I876271

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I876271 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：112105113 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/145 (2006.01)*

(30)優先權：2022/02/15 歐洲專利局 22156688.8

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：辛奎爾布拉爾 約瑟芬 艾麗特 法蘭西絲 CINQUALBRE, JOSEPHINE ELIETTE FRANCOISE (FR)；西爾布蘭德 史蒂芬 HILDBRAND, STEFAN (CH)；卡爾德雷 代尼斯 KALDRE, DAINIS (LV)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

(56)參考文獻：

TW 202317513A TW 202317514A

EP 3272739A1 WO 2019/008025A1

期刊 Gabel et al Synthesis of covalent[14C]-labelled diarylsulfonylurea (DASU) inhibitors of the processing and release of IL-1 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 45 John Wiley & Sons. Ltd 2002 p785-794

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

新穎方法

(57)摘要

本發明涉及對於製備 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽有用的中間體及方法。本發明進一步涉及藉由此類方法所製備的 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽，以及涉及用於最特定而言藉由 NLRP3 抑制來治療及預防醫學病症及疾病的關聯醫藥組成物及用途。

The present invention relates to intermediates and processes useful for preparing 1-ethyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)piperidine-4-sulfonamide and salts thereof. The present invention further relates to 1-ethyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)piperidine-4-sulfonamide and salts thereof when prepared by such processes and to associated pharmaceutical compositions and uses for the treatment and prevention of medical disorders and diseases, most especially by NLRP3 inhibition.

I876271

【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎方法

【英文發明名稱】 Novel Processes

【中文】本發明涉及對於製備 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽有用的中間體及方法。本發明進一步涉及藉由此類方法所製備的 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽，以及涉及用於最特定而言藉由 NLRP3 抑制來治療及預防醫學病症及疾病的關聯醫藥組成物及用途。

【英文】The present invention relates to intermediates and processes useful for preparing 1-ethyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)piperidine-4-sulfonamide and salts thereof. The present invention further relates to 1-ethyl-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)piperidine-4-sulfonamide and salts thereof when prepared by such processes and to associated pharmaceutical compositions and uses for the treatment and prevention of medical disorders and diseases, most especially by NLRP3 inhibition.

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　新穎方法

【英文發明名稱】　Novel Processes

【技術領域】

【0001】本發明涉及對於製備 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽有用的中間體及方法。本發明進一步涉及藉由此類方法所製備的 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽，以及涉及用於最特定而言藉由 NLRP3 抑制來治療及預防醫學病症及疾病的關聯醫藥組成物及用途。

【先前技術】

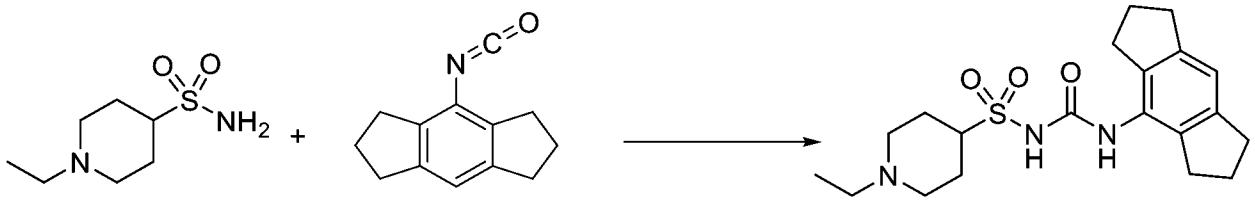
【0002】1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺在 WO 2019/008025 A1 中揭露為 NLRP3 抑制劑 (參見實例 6)。然而，需要提供用於製備 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽的改良方法。特定而言，需要提供適用於大規模合成並例如避免多個複雜且部分低產的化學步驟及整體原子低效合成的有效方法。

【0003】亦需要提供尤其在大規模生產方面，與先前技術工藝相比產率更高的 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺及其鹽。此外，對於大規模工業化，更綠色的合成路線、減少的溶劑廢料

及提高的安全性亦值得關注。本發明解決了上述問題。此外，本發明可以以分批或連續的方法實施。

【發明內容】

【0004】 本發明提供一種製備化合物 (C) 或其鹽之方法，其包含在溶劑及鹼的存在下使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸以獲得化合物 (C) 或其鹽之步驟。



(A)
(7)

(B)
(13)

(C)
(14)

【0005】 除非另有說明，否則任何對元素的提及皆被視為對該元素的所有同位素的提及。因此，例如，除非另有說明，否則任何對氫的提及皆被視為涵蓋氫的所有同位素，包括氘及氚。

【0006】 除非另有說明，否則任何對化合物或基團的提及皆被視為對彼化合物或基團的所有互變異構物的提及。

【0007】 在本發明之一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑係選自甲苯、苯甲醚、環戊基甲醚、乙苯、乙酸異丙酯、乙酸異丁酯、2-甲基四氫呋喃、水、三級丁醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲苯、四氫呋喃、二甲基亞碸、乙腈、三級丁基甲醚、*N*-甲基吡咯啶、*N*-乙基吡咯啶酮、庚烷、環己烷、丙酮或其任何組合。

【0008】 在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑係選自甲苯、苯甲醚、乙苯及二甲苯。

【0009】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑係選自 2-甲基四氫呋喃及四氫呋喃。

【0010】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑為二甲基亞碸。

【0011】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑為甲苯或甲苯與水、三級丁醇、四氫呋喃、二甲基亞碸或乙腈的組合。

【0012】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的溶劑為甲苯及四氫呋喃。

【0013】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的鹼係選自三級丁醇鉀 (potassium tert-butoxide)、氫氧化鉀或任何其他鹼性鉀鹽。

【0014】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的鹼係選自三級丁醇鉀或氫氧化鉀。

【0015】在本發明之再一實施例中，用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的鹼為三級丁醇鉀。

【0016】本發明之一實施例提供了一種製備化合物 (C) 的鹽，諸如陽離子鹽的方法。通常該鹽係醫藥上可接受的。

【實施方式】

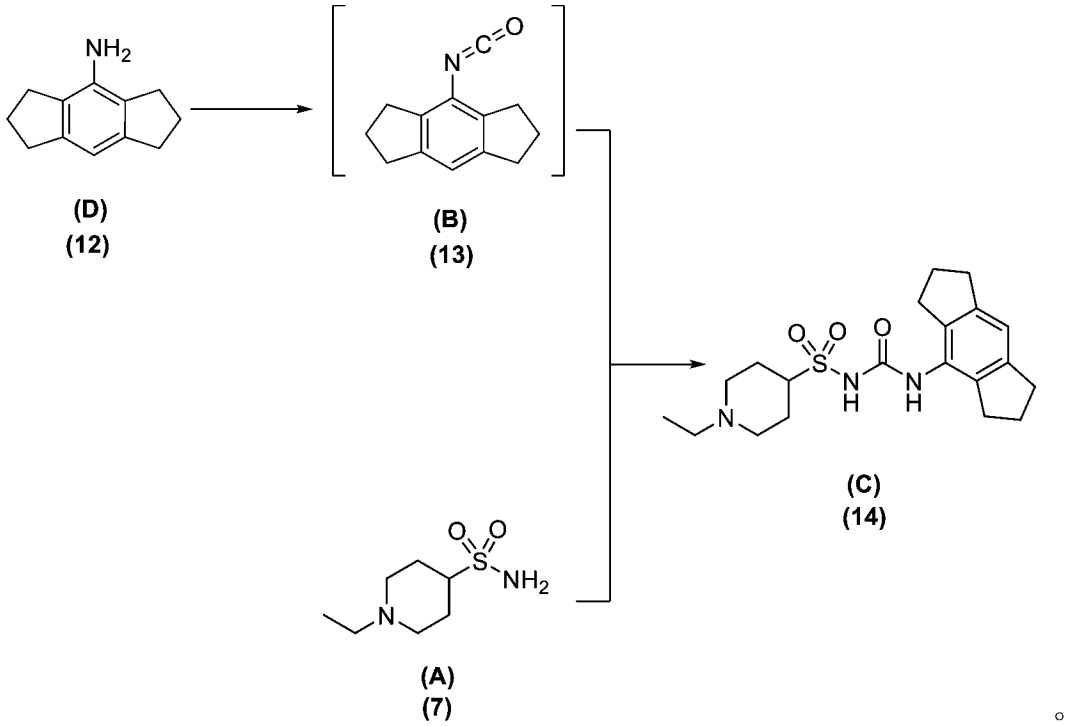
【0017】出於本發明之目的，1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺之「陽離子鹽」為在藉由失去質子之化合物之質子酸官能度 (諸如脲質子) 及適合的陽離子之間形成的鹽。適合的陽離子包括

但不限於鋰、鈉、鉀、鎂、鈣及銨離子。鹽可為單鹽或二鹽。較佳地，鹽為單鋰或二鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或銨鹽。更佳地，鹽為單鈉鹽或二鈉鹽、或單鉀鹽或二鉀鹽。更佳地，鹽為單鉀鹽或二鉀鹽，再更佳地，鹽為單鉀鹽。

【0018】有利地，其中需要 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (化合物 (C)) 之陽離子鹽時，該鹽之陽離子由鹼之結合酸提供。例如，本發明第一態樣之一個實施例提供了一種製備 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (C) 之鹼金屬或鹼土金屬鹽的方法，其包含在溶劑及鹼金屬或鹼土金屬烷氧化物的存在下使 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (A) 與 1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯衍生物 (B) 或 (B') 接觸以獲得 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺之鹼金屬或鹼土金屬鹽的步驟，其中該鹽的鹼金屬或鹼土金屬與烷氧化物的鹼金屬或鹼土金屬相同。通常在此類實施例中，鹼金屬或鹼土金屬烷氧化物為鹼金屬或鹼土金屬三級丁醇鹽。

【0019】在本發明之一實施例中，1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (C) 之鹽藉由再結晶或再沉澱純化。例如，1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (C) 之粗鹽可溶解於第一溶劑中以獲得第一混合物，視情況可過濾該混合物，且 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (C) 之鹽可藉由添加第二溶劑來沉澱，視情況進行冷卻。通常，第一溶劑為極性質子溶劑，諸如甲醇。通常，第二溶劑為極性非質子溶劑，諸如乙腈。

【0020】 本發明之再一態樣提供一種製備化合物 (C) 或其鹽之方法，其包含在溶劑及鹼的存在下使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸以獲得化合物 (C) 或其鹽之步驟，其中化合物 (B) 係獲自化合物 (D)：



(D)
(12)

(B)
(13)

(C)
(14)

(A)
(7)

。

【0021】 在本發明之一實施例中，使用反溶劑分離化合物 (C)。

【0022】 在本發明之再一態樣，使用反溶劑分離化合物 (C)，其中反溶劑係選自乙腈、任何醇或水。

【0023】 在本發明之一實施例中，使用洗滌溶劑分離化合物 (C)。

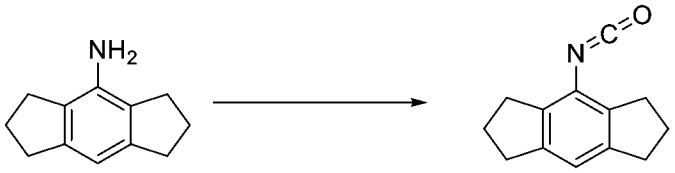
【0024】 在本發明之另一態樣，使用洗滌溶劑分離化合物 (C)，其中洗滌溶劑係選自四氫呋喃、甲苯、二甲基亞碸或乙腈。

【0025】 本發明之第二態樣提供了 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (化合物 (C)) 或其鹽，其係藉由本發明第一態樣之方法製備。

【0026】在一個實施例中，本發明之第二態樣提供了 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺之鹼金屬或鹼土金屬鹽。通常，本發明之第二態樣提供了 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺之鉀鹽。最通常地，本發明之第二態樣提供了 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺之單鉀鹽。

