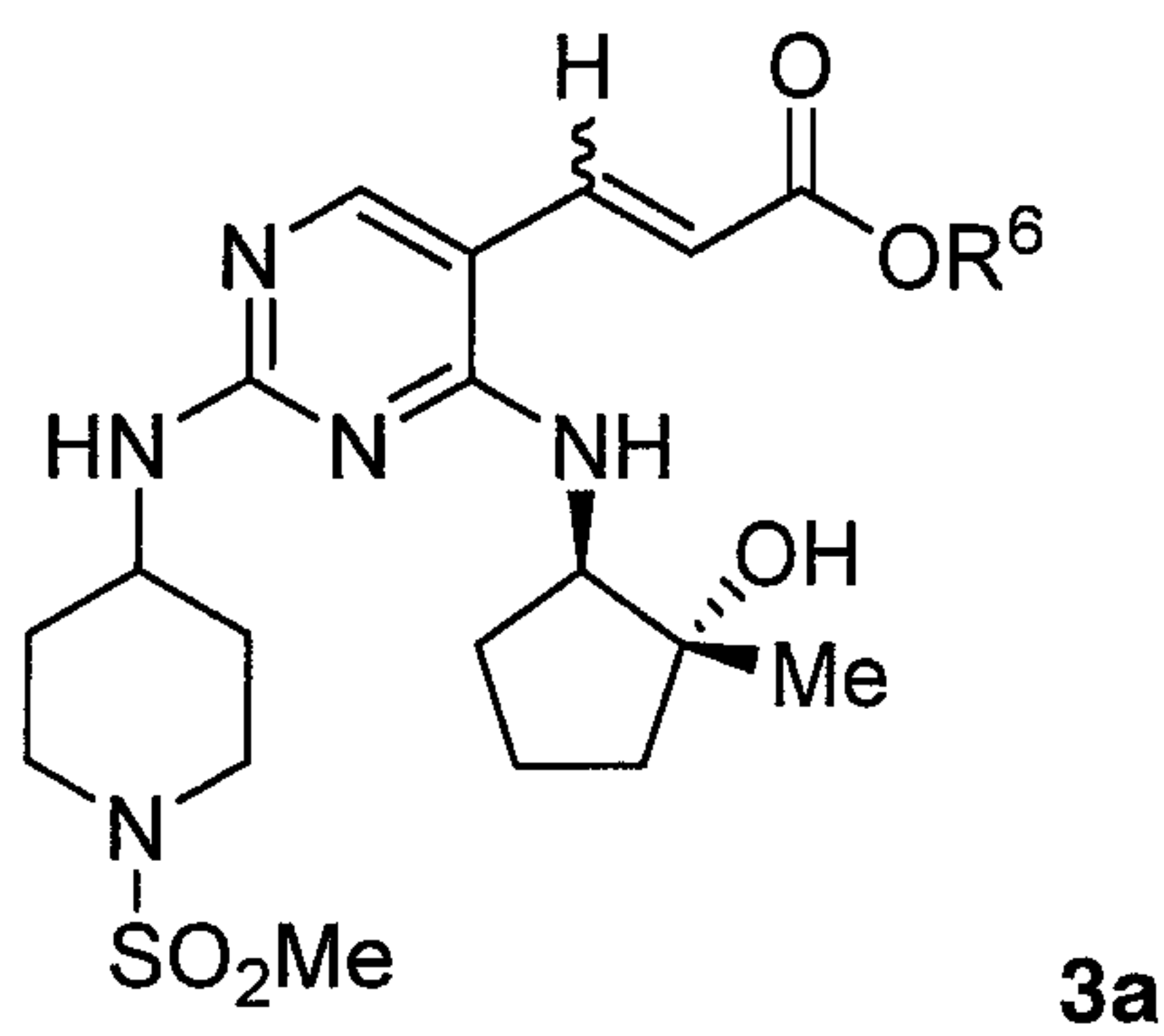


其中 X 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs ；

(2)製備式 4 化合物：

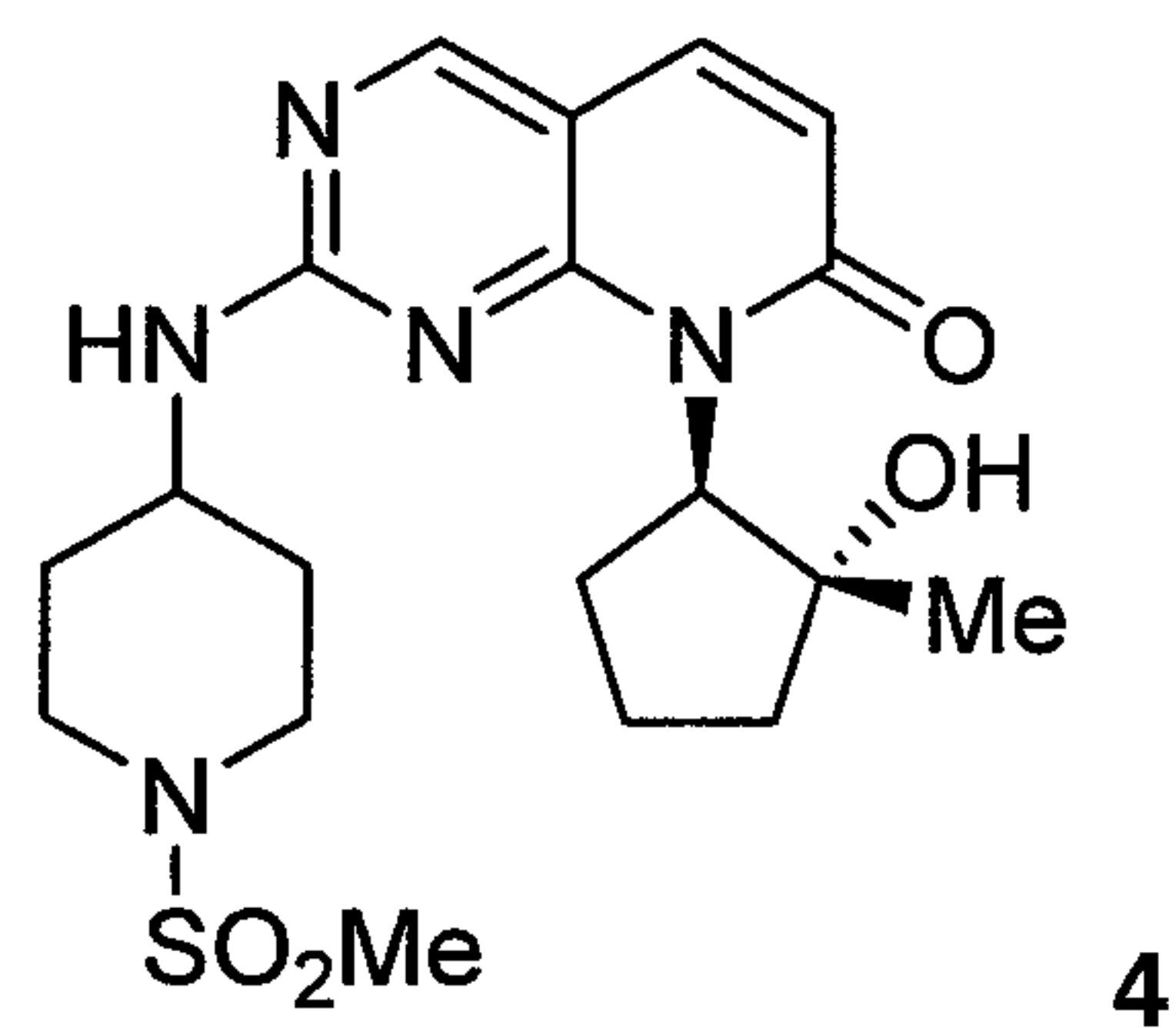


其包含以鹼處理式 3a 化合物，而提供式 4 化合物，



其中 R⁶為 C₁-C₄烷基或苄基；及

(3)處理式 4 化合物：



(i) 以溴或 N-溴琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供其中 X' 為 Br 的式 5a 化合物；或

(ii) 以碘或 N-碘琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供

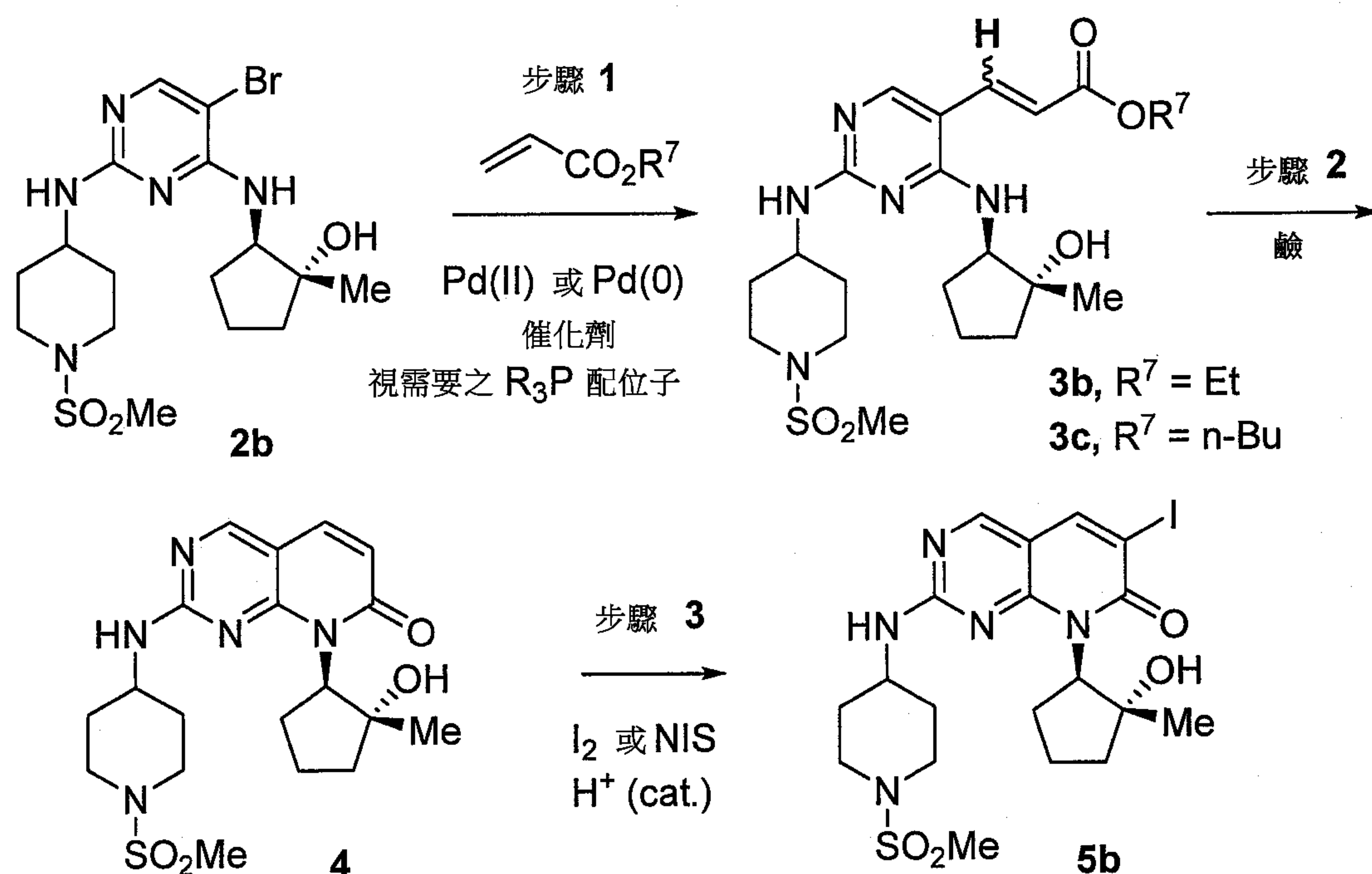
其中 X' 為 I 的式 5a 化合物。

【0034】於一些實施態樣中，該方法進一步包含步驟 (4)，以根據方案 C 從 5a (其中 X' 為 I) 製備式 1 化合物。

【0035】如本文進一步描述所選擇之步驟 (1) 中的鈀催化劑為乙酸鈀和視需要的配位子。於一些此類實施態樣中，鈀催化劑為乙酸鈀。於一些實施態樣中，步驟 (2) 中的鹼是本文進一步描述的醇鹽鹼。於一些實施態樣中，步驟 (3) 中的鹵化反應如本文進一步描述者般在質子源的存在下進行。如所述，所有反應在合適的溶劑和溫度下進行。

【0036】方案 B 例示說明根據上面概述的三步驟順序的一種製備式 5b 碘-中間產物化合物的具體方法。

方案 B

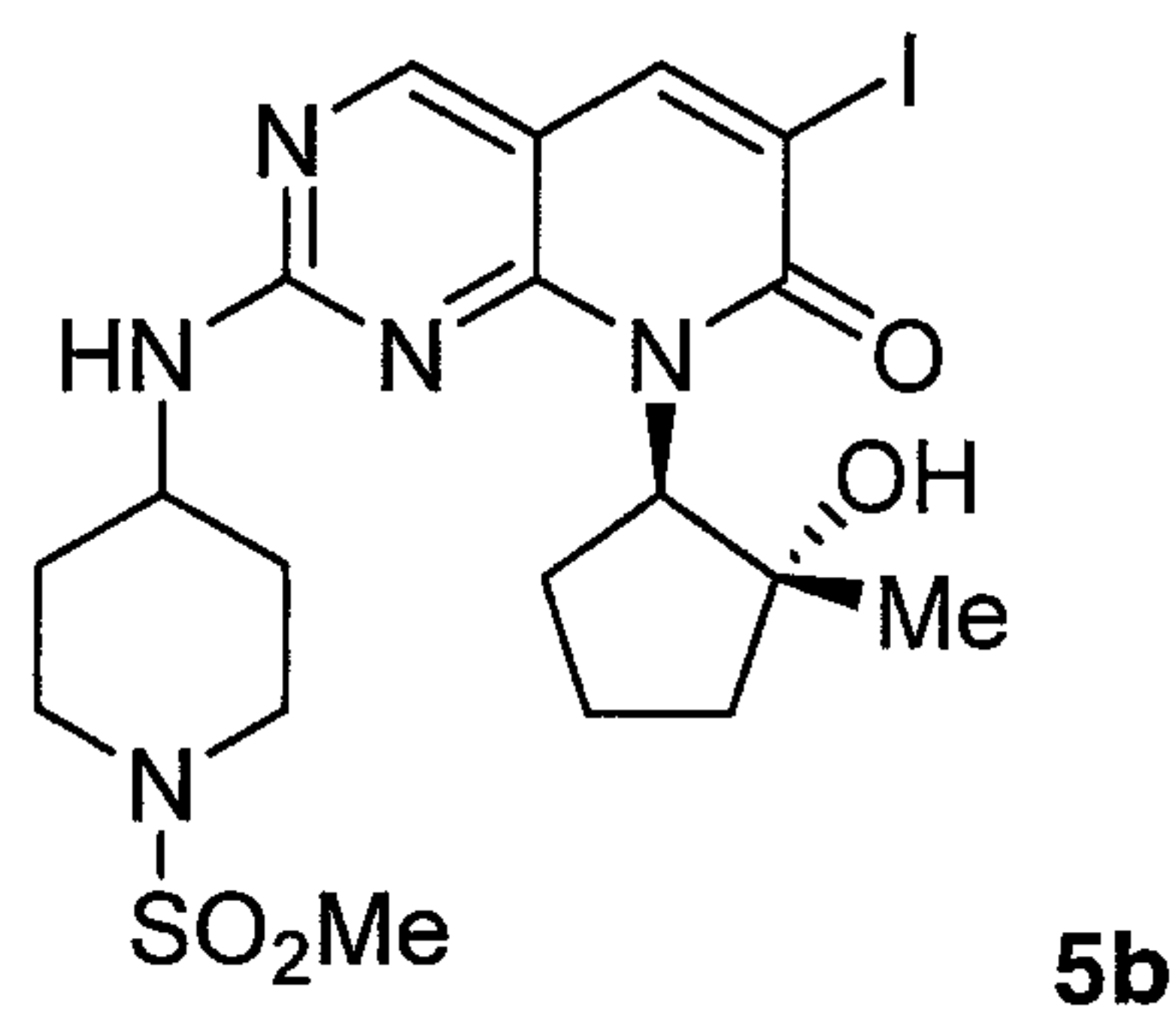


【0037】根據方案 B 的步驟 1，藉由在鈀催化劑 (較佳

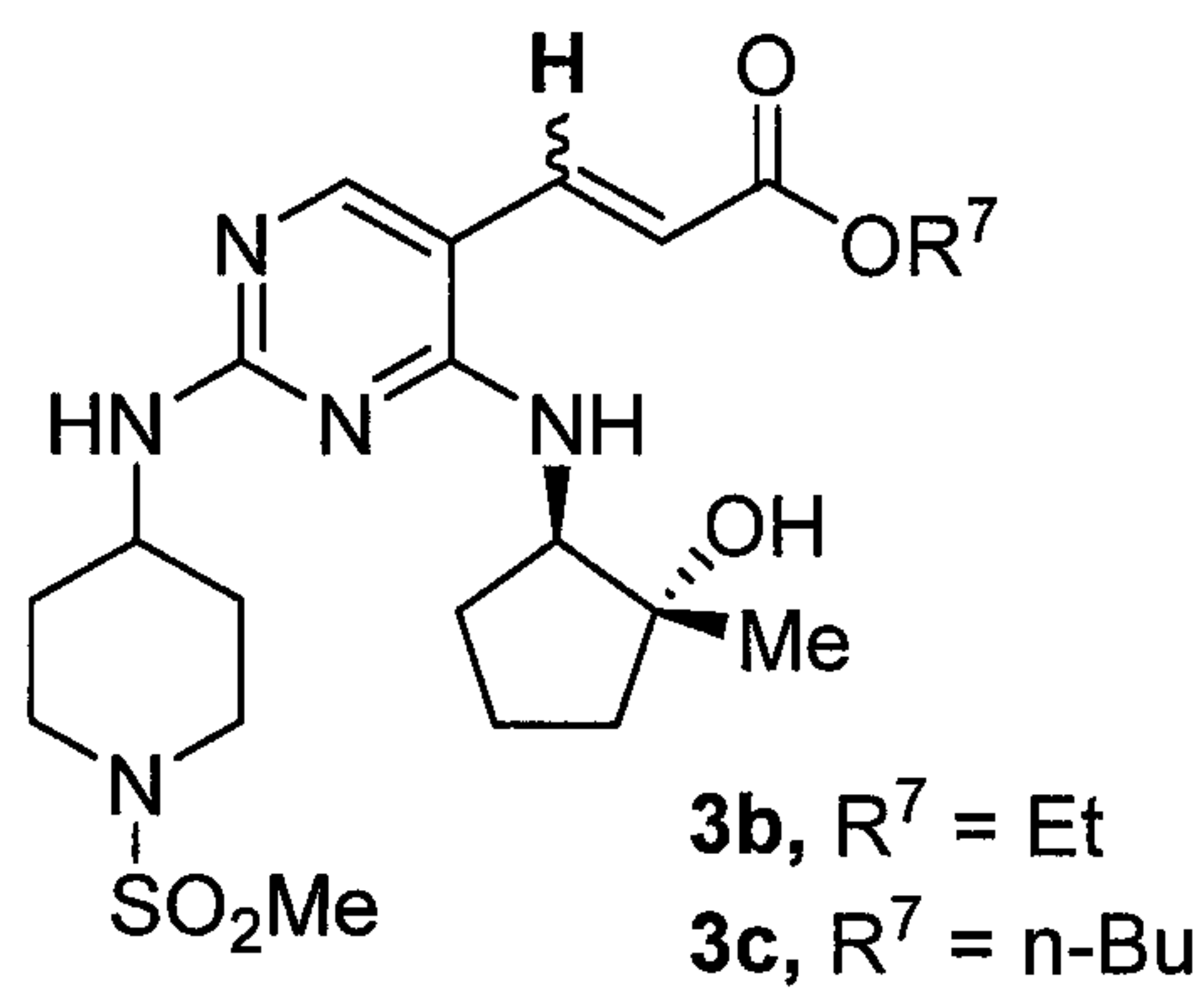
地 Pd(II) 催化劑，諸如 Pd(OAc)₂ 的存在下，分別以丙烯酸乙酯或丙烯酸正丁酯處理式 2b 化合物（如 U.S. 專利號 10,233,188 的實施例 7/實施例 8 中所述般製備），而製備式 3b 或 3c 化合物。相對於中間產物 2b，鈀催化劑通常以約 0.01 至約 0.10 莫耳當量的量存在。式 3b 和 3c 化合物主要呈反式幾何異構物製備，但是可以含有變化量的順式幾何異構物。

【0038】視需要地，偶合反應包括配位子，諸如膦配位子。於一些此類實施態樣中，膦配位子選自由四氟硼酸正丁基-二-三級丁基膦 (n-butyl-di-t-butylphosphonium tetrafluoroborate)、1,4-雙(二-三級丁基膦)丁烷雙(四氟硼酸鹽)(1,4-bis(di-t-butylphosphonium)butane bis (tetrafluoroborate))、三苯基膦、環己基二苯基膦、(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基膦)((oxydi-2,1-phenylene)bis (diphenylphosphine)；DPEPhos)、(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二環己基膦)(DCyEPhos)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(dppp)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(dppb)、二-(1-金剛烷基)-正丁基膦(CataCXium® A)、雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦(Amphos)、5-(二-三級丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']聯吡啶(Bippyphos)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)-二茂鐵(DTBPF)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎘氯化物(SIPr-HCl)和 1,3-雙(1-金剛烷基)-4,5-二氫咪唑鎘氯化物(Sad-HCl)所組成的群組。當使用時，膦配位子通常以約 0.01 至約 0.10 莫耳當量的量存在。

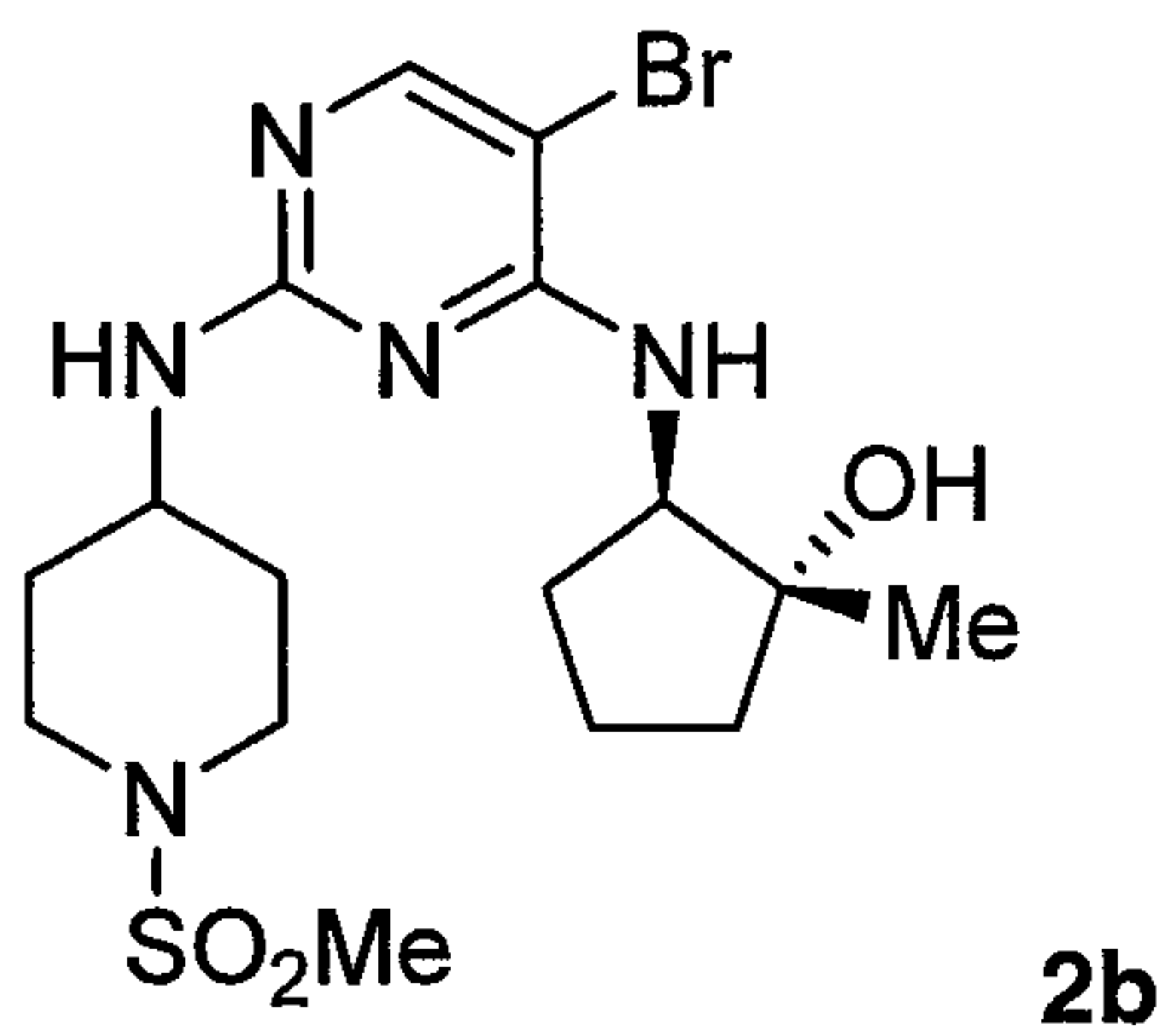
【 0039 】 於另一面向中，本發明提供根據方案 B 的一種製備式 5b 化合物之方法，



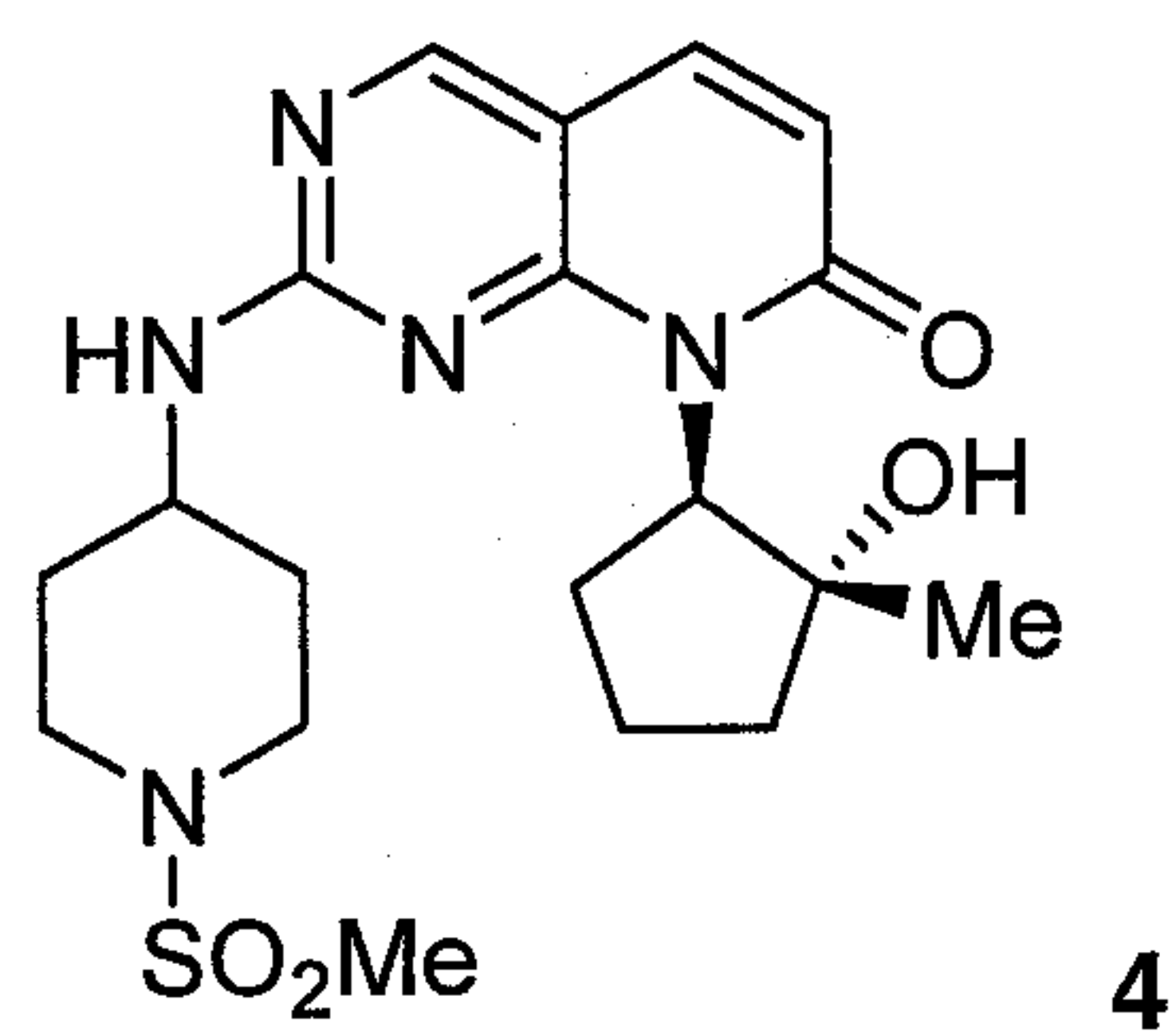
該方法包含下列步驟：
(1)製備 3b 或 3c 化合物：



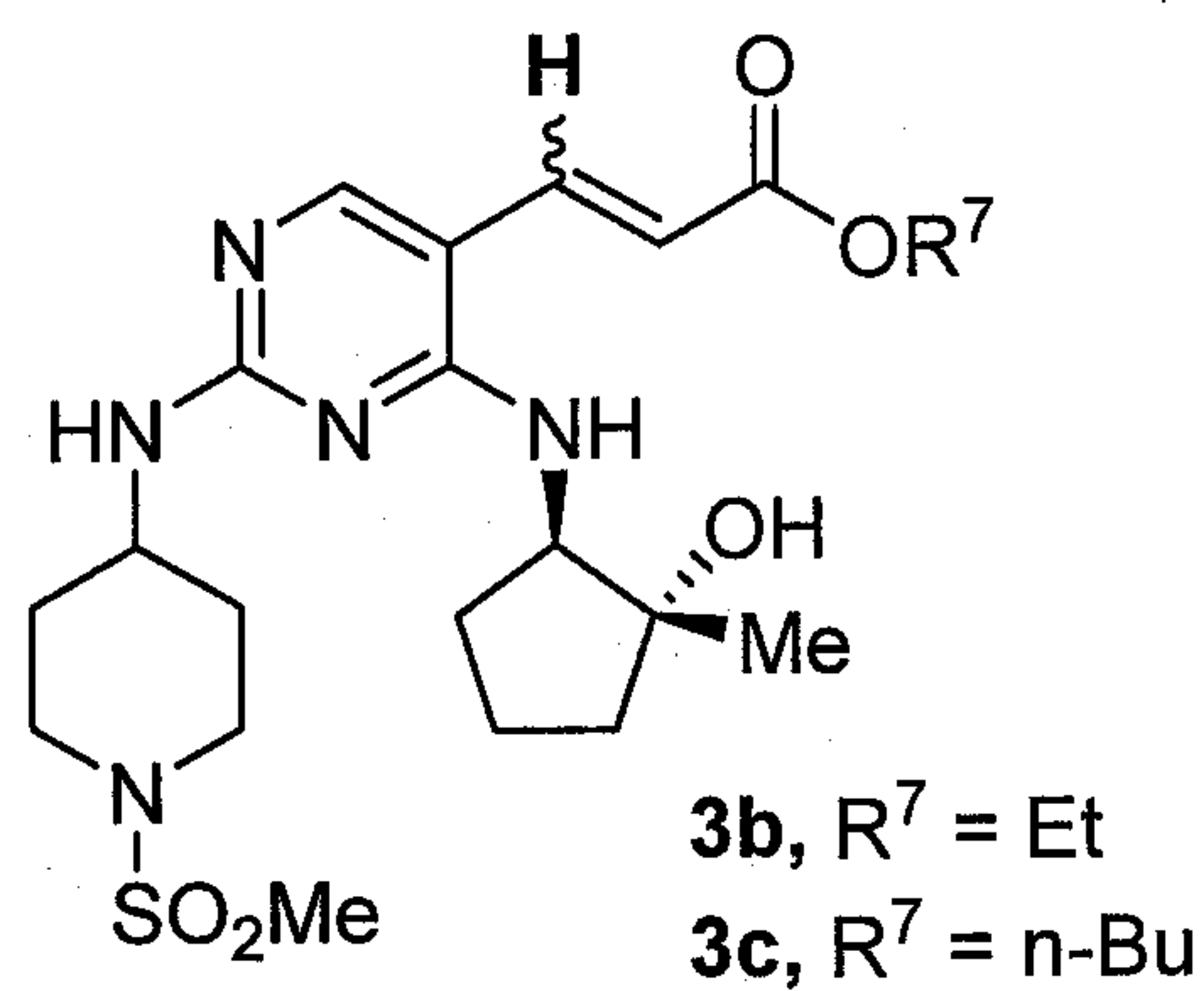
其包含在鈀催化劑的存在下以丙烯酸乙酯或丙烯酸正丁酯處理式 2b 化合物，而提供式 3b 或 3c 化合物，



