I884151

(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 I884151 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：109118999 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl.： ***C07D487/04 (2006.01)***

(30)優先權：2019/06/06 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/090358

(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：菲西路克 丹尼爾 文森 FISHLOCK, DANIEL VINCENT (CH)；劉建樹 LIU, JIANSHU (CN)；史伯爾 保羅 SPURR, PAUL (CH)；威茲席克 喬治 WUITSCHIK, GEORG (DE)；許芝祥 XU, ZHIXIANG (CN)；張福貴 ZHANG, FUGUI (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 108718527A

審查人員：謝敏哲

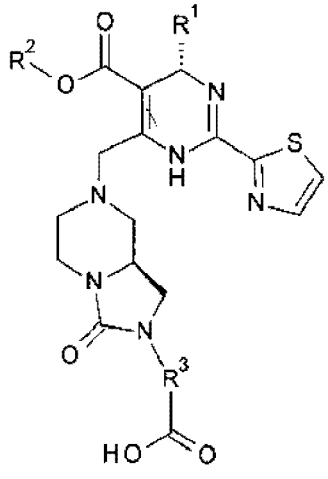
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 69 頁

(54)名稱

製備 4-苯基-5-烷氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡咯-2-基]-羧酸之替代方法

(57)摘要

本發明係關於用於合成式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物之替代方法，

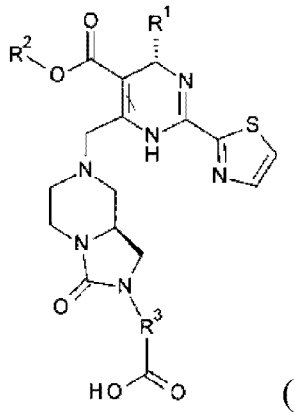


(I)

，

R^1 係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基之取代基取代；R^2 係 C_{1-6} 烷基；R^3 係-C_xH_{2x}-；x 係 1、2、3、4、5、6 或 7，其可用於預防及治療患者之與 B 型肝炎感染有關之病毒性疾病或由 B 型肝炎感染引起之疾病。

The present invention relates to an alternative process for synthesizing a compound of formula (I),

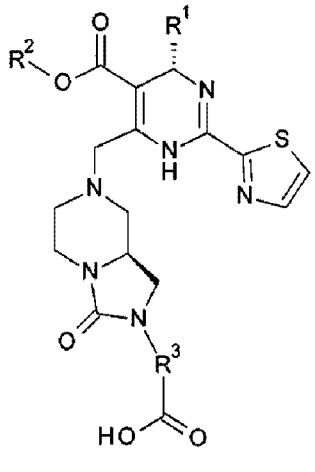


(I)

,

$R^1$is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one, two or three substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl; $R^2$is C_{1-6}alkyl; $R^3$is $-C_xH_{2x}-$; x is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7; or pharmaceutically acceptable salt or diastereomer thereof, which is useful for prophylaxis and treatment of a viral disease in a patient relating to hepatitis B infection or a disease caused by hepatitis B infection.

特徵化學式：



(I)

I884151

【發明摘要】

【中文發明名稱】

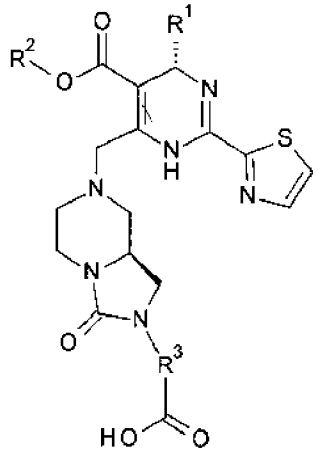
製備4-苯基-5-烷氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡咑-2-基]-羧酸之替代方法

【英文發明名稱】

ALTERNATIVE PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-PHENYL-5-ALKOXYCARBONYL-2-THIAZOL-2-YL-1,4-DIHYDROPYRIMIDIN-6-YL]METHYL]-3-OXO-5,6,8,8A-TETRAHYDRO-1H-IMIDAZO[1,5-A]PYRAZIN-2-YL]-CARBOXYLIC ACID

【中文】

本發明係關於用於合成式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物之替代方法，

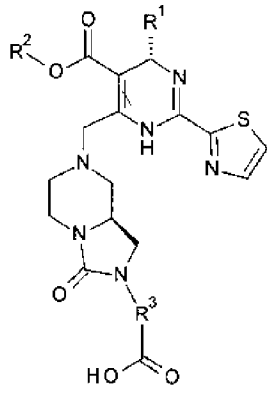


(I)，

R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7，其可用於預防及治療患者之與B型肝炎感染有關之病毒性疾病或由B型肝炎感染引起之疾病。

【英文】

The present invention relates to an alternative process for synthesizing a compound of formula (I),



(I),

R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one, two or three substituents independently selected from halogen and $C_{1\text{-}6}$alkyl; R^2 is $C_{1\text{-}6}$alkyl; R^3 is $-C_xH_{2x}-$; x is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7; or pharmaceutically acceptable salt or diastereomer thereof, which is useful for prophylaxis and treatment of a viral disease in a patient relating to hepatitis B infection or a disease caused by hepatitis B infection.

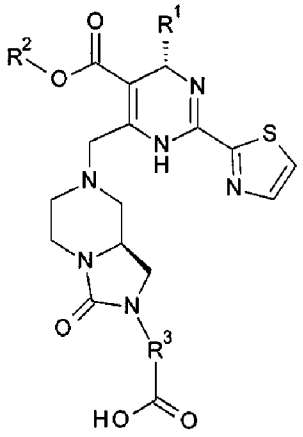
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備4-苯基-5-烷氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啡-2-基]-羧酸之替代方法

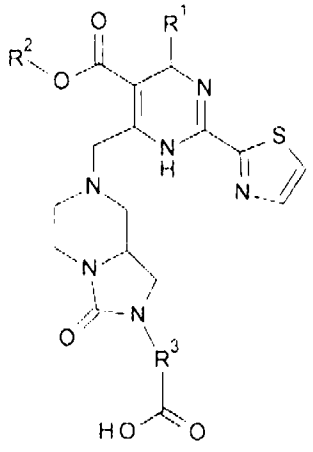
【英文發明名稱】

ALTERNATIVE PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-PHENYL-5-ALKOXYCARBONYL-2-THIAZOL-2-YL-1,4-DIHYDROPYRIMIDIN-6-YL]METHYL]-3-OXO-5,6,8,8A-TETRAHYDRO-1H-IMIDAZO[1,5-A]PYRAZIN-2-YL]-CARBOXYLIC ACID

【技術領域】

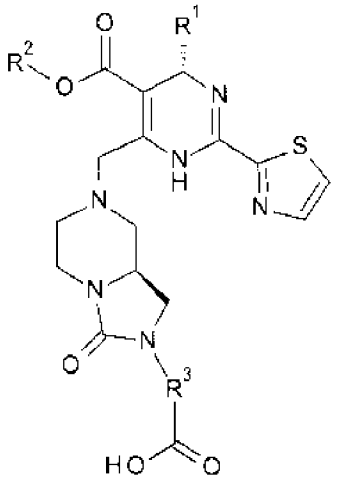
【0001】

本發明係關於製備以下之替代方法：式(Ia)化合物



(Ia)，

特定而言式(I)化合物



(I)，

其中

R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；

R^2係C_{1-6}烷基；

R^3係-C_xH_{2x}-；

x係1、2、3、4、5、6或7；

或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物，其可用於預防及治療患者之與B型肝炎感染有關之病毒性疾病或由B型肝炎感染引起之疾病。

【先前技術】

【0002】 專利WO 2015/132276中揭示用於合成式(I)化合物之方法。然而，該合成方法由於多種原因並不適合於商業製程，該等原因尤其包括(i)總體產率低、(ii)起始材料昂貴、(iii)手性中間體及最終產物之立體化學分離及純化麻煩及(iv)斯文(Swern)氧化步驟缺少強勁性。

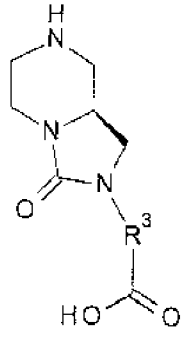
【0003】 WO 2017/140750中揭示更有效之合成方法，其亦可在技術規模上應用且容許更高之產物產率及立體化學純度。

【發明內容】

【0004】 本發明現揭示適於在工業規模上製備式(Ia)化合物且特定

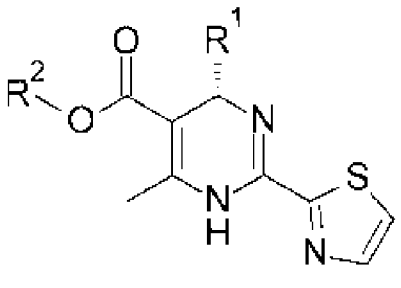
而言式(I)化合物之進一步改進的合成方法，與先前所闡述之製程相比，其總體製程之步驟數量進一步減少、實質上降低廢棄物產生且因此在總體成本方面更有利。

【0005】 本發明之第一態樣係關於製備式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之新穎方法，


(X)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7。

【0006】 本發明之第二態樣係關於製備式(XVIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之新穎方法，

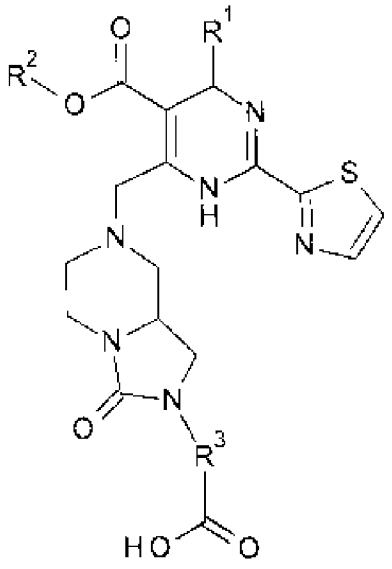

(XVIII)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基。

【0007】 式(X)及(XIX)之化合物係如本文所闡述的式(I)之醫藥活性化合物之合成及製造中之關鍵中間體。

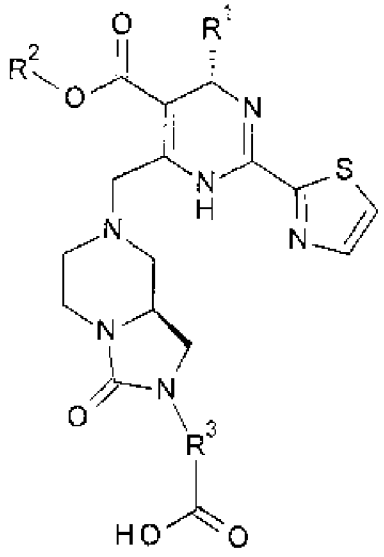
【0008】

本發明之第三態樣係關於製備以下之新穎方法：式(Ia)化合物



(Ia)，

且特定而言式(I)化合物，



(I)，

其中

R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；

R^2係C_{1-6}烷基；

R^3係-C_xH_{2x}-；

x係1、2、3、4、5、6或7；

或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物。

【實施方式】

【0009】

定義

如本文所使用，術語「C_{1-6}烷基」表示含有1至6個、特定而言1至5個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類。特定而言，「C_{1-6}烷基」係甲基或乙基。

【0010】 術語「鹵素」表示氟、氯、溴或碘，特定而言氟或氯。

【0011】 術語「非鏡像異構物」表示具有兩個或更多個手性中心且分子並非彼此之鏡像之立體異構物。

【0012】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留式I化合物之生物有效性及性質且係自適宜無毒有機或無機酸或有機或無機鹼形成之習用酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽包括例如源自諸如以下等無機酸之彼等：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磺胺酸、磷酸及硝酸；及源自諸如以下等有機酸之彼等：對甲苯磺酸、柳酸、甲烷磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、富馬酸及諸如此類。鹼加成鹽包括源自銨、鉀、鈉及四級氫氧化銨(例如四甲基氫氧化銨)之彼等。將醫藥化合物化學修飾成鹽係醫藥化學家所熟知之獲得化合物之經改良物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解性之技術。其闡述於例如Bastin R.J.等人，Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435；或Ansel, H.等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第6版(1995)，第196頁及第1456-1457頁中。

【0013】

縮寫

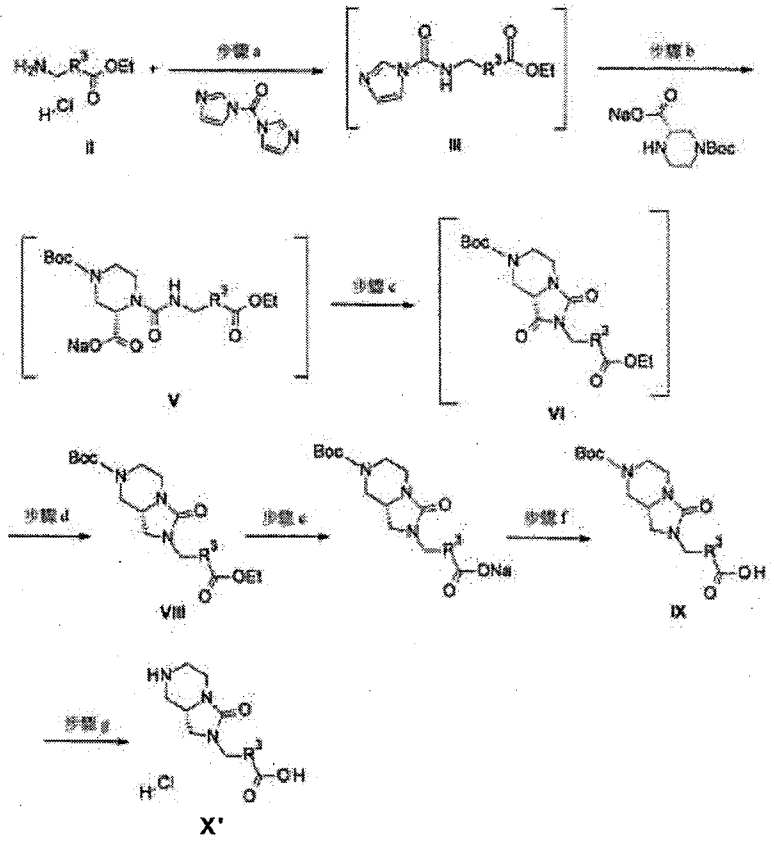
ACN	乙腈
API	活性醫藥成分
Boc	第三丁氧基羰基
(R)-BNP酸	(R)-磷酸氫(-)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯
CPME	環戊基甲醚
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
eq	當量
GABA	γ-胺基丁酸
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
EtOAc或EA	乙酸乙酯
MEK	2-丁酮
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
MIBK	甲基異丁基酮
MSA	甲磺酸
MTBE	甲基第三丁基醚
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NMM	N-甲基嗎啉
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