【0027】在本發明之一實施例中，化合物 (B) 係藉由根據本發明第三態樣之方法製備。

【0028】本發明之第三態樣提供了一種製備化合物 (B) 之方法，該方法包含其中將化合物 (D) 轉化成化合物 (B) 之步驟：



(D)
(12)

(B)
(13)

。

【0029】因此，在本發明第三態樣之一個實施例中，提供了一種製備化合物 (B) 之方法，該方法包含在鹼及溶劑的存在下，使用化合物 (D) 與光氣、三光氣、羰基二咪唑或二碳酸二-三級丁酯 (di-tert-butyl dicarbonate) 之反應混合物，將化合物 (D) 轉化成化合物 (B) 之步驟。

【0030】在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑係選自甲苯、苯甲醚、環戊基甲醚、乙苯、乙酸異丙酯、乙酸異丁酯、2-甲基四氫呋喃、水、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲苯、四氫呋喃或二甲基亞碸、乙腈、三級丁基甲醚、二乙醚、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、*N*-甲基吡咯啶、*N*-乙基吡咯啶酮、

庚烷、環己烷或其任何組合，且該鹼為三級胺，諸如 *N,N*-二異丙基乙胺、三乙胺或三丁胺，或該鹼為無機鹼，諸如碳酸鉀、氫氧化鉀或碳酸鈉。

【0031】 在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑係選自甲苯或甲苯與水、乙腈或四氫呋喃的組合，且該鹼係選自 *N,N*-二異丙基乙胺、三甲胺、三丁胺、碳酸鉀、氫氧化鉀或碳酸鈉。

【0032】 在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑為甲苯及/或水，且該鹼為 *N,N*-二異丙基乙胺、三甲胺或碳酸鉀。

【0033】 在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑為甲苯，且該鹼為 *N,N*-二異丙基乙胺或碳酸鉀。

【0034】 在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑為甲苯，且該鹼為碳酸鉀。

【0035】 在本發明第三態樣之再一實施例中，該溶劑為甲苯，且該鹼為 *N,N*-二異丙基乙胺。

【0036】 甲苯及碳酸鉀，或甲苯及 N,N-二異丙基乙胺提供了優於使用 THF (四氫呋喃) 及 TEA (三乙胺) 的優勢，如先前所使用 (EGGLER J F 等人: Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第 45 卷, 第 9 期, 2002 年, 第 785-794 頁, XP002264662)，此係由於上文提出的方法因消除了蒸發或進行矽膠過濾的需要而涉及較少的後處理時間及能量。因此，此處的方法比先前報導的方法強度低。

【0037】 在本發明第三態樣之另一實施例中，提供了一種製備化合物 (B) 之方法，該方法包含將化合物 (D) 轉化成化合物 (B) 的步驟，其中使用水溶液洗滌反應混合物以獲得於有機溶劑中之化合物 (B)。

【0038】本發明之一實施例提供了一種獲得化合物 (C) 之方法，其中化合物 (B) 係根據本發明之第三態樣獲得的。

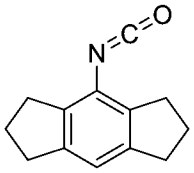
【0039】本發明之一實施例提供了一種根據本發明之第一態樣獲得化合物 (C) 之方法，其中化合物 (B) 係根據本發明之第三態樣獲得的。

【0040】在本發明之一實施例中，化合物 (B) 係藉由分批法或連續方式製備的。

【0041】在本發明之一實施例中，化合物 (B) 係以連續方式製備的。

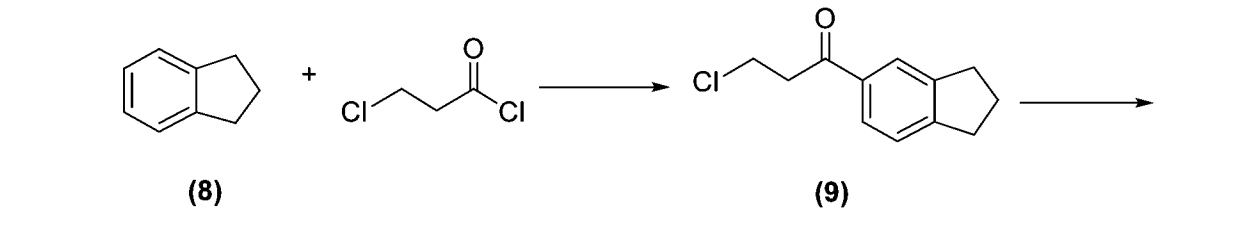
【0042】在本發明之一實施例中，獲得化合物 (B) 及化合物 (C) 之方法係經疊嵌 (telescoped)。

【0043】本發明之第四態樣提供化合物 (B)：

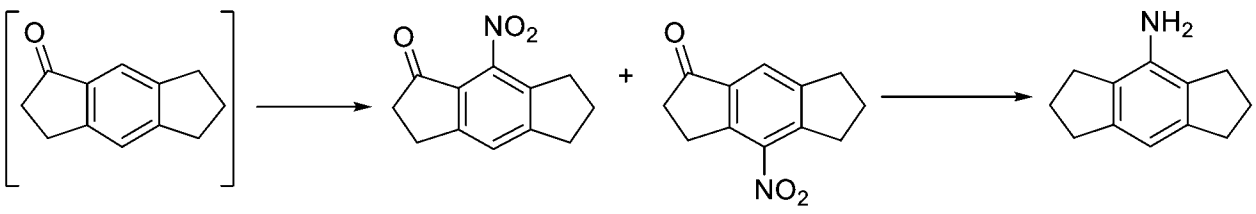


(B)
(13)。

【0044】在本發明之第三態樣的一個實施例中，化合物 (D) 係藉由包含以下步驟的方法製備：



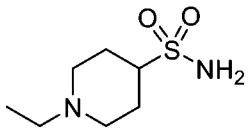
(8)　(9)



(10)　(11a)　(11b)　(D)
(12)

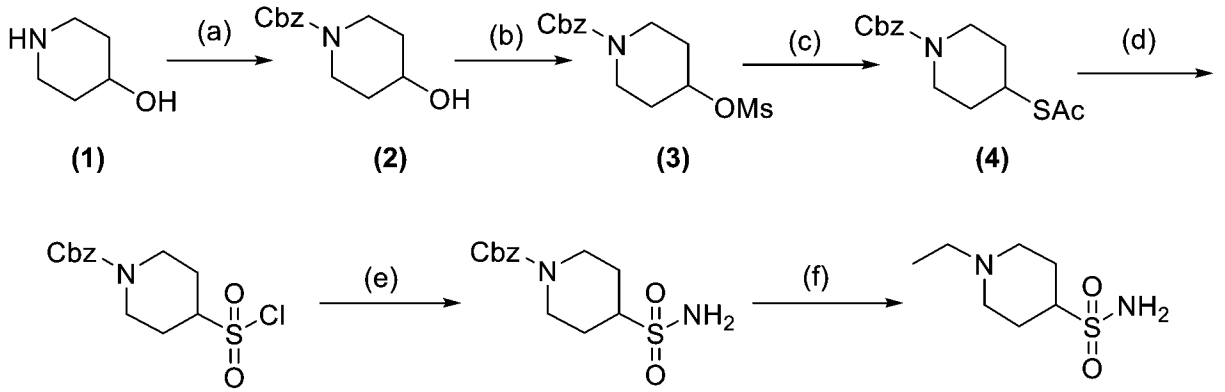
【0045】 製備化合物 (D) 的方法可如 WO 2020/079207 A1 中所述，其內容以引用方式全文併入本文。

【0046】 在一個實施例中，本發明之第五態樣的方法為製備化合物 (A) 或其鹽的方法：



(A)
(7)

【0047】 本發明之第五態樣提供了一種製備化合物 (A) 之方法，該化合物係藉由包含以下步驟之方法製備：



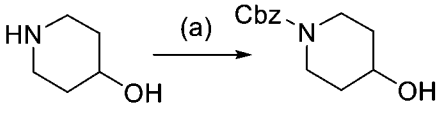
(1) (2) (3) (4)

(5) (6) (A) (7)

。

【0048】 其中 Cbz 為羧基苄基/苄氧基羰基，OMs 為甲烷磺酸根，且 SAc 為乙醯基硫基 (acetylthio)。

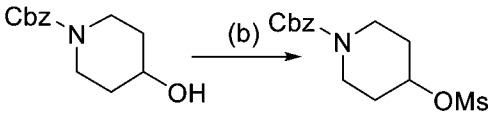
【0049】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (a) 包含使化合物 (1) 與氯甲酸苄酯接觸以獲得 N-羧基苄基-4-羥基哌啶化合物 (2)：



(1) (2)

【0050】 通常在此類實施例中，化合物 (1) 在鹼及溶劑的存在下與氯甲酸苄酯接觸。

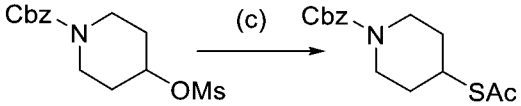
【0051】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (b) 包含使化合物 (2) 與甲磺醯氯接觸以獲得化合物 (3)：



(2) (3)

【0052】 通常在此類實施例中，化合物 (2) 在三級胺鹼 (諸如三乙胺) 及極性非質子溶劑 (諸如二氯甲烷) 的存在下與甲磺醯氯接觸。

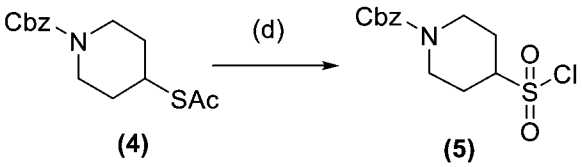
【0053】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (c) 包含使化合物 (3) 與 $MeCOS^-$ 在溶劑中接觸以獲得化合物 (4)：



(3) (4)

【0054】 通常在此類實施例中，$MeCOS^-$ 係藉由 MeCOSH 與鹼 (諸如碳酸銫) 的反應原位產生。通常在此類實施例中，該溶劑為 *N*,*N*-二甲基甲醯胺。

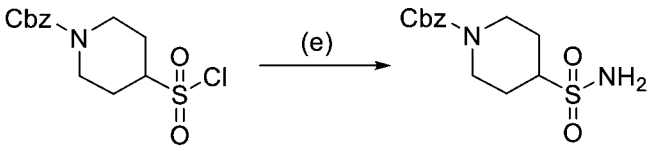
【0055】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (d) 包含使化合物 (4) 與氯化劑接觸以獲得化合物 (5)：



(4) (5)

【0056】 通常在此類實施例中，氯化劑為 N-氯琥珀醯亞胺。通常在此類實施例中，化合物 (4) 在乙酸及水的存在下與氯化劑接觸。

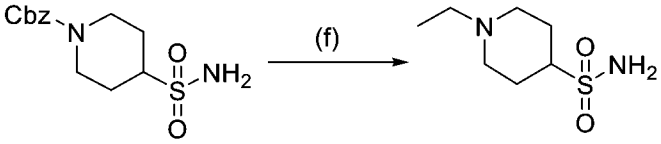
【0057】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (e) 包含使化合物 (5) 與氨接觸以獲得化合物 (6)：



(5) (6)

【0058】 通常在此類實施例中，化合物 (5) 在極性非質子溶劑 (諸如二氯甲烷) 的存在下與氨接觸。

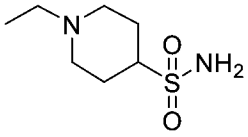
【0059】 在本發明之第五態樣的示例性實施例中，反應步驟 (f) 包含在催化劑及氫氣的存在下使化合物 (6) 與乙腈或乙醛接觸，以獲得化合物 (A)：



(6) (A)
(7)