(2)製備式 4 化合物：

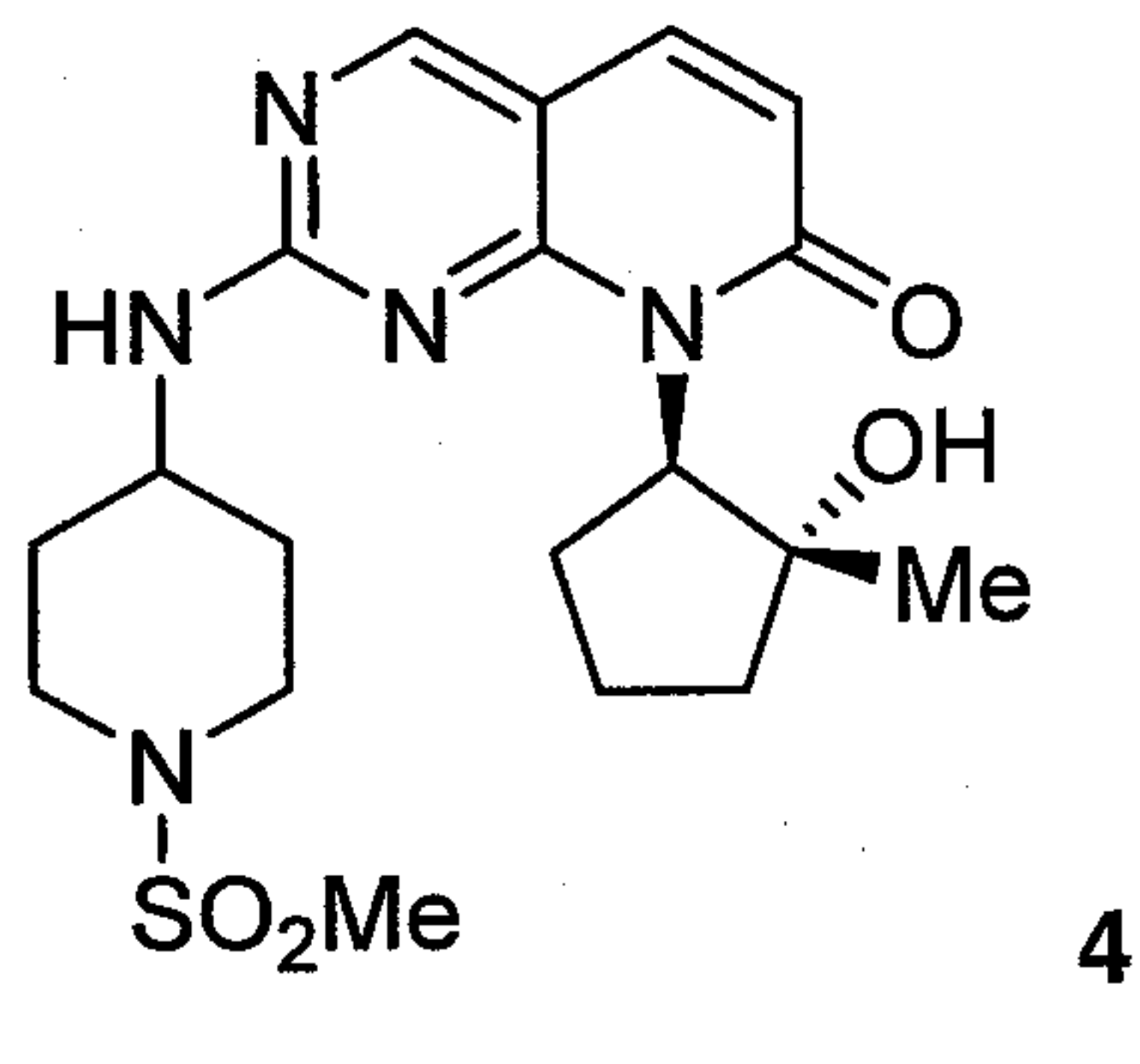


其包含以鹼處理式 3b 或 3c 化合物，而提供式 4 化合物，



；及

(3)處理式 4 化合物：



以碘或 N-碘琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供式 5b 化合物。

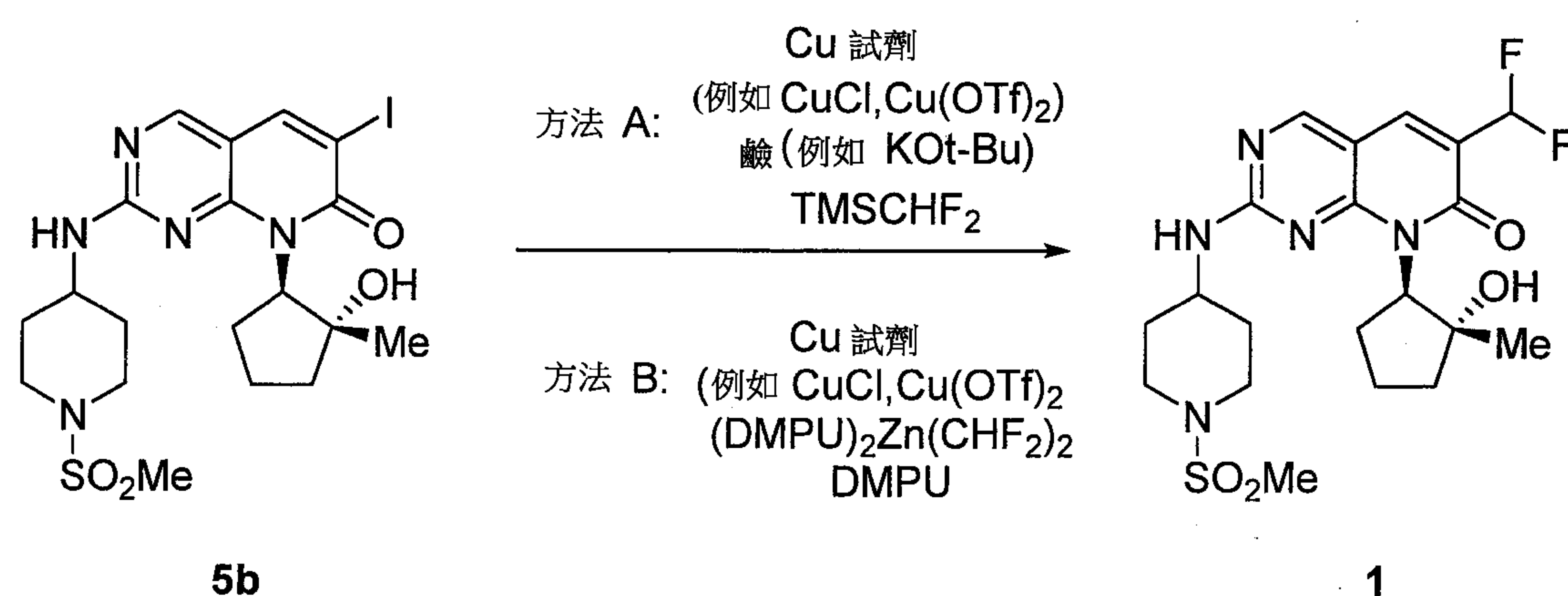
【0040】於一些實施態樣中，該方法進一步包含步驟 (4)，以根據方案 C 從 5b 製備式 1 化合物。

【0041】步驟 (1) 中的鈀催化劑如本文進一步描述者

般選擇。步驟(1)視需要地包含配位子，諸如膦配位子。於一些此類實施態樣中，鈹催化劑為乙酸鈹。於一些實施態樣中，步驟(2)中的鹼是本文進一步描述的醇鹽鹼。於一些實施態樣中，步驟(3)中的鹵化反應如本文進一步描述者般在質子源的存在下進行。如所述，所有反應在合適的溶劑和溫度下進行。

【0042】方案C例示說明兩種方法(方法A和方法B)，用以藉由式5b化合物的二氟甲基化來製備式1化合物。

方案 C



【0043】根據方法A，藉由在銅(I)或銅(II)試劑(例如 CuCl 或 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$)和鹼的存在下，使式5b化合物與二氟甲基三烷基矽烷，較佳地二氟甲基三甲基矽烷(TMSCHF_2)，反應，而製備式1化合物。較佳地，鹼為醇鹽鹼，諸如三級丁醇鉀(KOt-Bu)。可以使用其他合適的鹼和銅試劑。

【0044】於方法A的較佳實施態樣中，在添加二氟甲基三烷基矽烷試劑之前，將銅試劑與鹼在適當的溶劑中混合，並將反應混合物保持適當的時間和溫度，例如在20-30°C約0.5小時，接著添加式5b化合物。

【0045】方法A的較佳溶劑包括極性非質子溶劑，諸如N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、N,N'-二甲基甲醯胺(DMF)、或其混合物，或是DMF和/或DMPU與其他有機溶劑的混合物。對於方法A，銅試劑與鹼的化學計量比範圍在約1:1至約1:3，並且通常為約1:2。銅試劑與二氟甲基三烷基矽烷的化學計量比範圍在約1:1至約1:3，並且經常為約1:2。銅試劑與式5b化合物的化學計量比應不小於1:1，並且較佳使用過量的銅試劑。於一些實施態樣中，相對於式5b化合物，銅試劑的用量可以為約1.0莫耳當量至約3.0莫耳當量。於一些此類實施態樣中，銅試劑與5b的化學計量比為約1.5:1、約2:1或約3:1。經常地，銅試劑與5b的化學計量比為約1.5:1。於一些實施態樣中，在各情形下相對於1.0莫耳當量的5b，反應包含約3當量的鹼、約1.5當量的銅試劑、和約2.5至約3.5當量的二氟甲基三烷基矽烷。

【0046】根據方法B，藉由在銅(I)或銅(II)試劑(例如CuCl、CuOTf或Cu(OTf)₂)的存在下，使式5b化合物與二氟甲基鋅錯合物(Zn(DMPU)₂(CHF₂)₂)反應，而製備式1化合物。

【0047】方法B的較佳溶劑包括極性非質子溶劑，諸如DMPU、DMF、或其混合物，或是DMF和/或DMPU與其他有機溶劑的混合物，以DMPU為特佳。

【0048】對於方法B，銅試劑相對於5b的化學計量範圍在約0.5至約1.5莫耳當量，有時大約0.9莫耳當量。二氟甲基鋅錯合物相對於5b的化學計量範圍在約1.0至約5.0莫

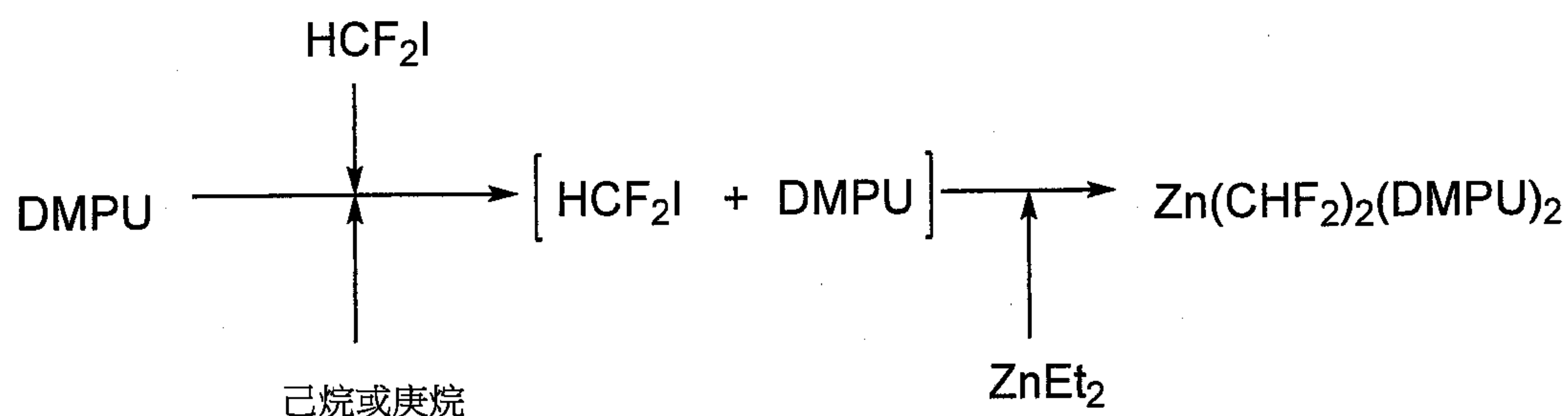
耳當量，有時大約3.0莫耳當量。於一些實施態樣中，在各情形下相對於1.0莫耳當量的5b，反應包含約0.9當量的銅試劑和約3.0當量的二氟甲基鋅錯合物。

【0049】於一些實施態樣中，二氟甲基化反應在質子源的存在下進行。於一些實施態樣或方法A和方法B中，質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。於方法A的一些實施態樣中，質子源為丙二醇，相對於5b，丙二醇的量為約0.65至約0.85莫耳當量，較佳地約0.70至約0.75莫耳當量。於方法B的一些實施態樣中，質子源為丙二醇或對甲苯亞磺酸，相對於5b，丙二醇或對甲苯亞磺酸的量為約0.20至約0.30莫耳當量，較佳地約0.25莫耳當量。

【0050】於一些實施態樣中，本發明提供根據方案C的製備式1化合物之方法，其中5b是根據方案A或方案B的步驟1至3製備。

【0051】方案D例示說明製備鋅錯合物 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 的程序。

方案 D

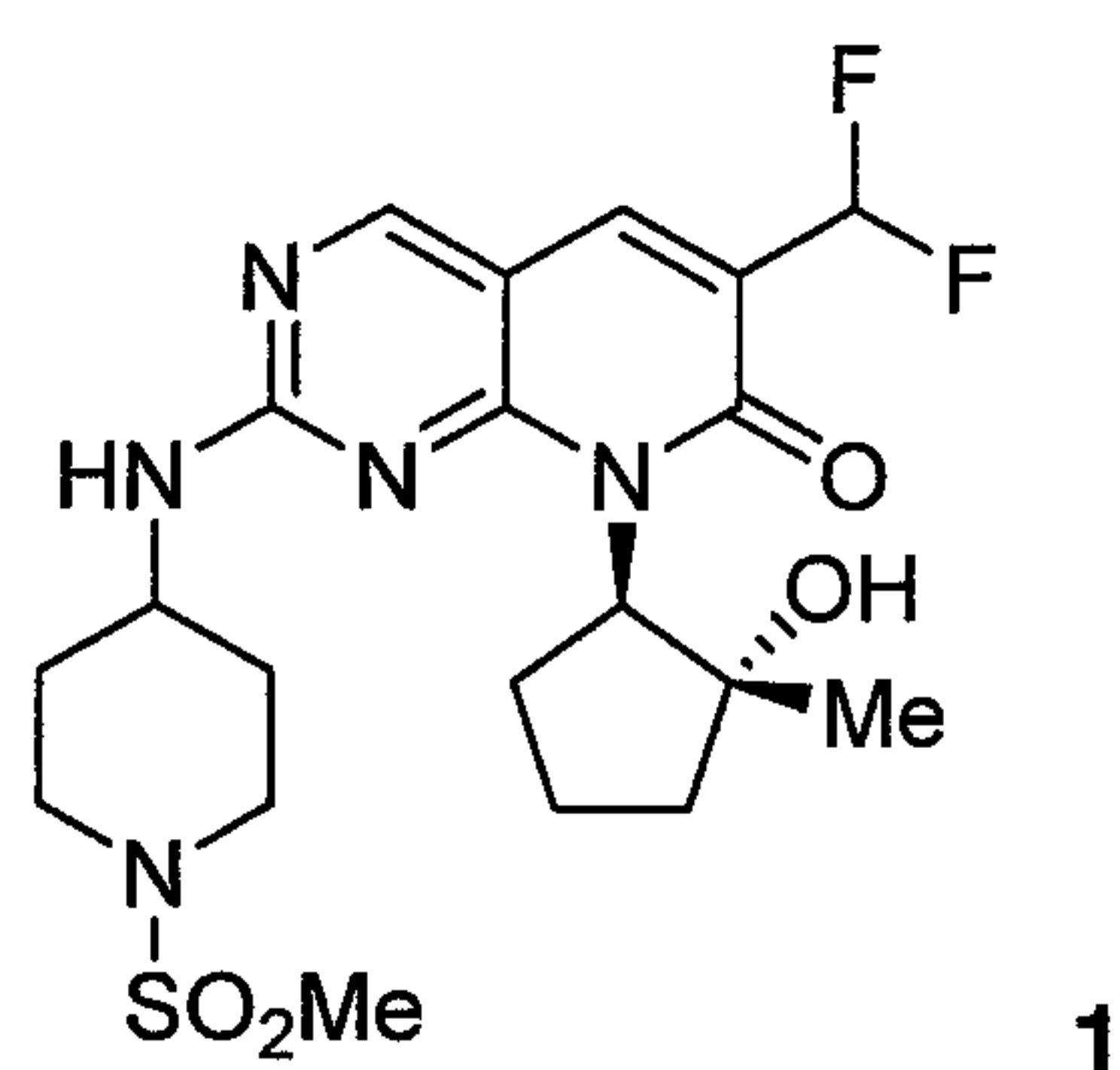


【0052】鋅錯合物 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 可藉由以二乙基鋅 (ZnEt_2) 處理碘二氟甲烷 (HCF_2I) 製備，較佳地藉由連續

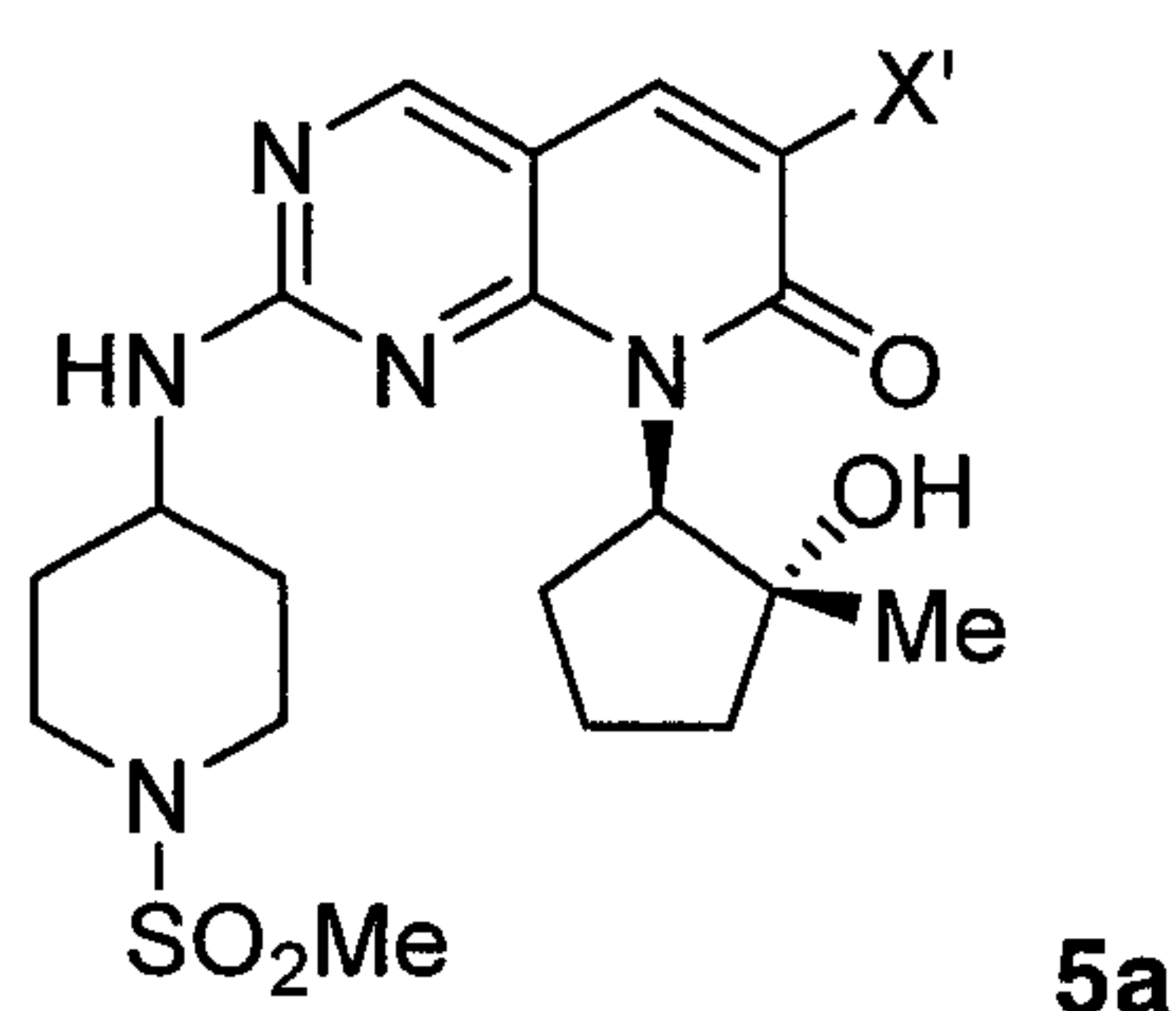
或半連續程序。於一種實施態樣中，碘二氟甲烷、二乙基鋅、和 DMPU 同時組合。鋅試劑可採批式模式製備，或者可在惰性氣氛下使用流動化學製備。

【0053】於一種實施態樣中，在銅試劑的存在下，以連續地或半連續地製備的 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 處理式 5b 化合物，而分別在不間斷連續或半連續程序中提供式 1 化合物。

【0054】於一種面向中，本發明提供一種製備式 1 化合物之方法，



該方法包含使式 5a 化合物與二氟甲基化劑和銅試劑反應，而提供該式 1 化合物，



其中 X' 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs。

【0055】於此面向的一些實施態樣中，X' 為 Cl、Br 或

I。於此面向的經常實施態樣中，X'為I。於其他實施態樣中，X'為Br或Cl。於其他實施態樣中，X'為Br。於又其他實施態樣中，X'為Cl。於進一步的實施態樣中，X'為OTf或OTs。

【0056】於此面向的一些實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基三烷基矽烷。於特定實施態樣中，二氟甲基三烷基矽烷為二氟甲基三甲基矽烷(TMSCHF₂)。

【0057】使用二氟甲基三烷基矽烷的實施態樣通常在合適的鹼，例如醇鹽鹼諸如三級丁醇鉀或本文所述的其他合適的醇鹽鹼的存在下進行。於一些實施態樣中，5a與二氟甲基三烷基矽烷和銅試劑的反應進一步包含鹼，特別是醇鹽鹼。

【0058】使用二氟甲基三烷基矽烷的實施態樣通常在質子源的存在下進行。於一些實施態樣中，5a與二氟甲基三烷基矽烷和銅試劑的反應進一步包含質子源。於一些此類實施態樣中，質子源包含亞磺酸、醇、硫醇或一級胺。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。於其他實施態樣中，質子源包含醇、硫醇或一級胺。於特定實施態樣中，質子源為水、丙二醇或頻哪醇。於進一步的實施態樣中，質子源包含亞磺酸。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸。於一些實施態樣中，反應在催化量的質子源的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇的存在下進行。

【0059】於一些實施態樣中，5a與二氟甲基三烷基矽烷和銅試劑的反應進一步包含鹼和質子源，如本文進一步所述。

【0060】於一些實施態樣中，在鹼的存在下之二氟甲基三烷基矽烷試劑與銅(I)試劑的反應可原位形成二氟甲基銅錯合物，其作為二氟甲基化劑。

【0061】於其他實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基鋅錯合物。於某些較佳實施態樣中，二氟甲基鋅錯合物為 $\text{Zn}(\text{CHF}_2)_2(\text{DMPU})_2$ 。

【0062】於一些實施態樣中，5a與二氟甲基鋅錯合物的反應在質子源的存在下進行。於一些此類實施態樣中，質子源包含亞磺酸、醇、硫醇或一級胺。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。於一些此類實施態樣中，質子源包含亞磺酸或醇。於特定實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸或丙二醇。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的質子源的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇的存在下進行。

【0063】於此面向的一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑或銅(II)試劑。於一些實施態樣中，銅試劑為 CuCl 、 CuI 、 $\text{Cu}(\text{OTf})$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{BF}_4)(\text{MeCN})_4$ 或 $\text{Cu}(\text{PF}_6)(\text{MeCN})_4$ 。於一些實施態樣中，銅試劑為 CuCl 、 CuI 、 CuOTf 或 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 。

【0064】於一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑。於

一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為 CuCl 、 CuI 、 $\text{Cu}(\text{OTf})$ 、 $\text{Cu}(\text{BF}_4)(\text{MeCN})_4$ 或 $\text{Cu}(\text{PF}_6)(\text{MeCN})_4$ 。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為 CuCl 、 CuI 或 CuOTf 。於一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為 CuCl 。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為 CuI 。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為 $\text{Cu}(\text{OTf})$ 。於又其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為 $\text{Cu}(\text{BF}_4)(\text{MeCN})_4$ 或 $\text{Cu}(\text{PF}_6)(\text{MeCN})_4$ 。

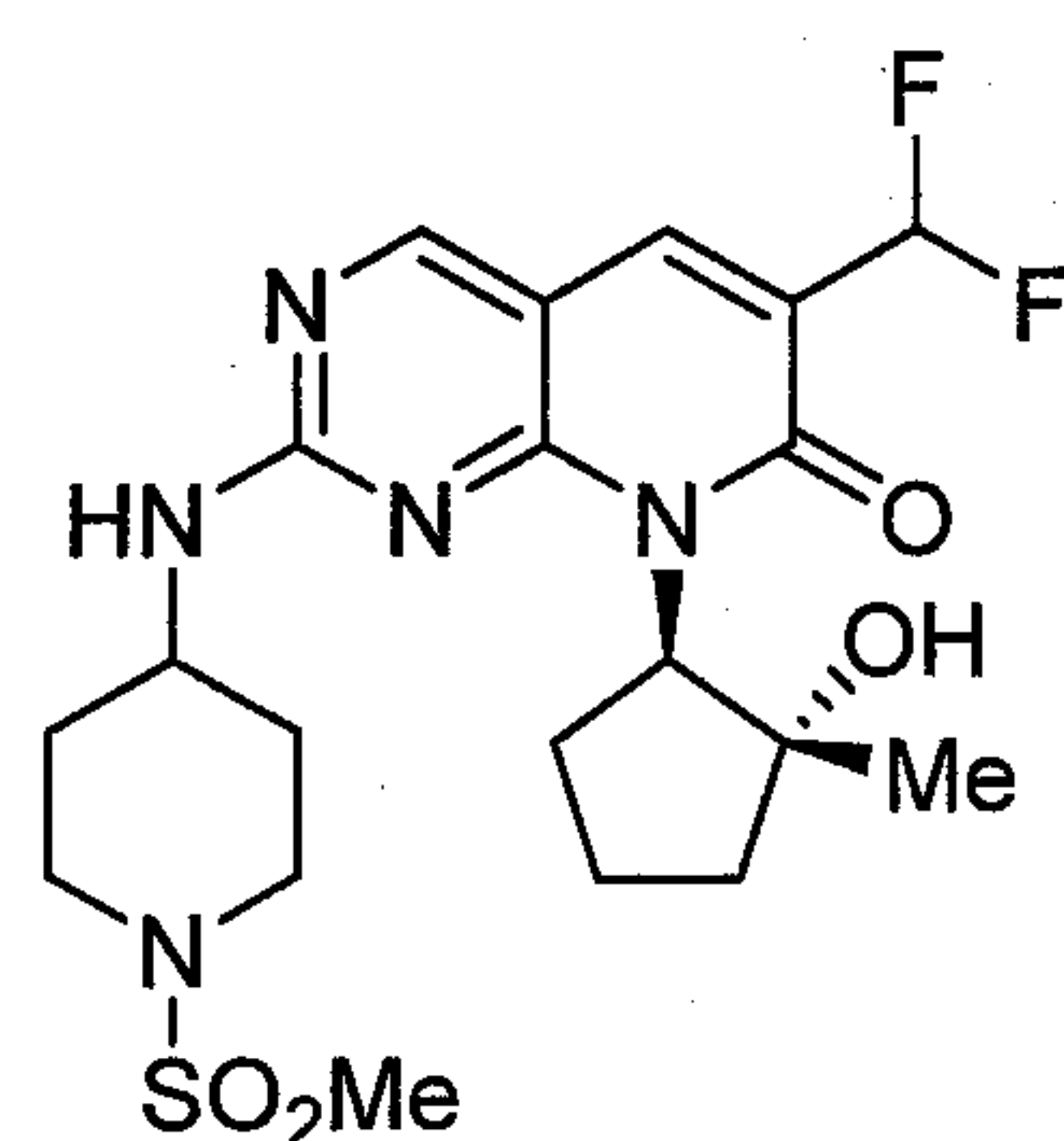
【0065】於其他實施態樣中，銅試劑為銅(II)試劑。於一些此類實施態樣中，銅(II)試劑為 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 。

【0066】於一些實施態樣中，反應在催化或低於化學計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些實施態樣中，反應在低於化學計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。

【0067】二氟甲基化反應在合適的溶劑或溶劑混合物中進行。較佳的溶劑包括極性非質子溶劑，諸如 DMPU 、 DMF 、或其混合物，或是 DMF 和/或 DMPU 與其他有機溶劑的混合物，以 DMPU 為特佳。於經常的實施態樣中，溶劑包含 DMPU 、 DMF 、或其混合物，或是 DMF 和/或 DMPU 與其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑為 DMF 。於其他實施態樣中，溶劑為 DMPU 。於一些實施態樣中，溶劑為 DMF 和 DMPU 的混合物。於進一步的實施態樣中，溶劑為 DMF 和/或 DMPU 與一或多種其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑包含 DMF 。於其他實施

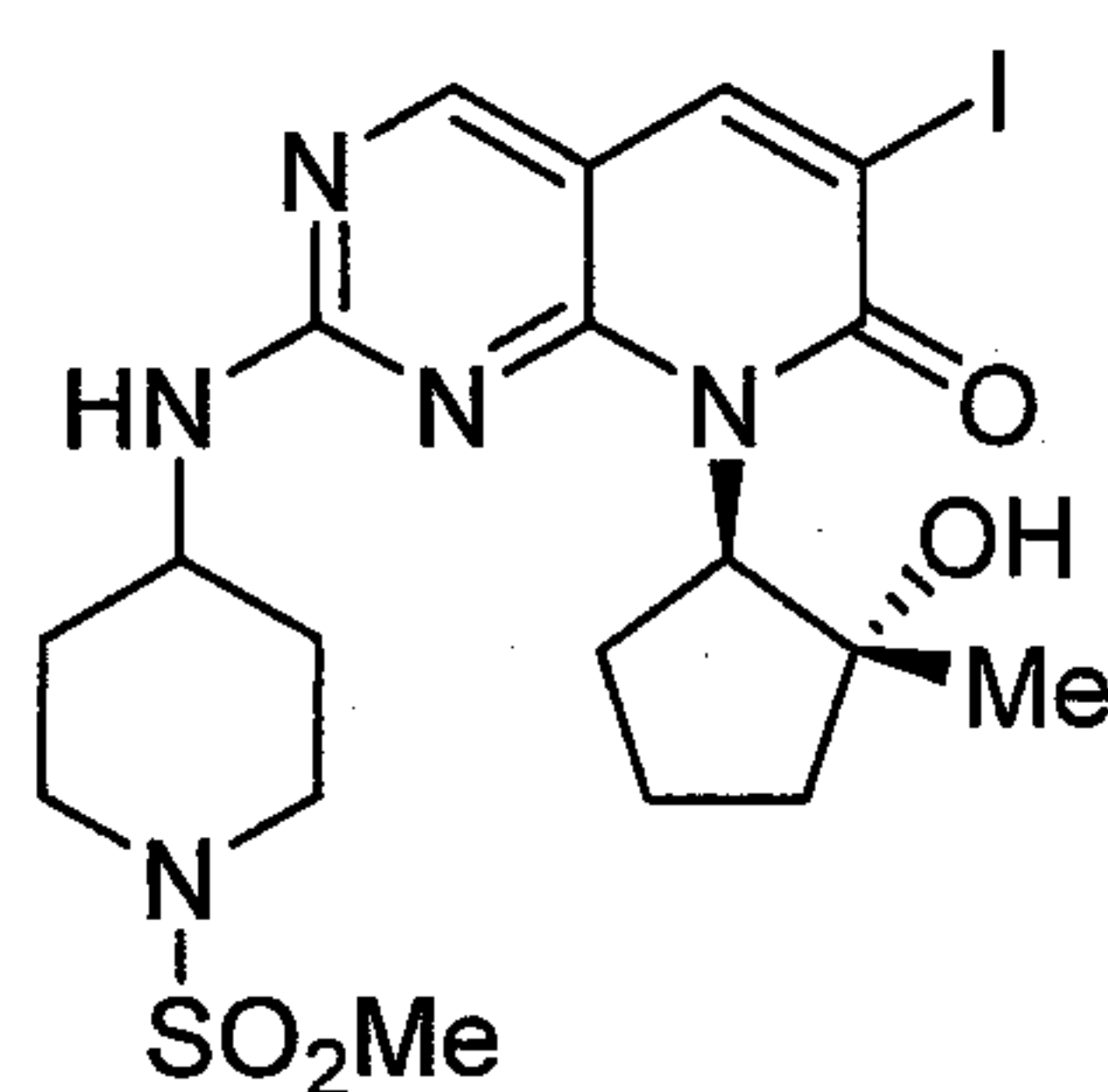
態樣中，溶劑包含 DMPU。於其他實施態樣中，溶劑包含 DMF 和 DMPU。於進一步的實施態樣中，溶劑包含 DMF 和 / 或 DMPU 與一或多種其他有機溶劑的混合物。

【0068】於另一面向中，本發明提供一種製備式 1 化合物之方法，



1

該方法包含使式 5b 化合物與二氟甲基三烷基矽烷、銅試劑和鹼反應，而提供該式 1 化合物，



5b

【0069】於一些實施態樣中，二氟甲基三烷基矽烷為 TMSCHF_2 。

【0070】於此面向的實施態樣中，5b 與二氟甲基三烷基矽烷的反應在合適的鹼的存在下進行，例如醇鹽鹼諸如三級丁醇鉀或本文所述的其他合適的醇鹽鹼。於一些此類實施態樣中，醇鹽鹼為三級丁醇鉀。

【0071】於此面向的一些此類實施態樣中，二氟甲基化反應在質子源的存在下進行。於一些實施態樣中，5b與二氟甲基三烷基矽烷、銅試劑和鹼的反應進一步包含質子源。於一些此類實施態樣中，質子源包含亞磺酸、醇、硫醇或一級胺。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。於特定實施態樣中，質子源為丙二醇、頻哪醇或水。於其他實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸。

【0072】於此面向的一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑或銅(II)試劑。於一些實施態樣中，銅試劑為CuCl、CuI、CuOTf或Cu(OTf)₂。於一些實施態樣中，銅試劑為CuCl、CuI、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。

【0073】於一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑。於一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl、CuI或CuOTf。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl、CuI、Cu(OTf)、Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。於一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuI。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為Cu(OTf)。於又其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。