THF	四氫呋喃
TMP	2,2,6,6-四甲基六氫吡啶
v/v	體積比
V65	2,2'-偶氮雙-(2,4-二甲基戊腈)
wt%	重量%

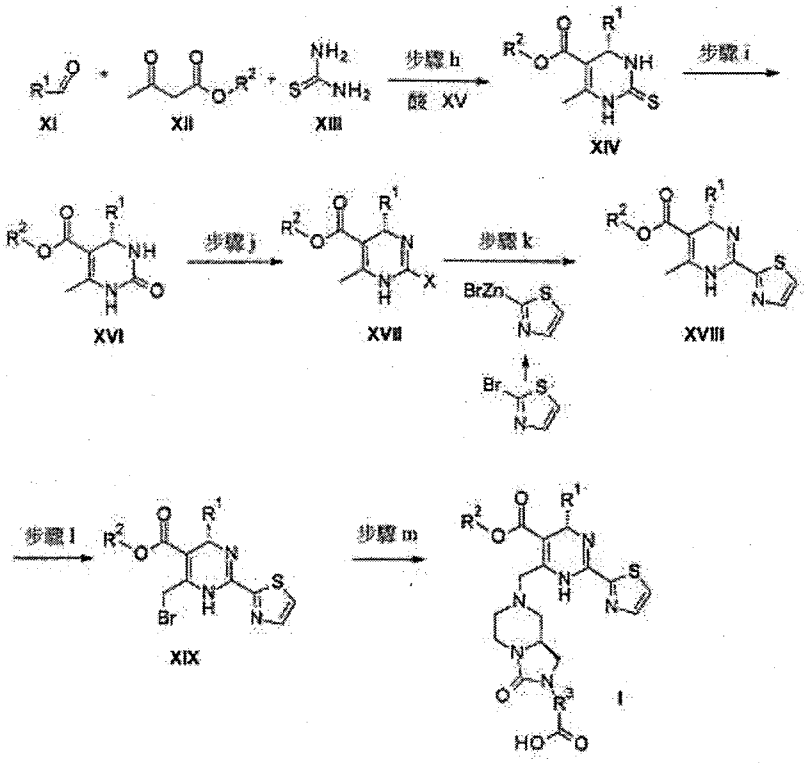
【0014】

本發明提供用於製備如**方案1**中所概述之式(X)化合物及如**方案2**中所概述之式(XVIII)及(I)之化合物之製程。

方案1



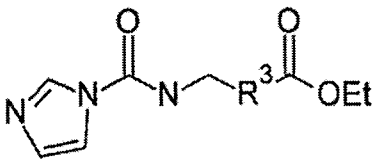
方案2



其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；R^3係$-C_xH_{2x}-$；x係1、2、3、4、5、6或7；酸(XV)係(R)-磷酸氫3,3′-雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(S)-磷酸氫3,3′-雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-3,3′-雙(三苯基矽基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-VAPOL酯、(+)-CSA或(S)-磷酸氫(+)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯。較佳地，在步驟h)中作為觸媒起作用之式(XV)之酸係(R)-磷酸氫(-)-3,3′-雙(三苯基矽基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯。

【0015】 合成包含以下步驟中之一或多者：

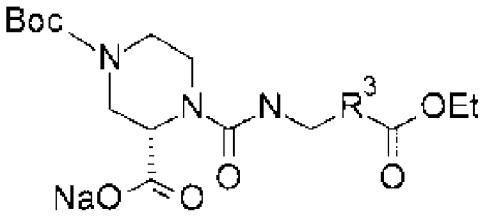
步驟a)形成化合物(III)，



(III)，

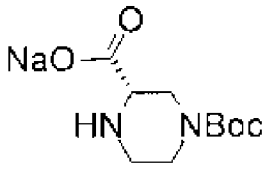
其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

步驟b)形成脲(V)



(V)

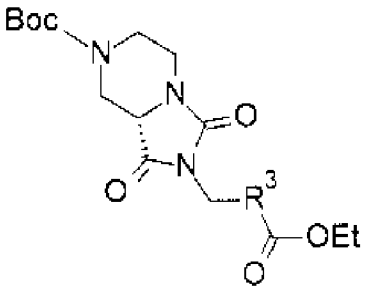
其係經由化合物(III)與化合物(IV)之加成反應來實施



(IV)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

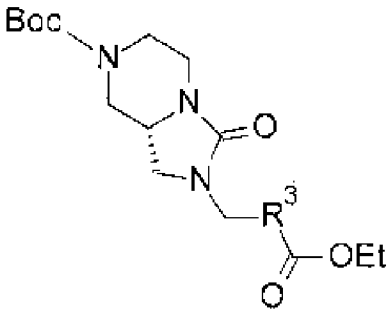
步驟c)經由脲(V)之環化反應形成式(VI)之乙內醯脲，



(VI)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

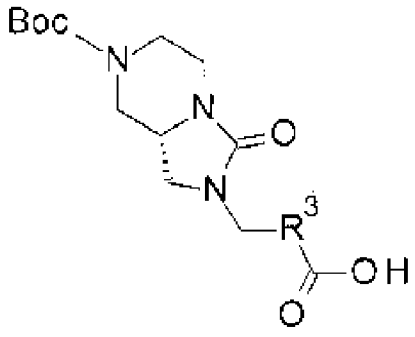
步驟d)經由選擇性還原該式(VI)化合物形成式(VIII)之脲，



(VIII)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

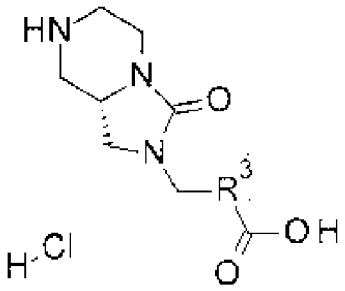
步驟e)及f)經由水解該式(VIII)化合物形成式(IX)化合物，



(IX)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

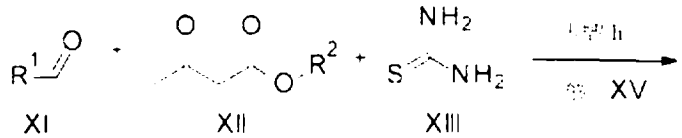
步驟g)藉由使該式(IX)化合物去保護形成式(X')化合物，



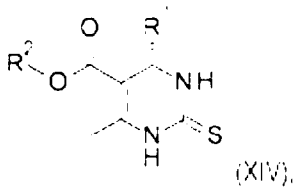
(X')，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

步驟h)在酸(XV)存在下經由化合物(XI)、(XII)及(XIII)之反應形成式(XIV)化合物，



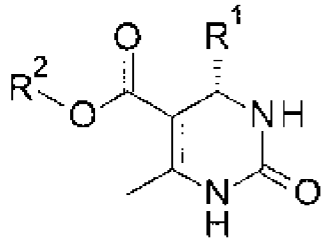
XI XII XIII XV



(XIV)，

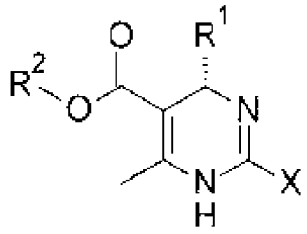
其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

步驟i)形成式(XVI)化合物，


(XVI)，

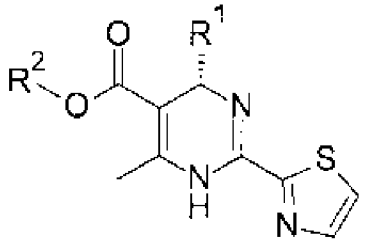
其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

步驟j)形成式(XVII)化合物，


(XVII)，

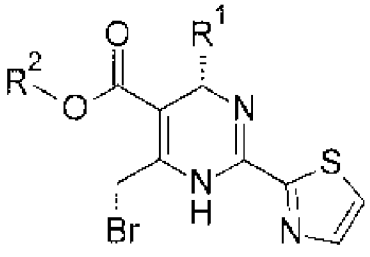
其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；X係鹵素、較佳係氯；

步驟k)形成式(XVIII)化合物，


(XVIII)，

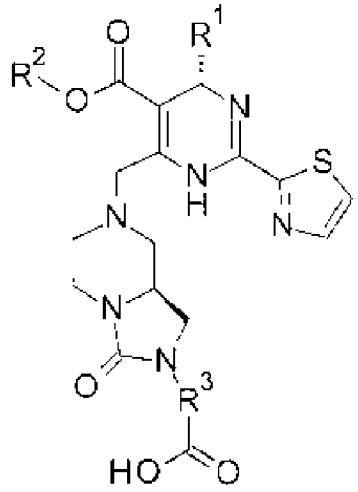
其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

步驟l)經由式(XVIII)化合物之溴化反應形成式(XIX)化合物，


(XIX)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

步驟m)經由式(XIX)化合物與式(X)化合物之取代反應形成式(I)化合物，



(I)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7。

【0016】 本發明之製程步驟之詳細闡述如下：

步驟a)形成化合物(III)。

【0017】 化合物(III)係在適宜鹼存在下於適宜溶劑中自化合物(II)及適宜試劑、較佳地1,1'-羰基二咪唑(CDI)形成。轉化通常在冷卻條件下進行。

【0018】 適宜溶劑係選自2-MeTHF、THF、IPAc、EA、DCM、DMF、甲苯及茴香醚，特定而言該適宜溶劑係茴香醚。

【0019】 適宜鹼係選自Na_2CO_3、NaOtPent、K_2CO_3、Na_3PO_4、K_3PO_4及三乙胺(TEA)。較佳地，適宜鹼係TEA。在介於-20℃與40℃之間、特定而言介於0℃與5℃之間的溫度下控制反應速率。

【0020】 適宜試劑係選自CDI、光氣、雙光氣、碳酸二琥珀醯亞胺基酯及三光氣，較佳地，試劑係CDI。CDI之量為1.0至2.0 eq.之式(II)化合物，特定而言1.1至1.5 eq。

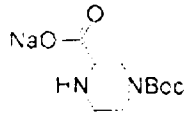
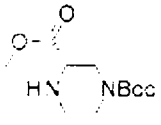
【0021】 WO 2017/140750揭示用於製備化合物X之替代合成路徑，其在異氰酸酯中間體之形成中使用光氣試劑。光氣試劑係選自光氣、雙光氣及三光氣。業內眾所周知所有彼等光氣試劑均具有高度毒性。本發明之合成製程避免任何光氣試劑，且在步驟a)中替代地使用例如CDI。

【0022】 步驟b)經由化合物(III)與(IV)之加成反應形成脲(V)。

【0023】 脲(V)係在適宜有機溶劑中合成。轉化通常在溫和加熱條件下進行。

【0024】 縮合反應係在適宜有機溶劑中進行，該適宜有機溶劑係選自2-MeTHF、THF、IPAc、EA、DMF、茴香醚、甲苯及DCM。特定而言，該溶劑係茴香醚。

【0025】 該反應係在介於0℃與80℃之間、特定而言介於0℃與60℃之間、更特定而言介於30℃與50℃之間的溫度下進行。

【0026】 在本發明合成中，在步驟b)中使用  代替如先前所闡述之合成(WO 2017/140750)中之  。鈉化合物較先前所闡述之合成中所使用之甲氧基化合物實質更便宜。由於存在游離NH，因此自游離酸製備酯更麻煩(需要若干步驟)。因此，鈉鹽實質上便宜許多。

【0027】 步驟c)經由脲(V)之環化反應形成式(VI)之乙內醯脲。

【0028】 式(VI)化合物係在適宜酸存在下於適宜有機溶劑中經由脲(V)之環化來合成。轉化通常在冷卻條件下進行。

【0029】 適宜溶劑係選自2-MeTHF、IPAc、EA、甲苯、DCM、茴香醚及DMF。較佳地，該溶劑係茴香醚。

【0030】 適宜酸性脫水劑係選自三氟化硼合乙醚、磷酸、硫酸、氯磺酸、三氟乙酸、HBr、HCl、$AlCl_3$、$TiCl_4$、$SnCl_4$、$ZrCl_4$、TMSOTf、特戊醯氯、氯甲酸異丁基酯及草醯氯。較佳地，酸性脫水劑係草醯氯。反應係在介於-20℃與20℃之間、特定而言介於-5℃與5℃之間的溫度下進行。

【0031】 步驟d)經由選擇性還原式(VI)化合物形成式(VIII)之脲。

【0032】 式(VIII)化合物係在適宜催化性路易斯酸(Lewis acid)及適宜還原劑存在下於適宜溶劑中來合成。轉化係在冷卻條件下進行。

【0033】 適宜溶劑係選自THF、2-MeTHF及環戊基甲醚，特定而言該溶劑係THF或2-MeTHF或茴香醚。

【0034】 適宜還原劑係選自氫化鋁鋰、二氫-雙-(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、硼烷二甲基硫醚、苯基矽烷、硼烷、硼烷二甲基硫醚複合物及硼烷四氫呋喃複合物，特定而言還原試劑係硼烷四氫呋喃複合物。硼烷四氫呋喃複合物之量為式(VI)化合物之1.6-5.0 eq.、特定而言1.6-2.0 eq.。

【0035】 催化性路易斯酸係選自$InCl_3$、YCl_3、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、TMSCl、$TiCl_4$、$ZrCl_4$、$AlCl_3$、BF_3·THF及BF_3·Et_2O，特定而言該路易斯酸係BF_3·Et_2O。BF_3·Et_2O之量為式(VI)化合物之0.05-1.1 eq.、特定而言0.2 eq.。

【0036】 反應係在介於-40℃與40℃之間、特定而言介於10℃與15℃之間的反應溫度下進行。

【0037】 通常4-5 eq.之硼烷四氫呋喃複合物可給出100%轉化率，

但對其他羰基之還原選擇性較差。利用催化量之$BF_3 \cdot Et_2O$，不僅選擇性得以改良，且硼烷四氫呋喃複合物之量亦自4-5 eq.減少至1.6-2.0 eq.。