【0060】 通常在此類實施例中，化合物 (6) 在催化劑及氫氣的存在下與乙腈接觸。通常，催化劑為鈀催化劑，諸如氫氧化鈀/碳。

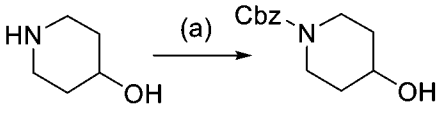
【0061】 在本發明之第五態樣的一個具體實施例中，提供了一種製備化合物 (A) 或其鹽之方法：



(A)
(7)

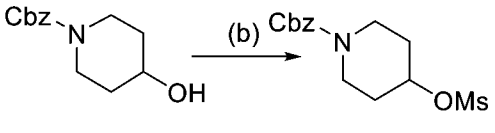
其包含以下步驟：

(a) 將化合物 (1) 轉化為化合物 (2)：



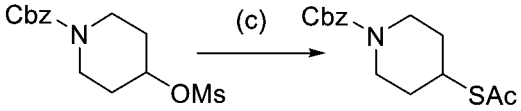
(1) (2)

(b) 將化合物 (2) 轉化為化合物 (3)：



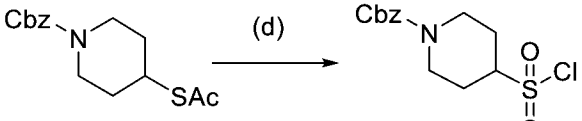
(2) (3)

(c) 將化合物 (3) 轉化為化合物 (4)：



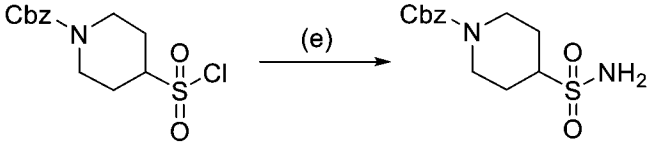
(3) (4)

(d) 將化合物 (4) 轉化為化合物 (5)：



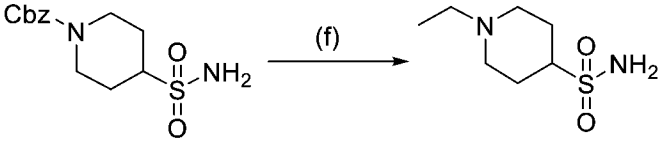
(4) (5)

(e) 將化合物 (5) 轉化為化合物 (6)



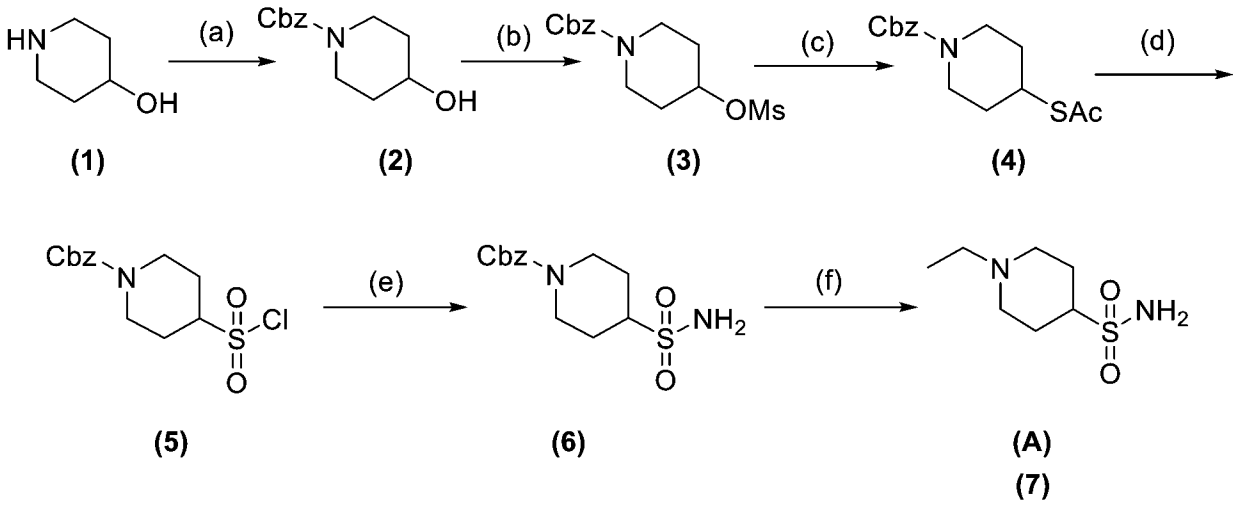
(5) (6)

(f) 並將化合物 (6) 轉化為化合物 (A)：



(6) (A)
(7)

【0062】在本發明之第五態樣的一個具體實施例中，提供了一種製備化合物 (A) 或其鹽之方法，其經由以下步驟進行：



【0063】 其中 Cbz 為羧基苄基/苄氧基羰基，OMs 為甲烷磺酸根，且 SAc 為乙醯基硫基 (acetylthio)。

【0064】 本發明之一實施例提供了一種獲得化合物 (C) 之方法，其中化合物 (A) 係根據本發明之第五態樣獲得的。

【0065】 在本發明中使用且由本發明提供的化合物可以以其游離鹼形式及其酸加成鹽形式使用。出於本發明之目的，本發明化合物之「鹽」包括酸加成鹽。酸加成鹽較佳為與適合的酸形成的醫藥上可接受的無毒加成鹽，該等適合的酸包括但不限於無機酸，諸如氫鹵酸 (例如，氫氟酸、鹽酸、氫溴酸或氫碘酸) 或其他無機酸 (例如，硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸)；或有機酸，諸如有機羧酸 (例如，丙酸、丁酸、乙醇酸、乳酸、苦杏仁酸、檸檬酸、乙酸、苯甲酸、水楊酸、琥珀酸、蘋果酸或羥基琥珀酸、酒石酸、延胡索酸、馬來酸、羥基馬來酸、黏酸或半乳糖二酸、葡糖酸，泛酸或撲酸)、有機磺酸 (例如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯-對磺酸、萘-2-磺酸或樟腦磺酸) 或胺基酸 (例如鳥胺酸、麩胺酸或天冬胺酸)。酸加成鹽可為單酸、二酸、三酸或多酸加成鹽。較佳的鹽為氫鹵酸、硫酸、磷酸或有機酸加成鹽。較佳的鹽為鹽酸加成鹽。

【0066】當本發明之化合物包括四級銨基團時，通常該化合物以其鹽的形式使用。四級銨基團之相對離子可為任何醫藥上可接受的、無毒的相對離子。適合的相對離子之實例包括上文關於酸加成鹽所論述之質子酸的結合鹼。

【0067】在本發明中使用且由本發明提供的化合物亦可以以其游離酸形式及其鹽形式使用。出於本發明之目的，本發明化合物之「鹽」包括在本發明化合物之質子酸官能度 (諸如羧酸基團或脲基團) 及適合的陽離子之間形成的鹽。適合的陽離子包括但不限於鋰、鈉、鉀、鎂、鈣及銨離子。鹽可為單鹽、二鹽、三鹽或多鹽。較佳地，鹽為單鋰或二鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或銨鹽。更佳地，鹽為單鈉鹽或二鈉鹽、或單鉀鹽或二鉀鹽。

【0068】較佳地，任何鹽為醫藥上可接受之無毒鹽。然而，除了醫藥上可接受之鹽之外，其他鹽亦包括於本發明中，因為其有可能作為純化或製備其他例如醫藥上可接受之鹽的中間體，或可用於識別、表徵或純化游離酸或游離鹼。

【0069】本發明中使用且提供的化合物及/或鹽可為無水的或呈水合物 (例如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物) 或其他溶劑化物的形式。此類其他溶劑化物可用常見有機溶劑形成，包括但不限於醇類溶劑，例如甲醇、乙醇或異丙醇。

【0070】本發明中使用且提供的化合物、鹽及溶劑化物可含有任何穩定同位素，包括但不限於 ^{12}C、^{13}C、^{1}H、^{2}H (D)、^{14}N、^{15}N、^{16}O、^{17}O、^{18}O、^{19}F 及 ^{127}I；以及任何放射性同位素，包括但不限於 ^{11}C、^{14}C、^{3}H (T)、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。

【0071】除非另有說明，否則本發明中使用且提供的化合物、鹽及溶劑化物可呈任何多晶型或非晶形形式。

【0072】本發明之第六態樣提供了一種醫藥組成物，其包含本發明之第二態樣的化合物 (C) 或其鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。

【0073】用於選擇及製備適合的醫藥調配物的常規程序描述於例如「Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines」, M. E. Aulton 及 K. M. G. Taylor, Churchill Livingstone Elsevier, 第 4 版，2013 年。可用於本發明之醫藥組成物中的醫藥上可接受之賦形劑，包括佐劑、稀釋劑或載劑，為醫藥調配物領域中常規使用的彼等物。

【0074】本發明之第七態樣提供了本發明之第二態樣的化合物 (C) 或其鹽，或本發明之第六態樣的醫藥組成物，以供用於醫藥，及/或用於治療或預防疾病、病症或病況。

【0075】最特定而言，當化合物 (C) 用於治療或預防疾病、病症及病況的情況下，化合物 (C) 充當 NLRP3 抑制劑。

【0076】在一個實施例中，待治療或預防之疾病、病症或病況係選自：

(i) 發炎；

(ii) 自體免疫疾病；

(iii) 癌症；

(iv) 感染；

(v) 中樞神經系統疾病；

(vi) 代謝疾病；

(vii) 心血管疾病；

(viii) 呼吸道疾病；

(ix) 肝臟疾病；

(x) 腎臟疾病；

(xi) 眼部疾病；

(xii) 皮膚疾病；

(xiii) 淋巴病況；

(xiv) 心理疾患；

(xv) 疼痛；及

(xvi) 經判定帶有 NLRP3 之生殖細胞系或體細胞非靜默突變之個體的任何疾病。

【0077】 通常，該疾病、病症或病況之治療或預防包含向個體投予本發明之第二態樣的化合物 (C) 或其鹽，或本發明之第六態樣的醫藥組成物。

【0078】 本發明中所採用的任何藥物都可以藉由口服、腸胃外 (包括靜脈內、皮下、肌肉內、皮內、氣管內、腹膜內、關節內、顱內及硬膜外)、氣道 (氣溶膠)、直腸、陰道或局部 (包括透皮、口腔、粘膜及舌下) 投予來投予。

【0079】 通常，所選擇的投予方式最適合待治療或預防的病症、疾病或病況。

【0080】 本發明之第八態樣提供了一種抑制 NLRP3 之方法，該方法包含使用本發明之第二態樣的化合物 (C) 或其鹽，或本發明之第六態樣的醫藥組成物以抑制 NLRP3。

【0081】 為避免疑義，在可行的範圍內，本發明之給定態樣的任何實施例可與本發明之相同態樣的任何其他實施例組合出現。此外，在可行的範圍

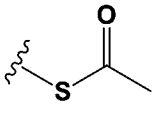
內，應理解，本發明之任何態樣的任何較佳、典型或視情況選用的實施例亦應被視為本發明之任何其他態樣的較佳、典型或視情況選用的實施例。