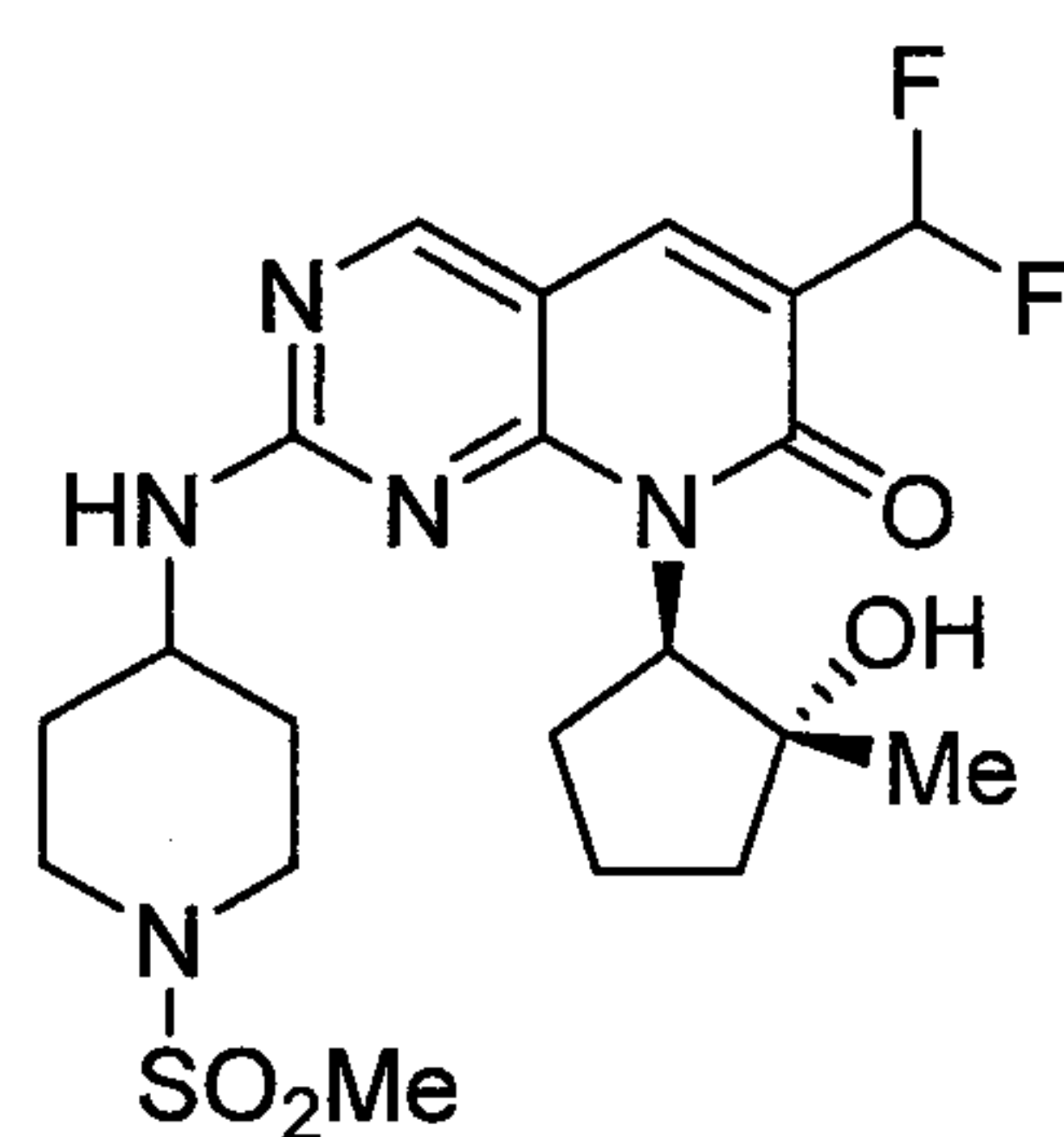
【0074】於其他實施態樣中，銅試劑為銅(II)試劑。於一些此類實施態樣中，銅(II)試劑為Cu(OTf)₂。

【0075】於一些實施態樣中，反應在催化或低於化學

計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些實施態樣中，反應在低於化學計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。

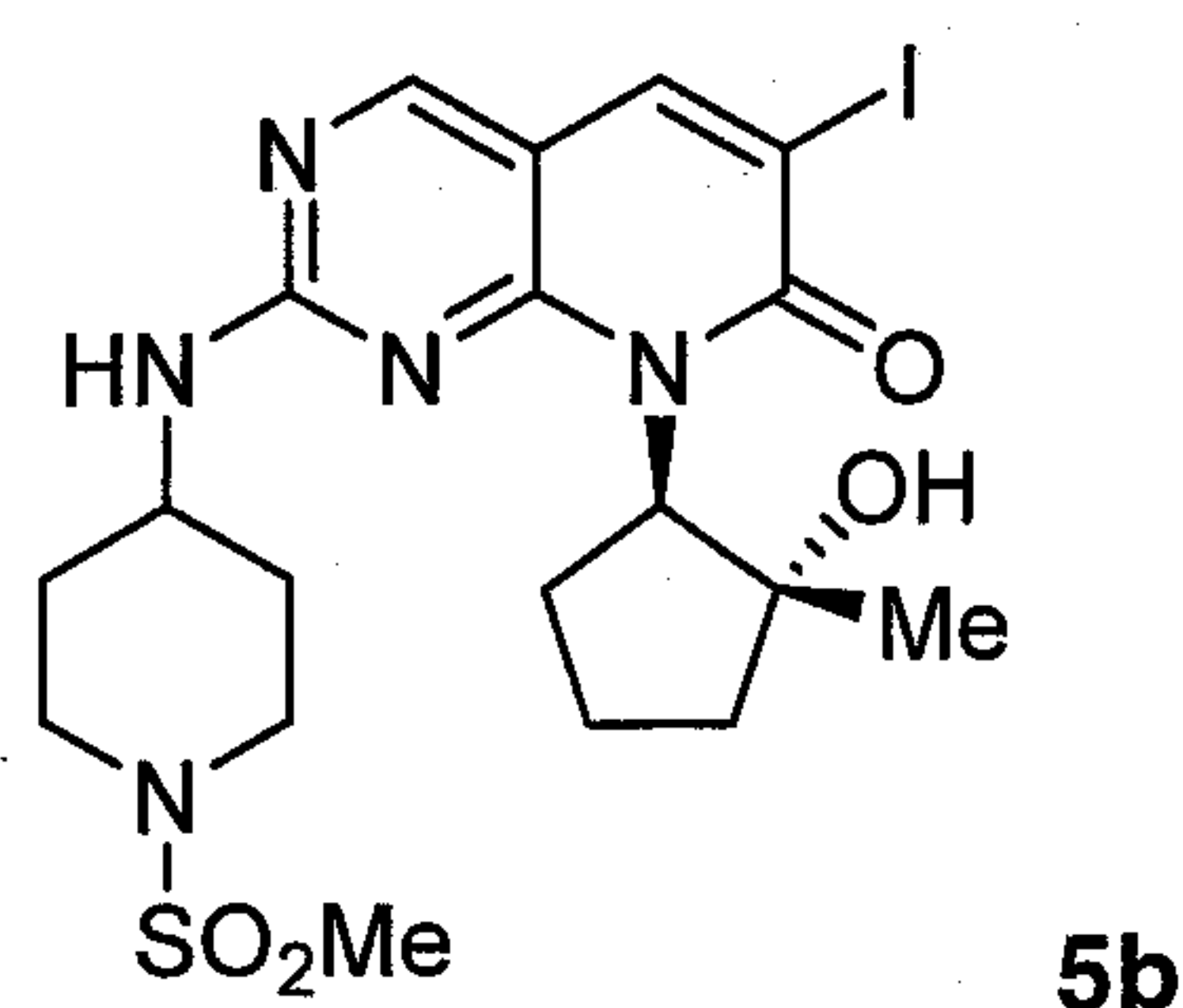
【0076】於此面向的實施態樣中，二氟甲基化反應步驟在合適的溶劑或溶劑混合物中進行。於經常的實施態樣中，溶劑為極性非質子溶劑，諸如DMPU、DMF、或其混合物，或是DMF和/或DMPU與一或多種其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑為DMF。於其他實施態樣中，溶劑為DMPU。於一些實施態樣中，溶劑為DMF和DMPU的混合物。於進一步的實施態樣中，溶劑為DMF和/或DMPU與一或多種其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑包含DMF。於其他實施態樣中，溶劑包含DMPU。於其他實施態樣中，溶劑包含DMF和DMPU。於進一步的實施態樣中，溶劑包含DMF和/或DMPU與一或多種其他有機溶劑的混合物。

【0077】於另一面向中，本發明提供一種製備式1化合物之方法，



1

該方法包含使式 5b 化合物與二氟甲基鋅錯合物、銅試劑和質子源反應，而提供該式 1 化合物，



【0078】於一些此類實施態樣中，二氟甲基鋅錯合物為 $\text{Zn}(\text{CHF}_2)_2(\text{DMPU})_2$ 。如本文進一步描述的，此類錯合物可以分開地製備或原位製備。於特定實施態樣中， $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 可通過連續或半連續程序製備，例如藉由以二乙基鋅和 N,N'-二甲基丙烯脲 (DMPU) 處理碘二氟甲烷來製備。

【0079】於此面向的實施態樣中，5b 與二氟甲基鋅錯合物的反應在質子源的存在下進行。於此面向的一些實施態樣中，質子源包含亞磺酸、醇、硫醇或一級胺。於一些此類實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。於一些此類實施態樣中，質子源包含亞磺酸或醇。於特定實施態樣中，質子源為對甲苯亞磺酸或丙二醇。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的質子源的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的質子源，諸如對甲苯亞磺酸或丙二醇的存在下進行。於一些此類實施態樣中，質子

源為對甲苯亞磺酸。於一些此類實施態樣中，質子源為丙二醇。

【0080】於此面向的一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑或銅(II)試劑。於一些實施態樣中，銅試劑為CuCl、CuI、CuOTf或Cu(OTf)₂。於一些實施態樣中，銅試劑為CuCl、CuI、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。

【0081】於一些實施態樣中，銅試劑為銅(I)試劑。於一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl、CuI或CuOTf。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl、CuI、Cu(OTf)、Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。於一些此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuCl。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為CuI。於其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為Cu(OTf)。於又其他此類實施態樣中，銅(I)試劑為Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。

【0082】於其他實施態樣中，銅試劑為銅(II)試劑。於一些此類實施態樣中，銅(II)試劑為Cu(OTf)₂。

【0083】於一些實施態樣中，反應在催化或低於化學計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些此類實施態樣中，反應在催化量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。於一些實施態樣中，反應在低於化學計量的量的銅(I)試劑或銅(II)試劑的存在下進行。

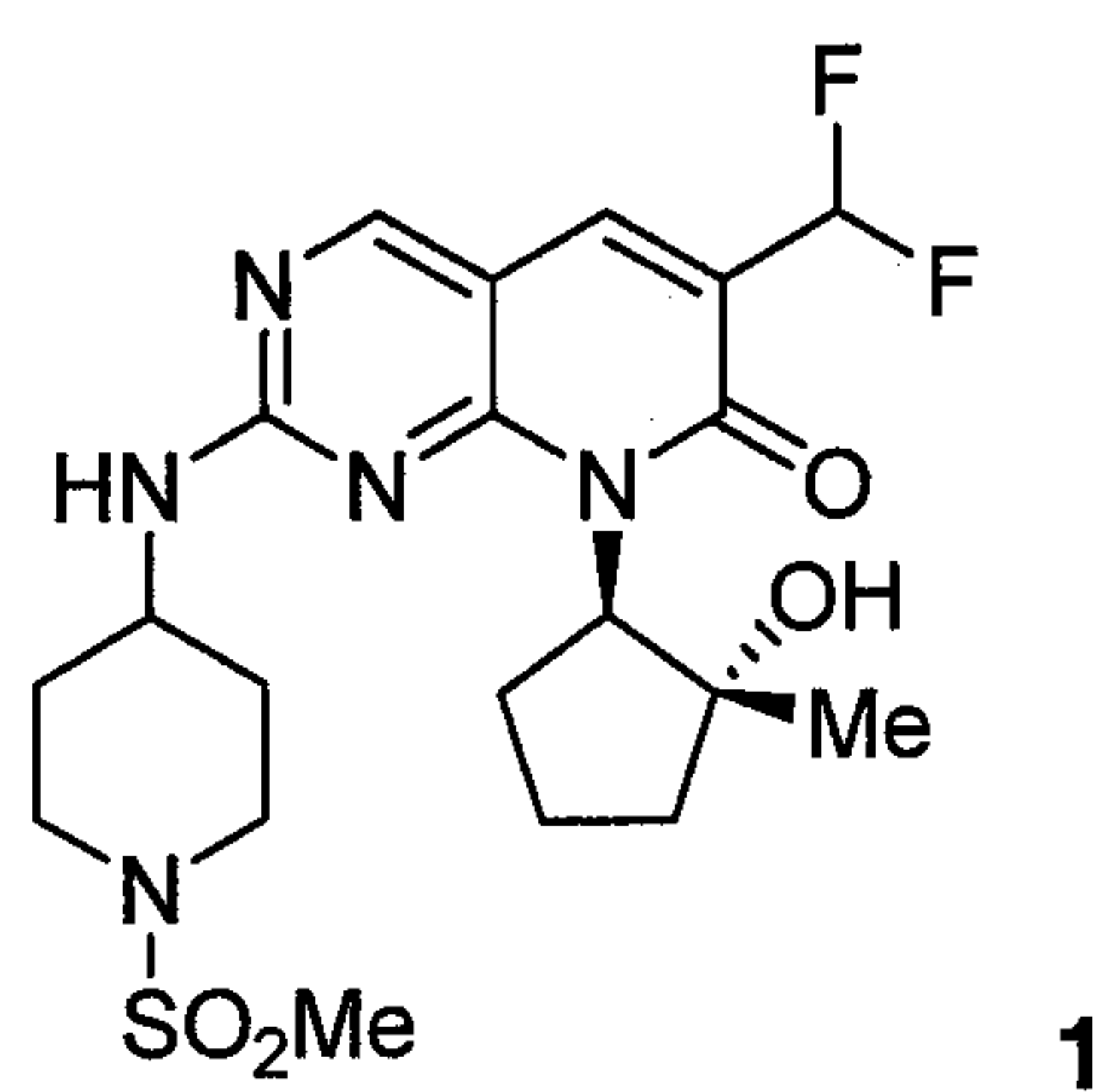
【0084】於此面向的實施態樣中，二氟甲基化反應步驟在合適的溶劑或溶劑混合物中進行。於經常的實施態樣

中，溶劑為極性非質子溶劑，諸如 DMPU、DMF、或其混合物，或是 DMF 和 / 或 DMPU 與一或多種其他有機溶劑的混合物。於經常的實施態樣中，溶劑包含 DMPU、DMF、或其混合物，或是 DMF 和 / 或 DMPU 與其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑為 DMF。於其他實施態樣中，溶劑為 DMPU。於一些實施態樣中，溶劑為 DMF 和 DMPU 的混合物。於進一步的實施態樣中，溶劑為 DMF 和 / 或 DMPU 與一或多種其他有機溶劑的混合物。於一些實施態樣中，溶劑包含 DMF。於其他實施態樣中，溶劑包含 DMPU。於其他實施態樣中，溶劑包含 DMF 和 DMPU。於進一步的實施態樣中，溶劑包含 DMF 和 / 或 DMPU 與一或多種其他有機溶劑的混合物。

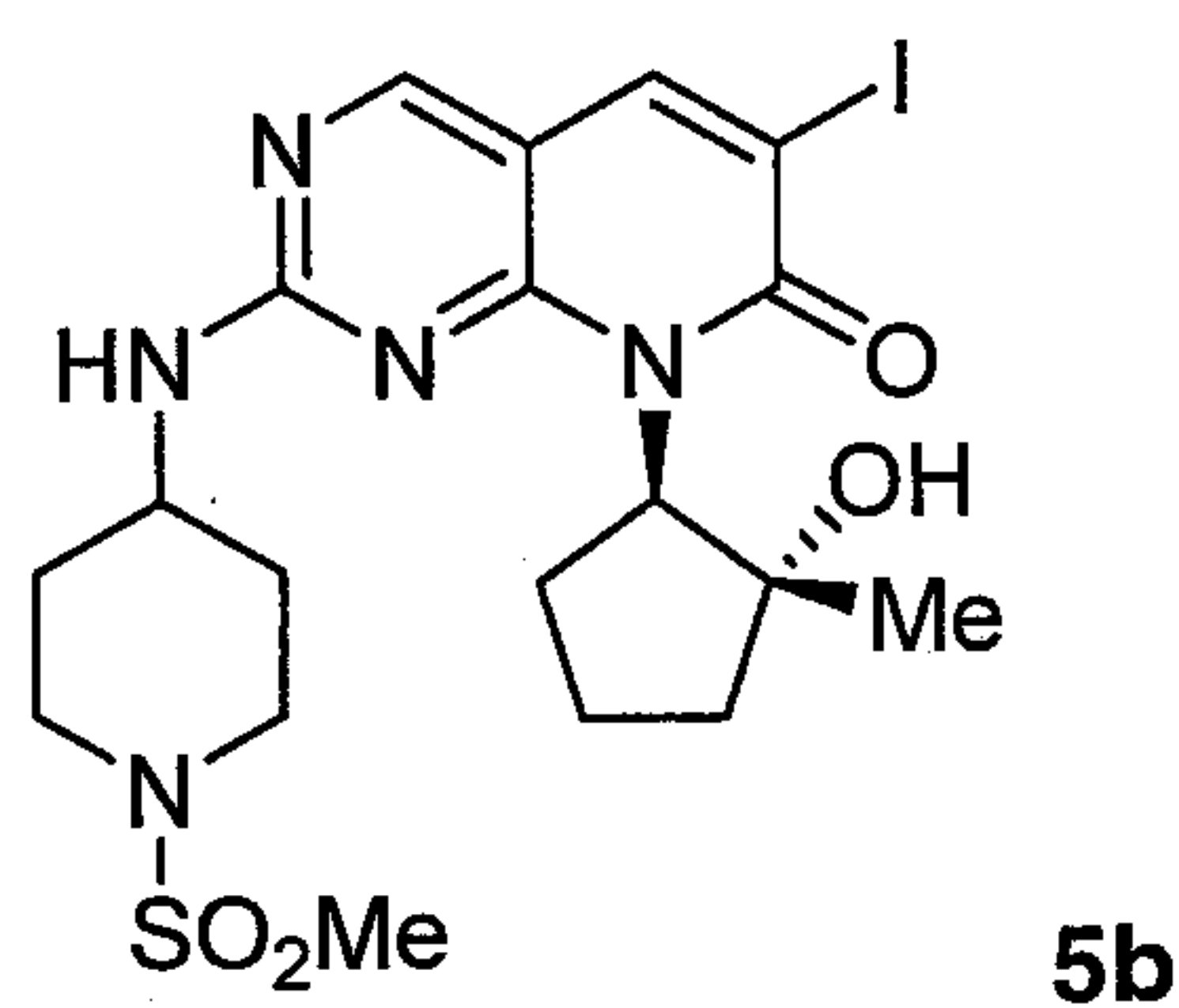
【0085】於一種實施態樣中，以連續地或半連續地製備的 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 和適當的銅試劑處理式 5b 化合物，而在不間斷連續或半連續程序中提供式 1 化合物。在此實施態樣中，對空氣和濕氣敏感的二氟甲基鋅錯合物不需要在連續或半連續加工儀器的外部操作和 / 或儲存。

【0086】於一進一步面向中，本發明提供一種使用連續或半連續程序製備 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 錯合物之方法，該方法包含以二乙基鋅和 DMPU 處理碘二氟甲烷。

【0087】於另一面向中，本發明提供一種製備式 1 化合物之方法，

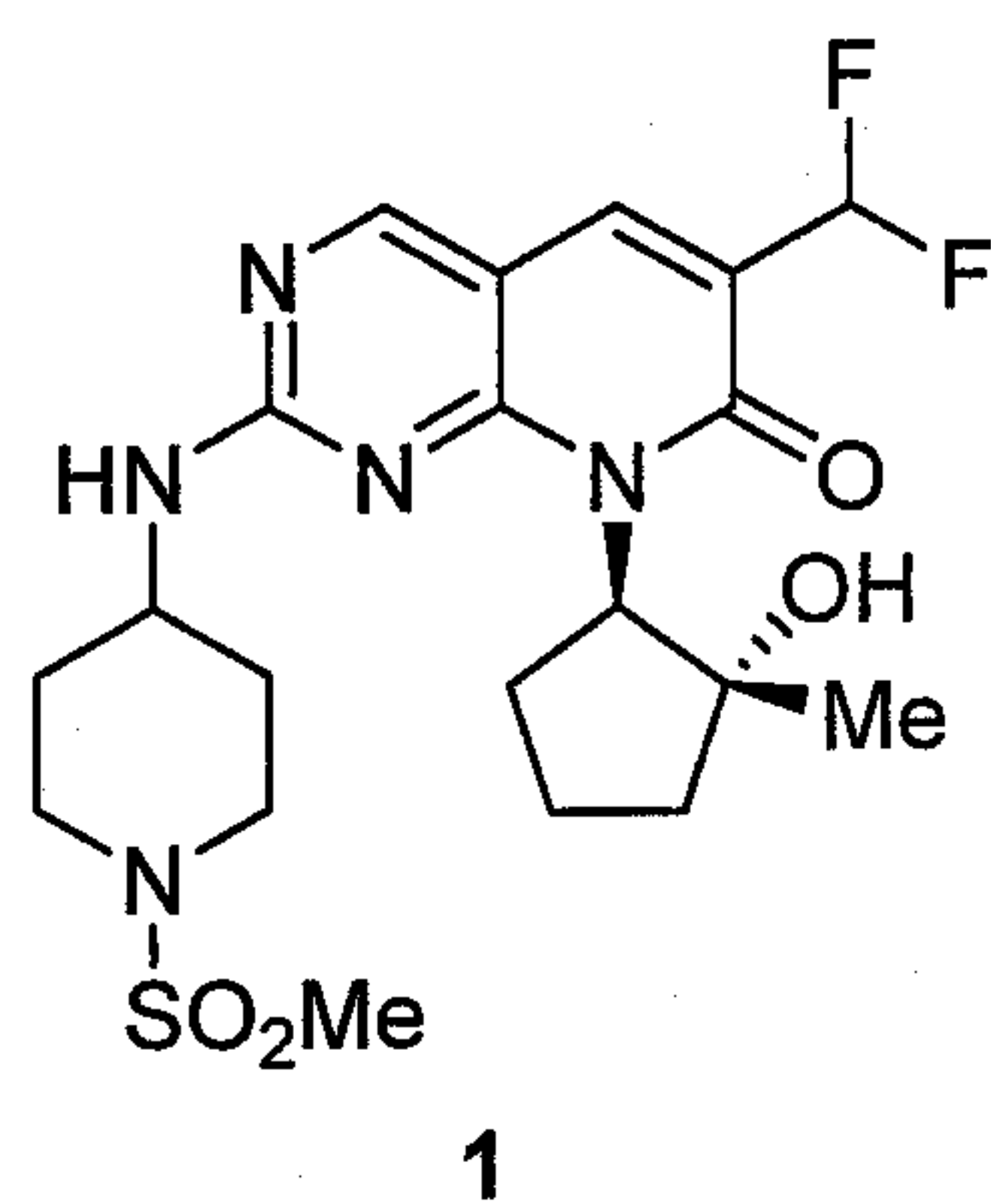


該方法包含使式 5b 化合物與連續地或半連續地製備的 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 和銅 (I) 試劑在不間斷連續或半連續程序中反應。



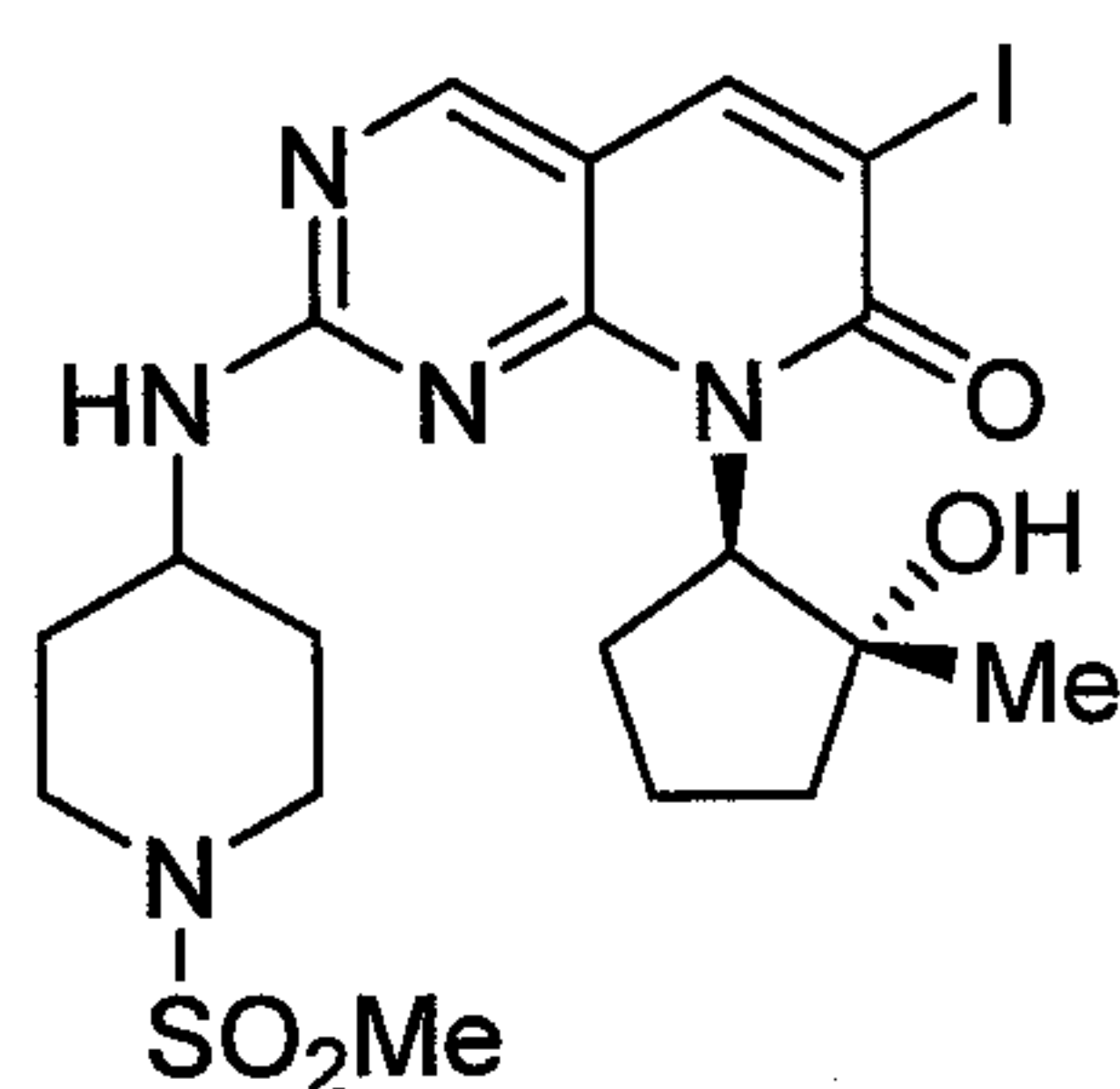
於一些實施態樣中，反應在質子源的存在下(包括催化量的質子源)進行。

【 0088 】 於進一步面向中，本發明提供製備式 1 化合物之方法，



該方法包含以二氟甲基化劑，諸如二氟甲基銅錯合物

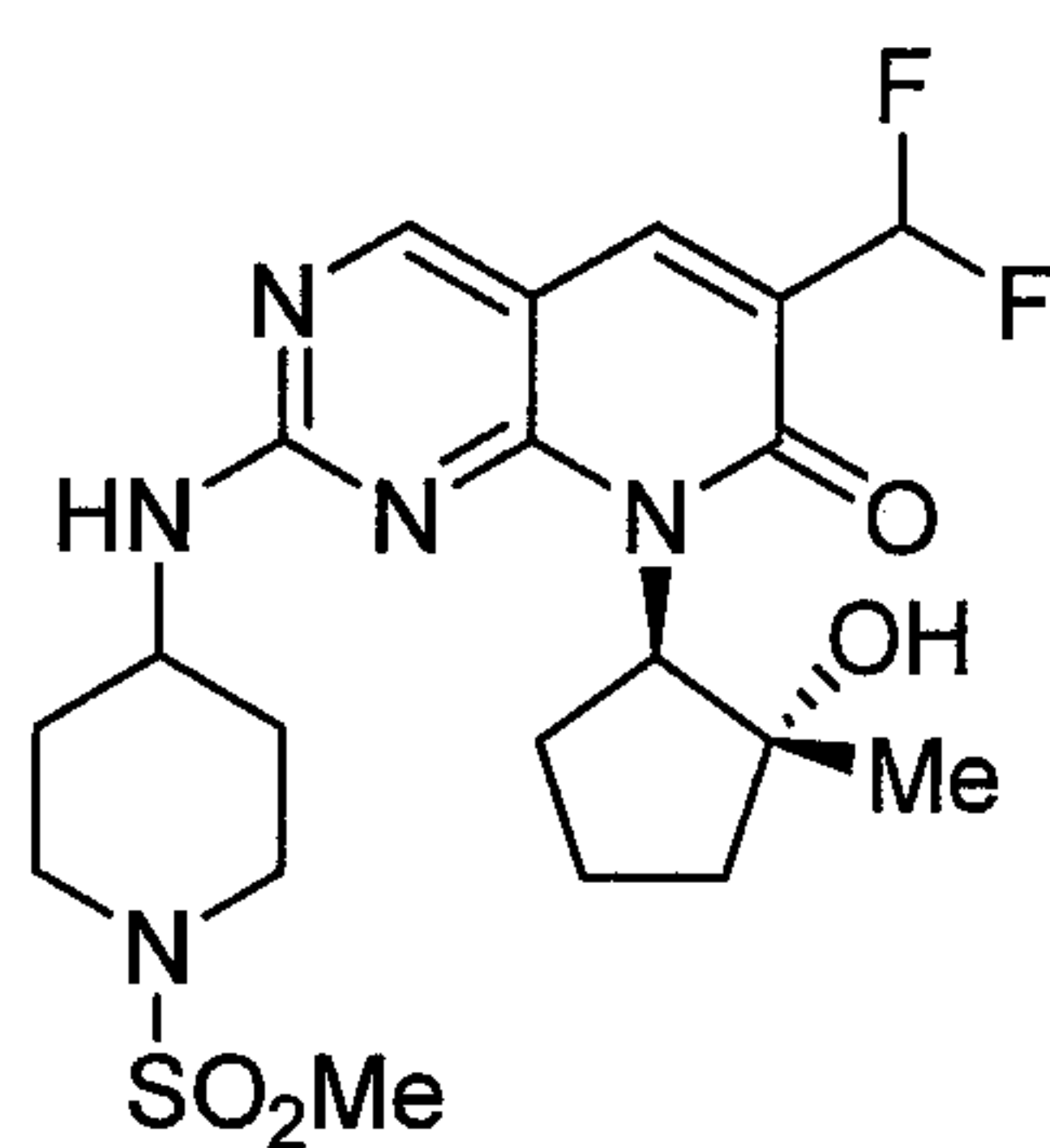
或二氟甲基鋅錯合物處理式 5b 化合物，其中此類錯合物可分開地或原位製備，



5b

【0089】於此面向的一些實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基銅錯合物。於此面向的其他實施態樣中，二氟甲基化劑為二氟甲基鋅錯合物。