【0038】 步驟e)及f)經由水解式(VIII)化合物形成式(IX)化合物。

【0039】 式(IX)化合物係在適宜鹼存在下於適宜溶劑中來合成，隨後為後處理程序。

【0040】 適宜溶劑係選自THF、MeTHF、TBME、甲苯、茴香醚、異丙醇、甲醇及乙醇以及其與水之混合物。特定而言，該溶劑係水與茴香醚之混合物。

【0041】 用於水解之適宜鹼係選自LiOH、LiOOH、NaOTMS、KOTMS、KOtBu、NaOH及KOH。特定而言，該鹼係NaOH水溶液。

【0042】 反應係在介於0℃與70℃之間、特定而言介於40℃與60℃之間的溫度下進行。

【0043】 經由後處理程序分離式(IX)化合物，該程序包含相分離、酸化及對所得游離酸進行分離。

【0044】 在本發明之一個實施例中，步驟a)至f)將在單一反應容器中作為所謂的一鍋式合成來實施。此避免關於步驟a)至f)所形成之中間體之若干純化程序，且藉此使化學廢物最少化、節省時間並簡化化學製程之其他態樣，如降低能量消耗及設備使用。

【0045】 步驟g)藉由使式(IX)化合物去保護形成式(X')化合物。

【0046】 式(X)化合物係在適宜酸存在下於適宜溶劑中來合成。

【0047】 適宜溶劑係選自DCM、甲苯、二噁烷、EtOAc、IPAc、IPA、1-丙醇、丙酮、MIBK及MIBK與丙酮之混合溶劑。特定而言，該溶劑係MIBK。

【0048】 適宜酸係選自TFA、磷酸、MSA、硫酸、HBr及HCl。特定而言，該酸係TFA或HCl，且更特定而言，該酸係HCl。

【0049】 控制酸之添加速率，同時將反應溫度維持在介於0℃與60℃之間、特定而言介於20℃與30℃之間，同時可控制氣體釋放。

【0050】 酸之量為式(IX)化合物之3-10 eq.、特定而言3-4 eq.。

【0051】 一段適當時間(通常為0.5-2小時)後，藉由HPLC監測反應完成。式(X)化合物作為固體自反應混合物分離。式(X)化合物在反應混合物中沈澱且藉由過濾進行分離，隨後使用實施反應之溶劑進行一或多個洗滌步驟。

【0052】 本發明之一個態樣係關於用於製備式(X)化合物之合成製程，其包含步驟a)至g)中之至少一者。

【0053】 步驟h)在酸(XV)存在下經由化合物(XI)、(XII)及(XIII)之反應形成式(XIV)化合物。

【0054】 式(XIV)化合物係在適宜觸媒存在下於適宜溶劑中來合成。通常在迪安-斯達克(Dean-Stark)除水條件(減壓)下進行轉化。

【0055】 適宜溶劑係選自甲醇、乙醇、IPA、tert-BuOH、2,2,2-三氟乙醇、苯、二甲苯、茴香醚、氯苯及甲苯，特定而言該溶劑係甲苯。

【0056】 鏡像選擇性比吉內利(Biginelli)反應中所使用之適宜有機酸觸媒係選自(S)-磷酸氫(+)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、D-(+)-DTTA、L-DTTA、L-酒石酸、D-DBTA、(+)-CSA、(S)-磷酸氫(+)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯及(R)-磷酸氫(-)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、(R)-磷酸氫3,3′-雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(S)-磷酸氫3,3′-

雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-VAPOL酯，特定而言該有機酸係(R)-磷酸氫(-)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯。

【0057】 WO 2017/140750揭示用於製備化合物(XIX)之替代合成路徑，其中在式(XVI)化合物之鏡像異構鹽之形成及再結晶中，較佳地使用(S)-磷酸氫(+)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯或(R)-磷酸氫(-)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯。在本發明之一個實施例中，在步驟h)中使用(S)-磷酸氫(+)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯或(R)-磷酸氫(-)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、較佳地(R)-磷酸氫(-)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯，其中式(XIV)化合物係鏡像特異性地形成。與WO 2017/140750中需要等莫耳量之(S)-磷酸氫(+)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯或(R)-磷酸氫(-)-3,3’-雙(三苯基矽基)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯之教示相比，本發明製程步驟h)中所需之相應磷酸氫1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯之量僅為0.01等莫耳。因此，利用本發明之合成路徑，相較於此項技術中所先前闡述之製程，可顯著減少製程廢物及成本。

【0058】 步驟i)形成式(XVI)化合物。

【0059】 式(XVI)化合物係在適宜觸媒存在下，在適宜pH下使用適宜試劑於適宜溶劑中來合成。

【0060】 適宜溶劑係選自水與甲醇、乙醇、2,2,2-三氟乙醇、甲苯、ACN、DMF、EtOAc或碳酸二甲酯中之兩者之混合物，特定而言該溶劑係水、乙醇及ACN之混合物。

【0061】 反應中所使用之適宜試劑係選自碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫

鈉、碳酸氫鉀、甲酸、乙酸，特定而言觸媒係碳酸氫鈉。

【0062】 此反應之適宜pH介於5與12之間，特定而言pH介於7與10之間。

【0063】 反應中所使用之適宜試劑係選自mCPBA、tBuOOH、脲過氧化氫複合物、過氧化二苯甲醯、過硫酸氫鉀複合鹽及過氧化氫水溶液，特定而言該試劑係過氧化氫水溶液。

【0064】 步驟j)形成式(XVII)化合物。

【0065】 式(XVII)化合物係使用適宜試劑於適宜溶劑中來合成。

【0066】 適宜溶劑係選自甲苯、二甲苯、氯苯、庚烷、ACN、二氯甲烷，特定而言該溶劑係甲苯。

【0067】 適宜試劑係選自草醯氯、PCl_5、$POCl_3$、$SOCl_2$及MsCl，特定而言該試劑係$POCl_3$。

【0068】 步驟k)形成式(XVIII)化合物。

【0069】 式(XVIII)化合物係使用適宜觸媒及適宜試劑於適宜溶劑中來合成，且作為適宜鹽、較佳地作為HBr鹽分離出。

【0070】 適宜觸媒係選自Xantphos或dppf與鈀(II)鹽之錯合物，特定而言該觸媒係$XantphosPdCl_2$。

【0071】 適宜試劑係選自溴(噻唑-2-基)鎂、噻唑-2-基硼酸及溴(噻唑-2-基)鋅，特定而言該試劑係溴(噻唑-2-基)鋅。

【0072】 適宜溶劑係選自甲苯、二甲苯、氯苯、THF、2-甲基四氫呋喃、ACN、二氯甲烷，特定而言該溶劑係甲苯。

【0073】 步驟l)經由式(XVIII)化合物之溴化反應形成式(XIX)化合物。

【0074】 式(XVIII)化合物係在適宜溴化試劑存在下，在有或沒有適宜添加劑之情形下於適宜有機溶劑中來合成。轉化通常在加熱條件下進行。

【0075】 適宜溴化試劑係選自NBS、溴、三溴化吡啶及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，特定而言該溴化試劑係NBS。溴化反應係在介於0℃與80℃之間、特定而言介於35℃與40℃之間的溫度下進行。

【0076】 反應通常係在選自四氯化碳、1,2-二氯乙烷、ACN、乙酸、氟苯、氯苯及DCM之有機溶劑中進行，特定而言該有機溶劑係DCM。

【0077】 本發明之另一態樣係關於用於製備式(XIX)化合物之合成製程，其包含步驟h)至l)中之至少一者。

【0078】 WO 2017/140750揭示用於製備化合物(XIX)之替代合成路徑。然而，相較於WO 2017/140750中所揭示之製程，預計本發明之合成製程提供(i) >50%之廢物減少、(ii) >20%之成本降低及(iii)縮短≥3步之顯著縮短製程。

【0079】 步驟m)經由式(XIX)化合物與式(X)化合物之取代反應形成式(I)化合物。

【0080】 式(I)化合物係在適宜鹼存在下於適宜有機溶劑中來合成。

【0081】 適宜鹼係選自TMP、DIPEA、TEA、三丙胺、N,N-二環己基甲胺、DBU、NMM、2,6-二甲基吡啶、1-甲基咪唑、1,2-二甲基咪唑、四甲基六氫吡啶-4-醇、Na_2CO_3、K_2CO_3、$NaHCO_3$及參(2-羥基乙基)胺；特定而言，該鹼係TMP或參(2-羥基乙基)胺；且更特定而言，該鹼係參(2-羥基乙基)胺。

【0082】 鹼之適宜pKa及親核性與此步驟中之產率及雜質形成直接相關。TMP及參(2-羥基乙基)胺二者均可產生良好產率及高選擇性，但當使用TMP作為鹼時，可能會將肼相關之雜質引入至最終API中。

【0083】 適宜有機溶劑係選自THF、IPAc EtOAc、MTBE、氟苯、氯苯及DCM，特定而言該有機溶劑係DCM。

【0084】 取代反應通常在介於0℃與40℃之間的溫度下、特定而言在介於10℃與25℃之間的溫度下進行。

【0085】 需要經由酸-鹼後處理及再結晶之有效純化程序以確保API之純度。

【0086】 式(I)化合物之純化程序包括：1)利用適宜酸及適宜鹼於適宜溶劑中進行酸-鹼後處理；及2)於適宜有機溶劑中在有或沒有適宜晶種之情形下進行再結晶。

【0087】 在酸-鹼後處理中所使用以供純化式(I)化合物之酸係選自HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4、MSA、甲苯磺酸及樟腦磺酸，特定而言該酸係H_3PO_4。H_3PO_4水溶液之濃度係選自15 wt%至60 wt%；特定而言H_3PO_4水溶液之濃度係35 wt%至40 wt%。H_3PO_4之量至關重要且經精心設計以獲得最大API回收及最少雜質。

【0088】 在酸-鹼後處理中所使用以供純化式(I)化合物之鹼係選自NaOH、KOH、K_2CO_3及Na_2CO_3，特定而言，該鹼係NaOH。

【0089】 在酸-鹼後處理中用於提取雜質以供純化式(I)化合物之適宜有機溶劑係選自MTBE、EA、IPAc、乙酸丁酯、甲苯及DCM；特定而言，該有機溶劑係EA或DCM；且更特定而言，該溶劑係DCM。

【0090】 用於使式(I)化合物再結晶之適宜溶劑係選自IPA、乙醇、

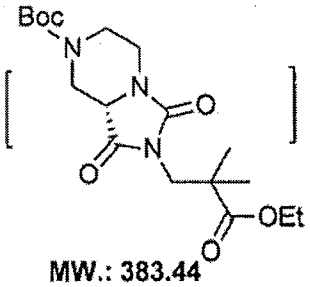
EtOAc、IPAc、乙酸丁酯、甲苯、MIBK、丙酮與水之混合溶劑、IPA與水之混合溶劑及乙醇與水之混合溶劑；特定而言，溶劑係乙醇與水之混合溶劑。晶種量為式(I)化合物之0.1-5 wt%，特定而言晶種量為1 wt%。

【0091】

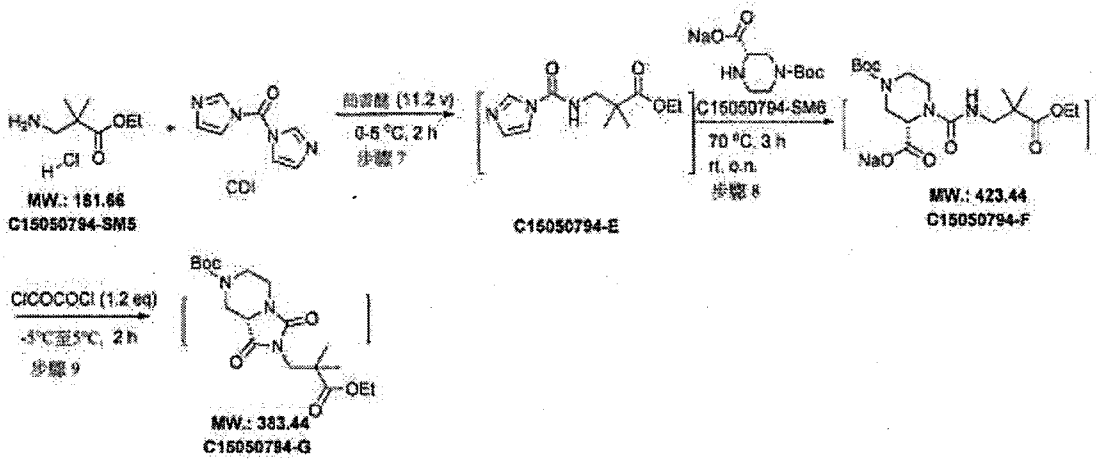
實例

實例1

C15050794-G (實例1)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



分兩批實施C15050794-G之產生。對於C15050794-G17601，自118.35 kg之C15050794-SM6及90.0 kg C15050794-SM5以87%之產率獲得1243.4 kg具有92.8%純度、12.6%分析、96.6% e.e.之C15050794-G茴香醚溶液。對於C15050794-G17602，自117.35 kg之C15050794-SM6及88.9 kg C15050794-SM5以83%之產率獲得1214.6 kg具有93.3%純度、

12.2%分析、97.5% e.e.之C15050794-G茴香醚溶液。詳情匯總於下表中。

用於製備C15050794-G17601之原材料

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=118 kg)	Spec	Eq.
C13022716-K17401	C15050794-SM6 (S)-六氫吡啡-2-甲酸4-(第三丁氧基羰基)酯	252.24	118	1.00	純度≥98.0% e.e.≥98.0%	1.00
17081873	C15050794-SM5 3-胺基-2,2-二-甲基丙酸乙基酯鹽酸鹽	181.66	90.0	0.76	分析≥78%	1.06
17032708	CDI	N/A	93.3	0.79	分析≥98%	N/A
15070656	草醯氯	N/A	109	0.92	純度≥98.0%	N/A
16031116	甲氧基苯(苯甲醚)	N/A	962	8.2	純度≥99%	N/A
17051771	Et_3N	N/A	48.2	0.4	純度≥99.0% KF≤0.2%	N/A
17081716/17012242	$KHCO_3$	N/A	249.15	2.1	分析≥99.0%	N/A

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=118 kg)	Spec	Eq.
170721/170803/170912	25% NaCl 水溶液	N/A	2002	2002	N/A	N/A
N/A	THF	N/A	893.26	7.57	純度≥ 99.8% KF≤ 0.05%	N/A
170915/PW-21074 170912/PW-21073	製程用水	N/A	3182	26.97	pH 6.5-8.5	N/A