【0082】 **實例**

【0083】 除非另有說明，否則所有溶劑、試劑及化合物均經購買並未經進一步純化而使用。

【0084】 ***縮寫***

Cbz： 羧基苄基/苄氧基羰基

SAc： 乙醯基硫基 

GC： 氣相層析法

HPLC: 高效液相層析法

THF： 四氫呋喃

MTBE： 甲基三級丁基醚

DCM： 二氯甲烷

DMF： 二甲基甲醯胺

TEA： 三乙胺

HDPE： 高密度聚乙烯

NMT： 不超過

Vol： 體積

AKX 試劑： AQUAMICRON® AKX

% a/a：(化合物 (a) 之尖峰下面積 / 化合物 (a) 及所有其他組分之尖峰下合併面積) x 100

【0085】 ***實驗方法***

【0086】 NMR 方法：

【0087】 在室溫 (25°C) 下操作的 Bruker AV 400MHz 光譜儀 (型號：Advance IIID) 上獲得 NMR 光譜。

【0088】 GC 方法：

【0089】 在以下機器之一上進行 GC 分析：Agilent 7890、6890，或具有 ALS 注射器之 Agilent 6890N。

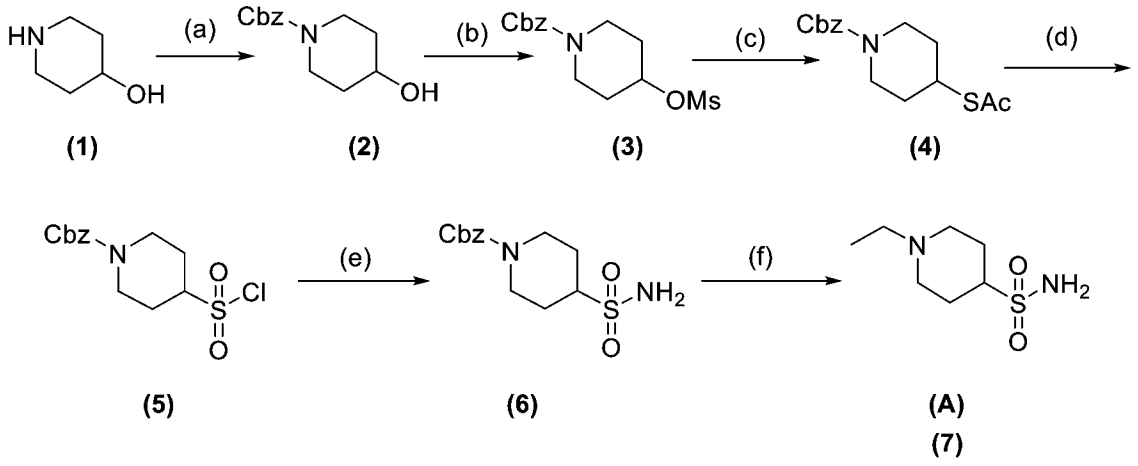
【0090】 KF 方法：

【0091】 在 Mitsubishi CA-20 或 Predicta OM1000 上使用 AKX 試劑操作庫侖 KF (Karl Fischer) 滴定。

【0092】 ***合成實例***

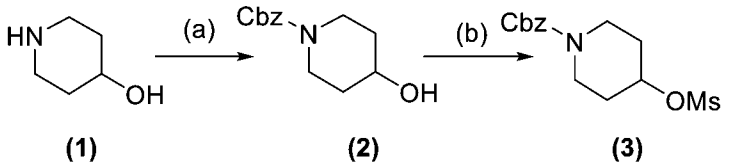
【0093】 **1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7)**

【0094】 根據反應方案 1 中所示的反應順序製備 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7)。



【0095】 方案 1.1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7) 合成

【0096】 **反應方案 1 – 步驟 (a) 及 (b)**



(1) (2) (3)

【0097】在 25°C 至 30°C 將 4-羥基哌啶 (1) (46.0 Kg) 裝入反應器中。在 25°C 至 30°C 將 1,4-二噁烷 (226.0 L) 裝入反應器中。將反應混合物攪拌 5-10 分鐘，然後冷卻至 15°C 至 20°C。在 15°C至 25°C 將 2N NaOH 溶液 (藉由在 25°C 至 30°C 在單獨的反應器中混合 NaOH (18.4 Kg) 與冷的純化水 (230.0 L) 製備) 緩慢裝入反應混合物中。將反應混合物攪拌 5-10 分鐘。在 1-2 小時之時段內，將甲苯 (147.2 L) 中之 50% 氯甲酸苄酯緩慢加入到反應混合物中。將溫度升至 25°C 至 30°C 並攪拌 1-2 小時。

【0098】將純化水 (230.0 L) 加入到反應混合物中並將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 10-15 min。在 30°C 至 35°C 將 MTBE (230.0 L) 裝入反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。將有機層 (OL-1) 及水層 (AL-1) 分離到不同的容器中並將 AL-1 裝回到反應器中。在 25°C 至 30°C 將 MTBE (230.0 L) 裝入反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。將有機層 (OL-2) 及水層 (AL-2) 分離到不同的容器中。在 25°C 至 30°C 將 OL-1 及 OL-2 合併並裝入反應器中。在 25°C 至 30°C 將純化水 (138.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。將水層 (AL-3) 與有機層 (OL-3) 分離。

【0099】在 25°C 至 30°C 將 10% NaCl 溶液 (藉由在 25°C 至 30°C 在反應器中將 NaCl (13.80 Kg) 加入到純化水 (138.0 L) 中並攪拌來製備) 裝入到 OL-3 中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分

鐘。將有機層 (OL-4) 及水層 (AL-4) 分離到不同的容器中。將 OL-4 用硫酸鈉 (23.0 Kg) 乾燥。將 OL-4 經由布氏漏斗過濾並用 MTBE (46.0 L) 洗滌。在真空 (650mmHg) 下在 40°C 至 45°C 將 OL-4 蒸餾至 46-92 L。釋放真空並將 DCM (138.0 L) 裝入混合物中，並將混合物在真空下在 35°C 至 40°C 共蒸餾至 46-92 L。將混合物冷卻至 25°C 至 30°C，並釋放真空。在 25°C 至 30°C 將 DCM (552.0 L) 裝入到混合物中並將混合物攪拌 5-10 分鐘。將反應混合物冷卻至 20°C 至 25°C。在 20°C 至 25°C 添加 TEA (127.8 L)。將反應混合物冷卻至 -5°C 至 5°C。

【0100】 在 -5°C 至 5°C 在 1-2 小時時段內緩慢加入甲烷磺醯氯 (67.62 Kg)。將反應混合物升溫至 25°C 至 30°C 並在 25°C 至 30°C 攪拌 1-2 小時。

【0101】 過濾出不需要的鹽，在 25°C 至 30°C 用 DCM (92.0 L) 洗滌並在 25°C 至 30°C 在真空下完全吸乾。在 25°C 至 30°C 將濾液裝入反應器中。在 25°C 至 30°C 將 10% 碳酸氫鈉溶液 (藉由在 25°C 至 30°C 將碳酸氫鈉 (23.0 Kg) 加入純化水 (230.0 L) 中製備) 裝入到濾液中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。將有機層 (OL-5) 及水層 (AL-5) 分離到不同的容器中，並在 25°C 至 30°C 將 OL-5 裝回到反應器中。

【0102】 在 25°C 至 30°C 將純化水 (230.0 L) 裝入反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。將有機層 (OL-6) 及水層 (AL-6) 分離到不同的容器中，並在 25°C 至 30°C 將 OL-6 裝回到反應器中。在 25°C 至 30°C 將 10% 氯化鈉溶液 (藉由在 25°C 至 30°C 將氯化鈉 (11.50 Kg) 加入至純化水 (230.0 L) 中製備) 加入到反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 15-20 分鐘，然後使其靜置 20-30 分鐘。

【0103】將有機層 (OL-7) 及水層 (AL-7) 分離到不同的容器中。將 OL-7 用硫酸鈉 (23.0 Kg) 乾燥。將 OL-7 經由布氏漏斗過濾並用 DCM (46.0 L) 洗滌。在真空 (650mmHg) 下在 40°C 至 45°C 將 OL-7 蒸餾至 46-92 L。釋放真空並將乙酸乙酯 (92.0 L) 裝入混合物中，並將混合物在真空下在 40°C 至 45°C 共蒸餾至 46-92 L。將混合物冷卻至 30°C 至 40°C 並釋放真空。在 30°C 至 40°C 將乙酸乙酯 (115.0 L) 裝入到混合物中並將混合物在 30°C 至 35°C 攪拌 10-15 分鐘。在 30°C 至 35°C 將己烷 (1150.0 L) 緩慢裝入到混合物中並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 2-3 小時。將固體在真空下在吸濾器上過濾，在 25°C 至 30°C 用己烷 (92.0 L) 洗滌並在 25°C 至 30°C 在真空下完全吸乾。將固體材料在真空烘箱中在 30°C 至 35°C 乾燥 6-8 小時，每 3-4 小時將材料去結塊一次。

【0104】**最終產物：4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯**

【0105】灰白色 (固體)

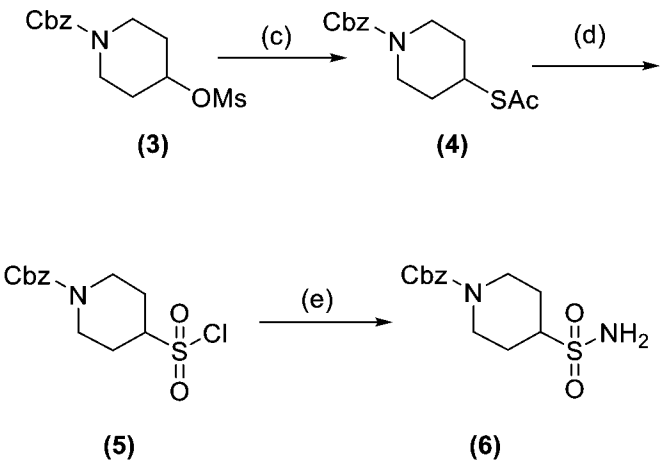
【0106】輸出：121.87 Kg

【0107】產率：85.5%

【0108】HPLC 純度：94.7%

【0109】^{1}H NMR: ($CDCl_3$ 400MHz): δ 1.82-1.86(m, 2H), δ 1.96-1.97(m, 2H), δ 3.03(s, 3H), δ 3.41-3.45(m, 2H) δ 3.72-3.78(m, 2H), δ 4.88-4.92(m, 1H) δ 5.13(s, 2H), δ 7.26-7.37(m, 5H)

【0110】**反應方案 1 – 步驟 (c、d、e)**



【0111】在氮氣氣氛下，將 DMF 裝入清潔且乾燥的四頸反應器（配備有機械攪拌器、氮氣入口、熱袋和回流冷凝器）中，並在 60℃ 至 65℃ 加熱至回流 20-30 min。將溫度降低至 25℃ 至 30℃，卸載回流的 DMF 並將反應器在氮氣和真空下乾燥。

【0112】在 25 ℃ 至 30℃ 將 4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3) (29.0 Kg)裝入到反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將 DMF (145.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物攪拌 5-10 分鐘，冷卻至 15℃ 至 20℃，然後使其靜置 20-30 分鐘。

【0113】在 15℃ 至 25℃ 將 44.95 Kg 碳酸銫裝入到反應器中。將反應混合物攪拌 5-10 分鐘。在 15℃ 至 25℃ 裝入 10.56 Kg 硫代乙酸。將反應混合物升溫至 45℃ 至 50℃ 並攪拌 24 小時。

【0114】將反應混合物冷卻至 25℃ 至 30℃。在 25℃ 至 30℃ 在真空下經由布氏漏斗過濾不需要的鹽，用乙酸乙酯 (145.0 L) 洗滌並在 25℃ 至 30℃ 在真空下完全吸乾。將濾液在 25℃ 至 30℃ 裝回到反應器中並冷卻至 15℃ 至 20℃。將純化水 (145.0 L) 在 15℃-25℃ 裝入到反應器中並將反應混合物攪拌 5-

10 分鐘。在 25℃ 至 30℃ 將乙酸乙酯 (145.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 15-20 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。

【0115】 將有機層 (OL-1) 及水層 (AL-1) 分離到不同的容器中。在 25℃ 至 30℃ 將 AL-1 裝入反應器中。在 25℃ 至 30℃ 裝入乙酸乙酯 (145.0 L)。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 15-20 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。