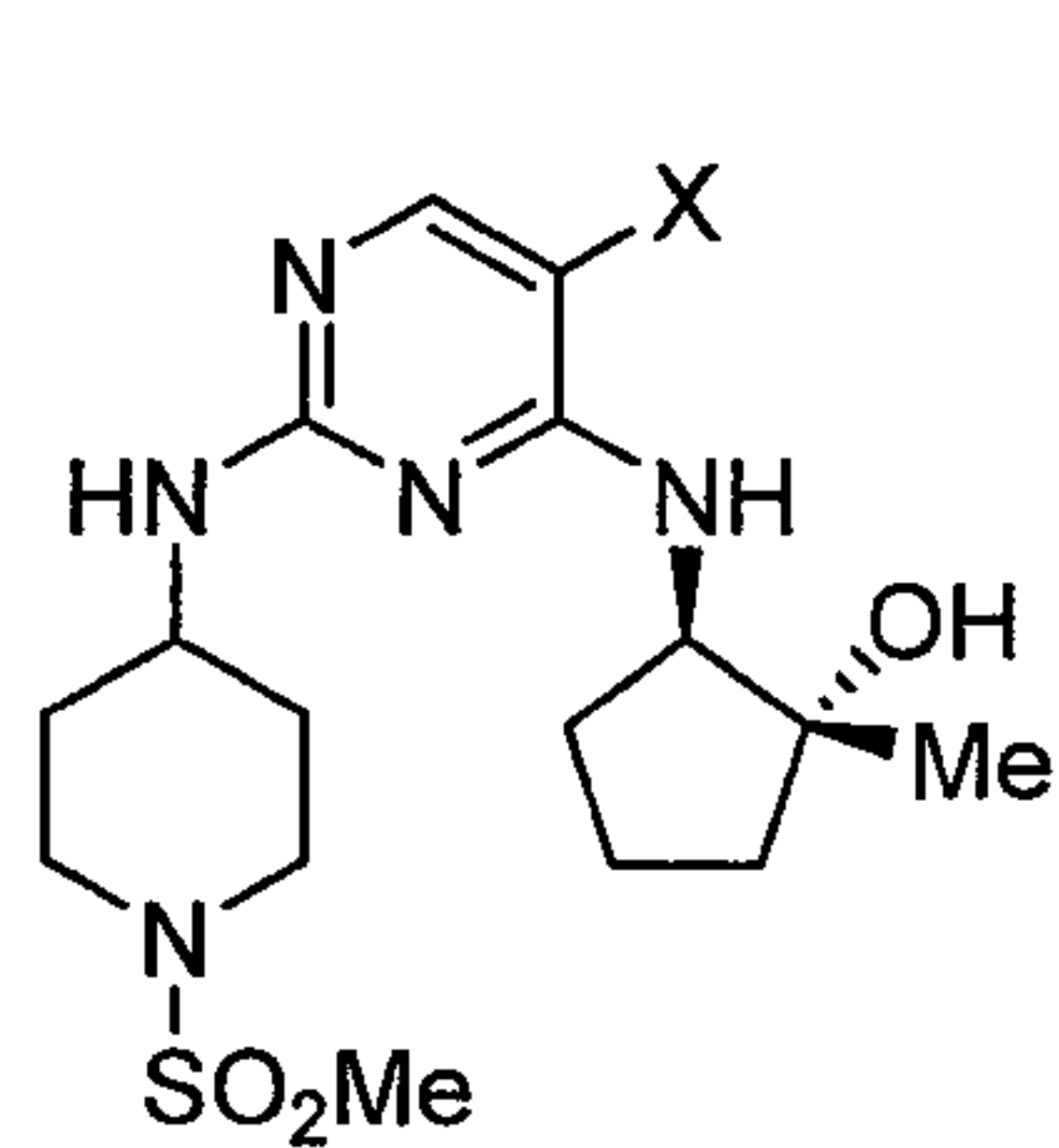
【0090】於另一面向中，本發明提供一種式 1 化合物，



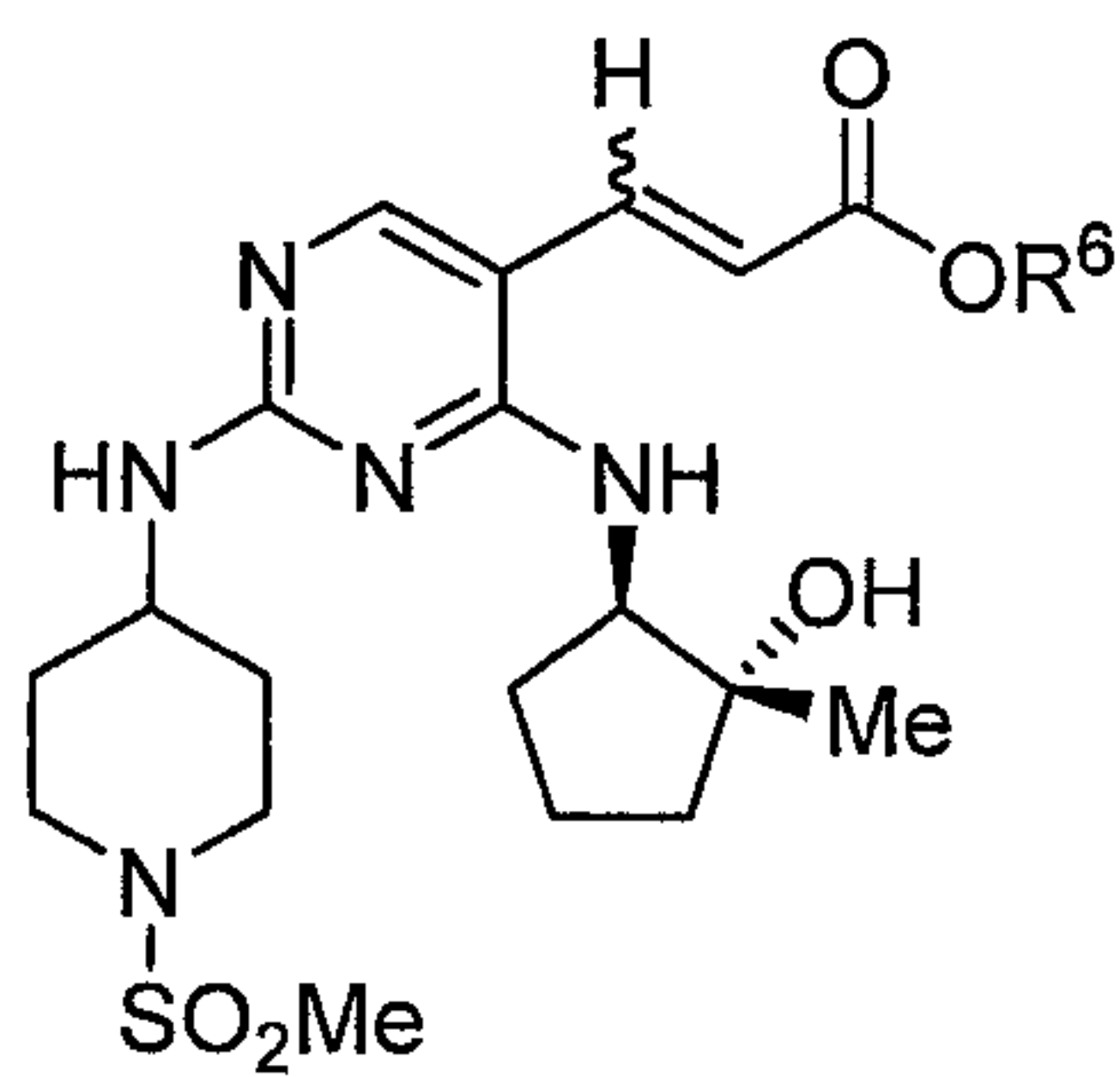
1

，其係根據本文提供的任一方法製備。

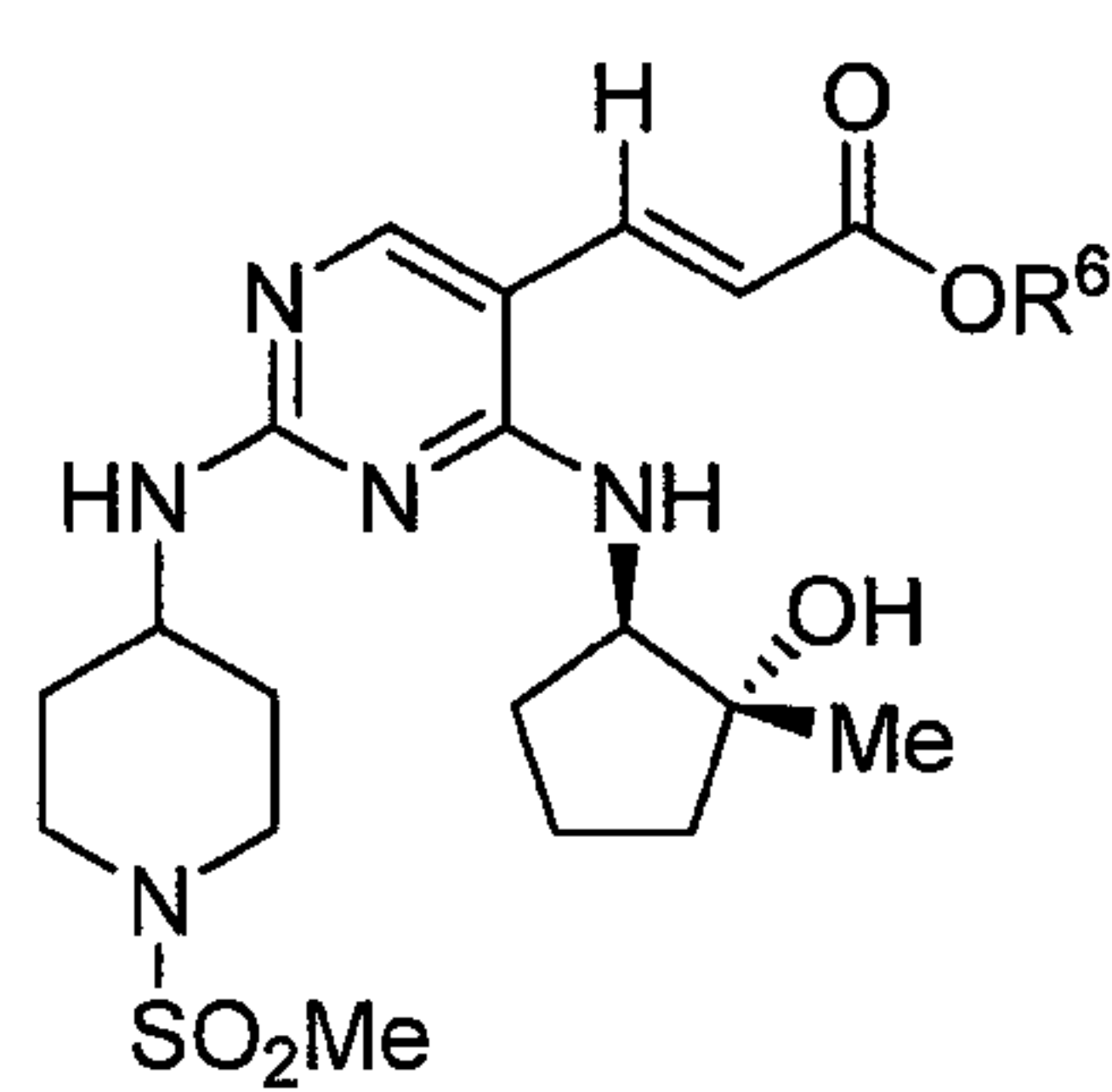
【0091】於又另一面向中，本發明提供一種有用於本文所述化合物之製備的中間產物。於特定實施態樣中，本發明提供下列中間產物，其可有用於式 1 化合物的合成。