用於製備C15050794-G17602之原材料

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=118 kg)	Spec	Eq.
17082963/17082965/17082964	C15050794-SM6 (S)-六氫吡咔-2-甲酸4-(第三丁氧基羰基)酯	252.24	117	0.99	純度≥ 98.0% e.e.≥ 98.0%	1.00
17081873	C15050794-SM5 3-胺基-2,2-二-甲基丙酸乙基酯鹽酸鹽	181.66	88.9	0.75	分析≥ 78%	1.06
17032708	CDI	N/A	92.3	0.78	分析≥ 98%	N/A
16062306/16072761	草醯氯	N/A	102	0.86	純度≥ 98.0%	N/A
16032125/16031116	甲氧基苯 (苯甲醚)	N/A	946	8.02	純度≥ 99%	N/A
17051771	Et_3N	N/A	47	0.40	純度≥ 99.0% KF≤ 0.2%	N/A
C15050794-G17601	12% $KHCO_3$	N/A	1296	10.98	分析≥ 99.0%	N/A
170721/170919	25% NaCl水溶液	N/A	1404	11.90	N/A	N/A

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=118 kg)	Spec	Eq.
N/A	THF	N/A	689	5.84	純度≥ 99.8%	N/A
					KF≤ 0.05%	
170920/21074	製程用水	N/A	804	6.81	pH 6.5-8.5	N/A

製備C15050794-G之工廠結果

批號	起始材料 (藉由分析校正)	產物	純度 (HPLC面積)	純度 (w/w分析)	e.e.	產率
C15050794-G17601	118.35 kg	1243.4 kg	92.8%	12.6%	96.6%	87%
C15050794-G17602	117.35 kg	1214.6 kg	93.3%	12.2%	97.5%	83%

用於製備C15050794-G17601至G17602之設備

設備 名稱	MBR代碼	製程要求	設備 代碼
反應器	R1	GL/3000L	R210303
	R2	GL/3000L	R210103
幫浦	P1	SS	P630040
蠕動幫浦	P2	SS	P636005
幫浦	P3	SS	P634004
罐	T1	HDPE	T12074
	T2	HDPE	T12046
	T3	HDPE	T12102
	T4	HDPE	T12101
	T5	HDPE	T12103
	T6	HDPE	T12105
	T7	HDPE	T12040
	T8	HDPE	T21063

C15050794-G之詳細製程說明

操作	G17601 (1X=118)	G17602 (1X=118)
1. 將製程用水(15.0-22.0X)裝填至R210103中	2360 kg	N/A
2. 將R210103調整至25-35℃	27.2℃	N/A
3. 將 $KHCO_3$ (2.0-3.0X) 裝填至R210103中	240 kg	N/A
4. 將R210303在25-35℃下攪拌NLT 0.5 h	40 min	N/A
5. 將材料裝載至罐中		N/A
6. 將THF裝填至R210303中	323 L	323 L
7. 將R210303加熱至60-70℃，蒸餾15-30 min	64.2℃	61.2℃
8. 使R210303回流15-30 min	30 min	30 min
9. 將R210103調整至20-30℃	28.8℃	26.1℃
10. 將材料裝載至桶中		
11. 將R210303調整至100-110℃	104.9℃	105.0℃
12. 使R210303在100-110℃下乾燥1-2 h	1 h	2 h
13. 將R210303調整至20-40℃	34.7℃	35.4℃
14. 將CDI (0.67-0.80X)裝填至R210303中	93.3 kg	92.3 kg
15. 將茴香醚(6.8-9.0X)裝填至R210303中	840 kg	837 kg
16. 將R210303調整至-5-5℃	-2.3℃	-1.2℃
17. 將C15050794-SM5 (0.67-0.77X)裝填至R210303中	90 kg	88.9 kg
18. 將茴香醚裝填至R210303中	50 kg	41 kg
19. 將R210303在-5-5℃下攪拌1-3 h	2 h	2 h

操作	G17601 (1X=118)	G17602 (1X=118)
20. 將 TEA (0.36-0.42X) 裝填至R210303中	48.2 kg	47 kg
21. 將R210303在-5-5℃下攪拌10-20 h	20 h	20 h
22. 將C15050794-SM6 (0.99-1.01X)裝填至R210303中	118 kg	117 kg
23. 將茴香醚裝填至R210303中	50 kg	48 kg
24. 將R210303調整至35-45℃並攪拌5-15 h	7 h 35 min	8 h
25. IPC：F之純度(Spec.: FIO)，SM6/F≤1.0%	F%=65.4%, SM6/F=0.1%	F%=65.8%, SM6/F=0.2%
26. 將R210303調整至-5-5℃	-2.7℃	0.7℃
27. 將草醯氯 (0.76-1.05X) 裝填至R210303中	109 kg	102 kg
28. 將茴香醚裝填至R210303中	22 kg	20 kg
29. 將R210303攪拌1-3 h	1 h	1 h
30. IPC：G之純度(Spec.: FIO)，F/G≤1.5%	G%=76.5%, F/G=0.5%	G%=74.3%, F/G=0.8%
31. 在-5-10℃下將步驟5之12% $KHCO_3$ (8-12X)裝填至R210303中	1300 kg	1296 kg
32. 將R210303調整至15-25℃並攪拌30-60 min	1 h	1 h
33. 靜置30-60 min	1 h	1 h
34. 將水層轉移至罐中		
35. IPC：水層中G之殘餘(Spec.: FIO)	0.2%	0.01%
36. 將25% NaCl (4-5X)裝填至R210303中	590 kg	580 kg
37. 將製程用水(6-7X)裝填至R210303中	822 kg	804 kg
38. 將R210303調整至15-25℃並攪拌30-60 min	1 h	1 h

操作	G17601 (1X=118)	G17602 (1X=118)
39. 靜置30-60 min	1 h	1 h
40. 將水層轉移至罐中		
41. 將 25% NaCl (10-12X) 裝填至R210303中	1412 kg	1404 kg
42. 將R210303調整至15-25℃並攪拌30-60 min	1 h	1 h
43. 靜置30-60 min	1 h	1 h
44. 將水層轉移至罐中		
45. IPC：水層中G之殘餘(Spec.: FIO)	N.D.	0.01%
46. 將THF裝填至R210303中	472 L	452 L
47. 在≤45℃下將R210303混合物濃縮至1062-1534 L	27.5℃	25.5℃
48. 將R210303調整至20-30℃	27.3℃	25.4℃
49. IPC：KF≤0.10%	0.03%	0.03%
50. 將R210303調整至10-30℃	23.6℃	25.7℃
51. 將材料裝載至桶中(C15050794-G茴香醚溶液)	總重量：1243.4 kg	總重量：1214.6 kg
52. IPC：G% (Spec.: FIO)，G%之分析(Spec.: FIO)，G之e.e.% (Spec.: FIO)	G%=92.8%，G%之分析=12.6%，G之e.e.% =96.6%	G%=93.3%，G%之分析=12.2%，G之e.e.% =97.5%

【0092】

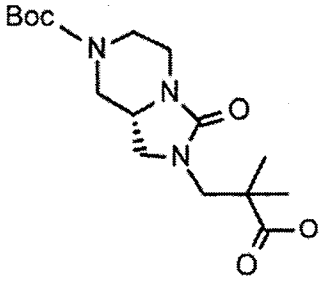
C15050794-G (實例1)：

MS計算值C18 H29 N3 O6 [M+Na]+：406.2，實測值：406.4，1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 4.50 (br s, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 4H), 3.96 (dd, J = 4.7, 11.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 (dt, J = 3.8, 12.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.59 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 1.21 (s, 6H)

【0093】

實例2

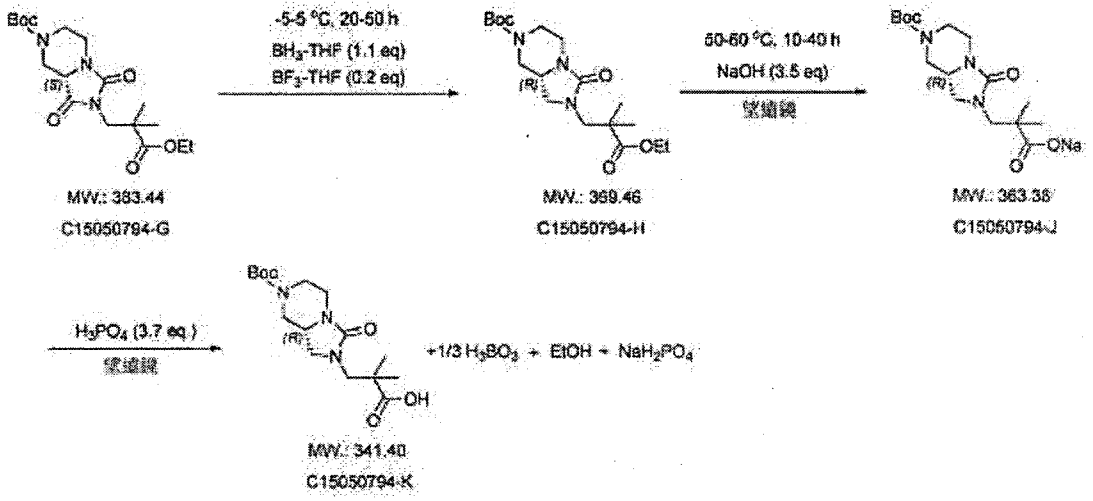
C15050794-K (實例2)之製備：



MW.: 341.40

C15050794-K

標題化合物係根據以下方案來製備：



分兩批實施C15050794-K之產生。對於C15050794-K17601，自1239.0 kg之C15050794-G茴香醚溶液(分析：12.60%)以67%之產率獲得56.75 kg (純度：100.0%，分析：100.0%，e.e.%：99.2%)及36.70 kg (純度：100.0%，分析：99.5%，e.e.%：99.1%)之C15050794-K。對於C15050794-K17602，自1214.6 kg之C15050794-G茴香醚溶液(分析：12.20%)以78%之產率獲得54.45 kg (純度：100.0%，分析：98.6%，e.e.%：99.4%)及50.05 kg (純度：100.0%，分析：99.6%，e.e.%：

99.4%)之C15050794-K。詳情匯總於下表中。

用於製備C15050794-K17601之原材料

批號	材料	MW	量(kg)	Rel Wt/Vol (1X=156.0 kg)	Spec	Eq.
C15050794-G17601	C15050794-G	383.44	156.1	1.00	分析=12.60%	1.00
17091163	BF_3-THF	139.91	13	0.08	分析≥45%	0.23
17092868	BF_3-THF (1M)	85.94	463	2.97	濃度 =0.95M~1.10M	1.3
PC00637-125-K	C15050794-K晶種	341.4	0.25	0.00	N/A	N/A
17071961	Na_2CO_3	N/A	45	0.29	分析 =98%~101%	N/A
171003/171027B	25% NaCl溶液	N/A	1350	8.65	N/A	N/A
16071562	NaOH	N/A	65.7	0.42	分析≥98%	N/A
171031	MTBE	N/A	402	2.58	純度≥98.0% KF≤0.1%	N/A
171031	MeOH	N/A	400	2.56	純度≥99.5% KF≤0.10%	N/A
17091862	H_3PO_4	N/A	200.1	1.28	分析≥85.0%	N/A
171028/PW-21074、171029/PW-21073、171030/PW-21079、171101/PW-21079、171102/PW-21079、171104/PW-21074、171105/PW-21074	製程用水	N/A	4740	30.38	pH=6.5-8.5	N/A
171027/171029	THF	N/A	324	2.08	N/A	N/A

用於製備C15050794-K17602之原材料

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=148.0 kg)	Spec	Eq.
C15050794-G17602	C15050794-G	383.44	148.2	1.00	分析=12.20%	1.00
17091163	BF_3-THF	139.91	12.5	0.08	分析≥45%	0.23
17092868	BF_3-THF (1M)	85.94	460.2	3.11	濃度=0.95M~1.10 M	1.3
PC00637-125-K	C15050794-K晶種	341.4	0.31	0.00	N/A	N/A
17071961/17091467	Na_2CO_3	N/A	45	0.30	分析=98%~101%	N/A
171027B/171027A	25% NaCl 溶液	N/A	1356	9.16	N/A	N/A
16071562	NaOH	N/A	65	0.44	分析≥98%	N/A
171104	MTBE	N/A	402	2.72	純度≥98.0% KF≤0.1%	N/A
171104/171107	MeOH	N/A	542	3.66	純度≥99.5% KF≤0.10%	N/A
17091862/17061610	H_3PO_4	N/A	204.9	1.38	分析≥85.0%	N/A

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=148.0 kg)	Spec	Eq.
171031/PW-21074、171101/PW-21074、171103/PW-21079、171104/PW-21079、171105/PW-21077、171106/PW-21039、171107/PW-21039	製程用水	N/A	5410	36.55	pH=6.5-8.5	N/A
171027/171029	THF	N/A	234	1.58	N/A	N/A

製備C15050794-K之工廠結果

批號	起始材料(藉由分析校正)	產物	純度 (HPLC面積)	純度 (w/w分析)	e.e	產率
C15050794-K17601	156.11 kg	56.75 kg	100.0%	100.0%	99.2%	67%
		36.70 kg	100.0%	99.5%	99.1%	
C15050794-K17602	148.18 kg	54.45 kg	100.0%	98.6%	99.4%	78%
		50.05 kg	100.0%	99.6%	99.4%	

用於製備C15050794-K17601~K17602之設備

設備 名稱	MBR代碼	製程要求	設備 代碼
反應器	R1	GL/3000L	R210302
	R2	GL/5000L	R210304
	R3	SS316L/3000L	R210403
罐	T1	HDPE	T631121
	T2	HDPE	T631134
	T3	HDPE	T631158
	T4	SS	T630013

設備 名稱	MBR代碼	製程要求	設備 代碼
	T5	SS	T630018
	T6	HDPE	T631159
	T7	HDPE	T631166
	V1	GL	V2104C
	V2	GL	V2104B
	V3	GL	V2103A
幫浦	P1	PP	P634008
	P2	PP	P634005
	P3	SS	P630056
袋式過濾器	Fb1	SS	Fb630002
離心機	M1	TI/HL	M210302
	M2	TI/HL	M210101
母液罐	MV1	GL	MV210302
	MV2	GL	MV210101
Dryer	D1	SS，托盤	D211001
	D2	SS，托盤	D211005

C15050794-K之詳細製程說明

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
53. 將 C15050794-G (1.00X±0.01X)茴香醚溶液裝填至R210302中	156.1 kg	148.2 kg
54. 將 THF (5-15 kg) 裝填至 R210302中	10 kg	8 kg
55. 將R210302調整至-10-5℃	-5.1℃	-4.8℃
56. 將BH_3-THF (1M) (0.3-2.0X)裝填至R210302中	88.0 kg	87.2 kg
57. 將 THF (5-15 kg) 裝填至 R210302中	12 kg	14 kg
58. 將BH_3-THF (0.065-0.106X)裝填至R210302中	13.0 kg	12.5 kg