【0116】 將有機層 (OL-2) 及水層 (AL-2) 分離到不同的容器中。將 OL-1 及 OL-2 合併並在 25℃ 至 30℃ 裝入反應器中。

【0117】 在 25℃ 至 30℃ 將 10% $NaHCO_3$ 溶液 (藉由在 25℃ 至 30℃ 將碳酸氫鈉 (14.50 Kg) 添加到純化水 (145.0 L) 中並充分攪拌以混合來製備) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 15-20 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。

【0118】 將有機層 (OL-3) 及水層 (AL-3) 分離到不同的容器中。在 25℃ 至 30℃ 將 OL-3 裝入反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將 10% NaCl 溶液 (藉由在 25℃ 至 30℃ 將 NaCl (14.50 Kg) 添加到純化水 (145 L) 中並充分攪拌以混合來製備) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 15-20 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。

【0119】 將有機層 (OL-4) 及水層 (AL-4) 分離到不同的容器中。將 OL-4 用硫酸鈉 (14.50 Kg) 乾燥，經由布氏漏斗過濾並用乙酸乙酯 (29.0 L) 洗滌。將濾液在反應器中完全蒸餾直至在 45℃ 至 50℃ 在真空 (650mmHg) 下無滴落。釋放真空並將混合物冷卻至 25℃ 至 30℃。

【0120】 在 25℃ 至 30℃ 將乙酸 (377.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 5-10 分鐘。在 25℃ 至 30℃ 裝入純化水 (37.7 L)。將反

應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 5-10 分鐘，然後冷卻至 17℃ 至 25℃。在 18℃ 至 25℃，持續 1-2 小時逐份緩慢加入 N-氯琥珀醯亞胺 (33.64 Kg)。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌1小時。

【0121】將反應混合物冷卻至 15℃ 至 20℃。在 15℃ 至 20℃ 將純化水 (377.0 L) 加入到反應混合物中並將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 5-10 分鐘。在 25℃ 至 30℃ 將 DCM (145.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 10-15 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。將有機層 (OL-5) 及水層 (AL-5) 分離到不同的容器中。將 AL-5 裝入到反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將 DCM (145.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 10-15 分鐘，並使其靜置 20-30 分鐘。

【0122】將有機層 (OL-6) 及水層 (AL-6) 分離到不同的容器中。在 25℃ 至 30℃ 將 OL-5 及 OL-6 合併並裝入反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將純化水 (145.0 L) 裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 5-10 分鐘，並使其靜置 25-30 分鐘。

【0123】將有機層 (OL-7) 及水層 (AL-7) 分離到不同的容器中。將 OL-7 裝入到反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將 2% 碳酸氫鈉溶液 (藉由添加碳酸氫鈉 (8.70 Kg) 及純化水 (435.0 L) 並分成三個等體積的部分來製備) 中的部分一裝入到反應器中。將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 攪拌 5-10 分鐘，並使其靜置 25-30 分鐘。

【0124】將有機層 (OL-8) 及水層 (AL-8) 分離到不同的容器中。將 OL-8 裝入到反應器中。在 25℃ 至 30℃ 將以上 2% 碳酸氫鈉溶液中的部分二裝入到

反應器中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 5-10 分鐘，並使其靜置 25-30 分鐘。

【0125】 將有機層 (OL-9) 及水層 (AL-9) 分離到不同的容器中。將 OL-9 裝入到反應器中。在 25°C 至 30°C 將以上 2% 碳酸氫鈉溶液中的部分三裝入到 RBF 中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 5-10 分鐘，並使其靜置 25-30 分鐘。

【0126】 將有機層 (OL-10) 及水層 (AL-10) 分離到不同的容器中。將 OL-10 用硫酸鈉 (14.50 Kg) 乾燥，在 25°C 至 30°C 過濾並用 DCM (29.0 L) 洗滌。在 25°C 至 30°C 將濾液裝入到 RBF 中。

【0127】 將反應混合物冷卻至 -40°C 至 -30°C 並用氨氣吹掃 2-3 小時。將溫度升溫至 25°C 至 30°C 並在 25°C 至 30°C 攪拌 10-12 小時。

【0128】 在 25°C 至 30°C 在真空下過濾出不需要的鹽，用 DCM (14.50 L) 洗滌並完全吸乾。將濾液在 25°C 至 30°C 裝入清潔且乾燥的反應器中，並用硫酸鈉 (14.50 Kg) 乾燥。將混合物在 25°C 至 30°C 過濾，並用 DCM (14.50 L) 洗滌硫酸鈉。將混合物經由 0.2 微米濾筒裝入清潔且乾燥的反應器中，並在 35°C 至 40°C 在真空下蒸餾至 29-58 L。

【0129】 釋放真空並將反應混合物冷卻至 25°C 至 30°C。在 25°C 至 30°C 將乙酸乙酯 (58.0 L) 裝入到反應器中，並將混合物在 35°C 至 40°C 在真空下蒸餾至 29-58 L。釋放真空並將反應混合物冷卻至 25°C 至 30°C。將乙酸乙酯 (72.5 L) 在 25°C 至 30°C 裝入到反應器中並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 min。將己烷 (36.25 L) 在 25°C 至 30°C 裝入到反應器中，並將混合物在 25°C 至

30°C 攪拌 1-2 小時。在 25°C 至 30°C 在真空下過濾固體，用已烷 (58.0 L) 洗滌並完全吸乾。

【0130】 輸出：11.0 Kg

【0131】 產率：39.85%

【0132】 HPLC 純度：90.5%

【0133】 **純化**

【0134】 在 25°C 至 30°C 將濕材料(6) (53.95 Kg) 裝入清潔且乾燥的反應器中。25°C 至 30°C 裝入 DCM (580 L) 並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 5-10 分鐘。在 25°C 至 30°C 裝入甲醇 (25.0 L) 並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 5-10 分鐘。在 25°C 至 30°C 裝入中性氧化鋁 (174.0 Kg) 並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 1 小時。在 25°C 至 30°C 過濾中性氧化鋁。用 DCM (150.0 L) 洗滌鹽。在 25°C 至 30°C 將濾液裝入乾淨且乾燥的反應器中。在 25°C 至 30°C 裝入已烷 (1050 L) 並將混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 1-2 小時。在 25°C 至 30°C 在真空下過濾沉澱物，用已烷 (116.0 L) 洗滌並完全吸乾。將濕材料在 30°C 至 35°C 在真空下乾燥 6-8 小時，每 3 小時去結塊一次。

【0135】 **最終產物：1-(苄氧基羰基)-4-哌啶磺醯胺**

【0136】 白色 (固體粉末)

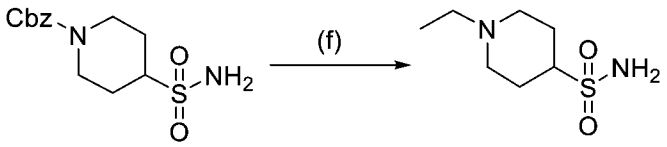
【0137】 輸出：41.60 Kg

【0138】 產率：41.80%

【0139】 HPLC 純度：96.1%

【0140】 ^{1}H NMR: (DMSO 400MHz): δ 1.41-1.51(m, 2H), δ 1.99-2.01(m, 2H), δ 2.50-286(m, 2H), δ 3.022-3.05(m, 1H) δ 4.08-4.11(m, 2H), δ 5.75(s, 2H) δ 6.78(s, 2H), δ 7.40-7.30(m, 5H)

【0141】 **反應方案 1 – 步驟 (f)**



(6) (A) (7)

【0142】 將 1-(苄氧基羰基)-4-哌啶磺醯胺 (6) (21.85 Kg) 裝入到容器中，然後用氮氣吹掃該容器。將乙腈 (不含丙腈) (109.8 Kg) 及純化水 (65.0 L) 裝入到容器中並將溫度調節至 15°C 至 25°C。將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氮氣吹掃三次，然後裝入氫氧化鈀/碳 (20 wt%；50% 水) (0.455 Kg)。將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氮氣吹掃三次。將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氫氣吹掃三次，並保持在氫氣氣氛 (約 1 巴絕對值) 下。將反應混合物攪拌直至完成。

【0143】 將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氮氣吹掃三次，然後在 15°C 至 25°C 裝入氫氧化鈀/碳 (20 wt%；50% 水) (2.265 Kg)。將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氮氣吹掃三次。將容器在 15°C 至 25°C 進行真空/氫氣吹掃三次，並保持在氫氣氣氛 (約 1 巴絕對值) 下。將反應混合物在 15°C 至 25°C 攪拌直至完成。

【0144】 將反應混合物在 15°C 至 25°C 攪拌直至完成。

【0145】 一旦藉由 GC 認為反應完成，就用氮氣吹掃容器，並在 15°C 至 25°C 經由 1 μm 過濾器過濾反應混合物以移除催化劑。在 15°C 至 25°C 用預混合的純化水及乙腈洗滌濾餅兩次。

【0146】向濾液中裝入脫色炭 (活性) (4.40 Kg) 並在 15°C 至 25°C 攪拌至少 60 分鐘 (目標 60 至 120 分鐘)。在 15°C 至 25°C 經由 1 μm 過濾器過濾混合物以移除炭。在 15°C 至 25°C 用預先混合的純化水及乙腈洗滌濾餅兩次。向濾液中裝入 SiliaMetS 硫醇 40-63 μm 60Å (4.515 Kg)，並在 15°C 至 25°C 攪拌至少 60 分鐘 (目標 60 至 120 分鐘)。在 15°C 至 25°C 經由 0.6μm 過濾器過濾混合物以移除 SiliaMetS 硫醇。在 15°C 至 25°C 用預混合的純化水及乙腈洗滌濾餅兩次。

【0147】將濾液裝入到容器中並調節至 50°C 至 60°C，在 50°C 至 60°C 在減壓下濃縮至約 110 L。在 50°C 至 60°C 裝入正丁醇 (89.8 Kg) 並將混合物在 50°C 至 60°C 在減壓下濃縮至約 110 L。在 50°C 至 60°C 裝入正丁醇 (86.9 Kg)，並將混合物在 50°C 至 60°C 在減壓下濃縮至約 110 L。在 50°C 至 60°C 裝入正丁醇 (88.4 Kg)，並將混合物在 50°C 至 60°C 在減壓下濃縮至約 90 L。

【0148】將溫度調節至 15°C 至 25°C 並在 15°C 至 25°C 裝入乙酸乙酯 (98.6 Kg)。歷經至少 60 分鐘 (目標 60 至 120 分鐘) 將反應混合物冷卻至 -2°C 至 +2°C。將混合物在 -2°C 至 2°C 攪拌至少 4 小時 (目標 4 至 6 小時)。在 -2°C 至 2°C 在 20 μm 濾布上過濾固體並在 -2°C 至 2°C 用乙酸乙酯 (38.1 Kg 和 39.9Kg) 洗滌兩次。

【0149】在高達 60°C 在氮氣流下乾燥固體，直至正丁醇含量 ≤0.5%w/w 且乙酸乙酯含量 ≤0.5%w/w (藉由 ^{1}H NMR 光譜測量)。使用 1H NMR 光譜測量和分析固體 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7) 的干重。