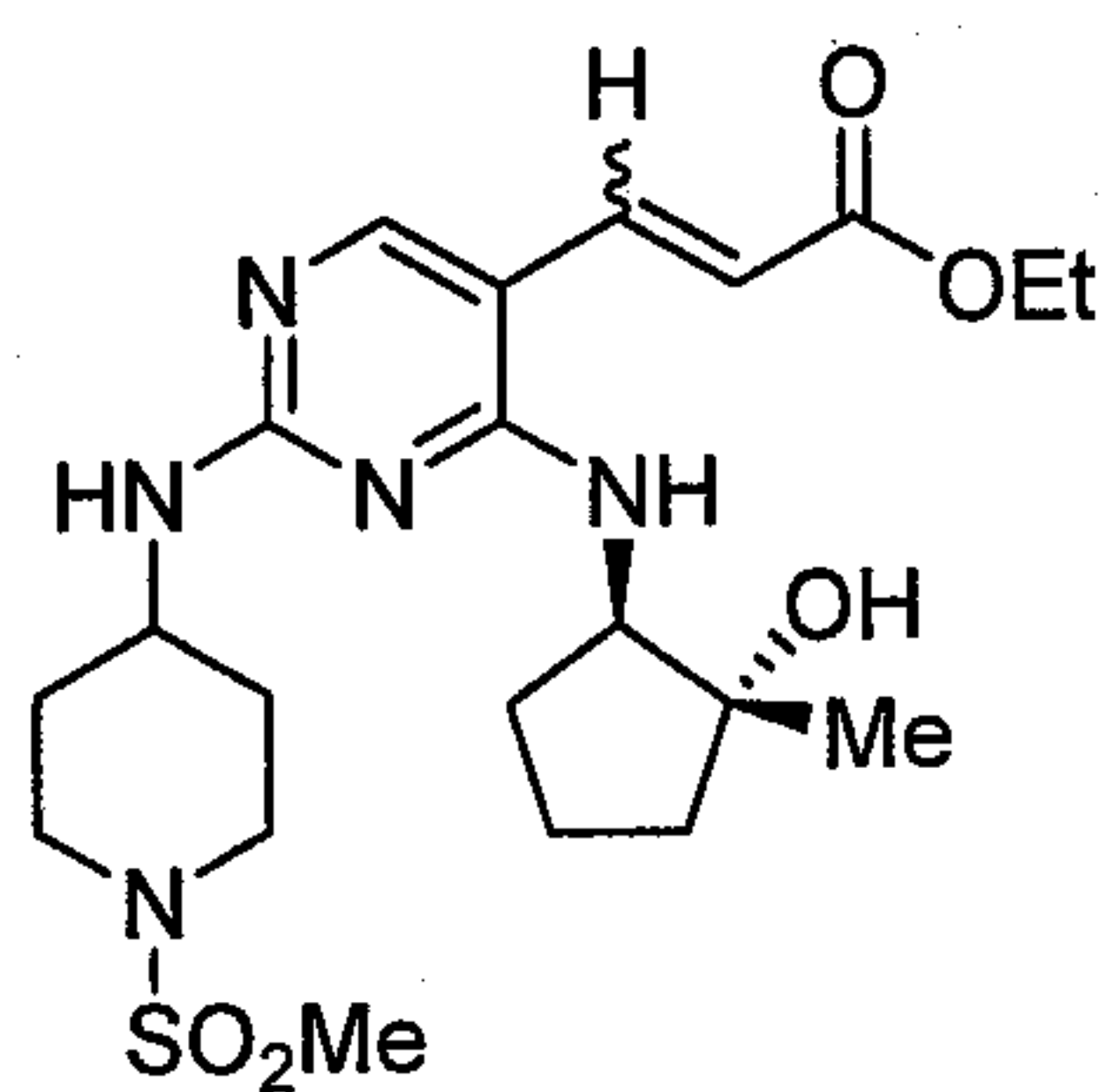
2a, X = Cl, Br, I, OTf, OTs



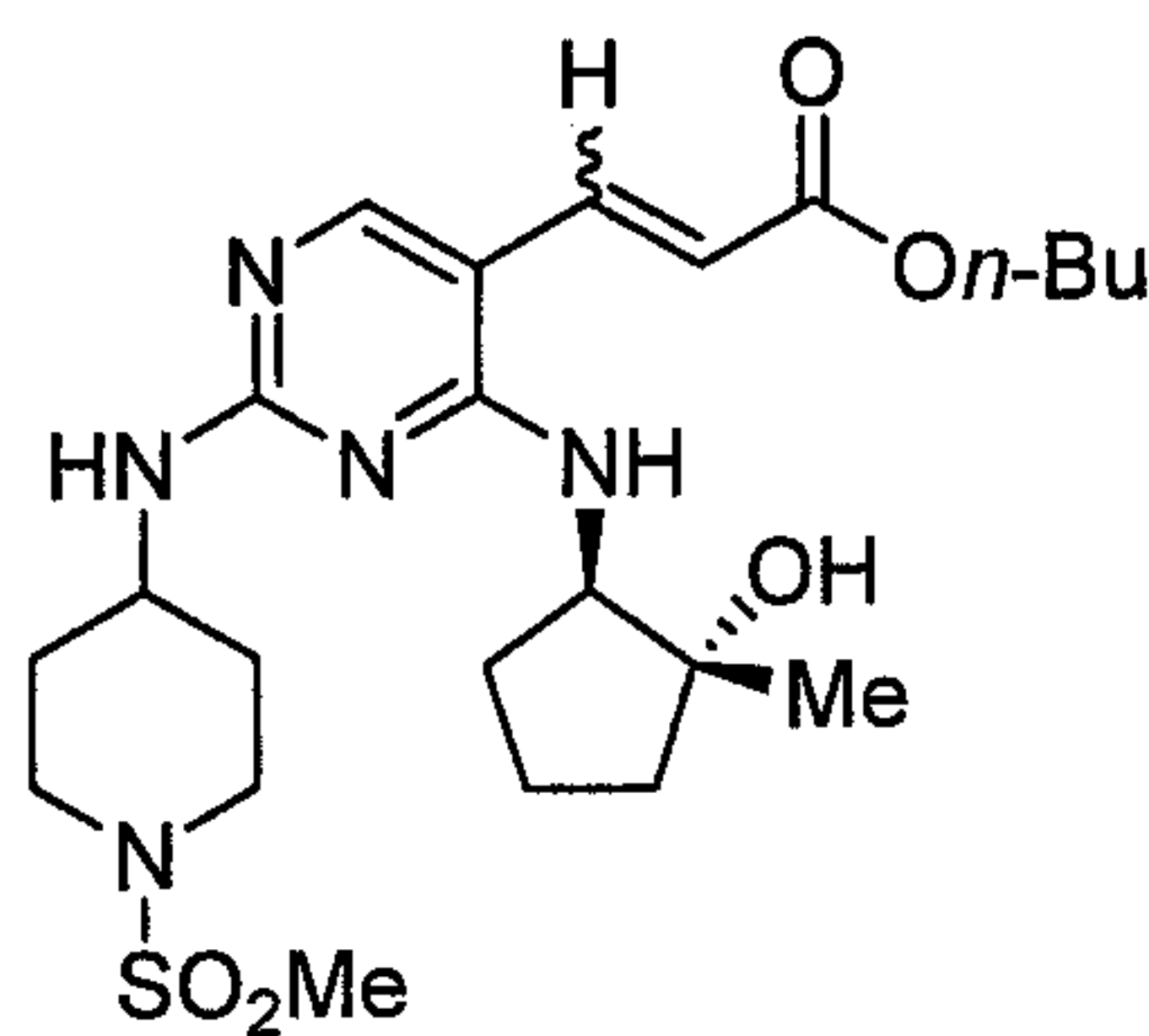
(E/Z)-3a, R⁶ = C₁-C₄ 烷基、苄基



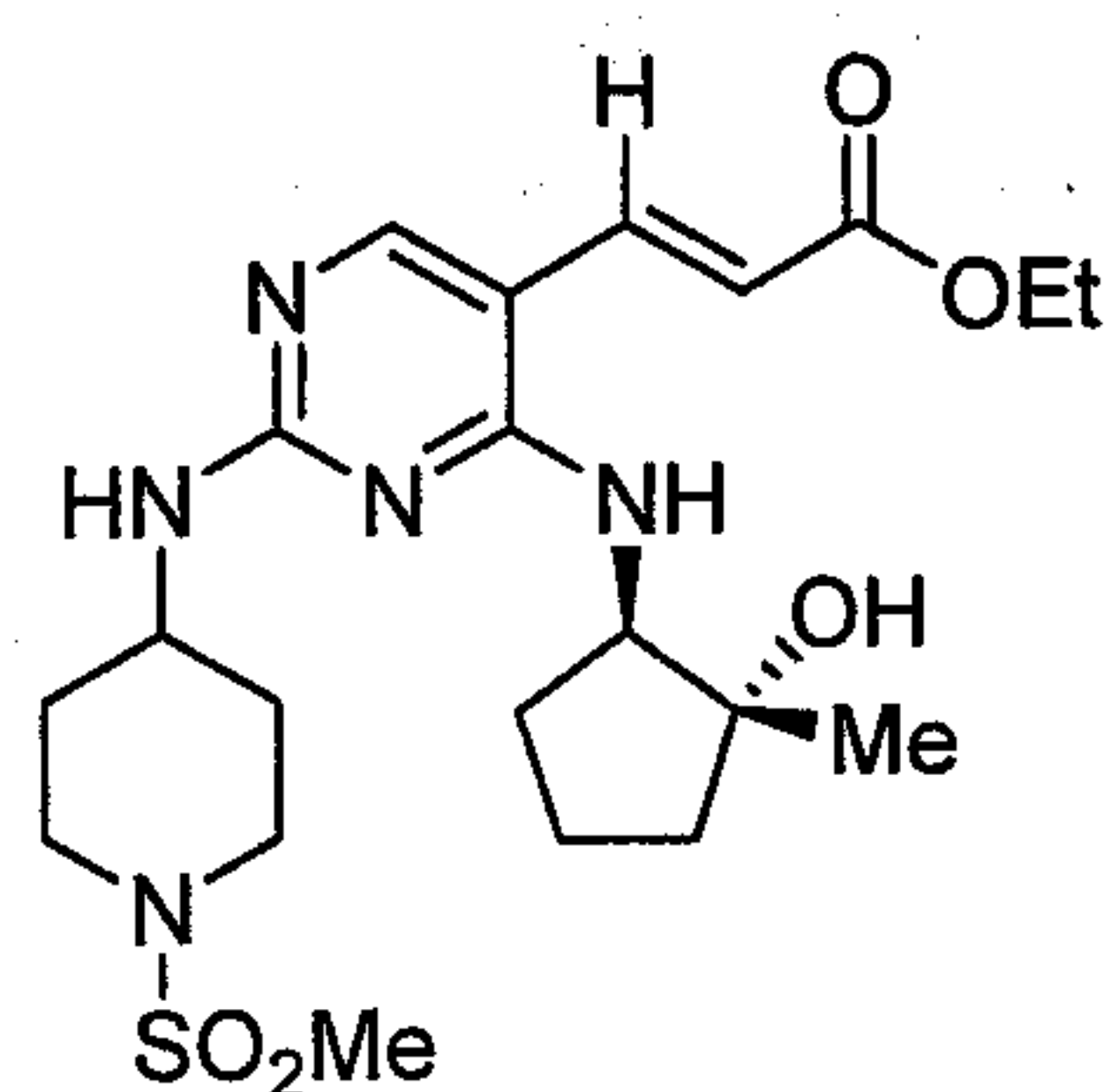
(E)-3a, R⁶ = C₁-C₄ 烷基、苄基



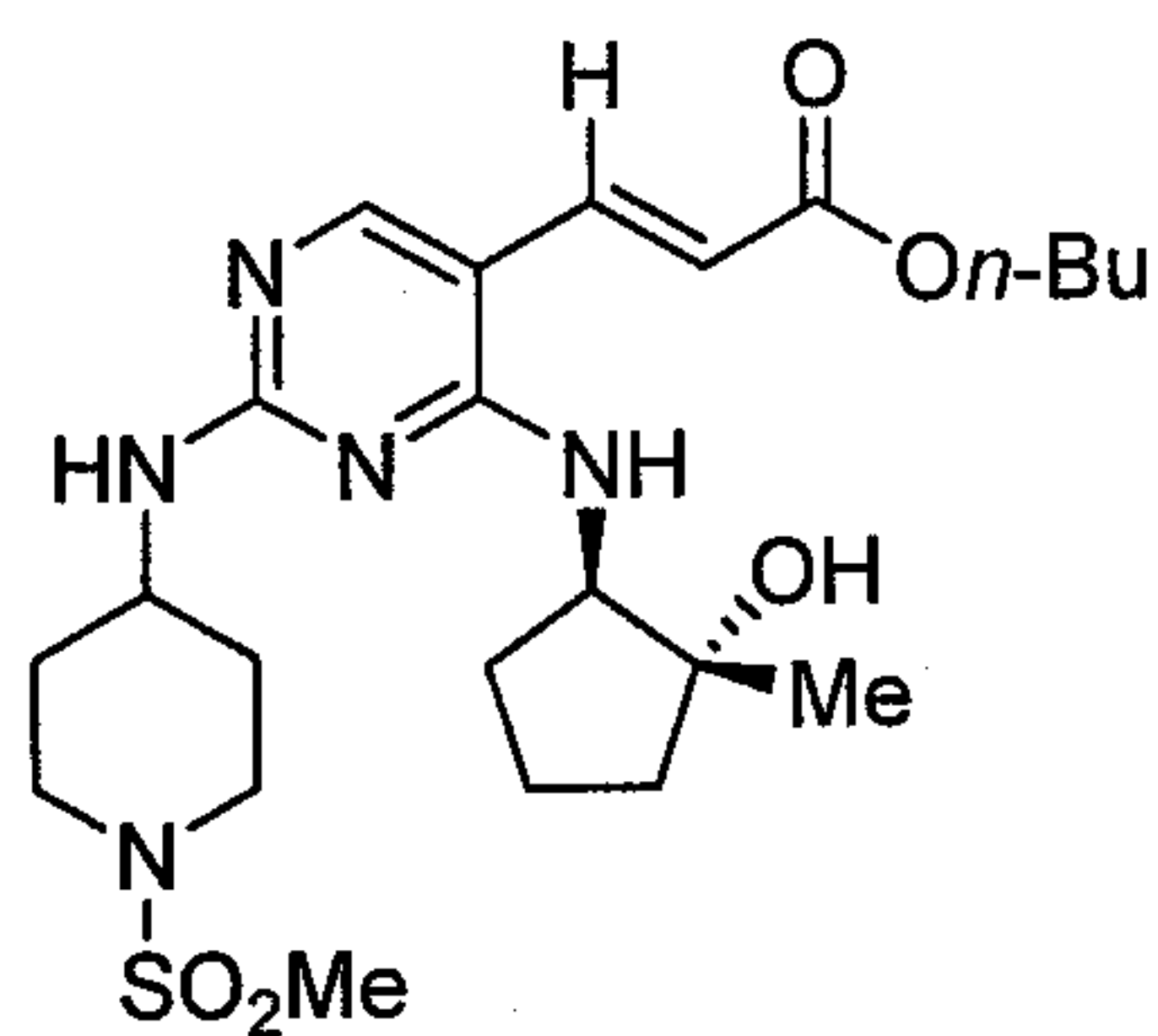
(E/Z)-3b



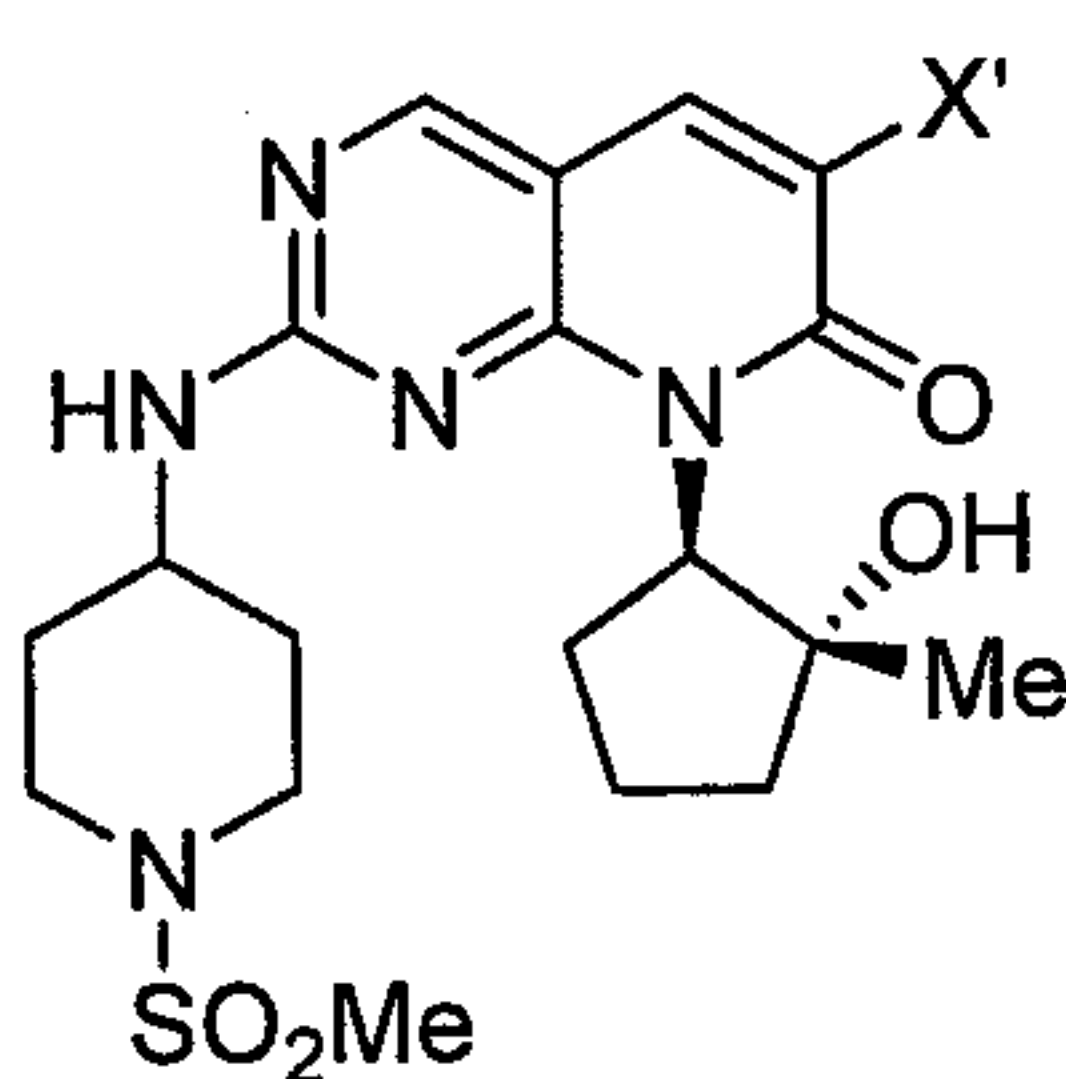
(E/Z)-3c



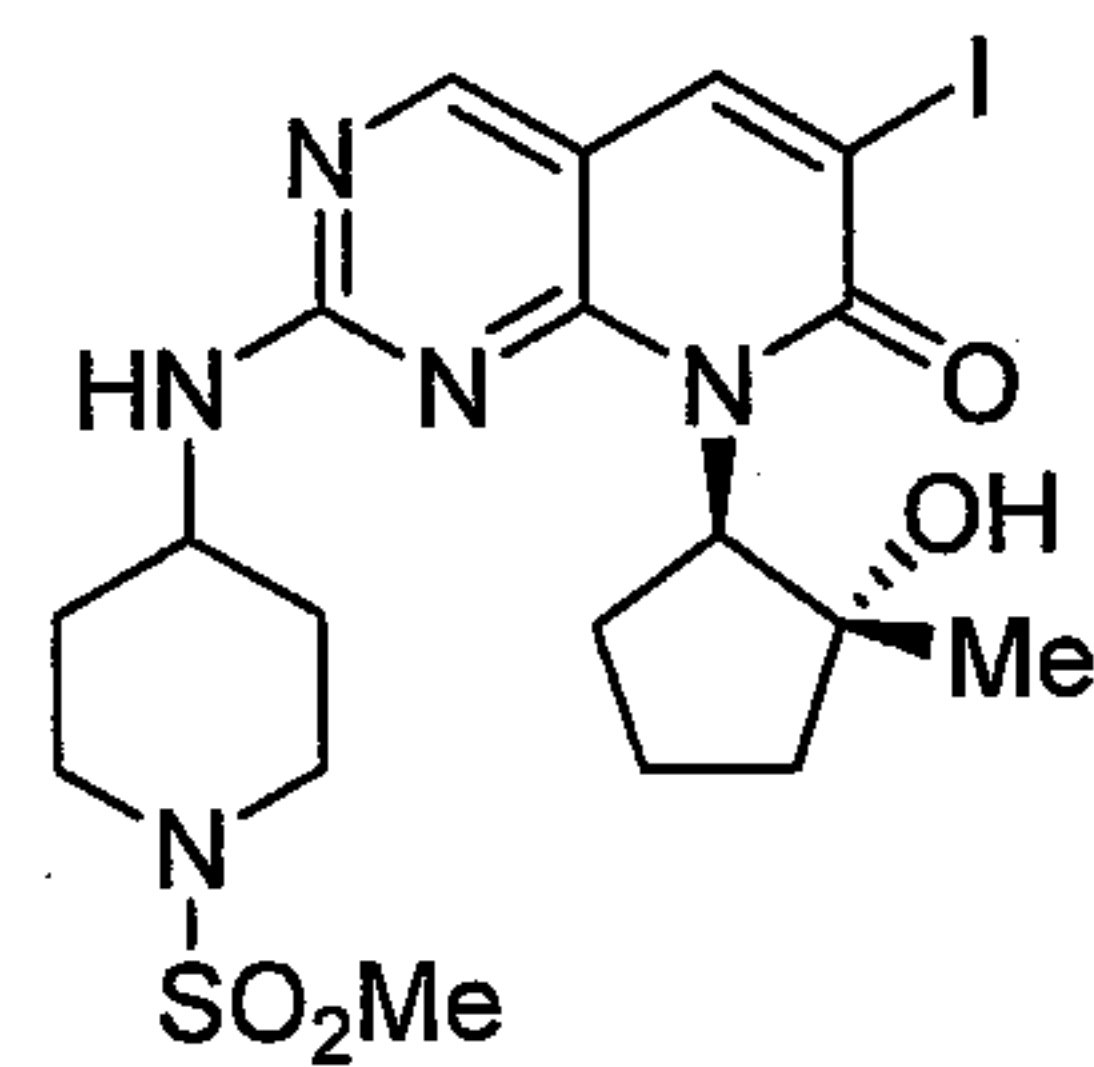
(E)-3b



(E)-3c

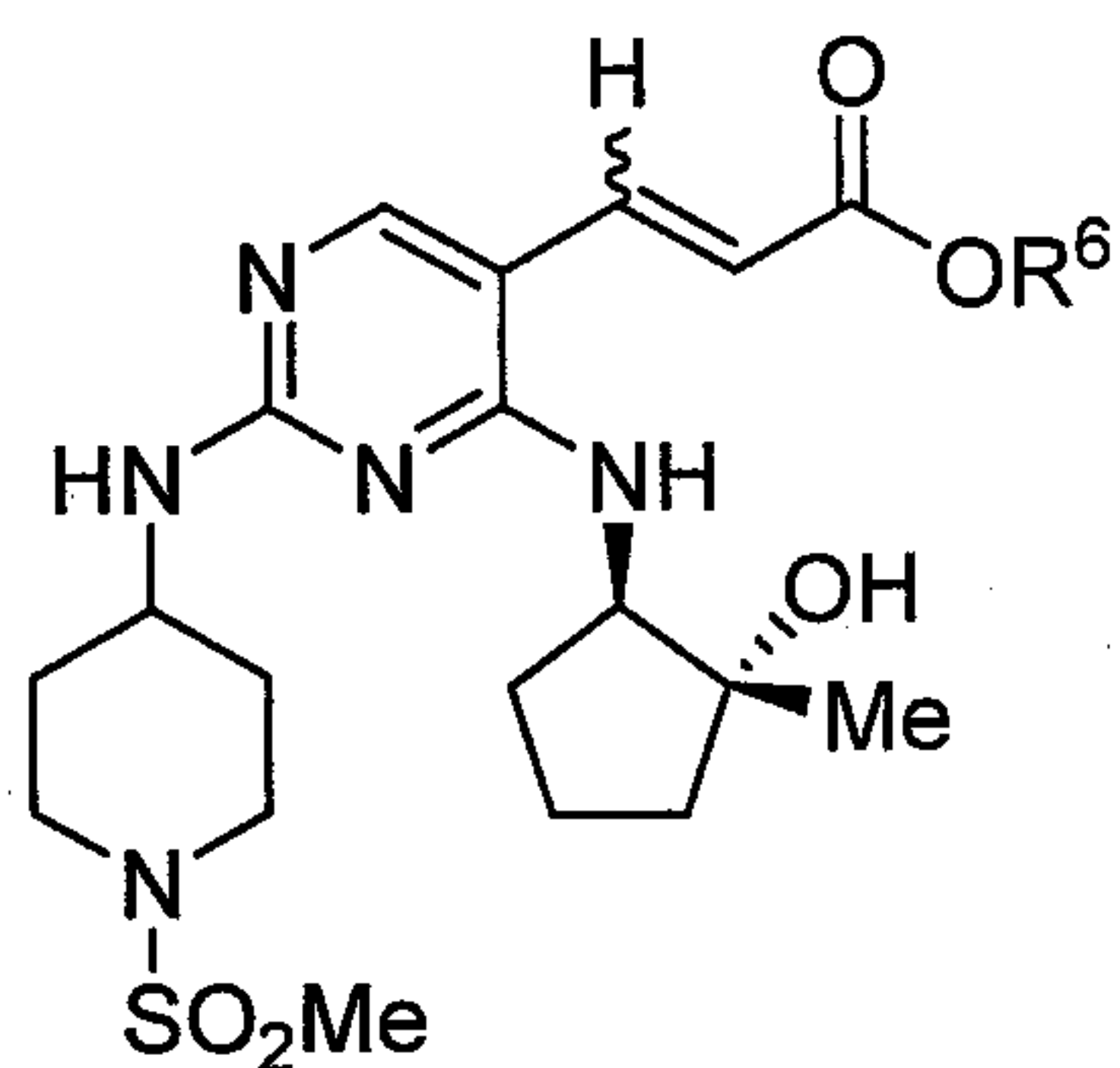


5a, X = Cl, Br, I, OTf, OTs



5b

【 0092 】 於一種此類實施態樣中， 本發明提供一種式 3a 化合物，

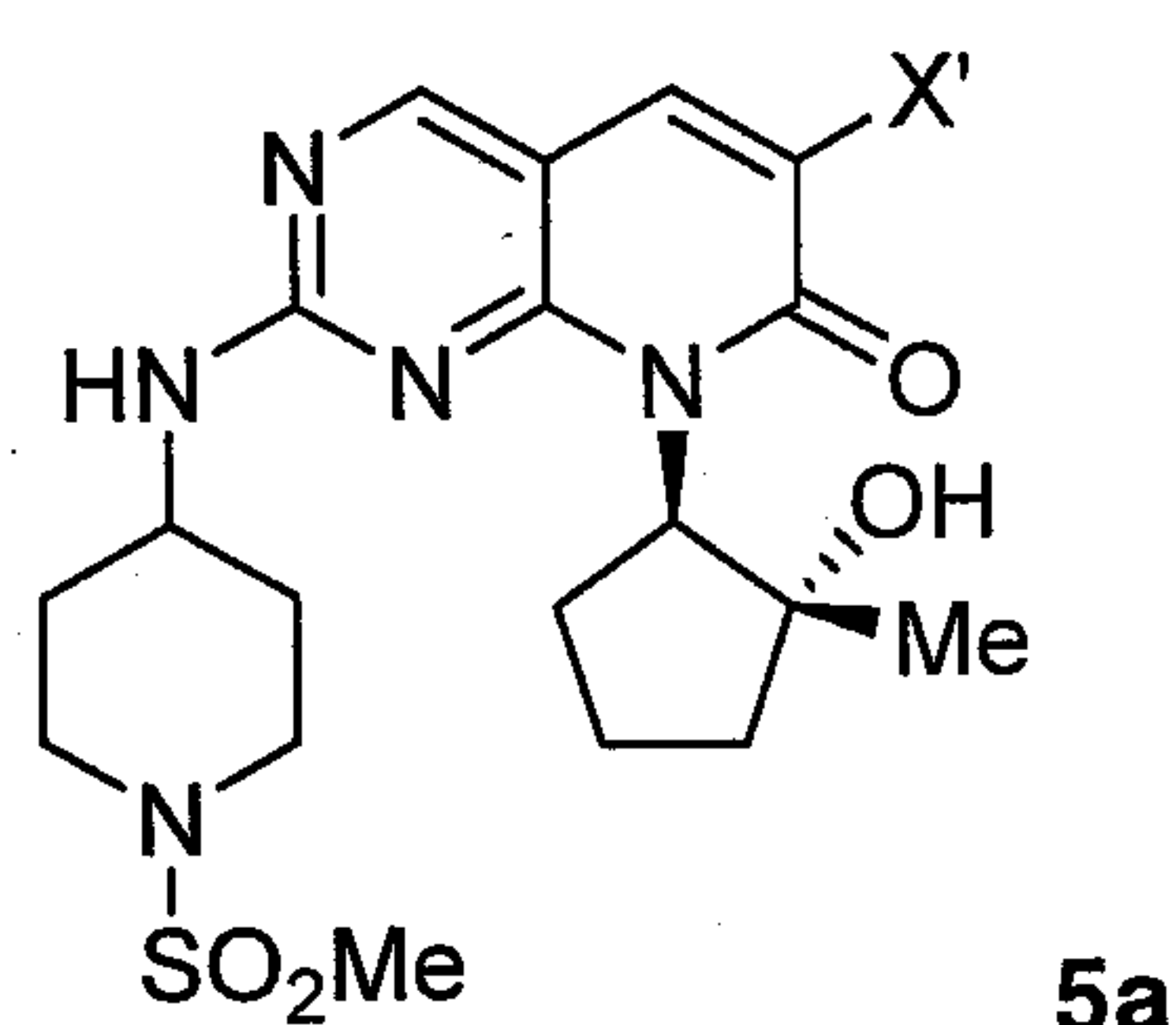


3a

其中 R⁶ 為 C₁-C₄ 烷基或苄基。

【0093】於一些此類實施態樣中， R^6 為乙基。於其他此類實施態樣中， R^6 為正丁基。

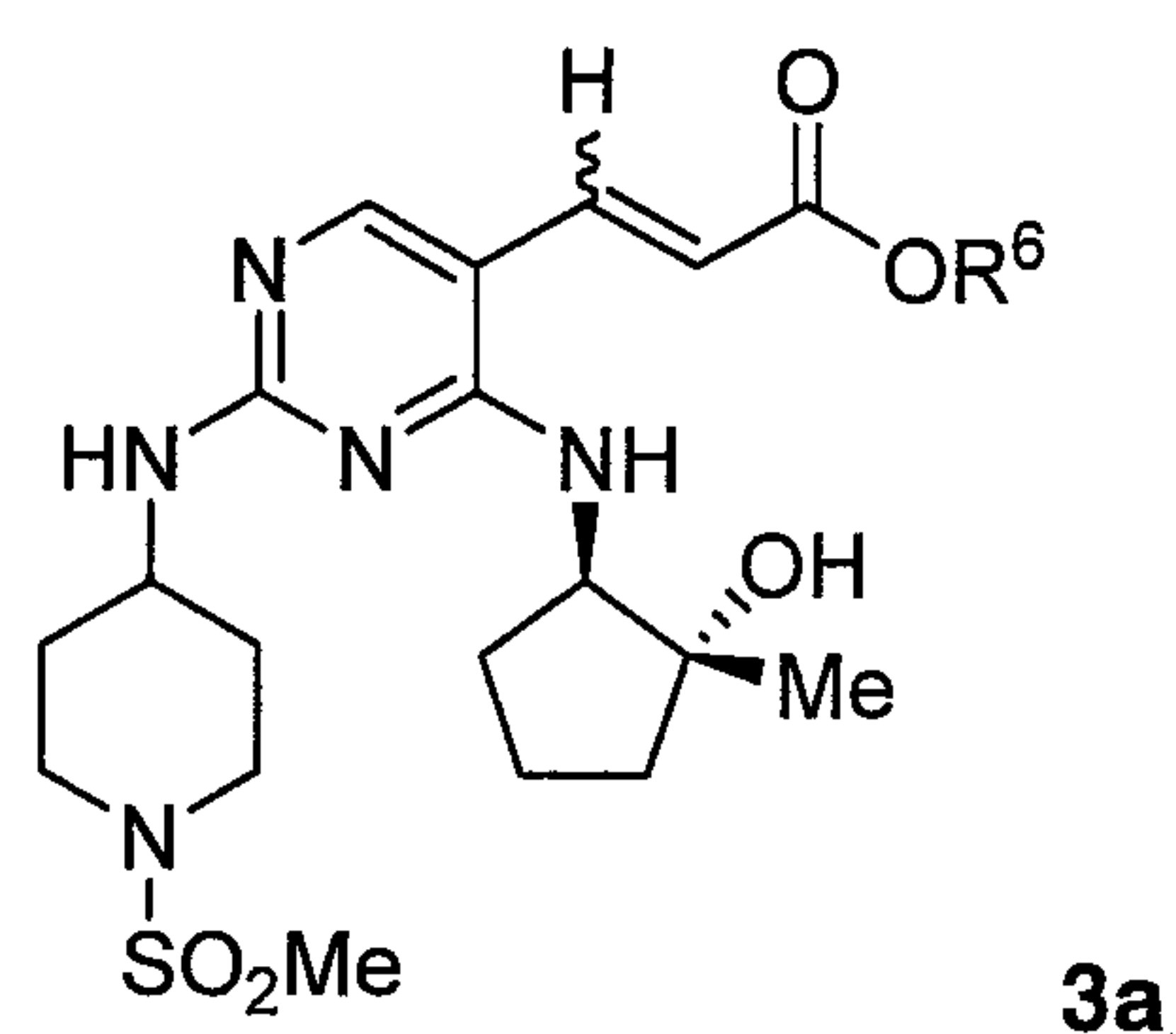
【0094】於另一實施態樣中，本發明提供一種式5a化合物，



其中 X' 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs。

【0095】於一些此類實施態樣中， X' 為 I。於一些此類實施態樣中， X' 為 Br。於一些此類實施態樣中， X' 為 Cl。於一些此類實施態樣中， X' 為 OTf 或 OTs。

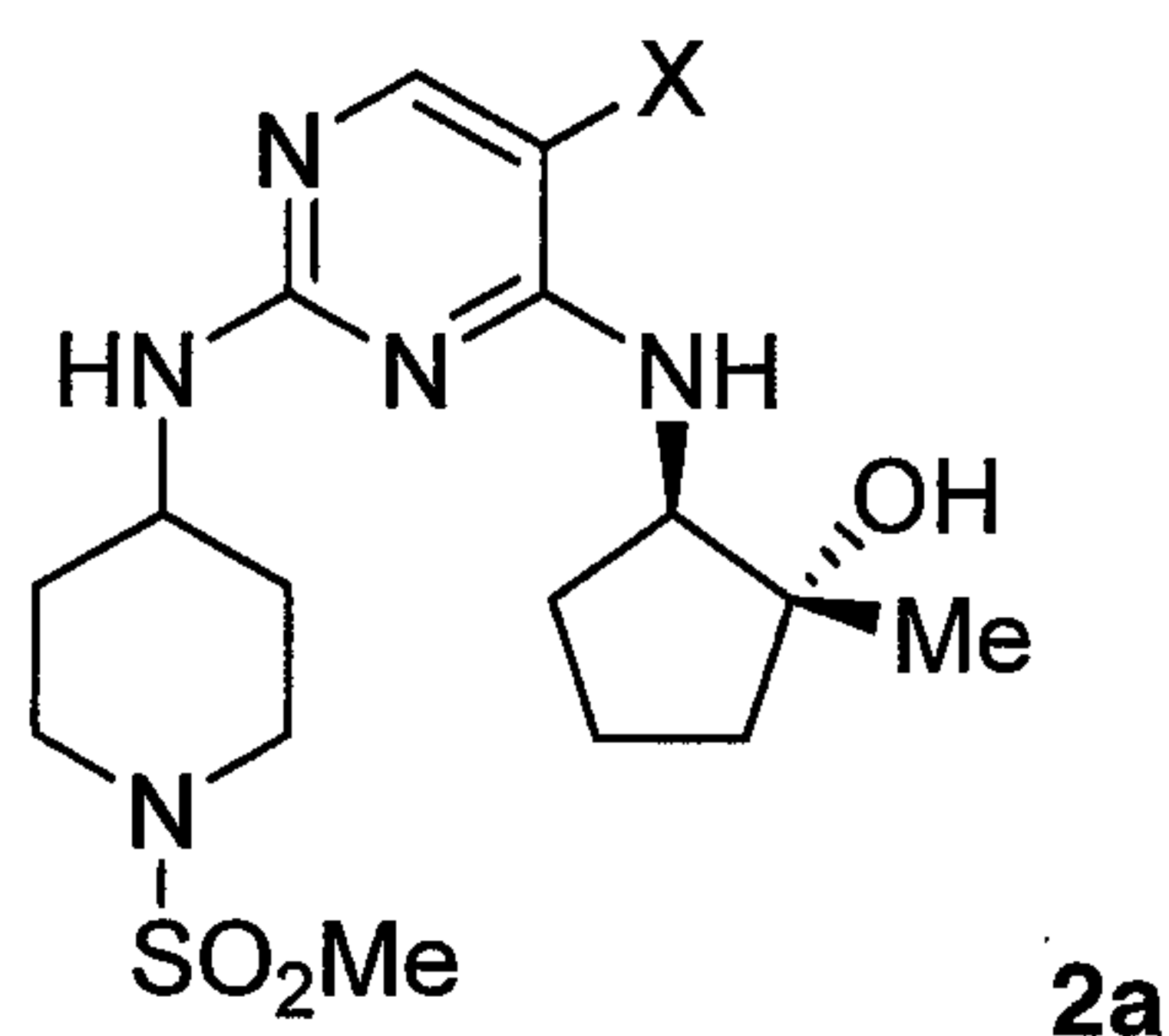
【0096】於另一面向中，本發明提供一種製備式3a化合物之方法，



其中 R^6 為 C_1 - C_4 烷基或苄基，

該方法包含在金屬催化劑(諸如鈀催化劑)的存在下以丙烯酸 C_1 - C_4 烷酯或丙烯酸苄酯處理式2a化合物，而提供

該式 3a 化合物，



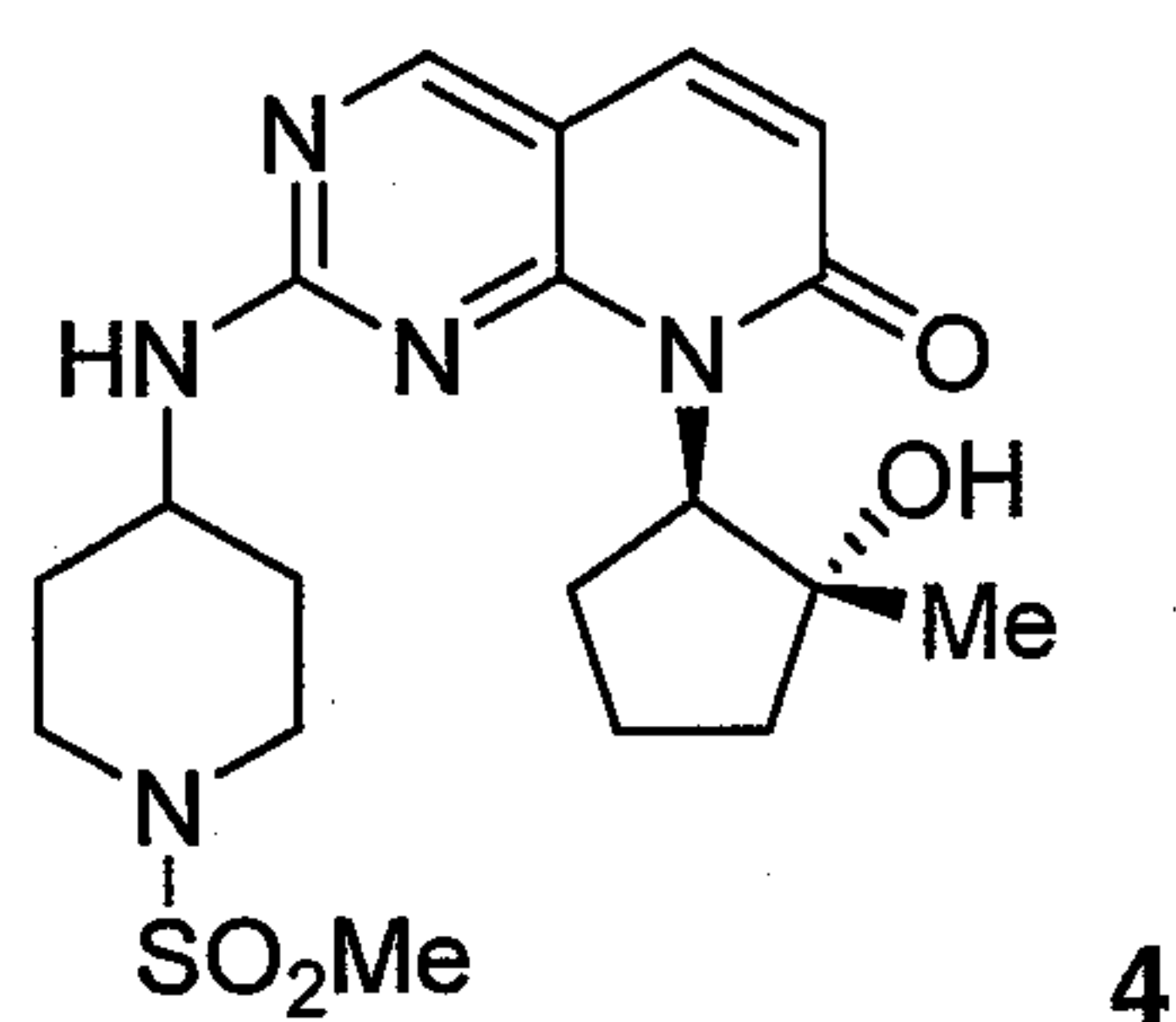
其中 X 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs。

【0097】於一些實施態樣中，反應包含使式 2a 化合物與丙烯酸乙酯反應，而提供式 3a 化合物，其中 R⁶ 為乙基。於其他實施態樣中，反應包含使式 2a 化合物與丙烯酸正丁酯反應，而提供式 3a 化合物，其中 R⁶ 為正丁基。

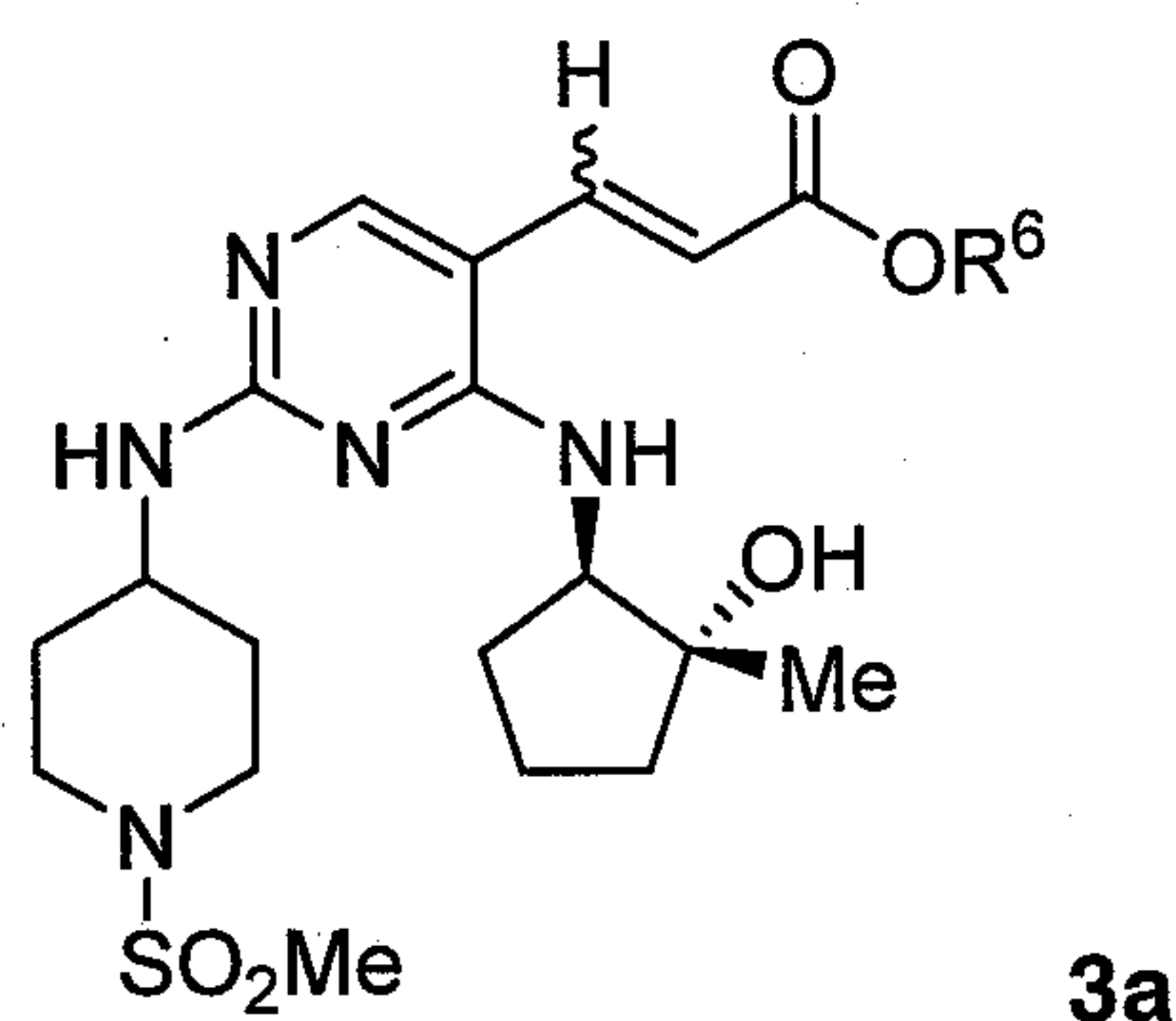
【0098】於特定實施態樣中，金屬催化劑為鈀催化劑。於一些此類實施態樣中，鈀催化劑為鈀(II)催化劑。於特定實施態樣中，鈀(II)催化劑為 Pd(OAc)₂。於其他此類實施態樣中，鈀催化劑為鈀(0)催化劑。鈀催化劑通常以約 0.01 至約 0.10 莫耳當量的量存在。

【0099】於一些實施態樣中，偶合反應包括配位子，諸如膦配位子的存在。於一些此類實施態樣中，膦配位子選自由四氟硼酸正丁基-二-三級丁基膦、1,4-雙(二-三級丁基膦)丁烷雙(四氟硼酸鹽)、三苯基膦、環己基二苯基膦、(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基膦)(DPEPhos)、(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二環己基膦)(DCyEPhos)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(dppp)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(dppb)、二-(1-金剛烷基)-正丁基膦(CataCXium® A)、雙(二-三級丁基(4-二

甲基胺基苯基)膦(Amphos)、5-(二-三級丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']聯吡啶(Bippyphos)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)-二茂鐵(DTBPF)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎘氯化物(SIPr-HCl)和1,3-雙(1-金剛烷基)-4,5-二氫咪唑鎘氯化物(Sad-HCl)所組成的群組。於特定實施態樣中，膦配位子為四氟硼酸正丁基-二-第三丁基膦或(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基膦)(DPEPhos)。當使用時，膦配位子通常以約0.01至約0.10莫耳當量的量存在。於另一面向中，本發明提供一種製備式4化合物之方法，



該方法包含以鹼處理式3a化合物，而提供該式4化合物，

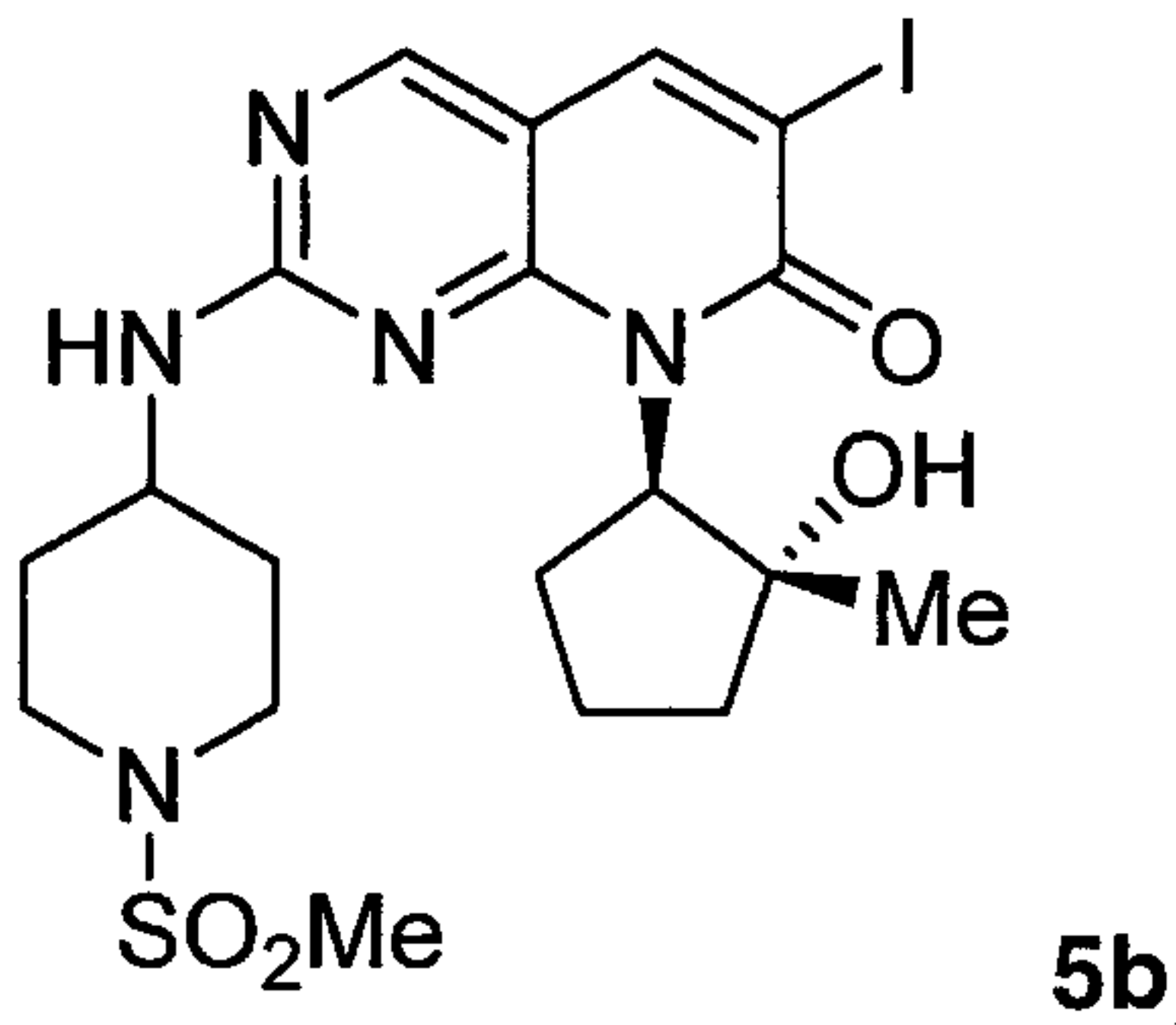


其中R⁶為C₁-C₄烷基或苄基。

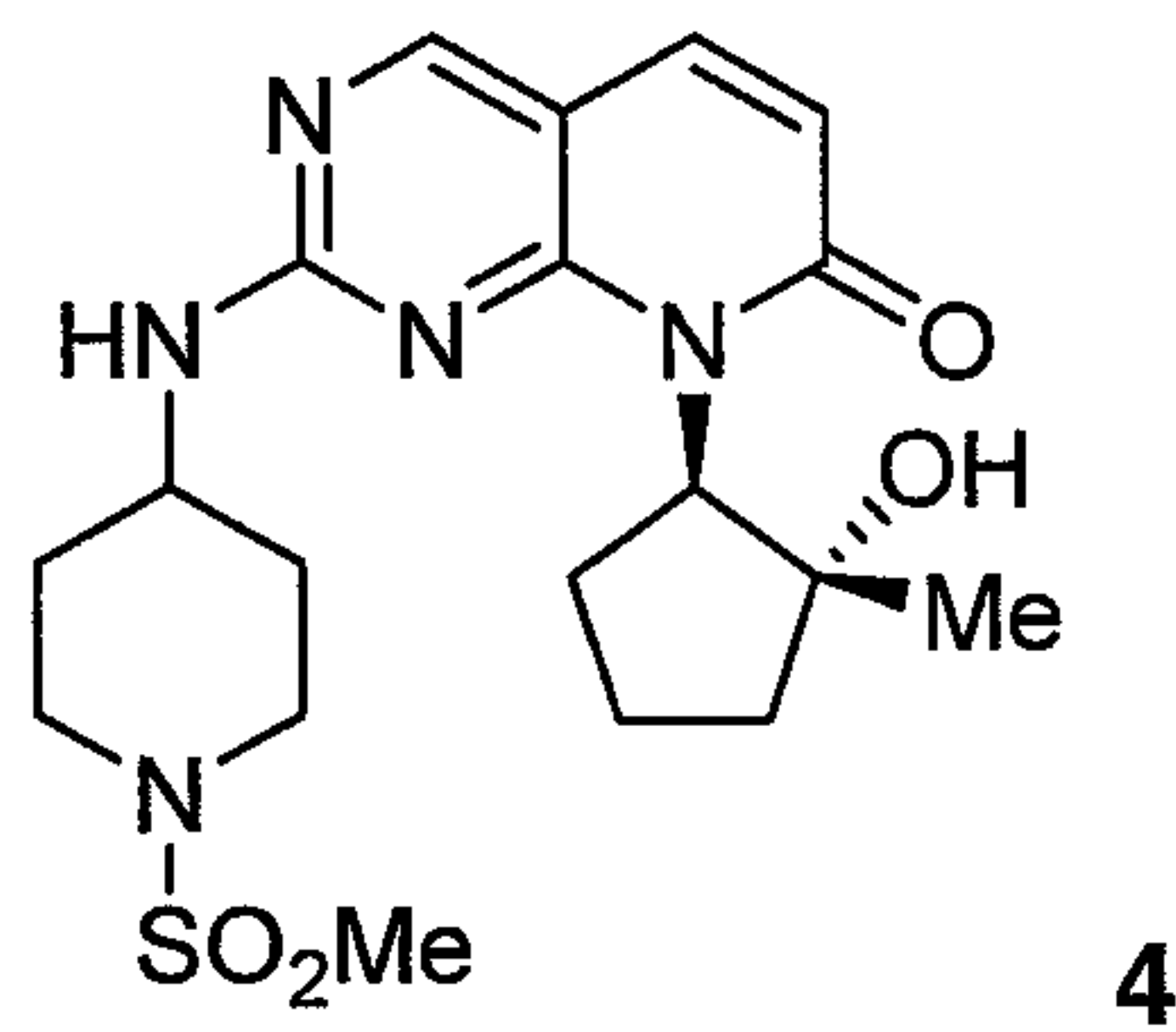
【0100】於一些實施態樣中，R⁶為乙基。於其他實施態樣中，R⁶為正丁基。

【 0101 】 於某些實施態樣中，鹼為醇鹽鹼，如本文進一步所述。於一些此類實施態樣中，醇鹽鹼為三級丁醇鉀。

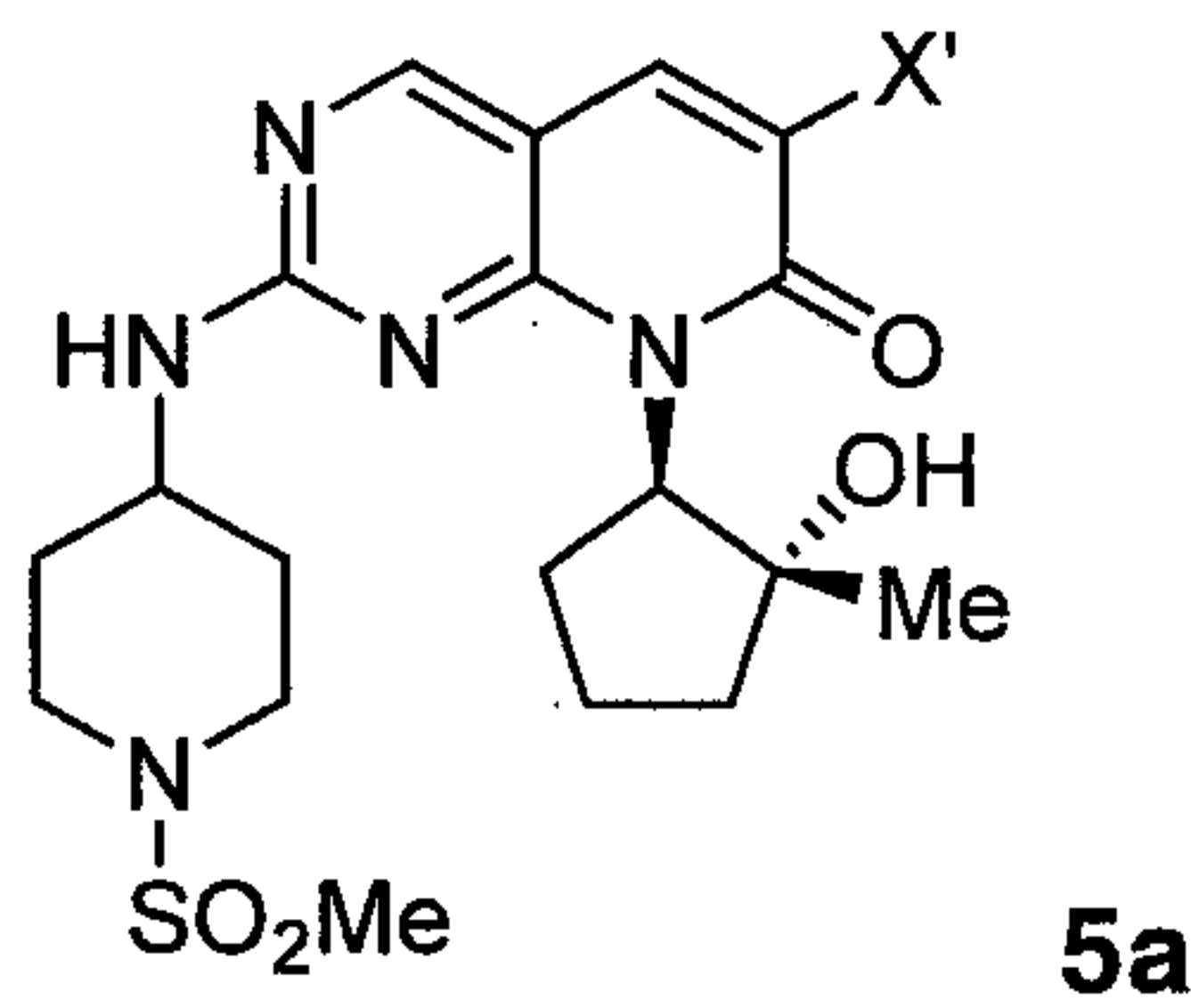
【 0102 】 於另一面向中，本發明提供一種製備式 5b 化合物之方法，



該方法包含以碘或 N-碘琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供該式 5b 化合物，

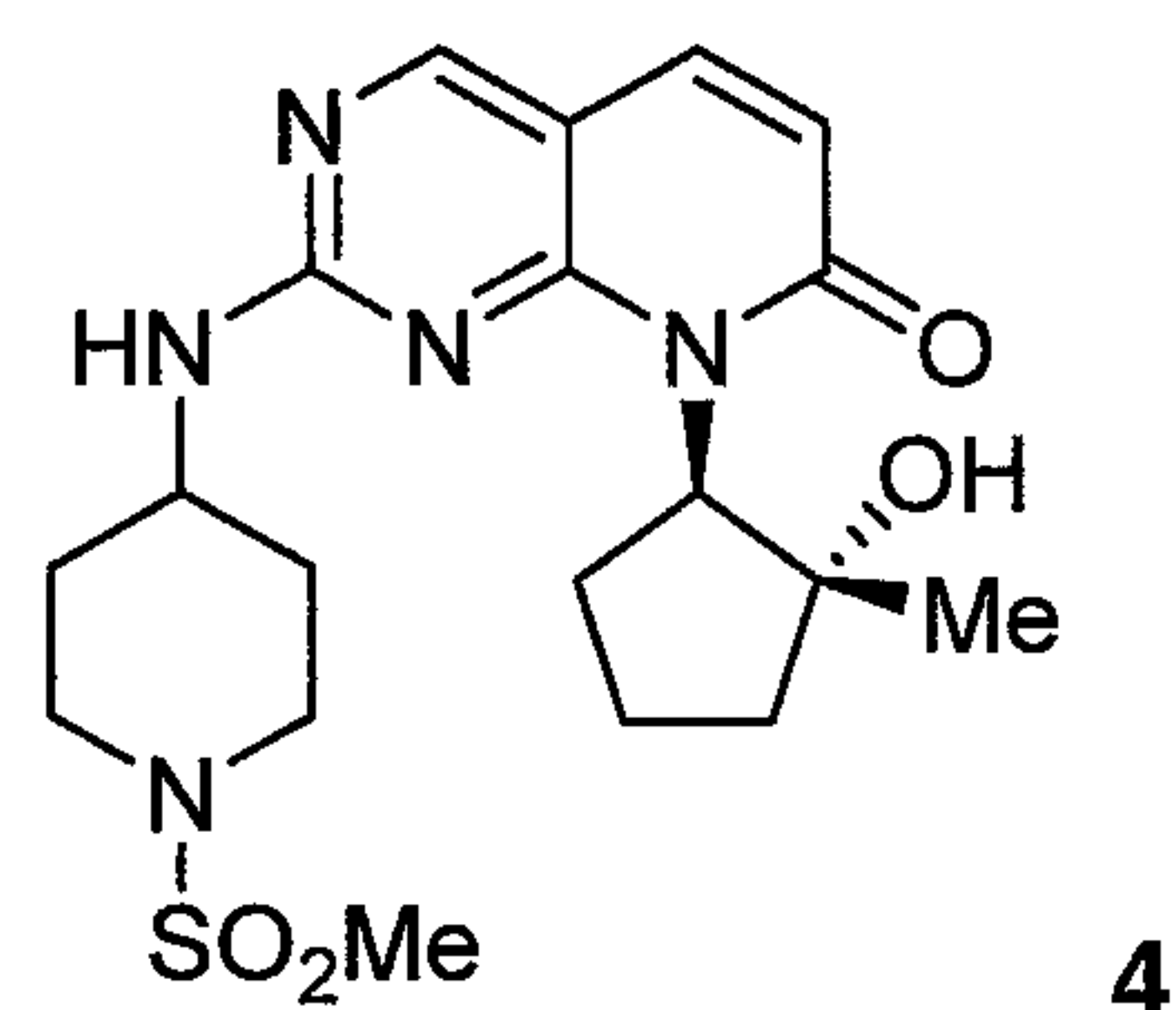


【 0103 】 於另一面向中，本發明提供一種製備式 5a 化合物之方法，



其中 X' 為 Br，該方法包含以溴或 N-溴琥珀醯亞胺處理

式4化合物，而提供其中X'為Br的式5a化合物，



【0104】於一些實施態樣中，用以提供5b或5a(其中X'為Br)的碘化或溴化反應在極性非質子溶劑中進行。於一些此類實施態樣中，溶劑是乙腈。於一些實施態樣中，碘化或溴化反應在質子源的存在下進行。於某些實施態樣中，質子源為對甲苯磺酸或草酸。於一些此類實施態樣中，質子源以催化或低於化學計量的量存在。