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
59. 將 THF (5-15 kg) 裝填至R210302中	8 kg	6 kg
60. 將BH_3-THF (1 M) (1.5-3.5X)裝填至R210302中	375 kg	373 kg
61. 將 THF (5-15 kg) 裝填至R210302中	6 kg	8 kg
62. 將R210302調整至-5-5℃	-1.6℃	-1.4℃
63. 將R210302攪拌20-50 h	30 h	28 h
64. IPC：G/H% (Spec.≤3%)，H之純度% (Spec.: FIO)	G/H%=1%, H%=81.4%	G/H%=1%, H%=82.7%
65. 將R210302調整至-10-0℃	-0.2℃	-4.6℃
66. 將Na_2CO_3 (0.16-0.48X)裝填至R210304中	45.0 kg	45.0 kg
67. 將製程用水(9-13X)裝填至R210304中	1754 kg	1796 kg
68. 將R210302調整至25-35℃，攪拌NLT 0.5 h	30.8℃	26.8℃
69. 將R210302調整至0-20℃	8.1℃	8.1℃
70. 分多次將C15050794-H溶液裝填至R210304中		
71. 將 THF (20-50 kg) 裝填至R210302中	46 kg	30 kg
72. 將上述THF溶液裝填至R210304中		
73. 將R210304攪拌0.5-1.0 h	40 min	45 min
74. 將R210304調整至20-30℃，攪拌0.5-1.0 h且靜置1-5 h	21.6℃	23.5℃
75. 將 R210304 水層轉移至T631121及T631134中		
76. IPC：水層中H之殘餘(%,w/w) (Spec.: FIO)	水層中H之殘餘(%,w/w)=0.02%	水層中H之殘餘(%,w/w)=0.02%
77. 將25% NaCl溶液(2.4-4.7X)裝填至R210304中	450 kg	454 kg

操作		K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
78.	將製程用水(2.4-4.7X)裝填至R210304中	450 kg	436 kg
79.	將R210304調整至20-30℃，攪拌0.5-1.5 h且靜置2-4 h	24.8℃	24.5℃
80.	將R210304水層轉移至V2103A及T631158中，標記材料標籤		
81.	將25% NaCl溶液(4.7-8.2X)裝填至R210304中	900 kg	902 kg
82.	將R210304調整至20-30℃，攪拌0.5-1.5 h且靜置1-3 h	24.2℃	24.0℃
83.	將R210304水層轉移至V2103A及T631158中，標記材料標籤		
84.	IPC：KF≤3.0%	KF =1.1%	KF =1.0%
85.	IPC：H之純度% (Spec.: FIO)，H之分析(%,w/w) (Spec.: FIO)	H之純度%=85.8%，H之分析(%,w/w)=7.9%	H之純度%=86.0%，H之分析(%,w/w)=8.0%
86.	將R210304有機層轉移至T630013及t630018中並標記材料標籤		
87.	IPC：水層中H之殘餘(%,w/w): FIO	水層中H之殘餘(%,w/w)=0.003%	水層中H之殘餘(%,w/w)=0.001%
88.	將V2103A中之材料裝載至鐵桶中並標記材料標籤		
89.	將罐有機層轉移至R210403中		
90.	將THF (5-30 kg)裝填至R210403中	30 kg	30 kg
91.	將製程用水(0.0-0.3X)裝填至R210403中	14 kg	20 kg
92.	將THF (0-4X)裝填至R210403中	166 kg	168 kg
93.	將NaOH (0.35-0.59X)分多次裝填至R210403中	65.7 kg	65.0 kg

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
94. 將R210403調整至50-60℃並攪拌10-40 h	33 h	34.5 h
95. 將R210403調整至30-40℃	39.8℃	38.6℃
96. IPC：H之殘餘(%, w/w) (Spec. ≤0.15%)	H之殘餘(%,w/w) =0.001%	H之殘餘(%,w/w) =0.001%
97. 將R210403調整至20-30℃	26.1℃	27.1℃
98. 將製程用水裝填至R210403中	1202 kg	1106 kg
99. 將R210403攪拌0.5-1.5 h	1.5 h	1.0 h
100. 使R210403靜置1-3 h	3 h	3 h
101. 將R210403水層轉移至T631159及T631166中，標記材料標籤		
102. 將R210403有機層轉移至V2104C及V2104B中，標記材料標籤		
103. 將T631159及T631166水層轉移至R210403中		
104. 將製程用水(1.2-4.7X)裝填至T631159及T631166中	590 kg	682 kg
105. 將T631159/T631166中之水層轉移至R210403中		
106. 將MTBE (1.8-4.1X)裝填至R210403中	402 kg	402 kg
107. 將R210403調整至20-30℃，攪拌0.5-1.5 h	23.6℃	23.8℃
108. 使R210403靜置1-3 h	2 h	2 h
109. 將R210403水層轉移至T631159及T631166中		
110. 將R210403有機層轉移至V2104C及V2104B中		
111. IPC：水層中K之純度%(Spec.: FIO)	水層中K之純度%=99.1%	水層中K之純度%=99.7%
112. IPC：有機層中K之殘餘(%,w/w) (Spec.: FIO)	有機層中K之殘餘(%,w/w) =5.3%	有機層中K之殘餘(%,w/w) =N.D.

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
113. 將V2104C/V2104B中之材料裝載至鐵桶中並標記材料標籤		
114. 將THF (15-50 kg)裝填至R210403中	46 kg	MeOH: 150 kg
115. 將R210403中之材料裝載至鐵桶中並標記材料標籤		
116. 將T631159及T631166水層轉移至R210302中		
117. 將MeOH (0.0-3.5X)裝填至R2103202中	400 kg	392 kg
118. 將R210302調整至20-40℃	25.9℃	26.2℃
119. 將H_3PO_4 (0.77-1.28X)裝填至R210302中	160 kg	160 kg
120. 將C15050794-K晶種(0.0001-0.0100X)裝填至R210302中	0.250 kg	0.310 kg
121. 將R210302調整至30-40℃並攪拌1-2 h	31.1℃	32.3℃
122. 將H_3PO_4 (0.19-0.32X)裝填至R210302中	40.1 kg	44.9 kg
123. 將R210302調整至15-25℃並攪拌1-3 h	24.9℃	24.7℃
124. IPC：濾液上清液中K之殘餘(%, w/w) (Spec.≤0.25%)	K之殘餘(%,w/w)=0.18%	K之殘餘(%,w/w)=0.16%
125. 在M210302中展開離心袋		
126. 將R210302材料分多次轉移至M210302中以進行離心。在離心期間，將反應器溫度維持在15-25℃並攪動		
127. 裝填製程用水(0.19-1.5X)以沖洗濕濾餅	34 kg	178 kg
128. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		
129. 根據步驟147之指示裝載固體		

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
130. 裝填製程用水(0.5-1.5X)以沖洗濕濾餅	140 kg	180 kg
131. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		
132. 根據步驟147之指示裝載固體		
133. 裝填製程用水(0.5-1.5X)以沖洗濕濾餅	140 kg	180 kg
134. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		
135. 根據步驟147之指示裝載固體		
136. 裝填製程用水(0.5-1.5X)以沖洗濕濾餅	164 kg	832 kg
137. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		
138. 根據步驟147之指示裝載固體		
139. 裝填製程用水(0.5-1.5X)以沖洗濕濾餅	162 kg	N/A
140. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		N/A
141. 根據步驟147之指示裝載固體		N/A
142. 裝填製程用水(0.5-1.5X)以沖洗濕濾餅	230 kg	N/A
143. 仍離心並吹掃R210302達至少10 min		N/A
144. 根據步驟147之指示裝載固體		N/A
145. 在M210101中展開離心袋		N/A
146. 將R210302材料分多次轉移至M210101中以進行離心。在離心期間，將反應器溫度維持在15-25℃並攪動		N/A
147. 將固體裝載至內襯有PE袋之紙板桶內並標記材料標籤	總重量：153.35 kg	總重量：172.65 kg

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
148. IPC：濕濾餅之純度% (Spec. ≥ 98.0%)，濕濾餅之e.e.% (Spec.≥95.0%)	濕濾餅之純度(%) =100.0% 濕濾餅之e.e.%=99.1%	濕濾餅之純度(%) =100.0% 濕濾餅之e.e.%=99.2%
149. IPC：K之殘餘(%, w/w) (Spec.: FIO)	K之殘餘(%, w/w)=0.2%	K之殘餘(%, w/w)=0.2%
150. IPC：有機層中K之殘餘(%, w/w) (Spec.: FIO)	K之殘餘(%, w/w)=N.D.	N/A
151. 乾燥兩批濕濾餅。對於第一批：將C15050794-K濕濾餅置入乾燥袋中，然後將該袋置入D211001中，調整夾套溫度至50-60℃	53.64℃	57.73℃
152. 使D211001在減壓下在50-60℃下乾燥10-20 h	19 h	20 h
153. 使D211001在減壓下在60-70℃下乾燥10-20 h	22 h	20 h
154. IPC：KF≤1.0%	KF=4.3%	KF=0.1%
155. 使D211001在減壓下在50-70℃下乾燥10-20 h	22 h	N/A
156. IPC：KF≤1.0%	KF=0.2%	N/A
157. 將D211001調整至20-30℃	29.51℃	25.83℃
158. 將D211001保持20-40 min	22 min	34 min
159. IPC：K之純度% (Spec.≥98.0%)，K之分析(%, w/w) (Spec.: FIO)，K之e.e.% (Spec.≥95.0%)	K之純度% =100.0%，K之分析(%, w/w) =100.0%，K之e.e.% =99.2%	K之純度% =100.0%，K之分析(%, w/w) =98.6%，K之e.e.% =99.4%
160. 計算淨重	總重量：56.75 kg	總重量：54.45 kg
161. 第二批：將C15050794-K濕濾餅置入乾燥袋中，然後將該袋置入D211001中，調整夾套溫度至50-60℃	55.33℃	56.65℃

操作	K17601 (1X=156.0 kg)	K17602 (1X=148.0 kg)
162. 使D211001在減壓下在50-60℃下乾燥10-20 h	20 h	20 h
163. 使D211001在減壓下在60-70℃下乾燥10-20 h	20 h	20 h
164. IPC：KF≤1.0%	KF=0.3%	KF=0.2%
165. 將R211001調整至20-30℃	27.28℃	26.09℃
166. 將D211001保持20-40 min	25 min	37 min
167. IPC：K之純度% (Spec.≥98.0%)，K之分析(%, w/w) (Spec.: FIO)，K之e.e.% (Spec.≥95.0%)	K之純度%=100.0%，K之分析(%, w/w)=99.5%，K之e.e.%=99.1%	K之純度%=100.0%，K之分析(%, w/w)=99.6%，K之e.e.%=99.4%
168. 計算淨重	總重量：36.70 kg	總重量：50.05 kg

【0094】

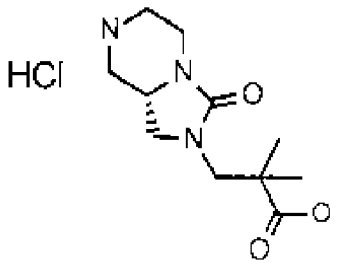
C15050794-K (實例2)：

HRMS計算值C16 H27 N3 O5 [M+H]+：341.1951，實測值：341.1976，1H NMR (600 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.90 - 4.36 (m, 2 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.29- 3.43 (m, 2 H), 3.02 (dd,J=9.1, 4.7 Hz, 1 H), 2.36 - 2.92 (m, 3 H), 1.40 - 1.50 (m, 9 H), 1.15 - 1.30 (m, 6 H)

【0095】

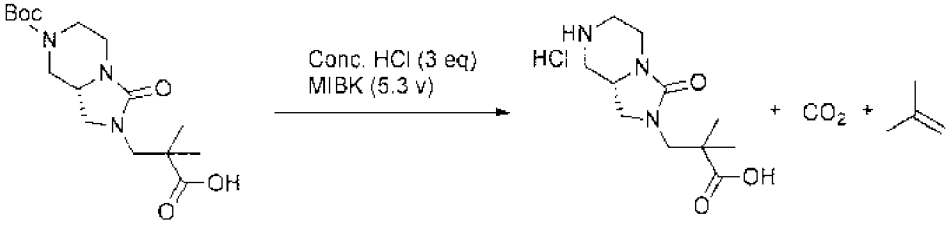
實例3

C15050794-SM2 (實例3)之製備：



MW.: 277.75
C15050794-SM2

標題化合物係根據以下方案來製備：



MW.: 341.40
C15050794-K

MW.: 277.75
C15050794-SM2

以一個批次實施C15050794-SM2之產生。對於C15050794-SM2 17601，自197.20 kg之C15050794-K以90%之產率獲得157.25 kg具有99.9%純度、92.1%分析、99.3% e.e.之C15050794-SM2。詳情匯總於下表中。

用於製備C15050794-SM2 17601之原材料

批號	材料	MW	量 (kg)	Rel Wt/Vol (1X=196 kg)	Spec	Eq.
C15050794-K17601A/C15050794-K17601B/C15050794-K17602A/C15050794-K17602B	C15050794-K	341.4	197	1.01	分析=100.0%分析=99.5%分析=98.6%分析=99.6%	1.0
PC00665-100-SM2	C15050794-SM2晶種	277.75	0.15	0.00	分析≥78%	N/A
17093067	35% HCl	N/A	171	0.87	分析=32%~39%	N/A
171127	丙酮	N/A	528	2.69	純度≥99.5% KF≤0.3%	N/A
17091969	MIBK	N/A	951	4.85	純度≥99.0% KF≤0.1%	N/A

製備C15050794-SM2 17601之工廠結果

批號	起始材料(藉由分析校正)	產物	純度 (HPLC面積)	純度 (w/w分析)	e.e.	產率
C15050794-SM2 17601	197.20 kg	157.25 kg	99.9%	92.1%	99.3%	90%

用於製備C15050794-SM2 17601之設備

設備 名稱	MBR代碼	製程要求	設備 代碼
反應器	R1	GL/3000L	R210101
幫浦	P1	PP/SS	P630058
	P2	PP	P634007
離心機	M1	TI/HL	M210102