【0150】**最終產物：1-乙基-4-哌啶磺醯胺**

【0151】輸出：12.00 Kg

【0152】 產率：85%

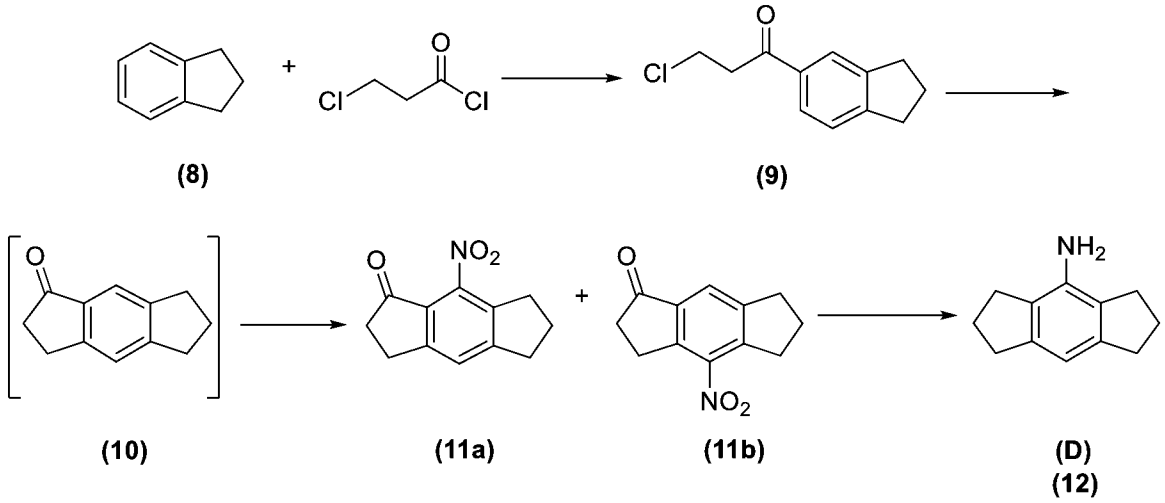
【0153】 GC 純度：99.7%

【0154】 NMR 純度：98.7%

【0155】 ^{1}H NMR: (DMSO) 0.95 (t), 1.55(dq), 1.80 (app t), 1.95 (app d), 2.30 (q), 2.75 (m), 2.90 (app d)

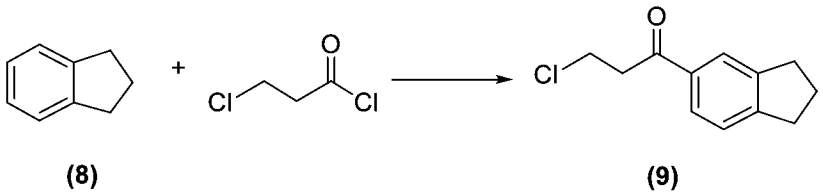
【0156】 **1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12)**

【0157】 根據反應方案 2 中所示的反應順序製備 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12)。



方案 2.1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12) 之合成

【0158】 **反應方案 2 - 步驟 (a)**



【0159】 在 25°C 至 30°C 在氮氣氣氛下，將 DCM (385 L) 及 $AlCl_3$ (99.86 Kg) 裝入反應器亦即清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。將反應混合物冷卻至 -10°C。

【0160】在 -10°C 至 -5°C 在氮氣氣氛下，緩慢添加 3-氯丙醯氯 (90.99 Kg)。將反應混合物在 10°C 在氮氣氣氛下維持 30 分鐘。接著在 -10°C 至 -5°C 在氮氣氣氛下將 2,3-二氫-*1H*-茚 (8) (77.00 Kg) 緩慢添加到反應混合物中。

【0161】將反應混合物在 10°C 至 15°C 維持 2 小時。

【0162】反應完成後，將反應混合物在 0°C 至 10°C 緩慢添加到 6 N 鹽酸溶液 (由水 (308 L) 及濃鹽酸 (308 L) 製備) 中。添加 DCM (231 L) 並將反應混合物溫度升至 30°C 至 35°C。將反應混合物在 30°C 至 35°C 攪拌 30 分鐘並使其在 30°C 至 35°C 靜置 30 分鐘。分離各層並將有機層 (OL-1) 放在一邊。在 25°C 至 30°C 將 DCM (231 L) 裝入到水層中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘並使其在 25°C 至 30°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-1) 及有機層 (OL-2))並將 AL-1 放在一邊。在 25°C 至 30°C 合併 OL-1 及 OL-2。將去礦物質水 (385 L) 添加到合併的有機層中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘，並使其在 25°C 至 30°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-2) 及有機層 (OL-3)) 並將 AL-2 放在一邊。

【0163】在 25°C 至 30°C 將 10% 飽和碳酸氫鈉溶液 (由去礦物質水 (385 L) 及碳酸氫鈉 (38.5 Kg) 製備) 裝入到 OL-3 中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘並使其在 25°C 至 30°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-3) 及有機層 (OL-4))並將 AL-3 放在一邊。將 OL-4 經無水 Na_2SO_4 (38.5 Kg) 乾燥並將無水 Na_2SO_4 在 25°C 至 30°C 用 DCM (150 L) 洗滌。

【0164】在低於 35°C 至 40°C 在真空下蒸餾溶劑直至剩餘 5%。

【0165】在 35°C 至 40°C 將正己烷 (308 L) 裝入到反應混合物中並在 35°C 至 40°C 將溶劑完全蒸餾直至不形成冷凝液滴。在 35°C 至 40°C 將正-己烷 (150

L) 裝入到反應混合物中並將反應混合物冷卻至 5℃ 至 10℃ 並在 5℃ 至 10℃ 保持 30 分鐘。

【0166】 過濾固體產物，用冷己烷 (77 L) 洗滌，並在 40℃ 至 45℃ 在熱風烘箱中乾燥 6 小時，得到產物。

【0167】 **最終產物：3-氯-1-(2,3-二氫-*1H*-茚-5-基)丙-1-酮 (9)**

【0168】 輸出：120.5 Kg

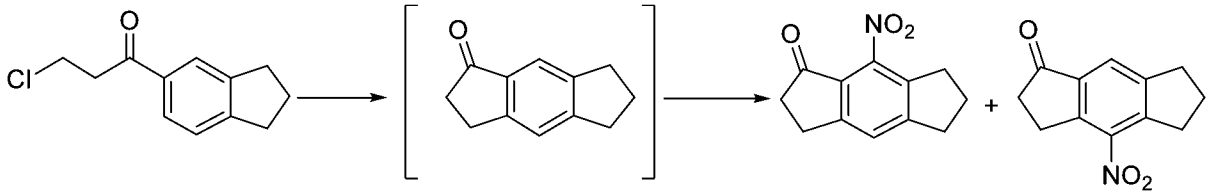
【0169】 產率：88.63%

【0170】 HPLC 純度：99.3%

【0171】 水分含量：0.09%

【0172】 ^{1}H NMR: (500 MHz, CDCl3): δ 7.81 (S, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.31(d, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.97 (t, 4H), 2.15 (q, 2H)

【0173】 **反應方案 2 – 步驟 (b) 及步驟 (c)**



(9) **(10)** **(11a)** **(11b)**

【0174】 在 25℃ 至 30℃ 將硫酸 (300.0 L) 裝入 2.0 KL 清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。在 25℃ 至 30℃ 逐批裝入 3-氯-1-(2,3-二氫-*1H*-茚-5-基)丙-1-酮 (9) (60.0 Kg) 並將反應混合物在 25℃ 至 30℃ 保持 30 分鐘。將反應混合物緩慢加熱至 65℃ 至 70℃ 並在 65℃ 至 70℃ 保持 24 小時。HPLC 證實不存在 3-氯-1-(2,3-二氫-*1H*-茚-5-基)丙-1-酮 (9) (限值：≤ 1.0%)。

【0175】接著將反應混合物冷卻至 0°C 至 5°C。在 0°C 至 5°C 緩慢添加硝化混合物 *1 並將反應混合物在 0°C 至 5°C 保持 1 小時。在 0°C 至 5°C 保持反應混合物。

【0176】在 25°C 至 30°C 將去礦物質水 (900.0 L) 裝入 2.0 KL 清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。將水冷卻至 0°C 至 5°C。在 0°C 至 5°C 將反應混合物緩慢添加到反應器中。添加甲苯 (480.0 L) 並將溫度升至 30°C 至 35°C。將反應混合物在 30°C 至 35°C 保持 30 分鐘，並使其在 30°C 至 35°C 靜置 30 分鐘。經由 Celite® 床 (用 Celite® (6.0 Kg) 及甲苯 (30.0 L) 製備) 過濾反應混合物。將 Celite® 床用甲苯 (60.0 L) 洗滌。過濾固體並吸乾 30 min。

【0177】將反應混合物裝入到 2.0 KL 清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。在 30°C 至 35°C 使反應混合物靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-1) 及有機層 (OL-1))並將 OL-1 放在一邊。將甲苯 (60.0 L) 裝入到 AL-1 中。將反應混合物在 35°C 至 40°C 攪拌 30 分鐘，並使其在 35°C 至 40°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-2) 及有機層 (OL-2))並將 OL-2 放在一邊。OL-1 及 OL-2 合併形成 OL-3。

【0178】在 30°C 至 35°C 將 5% 飽和碳酸氫鈉溶液 (由去礦物質水 (300.0 L) 及碳酸氫鈉 (15.0 Kg) 製備) 緩慢裝入到 OL-3 中。將反應混合物在 35°C 至 40°C 攪拌 30 分鐘並使其在 35°C 至 40°C 靜置 30 分鐘。經由 Celite® 床 (用 Celite® (6.0 Kg) 及去礦物質水 (60.0 L) 製備) 過濾反應混合物。將 Celite® 床用甲苯 (60.0 L) 洗滌。

【0179】將反應混合物裝入到 3.0 KL 清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。在 30°C 至 35°C 使反應混合物靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-3) 及有機層 (OL-4))並將 OL-4 放在一邊。

【0180】將甲苯 (60.0 L) 裝入到 AL-3 中。分離各層 (水層 (AL-4) 及有機層 (OL-5))並將 OL-5 放在一邊。OL-4 及 OL-5 合併形成 OL-6。在 25°C 至 30°C 裝入鹽水溶液 (由去礦物質水 (300.0 L) 及氯化鈉 (12.0 Kg) 製備)。將反應混合物在 30°C 至 35°C 攪拌 30 分鐘並使其在 30°C 至 35°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-5) 及有機層 (OL-7))並將 OL-7 放在一邊。將 OL-7 經無水 Na_2SO_4 (9.0 Kg) 乾燥，並將無水 Na_2SO_4 在 25°C 至 30°C 用甲苯 (30.0 L) 洗滌。在低於 40°C 至 45°C 在真空下蒸餾溶劑直至剩餘 5%。在 40°C 至 45°C 將甲醇 (60.0 L) 裝入到反應混合物中，並直至 60 L 的反應物質。

【0181】在 40°C 至 45°C 將甲醇 (120.0 L) 裝入到反應混合物中並將反應混合物冷卻至 5°C 至 10°C 並在 5°C 至 10°C 保持 30 分鐘。過濾固體產物，用冷甲醇 (30.0 L) 洗滌，並在 40°C 至 45°C 在熱風烘箱中乾燥 6 小時，得到產物。

【0182】*1：為製備硝化混合物，在 25°C 至 30°C 將硫酸 (27.0 L) 裝入 160 L 清潔且乾燥的搪玻璃反應器中。將反應混合物冷卻至 0°C 至 5°C。在 0°C 至 5°C 緩慢添加硝酸 (27.0 L) 並將反應混合物在 0°C 至 5°C 保持 30 分鐘，得到硝化混合物。

【0183】最終產物：8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-1-酮 (11a) 及 4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-1-酮 (11b)

【0184】合併輸出 (11a+11b)：38.87 Kg

【0185】 合併產率 (11a+11b)：62.24%

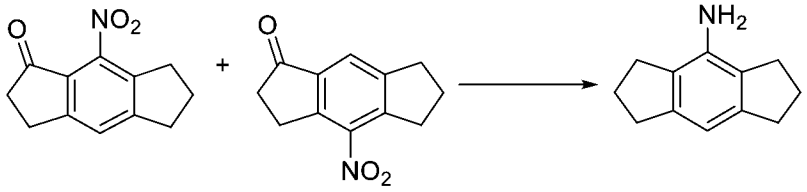
【0186】 重量比 (11a:11b)：9:1

【0187】 HPLC 純度：95.9%

【0188】 水分含量：0.19%

【0189】 ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$):δ7.44(S, 1H), 2.21(m, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.02 (m, 4H), 3.13 (t, 2H)