【0105】本技術領域中具有通常知識者將理解，可以對本文所述的合成路徑進行修飾。儘管在方案和實施例中描述了特定的起始材料和試劑，但是可以其他起始材料和試劑取代以提供各式衍生物和/或反應條件。此外，鑒於本揭露內容，可以使用本技術領域中具有通常知識者已知的常規化學進一步修飾藉由下述方法製備的許多化合物。

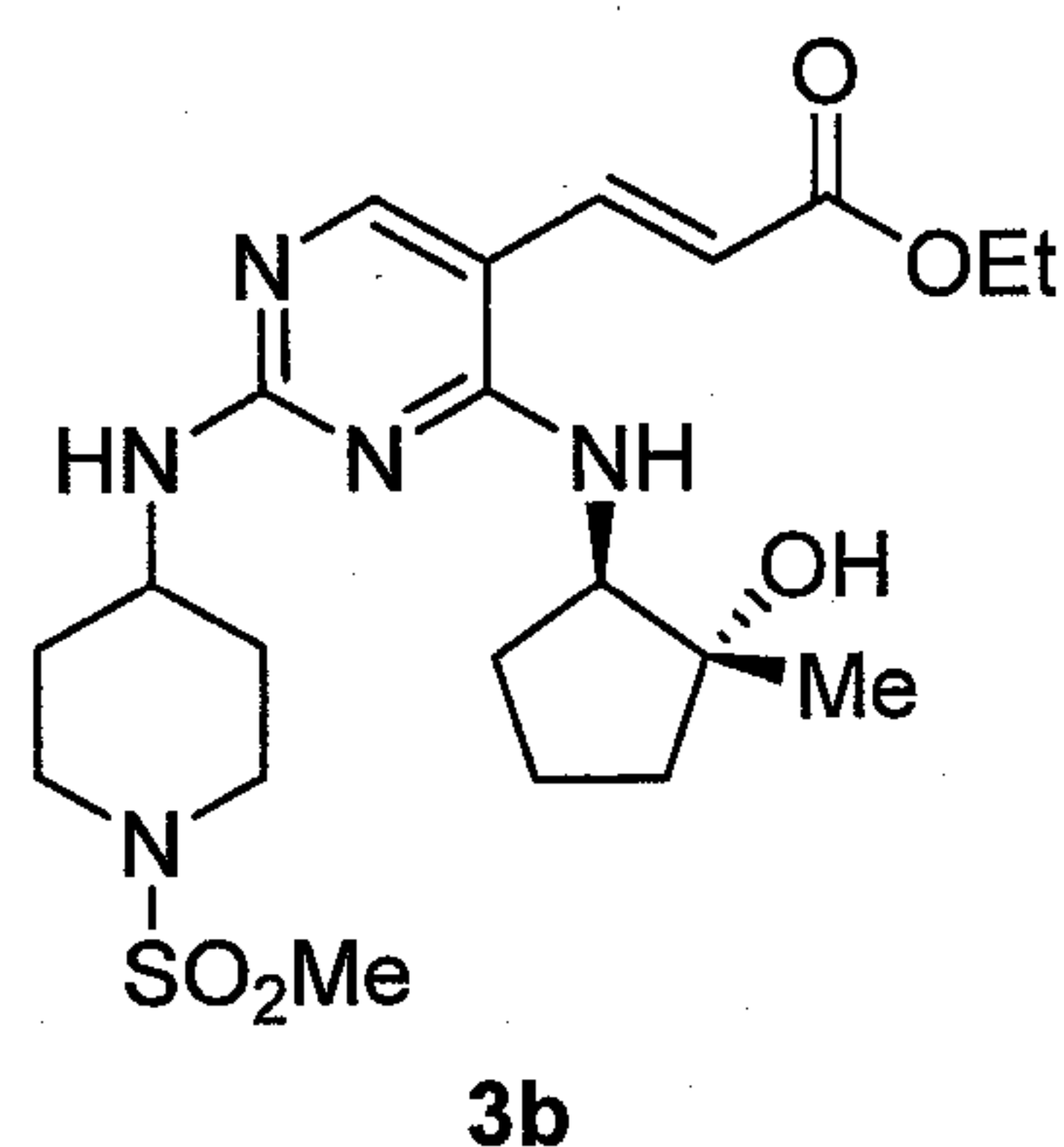
實施例

【0106】所有反應均在氮氣氛下進行。除非有另行指明，否則所有從販售方購買的試劑均按原樣使用。使用具有TCI低溫探針的Bruker AV III 400MHz或Bruker 600MHz光譜儀收集NMR數據。HRMS數據使用Thermo Orbitrap XL

以正模式用電噴霧離子化獲得。

實施例 1

(E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(3b)之製備



【0107】將(1R,2R)-2-((5-溴-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基環戊烷-1-醇(2b)(如U.S.專利號10,233,188的實施例7/實施例8中所述般製備)(5 g, 11.2 mmol)和正丁醇(75 mL)組合。裝填入丙烯酸乙酯(1.67 g, 16.7 mmol)，然後裝填入N,N-二異丙基乙胺(3.03 g, 23.4 mmol)。所得混合物真空脫氣，然後用氮氣吹洗(3個循環)。添加乙酸鈣(0.125 g, 0.558 mmol)和四氟硼酸正丁基-二(三級丁基)鎂(0.198 g, 0.669 mmol)。反應加熱至95℃並在此溫度攪拌直至反應完成。反應冷卻至環境溫度後，反應混合物過濾通過CELITE®墊，且濾餅用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。濾液用水洗滌並濃縮。粗產物藉由快速色譜法純化，而得到(E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊

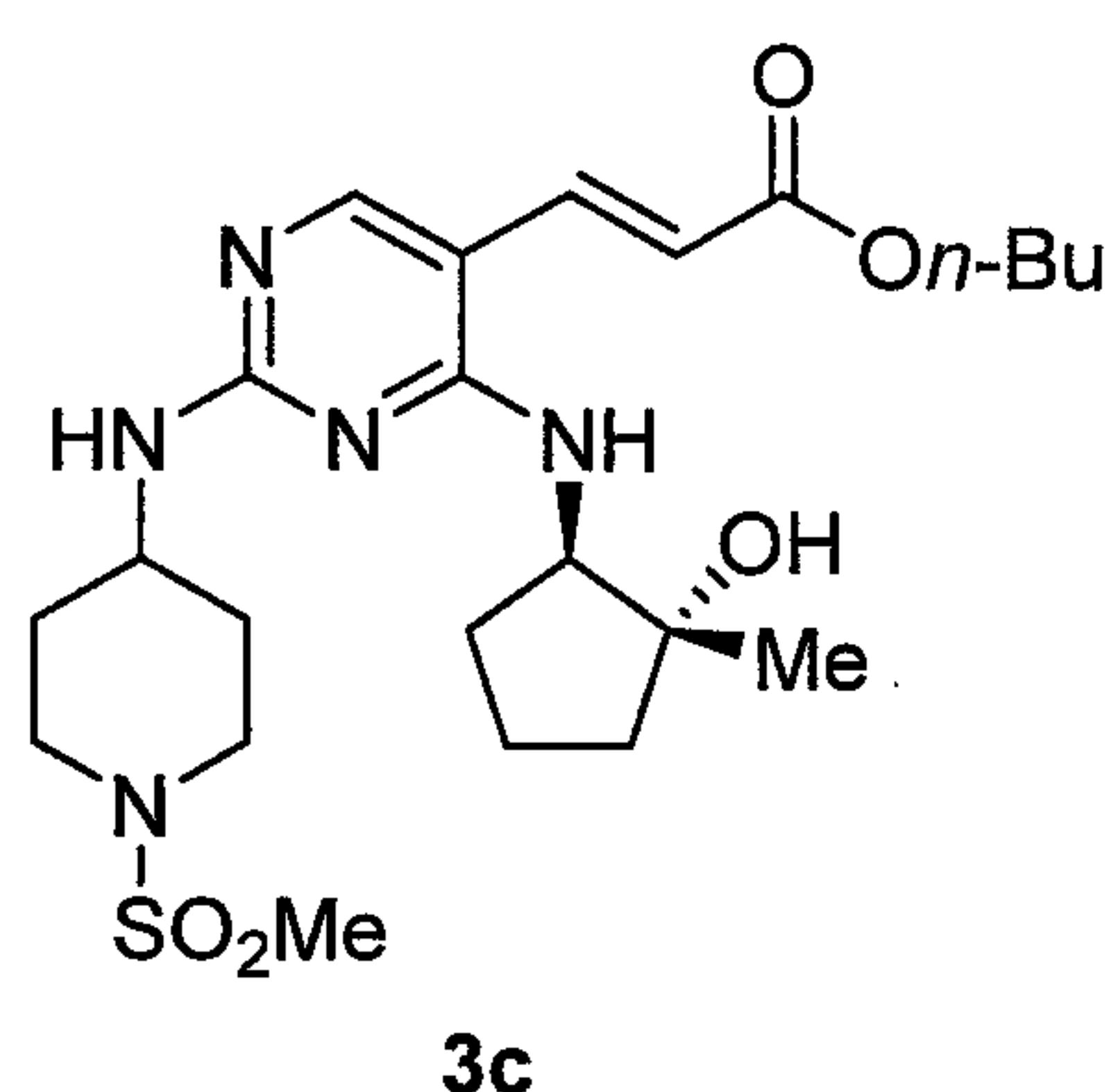
基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(3b)(3.45 g, 7.82 mmol, 66%產率)。替代地，可以不經色譜法直接使用3b的粗製且部分濃縮溶液。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28(s, 1H), 7.80(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.15(bd, $J=27.3$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.24(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.69(bd, $J=49.8$ Hz, 1H), 4.36(bs, 1H), 4.15(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.86(bs, 1H), 3.58-3.47(m, 2H), 2.90-2.78(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.05(bs, 1H), 1.98-1.87(m, 3H), 1.73-1.58(m, 6H), 1.60-1.43(m, 1H), 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.07(s, 3H).

LRMS-ESI(m/z)[$M+H$] $^+$ ，針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ ，計算值 468.22，實測值 468.49。

實施例 2

(E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸正丁酯(3c)之製備



【0108】將(1R,2R)-2-((5-溴-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-

4-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基環戊烷-1-醇(2b)(如 U.S. 專利號 10,233,188 的實施例 7/實施例 8 中所述般製備)(40.0 Kg, 89.2 mol)、正丁醇(324 Kg)和水(1.60 L)組合。裝填入丙烯酸丁酯(34.3 Kg, 268 mmol), 然後裝填入碳酸氫鈉(22.5 Kg, 268 mol)。所得混合物真空脫氣, 然後用氮氣吹洗(2個循環)。添加乙酸鈣(401 g, 1.80 mol)和雙(2-二苯基磷基苯基)醚(1.20 Kg, 2.20 mol)。使容器歷經壓力惰化以使氧含量最小化(4個循環)。反應加熱至 95°C 並在此溫度攪拌直至反應完成。完成後, 混合物冷卻至 75°C, 添加正丁醇(113 Kg), 反應混合物過濾通過 CELITE® 墊, 且濾餅用正丁醇(2 X 65 Kg)洗滌。組合的濾液濃縮至約 270 L, 並在 55°C 添加三級丁基甲基醚(82.9 Kg)。所得混合物在 55°C 攪拌 2 小時, 以 4 小時冷卻至 10°C, 且攪拌額外 8 小時。藉由過濾單離產物, 用三級丁基甲基醚(59.2 Kg)洗滌並乾燥, 而得到 (E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸丁酯(3c)(34.8 Kg, 77.1 mol, 86%產率)。

(E/Z) 混合物: ^1H NMR(600 MHz, DMSO- d_6 , 338K): δ 8.23(s, 0.8H), 8.19(s, 0.2H), 7.75(d, $J=15.6$ Hz, 0.8H), 6.95(d, $J=7.4$ Hz, 0.8H), 6.90(d, $J=12.1$ Hz, 0.2H), 6.78(d, $J=7.2$ Hz, 0.2H), 6.61(d, $J=7.4$ Hz, 0.8H), 6.20(d, $J=15.6$ Hz, 0.8H), 6.16(d, $J=7.4$ Hz, 0.2H), 5.71(d, $J=12.1$ Hz, 0.2H), 4.61(寬的 s, 0.2H), 4.56(寬的 s, 0.8H), 4.35(q, $J=7.5$ Hz, 0.8H), 4.32(q, $J=7.4$ Hz, 0.2H), 4.11(t, $J=6.7$ Hz, 1.6H),

4.05(t, $J=6.6$ Hz, 0.4H), 3.92-3.84(寬的, 1H), 3.56(m, 2H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.11-2.05(寬的, 1H), 1.99-1.92(寬的, 2H), 1.73-1.51(m, 9H), 1.38(m, 1.6H), 1.31(m, 0.4H), 1.10(s, 2.4H), 1.08(s, 0.6H), 0.92(t, $J=7.5$ Hz, 2.4H), 0.88(t, $J=7.4$ Hz, 0.6H) ;

^{13}C NMR(150 MHz, DMSO- d_6 , 338K): δ 166.6, 165.9*, 161.0, 160.6*, 160.0, 159.9*, 157.6*, 156.1, 138.1, 136.8*, 114.9*, 110.9, 102.4*, 102.3, 79.1[#], 62.9*, 62.9, 60.7, 60.7*, 46.7, 46.6*, 44.2[#], 39.4[#], 34.5[#], 30.8*, 30.7, 30.7*, 30.6, 30.2, 30.0*, 29.9, 29.8*, 23.4, 23.3*, 20.2, 20.1*, 18.4, 18.4*13.2, 13.2* ;

*=Z-異構物 ; [#]=E和Z重疊

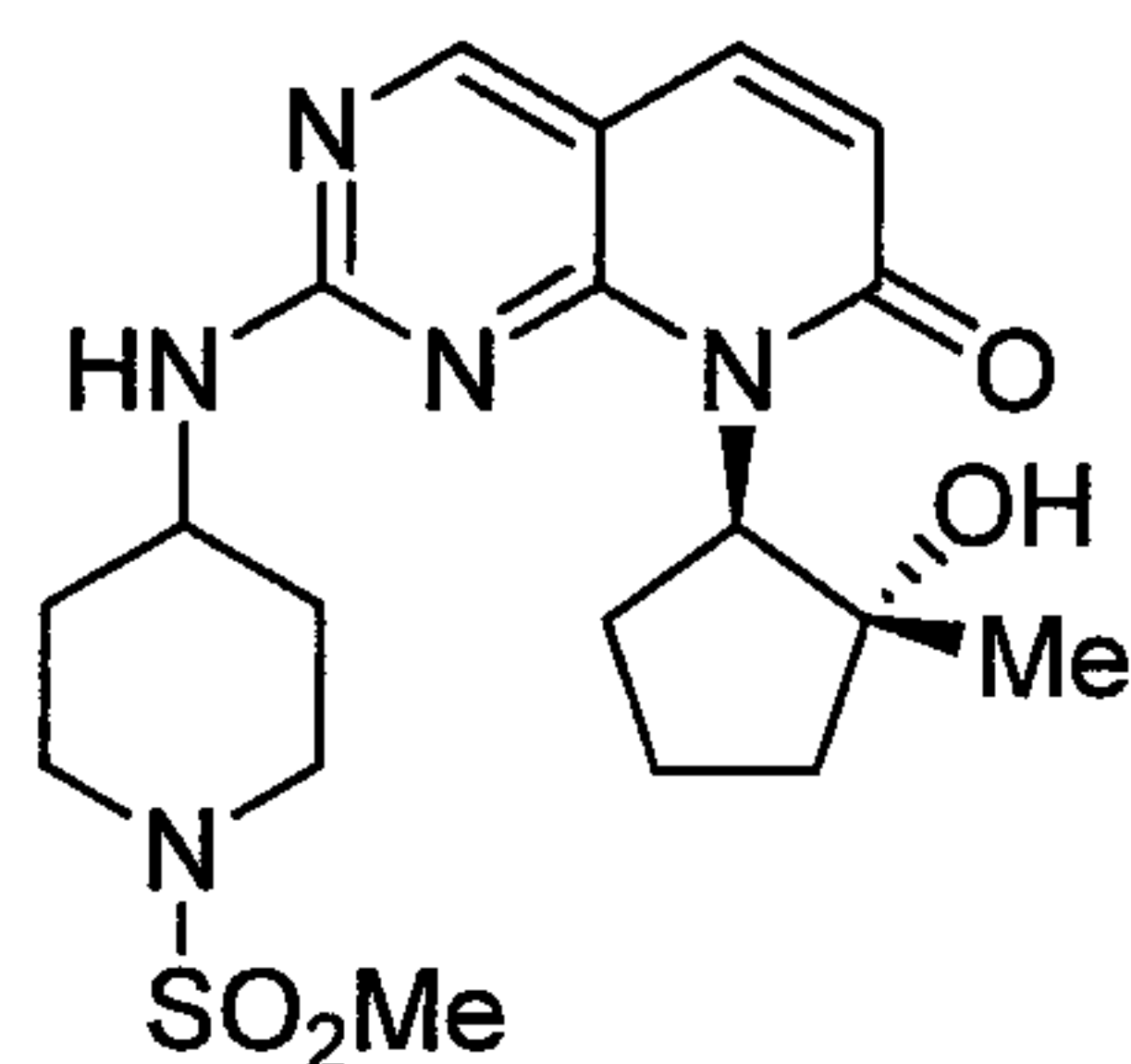
(E)-異構物(3c): ^1H NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(t, $J=7.34$ Hz, 3H), 1.06(s, 3H), 1.32-1.40(m, 2H), 1.44-1.56(m, 2H), 1.56-1.72(m, 7H), 1.84-2.14(m, 3H), 2.79-2.85(m, 2H), 2.86(s, 3H), 3.45-3.60(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 4.10(t, $J=6.75$ Hz, 2H), 4.25-4.46(m, 1H), 4.55-4.82(m, 1H), 6.24(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.86(br d, $J=7.34$ Hz, 1H), 7.02-7.29(m, 1H), 7.79(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 8.28(s, 1H).

HRMS-HESI(m/z)[$M+H$]⁺ , 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}^+$, 計算值 496.2588 , 實測值 496.2592 。

實施例 3

8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶

-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(4)之製備



4

方法 A: 化合物 4 透過 3b 之製備

【0109】將(E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(3b)(4.5 g, 9.62 mmol)和四氫呋喃(27 mL)組合。在 20℃ 的溫度下，添加三級丁醇鉀的四氫呋喃溶液(1 mol/L, 38.5 mL, 38.5 mmol)。在 45℃ 加熱反應直到反應完成。冷卻至環境溫度後，反應用水(50 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。層分離，且有機相用鹽水洗滌。真空濃縮後，粗製溶液在乙酸乙酯/庚烷的混合物中結晶，得到 8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(4)(2.1 g, 4.98 mmol, 52%產率)。

方法 B: 化合物 4 透過 3c 之製備

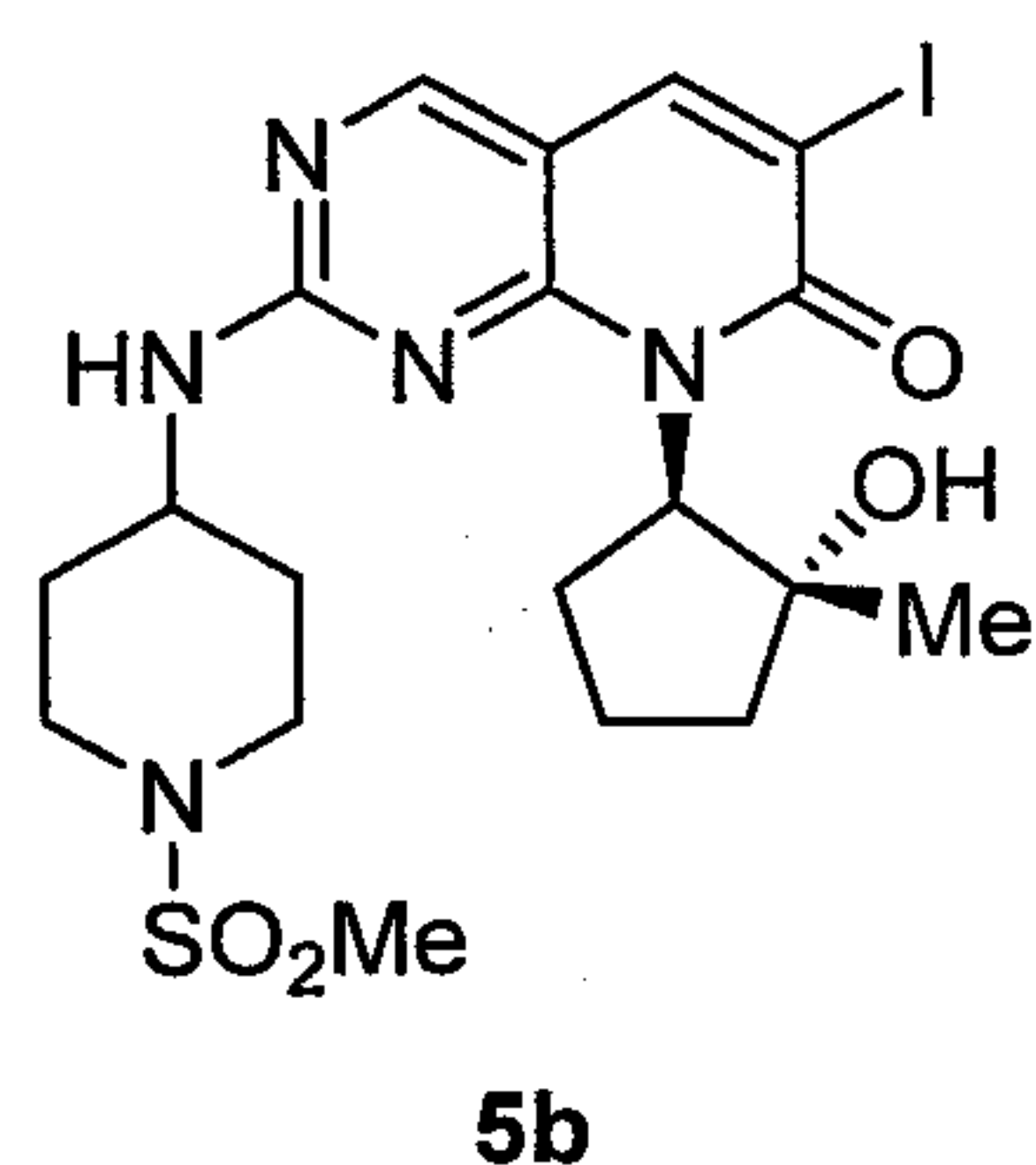
【0110】將(E)-3-(4-(((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)嘧啶-5-基)丙烯酸正丁酯(3c)(32.67 Kg, 65.9 mol)和無水四氫呋喃(281

Kg)組合並加熱至50℃。添加硫酸鈉(32.7 Kg, 230 mol)，並將反應混合物加熱至60℃。以兩個小時添加1M三級丁醇鉀的四氫呋喃溶液(88.8 kg, 98.9 mol)，然後攪拌混合物直至反應完成。反應混合物冷卻至20℃，添加甲苯(283 Kg)和水(327 Kg)，並攪拌混合物。相分離，並濃縮有機層直到在甲苯產物混合物中剩餘少於5%的THF，必要時用甲苯置換溶劑。所得的漿液在10℃攪拌。藉由過濾單離產物，用甲苯(2×56.6 Kg)洗滌然後乾燥，而得到8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(4)(26.54 Kg, 62.9 mol, 95%產率)。

【0111】材料與根據U.S.專利號10,233,188的實施例2中的程序製備的化合物一致。

實施例4

8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-6-碘-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(5b)之製備



【0112】將8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

(4)(7.5 g, 17.79 mmol)和 N-碘琥珀醯亞胺 (6.0 g, 26.66 mmol)裝填入 200 mL反應器中。裝填入乙腈 (75 mL)，然後將反應器密封並用氮氣吹洗。混合物在 25-30℃ 攪拌約三十分鐘。30分鐘後，打開反應器於空氣中，並添加對甲苯磺酸水合物 (0.35 g, 1.83 mmol)。密封反應器，用氮氣覆蓋，並在 30℃ 攪拌約 2 小時，直到反應達到約 95% 轉化率 (藉由 UPLC)。兩小時後，反應用在 5% 亞硫酸鈉水溶液 (5% w/w, 150 mL) 淬滅。將乙腈蒸餾至最終體積為 150 mL。以 15 分鐘將反應冷卻至約 0℃，並攪拌約 1 小時。混合物以有濾紙的布氏漏斗在真空下過濾，並用 5% 乙腈水溶液洗滌兩次 (各洗滌 3 倍體積)。所得濕餅在真空烘箱中於 50℃ 乾燥，而得到 7.4g 的 8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-6-碘-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並 [2,3-d] 嘧啶-7(8H)-酮 (5b) (76.7% 產率, 99.9% 純度)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 (s, 0.35H), 8.59 (s, 0.65H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.2$ Hz, 0.65H), 7.82 (寬的, 0.35H), 5.94-5.87 (m, 1H), 5.76 (s, 0.9H, CH_2Cl_2), 4.39 (寬的, 0.65H), 4.35 (寬的, 0.35H), 4.02 (寬的, 0.35H), 3.89 (寬的, 0.65H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.45-2.24 (寬的, 1H), 2.24-2.13 (寬的, 1.65H), 2.00-1.77 (m, 4.35H), 1.71-1.55 (m, 2.35H), 1.47 (m, 0.65H), 0.97 (s, 1.05H), 0.94 (s, 1.95H).

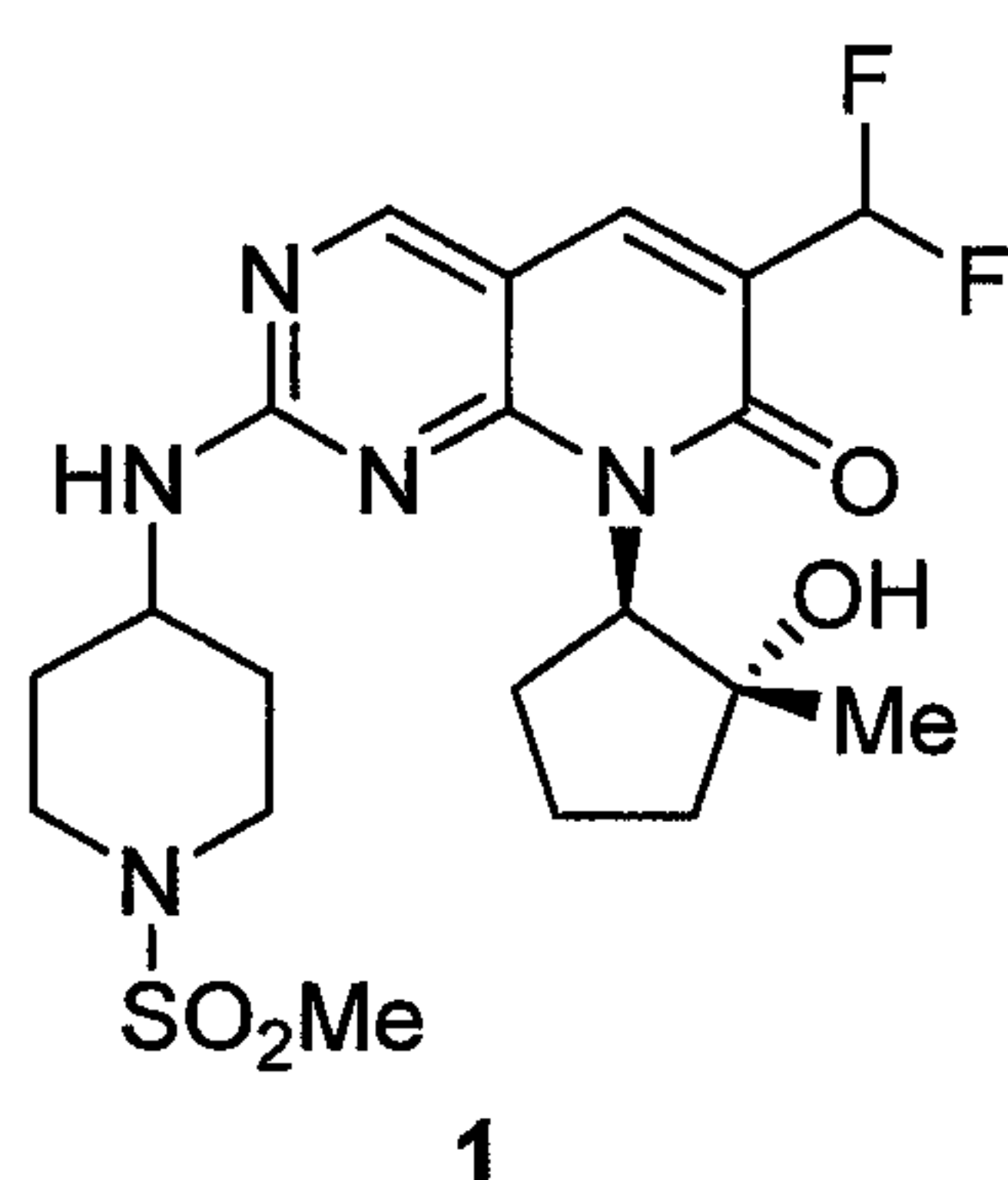
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.2, 159.6, 158.6, (158.5), (156.4), 156.2, 145.2, (107.2), 106.5, (87.8), 87.5,

(80.4), 80.3, 64.0, (63.5), 54.8(CH₂Cl₂), 47.4, (47.2), (44.5), 44.3, 41.8, (41.7), 34.4, (34.1), (30.7), (30.6), 30.2, 30.1, (27.2), 26.7, 23.7, 23.3.