設備 名稱	MBR代碼	製程要求	設備 代碼
母液罐	MV1	GL	MV210102
乾燥器	D1	GL/SS，雙錐或SS，單錐	D120206

C15050794-SM2 17601之詳細製程說明

操作	SM2 17601 (1X=196)
169. 將MIBK (4-5X)裝填至R210101中	901 kg
170. 將 C15050794-K (0.99-1.01X) 裝填至R210101中	6.00 kg
171. 將MIBK (20-50 kg)裝填至R210101中	50 kg
172. 將R210101調整至20-30℃	22.9℃
173. 將35% HCl (0.80-0.92X)裝填至R210101中	171.0 kg
174. 將R210101攪拌8-16 h	16 h
175. IPC：K之殘餘(%, w/w) (Spec.≤0.15%)	K之殘餘(%,w/w)=0.01%
176. 將R210101調整至15-20℃	19.5℃
177. 將R210101混合物在≤60℃下濃縮至392-784 L	
178. 將R210101調整至20-40℃	31.9℃
179. 將丙酮(4.0-5.0X)裝填至R210101中	971 L
180. 將R210101混合物在≤60℃下濃縮至588-980 L	
181. 將R210101調整至45-55℃	45.8℃
182. 將丙酮(4.0-5.0X)裝填至R210101中	971 L
183. 將C15050794-SM2 (0.0001-0.0010X)晶種裝填至R210101中	0.150 kg
184. 將丙酮(20-50 kg)裝填至R210101中	36 kg
185. 將R210101調整至50-60℃	54.4℃
186. 將R210101攪拌0.5-1 h	1 h
187. 將R210101調整至20-40℃	35.3℃

操作	SM2 17601 (1X=196)
188. IPC：SM2之殘餘(%, w/w) (Spec.≤0.7%)，KF≤3.5%	SM2之殘餘(%,w/w)=0.2%，KF=2.9%
189. 將R210101調整至18-22℃持續3 h以上	20.6℃
190. 將R210101攪拌1-3 h	3 h
191. 在M210102中展開離心袋	
192. 將R210101材料分多次轉移至M210102中以進行離心。在離心期間，將反應器溫度維持在18-22℃並攪動	
193. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	70 kg
194. 根據步驟205之指示裝載固體	
195. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	74 kg
196. 根據步驟205之指示裝載固體	
197. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	78 kg
198. 根據步驟205之指示裝載固體	
199. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	68 kg
200. 根據步驟205之指示裝載固體	
201. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	70 kg
202. 根據步驟205之指示裝載固體	
203. 裝填丙酮(1.3-5.0X)以沖洗濕濾餅	132 kg
204. 根據步驟205之指示裝載固體	
205. 將固體裝載至內襯有雙PE袋之紙板桶中並標記材料標籤	總重量：167.60 kg
206. IPC：濕濾餅之純度% (Spec.≥98.0%)	濕濾餅之純度%=99.8%
207. IPC：SM2之殘餘(%, w/w) (Spec.: FIO)	SM2之殘餘(%, w/w)=0.1%
208. 將濕濾餅置入D120206中	
209. 將D120206調整至30-40℃	40℃
210. 使D120206在減壓下在30-40℃下乾燥3-5 h	4 h
211. 將D120206調整至40-50℃	43.3℃
212. 使D120206在減壓下在40-50℃下乾燥7-15 h	12 h

操作	SM2 17601 (1X=196)
213. IPC：KF≤7%	KF=4%
214. 將D120206調整至20-30℃	29.7℃
215. 將D120206保持1 h	
216. IPC：SM2之分析(%, w/w) (Spec.: FIO)，SM2之純度% (Spec.≥98.0%)，SM2之e.e.% (Spec. ≥95.0%)	SM2之分析(%, w/w)=92.1%，SM2之純度%=99.9%，SM2之e.e.%=99.3%
217. 計算淨重	總重量：157.25 kg

【0096】

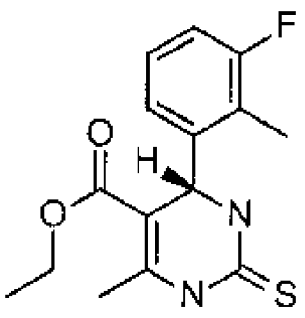
C15050794-SM2 (實例3)：

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.10 - 12.59 (m, 1 H), 9.32 - 9.78 (m, 2 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.75 - 3.76 (m, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.23 - 3.27 (m, 1 H), 3.15 - 3.18 (m, 1 H), 3.13 - 3.30 (m, 2 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.00 - 3.06 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 1 H), 1.08 (d, J=7.8 Hz, 6 H)；HRMS計算值C11 H19 N3 O3 [M+H]+：241.1426，實測值：241.1429

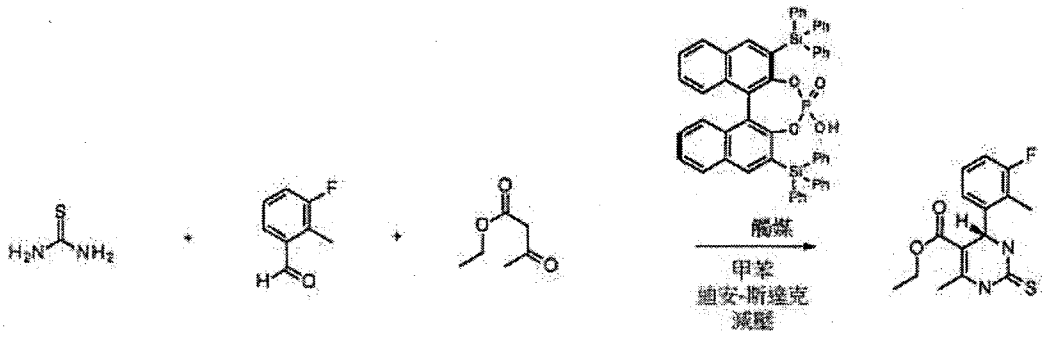
【0097】

實例4

4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯(實例4)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



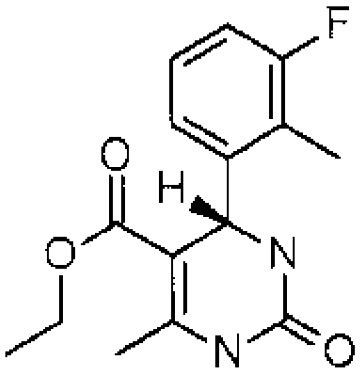
於經構形用於迪安-斯達克除水之反應器中，自硫脲(12.73 g, 167.2 mmol, 1.05 equiv.)、3-氟-2-甲基-苯甲醛(22.0 g, 159.3 mmol, 1.00 equiv.)及乙醯乙酸乙酯(24.87 g, 191.1 mmol, 1.20 equiv.)、(*R*)-磷酸氫(-)-3,3′-雙(三苯基矽基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯(1.38 g, 1.59 mmol, 0.01 equiv.)及甲苯(76.1 g)製備懸浮液。將此混合物在80℃夾套溫度下在減壓下攪拌，以達成溫和回流且經15-18 h迪安-斯達克去除在反應期間所生成之水。在反應完成後，使懸浮液冷卻至15℃且攪拌至少2 h。將晶體過濾出，用預冷卻之甲苯(26 g)洗滌且在減壓下在50℃下乾燥。分離產量為40.6 g (82%)，95%鏡像純度。1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.30 (m, 1 H), 9.56 (br d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.02 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 3.92 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 2.33 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.32 (d, J=0.5 Hz, 3 H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 3 H) HRMS計算值C15 H17 N2 O2 S [M+H]+：308.0995，實測值：308.1002

【0098】

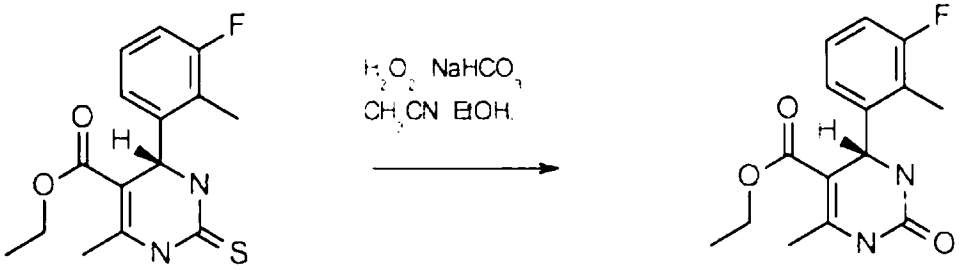
實例5

(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-側氧-3,4-二氫-1H-嘧啶-5-甲酸

乙基酯(實例5)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



將懸浮於乙腈(59.9 g)、乙醇(58.95 g)、碳酸氫鈉(32.79 g, 389.1 mmol, 4 equiv.)及水(390 g)中之(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-硫酮-3,4-二氫-1H-嘧啶-5-甲酸乙基酯(30 g, 97.3 mmol, 1.0 equiv.)在室溫下攪拌30分鐘。使懸浮液冷卻至5-10℃，且經4 h添加過氧化氫(於水中之3 wt%溶液，75.64 g，778 mmol，8 equiv.)。在此添加速率下觀察到最小之起泡。將所得懸浮液在5-10℃下攪拌15-18 h。在反應完成後，添加水(150 g)且使懸浮液升溫至25℃並再攪拌5 h。將晶體過濾出，用兩份9:1 v/v水/乙腈(總計120 mL)洗滌且在減壓下在50℃下乾燥。分離產量為25.8 g (90.8%)，分析大約為92%。保留在起始材料中所觀察到之手性純度。

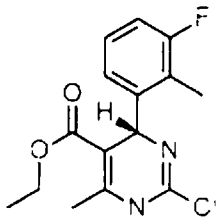
為使此材料再結晶，將粗製固體(25.8 g)溶解於MeTHF (500 mL)中，精緻過濾，且然後在減壓(夾套溫度30℃)下部分濃縮至大約300 mL。經30分鐘添加正庚烷(600 mL)，且使所得白色懸浮液冷卻至10-15℃ (內

部溫度)，過濾並乾燥。總體產率為21.4 g (75.3%)，分析大約為100%。手性純度未改變。1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.20 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 5.42 (d, J=2.6Hz, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 2.30 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 2.29 (d, J=0.6 Hz, 3 H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3 H)；HRMS計算值C15 H17 N2 O3 [M+H]+：239.1296，實測值：293.1301

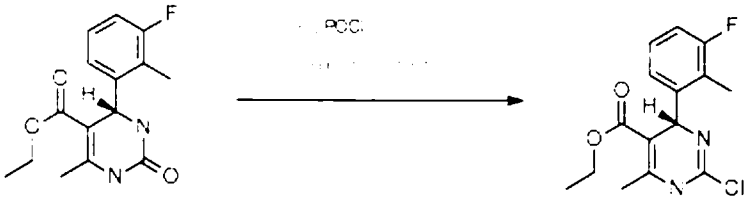
【0099】

實例6

(4S)-2-氯-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯(實例6)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



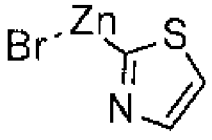
將(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-側氧-3,4-二氫-1H-嘧啶-5-甲酸乙基酯(20 g, 68.4 mmol, 1.0 equiv.，分析最小值92%)懸浮於甲苯(43.2 g)及磷醯氯(34.47 g, 205.3 mmol, 3.0 eqiv.)中。使用額外甲苯(8.7 g)來沖洗加料漏斗。將白色懸浮液加熱至100℃(內部溫度)，且在大約15分鐘後獲得黃色溶液，其最終變成紅色溶液。將反應攪拌24 h，且然後用甲苯(51.9 g)稀釋並冷卻至0℃。在0℃下經60 min將此溶液投用至含有甲苯

(51.9 g)及K_2HPO_4 (5% w/w水溶液，60.0 g)之劇烈攪拌混合物之第二容器中。將淬滅容器維持在15℃以下(內部溫度)，且藉由可變速率共投用KOH (48% w/w水溶液，230.3 g)將pH維持在7.0-8.5範圍內。KOH溶液之添加速率繼續超過反應混合物投用，以維持pH範圍(最終pH為大約7.8)。使所得雙相混合物升溫至23℃(夾套溫度)並攪拌1 h。去除下部水層，且將有機層用K_2HPO_4 (5% w/w水溶液，總計200 g)洗滌兩次。精緻過濾有機溶液，且用甲苯(17.3 g)沖洗過濾器。在維持25℃(夾套溫度)的同時將甲苯溶液在減壓下蒸餾，更換新鮮甲苯直至無水為止，且達成200 mL之最終體積。直接使用(4S)-2-氯-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯於甲苯中之此0.34 M溶液(未經校正用於分析)。1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.81 - 10.33 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 1 H), 7.05 (t,J=9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d,J=7.7 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 3.91 (d,J=7.1 Hz, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 6 H), 0.98 (t,J=7.1 Hz, 3 H)；HRMS計算值C15 H16 Cl F N2 O2 [M+H]+：310.0898，實測值：310.0884

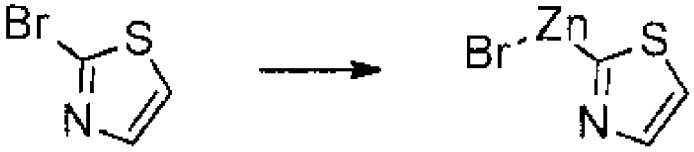
【0100】

實例7

溴(噻唑-2-基)鋅於THF中之溶液(實例7)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



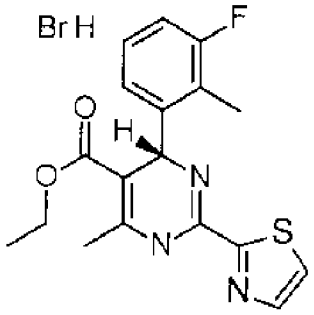
在惰性氣氛下，向含有THF (200 mL)之反應器中裝填鋅(21.9 g, 335

mmol, 1,1 equiv.)，且用額外之THF (50 mL)沖洗添加埠。在23℃(內部溫度)劇烈攪拌下，經大約25分鐘緩慢添加TMSCl (1.7 g, 15.2 mmol, 0.05 equiv.)，且用THF (10 mL)沖洗添加線。繼續劇烈攪拌30分鐘，且然後經2 h添加2-溴噻唑(50 g, 304.8 mmol, 1.0 equiv.)，並用THF (10 mL)沖洗添加線。繼續攪拌，且針對2-溴噻唑起始材料之完全消耗藉由GC分析監測反應。若需要，則將反應加熱至回流以完成轉化。可在環境溫度下在惰性氣氛下過濾溴(噻唑-2-基)鋅於THF中之溶液以去除殘餘鋅，或不經過濾直接使用。藉由添加THF調整體積以達成305 mL之最終體積，得到1 M原液，其在惰性氣氛下儲存時在室溫下穩定。