【0190】 **反應方案 2 – 步驟 (d)**



(11a) (11b) (D) (12)

【0191】 在 25°C 至 30°C 將 8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-1-酮 (11a) 及 4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-1-酮 (11b) 的混合物 (9:1 比例；27.0 Kg) 裝入 600 L 清潔且乾燥的壓力反應器中。

【0192】 在 25°C 至 30°C 裝入甲醇 (270 L)。在 25°C 至 30°C 緩慢裝入甲磺酸 (14.3 Kg) 並將反應混合物保持 30 分鐘。添加 15% $Pd(OH)_2$ 漿料 (60% 濕度)[*2]。

【0193】 將反應混合物在真空下脫氣並充滿氬氣氣氛 (0.5 Kg) 三次。將反應混合物在真空下脫氣並充滿氫氣氣氛 (0.5 Kg) 三次。接著將反應混合物在室溫在氫氣氣壓 (100 Psi) 下攪拌 32 小時。

【0194】 反應完成後，將反應混合物冷卻至 25°C 至 30°C。將反應混合物在真空下脫氣並充滿氮氣氣氛 (0.5 Kg) 三次。

【0195】將反應混合物經由大分子過濾器 (candy filter) 過濾以移除 $Pd(OH)_2$，隨後藉由微型過濾器過濾並用甲醇 (54 L) 洗滌床。在低於 45°C 至 50°C 在真空下蒸餾出溶劑的 95%。將去礦物質水 (135 L) 在 25°C 至 30°C 裝入反應混合物中並保持 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 5°C-10°C。用 2 N NaOH 水溶液 (由 NaOH (6.48 Kg) 及去礦物質水 (81 L) 製備) 將 pH 調節至約 9-10 並將反應混合物攪拌 30 分鐘。接著將甲苯 (135 L) 裝入到反應混合物中並將反應混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物再攪拌 30 分鐘，同時使溫度升至 25°C 至 30°C。使反應混合物靜置 30 分鐘，同時將溫度保持在 25°C 至 30°C。

【0196】經由 Celite® 床 (用 Celite® (5.4 Kg) 及甲苯 (13.5 L) 製備) 過濾反應混合物。將 Celite® 床用甲苯 (54 L) 洗滌。

【0197】分離各層 (水層 (AL-1) 及有機層 (OL-1))並將 OL-1 放在一邊。在 25°C 至 30°C 將甲苯 (54 L) 添加到 AL-1 中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘並使其在 25°C 至 30°C 靜置 30 分鐘。分離各層 (水層 (AL-2) 及有機層 (OL-2))並將 AL-2 放在一邊。在 25°C 至 30°C 將甲苯 (54 L) 添加到 AL-1 中。在 25°C 至 30°C 將鹽水溶液 (用去礦物質水 (135 L) 及氯化鈉 (54 Kg) 製備) 裝入到合併的有機層 (OL-1 及 OL-2) 中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘並使其在 25°C 至 30°C 靜置 30 分鐘。

【0198】分離各層 (水層 (AL-3) 及有機層 (OL-3))並將 AL-3 放在一邊。向 OL-3 中添加炭 (1.3 Kg) 並將溫度升至 35°C-40°C 並在 35°C-40°C 保持 30 分鐘。在 35°C 至 40°C 經由 Celite® 床 (用 Celite® (5.4 Kg) 及甲苯 (54 L) 製備) 過濾反應混合物。將 Celite® 床用甲苯 (54 L) 洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 (13.5 Kg) 乾燥。用甲苯 (27 L) 洗滌 Na_2SO_4。

【0199】 在低於 35°C 至 40°C 在真空下蒸餾溶劑直至剩餘 5%。將甲醇 (40.5 L) 在 35°C 至 40°C 裝入到反應混合物中，並蒸餾直至剩餘 5%。在 35°C 至 40°C 將甲醇 (97.2 L) 及水 (10.8 L) 裝入到反應混合物中。將反應混合物加熱至 50°C 至 55°C，在 50°C 至 55°C 攪拌 1 小時，緩慢冷卻至 0°C 至 5°C 並在 0°C 至 5°C 保持 30 分鐘。

【0200】 過濾固體產物，並用冷甲醇 (13.5 L) 洗滌，並在 40°C 至 45°C 在熱風烘箱中乾燥 6 小時，得到產物。

【0201】 *2：為製備 15% $Pd(OH)_2$ 漿料，將 20% $Pd(OH)_2$/碳 (60% 濕度；4.05 Kg) 添加到甲醇 (27 L) 中。

【0202】 **最終產物：1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12)**

【0203】 輸出：11.3 Kg

【0204】 產率：41.85%

【0205】 HPLC 純度：98.1%

【0206】 水分含量：0.10

【0207】 ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.38 (S, 1H), 4.45 (S, 2H), 2.75 (t, 4H), 2.58 (t, 4H), 1.98 (t, 4H)。

【0208】 **1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12) 的純化 (A)**

【0209】 將 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12) (54.5 Kg) 在 25°C 至 30°C 裝入 250 L 清潔且乾燥的反應器中。在 25°C 至 30°C 裝入甲苯 (27.2 L) 並將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘。在 25°C 至 30°C 將甲醇 (163 L) 裝入到反應混合物中。將反應混合物在 25°C 至 30°C 攪拌 30 分鐘，冷卻至 -

5°C 至 0°C，並在 -5°C 至 0°C 攪拌 30 分鐘。過濾固體產物，用冷甲醇 (54.5 L) 洗滌，並在 40°C 至 45°C 乾燥 6 小時。

【0210】 **最終產物：1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12)**

【0211】 輸出：40.5 Kg

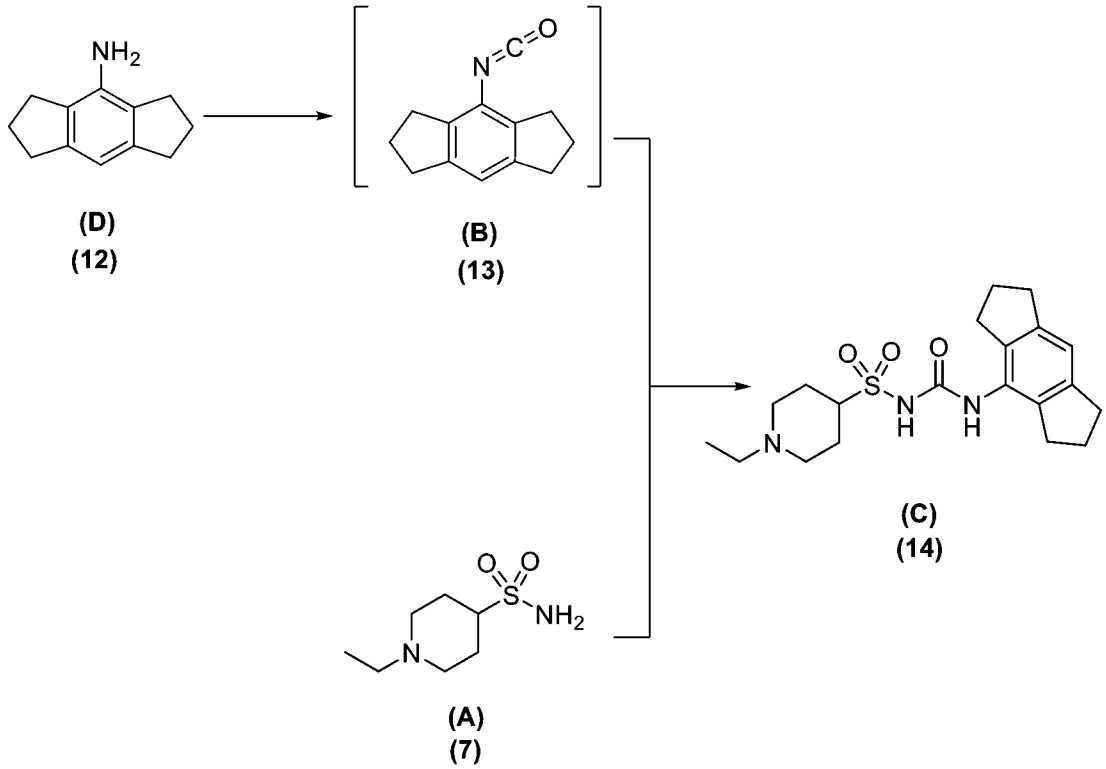
【0212】 產率：74.31%

【0213】 HPLC 純度：99.5%

【0214】 水分含量：0.3%

【0215】 ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.33 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.57 (t, 4H), 1.98 (t, 4H)。

【0216】 **1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (鉀鹽) (14)**



反應方案 3。(14) 之合成

【0217】 **以分批模式製備之 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺-異氰酸酯 (13)：**

【0218】 將 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (**12**) (1.00 g，1.00 當量) 在 50 mL 反應器中在 10°C-20°C 溶解於甲苯 (9.60 g) 中。經 3 分鐘添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (2.25 g，3.00 當量) 隨後添加 20wt% 光氣溶液 (4.28 g，1.50 當量)，並將形成的懸浮液在 10°C-20°C 進一步攪拌 30 分鐘。用飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (5.0 mL) 及水 (5.0 mL) 洗滌反應混合物。分離各層，得到於甲苯中之 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺-異氰酸酯 (OL-1，約 20 mL，含有 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12) (5.77 mmol)。將獲得的溶液 OL-1 用於下一步驟 (二環戊二烯并苯胺-異氰酸酯 (12) 與 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7) 的偶合)，產生約 80% 總產率之 (14)。

【0219】 **以流動模式製備之 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺-異氰酸酯 (13)：**

【0220】 饋料溶液製備：

【0221】 **饋料溶液 A：**將 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (**12**) (43.31 g) 溶解於甲苯 (206.69 g) 中，得到 0.90 M 溶液。

【0222】 **饋料溶液 B：**將碳酸鉀 (103.5 g) 溶解於水 (950 g) 中，得到 0.75 M 溶液。

【0223】 將饋料 A (0.70 mL/min，1.10 當量)、20% w/w 光氣溶液甲苯 (0.45 mL/min，1.50 當量) 及饋料 B 溶液 (2.35 mL/min，3.10 當量) 在 0°C 至 10°C (內部溫度) 同時給入反應器 1 (約 25 mL) 中。在反應器 1 中的停留時間為 5-10 分鐘。將來自反應器 1 的雙相溶液連續泵出並連續分離各層，得到具有

1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺異氰酸酯 (**13**) 的有機層 (OL-1) 及引導至廢料的水層 (AL-1)。在穩定狀態下經 81 分鐘收集有機層 OL-1，得到約 90 mL 之1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (12) (51 mmol)。將獲得之溶液 OL-1 用於下一步驟。

【0224】 **二環戊二烯并苯胺-異氰酸酯 (12) 與 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (7) 的偶合：**

【0225】 將 1-乙基-4-哌啶磺醯胺 (**7**) (8.88 g，46 mmol，1.0 當量) 裝入到容器中。將四氫呋喃 (62.52 g) 裝入到容器中並將混合物調節至 20°C 至 25°C。將混合物在 20°C 至 25°C 攪拌至少 20 分鐘直至團塊消失並形成均勻懸浮液。經 90 至 120 分鐘將三級丁醇鉀 (1.05 M，43.98 mL，46 mmol) 裝入到容器中，同時將溫度保持在 20°C 至 25°C，並將混合物在 20°C 至 25°C攪拌 2 至 4 小時，得到濃稠的白色懸浮液。