較少的旋轉異構物的化學位移列在括號中。

實施例 5

6-(二氟甲基)-8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1)之製備



方法 A: 二氟甲基銅錯合物

【0113】向適當的反應容器(A)裝填入三級丁醇鉀(2.26 g, 19.7 mmol)和氯化銅(I)(977 mg, 9.9 mmol)。添加二甲基甲醯胺(14.4 mL)，且混合物在 20-30℃ 攪拌 15 分鐘。添加三甲基矽基二氟甲烷(2.74 mL, 20.1 mmol)，且所得混合物在 20-30℃ 攪拌 30 分鐘。將 8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-6-碘-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(5b)(4.0 g, 6.6 mmol)和丙二醇

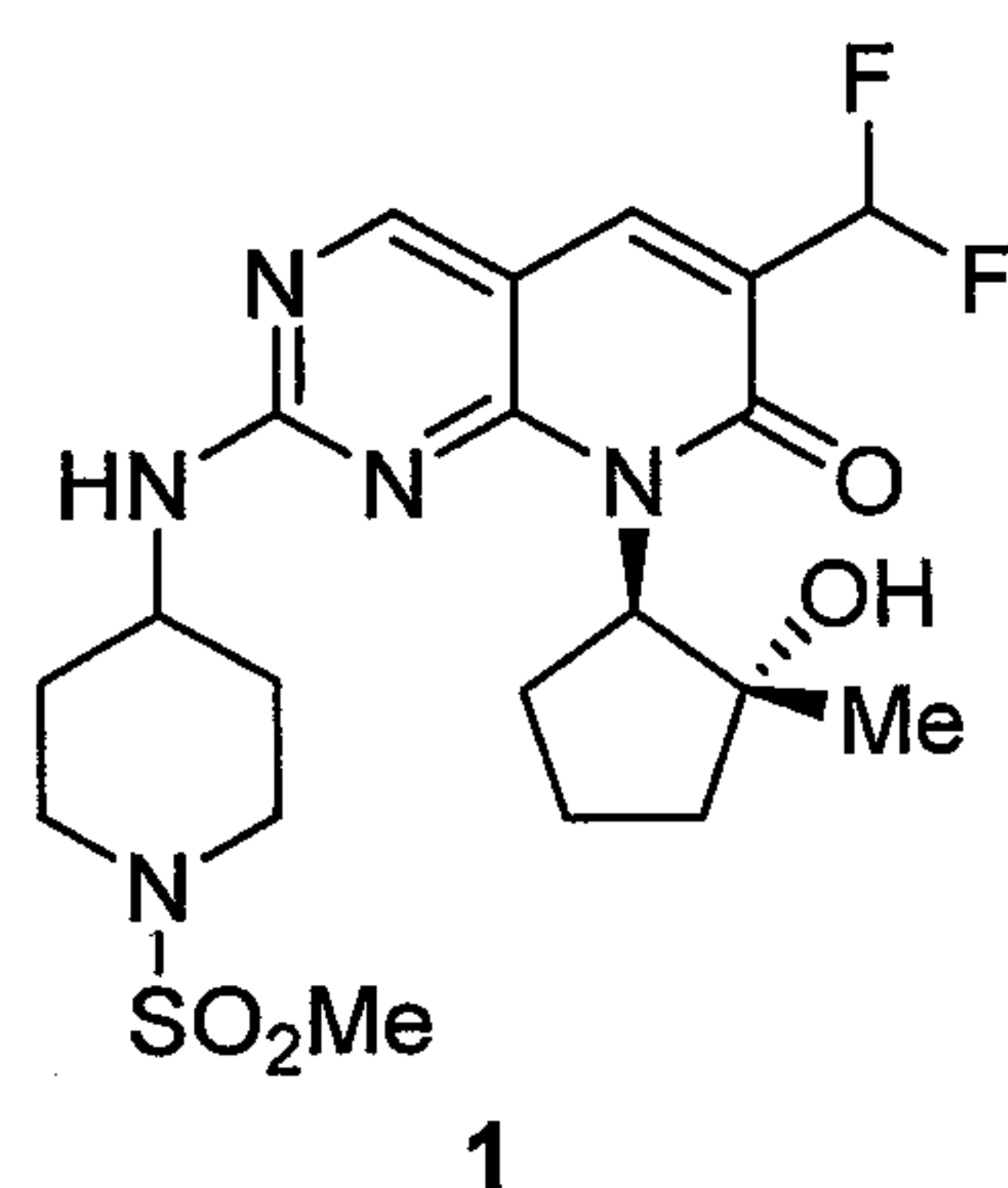
(0.36 mL, 4.9 mmol)的二甲基甲醯胺(11.2 mL)溶液裝填到混合物，其在20-30°C攪拌16小時。

【0114】於分開的容器(B)中，裝填入三級丁醇鉀(2.26 g, 19.7 mmol)和氯化銅(I)(977 mg, 9.9 mmol)。添加二甲基甲醯胺(14.4 mL)，且混合物在20-30°C攪拌15分鐘。添加三甲基矽基二氟甲烷(2.74 mL, 20.1 mmol)，且所得混合物在20-30°C攪拌30分鐘。容器B中的混合物轉移到容器A中，且所得混合物攪拌額外的20-72 h。

【0115】使用2-甲基四氫呋喃(40 mL)將反應混合物轉移至含有飽和氯化銨水溶液(20 mL)和35% w/w氯化鎂水溶液(20 mL)的反應器中。攪拌30分鐘後，層分離，且水相用2-甲基四氫呋喃(20 mL)反萃取。將甲苯(20 mL)添加到組合的有機物中，並用飽和氯化銨水溶液(2×40 mL)和水(20 mL)洗滌它們。所得有機物過濾通過CELITE®，然後在真空下將溶劑交換為甲苯並結晶，而提供呈灰白色固體的6-(二氟甲基)-8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1)(3.17 g, 89%產率)。

實施例 6

6-(二氟甲基)-8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1)之製備



方法B:二氟甲基鋅錯合物

【0116】向惰化乾淨反應器中裝填入8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-6-碘-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(5b)(5.0 g, 8.312 mmol, 91質量%)。抽空反應器並用氮氣回填三遍。裝填入經氮氣吹掃的DMPU(40 mL)，然後裝填入丙二醇(0.25當量, 2.078 mmol, 100質量%)或對甲苯亞磺酸(0.25當量)。攪拌混合物直到觀察到完全溶解(15 min)。將三氟甲烷磺酸銅(II)(0.9當量, 7.481 mmol, 98質量%)的DMPU(40 mL, 深綠色)溶液裝填到反應器。所得綠黃色澄清溶液在室溫攪拌10-15分鐘。裝填入 $\text{Zn}(\text{CHF}_2)_2(\text{DMPU})_2$ (3.0當量, 24.94 mmol, 78.76質量%)的DMPU(20 mL, 澄清)溶液。所得反應混合物在室溫攪拌24h，然後取樣。反應完成後，原位試驗產率測定為90-96%。裝填入水以淬滅過量的鋅試劑，且混合物用甲苯/EtOAc(2:1)稀釋。裝填入 NH_4OH 水溶液以製作10%的水溶液。然後層分離。然後將有機層用10% NH_4Cl 以及用水和10% NaCl 水溶液洗滌。在50℃將溶劑蒸

餾到降至10V，所欲產物開始結晶出來。允許混合物冷卻過夜，然後過濾並乾燥，而單離出呈灰白色固體的6-(二氟甲基)-8-((1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基-2-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1)(80-87%產率)。

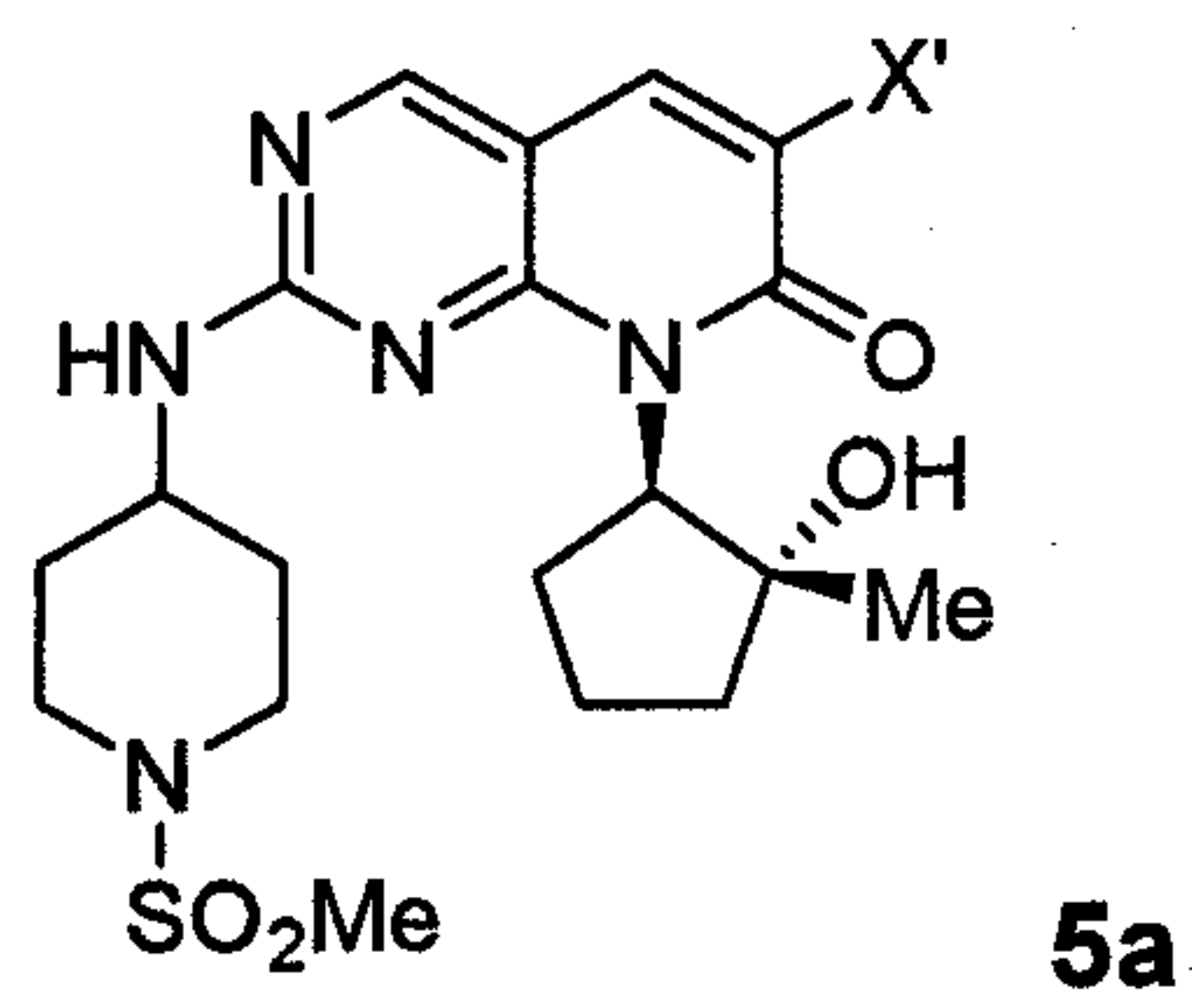
實施例 7

藉由連續程序之 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 之製備

【0117】首先用氬氣吹掃將反應器系統惰化。在氬氣下向300-mL夾套反應器(呈連續攪拌釜反應器，CSTR)添加 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ (1.0 g，藉由相同程序以小規模沒有灑種製備的種結晶)，然後添加己烷(20 mL)。在攪拌下，將 CF_2HI 儲備溶液(0.392 M己烷中)、 Et_2Zn 的己烷溶液(1.0 M)和純DMPU同時泵入CSTR中，流速分別為1.40 mmol/min、0.70 mmol/min、和1.45 mmol/min。當填充體積達到200 mL時，使用裝配有PTFE管頭的蠕動泵以開啟20秒(600 rpm)，關閉5分鐘間歇的泵送循環將漿液轉移到接收反應器中。進行時間442分鐘後，停止泵送。過濾接收器中的漿液，且濾餅用己烷洗滌3次，並在氬氣流下乾燥直至獲得恆重。總共獲得121 g白色粉末(92%產率)。定量 ^{19}F NMR試驗(在 C_6D_6 中)為91.0 wt%。

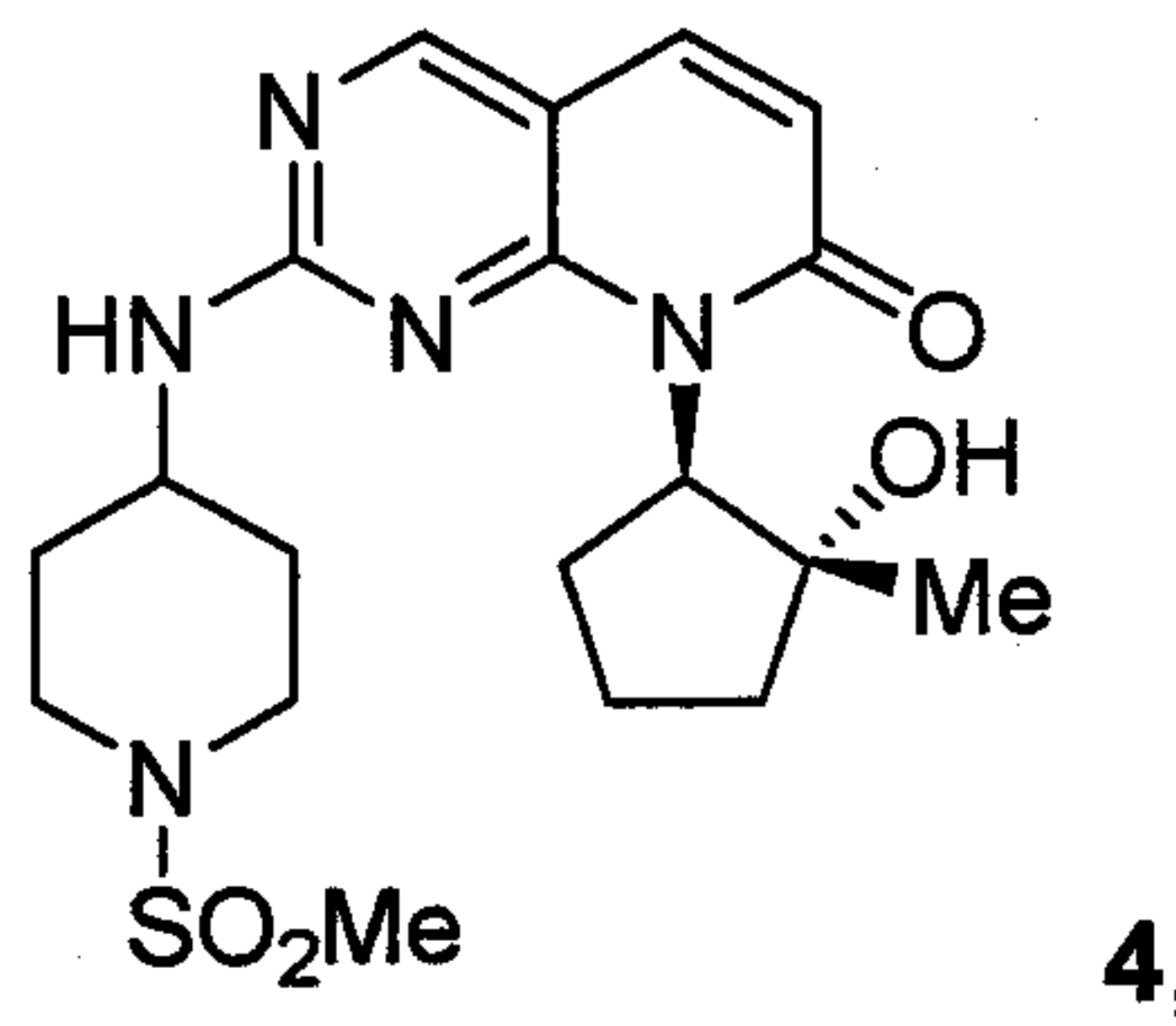
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種製備式5a化合物之方法，

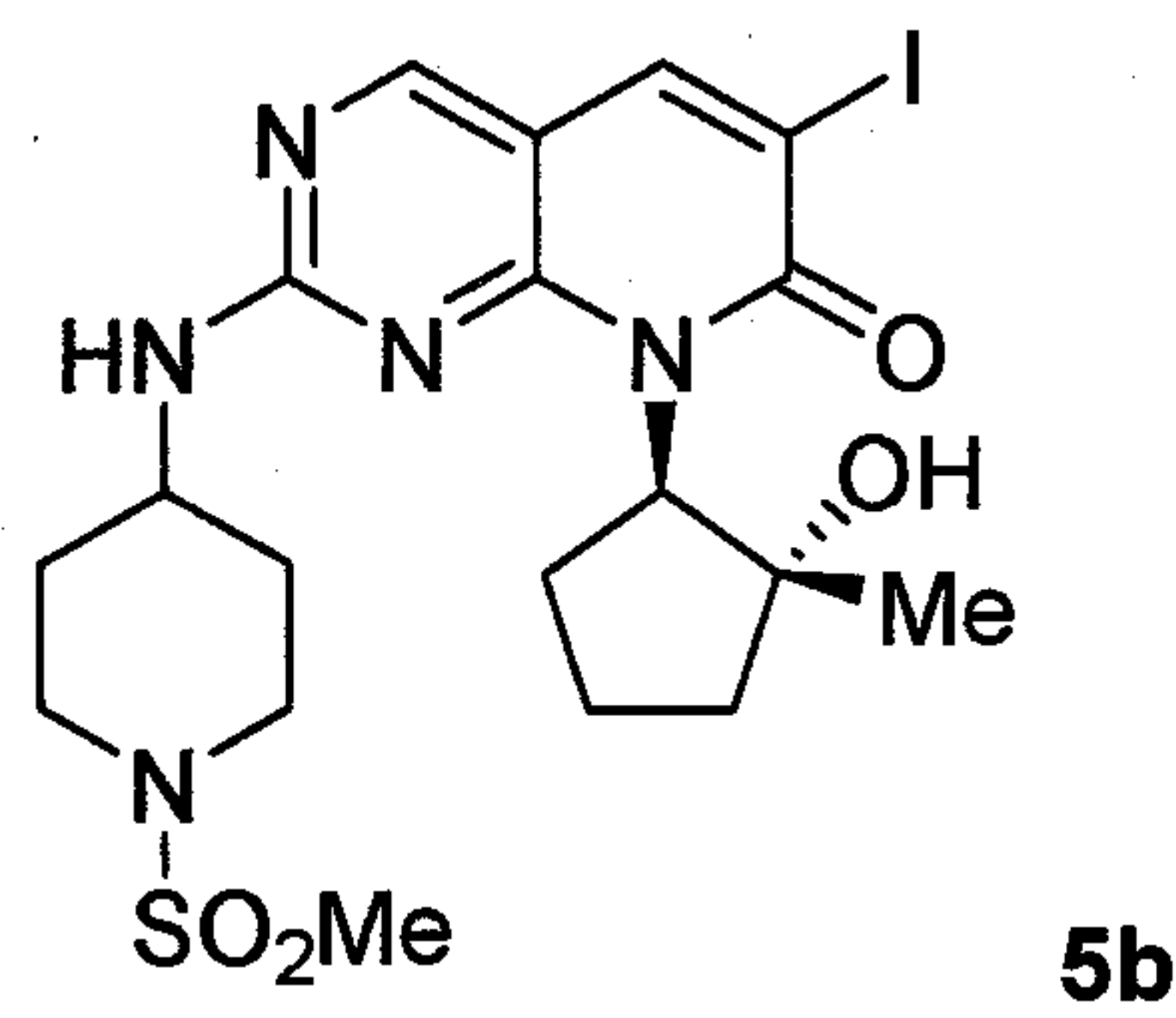


其中 X' 為 Br 或 I，

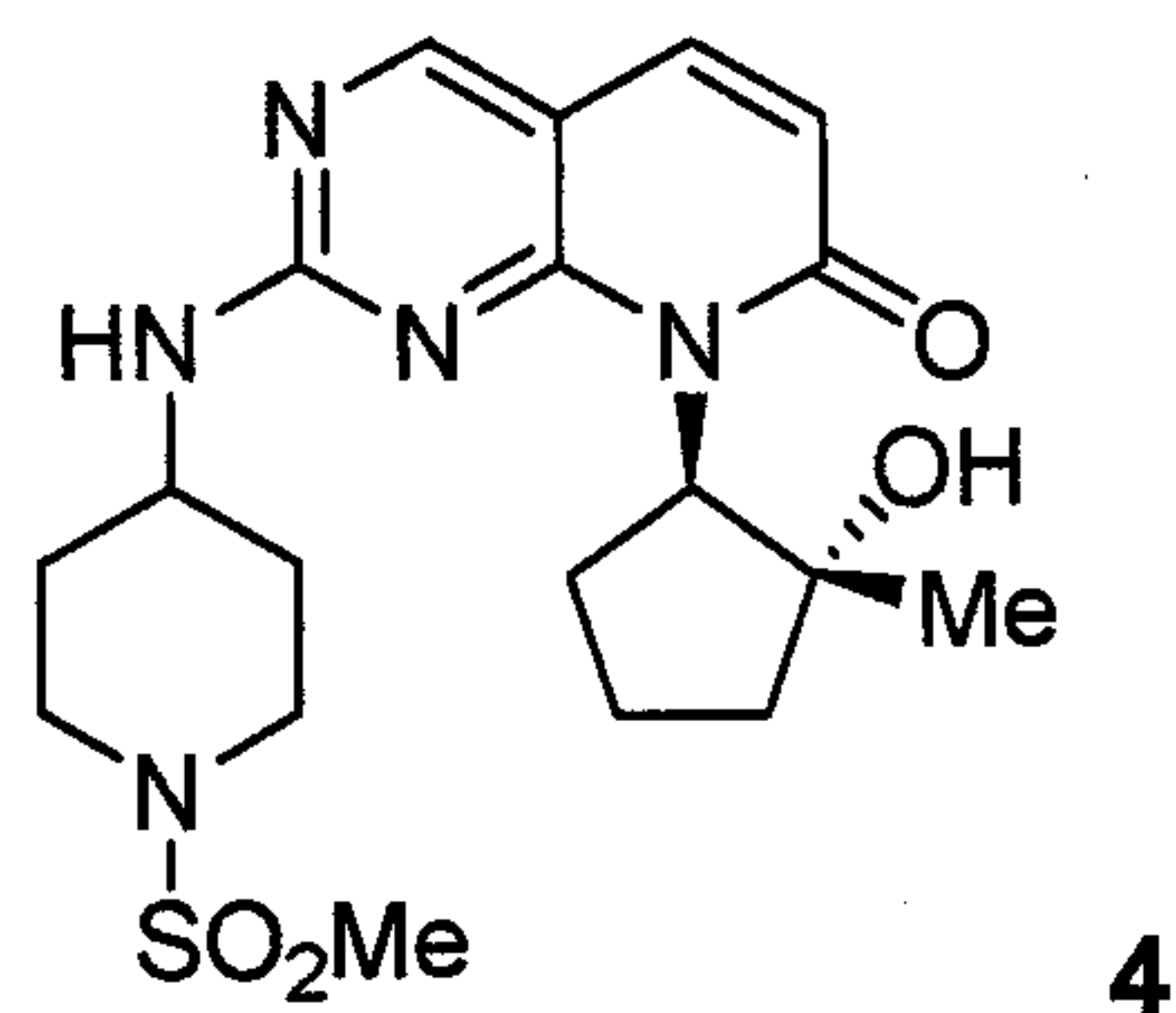
該方法包含 (i) 以溴或 N-溴琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供其中 X' 為 Br 的該式 5a 化合物；或 (ii) 以碘或 N-碘琥珀醯亞胺處理式 4 化合物，而提供其中 X' 為 I 的該式 5a 化合物，



【請求項2】一種製備式5b化合物之方法，



該方法包含以碘或N-碘琥珀醯亞胺處理式4化合物，而提供該式5b化合物，

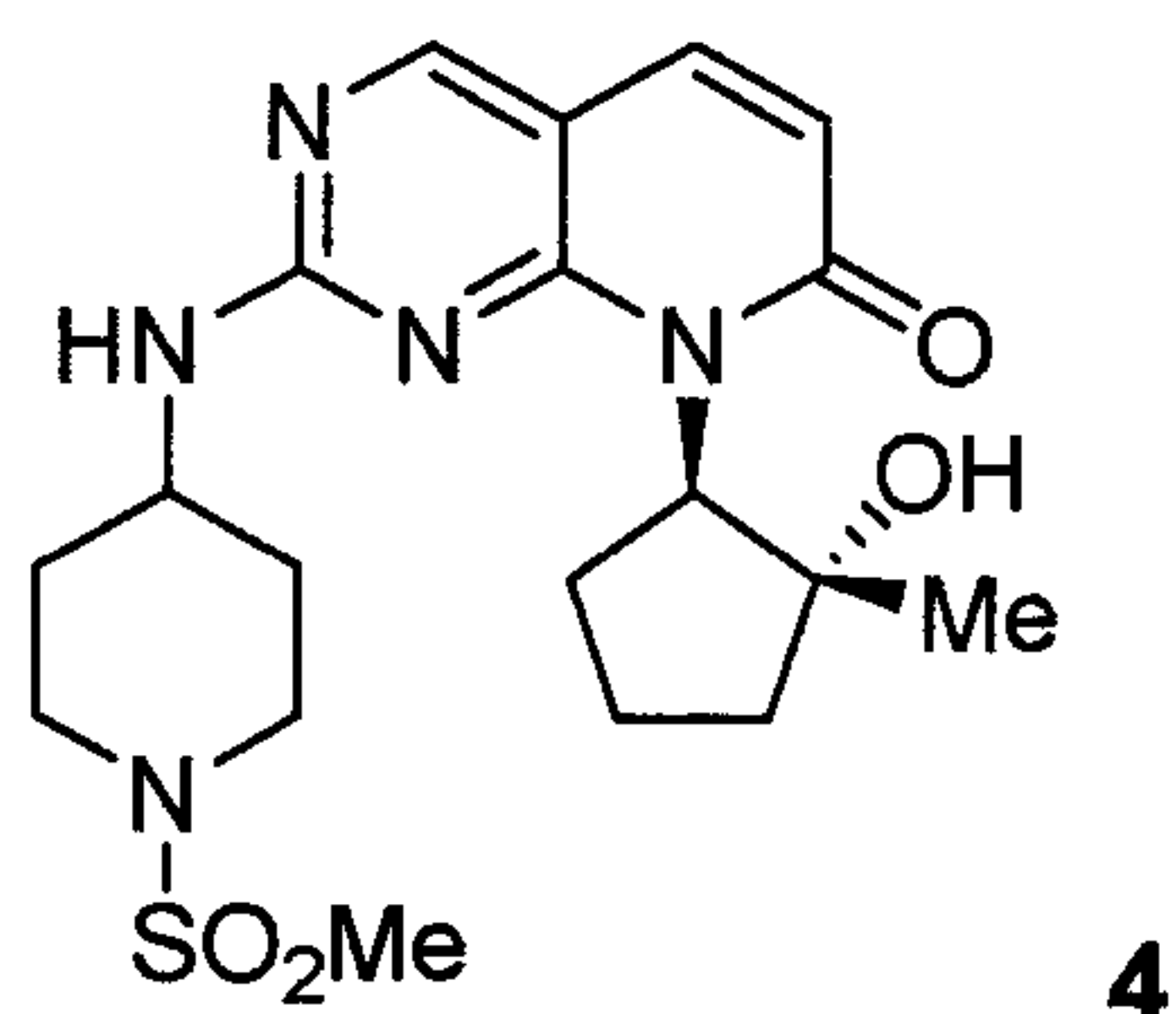


○

【請求項3】如請求項1或2之方法，其進一步包含質子源(protic source)。

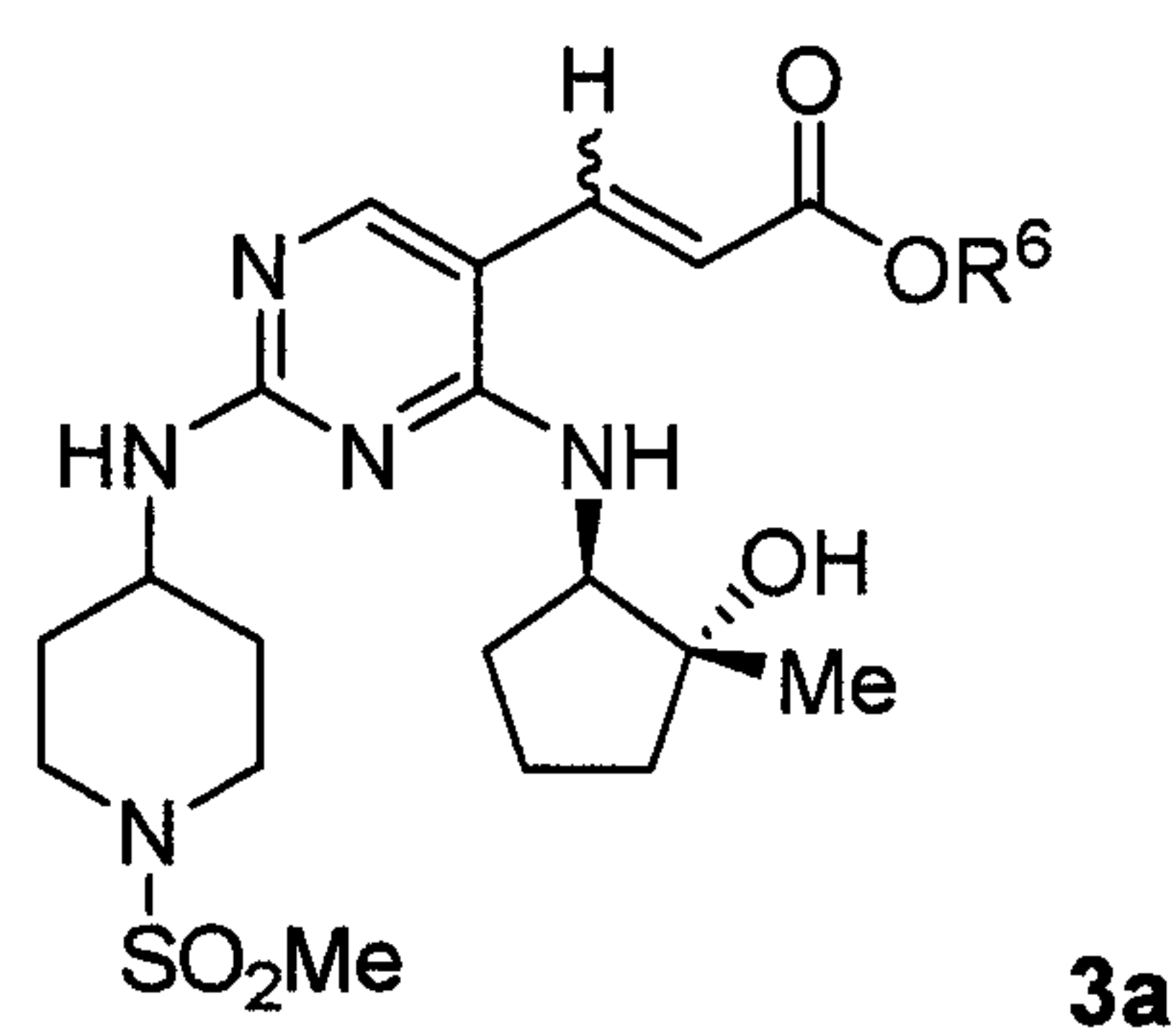
【請求項4】如請求項3之方法，其中該質子源為對甲苯磺酸。

【請求項5】 一種製備式4化合物之方法，



,

該方法包含以鹼處理式3a化合物，而提供該式4化合物，

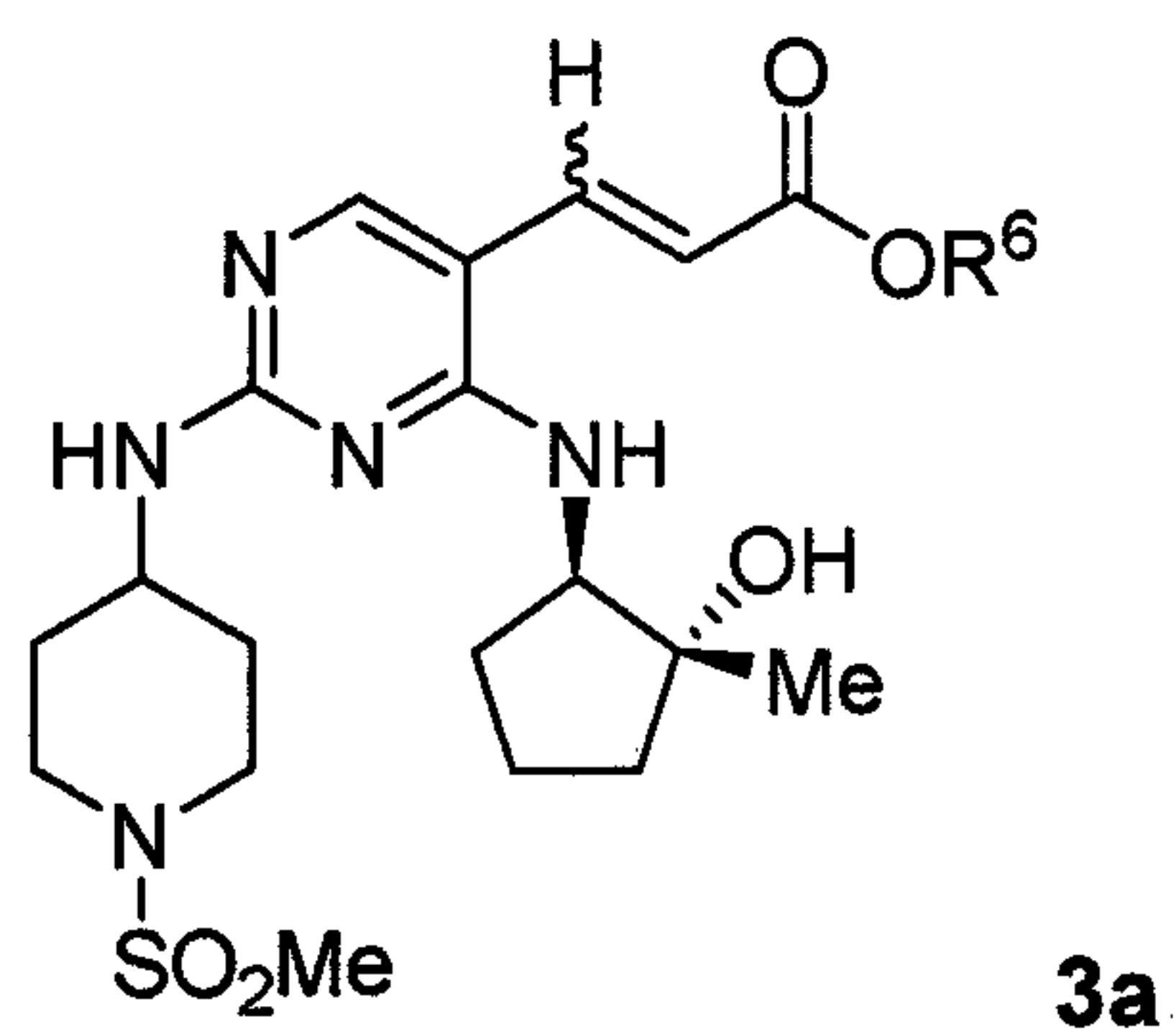


其中 R⁶為 C₁-C₄烷基或苄基。

【請求項6】如請求項5之方法，其中 R⁶為乙基或正丁基。

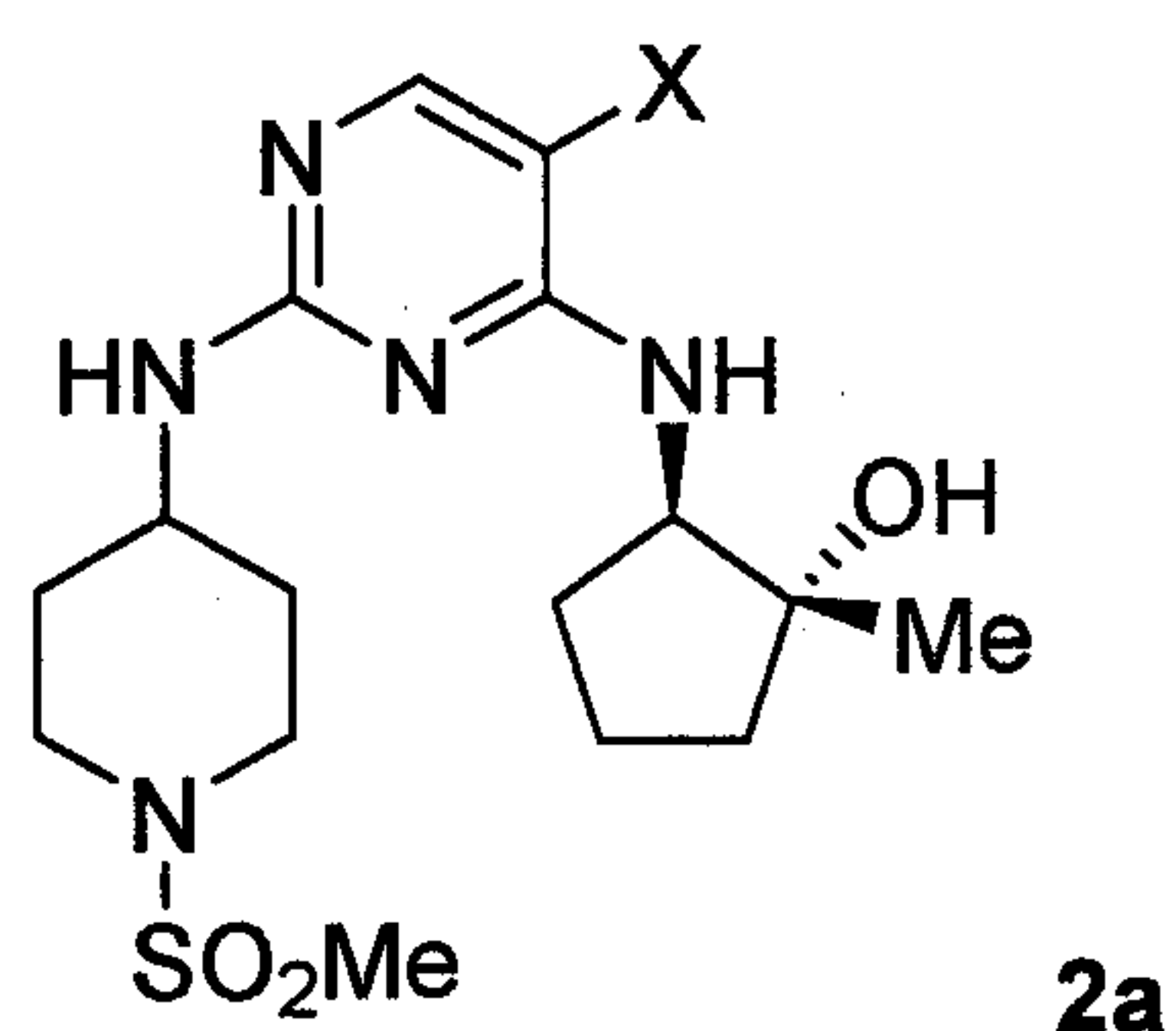
【請求項7】如請求項5或6之方法，其中該鹼為醇鹽鹼(alkoxide base)。