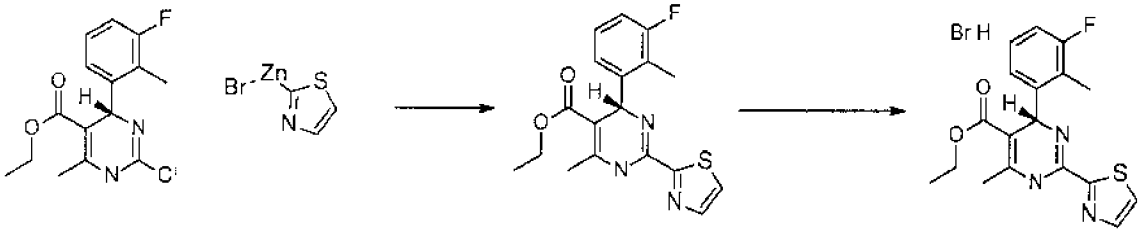
【0101】

實例8

(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯氫溴酸鹽(實例8)之製備：



標題化合物係根據以下方案來製備：



在惰性氣氛下向反應器中裝填(4S)-2-氯-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯(21.26 g, 68.41 mmol, 1.0 equiv.)於甲苯中

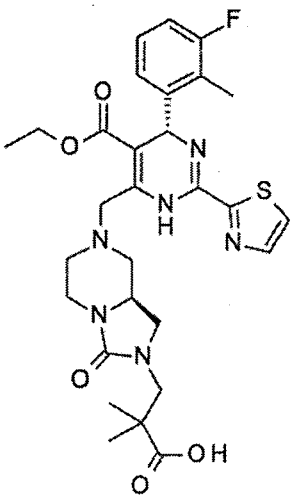
之溶液(0.36 M溶液，200 mL總體積)，且然後裝填一部分溴(噻唑-2-基)鋅於THF中之1 M溶液(6.8 mL, 0.1 equiv.)，且然後添加呈固體形式之觸媒二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)吖喔]鈀(II) (1.03 g, 1.4 mmol, 0.02 equiv.)，用THF (8.9 g)沖洗添加埠。將所獲得之紅色溶液加熱至70℃(內部溫度)。經由輸注幫浦經2 h添加溴(噻唑-2-基)鋅於THF中之1 M溶液之剩餘部分(130 mL, 1.9 equiv.)，且用THF (8.9 g)沖洗添加線。將反應再攪拌1 h，此時反應通常已完成。藉由冷卻至23℃(夾套溫度)迅速地對反應進行後處理，且然後用檸檬酸水溶液(13.14 g檸檬酸溶解於100 g水中)洗滌，之後用水洗滌兩次(總計200 mL)。在減壓下將有機溶液部分地濃縮至60 mL之體積且然後添加乙腈(157.2 g)，且再一次將反應混合物濃縮至60 mL。添加乙腈(125.8 g)，精緻過濾所得混合物。使經過濾之乙腈溶液升溫至65℃，且然後添加HBr水溶液(11.53 g，於水中之48% w/w溶液，68.4 mmol，1.0 equiv.)。藉由在減壓(75-85℃夾套溫度)下蒸餾，用乙腈更換溶劑來去除水。將反應濃縮至最小體積(大約40 mL)，且然後經20分鐘添加甲苯(100 mL) (夾套溫度85℃)。將所得漿液攪拌1 h，然後經3 h冷卻至0℃，攪拌1 h且藉由過濾分離灰白色至褐色之固體。將固體用三份5:1甲苯:乙腈(40 mL總體積)洗滌，然後在50℃下在減壓下乾燥，以提供18.78 g (67.7%產率，兩步)之標題化合物。(注意：產率針對(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-硫酮-3,4-二氫-1H-嘧啶-5-甲酸乙基酯起始材料之92%分析進行校正)。1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18 - 12.25 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H),7.08 - 7.15 (m, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 3.85 - 4.05 (m, 2 H), 2.49 (m, 3 H), 2.43 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 1.04 (t, J=7.1 Hz, 3 H)；HRMS計算值

C18 H18 F N3 O2 S [M+H]+：360.1177，實測值：360.1181

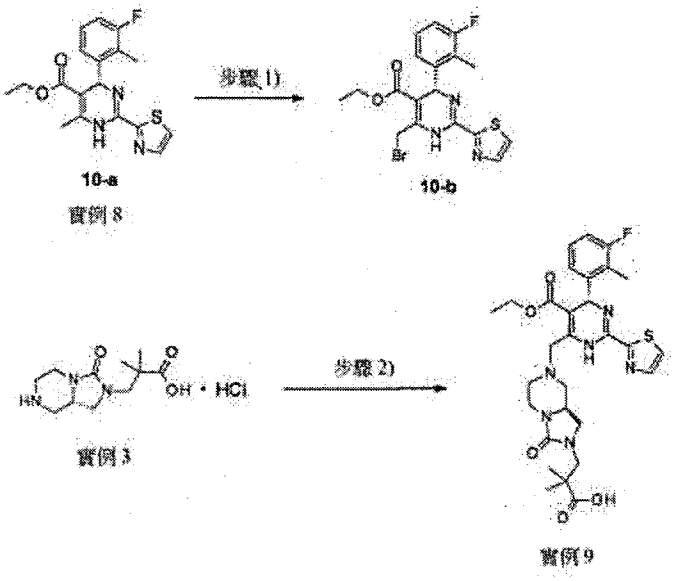
【0102】

實例9

3-[(8aS)-7-[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啡-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(實例9)之製備



標題化合物係根據以下方案來製備：



步驟1) (4S)-6-(溴甲基)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯(化合物10-b)之製備：

向配備有機械攪拌器、溫度計及氮鼓泡器之10 L燒瓶中裝填來自步驟1)之(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯(706 mmol，**化合物10-a**)於DCM (4.0 L)中之溶液。向加熱至32℃-37℃之反應混合物中分多次添加NBS (125.6 g, 706 mmol)，同時將溫度維持在35℃-40℃。0.5小時後，將另一批NBS (12.6 g, 70.6 mmol)添加至反應混合物，藉由HPLC仔細監測，直至轉化>95%為止。使所得**化合物10-b**之溶液冷卻至10-20℃且直接用於下一步驟。MS m/e = 436.1/438.0 $[M+H]^+$。

步驟2) 3-[(8aS)-7-[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡咔-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(實例9)之製備：

向配備有機械攪拌器、溫度計及氮鼓泡器之10 L燒瓶中裝填來自最後一步之(4S)-6-(溴甲基)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙基酯於DCM中之溶液。向冷卻至10-20℃之反應混合物中添加3-[(8aS)-3-側氧-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡咔-2-基]-2,2-二甲基-丙酸鹽酸鹽(193 g，635 mmol，純度：91.6 wt%，**實例3**)，且隨後在低於25℃下分多次添加於DCM (350 mL)中之三乙醇胺(329 g, 2.33 mol)。將反應混合物在20℃-30℃下攪拌16小時。然後向所得反應混合物中添加水(1.25 L)，且使用H_3PO_4 (85 wt%)將水層調整至pH =3-4。在相分離後，用酸性水(1.25 L，H_3PO_4溶液，pH=2-3)洗滌有機相。在相分離後，將有機相用H_3PO_4水溶液(35 wt%, 1980 g)萃取一次且用H_3PO_4水溶液(35 wt%, 990 g)萃取一次。用DCM (500 mL)萃取合併之水層。向冷卻至0℃-10℃之水層中添加DCM (2.0 L)。然後利用NaOH水溶液(50 wt%, 770 g)將水層調整

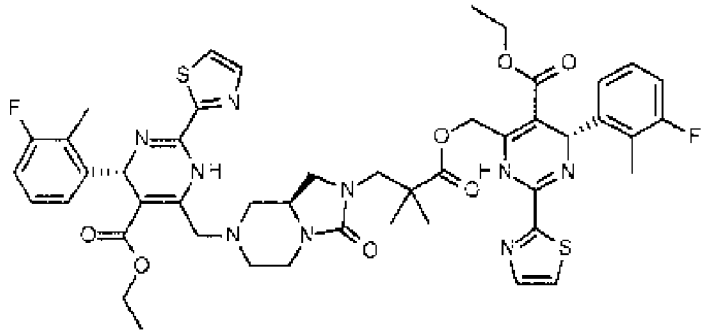
至pH=3-4。在相分離後，用水(1.5 L)洗滌有機相並經由矽藻土(25 g)過濾，且然後在真空中濃縮至約500 mL。用乙醇(500 mL)稀釋殘餘物且在真空中濃縮至約500 mL，且將此製程再重複一次。然後再次用乙醇(1700 mL)稀釋殘餘物且加熱至70-80℃，直至所有固體均溶解為止。經由加料漏斗將水(2.20 L)添加至前述溶液，同時將內部溫度維持在60℃與78℃之間。然後經2小時使反應混合物冷卻至55℃且維持50℃-55℃達1小時，然後經3小時冷卻至25℃且在25℃下再攪拌1小時。藉由過濾收集固體並用乙醇/水(v/v=1/1, 250 g)洗滌。使濕濾餅於真空烘箱(45℃-55℃/約0.1 Mpa，氮吹掃)中乾燥35小時，得到呈淺黃色固體之產物**實例9** (260.0 g，純度：99.1%，手性純度：99.8%，產率：61.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}) δ 12.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.89 (s, 1H),3.87-4.00 (m, 4H), 3.62-3.73(m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.27 (d, *J*=14.0Hz, 1H), 3.16 (d, *J*=14.0Hz, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.45 (t, *J*=1.6 Hz, 3H), 2.15 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 1.03-1.08 (m, 9H)；MS m/e = 599.6 $[M+H]^{+}$。

【0103】

實例10

步驟l)之酸-鹼後處理中之H_3PO_4濃度及當量篩選

步驟l)之酸-鹼後處理中的H_3PO_4之量至關重要且經精心設計以獲得最大API回收及最少雜質。根據**表1**篩選**實例9**之步驟2)中的H_3PO_4之濃度及當量。主要雜質係下文所示之**雜質2**。



雜質2

在首次H_3PO_4溶液洗滌(pH=3-4及pH=2-3)之後，有機層中之純度為產物/雜質2($Rt_{(雜質)}$ = 19.4 min) = 71.9/1.38 (峰面積%)，測試各種H_3PO_4濃度及當量之其他萃取之所選實例且其示於**表1**中。

表1. H_3PO_4濃度及當量篩選

H_3PO_4之濃度及當量	**水層純度 (峰面積%) 產物/雜質2**	**有機層純度 (峰面積%) 產物/雜質2**
30 wt% H_3PO_4 20 eq.	95.2/0.0	14.0/4.6
35 wt% H_3PO_4 10 eq.	92.6/0.0	10.8/4.7
35 wt% H_3PO_4 15 eq.	93.7/0.1	5.4/5.0
35 wt% H_3PO_4 20 eq.	93.9/0.1	4.0/5.0
40 wt% H_3PO_4 20 eq.	92.3/0.5	3.9/3.9
45 wt% H_3PO_4 20 eq.	90.7/1.3	4.9/1.3

利用**表2**中所示之以下HPLC參數測試上述研究。

表2. HPLC參數

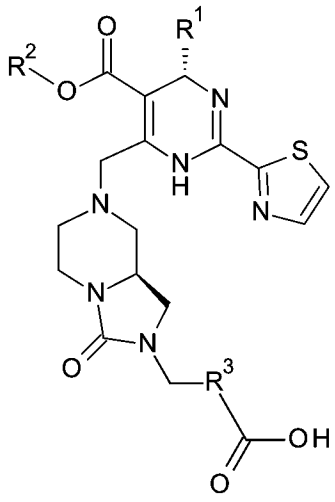
儀器	具有DAD檢測器之Agilent 1260 HPLC系統
管柱	Waters Xbridge C8 (4.6×150 mm×3.5 μm)
烘箱溫度	30℃
移動相	A：於水中之0.12% TFA B：於ACN中之0.12% TFA
梯度程式	時間(min) A% B% 0.00 80 20 15.00 50 50 20.00 10 90 25.00 10 90 25.01 80 20 30.00 80 20
流速	1.0 mL/min
檢測器	UV 299 nm
標稱濃度	0.5 mg/mL
稀釋劑	ACN :水= 1 : 1
注射體積	10 μL
運行時間	30 min

根據表1中所示之結果，步驟m)之酸-鹼後處理中的H_3PO_4之量與API之回收及雜質之量直接相關。因此，H_3PO_4之特定濃度為35 wt%至40 wt%及式(XVIII)化合物之10-15當量。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物之方法，



(I)，

其中

R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；

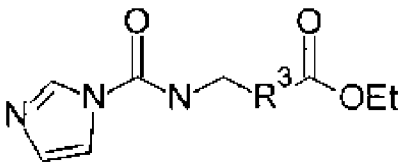
R^2係C_{1-6}烷基；

R^3係-C_xH_{2x}-；

x係1、2、3、4、5、6或7；

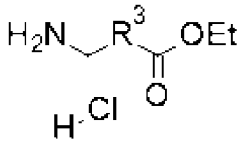
該方法包含以下步驟：

步驟a)形成化合物(III)，



(III)，

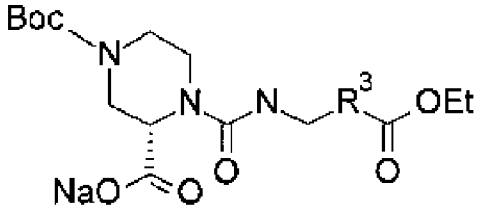
其係經由化合物(II)與1,1’-羰基二咪唑之反應來實施



(II)，

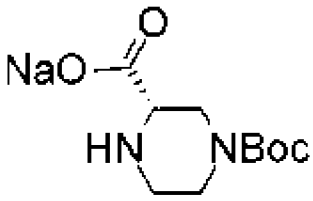
其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

步驟b)形成脲(V)