【0226】 將以分批模式或流動模式製備之含有 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺-異氰酸酯 (**13**) 的有機層 OL-1 (51 mmol 之 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺 (**12**)，約 90 mL) 藉由保持 20°C-25°C 經 2 小時添加到所形成的於甲苯中的白色懸浮液中。反應混合物迅速變成可充分攪拌的懸浮液，並且在添加結束時變成略微渾濁的棕色溶液。將反應混合物在 20°C 至 25°C 再攪拌 1-2 h 藉由 KF 分析水含量，並藉由 LC/MS 或 HPLC 分析確認 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺的轉化率 (通常 > 95%)。視情況經由矽藻土層 (G3 過濾器) 進行澄清過濾。在 25°C 至 40°C 經 2 小時將水 (4.44 g，0.5 V) 逐滴添加到反應混合物中。固體在約 0.5-1 wt% 水含量時開始結晶。在給料結束時形成懸浮液。

經 1 h 將反應混合物冷卻至 0℃ 至 5℃ (IT)，並在 0℃ 至 5℃ 進一步攪拌 16 h。經由 G3 過濾器過濾固體並用甲苯/THF (按體積計 1/1，44.4 mL) 混合物洗滌。

【0227】 經 12 h 在高達 50℃、10-20 毫巴下在氮氣流下乾燥固體。使用 ^{1}H NMR 光譜及 HPLC 測量、鑑定及分析粗固體的干重。

【0228】 **最終產物：1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (鉀鹽) (14)**

【0229】 輸出：約 16.0 g

【0230】 產率：約 80%

【0231】 NMR 純度：>97%

【0232】 HPLC 純度：>99%

【0233】 **1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (鉀鹽) (14) 之再結晶**

【0234】 將粗 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (鉀鹽) (14) (15.00 g) 裝入到反應容器中。向容器中裝入甲醇 (33.55 g)，隨後裝入乙腈 (33.55 g)，並根據需要將溫度調節至 15℃ 至 25℃，同時攪拌 10 至 20 分鐘 (直至形成不存在固體塊的均勻混濁溶液)。在 15℃ 至 25℃ 經由 1 μm 過濾器過濾溶液。在 15℃ 至 25℃ 用甲醇/乙腈混合物 (7.59 g) 洗滌過濾器，並進一步添加乙腈 (64.0 g)，隨後添加 (14) 於乙腈 (約 1 g) 中的晶種 (0.138 g)。形成懸浮液。

【0235】 在 25℃ 至 35℃ 將溶液濃縮至約 122 mL。將乙腈 (54.32 g) 裝入到混合物中並將溶液在 25℃ 至 35℃ 濃縮至約 122 L。將乙腈 (52.53 g) 裝入到混合物中，並將混合物在 ≤35℃ 濃縮至約 122 mL。分析混合物的殘留甲醇含

量。通過標準 ≤0.3% w/w 甲醇。將乙腈 (53.45 g) 裝入到容器中並將溫度調節至 15°C 至 25°C。將漿料在 15°C 至 25°C 老化至少 1 小時 (目標 1 至 2 小時)，然後在 15°C 至 25°C 經 20 μm 濾布過濾。將濾餅在 15°C 至 25°C 用乙腈 (43.39 g) 洗滌兩次。在高達 50°C 在氮氣流下乾燥固體，產生 13.75 g (92%) 之白色固體。

【0236】 **最終產物：1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)-胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺 (鉀鹽) (14)**

【0237】 輸出：13.75 g

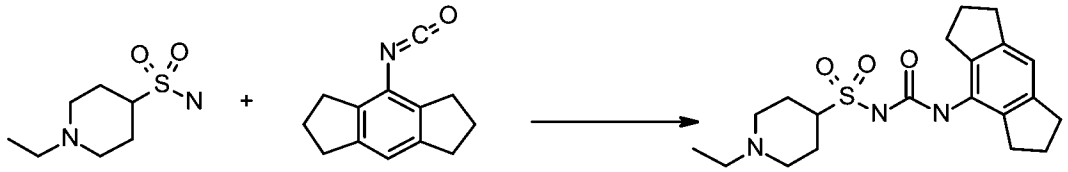
【0238】 產率：92%

【0239】 HPLC 純度：99.7%

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備化合物 (C) 或其鹽之方法，其包含在溶劑及鹼的存在下使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸以獲得化合物 (C) 或其鹽之步驟



(A) (B) (C)

。

【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該溶劑係選自甲苯、苯甲醚、環戊基甲醚、乙苯、乙酸異丙酯、乙酸異丁酯、2-甲基四氫呋喃、水、三級丁醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲苯、四氫呋喃、二甲基亞碸、乙腈、三級丁基甲醚、N-甲基吡咯啶、N-乙基吡咯啶酮、庚烷、環己烷、丙酮或其任何組合。

【請求項3】

如請求項 1 或 2 之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該溶劑為甲苯或甲苯與水、三級丁醇、四氫呋喃、二甲基亞碸或乙腈的組合。

【請求項4】

如請求項1 或 2之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該溶劑為甲苯及四氫呋喃。

【請求項5】

如請求項1 或 2之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該鹼係選自三級丁醇鉀 (potassium tert-butoxide)、氫氧化鉀或任何其他鹼

性鉀鹽。

【請求項6】

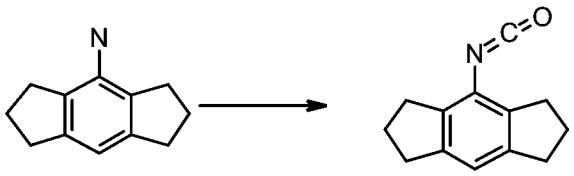
如請求項1 或 2之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該鹼係選自三級丁醇鉀或氫氧化鉀。

【請求項7】

如請求項1 或 2之方法，其中用於使化合物 (A) 與化合物 (B) 接觸的該鹼為三級丁醇鉀。

【請求項8】

如請求項1之方法，其中化合物 (B)係藉由在鹼及溶劑的存在下，使用化合物 (D) 與光氣、三光氣、羰基二咪唑或二碳酸二-三級丁酯 (di-tert-butyl dicarbonate) 之反應混合物，將化合物 (D) 轉化成化合物 (B) 而製得



(D)　　(B)

。

【請求項9】

如請求項 8 之方法，其中

該溶劑係選自甲苯、苯甲醚、環戊基甲醚、乙苯、乙酸異丙酯、乙酸異丁酯、2-甲基四氫呋喃、水、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲苯、四氫呋喃或二甲基亞碸、乙腈、三級丁基甲醚、二乙醚、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、N-甲基吡咯啶、N-乙基吡咯烷酮、庚烷、環己烷或其任何組合；且

該鹼為三級胺或無機鹼。

【請求項10】

如請求項 8 或請求項 9 之方法，其中

該溶劑係選自甲苯或甲苯與水、乙腈或四氫呋喃的組合；且

該鹼係選自 N,N-二異丙基乙胺、三甲胺、三丁胺、碳酸鉀、氫氧化鉀或碳酸鈉。

【請求項11】

如請求項8或9之方法，其中該溶劑為甲苯及/或水，且該鹼為 N,N-二異丙基乙胺、三甲胺或碳酸鉀。

【請求項12】

如請求項8或9之方法，其中該溶劑為甲苯且該鹼為 N,N-二異丙基乙胺或碳酸鉀。

【請求項13】

如請求項8或9之方法，其中使用水溶液洗滌該反應混合物以在有機溶劑中產生化合物 (B)。

【請求項14】

如請求項 8或9之方法，其中化合物 (B) 係藉由分批法或連續方式製備。

【請求項15】

如請求項 8或9之方法，其中該方法係以連續方式進行。

【請求項16】

如請求項1或2之方法，其中使用反溶劑分離化合物 (C)。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該反溶劑係選自乙腈、任何醇或水。

【請求項18】

如請求項1或2之方法，其中使用洗滌溶劑分離化合物 (C)。

【請求項19】

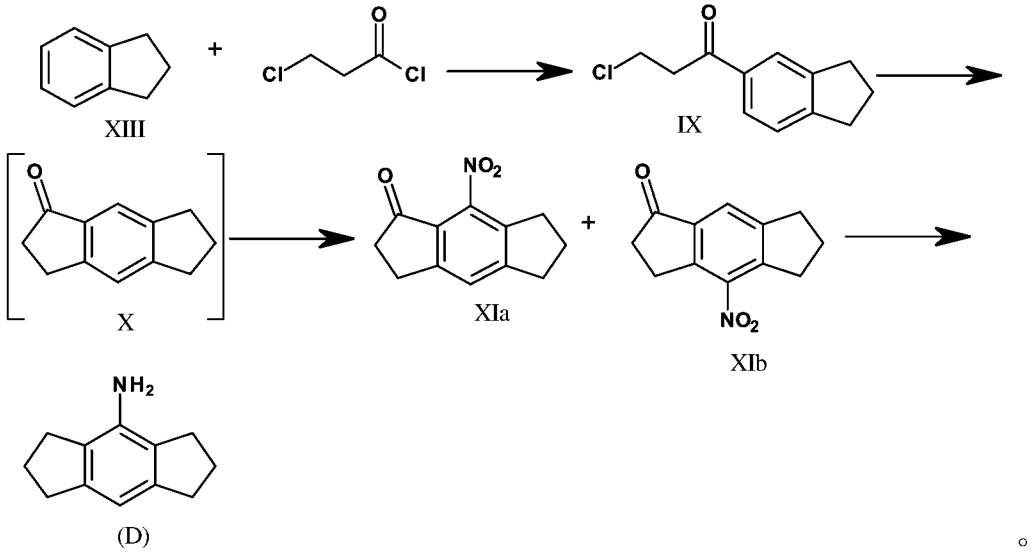
如請求項18之方法，其中該洗滌溶劑係選自四氫呋喃、甲苯、二甲基亞碸或乙腈。

【請求項20】

如請求項8之方法，其中獲得化合物 (B) 及化合物 (C) 的該方法係經疊嵌 (telescoped)。

【請求項21】

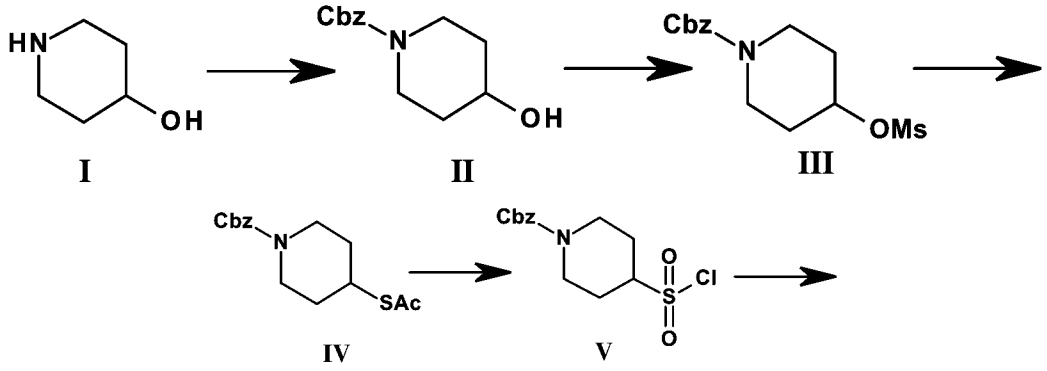
如請求項8或9之方法，其中化合物 (D) 係經由下列步驟製備：

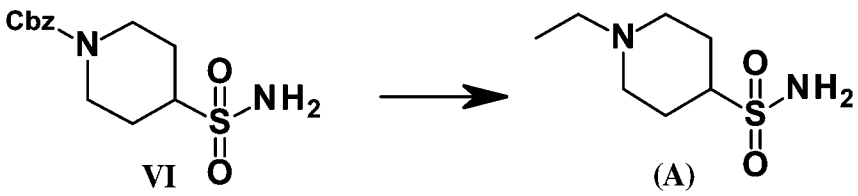


。

【請求項22】

如請求項 1、2、8、9及20中任一項之方法，其中化合物 (A) 係經由下列步驟製備：





其中 Cbz 為羧基苄基/苄氧基羰基，OMs 為甲烷磺酸根，且 SAc 為乙醯基硫基 (acetylthio)。