【請求項8】一種製備式3a化合物之方法，



其中 R⁶為 C₁-C₄烷基或苄基，

該方法包含在鈀催化劑的存在下以丙烯酸 C₁-C₄烷酯或丙烯酸苄酯處理式2a化合物，而提供該式3a化合物，



其中 X 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs。

【請求項 9】如請求項 8 之方法，其中 R^6 為乙基或正丁基。

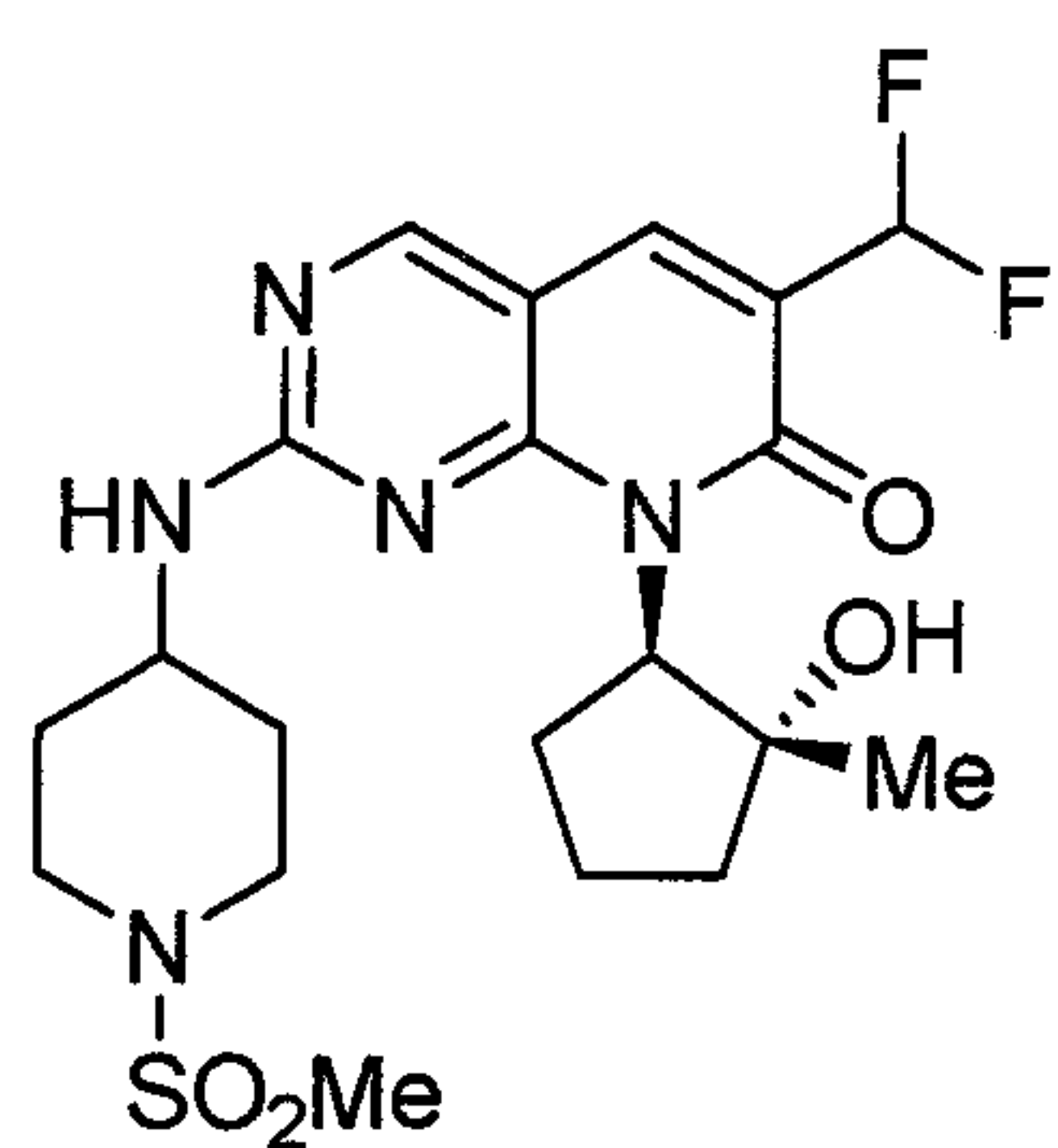
【請求項 10】如請求項 8 之方法，其中 X 為 Br。

【請求項 11】如請求項 8 之方法，其中該鈀催化劑為 $Pd(OAc)_2$ 。

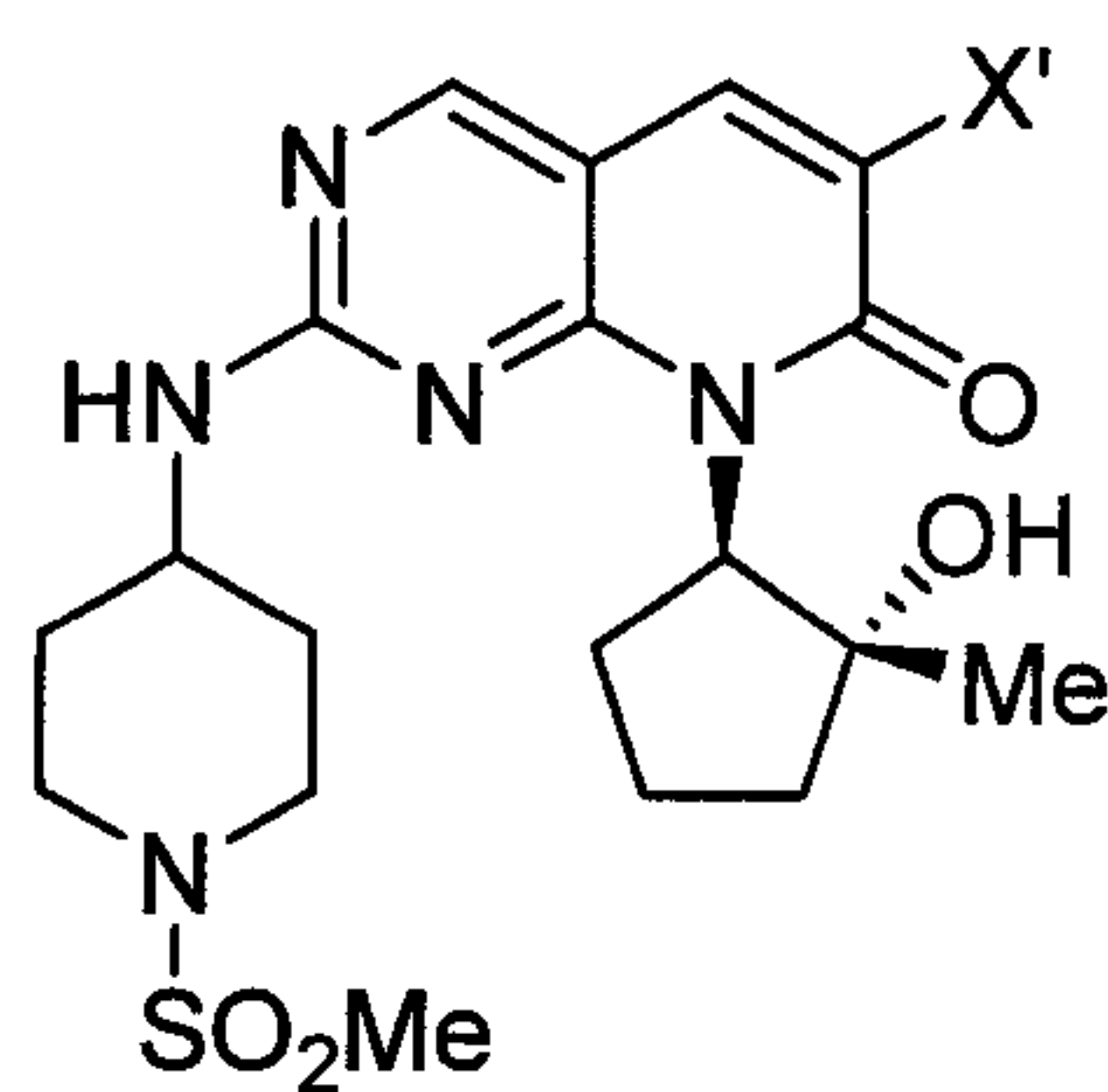
【請求項 12】如請求項 8 至 11 中任一項之方法，其進一步包含膦配位子的存在。

【請求項 13】如請求項 12 之方法，其中該膦配位子為四氟硼酸正丁基 - 二 - 三級丁基膦 (n-butyl-di-t-butylphosphonium tetrafluoroborate) 或 (氧基二 - 2,1-伸苯基) 雙(二苯基膦)(oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine) (DPEPhos)。

【請求項 14】一種製備式 1 化合物之方法，

**1**

該方法包含使式5a化合物與二氟甲基化劑和銅試劑反應，而提供該式1化合物，

**5a**

其中 X' 為 Cl、Br、I、OTf 或 OTs。

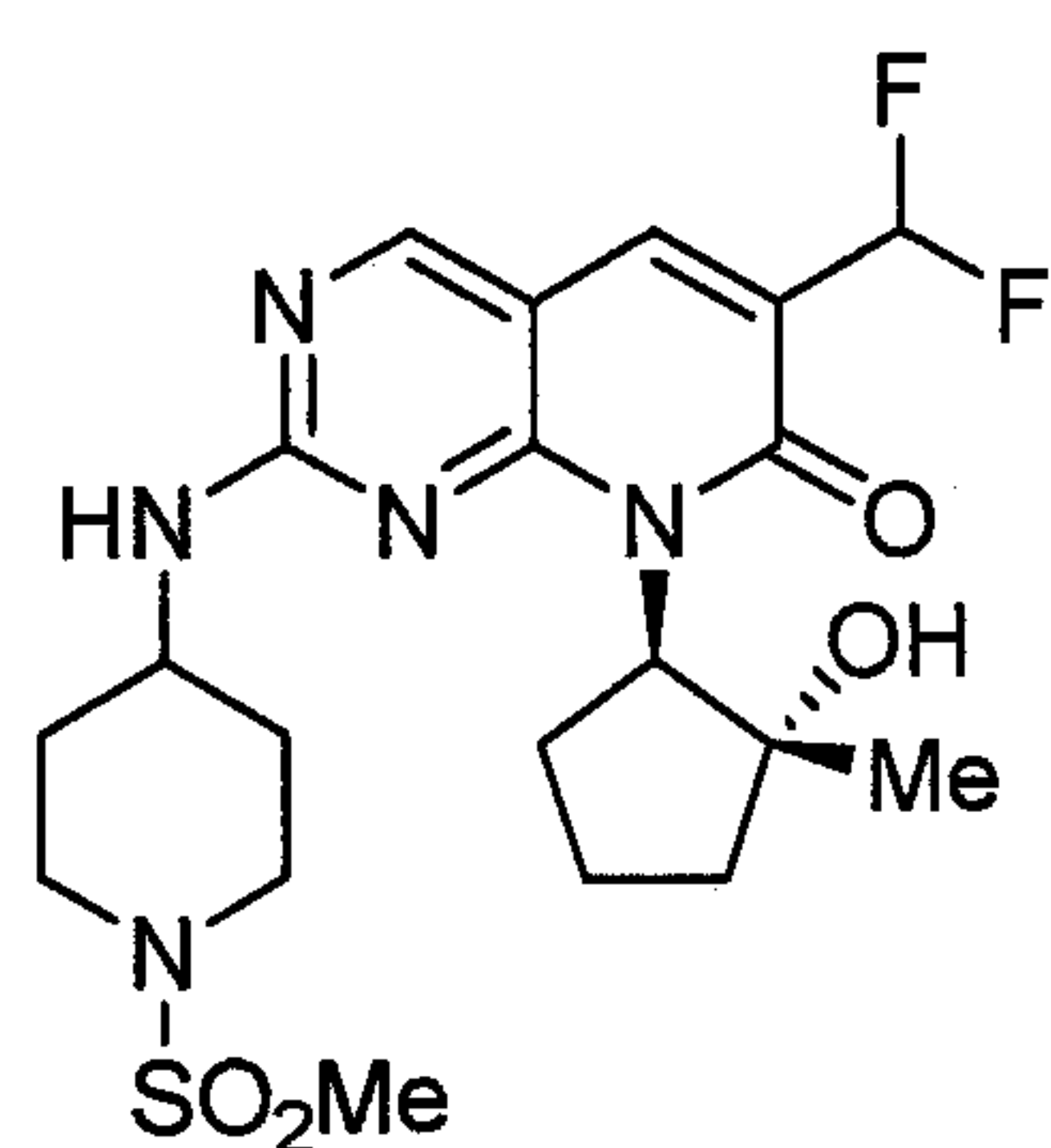
【請求項15】如請求項14之方法，其中該二氟甲基化劑為二氟甲基三烷基矽烷。

【請求項16】如請求項15之方法，其中該二氟甲基三烷基矽烷為二氟甲基三甲基矽烷(TMSCHF₂)。

【請求項17】如請求項14之方法，其中該二氟甲基化劑為二氟甲基鋅錯合物。

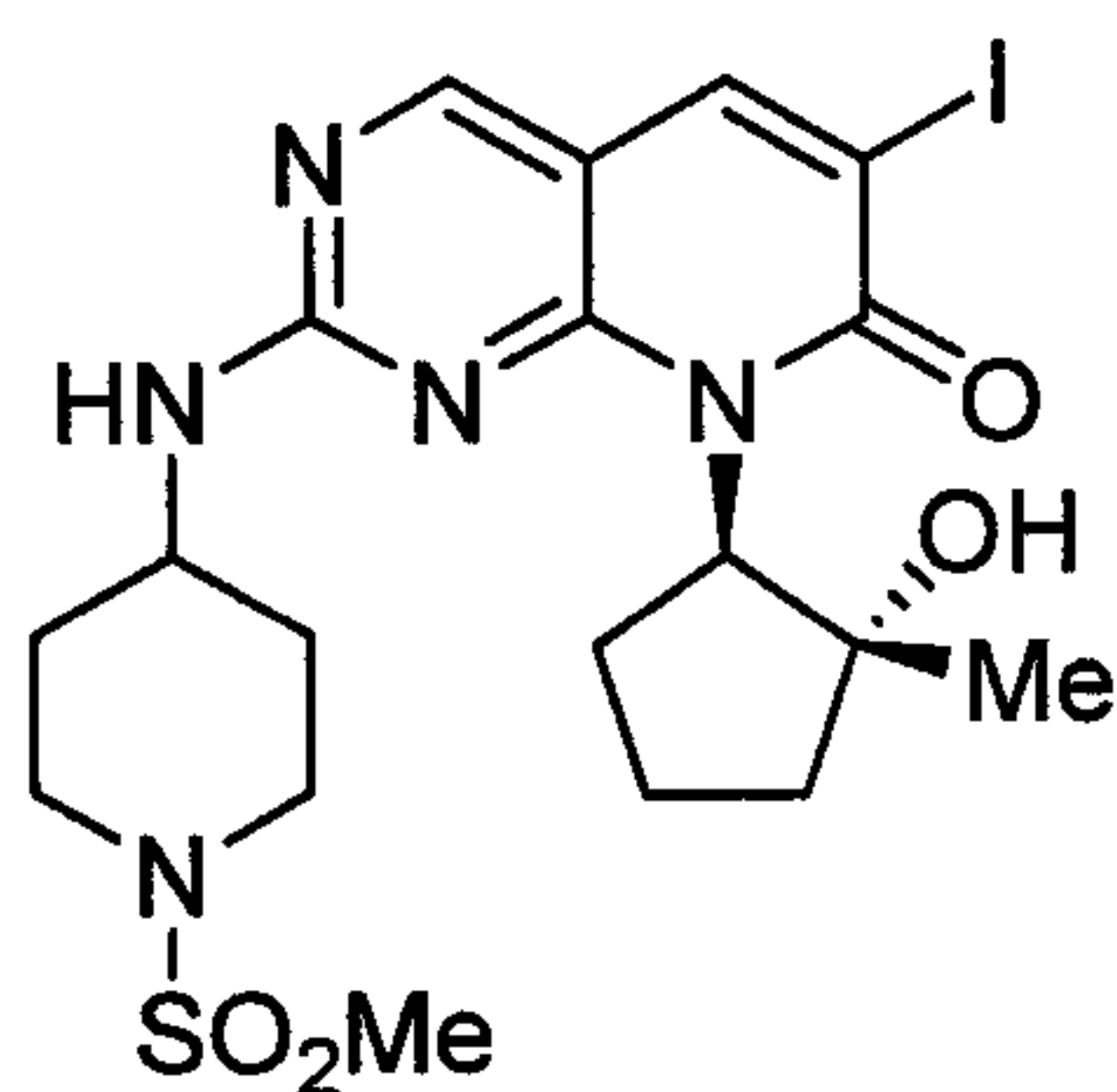
【請求項18】如請求項17之方法，其中該二氟甲基鋅錯合物為 Zn(DMPU)₂(CHF₂)₂。

【請求項19】一種製備式1化合物之方法，



1

該方法包含使式 5b 化合物與二氟甲基三烷基矽烷、銅試劑和鹼反應，而提供該式 1 化合物，



5b

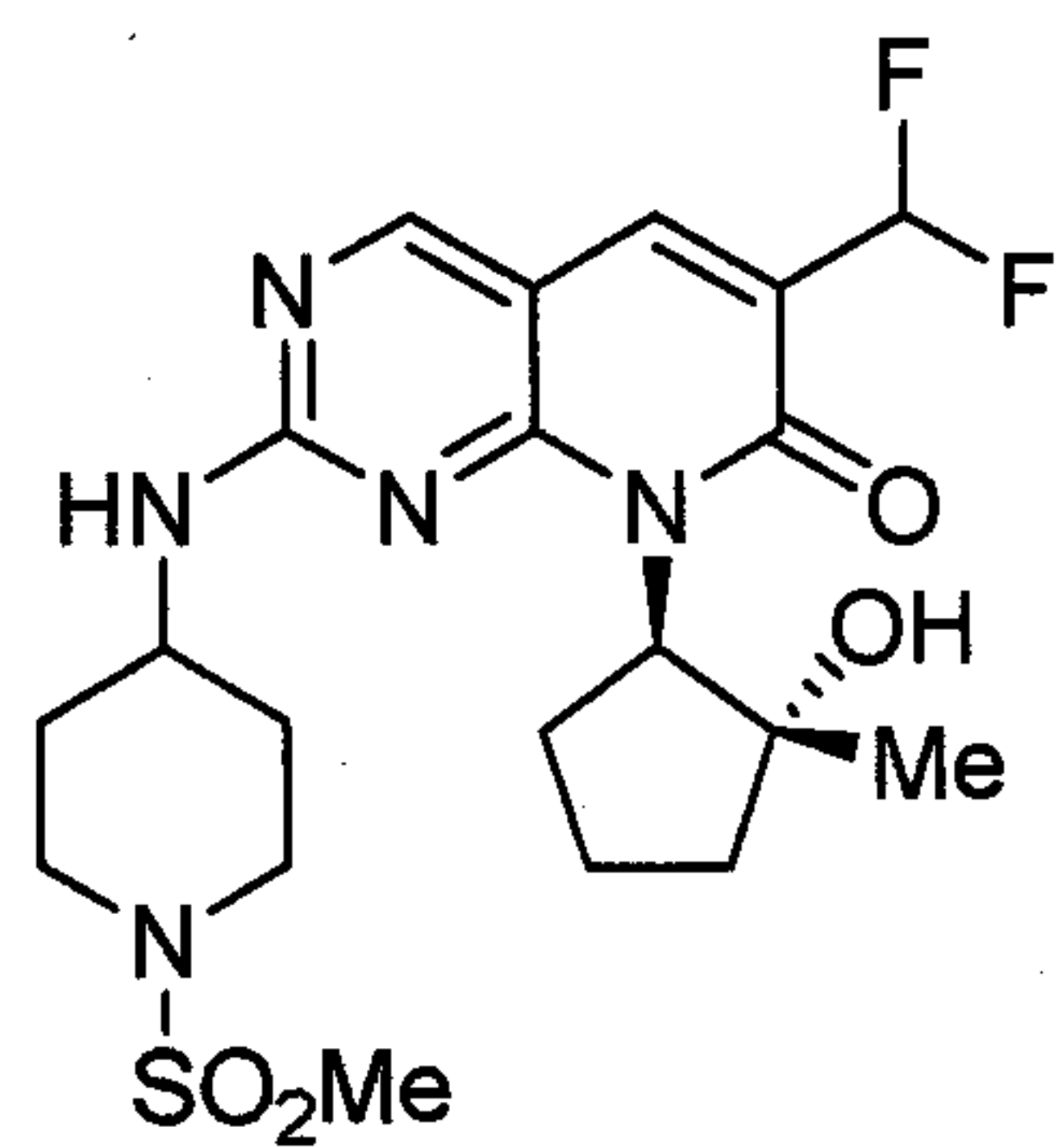
【請求項 20】如請求項 19 之方法，其中該二氟甲基三烷基矽烷為 TMSCHF₂。

【請求項 21】如請求項 19 之方法，其中該鹼為醇鹽鹼。

【請求項 22】如請求項 14 至 21 中任一項之方法，其進一步包含質子源。

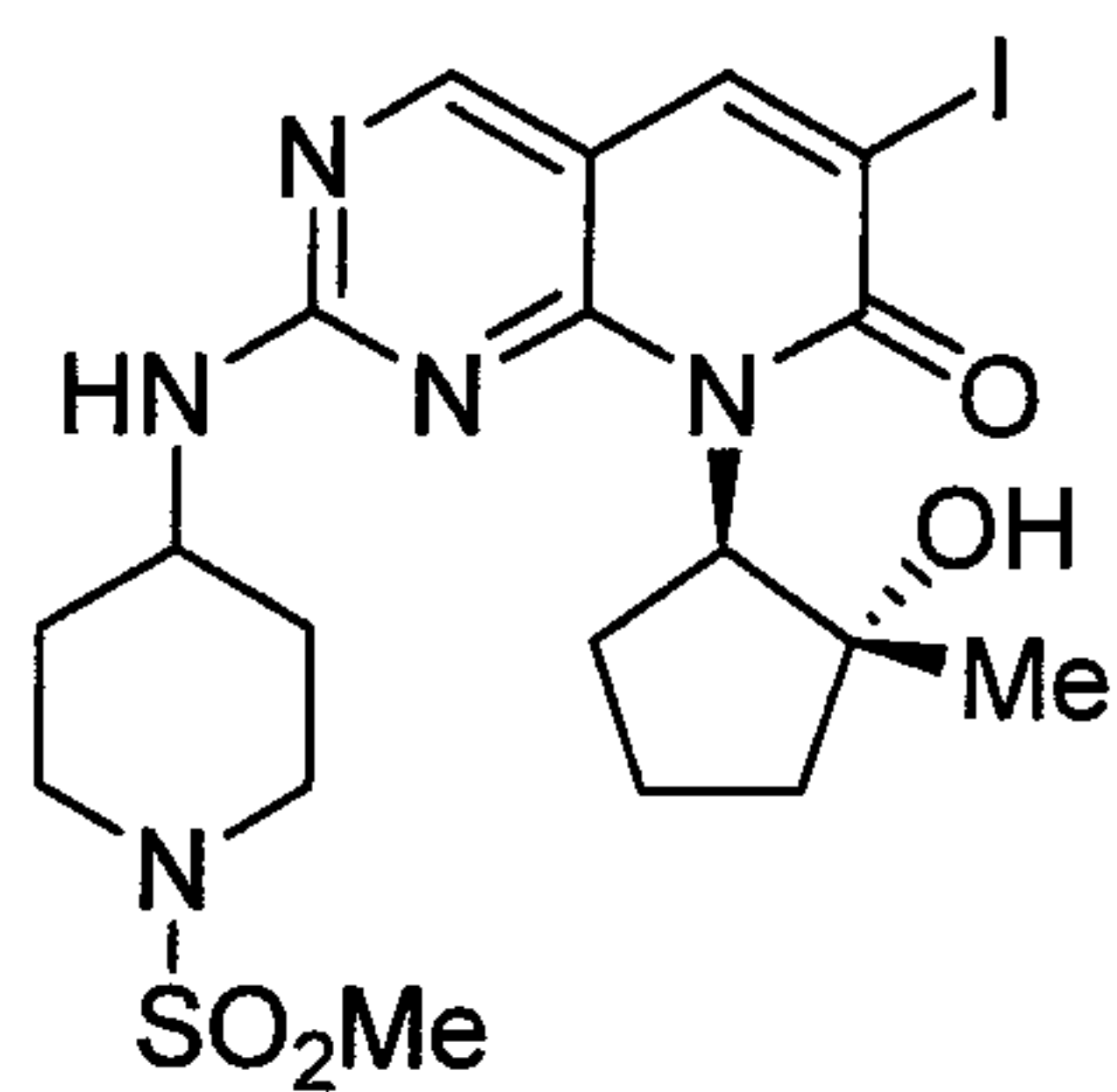
【請求項 23】如請求項 22 之方法，其中該質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇 (pinacol)。

【請求項 24】一種製備式 1 化合物之方法，



1

該方法包含使式 5b 化合物與二氟甲基鋅錯合物和銅試劑反應，而提供該式 1 化合物，



5b

【請求項 25】如請求項 24 之方法，其中該二氟甲基鋅錯合物為 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 。

【請求項 26】如請求項 24 或 25 之方法，其進一步包含質子源。

【請求項 27】如請求項 26 之方法，其中該質子源為對甲苯亞磺酸、水、丙二醇或頻哪醇。

【請求項 28】一種製備式 1 化合物之方法，



9

該方法包含使式**5b**化合物與連續地或半連續地製備的 $\text{Zn}(\text{DMPU})_2(\text{CHF}_2)_2$ 和銅試劑在不間斷連續或半連續程序中反應，



○

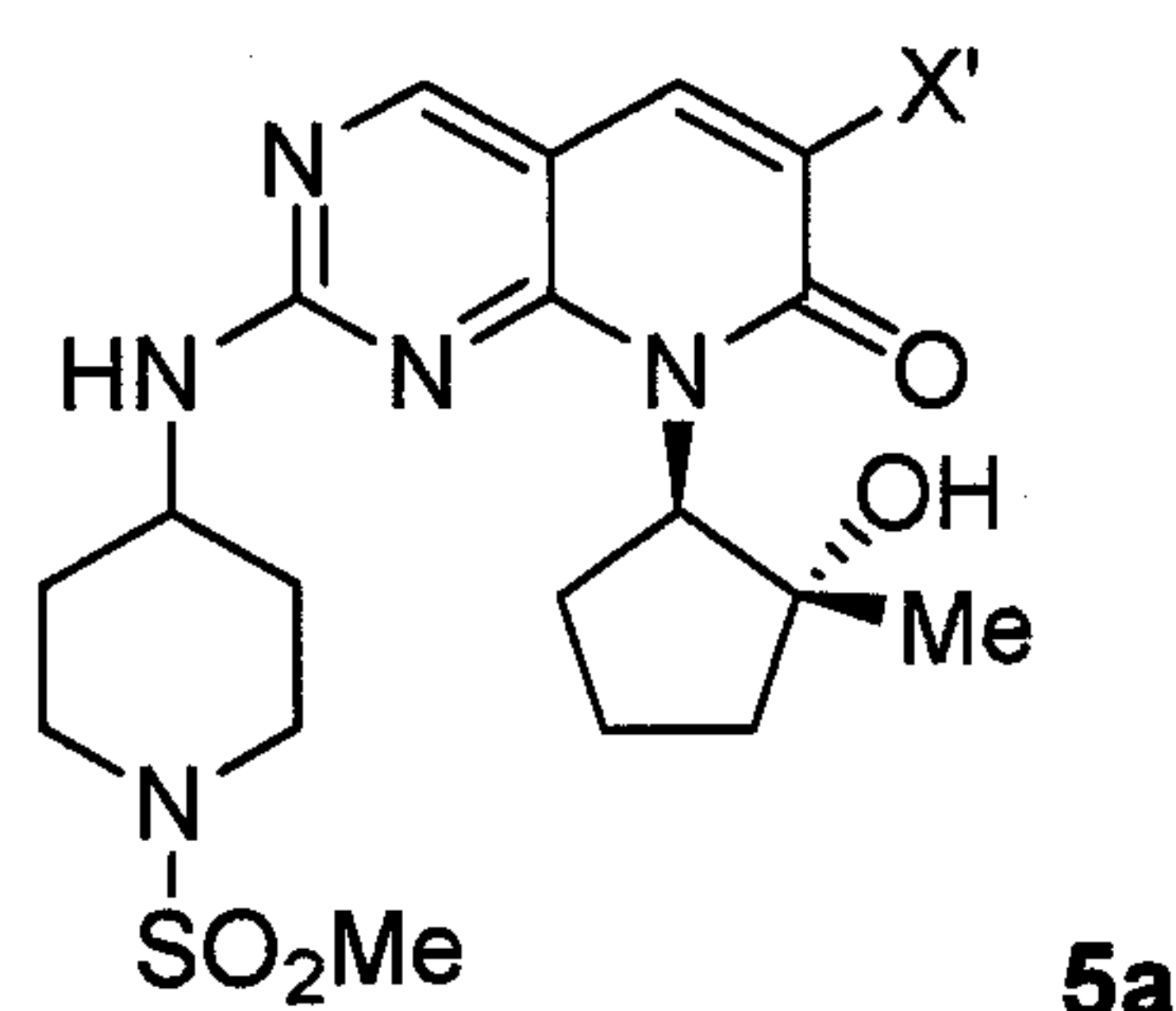
【請求項29】如請求項14、19、24和28中任一項之方法，其中該銅試劑為CuCl、CuI、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、Cu(BF₄)(MeCN)₄或Cu(PF₆)(MeCN)₄。

【請求項30】一種式1化合物，其係根據請求項14至29中任一項之方法製備，



○

【請求項31】一種式5a化合物，

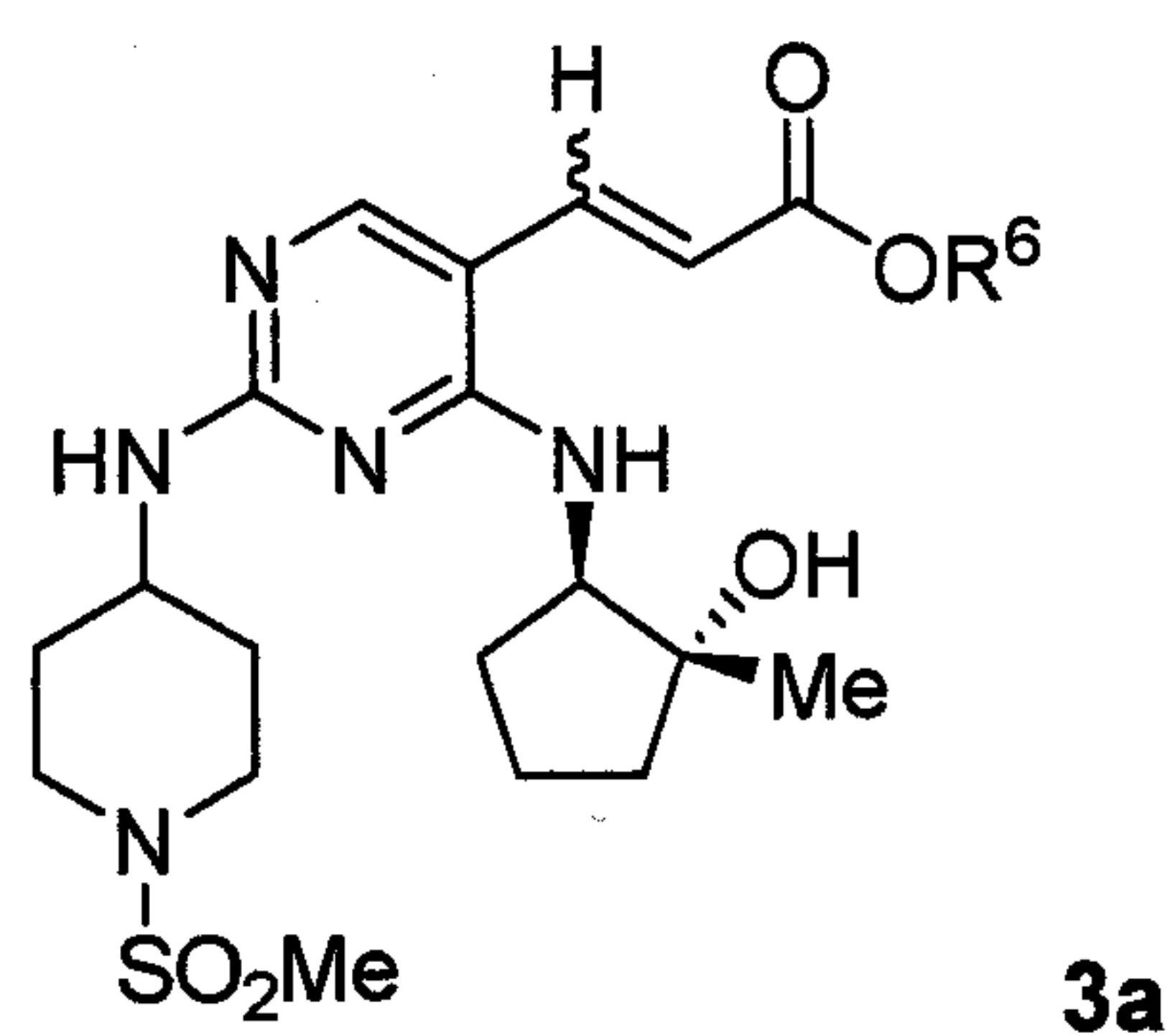


其中X'為Br、I、OTf或OTs。

【請求項32】如請求項31之化合物，其中X'為I。

【請求項33】如請求項32之化合物，其係根據請求項1至4中任一項之方法製備。

【請求項34】一種式3a化合物，



其中R⁶為C₁-C₄烷基或苄基。

【請求項35】如請求項34之化合物，其中R⁶為乙基或正丁基。

【請求項36】如請求項34或35之化合物，其係根據請求項8至13中任一項之方法製備。

【請求項37】一種使用連續或半連續程序製備Zn(DMPU)₂(CHF₂)₂錯合物之方法，該方法包含以二乙基鋅

和 DMPU處理碘二氟甲烷。