(V)，

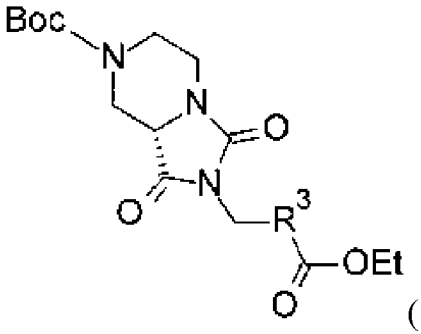
其係經由化合物(III)與化合物(IV)之加成反應來實施



(IV)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

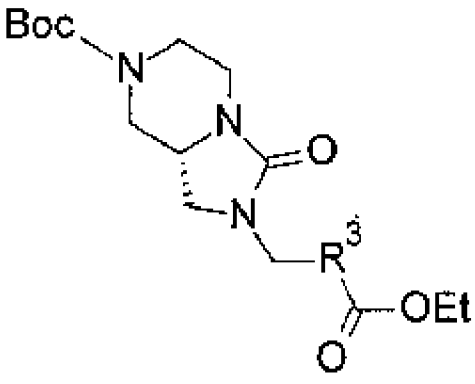
步驟c)經由脲(V)之環化反應形成式(VI)之乙內醯脲，



(VI)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

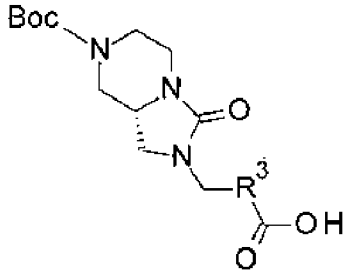
步驟d)經由選擇性還原該式(VI)化合物形成式(VIII)之脲，



(VIII)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

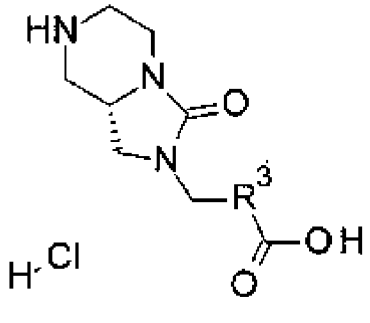
步驟e)及f)經由水解該式(VIII)化合物形成式(IX)化合物，



(IX)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

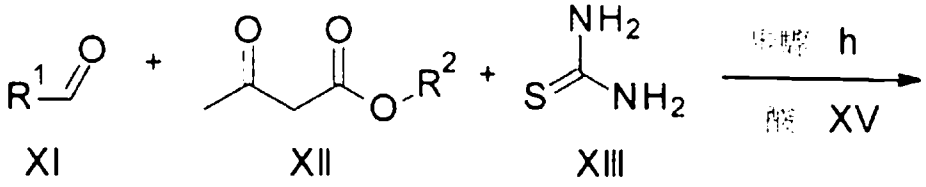
步驟g)藉由使該式(IX)化合物去保護形成式(X')化合物，

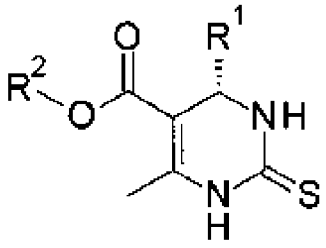


(X')，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

步驟h)在酸(XV)存在下經由化合物(XI)、(XII)及(XIII)之反應形成式(XIV)化合物，

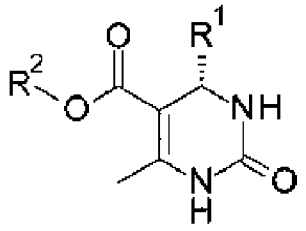




(XIV)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

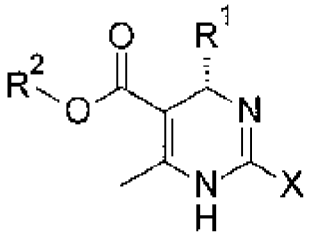
步驟i)形成式(XVI)化合物，



(XVI)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

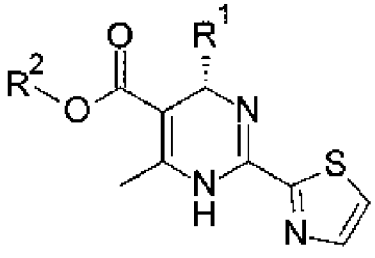
步驟j)形成式(XVII)化合物，



(XVII)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；X係鹵素；

步驟k)形成式(XVIII)化合物，

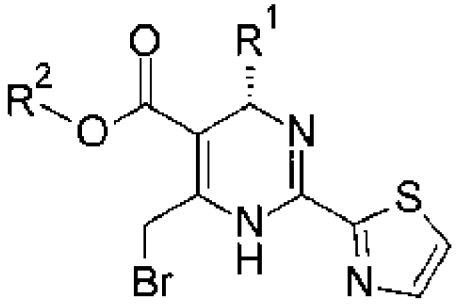


(XVIII)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素

及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

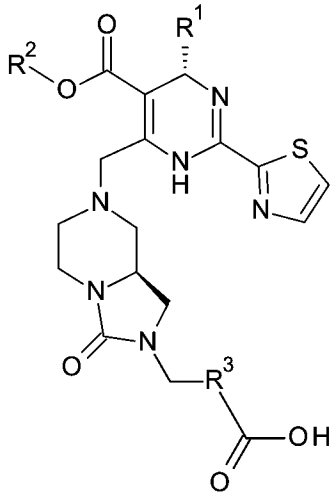
步驟l)經由式(XVIII)化合物之溴化反應形成式(XIX)化合物，



(XIX)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；

步驟m)經由式(XIX)化合物與式(X')化合物之取代反應形成式(I)化合物，



(I)，

其中R^1係苯基，其未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基之取代基取代；R^2係C_{1-6}烷基；R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7。

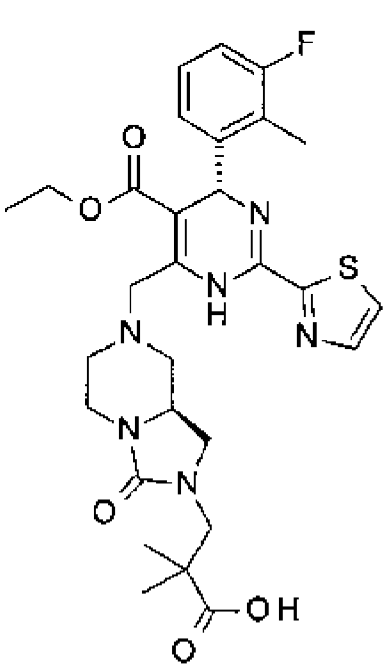
【請求項2】

如請求項1之方法，其中R^1係氯氟苯基、甲基氯苯基或氟甲基苯基；R^2係甲基或乙基；R^3係二甲基乙基；或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構

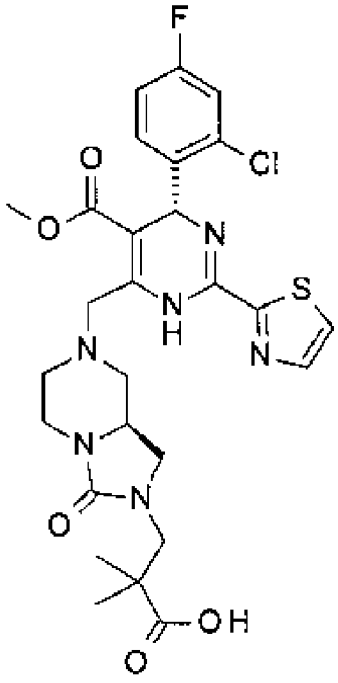
物。

【請求項3】

如請求項1之方法，其用於合成



或

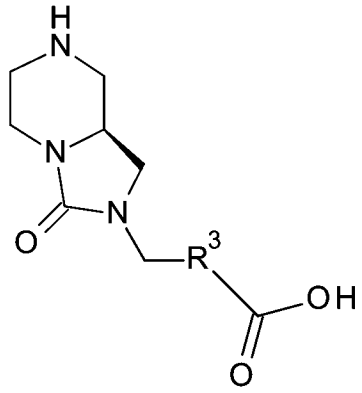


；

或其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物。

【請求項4】

一種製備式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之方法，



(X)，

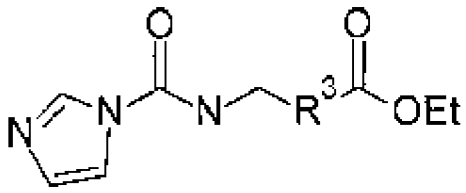
其中

R^3係-C_xH_{2x}-；

x係1、2、3、4、5、6或7；

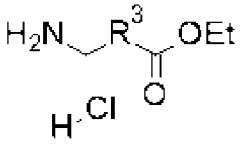
該方法包含以下步驟：

步驟a)形成化合物(III)，



(III)，

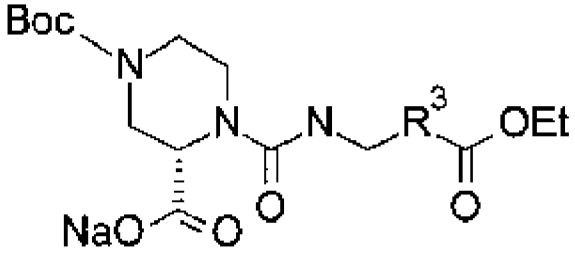
其係經由化合物(II)與1,1'-羰基二咪唑之反應來實施



(II)

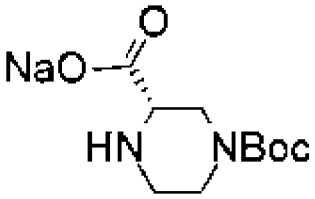
其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

步驟b)形成脲(V)



(V)

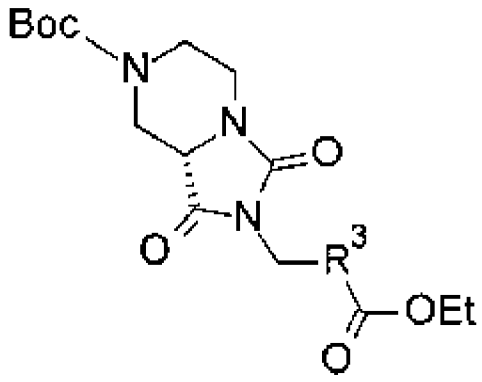
其係經由化合物(III)與化合物(IV)之加成反應來實施



(IV)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

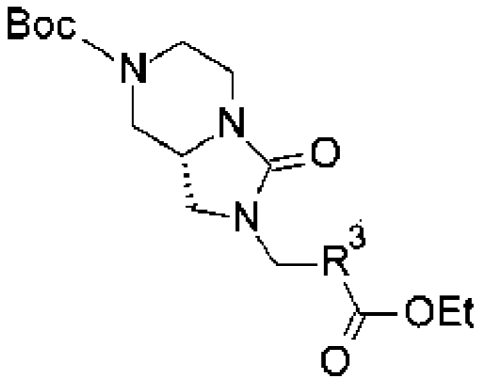
步驟c)經由脲(V)之環化反應形成式(VI)之乙內醯脲，



(VI)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；

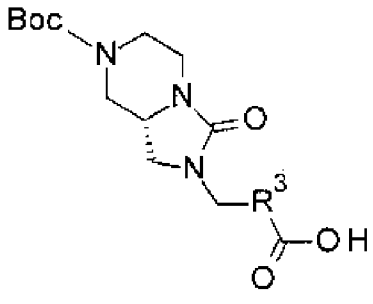
步驟d)經由選擇性還原該式(VI)化合物形成式(VIII)之脲，



(VIII)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

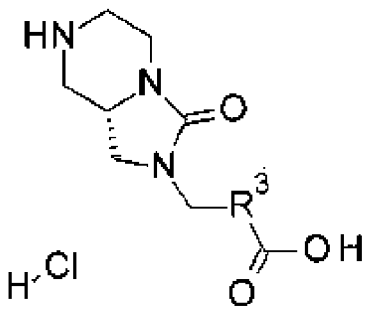
步驟e)及f)經由水解該式(VIII)化合物形成式(IX)化合物，



(IX)，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7；R係C_{1-6}烷基；

步驟g)藉由使該式(IX)化合物去保護形成式(X')化合物，



(X')，

其中R^3係-C_xH_{2x}-；x係1、2、3、4、5、6或7。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中R^3係二甲基乙基。

【請求項6】

如請求項4之方法，其中化合物(X)係呈其醫藥上可接受之鹽或非鏡像異構物之形式。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中步驟a)中化合物(III)之該形成係在鹼存在下於溶劑中進行，其中該溶劑係選自2-MeTHF、THF、IPAc、EA、DCM、DMF、甲苯及茴香醚。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該鹼係選自Na_2CO_3、NaOtPent、$NaHCO_3$、K_2CO_3、Na_3PO_4、K_3PO_4及三乙胺(TEA)。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之方法，其中步驟c)中該式(VI)之乙內醯脲之該形成係在酸存在下於有機溶劑中進行，其中該溶劑係選自2-MeTHF、IPAc、EA、甲苯、DCM、茴香醚及DMF。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該酸係選自三氟化硼合乙醚、磷酸、硫酸、

氯磺酸、三氟乙酸、HBr、HCl、$AlCl_3$、$TiCl_4$、$SnCl_4$、$ZrCl_4$、TMSOTf、特戊醯氯、氯甲酸異丁基酯及草醯氯。

【請求項11】

如請求項1至6中任一項之方法，其中步驟d)中該式(VIII)之脲之該形成係在催化性路易斯酸(Lewis acid)及還原劑存在下進行，其中該催化性路易斯酸係選自$InCl_3$、YCl_3、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、TMSCl、$TiCl_4$、$ZrCl_4$、$AlCl_3$、BF_3·THF及BF_3·Et_2O。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該還原劑係選自氫化鋁鋰、二氫-雙-(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、硼烷二甲基硫醚、苯基矽烷、硼烷、硼烷二甲基硫醚複合物及硼烷四氫呋喃複合物。

【請求項13】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該式(IX)化合物係在選自以下之溶劑存在下合成：THF、MeTHF、TBME、甲苯、茴香醚、異丙醇、甲醇及乙醇以及其與水之混合物。

【請求項14】

如請求項1至6中任一項之方法，其中步驟g)中該式(X')化合物之該形成係在HCl存在下於溶劑中進行。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該溶劑係選自DCM、甲苯、二噁烷、EtOAc、IPAc、IPA、1-丙醇、丙酮、MIBK及MIBK與丙酮之混合溶劑。

【請求項16】

如請求項1至3中任一項之方法，其中步驟h)中該式(XV)之酸係選自由以下組成之群：(R)-磷酸氫3,3′-雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(S)-磷酸氫3,3′-雙(2,4,6-三異丙基苯基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-3,3′-雙(三苯基矽基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-VAPOL酯、(+)-CSA及(S)-磷酸氫(+)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯、(R)-磷酸氫(-)-1,1’-聯萘基-2,2’-二基酯。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中步驟h)中該式(XV)之酸係(R)-磷酸氫(-)-3,3′-雙(三苯基矽基)-1,1′-聯萘基-2,2′-二基酯。